

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**№ 2**  
март 2009

Терапия ожирения

Диабетическая и алкогольная невропатии

Лечение микрососудистых осложнений СД 2

**Тема номера:**

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ**

# Контроль над диабетом в Ваших руках<sup>1</sup>



СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ<sup>2</sup>

## Амарил<sup>®</sup>

глимепирид

**Достижение цели лечения сахарного диабета  
при сохранении функции бета-клеток<sup>2</sup>**

1. Schade DS, Jovanovic J, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol. 1998; 36:636-641.  
2. Muller G, Satoh Y, Geisen K. Extrapancreatic effects of sulfonylureas — a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28 Suppl:S115-37.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

  
**sanofi aventis**  
Групп  
Главное — здоровье

RU1109.01.01.



# XVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2009 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Министерство образования и науки Российской Федерации

Российская академия наук

Российская академия медицинских наук

Российская медицинская академия последиplomного образования

Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека. Совершенствование формулярной системы ■ Новые болезни. Диагностика и высокотехнологичная помощь ■ Сахарный диабет и его осложнения — проблема XXI века ■ Современные подходы к лечению тревожных расстройств у пациентов в общемедицинской практике ■ Новейшие технологии в охране здоровья матери и ребенка ■ Безопасность и эффективность применения лекарственных средств в педиатрии ■ Особенности терапии больных пожилого возраста ■ Восстановительное лечение в клинической практике ■ Новые научные направления исследований российских ученых в области медицины, фармации и медицинских биотехнологий ■ Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология ■ Информационные технологии в непрерывном образовании врача XXI века

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04; (499) 261-22-09

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [rnk-publish@intellin.ru](mailto:rnk-publish@intellin.ru) (тезисы)

[rnk-trud@intellin.ru](mailto:rnk-trud@intellin.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[rnk-stend@intellin.ru](mailto:rnk-stend@intellin.ru) (заявки на участие в выставке)

Сайт: <http://www.medlife.ru> (информация по Конгрессу)

Адрес для переписки: 111395, Москва, а/я №15 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



## К Конгрессу готовится X выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (далее Руководство).

Текст Руководства структурирован в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и содержит обновленные сведения по рациональному использованию лекарственных средств, основанные на экспертном мнении ведущих специалистов различных областей медицины. Практически во всех главах отражены данные доказательной медицины, что позволит врачу принимать правильное и обоснованное решение по выбору лекарственных средств (ЛС). В приложениях изложены сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их применения при беременности, кормлении грудью, а также данные о влиянии ЛС на выделительную и гепатолиенальную системы.

Список ЛС, включенных в X выпуск Руководства, уточнен в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств» по состоянию на ноябрь 2008 г. Для удобства практической работы в Руководстве отмечены ЛС, внесенные в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» и

«Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи». Информация, представленная в Руководстве, независима от производителей лекарственных средств.

Все главы Руководства содержат ссылки на Интернет-ресурсы российских НИИ, учреждений, клиник и кафедр, общественных научных организаций/ассоциаций, англоязычных европейских/американских ассоциаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Рациональное назначение ЛС Р это наиболее действенный путь оказания качественной медицинской помощи населению. Уникальный характер издания определяет широкий круг читательской аудитории и врачи различных специальностей, организаторы здравоохранения, провизоры, преподаватели и студенты медицинских вузов.

По вопросам приобретения Руководства обращаться по адресу:

111395, г. Москва, а/я 215, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: [rnk-stend@intellin.ru](mailto:rnk-stend@intellin.ru)

Форма заявки на приобретение и квитанция на сайте <http://www.medlife.ru>

**Миссия журнала.** Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



### Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний сахарного диабета, щитовидной железы, метаболического синдрома, остеопороза. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости в области эндокринологии и пограничных областей – кардиологии, неврологии, ревматологии, гинекологии.

### Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества.

### Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Кликономический анализ медицинских вмешательств. Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

### Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики. Практические школы и лекции для лечащих врачей. Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

### Форум

(календарь медицинских мероприятий) Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования. Зарубежные новости медицины.

### Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

### Основные рубрики журнала ЭФ

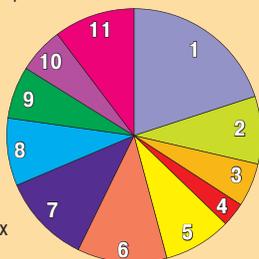
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

### СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям.
- **Прямая адресная доставка** эндокринологам, диabetологам, ревматологам, кардиологам, гинекологам, неврологам, терапевтам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска, Хабаровска с использованием адресных баз главных эндокринологов и диabetологов, ревматологов, кардиологов, гинекологов. **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также в альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Рассылка по домашним адресам врачей** (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкеты бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов общественных ассоциаций** и профессиональных объединений (Всероссийские и региональные ассоциации эндокринологов и диabetологов, учебно-консультационные центры международной программы «Диабет», общественные диabetические организации в 56 регионах России).
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.
- **Электронная рассылка дайджестов журнала врачам**, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в эндокринологии».

### Структура распространения журнала

- 1 3500 экз. – эндокринологи, диabetологи
- 2 1500 экз. – ЛПУ эндокринологического профиля
- 3 1000 экз. – учебно-консультативные центры международной программы «Диабет»
- 4 500 экз. – участники движения «Веймарская инициатива»
- 5 1500 экз. – общественные диabetические организации России
- 6 2000 экз. – терапевты, врачи общей практики
- 7 2000 экз. – кардиологи
- 8 1500 экз. – гинекологи
- 9 1200 экз. – ревматологи
- 10 1000 экз. – неврологи
- 11 1800 экз. – распространение на выставках, конференциях, курсах повышения квалификации, постоянно действующих семинарах для эндокринологов



### Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

- ◆ Сахарный диабет
- ◆ Осложнения сахарного диабета
- ◆ Метаболический синдром
- ◆ Гипотиреоз
- ◆ Синдром тиреотоксикоза
- ◆ Йододефицитные заболевания
- ◆ Эндокринная офтальмопатия
- ◆ Гиперпролактинемия
- ◆ Гипопитуитаризм
- ◆ Несахарный диабет
- ◆ Синдром патологического гиперкортицизма
- ◆ Задержка полового развития
- ◆ Полигланулярная гиперфункция
- ◆ Ожирение
- ◆ Остеопороз
- ◆ Синдром поликистозных яичников
- ◆ Гипофункция яичников
- ◆ Регуляторные нарушения половой функции у мужчин
- ◆ Детская эндокринология



# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

менеджер проекта **Г. Манукян**  
руководитель проекта **А. Синичкин**  
(e-mail: sinmed@mail.ru)

№2 март 2009

## Редакционный совет

**А.М. Мкртумян**,  
научный редактор журнала (Москва)  
**М.Б. Анциферов** (Москва)  
**И.А. Бондарь** (Новосибирск)  
**Г. Р. Галстян** (Москва)  
**С.В. Догадин** (Красноярск)  
**В.С. Задионченко** (Москва)  
**О.М. Лесняк** (Екатеринбург)  
**Е.Л. Насонов** (Москва)  
**А.А. Нелаева** (Тюмень)  
**В.А. Петеркова** (Москва)  
**Н.А. Петунина** (Москва)  
**О.М. Смирнова** (Москва)  
**В.П. Сметник** (Москва)  
**В.А. Терещенко** (Москва)  
**М.В. Шестакова** (Москва)  
**Ю.Ш. Халимов** (Санкт-Петербург)

## Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**  
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающий редактор **В. Павлова**

ответственный секретарь редакции **О. Разговорова**  
(e-mail: editor@webmed.ru)

арт-директор **Д. Иллин**  
дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Ю. Морозова**  
набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**  
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

## Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515  
Тел. (495) 234-07-34  
www.webmed.ru

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается  
только с письменного разрешения редакции  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: диабетическая нефропатия

**С.А. Мартынов, М.В. Шестакова**  
Перспективы в лечении анемии у больных диабетической нефропатией **6**

### терапия сахарного диабета

**Е.В. Бирюкова**  
Лечение сахарного диабета 2 типа – новое понимание проблемы (консенсус ADA/EASD, 2008) **10**

### осложнения сахарного диабета

**А.М. Мкртумян**  
Трайкор – эффективное средство в предупреждении и лечении  
микрососудистых осложнений сахарного диабета типа 2 **16**

### метаболический синдром

**М.А. Берковская, С.А. Бутрова**  
Сибутрамин (Меридиа®) в лечении ожирения **22**

### стандарты лечения

**А.В. Зилов**  
Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2 **28**

### клинические исследования

**Л.В. Недосугова**  
Значение антиоксидантов в комплексной терапии сахарного диабета типа 2: роль дигидрокверцетина **34**

### лекции для врачей

**Е.В. Бирюкова**  
Миметики инкретинов в лечении сахарного диабета типа 2 **40**

### форум (конференции, выставки, семинары)

Диабетическая и алкогольная невропатии **46**

### опыт регионов

«Диетические продукты для диабетиков в Бурятии найти не так просто».  
Интервью с главным внештатным эндокринологом  
Министерства здравоохранения Республики Бурятия Натальей Айдаевой **54**

## Диабет увеличивает вдвое риск послеродовой депрессии

**П**о данным исследования, опубликованного в «Журнале Американской медицинской ассоциации» (JAMA), беременные и недавно родившие женщины, страдающие сахарным диабетом, имеют вдвое больший риск послеродовой депрессии, чем здоровые женщины.

«Ежегодно послеродовая депрессия поражает 10-12% женщин, ставших мамами. Это очень серьезное заболевание, последствия которого ощущаются не только самими женщинами, но и их детьми и другими близкими людьми еще долгое время», – объясняет автор исследования Katy Backes Kozhimannil из Гарвардской медицинской школы в Бостоне (США).

Предыдущие исследования показали, что больные сахарным диабетом в целом в большей степени подвержены депрессии. «Но наше исследование впервые обратило внимание на взаимосвязь сахарного диабета и депрессии в контексте беременности, родов и материнства», – отмечает Katy Backes Kozhimannil. В ходе исследования ученые рассмотрели данные более 11 000 женщин, обращавшихся к врачам в рамках программы Медикэйд по штату Нью-Джерси с июля 2004 г. по сентябрь 2006 г. Данные охватывали период от 6 мес. до родов до года после родов. Риск послеродовой депрессии оказался

вдвое больше у женщин, страдающих сахарным диабетом любого типа, в том числе особой формой сахарного диабета, развивающейся во время беременности. По мнению Kozhimannil, главное в этом исследовании то, что оно установило новый фактор риска послеродовой депрессии. Это поможет врачам вовремя выявлять женщин с повышенным риском послеродовой депрессии, которую в настоящее время часто диагностируют слишком поздно и лечат не достаточно эффективно.

Послеродовая депрессия страшна тем, что глубоко подавленные, отчаявшиеся женщины в этом состоянии могут пойти на самоубийство, причинить вред или допустить жестокое обращение со своими недавно родившимися детьми. Риск послеродовой депрессии повышается при наличии эпизодов депрессии в анамнезе, у женщин с низкой самооценкой, тяжелым течением беременности и недостатком понимания и принятия со стороны близких и родственников. «Важно вовремя оказать поддержку женщинам из группы высокого риска, – говорит автор исследования, – к счастью, и сахарный диабет, и послеродовая депрессия вполне поддаются лечению».

Источник: Сольвей Фарма

## Новое израильское открытие приближает прорыв в лечении диабета

**И**зраильская медицина уделяет огромное внимание исследованиям, связанным с лечением сахарного диабета у взрослых и детей. По данным ВОЗ, сегодня в мире насчитывается 180 млн больных сахарным диабетом, а к 2030 г. это число возрастет более чем вдвое.

Доктор Эли Льюис из израильского университета им. Бен-Гуриона совместно со специалистами из Гарвардского, Стэнфордского, Колумбийского и университета Колорадо открыли новый метод трансплантации здоровых инсулин-продуцирующих бета-клеток в диабетическую поджелудочную железу. Метод находится в процессе разработки. Таким образом, появилась серьезная надежда на радикальное излечение этого заболевания.

Источник: [www.bestmedisrael.com](http://www.bestmedisrael.com)

## Инсулин может защитить от болезни Альцгеймера

**И**нсулин может замедлить или предотвратить потерю памяти, вызванную болезнью Альцгеймера, считают организаторы недавно закончившегося исследования. Группа специалистов из Северо-западного университета (Иллинойс, США) обнаружила, что инсулин служит щитом, предотвращающим воздействие специфических белковых отложений (амилоидных бляшек) на ткани головного мозга, которые отвечают за функцию памяти. Во время проводимого ими исследования инсулин и розиглитазон (препарат для лечения диабета второго типа) использовались как средства, защищающие нейроны гиппокампа (один из мозговых центров, отвечающих за память) от бета-амилоида, который, предположительно, может блокировать связи между нейронами, необходимые для работы памяти.

По мнению одного из исследователей Вильяма Клейна, это открытие может стать началом нового метода лечения болезни Альцгеймера. Но ученые обращают внимание на то, что организм человека с возрастом теряет чувствительность к инсулину и это может заметно снизить эффективность терапии.

Стоит отметить, что множество специалистов ранее уже указывало на связь между диабетом и болезнью Альцгеймера. Некоторые ученые даже считают болезнь Альцгеймера формой диабета.

Источник: [www.piluli.kharkov.ua](http://www.piluli.kharkov.ua)

## Novo Nordisk рассчитывает на увеличение продаж инсулина в России

**Л**идер фармпроизводителей из Дании фармацевтическая компания Novo Nordisk собирается существенно увеличить продажи инсулина в Россию. Это будет второй пик продаж по аналогии с ростом оборота датского инсулина в последние годы в Китае.

Как заявил Reuters исполнительный директор компании Novo Nordisk Ларс Соренсен, вполне можно предположить существенный рост объема продаж в России, который может составить более 20%. Причиной этого руководитель назвал увеличение расходов на здравоохранение и улучшение диагностики сахарного диабета второго типа. Ранее и в Китае, и в России миллионы людей

не знали о том, что больны. «В обеих странах мы видим схожую картину – регистрируется все больше случаев сахарного диабета, – заявил г-н Соренсен, – число новых пациентов резко возрастает. В результате объем продаж компании в Китае увеличился на 30%, аналогичная картина складывается и в России».

По прогнозам Российской диабетической ассоциации (РДА), к 2015 году количество больных в России может превысить 10 млн человек, хотя в 2007 году было зарегистрировано 7,8 млн человек. В РДА считают, что еще примерно 5 млн человек не знают о своем заболевании.

Источник: Gzt.ru

## Три минуты физических упражнений в день могут послужить профилактикой диабета

**М**едики вновь убеждают уделить хотя бы немного времени для ежедневной зарядки: врачи утверждают, что всего лишь 3-минутная физическая активность оказывает существенное влияние на способность организма регулировать сахар в крови.

Эндокринологи Heriot-Watt University Edinburgh (Шотландия) установили, что короткие, но интенсивные физические упражнения каждый день являются лучшим способом снизить риск развития диабета. Положительные эффекты мышечных упражнений, каждого продолжительностью около 30 с, заключались в резком улучшении обмена веществ и нормализации концентрации инсулина и глюкозы в крови всего за две недели. Таким образом можно предотвратить не только диа-

бет второго типа, но и сердечно-сосудистые заболевания, полагают терапевты. Для достижения наилучших результатов необходимо заниматься аэробикой умеренной интенсивности и силовыми упражнениями в течение нескольких часов в неделю, говорят физиологи. Однако для занятых и малоподвижных людей в качестве альтернативы клиницисты предлагают короткие, но активные и регулярные занятия физкультурой: например, непродолжительная езда на велосипеде на максимальной скорости. Новый подход к физической деятельности позволит поддерживать в течение длительного времени здоровый образ жизни и защитить организм от потенциального бремени диабета, уверены эксперты.

Источник: Ami-tass.ru

## Увеличение частоты применения гиполипидемических препаратов

**А**нализ коррекции основных факторов риска у пациентов с СД типа 2 и ИБС был проведен S. Gudbjornsdottir (Lund University, Швеция) с соавторами на основе данных крупного наблюдательного исследования, в котором приняли участие 1612 пациентов в возрасте 18-79 лет с СД типа 2. В 2005 г. по сравнению с 2002 г. улучшился контроль ряда параметров, так доля лиц с гликозилированным гемоглобином возросла с 47% до 54% с 2002 по 2005 годы, а доля лиц с целевым уровнем АД возросла с 31% до 40%. Доля пациентов с целевыми уровнями холестерина возросла с 47% до 60%, а ЛПНП с 49% до 56%. В то же время практически не произошло изменений таких факторов риска, как окружность талии, уровень физической активности, курение, ожирение. Таким образом, существенный прогресс достигнут только в отношении достижения целевых уровней липидов.

Источник: Cardiosite.ru

## Американские ученые придумали инсулиновую жвачку

**У**ченые из Сиракузского университета (штат Нью-Йорк, США) под руководством Роберта Дойла намерены запатентовать новую «лекарственную форму» инсулина – инсулиновую жвачку, сообщает журнал New Scientist. В настоящее время больные сахарным диабетом получают инсулин с помощью инъекций, что сопряжено с рядом неудобств. Именно поэтому ученые в различных странах мира работают над созданием более удобной для пациентов лекарственной формы инсулина. Ингаляционная форма инсулина, одобренная в США в 2006 г., позднее была снята с продажи из-за чересчур высокой стоимости. А при попытке создания таблетированной формы лекарства ученые столкнулись с рядом трудностей: инсулин легко разрушался ферментами пищеварительной системы и плохо всасывался в кровотоки.

Роберт Дойл и его коллеги нашли оригинальный путь решения проблемы. Для создания «съедобной» формы инсулина они решили задействовать уникальный механизм транспорта витамина В<sub>12</sub> в человеческом организме. Этот витамин связывается с белком гаптокоррином, который секретируется клетками слюнных желез. В таком виде комплекс защищен от разрушения в агрессивной среде желудка. В тонкой кишке витамин В<sub>12</sub> отделяется от гаптокоррина и прикрепляется к другому белку – внутреннему фактору Касла, что позволяет витамину легко всасываться из кишечника в кровотоки.

Ученые решили «прикрепить» молекулы инсулина к витамину В<sub>12</sub>, чтобы использовать его в качестве проводника. Предварительные испытания, проведенные на крысах, показали, что эта методика действительно работает.

По словам Дойла, крысы получали комплекс инсулина с витамином В<sub>12</sub> в жидкой форме, однако у людей наилучшим способом введения лекарства будет использование жевательной резинки. В процессе жевания выделяется большое количество слюны, которая содержит необходимое для связывания лекарства количество гаптокоррина, пояснил ученый.

Источник: Medportal.ru

## Французские ученые создали первую «генетическую карту ожирения» человека

**Г**руппе французских ученых удалось идентифицировать три ранее неизвестных гена человека, ответственных за крайние формы ожирения и тяжелые случаи избыточного веса. Проведенные исследования позволили создать первую своего рода «генетическую карту ожирения» человека, говорится в совместном труде, опубликованном Национальным центром научных исследований и Национальным институтом здравоохранения и медицинских исследований Франции.

Исследователи под руководством Филиппа Фрогеля и Дэвида Майера в содружестве с группой британских ученых из Имперского колледжа (Лондон), изучили геном у 2796 человек, включая детей, из которых 1380 страдали тяжелой формой

наследственного ожирения. Практически у всех пациентов были выявлены генетические мутации, которые затем были подтверждены в ходе обследования 14 тыс. больных ожирением в Германии, Финляндии, Франции и Швейцарии.

«Я уверен, что открытые генетические мутации у больных ожирением со временем позволят найти специфические лекарства, способные блокировать развитие ожирения как в детском возрасте, так и у взрослых», – отмечает Фрогель. Исследователи убеждены, что предложенная методика предоставит возможность выявлять склонность у детей к ожирению в раннем возрасте и препятствовать, таким образом, его развитию.

Источник: Ami-tass.ru

С.А. МАРТЫНОВ,  
к.м.н.,М.В. ШЕСТАКОВА,  
д.м.н., профессорЭндокринологический  
научный центр, Москва

# Перспективы в лечении анемии у больных диабетической нефропатией

*Анемия у больных сахарным диабетом (СД) с поражением почек – диабетической нефропатией (ДН) является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения) и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН).*

**Э**ффективная коррекция анемии является одной из важных стратегий терапии больных ДН. Результаты ранее и недавно проведенных клинических исследований по лечению анемии в популяции больных хронической болезнью почек (ХБП), большую часть которой составляют больные СД, позволяют определить дальнейшую тактику лечения анемии средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ).

## ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

В настоящее время актуальным является вопрос выбора наиболее приемлемого целевого и максимального уровня гемоглобина крови (Hb) у больных ХБП, особенно у больных ДН, при лечении ССЭ. Одним из первых крупных исследований по этой проблеме явилось American Normal Haematocrit Trial, проведенное среди больных, получающих лечение гемодиализом (ГД) (1).

Целью исследования было изуче-

ние влияния нормализации уровня гематокрита (Hct) (618 чел., из них 42% составили больные СД) по сравнению с низким его уровнем (615 чел., из них СД страдали 46%) на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий. Результаты показали, что повышение Hct до  $42 \pm 3\%$  (Hb  $14,0 \pm 1$  г/дл) было связано с увеличением смертности на 7% больше по сравнению с группой, где значение Hct поддерживалось на более низком уровне –  $30 \pm 3\%$  (Hb  $10,0 \pm 1$  г/дл). Основной причиной смертности в обеих группах были сердечно-сосудистые осложнения (64% и 70% соответственно).

В метаанализе 19 различных исследований по коррекции анемии у больных ХБП (количество больных СД в разных исследованиях составило от 10 до 50%) отмечено, что риск развития смерти на 3% ниже у больных с целевым уровнем Hb менее 12,0 г/дл по сравнению с больными с Hb более 13,0 г/дл (2). Авторы считают, что полученные ими результаты применимы в основном к больным, находящимся на лечении программным ГД и имеющим сердечно-сосудистые заболевания, в то время как более высокий уровень Hb крови может быть рекомендован больным на 3 и 4 стадиях ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 59-30 мл/мин и 29-15 мл/мин соответственно), а также не имеющим выраженных сердечно-сосудистых заболеваний.

Недавно получены результаты крупнейших международных контролируемых исследований – CRE-ATE (Cardiovascular Risk reduction

by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) и CHOIR (Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) – по изучению влияния ранней коррекции анемии у больных с консервативной стадией ХПН на частоту развития сердечно-сосудистых событий и на качество жизни (3, 4). В исследовании CRE-ATE участвовали 603 больных с ХБП с СКФ 15-35 мл/мин, получающих лечение эпоэтином-β. Группа с целевым уровнем Hb 13,0-15,0 г/дл (301 чел.) включала 20% больных СД, а среди больных с целевым значением Hb 10,5-11,5 г/дл (302 чел.) СД страдали 21%. По результатам исследования между группами не было получено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, инсульт, преходящие ишемические атаки, госпитализация в связи с приступом стенокардии и аритмии, осложнение заболевания периферических сосудов (ампутация и некроз), в темпах прогрессирования почечной недостаточности, также в изменении со стороны массы миокарда левого желудочка в течение 3 лет исследования, кроме улучшения качества жизни (по опроснику SF-36) в группе больных с высоким уровнем Hb крови.

Целью исследования CHOIR, проведенного в США и включившего 1432 чел. со сниженной функцией почек, также было изучение частоты развития сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу

застойной сердечной недостаточности, инсульт) в группе больных с целевым Hb 13,5 г/дл (715 чел.) в сравнении с больными с уровнем Hb 11,3 г/дл (717 чел.) на фоне лечения эпоэтином- $\alpha$ . Наличие хронического заболевания почек определялось снижением СКФ до 15-50 мл/мин. В первой группе больные СД составили 46,8%, во второй – 50,8%. Исследование длилось около 16 мес. и было завершено раньше, чем предполагалось, в связи с получением значимых результатов (конечных точек наблюдения) уже на промежуточном этапе и нецелесообразностью его дальнейшего продолжения. Так, в группе больных с целевым Hb крови 13,5 г/дл наблюдалась достоверно большая частота сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой, где целевой уровень Hb был 11,3 г/дл (125 и 97 событий соответственно). В этих группах не наблюдалось различий в качестве жизни (опросники LASA, KDQ, SF-36) и скорости прогрессирования ХПН. Хотя скорость прогрессирования ХПН была сопоставима в обеих группах, в группе с высоким целевым уровнем Hb скорость прогрессирования почечной недостаточности и число госпитализаций по поводу начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) было больше, но недостоверно. Необходимо отметить, что по сравнению с CREATE в исследовании CHOIR было больше больных более старшего возраста, с СД и гипертонической нефропатией.

Результаты исследований CREATE и CHOIR стали поводом для широкого обсуждения о наиболее приемлемом целевом уровне Hb крови у больных ХБП при лечении ССЭ. Так, в октябре 2007 г. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) при Еврокомиссии заключило, что «... польза от эпоэтинов превосходит риски, возникающие при их назначении...», установило целевой уровень Hb рамках 10,0-12,0 г/дл и рекомендовало не превышать уровень Hb более 12,0 г/дл у больных, получающих лечение эпоэтинами (больные со злокачественными заболеваниями и ХБП) (5). Схожее решение по уровню целевого зна-

чения Hb было вынесено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

Недавно Рабочей группой Национального Почечного фонда США были также определены следующие позиции в лечении ССЭ больных ХБП: целевые значения уровня Hb у больных ХБП, в том числе ДН, получающих ССЭ, должны быть в пределах 11,0-12,0 г/дл и не выше 13,0 г/дл; выбор целевого уровня Hb для каждого больного должен основываться на индивидуальной оценке потенциальных положительных (улучшение качества жизни и избежание переливаний крови) и отрицательных (опасные побочные эффекты применения ССЭ) сторон терапии (6). Данные рекомендации в равной степени относятся к пациентам на додиализной стадии поражения почек и находящимся на ЗПТ – получающим лечение программным гемодиализом или амбулаторным перитонеальным диализом и перенесшим пересадку почки.

Ранее разработанные Европейские (2004) и Российские национальные (2006) рекомендации определяли верхний уровень Hb у больных СД не более 12,0 г/дл (7, 8). Нижний уровень целевого Hb в 11,0 г/дл впервые установлен в 1997 г. и не менялся в связи с наличием убедительных данных, что при снижении Hb ниже этого значения достоверно увеличивается число смертности, госпитализаций, сердечно-сосудистых событий и снижается качество жизни больных ХБП. Недавно рекомендованный ЕМЕА и FDA нижний порог Hb в 10,0 г/дл у больных ХБП требует дальнейшего обсуждения и изучения.

Таким образом, на основании ведущих рекомендаций по ведению больных ХБП и анемией, данных рандомизированных контролируемых исследований по коррекции анемии у больных ХБП и СД и анализа результатов отдельных работ можно определить, что на настоящий момент целевой уровень Hb крови у больных ДН и анемией (не получающих ГД или находящихся на ЗПТ) должен быть в пределах

11,0-12,0 г/дл. В связи с тем, что большинство больных ДН со сниженной функцией почек и анемией имеют ряд значимых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, нарушение мозгового кровообращения), особенно больные СД типа 2, рекомендуемый максимальный уровень Hb крови не может превышать 12,0 г/дл.

На основании ведущих рекомендаций по ведению больных ХБП и анемией, данных рандомизированных контролируемых исследований по коррекции анемии у больных ХБП и СД и анализа результатов отдельных работ, можно определить, что на настоящий момент целевой уровень Hb крови у больных ДН и анемией (не получающих ГД или находящихся на ЗПТ) должен быть в пределах 11,0-12,0 г/дл.

В настоящее время завершается международное плацебо контролируемое рандомизированное исследование TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Event with Aranesp Therapy) с участием 4047 больных СД типа 2, страдающих ХПН, целью которого явилась оценка роли коррекции анемии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и ее влияния на прогрессирование ДН. В группе больных, не получающих плацебо, целевой уровень Hb составляет 13,0 г/дл (9). В будущем результаты исследования TREAT позволят помочь в решении многих вопросов, возникающих при лечении анемии, в частности, допустимо ли поднимать уровень Hb до 13,0 г/дл и именно у больных ДН, которые составляют группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### **СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ, – ЭПОЭТИНЫ**

Лечение почечной анемии, обусловленной дефицитом продук-

ции ЭПО, с использованием ССЭ стало возможным около 20 лет назад. Революционным событием стало получение рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО) методами генной инженерии. Публикации успешных результатов клинических испытаний рч-ЭПО для лечения анемии у больных с ХПН появились уже 1986-1987 гг. Первые эпоэтины (эпоэтин- $\alpha$ , эпоэтин- $\beta$ , эпоэтин- $\omega$ ) были получены в процессе молекулярного клонирования – получения ДНК ЭПО в бактериях с дальнейшим переводом его в биологическую активную форму путем гликозилирования в животных клетках (10). Достижения молекулярного клонирования недавно позволили получить новый эпоэтин, впервые произведенный на линии клеток фибросаркомы человека с использованием технологии активации гена ЭПО (эпоэтин- $\delta$ ).

Эпоэтины характеризуются коротким периодом полувыведения (до 8 ч при внутривенном и до 24 ч при подкожном введении), что обуславливает их частое назначение (до 3 раз в неделю). Одним из эффектов такой терапии может явиться быстрое подъем и снижение уровня Hb, т.е. большая вариабельность его значения.

В настоящее время широко изучается влияние вариабельности

Hb на организм больного. Предполагают, что при значительных колебаниях Hb развивается переходящая ишемия клеток и тканей, что способствует их дисфункции и повреждению, нарушению цепи физиологических сигналов, особенно в сердечно-сосудистой системе (11). Выявлено, что высокая амплитуда колебаний Hb связана с высокой частотой госпитализаций и их продлением и риском развития смерти больного (12).

Развитие современной биотехнологии позволило усовершенствовать препараты рч-ЭПО и удлинить их период действия. Так, после разработки дарбэпоэтина- $\alpha$  с 48-часовым периодом полувыведения при подкожном введении, начал применяться совершенно новый ССЭ – активатор эритропоэтиновых рецепторов длительного действия – С.Е.Р.А. (continuous erythropoiesis receptor activator) Мирцера. Этот препарат получен путем внедрения полиэтиленгликоля в структуру молекулы эпоэтина- $\beta$ , что увеличило его молекулярную массу с 30,4 kDa до 60 kDa. Большая молекулярная масса препарата позволила увеличить период его полувыведения, тем самым и продолжительность действия препарата с 24 ч до 137 ч при подкожном введении.

Данные недавно проведенных исследований (AMICUS, ARCTOS,

PROTOS, MAXIMA) уже подтвердили, что Мирцера по эффективности не уступает другим эпоэтинам при подкожном и внутривенном путях введения (13-16). Особое значение имеет то, что Мирцера при меньшей частоте введения вызывает более сглаженное и устойчивое повышение Hb, чем другие ССЭ с частотой введения до 3 раз в неделю. А меньшее число инъекций (1 раз в 2-4 недели) значительно улучшает качество жизни больного, приверженность к терапии, что является важным фактором успешного лечения для больного и врача.

Таким образом, оптимизация коррекции анемии ССЭ, в частности, широко применяемыми в настоящее время эпоэтинами у больных ДН является одним из основных задач комплексного лечения больных ДН и почечной недостаточностью. Наиболее приемлемый уровень Hb у больных ДН, получающих ССЭ, должен определяться индивидуально, с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и обосновываться рекомендациями, основанными на результатах крупных клинических исследований в рамках доказательной медицины, а выбор ССЭ – его фармакологическими особенностями, эффективностью действия и влиянием на качество жизни больного. 

## Литература

- Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. The New England journal of medicine 1998; 27: 584-590.
- Strippoli G.F.M., Craig J., Manno C., Schena F. Hemoglobin Targets for the Anemia of Chronic Kidney Disease: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Society of Nephrology 2004; 15: 3154-3165.
- Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. The New England journal of medicine. 2006; 355: 2071-2084.
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. The New England journal of medicine 2006; 335: 2085-2098.
- European Medicine Agency (EMA). Epoetins and risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Public statement (23 October 2007), EMEA/496188/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/49618807en.pdf>
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2007 Update of Hemoglobin Target. American Journal of Kidney Diseases 2007; 2006; 50 471-530.
- Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation 2004; 19 (Suppl 2): 1-47.
- Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия (журнал рабочей группы по анемии). 2006; № 3, Приложение.
- Mix T.-C.H., Brenner R.M., Cooper M.E. et al. Rationale – Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT): Evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. American heart journal. 2005; 149: 408-413.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003.
- Fishbane S., Berns J.S. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anemia management. Nephrology Dialysis Transplantation 2007; 22: 2129-2132.
- Ebben J., Gilbertson D.T., Foley R.N. Collins J. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2006; 1: 1205-1210.
- Klinger M., Arias M., Vargemézis V. et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycole-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. American Journal of Kidney Diseases 2007; 50: 989-1000.
- Levin N.W., Fishbane S., Cañedo F.V. et al. Intravenous methoxy polyethylene glycole-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomized non-inferiority trial (MAXIMA). The Lancet. 2007; 370-1415-14-21.
- Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of randomized clinical trial. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2008; 3: 337-347.
- Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.-P. et al. Once-month subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin once to three times weekly. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007; 2: 637-646.

# Рекормон®

## ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ для полноценной жизни



- Оптимален для достижения целевого уровня гемоглобина<sup>1,2</sup>
- Эффективен для лечения анемии на всех стадиях ХБП<sup>1,2</sup>
- Уменьшает число госпитализаций<sup>3</sup>
- Улучшает качество жизни<sup>4</sup>



1. Levin, F. Locatelli, N. Muirhead and E. Ritz. *Nephrol Dial Transplant*; 2005; 20 (Suppl 6): vi1-vi2
2. *Nephrology Dialysis Transplantation. Revised European Best Practice Guidelines, May 2004*; (Suppl 2): ii1-ii47
3. Silverberg DS et al. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-41
4. Ritz E et al. *Am J Kid Dis* 2007; 49: 194-206



ЗАО "Рош-Москва"  
Официальный дистрибьютор  
"Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд." (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,  
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

Е.В. БИРЮКОВА,  
МГМСУ, Москва

# Лечение сахарного диабета 2 типа – новое понимание проблемы (консенсус ADA/EASD, 2008)

*В XXI веке научный и практический интерес к проблеме сахарного диабета продолжает активно возрастать. Эпидемиологические прогнозы по темпам распространенности СД в мире оказываются неутешительными: в 2005 году зарегистрировано 200 млн больных, к 2030 году эта цифра обещает достичь 366 млн человек. Более 90% случаев при этом приходится на СД 2 типа (СД 2) (1, 16).*

**К**линические последствия СД 2 хорошо известны – это поздние сосудистые осложнения диабета, ведущие к ранней инвалидности и высокой смертности пациентов, уменьшению продолжительности жизни и ухудшению соматического здоровья. СД 2 приводит к четырехкратному увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения у людей работоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей. Кроме того, смертность от СД 2 в три раза превышает средние показатели ВОЗ. Расходы, связанные с лечением хронических осложнений диабета, намного превосходят те, что необходимы для гликемического контроля, и, несомненно, тяжкое бремя для любой системы здравоохранения в мире.

Несмотря на сложные патогенетические механизмы поздних осложнений СД 2, установлено, что основной их причиной является хроническая гипергликемия (12). Однако серьезность этой медико-социальной

проблемы усугубляется не только ростом распространенности заболевания, но и ухудшением гликемического контроля: большинство пациентов в разных странах мира, в том числе и в России, не достигают рекомендованных терапевтических целей. Следовательно, повсеместно существуют серьезные проблемы в отношении управления СД 2, в том числе в выжидательной врачебной тактике и не использовании активных методов лечения, способных эффективно повлиять на конечный результат.

Поскольку патогенез СД 2 становится более понятен, терапия может быть приближена к функциональным возможностям  $\beta$ -клеток и направлена на основные патофизиологические механизмы повышения гликемии. Ясно, что ранняя и эффективная профилактика диабетических осложнений также требует оптимального лечения СД 2 с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта заболевания: к моменту постановки диагноза СД 2 у 50% больных выявляются два и более осложнения, что, к сожалению, сегодня не реализуется в полной мере (10).

Область исследований СД 2 постоянно расширяется; появление новых доказательств и более обширных клинических данных для оценки обоснованности выбора того или иного варианта фармакотерапии, а также новых сахароснижающих препаратов побудило в октябре 2008 г. Американскую диабетическую ассоциацию (ADA) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD)

опубликовать обновленный консенсус – практический алгоритм для инициации и подбора фармакотерапии СД 2 (8). Новое консенсусное заявление вносит важные дополнения и уточнения в алгоритм фармакотерапии СД 2, опубликованный этими организациями в 2006 году (7).

Терапевтической целью, согласно обновленному руководству ADA/EASD, является достижение и поддержание уровня HbA1c насколько можно ближе к физиологическому ( $<7,0\%$ ): на любом этапе лечения СД 2 показатель HbA1c  $\geq 7,0\%$  следует рассматривать как сигнал к активному действию – изменению фармакотерапии. Однако, как подчеркивают авторы руководства, указанная цель терапии заболевания может быть неприемлема для некоторых пациентов, у которых требуется оценка возможного соотношения пользы/рисков ее достижения (ожидаемая продолжительность жизни, риск гипогликемий, наличие факторов риска ССЗ). Также подчеркивается, что управление гликемией исторически занимает центральное место в лечении СД 2, однако другие сопутствующие этому заболеванию патологические состояния – дислипидемия, гипертензия, гиперкоагуляция, ожирение и инсулинорезистентность – являются важными объектами исследований и лечебного воздействия.

В материалах обновленного консенсуса содержатся четкие принципы выбора антигипергликемического вмешательства, согласно которым необходимо оценивать не только эффективность сахарос-



терапия») шаг 2 – это добавление к метформину другого препарата, которым могут быть инсулин или препараты сульфонилмочевины (ПСМ). При добавлении второго препарата должны учитываться синергизм конкретной комбинации и другие лекарственные взаимодействия: инсулин в сочетании с метформином представляет особенно эффективную комбинацию для снижения гликемии, ограничивая в то же время прибавку массы тела больных. Решение о добавлении второго препарата необходимо принять в течение двух-трех месяцев от начала терапии или в любое время при не достижении целевого уровня HbA1c, а также в случае плохой переносимости метформина или противопоказаний к его назначению. Для больных СД 2 с HbA1c более 8,5%, а также для пациентов с клиническими симптомами гипергликемии, предпочтительно назначение базального инсулина. В отличие от первоначального алгоритма (2006 г.) в обновленном варианте тиазолидиндионы из этой категории лекарственных препаратов удаляются.

Практически все имеющиеся на сегодня базальные инсулины (инсулины среднего и длительного действия) обладают таким серьезным недостатком, как выраженные пики активности. Это повышает риск развития гипогликемии и затрудняет подбор эффективной дозы при титрации и соответственно достижение терапевтических целей. В настоящее время инсулин гларгин (Лантус) является единственным беспииковым аналогом человеческого инсулина для 24-часового контроля уровня гликемии (12, 14). Начало терапии пациента с СД 2 с применением базального инсулина может быть осуществлено посредством всего одной инъекции в день инсулина гларгина (Лантус), что вместе с простым и надежным алгоритмом титрации максимально упрощает старт инсулинотерапии. Введение гларгина, оправданное с патофизиологической точки зрения, эффективно подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, позволяет снизить глюкозотоксичность и уменьшить инсу-

линорезистентность. Однократная инъекция Лантуса обеспечивает максимально эффективный контроль гликемии независимо от времени введения в течение суток, значительно снижает риск гипогликемии и вариабельность концентрации глюкозы (3, 9, 11). Простота применения Лантуса, его высокая эффективность дает возможность сделать более гибким режим жизни пациентов с СД 2, способствует лучшей мотивации и повышению приверженности пациентов к инсулинотерапии. Длительная эффективная терапия Лантусом больных СД 2, 85-90% из которых имеют ожирение, не сопровождается отрицательным влиянием на массу тела (11, 13, 14).

Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором в длительном поддержании целевых уровней гликемии.

Международная группа по консенсусу рекомендует назначать базальный инсулин на ночь или утром, начиная с дозы 10 МЕ в день или 0,2 МЕ/кг. Далее дозу базального инсулина необходимо титровать, повышая на 2 МЕ каждые 3 дня на основе мониторинга ежедневных показателей глюкозы капиллярной крови натошак (ГКН) до тех пор, пока ГКН не достигнет указанного интервала (3,9 – 7,2 ммоль/л). При уровне ГКН более 10 ммоль/л нужно увеличить дозу на 4 МЕ каждые 3 дня. В случае гипогликемии или неадекватного уровня гликемии дозу следует снизить на  $\geq 4$  МЕ или на 10%, если доза составляет более 60 ед. Указанный режим лечения надо соблюдать, определяя в дальнейшем значения HbA1c каждые 2-3 мес. В целом потребность в инсулине индивидуальна и зависит от инсулинсекреторной способности  $\beta$ -клеток, сниженной на фоне глюкозотоксичности, и степени ИР. Тучным пациентам с СД 2, имеющим ИР различной степени выраженности, для достижения метаболического контроля может потребоваться 1 и более МЕ инсулина на 1 кг массы тела в сутки. Следует подчеркнуть, что главным критерием адекватности дозы инсулина является уровень гликемии. Интересна ремарка

авторов алгоритма относительно применения ПСМ на данном этапе лечения СД 2 – «ПСМ иные, чем глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид». В практическом плане данная позиция, прежде всего, обусловлена существенными различиями между представителями этой группы ПССП: при общем механизме действия каждый из ПСМ имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые могут реализоваться в ряде нежелательных эффектах, в том числе гипогликемии, тяжелые эпизоды которой наиболее часто наблюдаются у пожилых пациентов.

Гипогликемия выступает в качестве существенного лимитирующего фактора при назначении больным СД 2 любой сахароснижающей фармакотерапии. Согласно данным клинических исследований, наибольшее число случаев гипогликемии отмечается у принимавших глибенкламид и хлорпропамид, поэтому предпочтительнее другие ПСМ (2, 4). Несмотря на известные факторы риска гипогликемий, ПСМ длительного действия продолжают достаточно широко использоваться в основном из-за их высокой сахароснижающей активности, из-за невысокой стоимости. Следует заметить, что сопоставимое снижение гликемии на фоне ПСМ достигается с наименьшей стимуляцией секреции эндогенного инсулина при применении глимепирида: соотношение прироста инсулина/снижение гликемии в плазме крови у ПСМ различно и составляет в убывающем порядке: глибенкламид – 0,16, глипизид – 0,11, гликлазид – 0,07, глимепирид – 0,03 (6).

Следовательно, при минимальной секреции инсулина, стимулированной глимепиридом, достигается максимально эффективное снижение уровня гликемии. Глимепирид (Амарил) характеризуется 100% биодоступностью, быстрыми ассоциацией и диссоциацией с сульфонилмочевинным рецептором SURX (2, 15). Пролонгированное действие (24 ч) позволяет назначать его в режиме приема один раз в день, что не только удобно, но и безопасно для больных СД 2. Эти свойства глимепирида обеспечивают более

# Правильный выбор

эффективного инсулина на старте

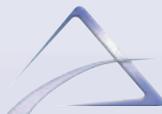


Всего одна инъекция в сутки\*



\*Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус (рег. номер П № 014855/01 от 21.07.2006).

Представительство АО "Санофи-авентис груп" (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2. Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11. [www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

  
**ЛАНТУС**<sup>®</sup>  
инсулин гларгин

24-часовой гликемический контроль. День за днем.

низкую вероятность гипогликемических состояний. Еще одним преимуществом Амарила перед традиционными ПСМ является его высокая безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы.

Как уже отмечалось, при выборе препарата нужно учитывать не только сахароснижающую эффективность, но и экстрагликемические эффекты: в инсулинрезистентных жировых и мышечных клетках стимуляция транслокации GLUT 4, вызываемая Амарилом, возрастает втрое и практически не отличается от таковой в нормальных клетках (2, 15). Препарат угнетает повышенную агрегационную активность тромбоцитов, снижая риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД.

Шаг 3 включает дальнейшую коррекцию лечения: интенсификацию инсулинотерапии, которая может включать инсулин короткого или ультракороткого действия для контроля постпрандиальной гликемии. ПСМ на этом этапе лечения либо отменяются сразу, либо их доза постепенно уменьшается вплоть до полной отмены. Второй вариант управления гликемией («менее хорошо подтвержденная базовая терапия») содержит рекомендации по применению менее изученных препаратов, которые могут иметь преимущество в некоторых ситуациях, например, у пациентов, работающих на опасных работах, что де-

лает у них крайне нежелательным возникновение гипогликемий. У таких пациентов в качестве второго шага может рассматриваться назначение либо пиоглитазона, либо агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1); применять росиглитазон не рекомендуется. Пациентам, которым необходимо снизить вес и имеющим уровень HbA1c близкий к целевому (< 8.0%), может быть назначен экзенатид.

В дальнейшем, если эти вмешательства не позволяют достичь целевого уровня HbA1c либо плохо переносятся пациентом, эффект может иметь добавление ПСМ; либо второй терапевтический вариант алгоритма должен быть прекращен, а к лечению (модификация образа жизни и метформин) добавлен базальный инсулин.

Несмотря на то, что агонисты амилина, ингибиторы альфа-глюкозидазы, глиниды и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 не включены в список предпочтительных агентов, эти классы препаратов могут иметь преимущество у отдельных пациентов. По сравнению с препаратами, рекомендованными в обоих вариантах алгоритма, их сахароснижающая эффективность эквивалентна или ниже, но они относительно дороги, а клинические данные по их применению еще ограничены. Приемлемость и корректность схемы терапии должны регулярно оцениваться для каждо-

го пациента и при необходимости пересматриваться.

Таким образом, основополагающими принципами, предложенными ADA и EASD в обновленном консенсусном заявлении для управления гликемией (2007), являются следующие:

- терапевтической целью для больных СД 2 является достижение и поддержание значений гликемии, близких к нормальным (HbA1c < 7,0%);
- подход к лечению впервые выявленного СД 2 включает модификацию образа жизни и назначение метформина;
- если с помощью терапии первой линии не удастся достичь или поддерживать целевые уровни гликемии, другие классы препаратов или режимы терапии должны быть добавлены без промедления;
- целесообразно раннее назначение инсулинотерапии пациентам, у которых вышеперечисленное не привело к достижению терапевтических целей.

В заключение следует подчеркнуть, что для российских врачей обновленный алгоритм с четкими практическими рекомендациями по лечению больных СД 2 является крайне своевременным и, что особенно важно, активное его претворение на практике – как основы лечения – позволит повысить эффективность медицинской помощи больным СД 2 и значительно улучшить прогноз для больных. 

## Литература

1. Adeghate E., Schatiner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1084(1): 1-9.
2. Draeger E. Clinical profile of glimepiride // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28, S. 139-46.
3. Fritsche A., Schweitzer M.A., Häring H.U. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med.* 2003; 138(12): 952-9.
4. Holstein A., Plaschke A., Egberts E. H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibendamide // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001; Vol. 17: 467-473.
5. McKeage K., Goa K.L. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus // *Drugs.* 2001; 61(11): 1599-624.
6. Muller G., Satoh Y., Geisen K. Extrapancratic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28(Suppl): S. 115-37.
7. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2006; 29: 1963-72.
8. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care* 2008; 12(31): 1-11.
9. Riddle M., Rosenstock J., Gerich J. Investigators IGS: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients // *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.
10. Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // *Eur. J. Epidemiol.* 1998; 14(15): 439-45.
11. Schreiber S.A., Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients // *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(1): 31-8.
12. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F.L., Powe N.R., Golden S.H. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Ann Intern Med* 2004, 141: 421-431.
13. Yki-Järvinen H., Kauppinen-Mäkelin R., Tiikkainen M., Vähätalo M. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study // *Diabetologia.* 2006; 49(3): 442-51.
14. Yki-Jarvinen H. Insulin therapy in type 2 diabetes: role of the long-acting insulin glargine analogue // *Eur J Clin Invest* 2004; 34:410-416.
15. Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klingler A. Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 61: 13-19.
16. Wild S., Roglic A., Green R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.



ВСЕРОССИЙСКОЕ  
ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ  
«МЕДИЦИНА ЗА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

ВСЕРОССИЙСКАЯ  
ПОЛИТИЧЕСКАЯ ПАРТИЯ  
«ЕДИНАЯ РОССИЯ»



## IV Общероссийский Медицинский Форум

25 - 26 июня 2009 года

Здание Правительства Москвы  
Новый Арбат, 36/9

10-11 сентября 2008 г.  
24-25 сентября 2008 г.  
8-9 сентября 2009 г.  
29-30 октября 2009 г.  
12-13 ноября 2009 г.  
26-27 ноября 2009 г.

Сибирский ФО  
Дальневосточный ФО  
Уральский ФО  
Северо-Западный ФО  
Приволжский ФО  
Южный ФО

**Организаторы:** Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни»  
Всероссийская политическая партия «Единая Россия»

**Под патронажем:** Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации

### Основная цель Форума

— консолидация представителей медицины, законодательной и исполнительной власти и структур гражданского общества, для внедрения в практическое здравоохранение оптимальных организационно-методических форм, методов и новых высших технологий, призванных улучшить качество жизни больных и инвалидов в свете модернизации здравоохранения.

Контактные телефоны оргкомитета в г. Москве:  
(495) 229-87-78, 229-87-79 факс  
[www.moql.ru](http://www.moql.ru) ; [moql@mail.ru](mailto:moql@mail.ru) ; [moql@moql.ru](mailto:moql@moql.ru)

# Трайкор – эффективное средство в предупреждении и лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета типа 2

А.М. МКРТУМЯН,  
д.м.н., профессор

МГМСУ

*Распространенность сахарного диабета типа 2 (СД типа 2) вызывает большую тревогу во всем мире. По словам профессора Джорджа Стайнера (George Steiner) из Университета г. Торонто, СД типа 2 ведет к кризису в клинике и здравоохранении XXI века.*

**У**ченые пришли к выводу, что дело не только в том, что сахарный диабет приводит к повышению риска любого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в 3-4 раза по сравнению с теми, кто не болеет СД типа 2, но что сам по себе диабет связан с повышенной смертностью. Повышая смертность особенно среди женщин, диабет приводит к потере «женского иммунитета» от ССЗ (1, 2). Дебаты по поводу того, считать ли диабет эквивалентом риска заболевания коронарных сосудов, продолжают до настоящего времени.

Исследование, проведенное в Финляндии, показало, что лица с диабетом, не имеющие в анамнезе инфаркта миокарда, подвержены такому же риску смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), как и лица, не страдающие диабетом, но

с инфарктом миокарда в анамнезе (3). Подобное увеличение риска ССЗ присутствует и у пациентов с метаболическим синдромом (МС), для которого характерно нарушение толерантности к глюкозе и развитие явного диабета.

Висцеральное ожирение, столь характерное для МС и СД типа 2, в своей основе имеет инсулинорезистентность, которая в свою очередь способствует повышению артериального давления, окислительному стрессу, дисфункции эндотелия – факторам, способствующим поражению сосудов. Поражение сосудов при СД (диабетические ангиопатии) включает в себя поражение крупных артерий (макроангиопатия), капилляров, артериол и венул (микроангиопатия). В последние годы очень широко освещены в печати и на конференциях диабетические макроангиопатии с фатальными и не фатальными исходами и в меньшей степени – диабетические микроангиопатии. К микроангиопатиям относят ретинопатию и нефропатию. Кроме того, в отдельную группу выделяют поражение нервной системы – диабетическую нейропатию (11).

Одним из грозных сосудистых осложнений сахарного диабета является ретинопатия. Диабетическая ретинопатия (ДР) выявляется довольно часто и тесно коррелирует с длительностью заболевания. ДР может стать причиной слепоты у 15-20% больных, причем зачастую независимо от степени компенсации углеводного обмена.

У больных СД типа 2 частота ДР колеблется в пределах 25-30% и зависит также от декомпенсации углеводного обмена, плохо контролируемой артериальной гипертензии и ожирения. Статистика показывает, что за последние годы увеличилось число больных диабетом, которым необходимо проведение витректомии, показаниями для которой являются тракция или тракция с отслойкой сетчатки, а также пролиферация с выраженной неоваскуляризацией. Причиной новообразования сосудов является прогрессирующая ишемия сетчатки. Гистологически поражение сосудов сетчатки включает все признаки, общие для диабетической микроангиопатии любой локализации: изменение структуры и утолщение базальной мембраны, снижение жизнеспособности и пролиферацию эндотелиальных клеток, явления дегенерации и потерю перicyтов, развитие микроаневризм и ухудшение состояния сосудов (11).

Другим проявлением диабетической микроангиопатии является диабетическая нефропатия, распространенность которой, так же как и ретинопатии, зависит от длительности заболевания и степени

**Учитывая, что гипергликемия является одним из основных факторов патогенеза ангиопатий, профилактика и лечение сосудистых осложнений заключается в строгой компенсации сахарного диабета. Большое внимание следует уделять нормализации АД (в частности, систолического), постпрандиальной гипергликемии, ибо скорость прогрессирования сосудистых осложнений диабета напрямую зависит в том числе от них.**

компенсации углеводного обмена. Диабетический гломерулосклероз, сочетающийся с нефросклерозом, является основной причиной развития хронической почечной недостаточности и смерти от уремии. Один из трех пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе по поводу диабетической нефропатии, уремии, является больным СД типа 2. Хотя соотношение больных СД типа 1 и 2 с почечной недостаточностью составляет 9,5 : 1, подвергаются лечению диализом преимущественно больные СД типа 2, так как из каждых 100 больных, находящихся на диализе, у 95 имеется СД типа 2 и лишь у 5 больных – СД типа 1. Диабетическая нефропатия в течение 10-15 лет после манифестации СД протекает латентно и затем на протяжении многих лет проявляется небольшой или умеренно выраженной протеинурией.

Немаловажную роль в патогенезе сосудистых осложнений диабета отводится нарушению метаболизма липидов. Как при СД типа 2, так и при МС наблюдается атерогенная дислипидемия с повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и умеренным повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Учитывая, что гипергликемия является одним из основных факторов патогенеза ангиопатий, профилактика и лечение сосудистых осложнений заключается в строгой компенсации сахарного диабета. Большое внимание следует уделять нормализации АД (в частности, систолического), постпрандиальной гипергликемии, ибо скорость прогрессирования сосудистых осложнений диабета напрямую зависит в том числе от них.

В последнее время возросла роль гиполипидемической терапии, понижающей уровень липидов и снижающей риск сосудистых осложнений диабета. Большинство больных СД типа 2 в США и Европе получают статины, учитывая наличие дислипидемии. В нашей стране процент больных СД типа 2, находящихся на статинах, невелик. В то же время мы располагаем данными, что даже агрессивное снижение ЛПНП максимальными дозами статинов не устраняет кардиоваскулярный риск. В США более 2/3 пациентов на статинах с кардиоваскулярными заболеваниями имеют низкий уровень ЛПВП, несмотря на агрессивную тактику по достижению целевого уровня ЛПНП ( $\leq 1,8$  ммоль/л). Таким образом, можно говорить о минимальном влиянии на ТГ и отсутствии влияния на ЛПВП даже высоких доз статинов. Между тем повышенный уровень ТГ ( $> 1,7$  ммоль/л) типичен для 50% взрослого населения с предшествующими кардиоваскулярными заболеваниями.

Исследование TNT (4) определило, что несмотря на интенсивное снижение ЛПНП высокими дозами atorvastatina, в 8 раз превышающими среднетерапевтические, кардиоваскулярный риск был снижен дополнительно лишь на 22%. В то же время в исследовании FIELD (5) был показан терапевтический по-



# ТРАЙКОР 145 мг

ФЕНОФИБРАТ

**ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Всего 1 таблетка в сутки  
В любое удобное время

**В**идимые эффекты  
терапии

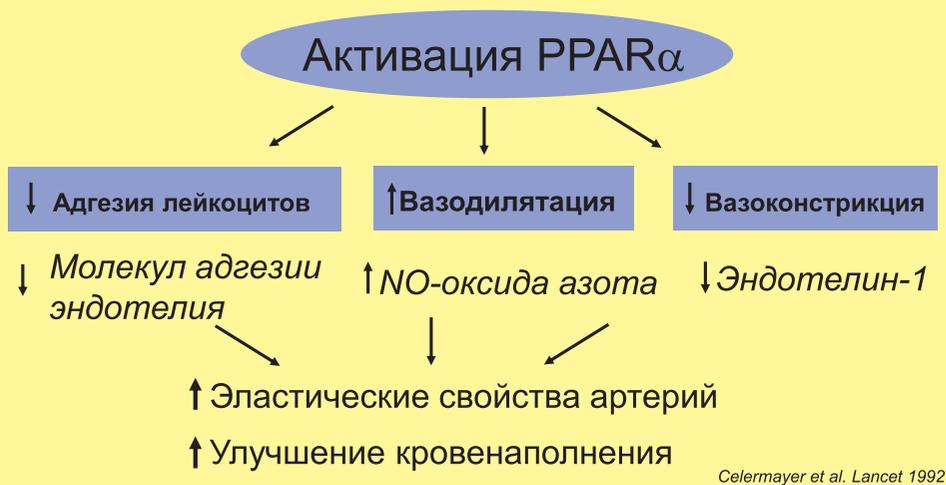
- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии<sup>1</sup>
- На **47%** снижает ампутации по причине диабета<sup>1</sup>
- На **42%** снижает прогрессирование коронарного атеросклероза<sup>2</sup>



1. FIELD Study substudy, 2008  
2. DAIS Study, 2001

**SOLVAY PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10  
E-mail: info@solvay-pharma.ru  
http://www.solvay-pharma.ru



**Рисунок 1. Активация фенофибратом PPARα улучшает функцию эндотелия**

тенциал фенофибрата в снижении сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2 (12). Лечение фенофибратом привело к выраженному снижению уровня свободных жирных кислот и триглицеридов. В исследовании DAIS, разработанном для исследования эффекта лечения фенофибратом на ангиографическое прогрессирование заболевания коронарных сосудов, показано, что размеры липопротеидов низкой плотности увеличились, а уровень холестерина ЛПНП уменьшился (6, 7). Эти данные демонстрируют явный антиатерогенный эффект фенофибрата – Трайкора. Трайкор является агонистом ядерных рецепторов PPARα и оказывает комплексное действие, восстанавливая работу клеточных рецепторов PPARα, которые нормализуют метаболизм липидов, в то время как статины – ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина.

Активируя PPARα, фенофибрат улучшает микроциркуляцию, действуя на различные типы клеток. Действуя на гладкомышечные клетки, Трайкор способствует ремоделированию сосудов, воздействуя на эндотелиальные клетки (рисунок 1), угнетает синтез таких мощных вазоконстрикторов, как ангиотензин II и эндотелин-1, а влиянием на макрофаги подавляет продукцию провоспалительных цитокинов VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), IL-6, IL-1β, TNF-α.

Интерес к фенофибрату усилился в связи с возможным влиянием его на микроангиопатию при СД типа 2. В результате не способности клеток эндотелия капилляров сетчатки, периферических нервов (нейроны, клетки Шванна) и почек (мезангиальные клетки) регулировать уровень глюкозы в межклеточном пространстве, при СД типа 2 возникает длительная гипергликемия. Персистирующая гипергликемия (рисунок 2) ведет к окислительному стрессу, воспалению, нарушению проницаемости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, которая в конечном итоге приводит к диабетическому поражению этих тканей.



**Рисунок 2. Патофизиология диабетической микроангиопатии**

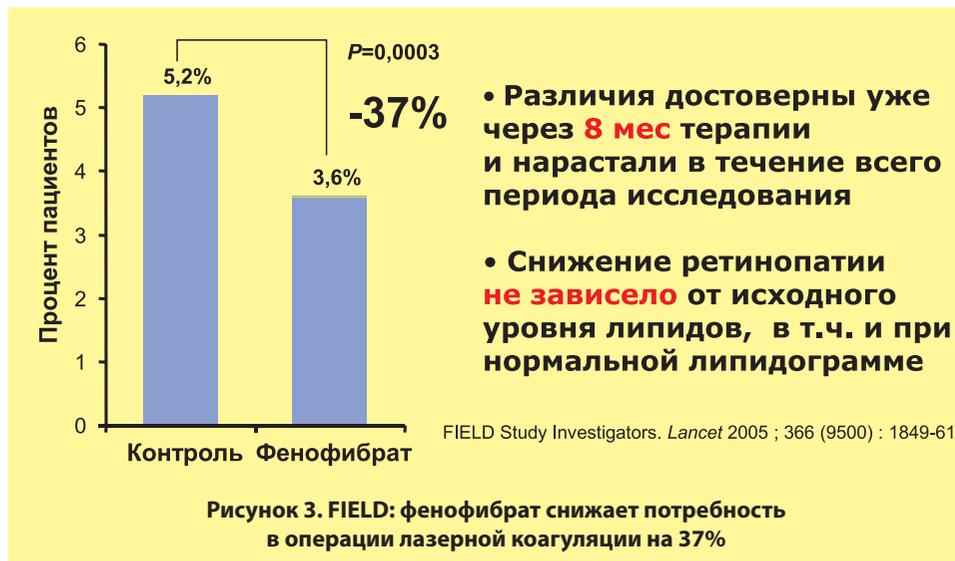
Выше упомянутое исследование FIELD (5) продемонстрировало 37% снижение необходимости лазерной терапии сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией (рисунок 3). К патологическим признакам ДР относится образование капиллярных микроаневризм, микротромбозы капилляров сетчатки с последующей ишемией и неоваскуляризацией, а также пролиферацией фиброзной ткани. Поскольку выраженность экссудации в сетчатку зависит от уровня холестерина (8), гиполипидемическая терапия может быть полезной.

Исследование подтвердило, что лечение фибратами более чем на 50% снижает тяжесть выраженности экссудации в сетчатку. Снижение на 37% необходимости лазерной фотокоагуляции сетчатки объясняется непосредственным воздействием фенофибратов на дисфункцию эндотелия, независимо от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), независимо от уровня липидов плазмы или незначительного снижения АД.

Трайкор напрямую восстанавливает активность альфа-рецепторов в ядрах клеток эндотелия капилляров сетчатки. В результате этого восстанавливается нормальная работа клеток и снижается патологическая трансформация сосудистой стенки. При этом снижается воспаление, в том числе в клетках эндотелия, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов (рисунок 4). Также снижается активность фермента альдозоредуктазы, то есть снижается продукция сорбитола, который вызывает отек клеток. Сорбитол образуется прежде всего в инсулиннезависимых клетках, поэтому сетчатка и нейроны повреждаются наиболее быстро.

Под влиянием Трайкора снижается гиперкоагуляция через активацию ядерных рецепторов в тромбоцитах и подавляется активность NF-κB (нуклеарный фактор каппа би), активация которого приводит к гипоксии и началу пролиферации сосудов.

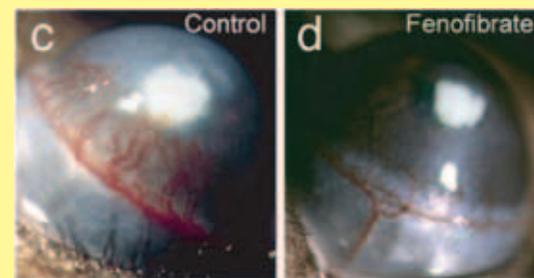
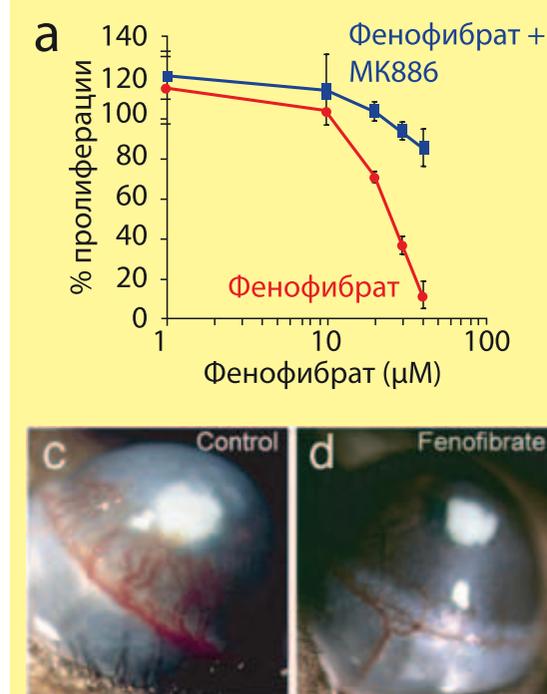
Исследования HPS и CARDS показали, что статины не снижают



риск развития микрососудистых осложнений СД типа 2 (рисунок 5), в то время как фенофибрат снижает прогрессирование ретинопатии на 79%. Интересен тот факт, что фенофибрат был одинаково эффективен у пациентов с диабетом как с исходной ретинопатией, так и при ее отсутствии в начале исследования.

Хорошо известен факт тесной корреляции диабетической ретинопатии с диабетической нефропатией (ДН). Повышение скорости экскреции альбумина и/или снижение скорости клубочковой фильтрации являются ранними проявлениями нарушения функции почек при СД типа 2 и служат предвестниками явной нефропатии, сердечно-сосудистой патологии и смертности (9). Кроме того, высокое артериальное давление, дислипидемия, продолжительность диабета и плохой контроль гликемии являются важными факторами риска для ДН (9, 10).

Таким образом, в предупреждении прогрессирования ДН важное место занимают контроль гликемии, АД и, как показали недавние исследования, лечение дислипидемии, в частности снижение гипертриглицеридемии и повышение уровня ЛПВП. Доказательством положительной роли фенофибратов в снижении риска развития ДН

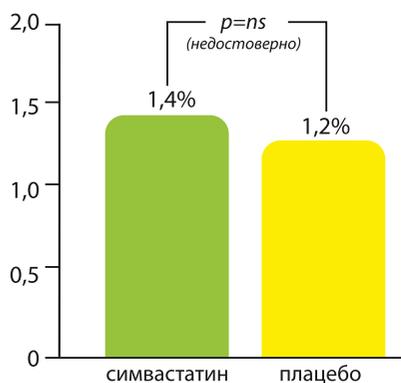


**Рисунок 4. Фенофибрат снижает пролиферацию сосудов сетчатки на 90%**

является снижение скорости возникновения и прогрессирования микроальбуминурии, выявленное в исследованиях DAIS (6) и FIELD (5). Фенофибрат влияет на течение ДН через модулирование ядерных рецепторов PPARα. В настоящее время обнаружена выраженность PPARα

## Исследование HPS

Частота операций лазерной фотокоагуляции сетчатки в связи с ретинопатией в общей популяции пациентов (n=5 963), %



## Исследование CARDS

Частота операций лазерной фотокоагуляции сетчатки в связи с ретинопатией в общей популяции пациентов (n=2838), %

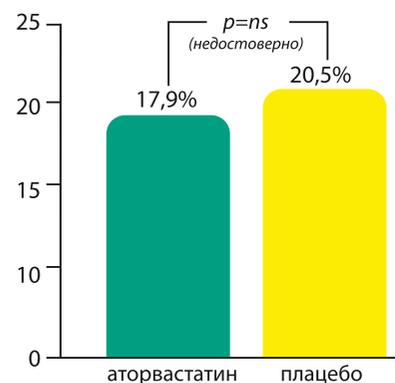


Рисунок 5. Статины не влияют на микрососудистые осложнения СД типа 2

в проксимальных канальцах и мезангиальных клетках почек. Кроме того, PPARα играют важную роль в метаболических процессах почек. В исследовании FIELD фенофибрат снизил риск нефропатии на 18%, ее регрессию на 14%, а прогрессирование альбуминурии замедлил также на 14%.

В докладе, сделанном на Американской диабетологической ассоциации по результатам исследования фенофибрата, было отмечено, что лечение им снижает риск развития сенсорной нейропатии на 48%.

В сентябре 2008 года в Риме прошел съезд Европейской ассоциации по исследованию сахарного диабета (EASD), где были представлены данные о снижении при лечении фенофибратом нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы на 47%.

В отличие от микронизированных фибратов, частицы которых имеют размеры от 5000 до 15 000 нм, Трайкор создан по технологии NanoCrystal и имеет частицы размером 400 нм. Биодоступность Трайкора не зависит от приема пищи, в то время как для микронизированного фибрата биодоступность при приеме пищи ухудшается на 35%.

Таким образом, преимущество нанотехнологии NanoCrystal позволяет принимать минимальную дозу Трайкора независимо от приема пищи и времени суток. При этом наблюдается максимальная биодоступность и безопасность, полная абсорбция из ЖКТ. Препарат принимается в виде 1 таблетки 1 раз в сутки и подбора дозировки не требует.

Интересующий врачей вопрос о возможности комбинации статина с фибратом прокомментировал про-

фессор Альберто Замбон, директор центральной лаборатории липопротеидов Центра профилактики и лечения атеросклероза Падуанского Университета (Италия), обсуждая результаты исследования FIELD. Он заявил: «Назначение фенофибрата на фоне терапии статинами может предоставить дополнительную пользу для сокращения общего количества сердечно-сосудистых событий при диабете типа 2».

Таким образом, фенофибрат – первый гиполипидемический препарат, который продемонстрировал способность предотвращать как макрососудистые, так и микрососудистые осложнения у пациентов с СД типа 2 и оптимальный гликемический контроль. Трайкор оказался эффективным как при первичной, так и при вторичной профилактике, а также вне зависимости от наличия дислипидемии на начальном этапе.



## Литература

1. Sprafka J.M., Burke G.L., Folsom A.R. et al. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. *Diabetes Care*, 1991, 14, 537-543.
2. Gu K., Cowie C.C., Harris M.I. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999, 281, 1291-1297.
3. Haffner S.M., Lehto S., Rimmmaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.
4. La Rosa J.C. et al. *N Engl J Med*. 2005, 352, 1425-1435.
5. The FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. 2005, 366, 1849-1861.
6. Ansquer J.C. et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS). *Circulation* 2003, 107, 1733-1737.
7. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // *Lancet*. 2001, 357, 905-910.
8. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84.
9. Mogensen C.E., Poulsen P.L. Microalbuminuria, glycaemic control, and blood pressure predicting outcome in diabetes type 1 and type 2. *Kidney Int Suppl* 2004, 66, S40-41.
10. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35), prospective observational study // *BMJ*, 2000, 321, 405-412.
11. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний, М.: Медицина, 2002. С.432-435.

# Календарь мероприятий на I полугодие 2009 года

25 МАРТА

## **Болезни уха, горла, носа.**

Руководитель: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ММА им. И.М.Сеченова; член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор **Г.З. Пискунов**, заведующий курсом оториноларингологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ.

26 МАРТА

## **Современные подходы к диагностике и лечению онкологических заболеваний.**

Руководитель: академик РАН и РАМН **М.И. Давыдов**, президент РАМН, главный онколог ГМУ УДП РФ, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

28 АПРЕЛЯ

## **Современные аспекты аллергических заболеваний.**

Руководитель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава.

12 МАЯ

## **Заболевания органов малого таза – международная проблема. Видеоконференция.**

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ, профессор **Д.Ю. Пушкарь**, главный уролог МЗиСР РФ, заведующий кафедрой урологии МГМСУ.

20 МАЯ

## **Эпилепсия у детей. Дифференциальная диагностика.**

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ.

27 МАЯ

## **Сердечная недостаточность. Школа ВНОК.**

Руководитель: профессор **С.Н.Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ, профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ.

03 ИЮНЯ

## **Современные проблемы эндокринологии в гинекологии.**

Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий; профессор **В.П. Сметник**, руководитель отделения эндокринологической гинекологии НЦАГиП им. В.И.Кулакова, профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ.

17 ИЮНЯ

## **Химиотерапия. Современный взгляд на проблему.**

Руководитель: профессор **В.Е. Ноников**, главный пульмонолог ГМУ УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

М.А. БЕРКОВСКАЯ,  
С.А. БУТРОВА

Эндокринологический  
научный центр, Москва

# Сибутрамин (Meridia®) в лечении ожирения

*В настоящее время распространенность ожирения во всем мире нарастает с угрожающей скоростью и уже приобрела масштабы эпидемии, особенно в экономически развитых странах. Избыточную массу тела (ИМТ  $\geq 25$ ) в мире имеют около 1,7 млрд человек, из них 320 млн человек страдают ожирением (ИМТ  $\geq 30$ ). В странах Европы ожирением страдает от 10 до 20% мужчин и от 15 до 25% женщин, а в США распространенность этого заболевания достигла 28% среди мужчин и 34% среди женщин (Hainer, 2008).*

**Р**аспространение ожирения имеет крайне неблагоприятные последствия для здоровья населения: неуклонно увеличивается и частота патогенетически сопряженных с ожирением тяжелых заболеваний. Наличие избыточной массы тела вдвое увеличивает риск развития сердечно-сосудистых (ССЗ) заболеваний, сахарного диабета типа 2 (СД типа 2), артериальной гипертензии, дислипидемии, остеоартроза и некоторых видов злокачественных новообразований, а также уменьшает ожидаемую продолжительность жизни. Ежегодно на избыточную

массу тела и ожирение приходится около 80% случаев СД типа 2, 35% случаев ИБС и 55% случаев гипертонической болезни.

Наиболее неблагоприятным в плане развития осложнений является висцеральное ожирение, которое характеризуется увеличением массы висцерального жира, обуславливающим комплекс взаимосвязанных метаболических факторов и маркеров риска развития ССЗ и СД типа 2. Ключевую роль в патогенезе ассоциированных с ожирением метаболических нарушений/заболеваний играет инсулинорезистентность, неразрывно связанная с накоплением висцерального жира. Итогом прогрессирования метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентности, при висцеральном ожирении является развитие СД типа 2 и ССЗ. Висцеральное ожирение вносит немалый вклад в общий кардиометаболический риск (совокупный риск развития ССЗ или/и СД типа 2), обуславливая такие метаболические нарушения, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемию, снижение уровня холестерина ЛПВП, высокий уровень аполипопротеинов В и преобладание мелких плотных частиц ЛПНП, а также протромбо-

генное и провоспалительное состояние. Следует отметить, что еще до манифестации СД 2 и ССЗ у пациентов с ожирением может быть выявлен ряд факторов и маркеров, каждый из которых вносит определенный вклад в увеличение общего кардиометаболического риска, а их совокупность значительно повышает вероятность развития ССЗ и СД типа 2. Эти факторы, ассоциированные с висцеральным ожирением, принято объединять понятием метаболический синдром (МС). Диагностические критерии МС, предложенные IDF в 2005 г., подтверждают значимость висцерального ожирения в развитии метаболических нарушений, обуславливающих, наряду с традиционными факторами риска, высокий суммарный риск развития ССЗ и СД типа 2. В настоящее время МС имеют 20-30% населения Европейского региона, а в возрастной категории от 70 лет и старше – до 40%. Особенно актуальна проблема МС среди женщин в период постменопаузы и мужчин старше 45 лет.

Основной целью эффективного лечения ожирения является, несомненно, снижение заболеваемости и смертности от ССЗ, СД типа 2 и их осложнений. Риск развития неблагоприятных последствий ожирения нарастает по мере увеличения ИМТ, поэтому задачей первостепенной важности является снижение массы тела. А у лиц с висцеральным ожирением – снижение массы висцерального жира. Мероприятия, направленные на снижение массы висцерального жира, оказывают благоприятное влияние на боль-

**Патогенетически обоснованным является назначение препаратов центрального действия – агонистов серотонина – способствующих восстановлению механизмов регуляции насыщения и, таким образом, нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов.**

шинство метаболических и сосудистых нарушений, ассоциированных с ожирением. Было показано, что снижение массы тела на 10% исходной сопровождается уменьшением массы висцерального жира на 30%. Результаты исследований последних лет предоставляют неопровержимые доказательства того факта, что даже умеренное снижение массы тела (на 5-7% от исходной массы) эффективно для предотвращения или, по крайней мере, отсрочки возникновения СД типа 2 у лиц с высоким риском его развития.

Так, в исследованиях Diabetes Prevention Study (Финляндия) и Diabetes Prevention Program (США) было показано, что снижение массы тела на 5-7 кг на 58% уменьшает риск прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития СД типа 2 – у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Снижение массы тела также ведет к уменьшению уровня провоспалительных и протромбогенных маркеров, что способствует нормализации эндотелиальной функции и снижению сердечно-сосудистого риска.

Поскольку основными детерминантами ожирения является избыточная калорийность пищи в совокупности со снижением энергозатрат, в том числе в результате недостаточной физической активности, основу лечения составляет сбалансированное антиатерогенное питание, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500-600 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания. Рекомендуемое потребление жира составляет не более 25-30% жиров (от суточной калорийности), в том числе насыщенных – менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина – 200-300 мг в сутки, потребление клетчатки – более 30 г и поваренной соли – не более 5 г в сутки. Рациональное питание предусматривает включение в рацион рыбных блюд, богатых ω-3 жирными кислотами, что благоприятно влияет на факторы кардиометаболического риска, в том числе на липидный спектр крови и уро-

вень артериального давления (АД). Рекомендуется резко ограничить употребление легкоусвояемых углеводов и отказаться от курения и злоупотребления алкоголем. Основу питания должны составлять неусвояемые (клетчатка, растительные волокна) и медленноусвояемые (крахмал) углеводы – овощи, фрукты, ягоды, зерновые, крупы, бобовые. Питание должно быть регулярным и дробным, 4-5 раз в день, с отказом от поздних и обильных приемов пищи. С целью помочь пациенту в выборе «правильных» низкокалорийных продуктов могут быть использованы различные наглядные пособия, в том числе «светофор» и «пирамида» питания.

Важной составляющей в комплексном лечении ожирения является физическая активность, индивидуальное расширение которой должно зависеть от возраста, степени ожирения и наличия сопутствующих заболеваний. Физические упражнения не только ведут к повышению энергозатрат и снижению массы тела, но также предотвращают потерю тощей массы при похудении, улучшают функциональную подготовку кардиореспираторной системы, снижают кардиометаболический риск и улучшают самочувствие и качество жизни. Аэробные физические тренировки ведут к улучшению кислородного транспорта в мышцы, что способствует усилению расходования энергии жировых депо вместо энергии ограниченных запасов гликогена. Рекомендуются регулярные аэробные физические нагрузки средней интенсивности, 4-5 раз в неделю по 30-40 мин. Тяжелых физических нагрузок, приводящих к перегрузке суставов (например, прыжки), следует избегать. Для пациентов с тяжелым остеоартрозом и другими заболеваниями, сопровождающимися значительным ограничением подвижности, оптимальным видом физической активности являются упражнения в теплой воде. Силовые упражнения не способствуют усилению окисления липидов и снижению массы тела, однако могут быть использованы для предотвращения потери тощей массы и снижения сердечно-

сосудистых факторов риска, особенно у пациентов с ограниченной подвижностью. Фактически, любой вид регулярной физической активности является важным фактором, способствующим длительному поддержанию достигнутого снижения массы тела.

Для повышения эффективности терапии ожирения, увеличения комплаентности пациентов, а также при высоком кардиометаболическом риске (наличии факторов риска и/или ассоциированных заболеваний, наследственной отягощенности по ССЗ и СД типа 2) назначается фармакотерапия. Следует отметить, что при наличии

Исследование STORM: клинически значимого уменьшения массы тела (5% и более) в группе применения сибутрамина (Меридиа®) смогли достичь 93% исследуемых, в том числе 54% пациентов похудели более чем на 10%; удержать на 80% и более достигнутую разницу в массе тела смогли 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только 16% – на фоне плацебо. В среднем снижение массы тела за период наблюдения в группе применения сибутрамина составило 10,2 кг; плацебо – 4,7 кг.

висцерального ожирения в сочетании с факторами риска и/или ассоциированными заболеваниями медикаментозная терапия может быть назначена уже при ИМТ ≥ 27. К сожалению, спектр лекарственных препаратов, используемых для снижения массы тела, несоизмеримо меньше, чем перечень медикаментозных средств для лечения других хронических заболеваний, таких как, например, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия. В настоящее время для лечения ожирения применяется два препарата – сибутрамин и орлистат.

Согласно современным данным, практически у всех больных с ожирением в той или иной степени выражены различные нарушения пищевого поведения, что в ряде



случаев значительно затрудняет соблюдение ими диетических рекомендаций и снижает эффективность проводимого лечения. Причиной формирования нарушений пищевого поведения является дисфункция систем, регулирующих прием пищи, причем основную роль в развитии этой дисфункции играет серотониновая недостаточность.

Серотонин является нейромедиатором, отвечающим за формирование чувства насыщения и эмоционального комфорта. В исследовании, проведенном В.А. Сафоновой и Х.К. Алиевой, было показано, что у пациентов с ожирением и эмоциональным пищевым поведением отмечается статистически значимое снижение уровня серотонина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

Исходя из важной роли серотонина в формировании чувства насыщения и эмоционального комфорта, патогенетически обоснованным является назначение препаратов центрального действия – агонистов серотонина – способствующих восстановлению механизмов регуляции насыщения и, таким образом, нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов.

Сибутрамин (Меридиа® – фирма Abbott Laboratories, США) является селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина – в синаптической щели. Сибутрамин обладает двойным эффектом. Во-первых, за счет активации серотонинэргических систем он уменьшает количество потребляемой пищи (усиливает и удлиняет чувство насыщения), снимает пищевую зависимость, то есть способствует нормализации пищевого поведения. Данный эффект препарата развивается быстро и является дозозависимым: в исследовании английских авторов J. Halford с соавт. к седьмому дню приема сибутрамина в дозе 10 мг объем потребляемой пищи снижался на 16,6%, а при приеме 15 мг – на 22,3% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Кроме того, прием сибутрамина в обеих дозах

сопровождался значимым повышением чувства насыщения во время приема пищи.

Во-вторых, стимулируя норадренэргические процессы, сибутрамин ведет к усилению термогенеза в бурой жировой ткани, таким образом, увеличивает энергозатраты организма. Так, например, в исследовании, проведенном F. Sarac с соавт., было показано значимое увеличение термогенеза, измеряемого при помощи водно-иммерсионной калориметрии, на фоне терапии сибутрамином в течение 12 недель, в отличие от терапии плацебо, на фоне которой таких изменений не наблюдалось.

В настоящее время опубликовано большое количество как зарубежных, так и отечественных работ, подтверждающих высокую эффективность снижения и поддержания массы тела на фоне терапии Меридиа® в комплексе с правильным питанием и умеренными физическими нагрузками.

По данным исследований, применение сибутрамина в комплексе с рациональным питанием и физическими нагрузками позволяет удвоить снижение массы тела и в 3-4 раза увеличить долю пациентов, добившихся клинически значимого снижения веса ( $\geq 5\%$ ), по сравнению с изолированным назначением гипокалорийной диеты или диеты + плацебо.

Было показано, что применение Меридиа® в сочетании с гипокалорийной диетой и умеренными физическими нагрузками позволяет не только добиться более значительной потери массы тела, но и более эффективно, по сравнению с плацебо, удерживать достигнутые результаты лечения. Так, например, данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности применения сибутрамина с целью снижения и поддержания массы тела в течение 2 лет (STORM), показали: клинически значимого уменьшения массы тела (5% и более) в группе применения сибутрамина (Меридиа®) смогли достичь 93% исследуемых, в том числе 54% пациентов похудели более чем на

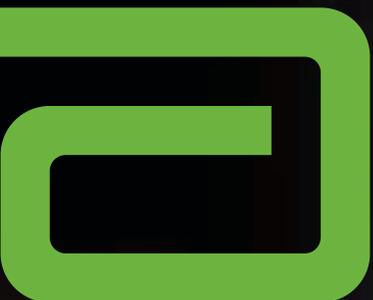
10%; удержать на 80% и более достигнутую разницу в массе тела смогли 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только 16% – на фоне плацебо. В среднем снижение массы тела за период наблюдения в группе применения сибутрамина составило 10,2 кг; плацебо – 4,7 кг.

Согласно данным литературы последних лет, снижение массы тела на фоне приема сибутрамина происходит, главным образом, за счет потери жировой ткани. Так, в ряде плацебо контролируемых исследований было продемонстрировано, что у пациентов, получавших сибутрамин (Меридиа®), отмечалась достоверно большая потеря массы жировой ткани по сравнению с группой контроля, получавшей плацебо. При этом потери тощей ткани в этих группах достоверно не различались.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о наличии у Меридиа® ряда благоприятных метаболических эффектов. В большинстве проведенных исследований лечение Меридиа® сопровождалось значимым снижением уровней глюкозы, гликозилированного гемоглобина и триглицеридов в сыворотке крови, а также повышением уровня холестерина ЛПВП. По данным других авторов, сибутрамин, кроме того, способствовал снижению уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, мочевой кислоты, лептина, резистина, а также повышению уровня адипонектина. В целом, терапия сибутрамином в комбинации с гипокалорийной диетой и умеренными физическими нагрузками позволяет значимо снизить распространенность МС.

Среди возможных побочных эффектов сибутрамина основное внимание уделяется его воздействию на сердечно-сосудистую систему. Литературные данные о влиянии сибутрамина на гемодинамические показатели неоднозначны. В одних работах было показано, что на фоне терапии сибутрамином отмечается незначительное повышение уровней систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и ЧСС, в то время как по данным других исследователей,





Когда  
стройность  
означает  
здоровье!

Меридиа 

Клинически доказано:

-  Эффективное снижение и длительное удержание веса<sup>1</sup>
-  Нормализация липидного обмена и повышение чувствительности к инсулину<sup>2</sup>
-  Улучшение репродуктивного здоровья<sup>3</sup>
-  Безопасность применения, подтвержденная в более чем 100 исследованиях

10 лет клинической практики  
19 миллионов пациентов  
80 стран мира

Есть средство  
есть меньше!

**МЕРИДИА® Сибутрамин. Регистрационный номер: П N 012145/01 от 26.02.2006.**

Каждая капсула содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрата 10 или 15 мг. Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения ожирения. Сибутрамин проявляет свое действие in vivo за счет своих метаболитов, являющихся вторичными и первичными аминами. Ингибирует обратный захват моноамина (прежде всего серотонина и норадреналина) и снижает потребность в пище (увеличивает чувство насыщения) за счет изменения (увеличения синергических взаимодействий) центральных норадренергических и 5-HT функций и увеличивает термогенез, опосредованно активируя бета-3-адренорецепторы, также воздействует на бурую жировую ткань. **Показания к применению:** алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> и более; алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup> и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 или дислипидотемией. **Способ применения и дозы:** в качестве начальной дозы ежедневно следует принимать 1 капсулу Меридиа 10 мг. При снижении веса пока меньше чем на 2 кг за 4 недели, суточная доза может быть увеличена до 15 мг. Капсулы следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). Препарат можно принимать как натощак, так и сочетать с приемом пищи. Длительность лечения Меридиа не должна превышать 2 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема препарата данные об эффективности и безопасности отсутствуют. **Противопоказания:** установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата; наличие органических причин ожирения; нервная анорексия или нервная булимия; психические заболевания; синдром Жиль де ля Туретта; одновременный прием или период менее чем через 2 недели после отмены приема ингибиторов МАО, а также при применении других препаратов, действующих на центральную нервную систему; при психических расстройствах (например, антидепрессанты, нейролептики), при нарушениях сна (триптофан), при применении других препаратов для снижения массы тела; установленные ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), наличие inadequately контролируемой артериальной гипертензии (АД-145/90 мм.рт.ст.), тиреотоксикоз; тяжелые нарушения функции печени или почек; доброкачественная гиперплазия простаты, фибромиома матки; глаукома; установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость; беременность и период кормления грудью. Не следует применять данный препарат пациентам в возрасте до 18 лет и старше 65 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта. С осторожностью следует назначать препарат при следующих состояниях: джития в анамнезе, хроническая недостаточность кровообращения, заболевания коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), холелитиаз, артериальная гипертензия (контролируемая и в анамнезе), неврологические нарушения, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), нарушение функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторные и вербальные тики в анамнезе. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** одновременное применение ингибиторов СYP3A4 - фермента (кетоназол, зитримидин, тропандомицин, циклоспорин) и сибутрамина приводит к повышению в плазме концентрации метаболитов сибутрамина. Рифампицин, макролиды, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорить метаболизм сибутрамина. Меридиа не следует применять с препаратами, повышающими уровень серотонина в плазме. Так называемый серотониновый синдром может развиваться в редких случаях при одновременном применении препаратов для лечения депрессии (блокаторы обратного захвата серотонина), определенных препаратов для лечения мигрени (суматрипан, дигидроэрготамин), сильнодействующих анальгетиков (пентазон, петицин, фентанил) или противоопухолевых препаратов (дестрометорфан). **Токсичное действие:** чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Слабость во рту и бессонница, иногда головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, изменение вкуса, тахикардия, сердцебиение, повышение АД, вазодилатация, потеря аппетита и запор, иногда тошнота и обострение геморроя, потливость. В единичных случаях: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, зуд кожи, боль в спине, боль в животе, пароксизмальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, нервозность, раздражительность, нервозность, острый интерстициальный нефрит, кровотечения, пурпура Шенлейн-Геноха, судороги, тромбоцитопения, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, острый психоз. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство компании Эбботт.

Информация для медицинских сотрудников (не для пациентов).

1. B Hansen DL, Tourbo S, et al. The effect of Sibutramine on Energy Expenditure and Appetite During Chronic Treatment without Dietary Restriction. Int. J. Obes. 1999;23:1016-1029.

2. WPT James for the STORM Study Group, Lancet 2000; 356: 2119-25

3. Сметыч В.Л., Чернуха Г.Е. "Применение сибутрамина (Меридиа) у больных с ожирением и нарушением функции яичников". Проблемы репродукции, 2002, №1

ООО «Эбботт Лэбораториз»  
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.  
тел.: (495) 258-42-70, www.abbott.com

 **Abbott**  
A Promise for Life

потеря массы тела при применении этого препарата сопровождается снижением показателей САД, ДАД и пульса.

В этой связи большой интерес представляют результаты 6-недельного вводного периода исследования SCOUT (The Sibutramine Cardiovascular Outcomes). Данное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование имеет своей целью изучение влияния терапии сибутрамином в комплексе с умеренными физическими нагрузками на сердечно-сосудистый прогноз у тучных пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В этом исследовании принимают участие 10 742 пациента в возрасте 55 лет и старше, с избыточным весом или ожирением, имеющие повышенный сердечно-сосудистый риск (страдающие СД типа 2 и/или с анамнезом ССЗ). В течение вводного периода (6 недель) все они, наряду с немедикаментозным лечением ожирения, получали терапию сибутрамином по 10 мг в сутки. Сибутрамин увеличивал ЧСС на 1-2 удара в минуту, причем преимущественно у пациентов с нестабильной стенокардией или аритмиями. Ретроспективно было установлено, что абсолютное большинство (6 из 7) пациентов, выбывших из участия в этом периоде исследования по причине развития фибрилляции предсердий, уже имели эпизоды данного состояния в прошлом.

Со стороны САД и ДАД на фоне 6-недельной терапии сибутрамином было зарегистрировано небольшое снижение и того, и другого показателя на 1-6 мм рт. ст.

Однако у 5% участников было отмечено повышение АД более чем на 10 мм рт. ст. в двух последова-

тельных измерениях. 86% из этих пациентов имели исходное АД ниже 140/90 мм рт. ст. Напротив, у пациентов с изначально повышенным АД отмечалось его заметное снижение, особенно выраженное при исходно более высокой степени артериальной гипертензии.

Данные результаты, касающиеся влияния сибутрамина на АД, соответствуют современным представлениям о его сложных и разнонаправленных центральных и периферических эффектах на активность симпатической нервной системы. Периферический симпатомиметический эффект препарата, опосредованный угнетением обратного нейронального захвата норадреналина, может вызывать незначительное повышение уровня АД у нормотензивных лиц с относительно низкой центральной симпатической активностью. Напротив, у пациентов с артериальной гипертензией, для которых характерна гиперактивация симпатической нервной системы, может преобладать центральное симпатолитическое действие сибутрамина, обуславливающее значимое снижение и удержание уровня АД. Данная теория нашла свое подтверждение при проведении прямого микронейрографического исследования у лиц с повышенными уровнями АД и симпатической активности: было показано, что на фоне терапии сибутрамином отмечается угнетение активности симпатической нервной системы. Таким образом, можно говорить о «клонидиноподобном» симпатолитическом эффекте сибутрамина, обусловленном блокадой норадренергических процессов в центральной нервной системе.

Анализ результатов первого периода исследования SCOUT также по-

казал, что нежелательные эффекты воздействия сибутрамина на уровень АД и пульса уменьшаются при приеме  $\beta$ -блокаторов. Так, почти 40% неблагоприятных изменений гемодинамических показателей у пациентов с нормальным уровнем АД было зарегистрировано у лиц, не получавших  $\beta$ -блокаторы.

В целом, результаты SCOUT подвергают большому сомнению существующее представление о том, что терапия сибутрамином требует повышенной осторожности у пациентов с предсуществующей артериальной гипертензией.

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований Меридиа®, проводившихся на большой целевой популяции больных, показали, что препарат обладает выраженным клиническим эффектом. Снижение массы тела, достигнутое на фоне применения сибутрамина, сопровождалось улучшением показателя липидного и углеводного обмена; частота сердечных сокращений у большинства исследуемых практически не изменялась; систолическое и диастолическое артериальное давление незначительно снижались. Воздействие Меридиа® на организм можно оценить как патогенетическое.

В клинической практике Меридиа® применяется в дозах 10 и 15 мг. Препарат назначается однократно утром вне зависимости от приема пищи. Начальная доза составляет 10 мг, в случае ее недостаточной эффективности (если за 4 недели потеря массы тела составляет менее 2 кг) при хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 15 мг. Для больных ожирением и СД типа 2 наиболее эффективная доза препарата составляет 15 мг.

Несмотря на данные о благоприятном воздействии сибутрамина на уровень АД у лиц с артериальной гипертензией, необходимо учитывать потенциальную возможность повышения АД и ЧСС на фоне приема этого препарата и контролировать изменения этих показателей. Перед назначением Меридиа® проводится измерение АД и ЭКГ-исследование. АД и ЧСС должны контролироваться регулярно

**Исследование SCOUT: у пациентов с изначально повышенным АД отмечалось его заметное снижение, особенно выраженное при исходно более высокой степени артериальной гипертензии. В целом, результаты SCOUT подвергают большому сомнению существующее представление о том, что терапия сибутрамином требует повышенной осторожности у пациентов с предсуществующей артериальной гипертензией.**

каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения, ежемесячно последующие 3 месяца и ежеквартально на протяжении следующих 6 месяцев терапии. Поводом для отмены препарата служат: повышение САД и/или ДАД более чем на 10 мм рт. ст., АД > 145/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной артериальной гипертензии, ускорение ЧСС более чем на 10 ударов в минуту, по данным ЭКГ.

Сибутрамин не назначается при беременности и лактации, психических заболеваниях, ишемической болезни сердца, декомпенсированной сердечной недостаточности,

врожденных пороках сердца, окклюзионных заболеваниях периферических артерий, тахикардии, аритмиях, цереброваскулярных заболеваниях (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), декомпенсированной артериальной гипертензии (АД > 145/90 мм рт. ст.), гипертиреозе, тяжелых нарушениях функции печени или почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, сопровождающейся наличием остаточной мочи, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме, а также одновременном приеме ингибиторов МАО или других пре-

паратов, действующих на ЦНС (в т.ч. антидепрессантов, нейролептиков, триптофана).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты ( $y < 10\%$  больных) – сухость во рту, запоры, бессонница – обычно слабо выражены и могут быть объяснены фармакологическим действием препарата. В настоящее время Меридиа® разрешена для постоянного применения в течение двух лет.

Важно отметить, что фармакотерапия ожирения не должна использоваться в качестве монотерапии и эффективна лишь при комплексном лечении. 

## Литература

- Бутрова С.А. Современная фармакотерапия ожирения // *Consilium Medicum*. 2004; Том 06, № 9.
- Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роиц О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. 2007; № 2: 17-21.
- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 456 с.
- Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Л.Г. Валуева. Влияние сибутрамина (Меридиа®) на метаболические параметры больных с ожирением // *Проблемы репродукции*. 2002. № 2.
- Avenell A., Brown T.J., McGee M.A., Campbell M.K., Grant A.M., Broom J., Jung R.T., Smith W.C. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions // *J Hum Nutr Diet*. 2004 Aug; 17(4): 293-316.
- Baranowska B., Wolińska-Witort E., Martyńska L., Chmielowska M., Mazurczak-Pluta T., Boguradzka A., Baranowska-Bik A. Sibutramine therapy in obese women – effects on plasma neuropeptide Y (NPY), insulin, leptin and beta-endorphin concentrations // *Neuro Endocrinol Lett*. 2005 Dec; 26(6): 675-9.
- Di Francesco V., Sacco T., Zamboni M., Bissoli L., Zoico E., Mazzali G., Minniti A., Salantri T., Cancelli F., Bosello O. Weight loss and quality of life improvement in obese subjects treated with sibutramine: a double-blind randomized multicenter study // *Ann Nutr Metab*. 2007; 51(1): 75-81.
- Filippatos T.D., Kiortsis D.N., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S. A review of the metabolic effects of sibutramine // *Curr Med Res Opin*. 2005 Mar; 21(3): 457-68.
- Finer N., Bloom S.R., Frost G.S., Banks L.M., Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes Metab*. 2000 Apr; 2(2): 105-12.
- Florakis D., Diamanti-Kandarakis E., Katsikis I., Nassis G.P., Karkanaki A., Georgopoulos N., Panidis D. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study // *Int J Obes (Lond)*. 2008 Apr; 32(4): 692-9.
- Halford J., Boyland E., Cooper S., Dovey T., Huda M., Dourish C., Dawson G., Wilding J. The effects of sibutramine on the microstructure of eating behaviour and energy expenditure in obese women // *J Psychopharmacol*. 2008 Nov 21.
- James W.P., Astrup A., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., Rössner S., Saris W.H., Van Gaal L.F. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // *Lancet*. 2000 Dec 23-30; 356(9248): 2119-25.
- Karsten Heusser, Stefan Engeli, Jens Tank, Andre Diedrich, Susanne Wiesner, Juergen Janke, Friedrich C. Luft and Jens Jordan. Sympathetic Vasomotor Tone Determines Blood Pressure Response to Long-Term Sibutramine Treatment // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr; 92(4): 1560-3.
- López-Alvarenga J.C., Vargas J.A., Schneider-Ehrenberg O.P., Comuzzie A.G., González J., Martínez J.L. Patients with type III obesity given sibutramine 15 mg/day lose weight in amounts proportional to those in types I and II, but waist circumferences does not decrease proportionally // *Gac Med Mex*. 2007 Mar-Apr; 143(2): 109-14.
- Mannucci E., Dicembrini I., Rotella F., Rotella C.M. Orlistat and sibutramine beyond weight loss // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007 Oct 8.
- McMahon F.G., Fujioka K., Singh B.N., Mendel C.M., Rowe E., Rolston K., Johnson F., Mooradian A.D. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24; 160(14): 2185-91.
- Pagotto U., Vanuzzo D., Vicennati V., Pasquali R. (Pharmacological therapy of obesity) // *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Apr; 9(4 Suppl 1): 835-935.
- Phelan S., Wadden T.A., Berkowitz R.I., Sarwer D.B., Womble L.G., Cato R.K., Rothman R. Impact of weight loss on the metabolic syndrome // *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep; 31(9): 1442-8.
- Sabuncu T., Harna M., Harna M., Nazligul Y., Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. 2003 Nov; 80(5): 1199-204.
- Sabuncu T., Ucar E., Birden F., Yasar O. The effect of 1-yr sibutramine treatment on glucose tolerance, insulin sensitivity and serum lipid profiles in obese subjects // *Diabetes Nutr Metab*. 2004 Apr; 17(2): 103-7.
- Sarac F., Pehlivan M., Celebi G., Saygili F., Yilmaz C., Kabalak T. Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry // *Adv Ther*. 2006 Nov-Dec; 23(6): 1016-29.
- Scheen A.J. Results of obesity treatment // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2002 Apr; 63(2 Pt 1): 163-70.
- Scholze J. (Sibutramine in clinical practice – a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters) // *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 Mar 22; 127(12): 606-10.
- Thomas A. Wadden, Ph.D., Robert I. Berkowitz, M.D., Leslie G. Womble, Ph.D., David B. Sarwer, Ph.D., Suzanne Phelan, Ph.D., Robert K. Cato, M.D., Louise A. Hesson, M.S.N., Suzette Y. Osei, M.D., Ph.D., Rosalind Kaplan, M.D., and Albert J. Stunkard, M.D. Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity // *NEJM*. 2005 Nov; 353(20): 2111-2120.
- Tong N.W., Ran X.W., Li Q.F., Tang B.D., Li R., Yang F.Y., Liu Y.P., Li X.J. (Effects of sibutramine on blood glucose and lipids, body fat mass and insulin resistance in obese patients: a multi-center clinical trial) // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005 Sep; 44(9): 659-63.
- Torp-Pedersen C., Caterson I., Coutinho W., Finer N., Van Gaal L., Maggioni A., Sharma A., Brisco W., Deaton R., Shepherd G., James P.; on the behalf of the SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial // *Eur Heart J*. 2007 Jun 26.
- Toubro S., Hansen D.L., Hilsted J.C., Porsborg P.A., Astrup A.V.; STORM Study Group. (The effect of sibutramine for the maintenance of weight loss. A randomized controlled clinical trial) // *Ugeskr Laeger*. 2001 May 21; 163(21): 2935-40.
- Vettor R., Serra R., Fabris R., Pagano C., Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies // *Diabetes Care*. 2005 Apr. 28 (4): 942-9.
- Vojtech Hainer, M.D., PHD, Hermann Toplak, MD, PHD and Asimina Mitroukou, MD. Treatment Modalities of Obesity. What fits whom? // *Diabetes Care*. 2008; 31: 52-69-S277.
- Wirth A. (Sustained weight reduction after cessation of obesity treatment with Sibutramine) // *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Apr 30; 129(18): 1002-5.

А.В. ЗИЛОВ  
ММА им. И.М. Сеченова

# Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2

*Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) – хроническое заболевание, характеризующееся как нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и нарушением его секреции. Среди всех причин гипергликемии СД типа 2 занимает ведущие позиции, заболеваемость именно СД типа 2 катастрофически растет во всех без исключения странах мира, каждые 15-20 лет удваивая общее число больных диабетом.*

**С**ледует отметить, что СД типа 2 (прежде всего инсулинорезистентность) является составной частью так называемого метаболического синдрома, представляющего собой висцеральное ожирение, дислипидемию (повышение ТГ, хс-ЛПНП, снижение хс-ЛПВП), артериальную гипертензию. Метаболический синдром и СД типа 2, как одно из его проявлений, являются ведущими причинами смертности в развитых странах Европы и Северной Америки.

Одной из особенностей СД типа 2 является длительное малосимптомное течение. На ранних ста-

диях заболевания хроническое повышение уровня глюкозы способствуют постепенному развитию нарушений секреции инсулина, а в дальнейшем приводит к истощению и уменьшению массы бета-клеток поджелудочной железы. Гипергликемия является также мощным фактором прогрессирования атеросклероза и поражения нервной системы. Отсутствие клинических симптомов умеренного (до 7-10 ммоль/л и выше) повышения гликемии приводит к низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения, создает иллюзию благополучия. Все это приводит к тому, что на момент выявления СД типа 2 (обычно случайно) у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), нарушения функции почек (микромикропротеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение сосудов сердца и мозга является ведущей причиной смерти и высокой инвалидизации больных с СД типа 2.

Сегодня лечение СД типа 2 состоит в ликвидации симптомов декомпенсации углеводного обмена, постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления. Все вышеперечисленные действия лежат в основе устранения угрозы развития гиперосмолярного синдрома и направлены на профилактику развития поражения сосудов, нервной ткани, костно-суставного аппарата и т.п. Завершившиеся в настоящее время эпидемиологические и интервенционные мероприятия по развитию осложнений СД выявили пути профилактики/снижения развития осложнений СД (таблица 1). Проведено несколько клинических исследований, доказавших значимость нормализации гликемии в отношении прогноза нарушений микроциркуляции при СД типа 2. Несколько иначе дело обстоит в отношении поражения сосудов мышечно-эластического типа. Вклад гипергликемии в развитие атеросклероза несомненен, однако другие компоненты метаболического синдрома (ожирение, липидные нарушения, АГ) также являются мощными факторами развития и прогрессирования макроангиопатии.

В ставшем классическим исследовании по лечению СД типа 2 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) значительно влияло на снижение общей смертности или смертности

**Гипергликемия и лежащая в основе развития СД типа 2 инсулинорезистентность являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. Все это приводит к снижению продолжительности жизни и периода трудоспособности у лиц с сахарным диабетом. Большинство больных с СД типа 2 погибают от сердечно-сосудистой патологии.**

от СД (7% и 20% соответственно), частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) (21%). Значительно более выраженным положительным прогностическим эффектом обладал метформин, снижая общую смертность, смертность от СД или ИМ на 36, 42 и 39% соответственно (1, 2). Интересным представляется тот факт, что показатели гликемии на приеме метформина, ПСМ и инсулине были сходные.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА

Такое влияние метформина на развитие осложнений СД и смертности можно объяснить его патогенетическим действием и, прежде всего, снижением лежащей в основе развития СД инсулинорезистентности – причины нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ и сосудистых осложнений заболевания. В отношении данного препарата имеются неоспоримые лабораторные и клинические результаты по доказанному кардиопротективному и васкулопротективному действию. Так, проводимые еще с 60-х гг. XX в. работы, направленные на изучение эффектов метформина в отношении экспериментального атеросклероза выявили, что введение метформина лабораторным животным предотвращало поражение сосудов, типичное для развивающегося СД. Также отмечено снижение риска развития и прогрессирования микроангиопатий при добавлении препарата мышам с инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к углеводам.

Исследования по модулированию острой ишемии у животных без и с нарушениями углеводного обмена выявили также антиишемические эффекты метформина (3, 4). В дополнение к вышеуказанным эффектам показано, что метформин у лабораторных животных усиливает расслабление сосудов, потенцируя эффекты веществ действующих через NO. Выявлено, что влияя на инсулинорезистентность и снижая

**Таблица 1. Влияние на факторы риска сосудистых заболеваний при СД типа 2**

Фактор	Снижение относительного риска, %	Частота проявлений через 2 года, %
Нет влияния	Нет эффекта	11,0
Холестерин (снижение на 0,6 моль/л)	25	8,3
АД (снижение на 5/2 мм рт. ст.)	27	6,0
HbA1c (снижение на 0,9%)	13	5,2
Аспирин	9	4,7



**Рисунок 1. Прямые и непрямые эффекты метформина**

уровни атерогенных липидов, метформин ослабляет включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток. Назначение метформина улучшает фибринолизис за счет уменьшения объема висцерального жира, инсулинорезистентности, снижая активность и выработку ИАП-1. Также отмечается, что метформин тормозит активность фактора свертывания XIII, ослабляя формирование тромбов (6, 9).

В исследованиях Wiernsperger (7) выявлена способность метформина улучшать состояние микро-

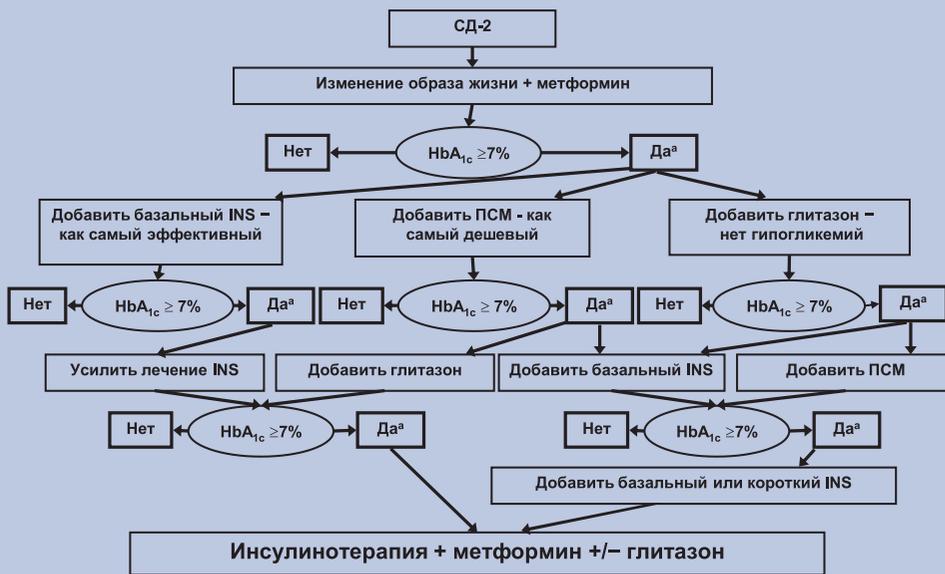
циркуляторного русла, нормализовывать адгезивные процессы, проницаемость сосудистой стенки (рисунок 1) (10, 11, 12, 13).

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА

Как отмечалось выше, гипергликемия и лежащая в основе развития СД типа 2 инсулинорезистентность являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. Все это

**Таблица 2. Снижение сосудистой патологии основными лекарственными препаратами**

Препараты	Влияющие на липиды				Гипотензивные				Сахароснижающие	
	Симвастатин (4S)	Правастатин (CARE)	Гемфиброзил (VA-HIT)	Фенофибрат (Diabetes atherosclerosis intervention study)	Фелодипин (HOT)	Эналаприл (Heart outcome prevention study)	Лозартан (LIFE)	β-блокаторы (BIP)	Метформин (UKPDS)	ПСМ/инсулин (UKPDS)
Снижение риска, %	42	27	24	23	51	25	24	42	39	16



**Рисунок 2. Алгоритм ведения СД типа 2 (консенсус ADA/EASD, 2006)\***

Примечание: а – проверка HbA<sub>1c</sub> каждые 3 месяца до HbA<sub>1c</sub> < 7%, затем каждые 6 месяцев.

\* Адаптировано из Nathan D. et al. Diabetologia. 2006; 49: 1711-21.

приводит к снижению продолжительности жизни и периода трудоспособности у лиц с сахарным диабетом. Большинство больных с СД типа 2 погибают от сердечно-сосудистой патологии.

На протяжении многих десятилетий лечение СД фокусировалось на нормализации гликемии. Достижение эффективного гликемического контроля, снижение гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), показате-

телей гликемии натощак или после еды безусловно является важным в профилактике или развитии осложнений СД. Вместе с тем, накоплено достаточно данных, показывающих необходимость агрессивного влияния на артериальную гипертензию, липиды крови при СД или начальных нарушениях углеводного обмена. Это связано с тем, что СД типа 2, являясь компонентом метаболического синдрома, требует не

только нормализации гликемии, но и устранения факторов, влияющих на формирование или прогресс атеросклероза.

В исследовании UKPDS метформин существенно лучше влиял на снижение смертности или частоту сосудистых осложнений в сравнении с инсулином или производными сульфонилмочевины (ПСМ) при сходных значениях HbA<sub>1c</sub>. Кардиопротективное действие метформина сегодня можно объяснить массой дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного кровотока и т.п. (см. рисунок 1). Эффективность метформина в снижении смертности, частоты сосудистых катастроф, реваскуляризонных мероприятий сходна или превосходит эффективность классов препаратов, применяемых в лечении АГ, ИБС, МС и СД в различных сочетаниях (таблица 2). Все эти данные позволили рекомендовать метформин в качестве первой линии как в лечении гипергликемии, так и в улучшении прогноза у больных СД в отношении сосудистых осложнений.

В настоящее время в основных клинических рекомендациях (IDF, 2005, рекомендациях Национального института здоровья Великобритании (NICE), консенсус лечения СД типа 2 ADA/EASD, 2006 и 2008 гг. и т.п.) метформин является первой ступенью в фармакотерапии СД типа 2 у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Так, в дополненных и переработанных клинических рекомендациях IDF 2005 г. во всех без исключения разделах (высокопрофессиональная, стандартная и минимальная медицинская помощь при СД типа 2), в частности в Рекомендациях 2, 3, 4 раздела «Таблетированные препараты», указывается,

**Сегодня лечение СД типа 2 состоит в ликвидации симптомов декомпенсации углеводного обмена, постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления. Все вышеперечисленные действия лежат в основе устранения угрозы развития гиперосмолярного синдрома и направлены на профилактику развития поражения сосудов, нервной ткани, костно-суставного аппарата и т.п.**



# ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

**НА 39%**

инсульта

**НА 41%**

любых осложнений сахарного диабета

**НА 32%**

смертность, связанную с диабетом

**НА 42%**

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865

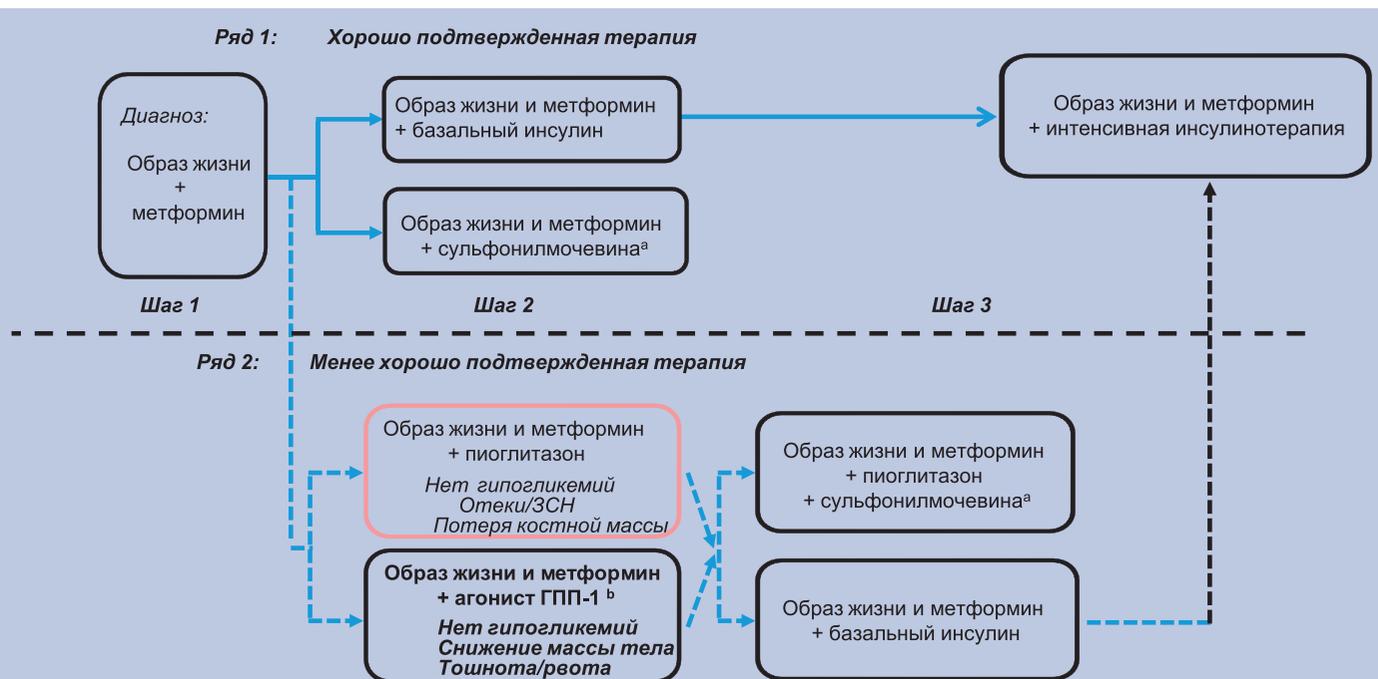
NYCOMED

[www.glicofage.ru](http://www.glicofage.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)



С момента постановки диагноза и на всех этапах терапии





<sup>a</sup> Производный сульфонилмочевины (другие, чем глибурид и хлорпропамид).

<sup>b</sup> Недостаточный период клинического применения для уверенности в безопасности.

Рисунок 3. Алгоритм лечения СД типа 2. Консенсус ADA-EASD, 2008

Усилить вмешательство в образ жизни на каждом визите и контролировать HbA1C каждые 3 мес., до достижения уровня HbA1c < 7% и затем – каждые 6 мес. Терапия меняется, если HbA1C ≥ 7%.

Nathan et al., Diabetes Care 2008; 31: 1-11.

что «фармакотерапия СД типа 2 должна начинаться с метформина, титрование дозы (обычно увеличение на 500-850 мг) для уменьшения желудочно-кишечных расстройств проводится еженедельно, основным параметром контроля безопасности является СКФ (с осторожностью при КК < 60 мл/мин / 1,72 м<sup>2</sup>)». При неэффективности монотерапии метформином наиболее приемлемыми комбинациями считаются «метформин с ПСМ

или метформин с глитазонами». Сходные рекомендации по целесообразности использования метформина даются и в разделах по инсулинотерапии, вне зависимости от видов назначаемых препаратов инсулина.

В июле 2006 г. экспертами Американской диабетической ассоциации (АДА) и Европейской Ассоциации изучения диабета (EASD) принят консенсус по фармакотерапии СД типа 2 (рисунок 2). Данные

рекомендации базируются на результатах многочисленных клинических исследований при СД типа 2 и ставят задачу по достижению и поддержанию гликемии, близкой к физиологическим значениям. Выбор каждого класса лекарственных препаратов базируется как на их сахароснижающей активности, так и потенциальном влиянии на осложнения сахарного диабета. Этот алгоритм предусматривает постепенное усиление фармакотерапии для поддержания удовлетворительных параметров гликемии (HbA1c, 7,0%).

*Первая ступень (инициация терапии)* – изменение образа жизни и диеты с нормализацией массы тела. Для эффективного поддержания нормогликемии и с учетом положительного влияния на снижение массы тела метформин является первой линией фармакотерапии СД типа 2. Особенностью

**Кардиопротективное действие метформина сегодня можно объяснить массой дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного кровотока и т.п. Эффективность метформина в снижении смертности, частоты сосудистых катастроф, реваскуляризионных мероприятий сходна или превосходит эффективность классов препаратов, применяемых в лечении АГ, ИБС, МС и СД в различных сочетаниях.**

метформина является его низкая стоимость, отсутствие риска гипогликемий.

*Вторая ступень (дополнительная терапия)* – при неэффективности терапии метформином к лечению целесообразно добавить «базальный» инсулин (недорог, улучшает параметры липидного спектра, но требует самоконтроля и вызывает гипогликемии), ПСМ (дешевы, но способствуют прибавке веса и вызывают гипогликемии) или глитазоны (дороги, но нет риска гипогликемий). При недостижении целевых параметров гликемии целесообразно усиление фармакотерапии (см. рисунок 2) для поддержания нормальных параметров углеводного обмена.

С октября 2008 года консенсус несколько изменен (рисунок 3). Данная модификация связана как с вхождением в клиническую практику новых классов препаратов (и-ДПП-IV, аналоги ГПП-1), так и окончанием нескольких крупномасштабных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT и др.), повлиявших на концепцию терапии.

Основной задачей лечения СД типа 2 является нормализация гликемии до «нормального» или «субнормального» уровня, а также более жесткий контроль за артериальным давлением, липидами, массой тела, прокоагулологическим статусом, снижение инсулинорезистентности. Поскольку в отличие от СД типа 1, где улучшение гликемии приводит к прямому снижению риска развития и прогрессирования всех осложнений диабета, при

СД типа 2 нормализация глюкозы уменьшает риск микроангиопатии. Вышеуказанные клинические исследования, направленные на достижение оптимальных значений гликемии при СД типа 2, не показали принципиального влияния на макрососудистые осложнения заболевания, в некоторых из них «агрессивная» сахароснижающая терапия даже увеличивала общую смертность. В этой связи основными рекомендованными препаратами для лечения СД типа 2 являются либо высокоактивные и недорогие вещества (инсулин, ПСМ), либо препараты, позитивно влияющие на вес (аналоги ГПП-1), безопасно снижающие инсулинорезистентность (пиоглитазон). Важно отметить, что в независимости от наличия или отсутствия любого другого препарата на всех этапах лечения СД типа 2 присутствует метформин.

В рекомендациях особенно подчеркнуты следующие особенности препарата:

- хорошее снижение гликемии (–1,5% HbA1c);
- хорошая переносимость;
- отсутствие гипогликемий при монотерапии;
- несмотря на влияние на всасывание витамина В<sub>12</sub>, длительная терапия метформином практически не приводит к анемиям;
- нейтральность в отношении прибавки веса или «мягкое» его снижение;
- великолепные данные UKPDS в отношении снижения сердечно-сосудистых нарушений при СД типа 2;

- высокую безопасность в риске развития лактатацидоза (менее 1 случая на 100 000 пациентов);
- безопасность при начальных нарушениях функции почек (СКФ > 30 мл/мин).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из особенностей фармакодинамики, влияния на снижение гликемии (в среднем на 1,5% HbA1c), отсутствие риска гипогликемий при монотерапии, дополнительных эффектов по снижению сосудистых катастроф и смертности у лиц с СД типа 2, метформин рекомендован к применению как препарат первой линии во всем мире. Стартовая доза препарата должна начинаться с 500-850 мг во время или после еды (лучше в вечернее время) с постепенной титрацией на 500-850 мг еженедельно. Средняя терапевтическая доза может составлять 2000-2500 мг, увеличение дозы более 3000 мг/сутки нецелесообразно. Первой «контрольной» точкой эффективности терапии является нормализация гликемии натощак, позволяющая уменьшить подъемы постпрандиальной гликемии. Вместе с тем, метформин может оказывать хорошее влияние в течение всех суток, т.к. помимо снижения продукции глюкозы печенью в ночное время, препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину в течение всех суток.

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьезными побочными эффектами, а риск развития лактатацидоза составляет менее 1 случая на 100 000 больных.



### Литература

1. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // Lancet. 1998; 352, 837-53.
2. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // Lancet. 1998; 352, 854-65.
3. Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis // Am J Med Sci. 2002; 323, 3-10.
4. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Reiner G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // Diabetes Metab. 2003; 29, 6571-6576.
5. Hansson G.K. Inflammation and immune response to atherosclerosis // Curr Atheroscler Rep. 1999; 1, 150-5.
6. Beekhuizen H., van Furth R. Monocyte adherence to human vascular endothelium // J Leukoc Biol. 1993; 54, 363-78.
7. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // Diabetes Metab. 2003; 29, 6577-6587.
8. Esposito K. et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes // Diabetes care. 2003; 26, 1647-8.
9. Valensi P. et al. The effects of metformin on the capillary permeability to albumin in women patients with cyclic aedema // Angiology. 1995, 46, 401-8.
10. Kiesewetter H. et al. Rheological effect of metformin on the blood of patients with dietetically controlled T2 DM // Clin Hemorheol, 1987, 7, 781-91.
11. Jansson PAE et al. The effect of metformin on adipose tissue metabolism and peripheral blood flow in subjects with NIDDM. Diabetes care. 1996; 19, 160-4.
12. Kelly J.J. et al. Metabolic and haemodynamic effects of short term metformin administration in normotensive men // Asm J Hypertension. 1995; 8, G15.
13. Sirtory et al. Metformin improves peripheral vascular flow in nonhyperlipidaemic patients with arterial disease // J Cardiovascular Pharmacol, 1984, 6, 914-923.
14. Nathan D. et al Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care. 2008; 31: 1-11.

Л.В. НЕДОСУГОВА,  
К.М.Н.,  
ММА им. И.М. Сеченова

# Значение антиоксидантов в комплексной терапии сахарного диабета типа 2: роль диципрокверцетина

*В настоящее время более 250 млн людей в мире больны сахарным диабетом, и, по оценкам экспертов, к 2025 г. их число может достичь 380 млн. В России зарегистрировано более 2,8 млн больных. Рост заболеваемости в основном обусловлен распространением диабета типа 2, причем не только среди взрослого населения, но и среди подростков и детей.*

**П**о определению J.M. Reaven (17), сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) – «хроническое, неизлечимое, прогрессирующее заболевание», течение которого осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД типа 2 в 4-5 раз чаще, чем в общей популяции. Тяжесть СД типа 2 с течением времени усугубляется не только прогрессированием микро- и макроангиопатий,

но и нарастанием инсулиновой недостаточности, приводящей к необходимости заместительной инсулинотерапии. По статистическим данным, ежегодно 5-10% больных СД типа 2 нуждаются в переводе на инсулинотерапию, т.е. уже через 10-20 лет от начала болезни каждый больной СД типа 2 нуждается в инсулине. В 2007 г. общие расходы на лечение диабета в мире составили около 232 млрд долларов. Ожидается, что эта цифра будет расти по мере развития пандемии диабета и к 2025 г. достигнет 303 млрд долларов.

Патогенез СД типа 2, по современным представлениям, обусловлен двумя ключевыми нарушениями:

- развитием инсулинорезистентности периферических тканей-мишеней;
- неадекватной секрецией инсулина, необходимой для преодоления барьера инсулинорезистентности.

Оба эти дефекта взаимоусиливают друг друга: за счет компенсаторной

гиперинсулинемии усугубляется инсулинорезистентность, за счет снижения чувствительности к инсулину возрастает потребность в секреции инсулина (10). Развивающаяся в итоге гипергликемия, вызывающая окислительный стресс за счет аутоокисления глюкозы, приводит к повреждению фосфолипидного слоя плазматического мембран тканей-мишеней и  $\beta$ -клеток, способствуя прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреторных возможностей инсулярного аппарата вследствие апоптоза  $\beta$ -клеток. Уменьшая выраженность окислительного стресса с помощью антиоксидантной терапии, теоретически можно не только замедлить прогрессирование диабетических сосудистых осложнений и инсулиновой недостаточности, но и снизить инсулинорезистентность, способствуя тем самым лучшей компенсации углеводного обмена.

Многочисленные исследования посвящены изучению ангиопротекторных и антиоксидантных свойств природных флавоноидов, в том числе и при диабетической микро- и макроангиопатии (11, 18). Исследованиями J. Robak и R.J. Gryglewsky (1988) было показано, что природные флавоноиды оказывают более выраженное действие, чем антиоксиданты нефлавоноидной природы, так как не только «улавливают» свободные радикалы кислорода, его так называемые «активные формы», но и благоприятно влияют как на сосудистую стенку, так и на систему гемостаза (18). От-

**Тяжесть СД типа 2 с течением времени усугубляется не только прогрессированием микро- и макроангиопатий, но и нарастанием инсулиновой недостаточности, приводящей к необходимости заместительной инсулинотерапии. По статистическим данным, ежегодно 5-10% больных СД типа 2 нуждаются в переводе на инсулинотерапию, т.е. уже через 10-20 лет от начала болезни каждый больной СД типа 2 нуждается в инсулине. В 2007 г. общие расходы на лечение диабета в мире составили около 232 млрд долларов. Ожидается, что эта цифра будет расти по мере развития пандемии диабета и к 2025 г. достигнет 303 млрд долларов.**

сюда понятен тот огромный интерес, который проявляется сегодня к природным флавоноидам, в частности к изучению их ангиопротекторных свойств.

Флавоноиды являются полифенолами растительного происхождения. Особенности их антиоксидантного действия состоят в том, что они могут инактивировать не только гидроперекисный ( $\text{LO}_2$ ) и алкоксильный ( $\text{LO}$ ) липидные радикалы, но и супероксидный анион-радикал ( $\text{O}_2^-$ ) (12). Наличие антирадикальных свойств у экстрактов некоторых растений основано на том, что химическая структура флавоноидов содержит ароматическое кольцо и присоединенные к нему ОН-группы, которые способны тормозить процессы ПОЛ на стадии кислородной инициации и передачи электронов с одной активной формы на другую (16).

Дигидрокверцетин (Диквертин) – ДКВ – новый отечественный патентованный препарат, представляющий собой 3,3,4,5,7-пентагидроксифлавонол, который получают из измельченной древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.). По химическому строению ДКВ является соединением, родственным кверцетину, но значительно более активным. Он представляет собой его гидрированный по гетероциклическому фрагменту аналог. ДКВ

**Таблица 1. Динамика метаболических показателей на фоне терапии ДКВ ( $M \pm m$ )**

Показатель	Доноры	Группа сравнения		1 группа (ДКВ)	
		Исходно	Через 12 нед	До лечения	После
Нв А1с%	5,5 ± 0,1	6,69 ± 0,15	6,65 ± 0,2 <sup>1</sup>	6,69 ± 0,15	6,124 ± 0,096 <sup>3</sup>
ХС (ммоль/л)	4,79 ± 0,45	5,82 ± 1,0	5,68 ± 0,9 <sup>1</sup>	5,44 ± 0,48	4,86 ± 0,50 <sup>3</sup>
ТГЦ (ммоль/л)	0,94 ± 0,18	1,33 ± 0,23	1,16 ± 0,27 <sup>1</sup>	1,22 ± 0,23	0,98 ± 0,22 <sup>3</sup>
ЛПВП (ммоль/л)	1,58 ± 0,26	1,21 ± 0,21	1,2 ± 0,18 <sup>1</sup>	1,22 ± 0,23	1,41 ± 0,19 <sup>3</sup>
ЛПНП (ммоль/л)	2,78 ± 0,38	4,01 ± 0,9	3,96 ± 0,75 <sup>1</sup>	3,68 ± 0,53 <sup>2</sup>	3,01 ± 0,55 <sup>3</sup>
МДА в ЛНП (нмоль/мг белка)	1,18 ± 0,15	2,499 ± 0,367	1,613 ± 0,278 <sup>1</sup>	2,69 ± 0,421	1,211 ± 0,198 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Изменения статистически не достоверны.

<sup>2</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с исходным.

<sup>3</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с исходным.

по своим химическим свойствам является мощным антиоксидантом (8), т. е. веществом, связывающим свободные радикалы. В работе В.К. Колхира и соавт. (3) выявлены также капилляропротекторные и антиоксидантные свойства ДКВ (превосходящие в ряде случаев эффект кверцетина), сочетающиеся с противовоспалительным, гастро- и гепатопротекторным, гиполлипидемическим и диуретическим действием (3). Вероятно, он обладает прямой антирадикальной активностью преимущественно за счет взаимодействия с липидными радикалами.

В то же время ДКВ, как и кверцетин, является скавенжером супероксидных анионов (8). Как вещество, обладающее высокой

степенью биологической активности, ДКВ оказывает целую гамму положительных эффектов на обменные реакции и динамику различных патологических процессов. Его способность снижать содержание в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (11) позволяет рассматривать производные ДКВ как средства профилактики и лечения атеросклероза. Отмечена способность препарата ингибировать окисление липосомальной мембраны из яичных фосфолипидов, индуцированное сульфатом железа или системой  $\text{Fe}^{2+}$ -аскорба, причем антиокислительная активность ДКВ сравнима с активностью  $\alpha$ -токоферола. Установлено также, что таксифоллин – аналог ДКВ – ингибировал активные радикалы

## Улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы

КАПИЛАР создан на основе биофлавоноида лиственницы сибирской – дигидрокверцетина.

КАПИЛАР имеет широкий спектр фармакологического действия: иммуномодулирующий, антиаллергический, капилляропротекторный. Благоприятно действует на реологию крови: понижает ее вязкость, снижает агрегацию эритроцитов и повышает их способность к деформации, снижает содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов.

# КАПИЛАР

1 таб. содержит  
10 мг дигидрокверцетина



Включение КАПИЛАРА в программу лечения способствует\*:

- повышению чувствительности клеток к инсулину;
- снижению риска прогрессирования диабетических ангиопатий;
- улучшению микроциркуляции с повышением резервных возможностей капиллярного русла;
- уменьшению трофических нарушений.

Производитель: ОАО «ДИОД» 115114, Москва, Дербеневская, 11-А  
Телефоны для справок: (495) 775-4426 [www.dioid.ru](http://www.dioid.ru) СРР №77.99.23.3.Y.2264.3.06

\* КАПИЛАР прошел клинические исследования в ГНИЦ профилактической медицины, Российском государственном медицинском университете, Российском университете дружбы народов, Центре авиакосмической медицины при ГНЦ РФ-ИМБП РАН, на кафедре медицинской реабилитации и физических методов лечения Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

в хрусталике крыс, а также накопление сорбитола в эритроцитах у человека (11).

Ранее нами продемонстрирована способность природного биофлавоноида ДКВ подавлять активность процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов и тромбоцитов пациентов с СД типа 2, что проявлялось в снижении содержания малонового диальдегида (МДА) в клеточной мембране, повышением активности ключевых антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах, снижением агрегационной активности тромбоцитов, связанной с уменьшением содержания кальция в кровяных пластинках и продукции тромбоксана (7). Применение ДКВ в комплексной терапии пациентов с СД типа 2 способствовало снижению активности  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника в эритроцитарной мембране и повышению продукции NO, определяемой по уровню нитритов и нитратов в плазме крови (1, 2). Все это убедительно доказывает положительное влияние ДКВ на функциональную активность форменных элементов, реологию крови и на эндотелиальную дисфункцию при СД, что способствует замедлению прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, как это было показано нами на примере диабетической препролиферативной ретинопатии у пациентов с СД типа 2 (2).

Однако наибольший эффект применения ДКВ в сравнении с другими антиоксидантами проявился значимым снижением уровня HbA1c на 7% от исходного ( $p < 0,05$ ) без изме-

нения дозы сопутствующей сахаропонижающей терапии (7).

Все вышеизложенное побудило нас исследовать возможные эффекты действия ДКВ на чувствительность к инсулину и секреторные возможности инсулярного аппарата, сопоставив их с антиоксидантной активностью препарата.

*Целью настоящего исследования* явилось изучение влияния ДКВ на оксидантный статус и течение диабетической ретинопатии у больных СД типа 2.

В исследование было включено 40 предварительно компенсированных ( $\text{Hb A1c} - 6,69 \pm 0,2\%$ ) пациентов (16 мужчин и 24 женщины) в возрасте  $56,2 \pm 8,5$  лет с длительностью СД  $0,4 \pm 0,12$  лет, индексом массы тела  $33,3 \pm 6,3$  кг/м<sup>2</sup>. Случайным образом пациентов рандомизировали либо в группу, получавшую дополнительно к пероральной сахаропонижающей терапии (метформин в суточной дозе 2000-2500 мг) ДКВ в суточной дозе 120 мг в течение 12 нед., либо в группу сравнения, не получавшую антиоксидантной терапии. В качестве контроля обследовали 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, без указаний на нарушение толерантности к углеводам и наличие сахарного диабета у родственников.

До начала и в конце исследования контролировали Hb A1c на приборе «DCA 2000 Analyzer» (Bayer) методом латексного ингибирования иммуоагглютинации с помощью Hemoglobin A1c Reagent Kit. Липиды сыворотки крови определяли ферментативным методом с помощью наборов «Берингер-Манхайм». Содержание вторичного продукта

свободнорадикального окисления липидов – МДА – в ЛПНП определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при 532 нм на приборе «Hitachi-557» (4).

Для оценки чувствительности к инсулину до начала и после курса антиоксидантной терапии мы использовали расчетные математические модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) (15) и ISI (Insulin Sensitivity Index) (14), которые, по мнению большинства исследователей, наиболее четко коррелируют с «золотым стандартом» в оценке инсулиновой чувствительности – «euglycemic clamp technic» (9).

Для оценки секреторных возможностей инсулярного аппарата использовали индекс базальной секреции инсулина – ISecrHOMA (15) и индекс высвобождения инсулина – InsulinoGenicIndex (IGI), определяемый по отношению площади под кривой инсулинового ответа к площади под кривой колебаний гликемии в ходе перорального глюкозо-толерантного теста (14). Уровень иммуореактивного инсулина (ИРИ) определяли путем радиоиммунологического анализа с помощью наборов «Иммунотек» (Венгрия).

Статистическая обработка результатов производилась на компьютере с использованием специального статистического пакета SPSS версии 9.0 (SPSS inc. США). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность динамических изменений исследуемых параметров до и после лечения определяли с помощью непараметрических методов вариационного анализа (критерий Вилкоксона). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Все средние значения в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ .

Как указывалось выше, больные включались в исследование только при условии стабильного достижения удовлетворительной компенсации углеводного и липидного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Policy Group (1998). Вместе с тем, как видно из

**Исследованиями J. Robak и R.J. Gryglewsky (1988) было показано, что природные флавоноиды оказывают более выраженное действие, чем антиоксиданты нефлавоноидной природы, так как не только «улавливают» свободные радикалы кислорода, его так называемые «активные формы», но и благоприятно влияют как на сосудистую стенку, так и на систему гемостаза (18). Отсюда понятен тот огромный интерес, который проявляется сегодня к природным флавоноидам, в частности к изучению их ангиопротекторных свойств.**

**Таблица 2. Изменения показателей углеводного обмена и критериев инсулинорезистентности на фоне применения ДКВ у пациентов с СД типа 2 ( $M \pm m$ )**

Показатель	Гликемия базальная, ммоль/л	Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	HbA1c, %	IR-НОМА	ISI
До приема ДКВ (n = 40)	6,31 ± 0,15	11,11 ± 0,69	6,69 ± 0,15	3,05 ± 0,39	87,3 ± 14,1
После приема ДКВ (n = 20)	5,28 ± 0,12, p < 0,001	9,73 ± 0,64, p < 0,05	6,124 ± 0,096, p < 0,01	1,61 ± 0,25, p < 0,001	128,2 ± 24,1, p < 0,05
Группа сравнения (n = 20)	6,43 ± 0,16, p > 0,1	–	6,648 ± 0,21, p > 0,1	2,67 ± 0,73, p > 0,1	–

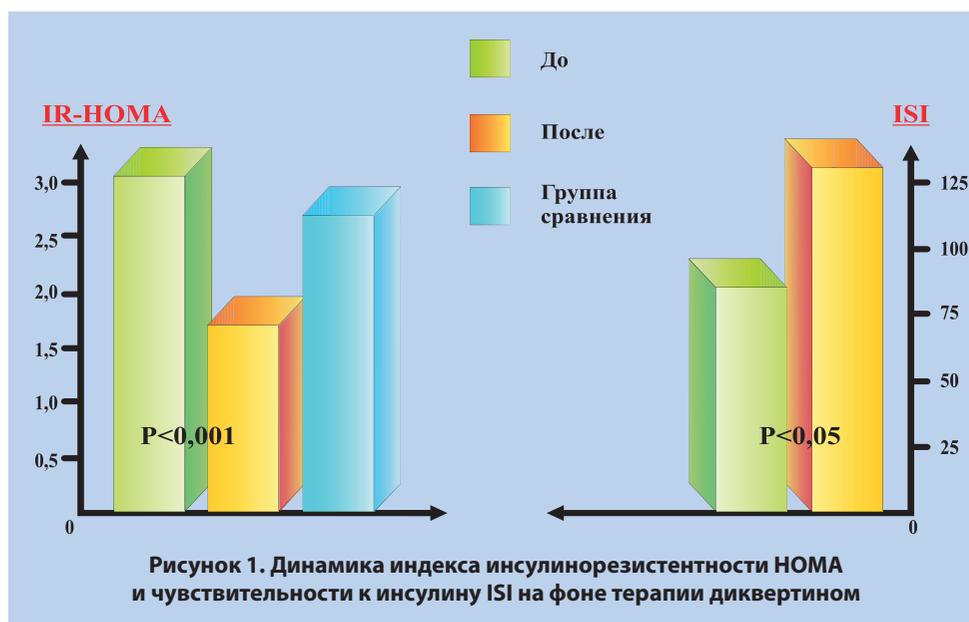
**Таблица 3. Динамика инсулинового ответа в ответ на углеводную нагрузку до и после приема диквертина у пациентов с СД типа 2 ( $M \pm m$ )**

Показатели	ИРИ <sub>п</sub> , мкЕ/мл	ИРИ <sub>1час</sub> , мкЕ/мл	ИРИ <sub>2час</sub> , мкЕ/мл	ДИРИ = (ИРИ <sub>п</sub> - ИРИ <sub>п</sub> ), %	AUC <sub>0-1ч</sub> / AUC <sub>0-2ч</sub>
До ДКВ	11,29 ± 1,8	53,9 ± 8,8	59,6 ± 12,9	427,2 ± 48,8	0,251 ± 0,043
Через 3 мес.	7,99 ± 1,3 <sup>1</sup>	73,1 ± 21,6	46,3 ± 10,3	763,6 ± 168,8 <sup>1</sup>	0,295 ± 0,048 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p < 0,05.<sup>2</sup>p < 0,01.

таблицы 1, несмотря на удовлетворительные показатели углеводного и липидного обмена у больных СД типа 2 сохраняется дислипидемия, проявляющаяся гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, наряду с повышением содержания ЛПНП и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с таковыми у доноров (p < 0,001). Назначение природных флавоноидов приводило к достоверному снижению МДА в липопротеидах плазмы и снижению содержания холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) практически до уровня контроля (таблица 1).

Выявленная нами нормализация липидного спектра крови, проявившаяся в достоверном снижении ХС, ТГ и повышении уровня ЛПВП на фоне снижения уровня ЛПНП (p < 0,05) свидетельствует о гиполлипидемическом действии препарата, что подтверждает данные (12), выявившие снижение содержания ЛПНП в плазме крови и печени крыс под действием ДКВ. Известно, что при окислительном стрессе свободнорадикальное окисление липидов, ведущее к накоплению липопероксидов, ингибирует ключевой фермент катаболизма ХС в печени – микросомальную 7 $\alpha$ -гидроксилазу (5), что нарушает ферментативную регуляцию катаболизма ХС и должно приводить к поддержанию его стабильно высокого уровня в крови. В этих условиях гепатоциты могут секретировать в кровяное русло липопротеиды очень низкой


**Рисунок 1. Динамика индекса инсулинорезистентности НОМА и чувствительности к инсулину ISI на фоне терапии диквертином**

плотности (ЛПОНП), включающие в себя окисленные ЛПНП, которые подвергаются окислительной деструкции с образованием МДА. Возможно, что блокирование свободнорадикального окисления липидов с помощью флавоноидов, что проявляется значимым снижением образования МДА, снимает токсическое действие липопероксидов на печеночную 7 $\alpha$ -гидроксилазу и тем самым способствует повышению катаболизма ХС и увеличению уровня ЛПВП, а также снижению печеночной продукции ЛПОНП.

При лечении пациентов, страдающих СД типа 2, ДКВ было получено достоверное снижение HbA1c

с 6,69 ± 0,15% до 6,124 ± 0,096% (p < 0,01), сопровождавшееся улучшением гликемического контроля по данным базальной и постпрандиальной гликемии, что может быть обусловлено снижением продукции активных форм кислорода при компенсации углеводного обмена и, как следствие, уменьшением образования конечных продуктов неферментного гликирования, к которым относится и HbA1c. Вместе с тем, снижение базальной гликемии без изменения дозы сопутствующей сахаропонижающей терапии, как показано в таблице 2, предполагает повышение чувствительности периферических тканей

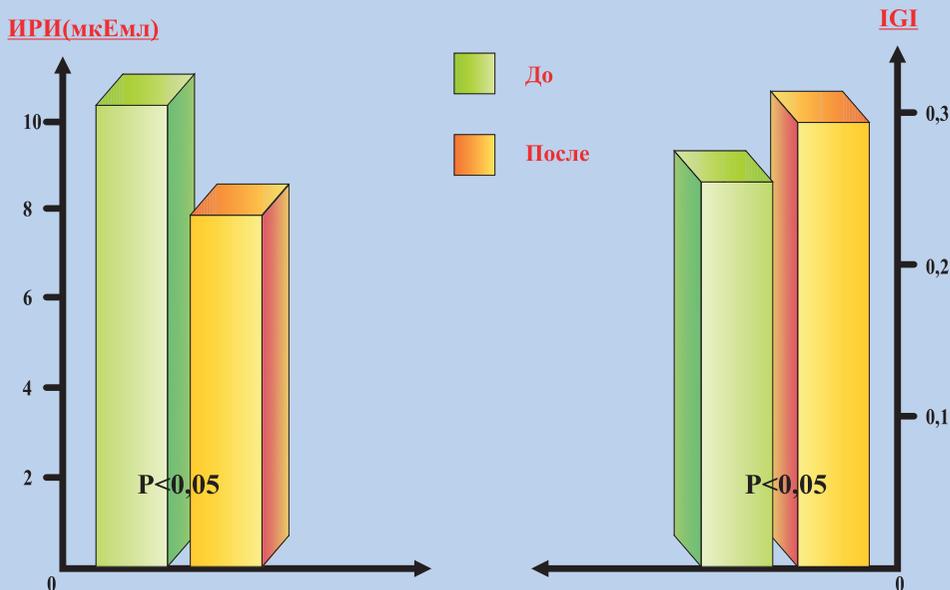


Рисунок 2. Динамика базальной секреции ИРИ и индекса высвобождения инсулина (IGI) на фоне приема диквертина

и, в первую очередь – печени, к циркулирующему инсулину, что и обуславливает, по нашему мнению, снижение глюконеогенеза и базальной гликемии.

Исходя из этого предположения, мы рассчитали чувствительность к инсулину 2 методами – HOMA-IR и ISI (14, 15). Чтобы исключить вариабельность изменений, оценку чувствительности к инсулину провели одновременно с пероральным глюкозо-толерантным тестом, на фоне которого пациенты продолжали прием базовой сахаропонижающей терапии.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, было получено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности (IR) по модели HOMA с  $3,05 \pm 0,39$  до  $1,61 \pm 0,25$  ( $p < 0,005$ ) и повышение индекса

чувствительности к инсулину ISI с  $87,3 \pm 14,1$  до  $128,2 \pm 24,1$  ( $p < 0,05$ ). В параллельно оцениваемой группе сравнения мы таких изменений не обнаружили (рисунок 1).

В целях подтверждения взаимосвязи выраженности окислительного стресса и инсулинорезистентности мы провели корреляционный анализ между уровнем вторичного продукта ПОЛ – МДА в ЛПНП и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR. Выявлена прямая корреляция между ними ( $r = 0,755$ ,  $p < 0,005$ ). Таким образом, снизив проявления окислительного стресса с помощью антиоксиданта флавоноидного ряда ДКВ, мы одновременно получили и снижение инсулинорезистентности, достоверно коррелирующее со снижением выраженности окислительного стресса.

В группе пациентов, получавших ДКВ в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, отмечено достоверное снижение Hb A1c на 7% от исходного ( $p < 0,05$ ) без изменения дозы сопутствующей сахаропонижающей терапии. Механизм положительного влияния ДКВ на углеводный обмен может быть связан со снижением инсулинорезистентности периферических тканей, выявленной нами при расчете индекса инсулинорезистентности HOMA, что косвенно подтверждается и снижением индекса базальной секреции инсулина, рассчитанным по этому методу. Вместе с тем нам показалось интересным определить действие антиоксиданта флавоноидного ряда ДКВ на секреторные возможности инсулярного аппарата. С этой целью пациентам, достигшим компенсации углеводного обмена на фоне приема метформина, мы провели пероральный глюкозотолерантный тест с определением концентрации инсулина исходно (натощак) и через 1 и 2 часа после приема глюкозы.

После проведения теста пациентам был назначен ДКВ в суточной дозе 120 мг. Через 3 мес. приема ДКВ тестирование повторили с определением уровня гликемии и инсулинемии в те же временные интервалы. Как видно из таблицы 3 и рисунка 2, после 3-месячного курса ДКВ было достигнуто достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) стимулированной секреции инсулина, выраженной в относительных процентах по сравнению с базальным уровнем ИРИ. При этом уровень базальной инсулинемии снизился ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным, что свидетельствует о снижении инсулинорезистентности периферических тканей. При расчете индекса высвобождения инсулина, определяемого по отношению площади под кривой инсулинового ответа ( $AUC_{инс}$ ) к площади под кривой изменения гликемии ( $AUC_{глюк}$ ) в ходе перорального глюкозотолерантного теста, мы получили достоверное повышение индекса высвобождения инсулина (IGI) ( $p < 0,01$ ).

**Как вещество, обладающее высокой степенью биологической активности, ДКВ оказывает целую гамму положительных эффектов на обменные реакции и динамику различных патологических процессов. Его способность снижать содержание в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (11) позволяет рассматривать производные ДКВ как средства профилактики и лечения атеросклероза.**

В целях выяснения возможной взаимосвязи окислительного стресса и функционального состояния  $\beta$ -клетки, оценивалась корреляция улучшения секреторных возможностей инсулярного аппарата по отношению к проценту возрастания уровня ИРИ на пике всасывания глюкозы (через 1 ч) со снижением выраженности окислительного стресса (определялась по уровню вторичного продукта ПОЛ – МДА в ЛПНП плазмы на фоне применения ДКВ). Полученная нами обратная корреляция ( $r = -0,411$ ,  $p < 0,05$ ) между процентом прироста ИРИ и снижением МДА свидетельствует, на наш взгляд, о положительном влиянии применения ДКВ на секреторные возможности инсулярного аппарата вследствие удаления активных форм кислорода и снижения таким образом появлений окислительного стресса, ведущего к апоптозу  $\beta$ -клеток.

Возможным механизмом утилизации кислородных радикалов является способность гидроксильного соединения флавоноидов отдавать атом водорода и связывать более токсичные соединения, нейтрализуя их (6).

Фенольными антиоксидантами принято называть любые соедине-

ния  $Ar(OH)_n$ , в которых одна или несколько гидроксильных групп (OH) соединены с ароматическим ядром (Ar); при этом молекулы могут содержать несколько фрагментов  $Ar(OH)_n$ . Анализ сравнительной активности флавоноидов показал (16) важность наличия 2 гидроксильных групп в ортоположениях в В-кольце и гидроксильной группы в позиции С-3. У нового флавоноида ДКВ присутствуют гидроксильные группы в этих положениях.

По существу, в реакции  $ArOH + RO_2 \rightarrow ArO_2 + ROOH$  не исчезает свободная валентность, а лишь гидропероксидный радикал  $RO_2$  заменяется феноксильным  $ArO_2$ , однако при этом достигается эффект ингибирования свободнорадикального окисления, обусловленный большей стабильностью  $ArO_2$ , который практически не участвует в продолжении цепей окисления. Флавоноиды могут восстанавливать активность L-токоферола, отдавая атом водорода L-токоферольному радикалу (6), последний формируется, когда отдает свой собственный атом водорода из гидроксильной группы пероксильному радикалу, прерывая таким образом цепочку ПОЛ. Возможным механизмом дей-

ствия флавоноидов может быть хелатация ионов металлов Fe и Cu.

Наши данные совпали с данными ряда авторов (13) и могут свидетельствовать о том, что полигидроксильрованные агликоновые флавоноиды являются мощными ингибиторами ПОЛ, что еще раз подчеркивает значение гидроксильной группы во флавоновом ядре. Гидроксильная группа в 7-м положении диссоциирует первой и является главным местом атаки пероксильным радикалом (6, 13). В составе ДКВ есть гидроксильная группа в 7-й позиции.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод о несомненных антиоксидантных свойствах отечественного биофлавоноида ДКВ, при применении которого снижается риск прогрессирования диабетических ангиопатий, улучшаются гликемический контроль и чувствительность к инсулину. Включение в комплексную терапию антиоксиданта ДКВ способствовало повышению секреторных возможностей инсулярного аппарата, что позволяет надеяться на сохранение остаточной секреции инсулина при длительном применении антиоксидантной терапии. 

## Литература

- Балаболкин М.И., Белоярцева М.Ф., Недосугова Л.В., Орлов В.С., Никишова М.С. Влияние биофлавоноидов на интенсивность свободнорадикального окисления и активность  $Na^+/H^+$  обменника у больных сахарным диабетом типа 2 // Сахарный диабет. 2003; № 3: 43-51.
- Балаболкин М.И., Недосугова Л.В., Рудько И.А., Волковой А.К., Никишова М.С. Применение антиоксидантов флавоноидного ряда в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003; Т. 49, № 3: 3-6.
- Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. и др. Диквертин – новое антиоксидантное и капиллярпротекторное средство // Хим.-фарм. журнал. 1995; № 9: 61.
- Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих / В кн. «Биохимия липидов и их роль в обмене веществ». М.: Наука, 1981. С. 75-95.
- Ланкин В.З., Котелевцева Н.В. Степень окисленности мембранных фосфолипидов и активность микросомальной системы гидроксильного холестерина в печени животных при атерогенезе // Вопросы мед. химии. 1981; Т. 27 (1): 133-136.
- Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. М.: ООО «Терра-Календер и Промоушн», 2000.
- Недосугова Л.В., Волковой А.К., Рудько И.А., Бегляров Д.А., Кубатиев А.А., Балаболкин М.И. Сравнительная оценка эффективности биофлавоноидов Диквертина и Танакана в комплексной терапии СД типа 2 // Клиническая фармакология и терапия. 2000; № 4: 65-67.
- Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки // Вопросы питания. 1996; № 2: 33-38.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: E214-E223.
- DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177-269.
- Haraguchi H., Ohmi L., Fukuda A., Tamura J. et al. Inhibition of aldose reductase and sorbitol accumulation by astilbin and taxifolin dihydroflavols in *Engelhardtia chrysolepis*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1997; Vol. 61 (4), p. 651-654.
- Igarashi K., Uchid J., Murakami N., Mizutani K., Masuda H. Effect of astilbin tea from leaves of *Engelhardtia chrysolepis* on the serum and liver lipid concentration and on the erythrocytes and liver antioxidative enzyme activities of rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1996; Vol. 60 (3): 513-515.
- Kono Y., Kobayashi K., Tagawa S. et al. Antioxidant activity of polyphenolics in diets. Rate constants of reactions of chlorogenic acid and caffeic acid with reactive species of oxygen and nitrogen // *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1335: 335-342.
- Matsuda A., DeFronzo R. Insulin sensitivity indexed obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1462-1470.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Teacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-419.
- Middleton Elliott et al. The effects of plant flavonoids on mammalian cells. Implications for inflammation, heart disease and cancer // *Pharmacological reviews.* 2000; Vol. 52, Issue 4: 673-751.
- Reaven GM 2000 Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D, Taylor SI, Olfesky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 604-615.
- Robak J., Gryglewsky R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol.* 1988; Vol. 37: 837-842.

Е.В. БИРЮКОВА,  
МГМСУ

# Миметики инкретинов в лечении сахарного диабета типа 2

**Эпидемиологические прогнозы по темпам распространённости сахарного диабета (СД) оказываются неутешительными: в 2005 году в мире зарегистрировано 200 млн пациентов, к 2030 году эта цифра обещает достичь 366 млн; более 90% случаев при этом приходится на СД типа 2 (СД типа 2) (18).**

**К**линические последствия заболевания хорошо известны – это поздние осложнения СД, ведущие к ранней инвалидности и высокой смертности пациентов, уменьшению продолжительности и качества их жизни. СД типа 2 приводит к четы-

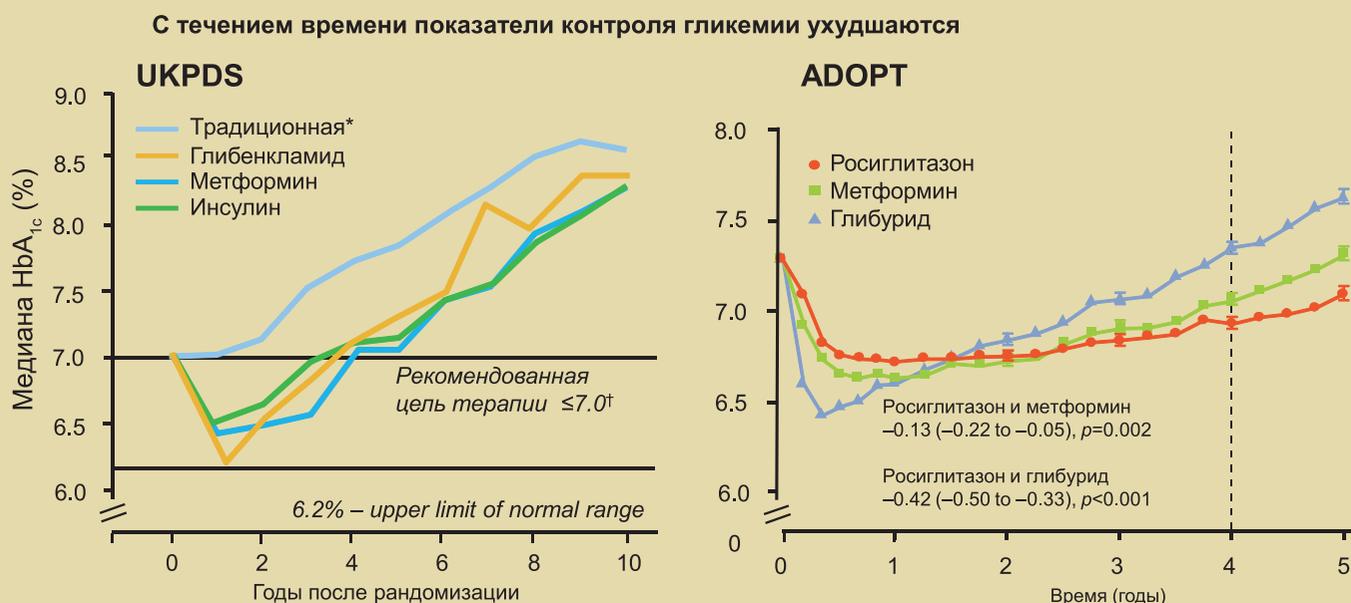
рехкратному увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности, потери зрения и нетравматической ампутации нижних конечностей.

Сахароснижающая терапия редко позволяет добиться снижения гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) до целевого уровня 7%: в РФ трое из четырех больных СД типа 2 имеют HbA<sub>1c</sub> более 7%. Согласно данным исследований UKPDS и ADOPT, по мере увеличения длительности заболевания гликемический контроль ухудшается вне зависимости от проводимой терапии, что приво-

дит к увеличению суточной дозы и назначению дополнительных сахароснижающих препаратов. Показатели контроля гликемии ухудшаются примерно на 1,7% HbA<sub>1c</sub> (рисунок 1).

Область исследований СД типа 2 постоянно расширяется, и все большее внимание ученых и специалистов привлекают новые препараты, которые эффективно снижают уровень HbA<sub>1c</sub> и обладают другими благоприятными метаболическими эффектами (1, 2, 13). Прогрессирование СД типа 2 характеризуется следующими особенностями:

- ухудшением функции β-клеток поджелудочной железы;



\*Диетотерапия, далее ПСМ, инсулин и/или метформин, если УГН >15 mmol/L; †ADA clinical practice recommendations; n=5102.

UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854–65; Kahn *et al*, (ADOPT), *NEJM* 2006;355(23):2427–43.

**Рисунок 1. Ухудшение показателей гликемии по мере увеличения длительности СД**

- ухудшением показателей HbA1c, постпрандиальной гликемии и гликемии натощак;
- увеличением массы тела пациентов;
- повышением потребности в препаратах, которые способствуют увеличению риска развития гипогликемий и увеличения веса тела;
- возрастанием риска развития острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, развития микро- и макрососудистых осложнений с соответствующим увеличением показателей смертности и затрат на их лечение.

В настоящее время многое изменилось в понимании патогенетических основ развития СД типа 2 (5, 12, 15). Прогрессирующая дисфункция β-клеток и инсулинорезистентность являются основными фундаментальными нарушениями при СД типа 2; по мере увеличения длительности заболевания отмечается прогрессирующее ухудшение функции β-клеток (рисунок 2).

Помимо инсулина, глюкагон, стимулируя продукции глюкозы печенью, является важным регулятором метаболизма глюкозы. При СД типа 2 концентрации глюкагона в плазме парадоксально повышены, что приводит к увеличению гепатической продукции глюкозы, способствуя постпрандиальной гипергликемии (1, 13).

Инкретины являются семейством гормонов, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи (13, 15, 16). Влияя на секрецию этих пептидов, гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – инкретины играют важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы в организме. У здоровых людей около 60% постпрандиальной секреции инсулина обусловлено именно инкретиновым эффектом, который значительно снижен у больных с СД типа 2 и НТГ (1, 3, 12).

Среди пептидов, которые вырабатываются в ЖКТ в ответ на поступление пищи, наибольшее внимание ученых привлекает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – секреторный продукт высокоспеци-

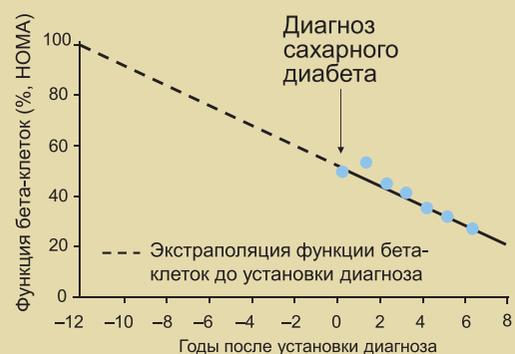
ализованных энтероэндокринных L-клеток ЖКТ (13, 16). В основе действия ГПП-1, стимулирующего секрецию инсулина и подавляющего секрецию глюкагона после приема пищи, лежит глюкозозависимый механизм. Важно, что этот инкретин в значительной степени потенцирует инсулинотропную активность самой глюкозы, а также стимулирует все этапы биосинтеза инсулина, транскрипцию гена проинсулина и инсулина, обеспечивая непрерывное адекватное поступление для секреции инсулина (5, 16). При исследованиях животных моделей и *in vitro* было отмечено увеличение массы β-клеток и улучшение их функции (13). Секреция ГПП-1 в течение дня коррелирует с выделением инсулина (16). Под влиянием дипептидил пептидазы 4 (ДПП-4) происходит его быстрая инактивация с образованием неактивных метаболитов амида ГПП-1 (9-36) и ГПП-1 (9-37), выступающих в роли антагонистов ГПП-1 рецепторов (13, 16).

Последние исследования выявили следующие эффекты ГПП-1:

- потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина;
- восстанавливает первую и вторую фазы секреции инсулина;
- усиливает биосинтез инсулина;
- повышает экспрессию гена инсулина;
- повышает экспрессию генов, важных для функции β-клеток (гликокиназы, GLUT 2 и др.);
- оказывает митотическое действие на β-клетки и способствует дифференцировке клеток-предшественников протоков;
- подавляет апоптоз β-клеток;
- подавляет секрецию глюкагона.

ГПП-1 представляет собой один из нескольких гормонов, контролирующих эвакуацию пищи из желудка (1, 13). Регулируя скорость опорожнения желудка, ГПП-1 вызывает медленное поступление нутриентов из желудка в тонкий кишечник, тем самым оказывает влияние на прандиальную экскурсию глюкозы. Являясь медиатором чувства насыщения в ЦНС, ГПП-1 подавляет аппетит и снижает потребление пищи

### Функция бета-клеток прогрессивно снижается



Адаптировано из Lebovitz 1999;7:139–53 (данные популяции UKPDS: UKPDS 16. Diabetes 1995;44:1249–58.). НОМА: модель оценки гомеостаза.

**Рисунок 2. Прогрессирующее ухудшение функции β-клеток по мере увеличения длительности СД типа 2**

как у здоровых людей, так и у больных СД типа 2 (13, 19).

Научные исследования, свидетельствующие о дефиците ГПП-1 при сохранении его инсулинотропной активности у больных СД типа 2, стали основой для нового направления в фармакотерапии заболевания (1, 2, 14). При СД типа 2 назначение экзогенного ГПП-1 приводит к нормализации гликемии (3). Учитывая короткий биологический период полужизни ГПП-1, для использования его важных метаболических эффектов было разработано два новых подхода в лечении СД типа 2. Один терапевтический подход заключается в использовании миметиков инкретина длительного действия для подкожного введения (3, 13, 16). Эксенатид является первым миметиком инкретина, появившимся в клинической практике; в настоящее время разработан еще один препарат этой группы (лираглутид), но он еще не доступен для использования (18). Другой подход заключается в ингибировании деградации инкретина посредством блокады фермента ДПП-4. В отличие от подкожно вводимых миметиков инкретина, ингибиторы ДПП-4 эффективны при пероральном приеме (2, 5).

### МИМЕТИК ИНКРЕТИНА – ЭКСЕНАТИД

В 1992 г. из секретов слюнных желез ящерицы *Gila Monster* (*Heloder-*

- Эксендин-4, из слюнных желез *Gila Monster*, на 53% совпадает с последовательностью ГПП-1 и является полным агонистом рецептора ГПП-1
- Не чувствителен к действию дипептидилпептидазы (ДПП)-IV



Gila Monster (*Heloderma suspectum*)  
Ящерица-ядозуб

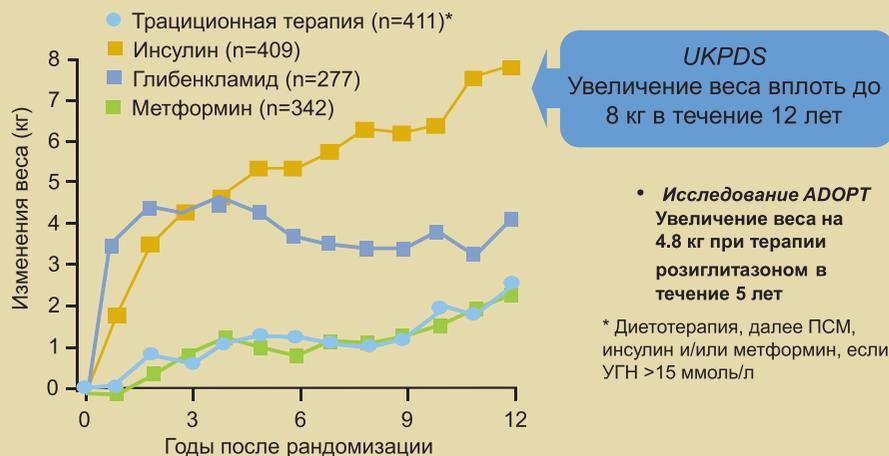
Рисунок 3. Активаторы рецептора ГПП-1

В недавних исследованиях было показано, что после нагрузки глюкозой при внутривенном введении эксенатида у больных СД типа 2 восстанавливаются первая и вторая фазы секреции инсулина (5, 6). Эти результаты свидетельствуют, что кратковременное внутривенное введение эксенатида может улучшать функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД типа 2 (6).

### ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В различных международных исследованиях было продемонстрировано, что эффекты эксенатида независимы от длительности и степени тяжести СД типа 2 (7, 8, 9, 10, 11). Данные о применении эксенатида представляют огромный научно-практический интерес. Так, проводилась оценка влияния эксенатида на показатели гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, находившихся на терапии метформином, препаратами сульфонилмочевины или на комбинации указанных препаратов в трех тройных слепых, плацебо контролируемых клинических исследованиях III фазы (7, 8, 9). Исходный уровень  $HbA_{1c}$ , по данным этих исследований, составлял 8,2-8,6% и средняя длительность СД типа 2 составила 4,8-8,7 лет. Длительность терапии препаратами исследования составила 30 недель в каждом случае с предшествовавшим периодом назначения плацебо в течение 4 недель. Дополнительное назначение эксенатида к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) способствовало значительному улучшению показателей контроля гликемии у больных СД типа 2. Средние концентрации  $HbA_{1c}$ , гликемии натощак и постпрандиально значительно снизились при 30-недельном подкожном введении по 10 мкг эксенатида 2 раза в день: достигнуто снижение  $HbA_{1c}$  на 0,77-0,86%, против увеличения на 0,1-0,2% в группе плацебо. Более того, было отмечено прогрессирующее снижение средней массы тела у обследуемых: при терапии

### Вес нарастает по мере увеличения длительности сахарного диабета



UKPDS 34, *Lancet* 1998;352:854-65. n = at baseline;  
Kahn et al, (ADOPT), *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.

Рисунок 4. Динамика массы тела по мере увеличения длительности СД типа 2 (по данным исследований UKPDS и ADOPT)

*ma suspectum*, ящерица-ядозуб) был изолирован пептид эксенатид-4, структура которого состоит из 39 аминокислот и имеет 53%-ную гомологию с ГПП-1 человека (1, 5, 13). Этот пептид активно выделяется в процессе поглощения пищи и обладает рядом функций, связанных с пищеварением и усвоением энергии (3) (рисунок 3). На основании строения данного пептида создан его синтетический аналог – эксенатид (Баета) (3, 16).  
Эксенатид-4 (эксенатид) является продуктом отдельного гена, отличного от гена проглюкагона, экспрессирующего ГПП-1 у ящерицы-ядозуба. Соединяясь с рецептором

ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях мишенях, эксенатид оказывает разнообразные антигипергликемические и глюкозорегуляторные эффекты, сходные с действием эндогенного ГПП-1 (4, 13). В отличие от ГПП-1 эксенатид устойчив к ДПП-4 из-за особенностей аминокислотной последовательности (глицин во 2-й позиции) и обладает существенно большей продолжительностью действия: период его полужизни составляет примерно 2,5 часа, а его терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение суток при двукратном применении препарата (1, 16).

**Таблица. Клинические исследования при назначении эксенатида (адаптировано из B. Gallwitz et.al., 2007)**

Исходная терапия	Средняя длительность СД типа 2 (годы)	Исходный HbA1c, (%)	Длительность исследования (недели)	Терапия	Изменения HbA1c (%)	Масса тела (кг)	Библиография
ПСМ	6,6	8,6	30	ЭКС 10 мкг 2 раза в день	- 0,86%	- 1,3	Buse и др. (12)
МЕТ (≥ 1500 мг)	4,9	8,2	30	ЭКС 10 мкг 2 раза в день	- 0,78%	- 2,8	De Fronzo и др. (13)
МЕТ + ПСМ	8,7	8,5	30	ЭКС 10 мкг 2 раза в день	- 0,77%	- 1,6	Kendall и др. (14)
МЕТ + ПСМ	9,8	8,6	52	ЭКС 10 мкг 2 раза в день/ инсулин аспарт	- 1,04% - 0,89%	- 2,5 + 2,9	Nauck и др. (17)
МЕТ + ПСМ	9,9 9,2	8,2 8,3	26	ЭКС 10 мкг 2 раза в день/ инсулин гларгин	- 1,11% - 1,11%	- 2,3 + 1,8	Heine и др. (16)

эксенатидом в дозе 20 мкг/сут и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) вес снизился на 1,3 кг; при терапии эксенатидом и комбинированной терапией ПСМ в сочетании с метформином – на 1,6 кг, а при комбинации эксенатида с метформином – на 2,8 кг (7, 8, 9).

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С АКТИВНЫМ КОМПОНЕНТОМ

В двух других открытых рандомизированных исследованиях, большим СД типа 2, находившимся на комбинированной терапии метформином и ПСМ и не достигавших адекватного контроля гликемии, назначалась терапия эксенатидом или двумя различными инсулинами (гларгин и двухфазный инсулин аспарт) (10, 11). Длительность СД у этих пациентов составляла 9,8 и 9,9 лет соответственно. Согласно критериям включения, в исследования вошли пациенты, получавшие оптимально переносимые дозы ПССП. Дозы метформина и ПСМ оставались прежними, за исключением гипогликемий, когда рекомендовалось снизить дозу ПСМ (10, 11). Кроме того, показатели углеводного обмена пациентов соответствовали критериям Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской Диабетологической ассоциации, необходимым для инициации инсулинотерапии при СД типа 2 (12).

Так, в 26-недельном исследовании эффективности эксенатида по сравнению с инсулином гларгин (551 пациента с СД типа 2) при дополнительном назначении эксенатида показатели контроля гликемии были не хуже, чем при дополнительной терапии инсулином гларгин (10).

Достоверное снижение уровня HbA1c на 1,1% было достигнуто как при терапии гларгином, так и при терапии эксенатидом, начиная от исходного уровня HbA1c 8,2% и 8,3% соответственно. Одинаковым было и число участников, достигших уровня HbA1c ≤ 7%.

Серьезной проблемой при лечении СД является увеличение массы тела (1, 18), прогрессирующее по мере увеличения длительности сахарного диабета. На рисунке 4 представлены данные по динамике массы тела по данным исследований UKPDS и ADOPT.

У больных, которые находились на терапии эксенатидом (10 мкг 2 раза в день), наблюдалось прогрессирующее снижение массы тела (в среднем на 2,3 кг). Напротив, на терапии инсулином гларгин масса тела пациентов в ходе исследования увеличилась в среднем на 1,8 кг. Не было выявлено различий между группами в частоте встречаемости гипогликемий (в среднем 7,3 эпизода/пациенто-год в группе эксенатида по сравнению с 6,3 эпизода/пациенто-год в группе инсулина гларгин). У пациентов в группе эксенатида частота ночных гипогликемий была меньше, а гипогликемий в дневное время – больше, чем у пациентов, находившихся на терапии инсулином гларгин (10).

В 52-недельном исследовании безопасности и эффективности эксенатида по сравнению с двухфазным инсулином аспарт у больных СД типа 2 достоверное снижение уровня HbA1c отмечалось в обеих группах: на 0,89% в группе аспарт и на 1,04% в группе эксенатида (11). Снижение показателей гликемии натощак было сопоставимо в обе-

их группах терапии (примерно на 1,7 ммоль/л) при более выраженном снижении постпрандиальной гликемии в группе эксенатида по сравнению с группой двухфазного инсулина аспарт. Аналогично результатам других исследований, терапия эксенатидом привела к снижению массы тела, напротив, терапия двухфазным инсулином аспарт

В основе действия ГПП-1, стимулирующего секрецию инсулина и подавляющего секрецию глюкагона после приема пищи, лежит глюкозозависимый механизм. Важно, что этот инкретин в значительной степени потенцирует инсулинотропную активность самой глюкозы, а также стимулирует все этапы биосинтеза инсулина, транскрипцию гена проинсулина и инсулина, обеспечивая непрерывное адекватное поступление для секреции инсулина (5, 16).

характеризовалась стабильным ее увеличением. Средние показатели массы тела статистически достоверно различались между двумя группами терапии уже на второй неделе после начала лечения, а к концу исследования эти различия составили 5,2 ± 0,2 кг.

В таблице представлен анализ клинических исследований по терапии эксенатидом.

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭКСЕНАТИДОМ

**Желудочно-кишечные нарушения.** Наиболее частыми побочными эффектами на терапии эксенатидом были ЖКТ нарушения (7, 8, 9). Наи-

## Фенотип сахарного диабета 2 типа

## Эффекты эксенатида

• Нарушение функции β-клеток	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ секреции и биосинтеза инсулина</li> <li>• улучшение функции β-клеток</li> <li>• регуляция других генов, необходимых для функционирования β-клеток (например, GLUT 2, глюкокиназа)</li> </ul>
• Снижение массы β-клеток	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ пролиферация /дифференциация β-клеток</li> <li>• ↓ апоптоза β-клеток, исследования на животных + in vitro</li> </ul>
• Гиперсекреция глюкагона	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ секреции глюкагона</li> </ul>
• Переедание, ожирение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ опорожнение желудка, ↑ насыщения, ↓ аппетита → ↓ приема пищи &amp; потеря веса</li> </ul>
• Макроангиопатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преимущественные сердечно-сосудистые эффекты</li> </ul>

Рисунок 5. Эксенатид: терапевтический потенциал при СД типа 2

более часто встречавшимися побочными эффектами у пациентов, получавшими терапию эксенатидом, по сравнению с пациентами, получавшими лечение инсулином гларгин, были тошнота (57,1%) и рвота (17,4%) (10). Частота встречаемости побочных эффектов со стороны ЖКТ в группе терапии эксенатидом была выше по сравнению с группой терапии инсулином аспарт (11). При терапии эксенатидом отмечалась умеренная тошнота (33,2%) и рвота (15%). Средние уровни частоты встречаемости других побочных эффектов были аналогичными между группами терапии.

В 30-недельных плацебо контролируемых исследованиях наиболее частым побочным эффектом также была тошнота (45-51%), особенно, начиная от четвертой до восьмой недели, когда доза эксенатида увеличивалась с 5 до 10 мкг; частота тошноты снижалась у пациентов по мере продолжения терапии эксенатидом (7, 8, 9).

**Гипогликемия.** Одним из преимуществ эксенатида при терапии пациентов с СД типа 2 является улучшение показателей контроля гликемии без сопутствующего развития гипогликемических состояний

(4, 13, 16). В 30-недельных плацебо контролируемых исследованиях частота гипогликемий зависела от сопутствующей терапии ПССП (7, 8, 9). Так, на фоне терапии эксенатидом в сочетании с метформином повышения частоты гипогликемий не было (8). Однако частота гипогликемий возрастала, когда одновременно с эксенатидом назначали ПСМ (7). В одном из трех плацебо контролируемых исследований III фазы отмечено, что уменьшение дозы ПСМ снижало частоту гипогликемий у пациентов, находившихся на терапии эксенатидом (7). Во всех этих исследованиях эпизоды гипогликемии обычно имели легкую или умеренную степень тяжести.

Результаты аналогичного исследования показали, что исходный уровень HbA1c близкий к 7% ассоциировался с более высокой частотой развития гипогликемических состояний. По данным В. Gallwitz и соавт. (5), терапия эксенатидом хорошо переносилась, тяжелых побочных эффектов, за исключением единственного случая развития тяжелой гипогликемии на фоне комбинированной терапии ПСМ и метформином, не было выявлено.

**Аутоантитела к эксенатиду.** Антитела к эксенатиду определяют-

ся, как правило, в низком титре, а в некоторых случаях – в высоком титре при длительной терапии эксенатидом. Важно, что присутствие этих антител не оказывает влияние как на эффективность терапии, так и на частоту и выраженность побочных эффектов (13, 17).

Следует отметить, что влияние терапии эксенатидом на массу тела больных СД типа 2 также является неоспоримым преимуществом терапии инкретин миметиками (1, 5, 15). Предполагалось, что похудение может быть обусловлено развитием желудочно-кишечных расстройств, но впоследствии было установлено, что назначение эксенатида приводило к снижению массы тела в независимости от развития этих побочных реакций (15).

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНКРЕТИН МИМЕТИКА ЭКСЕНАТИДА ПРИ СД ТИПА 2

На рисунке 5 представлены основные эффекты препарата эксенатид при СД типа 2.

С позиций высокого риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, при СД типа 2 важно, что инкретин миметики, включая эксенатид, обладают потенциальным положительным влиянием на кардиоваскулярную систему. Это влияние обусловлено рядом следующих важных факторов (Holst J.J., 2007).

1. Рецепторы к ГПП-1 обнаружены в сердце.

2. У мышей с нокаутированным (отключенным) рецептором ГПП-1 нарушена сократимость левого желудочка, отмечено нарушение диастолической функции.

3. Антигипертензивные эффекты ГПП-1 выявлены у крыс Dahl с повышенной солевой чувствительностью.

4. ГПП-1 улучшает кардиальную функцию у собак с сердечной недостаточностью (как средство терапии).

5. ГПП-1 защищает миокард крыс от ишемического / реперфузионного повреждения (как средство профилактики).

6. Назначение ГПП-1 пациентам

с острым инфарктом миокарда и низкой фракцией выброса левого желудочка, равной 29%, после ангиопластики улучшалось до 39%.

7. ГПП-1 улучшает эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД типа 2 с ИБС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику инкретин миметика эксенатида дает клиницистам уникальное средство лечения больных СД типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии при использовании ПССП. По современным оценкам эпидемиологов, только 36% пациентов достигают рекомендованных целевых показателей HbA1c. Помимо этого, приверженность терапии ограничивается развитием ряда нежелательных эффектов: увеличение массы тела и риск гипогликемий при лечении ПСМ и инсулином, ЖКТ нарушения при терапии метформином, увеличение веса и периферические отеки при терапии тиазолидиндионом.

С учетом этих эффектов, такие фармакологические свойства эксенатида, как влияние на постпрандиальную гипергликемию и HbA1c в сочетании с отсутствием гипогликемий и со снижением массы тела

пациентов, приобретают большое практическое значение. Препарат Баета не требует сложного режима титрования, так как применяется в фиксированных дозах. В целом фармакотерапия СД типа 2 с дополнительным назначением миметиков инкретина является патогенетически оправданной, эффективной и обычно хорошо переносится пациентами.

Инкретин миметики становятся все более заметными как средства эффективного улучшения контроля гликемии, поскольку к явным преимуществам такой терапии следует отнести улучшение функции  $\beta$ -клеток, показателей контроля гликемии, массы тела и снижение риска осложнений, обусловленных СД. Несомненно, что все эти преимущества, наряду с возможными отрицательными эффектами и осложнениями терапии, будут активно изучаться в последующие годы.

Целесообразно привести доводы одного из вдохновителей и главных исследователей UKPDS, известного профессора D. Matthews, в ходе дебатов на EASD (Амстердам, 2007) по следующему вопросу: смогут ли миметики инкретина и ингибиторы ДПП-4 заменить терапию дру-

гими препаратами при СД типа 2? На данном этапе дополнительное назначение новых препаратов в дополнение к старым хорошо проверенным средствам лучше полного замещения старых известных препаратов на новые, поскольку:

- отсутствуют долговременные исследования по изучению эффектов этих препаратов;
- отсутствуют исследования по изучению сердечно-сосудистых клинических исходов такой терапии;
- снижение массы тела при терапии новыми препаратами – это доказанный хороший эффект в краткосрочной перспективе, нет результатов в отношении долгосрочной перспективы у этой группы пациентов;
- СД типа 2 – гетерогенное заболевание, и в ряде случаев пациентам показаны только ПСМ.

Таким образом, безусловно, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности нового класса препаратов инкретин миметиков, вместе с тем динамичный прогресс в изучении СД типа 2 и создание новых, перспективных сахароснижающих препаратов дают врачам и пациентам надежду на будущее. 

### Литература

- Triplitt C., Wright A., Chiquette E. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: potential new therapies for type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy*. 2006; 26(3): 60-74.
- Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006; 368(9548): 1696-1705.
- Kolterman O.G., Buse J.B., Fineman M.S., et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3082-89.
- Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2005; 62 (2): 173-81.
- Gallwitz B., Bachmann O., Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes Touch Briefings 2007, p. 29-33.
- Fehse F.C., Trautmann M.E., Holst J.J. et al. Effects of exenatide on first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes [abstract]. Presented at: American Diabetes Association 64th Annual Scientific Sessions; June 8, 2004; Orlando, Flo.
- Buse J.B., Henry R.R., Han J. et al., for the Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004; 27: 2628-35.
- DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1092-100.
- Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1083-91.
- Heine R.J., van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled Type 2 Diabetes // *Ann Int medicine* 2005, 143: 559-69.
- Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin in non-inferiority study // *Diabetologia*. 2007; 50: 259-67.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetologia*. 2006; 49: 1711-21.
- Nauck M.A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes // *Horm Metab Res*. 2004; 36: 852-8.
- Nauck M.A., Baller B., Meier J.J. Gastric inhibitory polypeptide and glukagon-like peptide in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2004; 53(3): 190-6.
- Nauck M.A., Meier J.J., Creutzfeldt. Incretins and their analogues as new antidiabetic agent // *Drug News Perspect*. 2003: 413-22.
- Nauck M.A., Meier J.J. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes // *Regul Pept*. 2005; 128: 135-48.
- Perry T.A., Greig N.H. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1 // *Curr Drug Targets*. 2004; 5(6): 565-71.
- Schrabel C.A., Fineberg S.E., Kim D.D. Immunogenicity of xenopeptide hormone therapies // *Peptides*. 2006; 27: 1902-10.
- Takei I., Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004; 58: 578-81.
- Tang-Christensen M., Larsen P.J., Goke R. et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1996; 271: R848-R56.



# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ

5-6 февраля 2009 г. в Центральном доме ученых РАН состоялась конференция, посвященная 80-летию со дня рождения известного российского невролога, академика РАМН, профессора А.М. Вейна, – «Вейновские чтения-2009». На конференции обсуждались такие вопросы, как проблема боли, вегетативные и психовегетативные нарушения, диссомнические расстройства, вопросы пола и гендера при неврологических заболеваниях, психосоматические и нейроэндокринные болезни, широкий круг психогенных и органических заболеваний нервной системы.

Большой интерес вызвал спутниковый симпозиум компании

«Вёрваг Фарма» «Диабетическая и алкогольная невропатии. Современное состояние проблемы», на котором, наряду с традиционными препаратами для лечения невропатии Мильгамма и Тиогамма, была представлена инновационная диагностическая система «Нейро-индикатор (neurograd®)», который способен выявлять поражения тонких нервных волокон на самых ранних стадиях, еще до появления клинических симптомов.

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ: ПРЕДОТВРАТИМЫ

Диабетическая стопа остается наиболее тяжелым поздним осложнением сахарного диабета в связи с высоким медицинским, социальным и экономическим ущербом. Диабетическая стопа наблюдается у 15% больных с сахарным диабетом в течение жизни. Это наиболее серьезное и дорогостоящее осложнение сахарного диабета – огромная часть бюджета всех государств идет на лечение диабетической стопы. После ампутации смертность в

течение 5 лет достигает 70%. 85% ампутаций может быть предотвращено за счет раннего выявления начальных факторов риска.

Как наиболее эффективно предотвратить рост ампутаций вследствие диабетической стопы? Опыт многих стран убеждает, что для достижения данной цели необходима система мер государственного масштаба. Она включает в себя своевременную диагностику факторов риска диабетической стопы; оказание квалифицированной мультидисциплинарной помощи, основанной на принципах преемственности, долгосрочности и многоуровневой организации; обеспечение ортопедической обувью больных группы высокого риска с оценкой ее противорецидивной эффективности; учет ампутаций и язвенных дефектов стоп и создание регистра данных.

Невропатия является ведущим фактором риска диабетических язв стоп. Важнейшим фактором риска синдрома диабетической стопы признана периферическая сенсомоторная невропатия (ПН). Изучаются различные факторы, которые могут предсказывать ее наличие при популяционном скрининге. ПН не может быть установлена только на основании клинических симптомов. Оценка по-

рога вибрационного чувства (ПВЧ) затруднена вследствие влияния возрастного фактора, проводятся попытки его нивелирования путем модификаций метода исследования ПВЧ.

Сочетание факторов риска диабетической стопы усиливает конечный относительный риск (ОР) развития язвы стопы и позволяет относить больных к категории риска – низкого, высокого или очень высокого, определять частоту и характер профилактических мероприятий. Наибольший риск (ОР = 45) имеют больные с наличием язв и ампутаций, особенно малых ампутаций, в анамнезе. Им необходимы профилактические осмотры в кабинетах диабетической стопы не реже 1 раза в 3 месяца. Обязательно обеспечение ортопедической обувью.

Как же следует проводить скрининг периферической невропатии? Для эндокринологов уже давно ясно, что, кроме фонендоскопа и глюкометра, обязательным инструментом прикроватного скрининга должны быть инструменты, позволяющие пусть даже грубо оценить нарушения функций, которые встречаются у наших больных. Очень часто в нашей практике мы используем монофиламент. Монофиламент – это прибор, который позволяет



**И.В. Гурьева,**  
д.м.н., профессор

# И АЛКОГОЛЬНАЯ НЕВРОПАТИИ

оценить нарушение порогов чувствительности по давлению, по прикосновению. Для того, чтобы выявить группу высокого риска, мы рекомендуем использовать комбинацию монофиламента с уколом иглой (neurotips), что позволяет определить тяжелые невропатические нарушения, т.е. группу риска диабетической стопы.

Сегодня мы имеем возможность использовать еще один инновационный метод ранней диагностики невропатии – тест для обнаружения синдрома диабетической стопы – «Нейро-индикатор (neuropad®)».

У пациентов с невропатическим дефицитом коэффициента корреляции 0,45, у пациентов с симптомами невропатии – 0,28, с порогом чувства холода – 0,39, с порогом боли по ВАШ – 0,5. Коэффициент корреляции вариабельности сердечного ритма по тесту с глубоким дыханием был отрицательный – -0,52.

Кроме того, в этом исследовании проводилась биопсия кожи дистальной части стопы на предмет изучения интраэпидермальных тонких нервных волокон. Сейчас метод биопсии является «золотым стандартом» в изучении визуаль-

ные хорошо знакомыми нам препаратами Мильгамма и Тиогама. У больных сахарным диабетом и диабетической невропатией методом патогенетического лечения является прием бенфотиамина (Мильгамма композитум) в дозе 300 мг – 3 драже в сутки. Длительный прием альфа-липоевой кислоты (Тиогама) уменьшает развитие невропатического дефицита и может быть перспективным воздействием на снижение риска возникновения язвы стопы.

Если «Нейро-индикатор (neuropad®)» меняет цвет слегка, появляются розовые пятна – это стопа с повышенным риском, начальная стадия невропатии. В этом случае также необходимо обследование и лечение. Контроль с помощью «Нейро-индикатор (neuropad®)» необходимо повторять с частотой 2 раза в год, потому что невропатия может прогрессировать.

В заключение можно отметить, что диабетическая невропатия является основным фактором риска диабетических язв стоп, поэтому раннее выявление как периферической сенсомоторной, так и автономной невропатии является важнейшим этапом предотвращения этих диабетических язв. В дополнение к уже известным методам скрининга риска диабетической язвы стопы, новый метод скрининга – «Нейро-индикатор (neuropad®)» – позволяет быстро и точно контролировать развитие осложнений сахарного диабета. 

## ЛИ ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ?

«Нейро-индикатор (neuropad®)» – это пластина небольшого размера, содержащая соли кобальта, которые изменяют свою окраску при контакте с кожной поверхностью. Метод очень простой и доступен для всех пациентов – если через 10 мин. индикаторная пластинка окрашивается в розовый цвет, то состояние и защитные функции нервных волокон не нарушены, если остается синим, то это свидетельствует о том, что имеются нарушения функции нервных волокон, если же порозовели только некоторые участки, то функции нервных волокон снижены.

В Европе «Нейро-индикатор (neuropad®)» известен уже более 5 лет. За это время накоплен достаточно большой «багаж» клинических исследований. Остановимся на исследовании, которое проводилось в клинике профессора Болтона, в Манчестере. В исследовании оценивались две группы больных сахарным диабетом (57 человек). У пациентов I группы были нарушения, и «Нейро-индикатор (neuropad®)» не изменил цвет, во II группе – пластина изменила цвет. Изучалось состояние соматических и автономных нервов. При оценке результатов исследования было выявлено, что коэффициенты корреляции выглядят достаточно убедительно.

ной оценки состояния тонких нервных волокон.

Всего было проведено 13 международных клинических исследований, результаты которых позволяют считать «Нейро-индикатор (neuropad®)» тестом с высокой чувствительностью – 90%, специфичностью – около 70%. Особенно важно, что «Нейро-индикатор (neuropad®)» используется как в скрининге вегетативных нарушений, так и для самоконтроля в домашних условиях. Итак, рекомендации следующие – если «Нейро-индикатор (neuropad®)» не меняет цвет – это признак диабетической невропатии, тогда необходимо дополнительно обследовать больного и провести соответствующее лече-



# АЛКОГОЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЯ: ОСНОВНЫЕ

Все неврологи знают, что поставив диагноз клинической полиневропатии, у них часто возникают проблемы с объяснением причин, с поиском этиологического фактора развития того или иного заболевания. И даже в ведущих неврологических клиниках около 20% больных с диагнозом «полиневропатический синдром» так и остаются с синдромальным диагнозом, так как не удается, несмотря на использование всех возможных диагностических методов, выявить этиологический фактор. Больным с алкогольной невропатией в этом смысле повезло больше, и, к сожалению, эта тема в нашей стране действительно очень актуальна, т.к. от 3 до 10% населения нашей страны в возрасте старше 18 лет хронически употребляют алкоголь. В итоге это приводит к развитию не только алкогольной невропатии, но и к алкогольной болезни.

Алкогольная болезнь – это системное поражение многих органов и систем. При алкогольной болезни страдают и желудочно-кишечный тракт, и сердечно-сосудистая система, и центральная нервная система, но периферическая нервная система страдает значительно чаще, когда речь идет об алкогольной

невропатии, которая отмечается более чем у 50% больных, хронически употребляющих алкоголь.

Известно, что некоторые пациенты употребляют алкоголь с завидной частотой в достаточных количествах и не страдают никакими проявлениями алкогольной болезни. Дело в том, что у пациентов есть генетически детерминированная различная активность ферментов, трансформирующих этанол, в частности, алкогольдегидрогеназа. В настоящее время установлено, что у жителей Кореи, Китая, Японии менее активен фермент алкогольдегидрогеназа и даже небольшие дозы алкоголя приводят к тяжелым последствиям в связи с накоплением ацетальдегида и повреждением различных органов и систем. У женщин этот фермент менее активен, так же, как и другой фермент – альдегиддегидрогеназа, что повышает чувствительность женского организма к воздействию метаболитов этанола.

В настоящее время общепринята следующая трактовка патогенеза алкогольной невропатии: это тройное воздействие на органы-мишени, в частности, на аксоны периферических нервов. С одной стороны, это прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов, с другой – это полидефицитарное состояние. В то же время имеют место генетические факторы, генетически детерминированная ферментная недостаточность. Сегодня принято выделение двух клинических форм хронической алкогольной невропатии: алкогольной невропатии без дефицита тиамин и алкогольной невропатии с дефицитом тиамин. Алкогольная невропатия без дефицита тиамин – это дистальная симметричная сенсорная невропатия. Чаще в дебюте этого заболевания страдают тонкие нервные волокна и достаточно высока частота невропатической боли (до 45%).

Алкогольная невропатия с дефицитом тиамин клинически отличается. При обычном клиническом осмотре пациента возможно как

острое, так и хроническое прогрессирование заболевания, уже на ранних стадиях у этих пациентов страдают более толстые волокна, что клинически проявляется не только сенсорным, но и моторным дефектом, в том числе у этих пациентов могут страдать волокна, проводящие глубокую чувствительность, и частота невропатической боли в этой группе пациентов существенно ниже – 10-20%.

В настоящее время применяются следующие методы диагностики алкогольной невропатии: клиническое неврологическое обследование с использованием специальных опросников для оценки интенсивности боли и симптомов невропатии, лабораторные исследования (количественное определение активности транскетолазы, жидкостная хроматография тиамин, оценка концентрации витамин  $V_6$  и  $V_{12}$ ). Кроме этого, используются и нейрофизиологические методы исследования (ЭМГ, ССВП, количественное сенсорное тестирование). В сложных клинических случаях целесообразно проведение морфологических исследований.

В настоящий момент разработана программа необходимых и достаточных методов электромиографического исследования, которые позволяют объективизировать поражение периферических нервов, в том числе на доклинической стадии заболевания, а также оценить ведущий механизм повреждения периферических нервов. В программу электромиографического исследования входит оценка моторных и сенсорных волокон, входящих в структуру периферического нерва, как дистальных, так и проксимальных сегментов аксонов.

Одним из важнейших морфологических методов исследования является биопсия мышцы. Дело в том, что при алкогольной болезни примерно одинаково и достаточно часто встречается как поражение периферических нервов, так и скелетных мышц, и биопсия мышцы является «золотым стандартом» ди-



**О.Е. Зиновьева,**  
д.м.н., профессор

# ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

агностики хронической алкогольной миопатии.

На основании всех диагностических методов принято выделение следующих стадий полиневропатии. Нулевая стадия – полиневропатия отсутствует. Стадия I – асимптомная, или субклиническая, полиневропатия (клинических проявлений нет, но использование современных инструментальных методов позволяет нам объективизировать поражение периферических нервов). Следующая стадия – стадия II – клинически проявляющаяся полиневропатия. Стадия III – полиневропатия с выраженным функциональным дефектом, и, к сожалению, пациенты к нам нередко приходят уже на этой стадии заболевания.

По течению хронической алкогольной невропатии выделяют субклиническую стадию (по данным ЭМГ-исследования), дистальную симметричную сенсорную невропатию и дистальную сенсорно-моторную полиневропатию.

В настоящее время доказан так называемый дозозависимый эффект алкоголя, т.е. чем больше наши пациенты употребляют алкогольных напитков, чем дольше они это делают, тем заболевание со стороны периферических нервов прогрессирует.

Патогенез болевого синдрома при алкогольной невропатии мало отличается от болевых невропатий другой этиологии: сначала это сенситизация периферических ноцицепторов, потом – формирование очагов эктопической активности периферических нервов, и по мере развития заболевания происходит сенситизация структур центральной нервной системы сегментарного аппарата спинного мозга и в последующем – головного мозга.

В зависимости от клинической формы невропатии характеристика болевого синдрома также несколько отличалась. У больных с невропатией без дефицита тиамин – это в основном острые, жгучие, стреляющие, ланцинирующие боли, а у больных с дефицитом тиамин – ноющие, ломящие, выкручивающие

боли, так называемая аллодиния, болевое восприятие на неболевой стимул.

Лечение алкогольной невропатии напрямую зависит от патогенеза, от тех знаний о патогенезе, которыми мы располагаем, и самое главное – это убедить наших пациентов отказаться от алкоголя, что чрезвычайно сложно.

Медикаментозное воздействие – это использование Тиогаммы (альфа-липоевая кислота), которая стимулирует белковый синтез, в частности, нейрофиламенты, участвующие в структуре осевого цилиндра аксонов, это воздействие на окислительный стресс.

Тиогамма – это не только антиоксидант, это еще и препарат с хорошими дезинтоксикационными и гепатопротекторными свойствами, что чрезвычайно важно у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.

Схема лечения препаратами альфа-липоевой кислоты напрямую зависит от стадии невропатии. Пациентам с алкогольной невропатией с выраженным функциональным дефектом: начинают с в/в введения Тиогаммы с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг в сутки длительностью не менее двух месяцев, т.е. это достаточно длительно. Если речь идет о стадии алкогольной невропатии без выраженного функционального дефекта, особенно если это субклиническая стадия, то мы можем ограничиться пероральным приемом препаратов, также в терапевтической эффективной и достаточной дозе 600 мг в сутки.

Теперь по поводу витаминов группы В, которые обладают нейротропным действием. Но не следует забывать, что помимо этого есть и другие весьма полезные для наших пациентов эффекты указанных препаратов, такие как антиоксидантный и антиагрегантный эффект, препараты улучшают абсорбцию и регулируют функцию желудочно-кишечного тракта, что чрезвычайно важно для пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.



В настоящее время у нас появились новые возможности лечить больных более эффективно, появилась жирорастворимая форма тиаминбенфотиамин, входящий в состав препарата Мильгамма композитум, который обладает большей биодоступностью, не разрушается тиаминазой кишечника и лучше усваивается.

В заключение хотелось бы обратить ваше внимание, что методы нейрофизиологического обследования, в частности электромиография, позволяют объективно выявить у пациентов с алкогольной болезнью поражение периферических нервов уже на доклинической стадии заболевания. Раннее назначение препаратов в сочетании с отказом от алкоголя (Тиогамма и Мильгамма композитум) способствует структурно-функциональному восстановлению периферических нервов. На более далекие зашедшие стадии патологического процесса структурно-функционального восстановления уже быть не может. 

# ИССЛЕДОВАНИЕ BENDIP: ОБЗОР ПОЛУЧЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ

В конце прошлого года были опубликованы результаты исследований по применению бенфотиамина в различных его дозах при диабетической невропатии. Обычный тиамин достаточно плохо всасывается в кишечнике, поскольку является водорастворимым, и, соответственно, для того, чтобы он всосался, нужно преодолеть ряд препятствий в виде липидной оболочки кишечника и т.д. Более того, тиаминазы в кишечнике также не способствуют тому, чтобы он активно проникал в кровь. Но даже если мы вводим этот препарат внутривенно или внутримышечно, он попадает в кровь, но сквозь липидную оболочку ему проникнуть достаточно тяжело, и поэтому здесь используются несколько подходов. Первый подход – это создание в крови достаточно высокой концентрации тиамина, чтобы он по градиенту концентрации проник непосредственно туда, куда ему нужно. А вот второй вариант – это создание жирорастворимой формы, именно такой формой является бенфотиамин. Бенфотиа-

мин создан еще в середине прошлого века японскими учеными и использовался очень давно для лечения сначала алкогольной невропатии, ну а теперь появились результаты исследований об использовании этого препарата при диабетической невропатии. Более того, появились последние научные данные о том, что транскетолаза – фермент, который старается инактивировать три патологические пути развития диабетической невропатии – является тиаминозависимым, и поэтому чем больше в крови концентрация тиамина, тем активнее работает транскетолаза и, соответственно, тем лучше эффект лечения этим препаратом.

Итак, BENDIP – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование третьей фазы. Целью этого исследования было подтверждение эффективности и безопасности бенфотиамина в лечении диабетической невропатии и, более того, выяснение дозозависимого эффекта, то есть использовались две различные дозы бенфотиамина, а также плацебо.

В исследовании BENDIP, по сравнению с предыдущими аналогичными исследованиями, участвовало достаточно большое количество пациентов с невропатией – 181 больной сахарным диабетом 1 и 2 типа в десяти центрах Германии.

Критерии включения в это исследование также были достаточно интересными, потому что надо было исключить влияние различных других препаратов на диабетическую невропатию. Это были сахарный диабет 1 и 2 типа, согласно критериям ВОЗ, возраст участников исследования составлял от 18 до 70 лет, диагноз дистальной диабетической невропатии должен был быть подтвержден обследованием (количество баллов по шкалам NSS и NDS более или равно 5) не менее трех месяцев до начала исследования, т.е. всем этим больным за три меся-

ца до начала исследования оценивали и уровень невропатической симптоматики, невропатического дефицита, а также то, что невропатия должна была быть стабильной, то есть изменение количества баллов по шкалам NSS и NDS между периодом скрининга и периодом начала лечения при повторном обследовании по количеству баллов по этим шкалам должно было составлять не более 1. Очень важно, что здесь отслеживался уровень гликированного гемоглобина, критерием включения в это исследование был уровень гемоглобина (HbA1c) не менее или равно 9,5%.

Критерии исключения из этого исследования имели тоже свои особенности. Первая особенность – это то, что общая длительность дистальной диабетической невропатии должна была быть более 2 лет. Исключалось применение различных витаминных препаратов, в частности, витамины группы В и Е не должны были приниматься как минимум на протяжении последних 4 недель перед включением в это исследование. Исключался также прием препаратов альфа-липоевой кислоты, психотропных препаратов (антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы, карбамазепин) в течение длительного периода (более 3 месяцев) в анамнезе, то есть если больные принимали более трех месяцев эти препараты, они не включались в исследование. Если у больных была необходимость использования сильных обезболивающих препаратов (опиоиды), то такие больные тоже не включались в исследование.

Дизайн исследования. В исследование был включен 181 пациент, до рандомизации дошли только 165 пациентов. Это произошло потому, что в период между скринингом и рандомизацией были исключены 13 пациентов, которые не соответствовали критериям включения и исключения, а 3 пациента отозвали



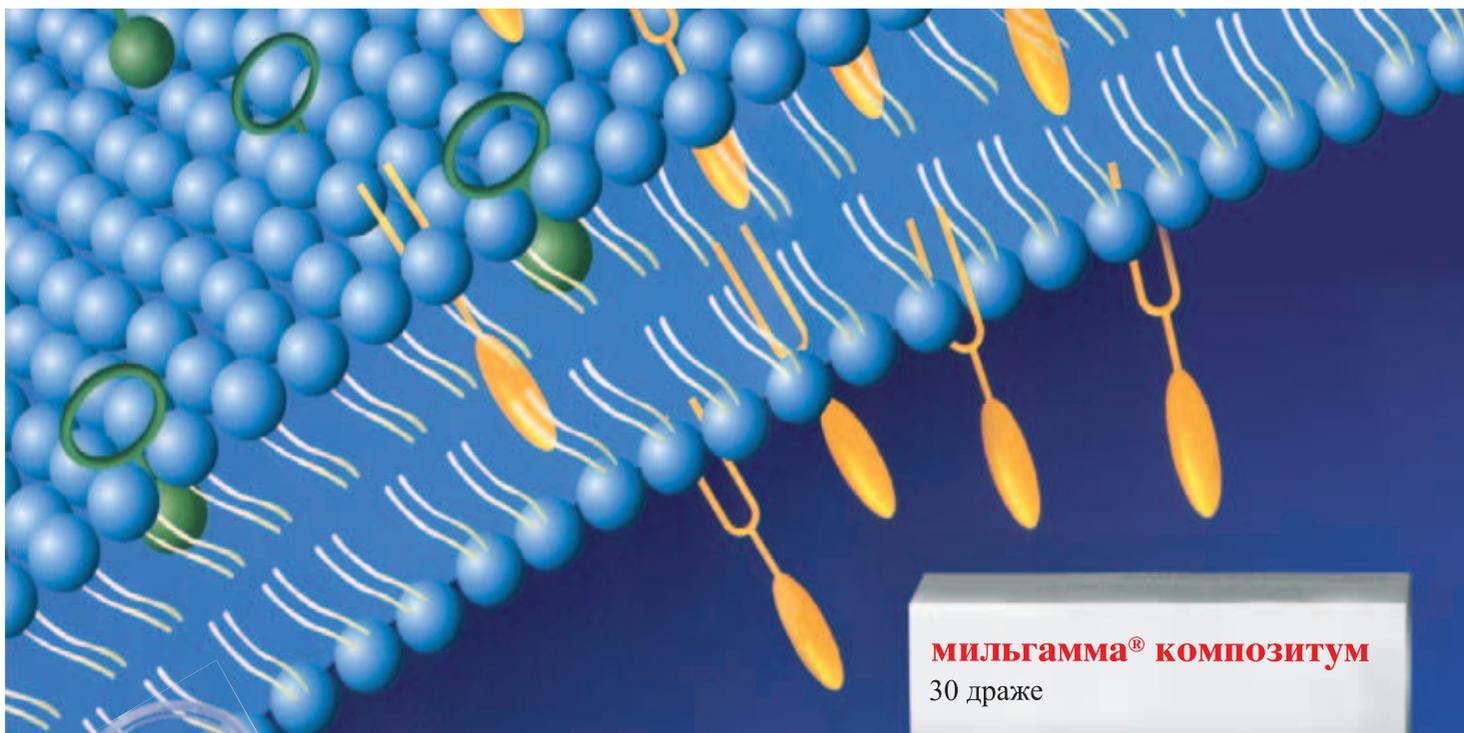
**Ю.А. Редькин**, к.м.н., старший научный сотрудник, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



С самого начала...

# Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

## с бенфотиамином



**Мильгамма® КОМПОЗИТУМ**

30 драже



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток<sup>1)</sup>
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву<sup>2,3)</sup>
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии<sup>2)</sup>



[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

Литература:

1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3): 294-299
2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-316
3. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008 Nov; 116(10): 600-5.

свое информированное согласие. 165 пациентов были разбиты на три группы. Пациенты группы А получали 600 мг бенфотиамина, группы В – 300 мг бенфотиамина и группы С – плацебо. Но перед тем, как пациенты перешли непосредственно к лечению, у всех этих трех групп был двухнедельный отмывочный период. Между отмывочным периодом и периодом начала лечения отсеивалось достаточно большое количество пациентов. Это произошло из-за того, что 16 из них позволили себе прием запрещенных препаратов, в основном это были сильные обезболивающие препараты, у 7 пациентов были повышены печеночные ферменты, и у одного из пациентов выявлена асимметричная невропатия, что позволило исключить этих пациентов из исследования.

В конце лечения также отсеялось некоторое количество пациентов. В основном это было связано с тем, что пациенты отзывали свое информированное согласие из-за возникших побочных эффектов, в частности, несколько пациентов имели неярковыраженную аллергическую реакцию и неярковыраженное расстройство желудочно-кишечного тракта, 1 пациент – из-за плохой комплаентности, 1 – применял за-

прещенные препараты, и еще 1 пациент потерялся в ходе исследования. Таким образом, для промежуточного анализа, использовалось уже 133 пациента, но в дальнейшем были исключены из окончательного анализа еще 9 пациентов, у которых были выявлены изменения, не соответствовавшие протоколу, т.е. последний анализ был проведен еще более строго. Итак, исследователи очень тщательно подходили к отбору пациентов для того, чтобы исключить какие-либо дополнительные влияния и оставить только непосредственно воздействие бенфотиамина.

Пациенты были идентичны по возрасту, полу, весу, росту. Это были пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа, причем в основном это был 2 тип сахарного диабета, длительность диабета – в среднем около 12 лет. У пациентов гликированный гемоглобин в среднем был от 7,6 до 7,8%, что говорит о том, что компенсация у этих пациентов была если не идеальная, то удовлетворительная.

Исходно эти пациенты имели и неврологическую, и субъективную симптоматику, что было подтверждено рядом тестов.

Промежуточный анализ результатов исследования показал, что пер-

вые две-три-четыре недели оценка шкалы NSS по группе плацебо была сравнимой с группами, которые принимали бенфотиамин. Это говорит о том, что нельзя исключать эффект плацебо при назначении практически любых препаратов, но в конце исследования мы видим четкие отличия между всеми тремя группами. Наблюдается дозозависимый эффект бенфотиамина, т.е. доза 600 мг оказывает более выраженный эффект, чем доза 300 мг, и доза 300 мг по сравнению с плацебо также имеет более выраженный эффект.

Изменения TSS в ходе исследования – та же тенденция по поводу плацебо, и, соответственно, только к концу шестой недели мы видим, что различные дозы бенфотиамина намного выраженнее влияют на неврологический дефицит, и это подтверждают данные предыдущих исследований.

Наибольший эффект бенфотиамин оказывает на боли, онемение, жжение и менее всего – на парестезии, то есть в этом исследовании получены данные о том, что субъективная оценка пациентом своих ощущений показывает действительно очень хорошее влияние применения бенфотиамина, с максимальным влиянием в дозе 600 мг в сутки.

В итоге, к сожалению, не было получено данных в динамике вибрационной чувствительности у этих пациентов, достоверной динамики, хотя тенденция была к тому, что вибрационная чувствительность улучшалась. Разница между началом и концом исследования уровня гликированного гемоглобина тоже не получена, это говорит о том, что компенсация диабета на протяжении всего исследования оставалась стабильной и не могла повлиять на его результаты.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что бенфотиамин, входящий в состав препарата Мильгамма композитум, может расширить список препаратов для лечения диабетической невропатии, но требуются дополнительные, более длительные исследования для доказательства роли бенфотиамина в лечении диабетической невропатии. 



# КАРПАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОГАММЫ

Тоннельные синдромы у больных сахарным диабетом – вторая по частоте встречаемости форма периферической невропатии при сахарном диабете. Самые частые тоннельные поражения – это поражение срединного нерва под поперечной связкой на уровне запястья и компрессия локтевого нерва в локтевой борозде в канале Пирогова.

Целью нашего исследования было изучение клинических и нейрофизиологических особенностей тоннельных невропатий верхних конечностей у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа и оценка эффективности консервативных методов их терапии. Мы взяли 250 больных сахарным диабетом, оказалось, что среди них 106 больных предъявляли жалобы на позитивную, преимущественно невропатическую симптоматику или какую-то другую (боли, парестезии, онемения в руках). 88 пациентов имели тоннельные невропатии, и среди них 60 больных имели и тоннельную невропатию, и диабетическую полиневропатию. В сравнении у нас были больные без сахарного диабета, но мы не просто взяли здоровую популяцию, мы взяли и больных с диабетом, которые жаловались на боли в руках.

Самым часто встречаемым симптомом было онемение (87,5%), на втором месте – парестезии (68,1%), реже – неловкости при выполнении тонких движений (46,6%), и очень редко – атрофии (4,5%).

Болевой синдром тоже не слишком характерен для типичных невропатических болей (43,1%). Структура болевого синдрома в руках у пациентов с ТН: наиболее часто были ноющие боли (23,7%), ноцицептивная боль – 15,8%, сочетанная боль – 60,5%.

По нашим данным, распространенность тоннельных невропатий у больных с диабетом достаточно высока – 35%, это соотносится с мнением авторов, которые детально обследовали больных с диабетом после тоннельных поражений, наи-

более часто это была карпальная невропатия, реже – кубитальная. Когда мы сравнили больных, имевших тоннели при сахарном диабете, и больных, у которых были боли в руках, но диабета не было, оказалось, что при диабете достоверно чаще встречаются тоннельные невропатии не только в популяции, но и в группе больных, которые имели неприятные ощущения в руках, причем наиболее часто тоннельные невропатии возникали в старшей возрастной группе, возраст имел значение для развития тоннельных невропатий у больных диабетом.

Имелась прямая зависимость между длительностью нарушения углеводного обмена и степенью тяжести тоннельных невропатий у больных диабетом.

«Золотым стандартом» лечения тоннельной невропатии является локальное введение кортикостероидных препаратов, можно применять аппликацию димексида и новокаина, который улучшает кровоток и уменьшает отек и проявления тоннельных невропатий.

Локальное введение кортикостероидов в карпальный или кубитальный канал для снятия отека и воспаления – лучший вариант, если диабета нет, при диабете можно вводить конрегенесцирующие препараты, которые если увеличат гликемию, то, по крайней мере, на короткий срок, т.е. с этим достаточно просто бороться, хотя все равно, конечно же, это не лучший вариант. Поэтому мы попробовали лечить тоннельные невропатии введением тиоктовой кислоты (препарат Тиогамма). Исходили мы вот из того, что при сахарном диабете может меняться объем периферического нерва в местах стандартных для тоннельных невропатий, возникает отек, увеличивается объем, именно это приводит к формированию тоннельных невропатий. Также мы задумались о том, что исходно плохое состояние периферического нерва способствует развитию невропатий,



**И.А. Строков,**  
к.м.н., доцент

а если улучшить его, что произойдет? И мы взяли тиоктовую кислоту (Тиогамма). Тиогамма оказывает прямое действие на основные механизмы формирования поражений периферических нервов. Лечение начинают с 1 флакона (ампулы) в течение 3 недель. Затем переходят на прием Тиогаммы внутрь по 1 таблетке в сутки в течение 2 месяцев. Оказалось, что вовсе не локальное введение кортикостероидов имеет наибольший эффект. Мы получили лучший эффект при введении препарата Тиогамма (альфа-липоевая кислота), которому локальное введение кортикостероидов уступает. Это позволило сделать некоторые выводы.

1. Онемение в кистях при сахарном диабете в подавляющем большинстве случаев наблюдается из-за наличия тоннельных невропатий.
2. Развитие тоннельных невропатий при диабете связано с исходным неблагополучием периферических нервов.
3. Наилучший эффект при лечении невропатий у больных сахарным диабетом получен при использовании препарата Тиогамма. 

# Наталья Айдаева:



Об особенностях структуры эндокринологической службы Республики Бурятия с региональным корреспондентом журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Янжимой Будагаевой беседует главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Бурятия Наталья Геннадьевна Айдаева.

**Наталья Геннадьевна, расскажите, пожалуйста, что сегодня представляет собой эндокринологическая служба в республике.**

В настоящее время эндокринологическая служба республики представлена Республиканским эндокринологическим центром РКБ им. Н.А. Семашко, который включает в себя консультативно-диагностическую поликлинику, стационар на 65 коек и клинико-биохимическую лабораторию. Также в поликлиниках города Улан-Удэ и районных больницах есть кабинеты приема эндокринолога из расчета одна ставка эндокринолога на 50 тыс. населения. Сейчас в республике работает 41 сертифицированный эндокринолог.

**Сколько в республике больных диабетом, из них сколько страдают болезнью первого и второго типа?**

Все эндокринологические больные находятся на диспансерном учете по месту жительства. На 1 января 2009 г. число эндокринологических диспансерных больных составило 17,5 тыс. человек, это в основном больные сахарным диабетом. Из 13 тысяч пациентов, страдающих сахарным диабетом, 95% больны диабетом типа 2. В структуре заболеваемости среди населения нашей республики болезням эндокринной системы принадлежит «почетное» третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии, именно из-за высокого распространения сахарного диабета.

Современный мир переживает «эпидемию» сахарного диабета, в настоящее время в мире насчитывается более 150 млн больных сахарным диабетом, в России, по официальным данным, на диспансерном учете состоит около 3 млн человек. И эти цифры с каждым годом неумолимо растут.

При этом своевременное лечение больного диабетом обходится в среднем в 50 тыс. руб. в год, в то время как на борьбу с осложнениями требуется уже более 400 тыс. руб. ежегодно.

Последние 5 лет проводится дополнительная диспансеризация работающего населения, поскольку цифры заболеваемости сахарным диабетом в Бурятии пугающие.

Судите сами, уровень заболеваемости сахарным диабетом в Бурятии по сравнению с Сибирским федеральным округом выше на 19,3%. Более того, каждый год в республике число больных увеличивается в среднем на 1000-1400 человек. Болезнь «молодеет» – в Бурятии уже трое детей страдают диабетом второго типа, характерного раньше только для взрослых.

Главную причину такой катастрофической ситуации с сахарным диабетом наши специалисты видят в распространении именно диабета типа 2. Человек может долгое время не обращать внимание на ухудшение своего самочувствия. Симптомы болезни проявляются в виде хронической усталости, в приступах жажды, головной боли. Не секрет, что

большинство людей склонны списывать такие проявления на обычную усталость после работы, стресс, недосып. Зачастую человек умирает от инфаркта, инсульта, почечной недостаточности, и только вскрытие показывает, что первопричиной трагедии был повышенный до критического состояния сахар в крови.

Казалось бы, что может быть проще: хотя бы раз в год (идеально раз в полгода) сделать простой анализ крови на сахар. Конечно, можно много говорить о банальном невнимании к собственному здоровью, но важнейшей причиной такого положения вещей является просто отсутствие информации. Большинство населения просто не подозревает о существовании диабета не инсулинозависимого типа.

**Какие мероприятия по профилактике эндокринных заболеваний проводятся в Бурятии?**

Профилактика развития сахарного диабета – это одна из важнейших задач, стоящая перед нашим здравоохранением. Это и правильное сбалансированное питание, и здоровый образ жизни, и соблюдение режима труда и отдыха, а также борьба с вирусными инфекциями, такими как вирус краснухи, Коксаки, к которым очень чувствительны клетки поджелудочной железы. В республике проводится активная работа по популяризации здорового образа жизни. Это выступления на телевидении, публикации в СМИ, выпуск специ-

# «Диетические продукты для диабетиков в Бурятии найти не так просто»

альных брошюр. Постоянно проводятся профилактические осмотры в школьных и дошкольных учреждениях. Администрация города Улан-Удэ совместно с Благотворительным фондом «Надежда» проводит благотворительные акции, в рамках которых все желающие смогут измерить уровень сахара в крови и получить консультации. Работа всех крупных поликлиник и больниц в эти дни организована так, чтобы любой желающий мог свободно сдать экспресс-анализ на определение количества сахара в крови. Увеличивается время приема эндокринологов и других специалистов в детских, взрослых и студенческих поликлиниках. Все перечисленное нацелено на профилактику заболевания, на выявление пациентов «группы риска» по развитию у них диабета, а также на раннее выявление больных сахарным диабетом. Кроме того, огромное значение имеет вторичная профилактика, то есть профилактика поздних сосудистых осложнений диабета, которые приводят к ранней инвалидизации человека, увеличивают число сосудистых катастроф среди населения, уменьшают продолжительность жизни пациентов. Наши специалисты плотно работают с беременными женщинами. Считается, что сахарный диабет и беременность – два несовместимых понятия. Врачи до сих пор спорят, можно ли разрешать беременеть женщине с сахарным диабетом даже при условии хорошей компенсации этого заболевания. Думаю, нельзя решить эту проблему только запретами и запугиванием женщины рассказами о возможных рисках и осложнениях. Это приводит лишь к тому, что чаще всего врачи сталкиваются с уже имеющейся беременностью, возникшей и прогрессирующей на

фоне декомпенсации сахарного диабета со всеми вытекающими последствиями для ребенка и самой мамы. И рекомендации о прерывании этой беременности, на которую она решилась и хочет сохранить любыми путями, рискуя даже своим здоровьем и жизнью, воспринимаются женщиной «в штыки» и наносят серьезную психологическую травму. Беременность у женщин, больных сахарным диабетом, нередко осложняется инфекцией мочевых путей, способствуя ухудшению функционального состояния почек, и особенно в случаях наличия клинических проявлений диабетической нефропатии. Частота пиелонефрита у больных сахарным диабетом достигает 35%, что в 7-8 раз выше, чем в общей популяции. Сахарный диабет характеризуется тяжелым нарушением состояния плода, известным как диабетическая фетопатия. Проявления этого специфического симптомокомплекса различной степени выраженности наблюдаются почти в 100% случаев при диабете типа 1. Попытки предупредить формирование фетопатии путем строгой компенсации диабета на протяжении всей беременности дают значительный положительный эффект, однако отнюдь не полный. И если перинатальная смертность при сахарном диабете постепенно снижается, то перинатальная заболеваемость остается крайне высокой. Фактически все дети больных диабетом женщин имеют те или иные обусловленные основным заболеванием матери нарушения состояния здоровья, поэтому внутриутробное инфицирование является дополнительным фактором, отягощающим и без того неблагоприятное течение неонатального периода. Учитывая, что профилактика и лечение пие-

лонефрита – задача значительно более реальная, чем профилактика и, тем более, лечение диабетической фетопатии, необходимо во всех случаях адекватно использовать эту возможность.

## Наталья Геннадьевна, а как обстоит дело с обеспечением больных лекарствами?

В настоящее время эндокринологи республики владеют всем спектром сахароснижающей терапии, это и все группы современных таблетированных сахароснижающих препаратов, это и человеческие инсулины, а также современные аналоги инсулина. Все дети и подростки, больные сахарным диабетом, обеспечены средствами самоконтроля и ежемесячно обеспечиваются расходным материалом к ним. Им выделяются инсулин и тест-полоски для определения уровня сахара в крови. Это необходимый минимум. Одному больному нужно 4-5 упаковок тест-полосок в месяц – это около 3 млн руб. на 100 детей. В каждой поликлинике столицы и в некоторых ЦРБ определяется такой важный показатель компенсации заболевания, как гликированный гемоглобин, уровень гликогемоглобина говорит о состоянии сахара крови за последние 3 месяца, так если гликогемоглобин равен 7%, то можно думать, что у этого пациента риск развития поздних сосудистых осложнений минимален. Доказана четкая корреляция между уровнем гликогемоглобина и предполагаемой продолжительностью жизни больного сахарным диабетом. Так, при HbA1c 7%, продолжительность жизни составит 83 года, при 8% – 42 года, при 9% – 28 лет, при 10% – 21 год, при 11% – 18 лет. Что касается современных техно-



логий в диагностике и лечении сахарного диабета, то можно отметить, что у трех пациентов в республике в качестве альтернативного метода введения инсулина установлены инсулиновые помпы. В эндокринологическом центре проводится суточный мониторинг глюкозы крови на аппарате CGMS, позволяющий уловить все колебания уровня сахара в крови. В России в 1996 году была принята федеральная целевая программа по борьбе с диабетом, такая же программа действует на республиканском уровне с 1997 года. В 2006 году по двум этим программам больные диабетом республики получили 28 млн руб. В 2007 году в республиканском бюджете на эти цели было выделено только 9 млн руб. С начала прошлого года ситуация с обеспечением диабетиков инсулином начала приобретать критический характер. Стоимость лечения и контроля сахарного диабета возросла. Диабетики не могли получить жизненно важное для них лекарство в аптеках. В связи с недостатком сахароснижающих препаратов правительство республики в июне 2008 года дополнительно выделило 24 млн руб. на эту статью расходов. В текущем году уже было выделено 46 млн рублей. Хотя выделенная правительством республики сумма для обеспечения больных сахарным диабетом самая большая за последние

10 лет, в связи с выраженным ростом цен на препараты, она не покрывает годовую потребность. Также немало проблем с обеспечением больных с другими эндокринными патологиями, большинство из которых обеспечиваются из федерального бюджета, но среди них есть пациенты, не имеющие группы инвалидности. Так, например, в настоящее время в республике проживает 38 больных несахарным диабетом, которые не имеют группу инвалидности. Несахарный диабет – заболевание, связанное с дефицитом антидиуретического гормона, который таким пациентом дается извне, в виде таблетированного препарата Минирин, в месяц одному пациенту нужно в среднем 2 упаковки этого лекарства. Это заболевание встречается редко, но протекает достаточно тяжело, требует своевременной диагностики, пожизненного и нередко дорогостоящего лечения. И необходимо уделять внимание не только высокоактуальной и распространенной эндокринной патологии, но и этим редким заболеваниям.

### **Какова ситуация с патологией щитовидной железы?**

Территория Бурятии представляет собой биогеохимическую провинцию со значительным недостатком йода во всех объектах окружающей среды. Содержание йода в почвообразующих породах в наиболее населенных районах республики в 4,8 раз ниже, чем в благополучных в отношении зобной эндемии районах России, и в 10-16 раз ниже, чем в почвах морских побережий. Обеспеченность йодом питьевых вод и растений в Бурятии составляет всего 10-30% физиологической нормы. Его дефицит особенно отмечается в горных районах. Это основная причина зобной эндемии среди населения республики. К сожалению, йододефицитные заболевания относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных. Состояние заболеваемости, связанной с йодным дефицитом в республике, проявляет устой-

чивую тенденцию к росту. Так, на конец 2008 года в регионе на списочном учете состоит около 20 тыс. больных с диффузным зобом I-II стадии, с узловыми формами зоба – 2 тыс. пациентов. Последние 10 лет отмечается рост заболеваемости тиреотоксикозом, особенно среди мужчин молодого трудоспособного возраста, что еще 15 лет назад имело единичные случаи.

Еще более неблагоприятные показатели заболеваемости среди детского населения. Так, в Закаменском районе республики диффузный зоб выявлен у 80% обследованных детей. В городе Улан-Удэ у каждого второго ребенка зарегистрировано диффузное увеличение щитовидной железы (в центральной части России в 15-25%). Дети, подростки, беременные и кормящие женщины – это самая уязвимая часть населения в недостатке йода. На 2000 рожденных – один ребенок рождается с эндемическим кретинизмом – глубокой формой умственной и физической отсталости.

Для решения этой проблемы министерством здравоохранения в 1997 году была принята республиканская программа «Профилактика йододефицитных заболеваний», согласно которой дети, подростки, беременные и кормящие женщины обеспечивались препаратами йода, но, к сожалению, в 2008 году программа была упразднена.

По итогам прошлого года в столице республики распространенность заболеваний щитовидной железы составила 2948 на 100 тыс. населения. При этом диагноз «йодная недостаточность» и «диффузный эндемический зоб» наиболее часто регистрируются в возрасте 18-29 лет, то есть в самом детородном. Медициной доказано, что коэффициент интеллектуального развития у детей, проживающих в эндемических регионах, на 15-20% ниже умственного развития детей, где существует нормальное обеспечение йодом. Взрослый человек в сутки должен употреблять 150-200 мкг йода, но в среднем россиянин употре-



Приемный покой эндокринологического диспансера Республики Бурятия

бляет лишь 40-60! А в Бурятии и того меньше. Поэтому проблема борьбы с йододефицитом приобретает государственное значение. В нашей республике в 1998 году принята целевая программа, существуют приказы Министерства здравоохранения России и Бурятии о мероприятиях по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода. Постоянно проводятся разъяснительные беседы с родителями, молодыми мамами и беременными на предмет того, что дефицит йода может вызвать пороки развития у плода, задержку физического и умственного развития, снижает интеллект, увеличивает риск младенческой смертности.

Так что для наших жителей вполне естественно каждый день наряду с витамином С принимать Йодомарин, а готовя пищу, употреблять йодированную соль.

Своим пациентам мы не рекомендуем использовать синтетические препараты йода в виде биологически активных добавок (БАД), поскольку они содержат нестандартизированную дозу и, по нашему мнению, в качестве средства профилактики ненадежны. Учитывая распространенность йододефицитных заболеваний и тяжесть последствий, целесообразно не искать лучшие носители йода, а применять изученные средства, доказавшие свою эффективность.

### Какие еще существуют проблемы эндокринологической помощи населению?

Наши специалисты бьют тревогу – в республике начинается эпидемия ожирения. Толстеют как взрослые, так и дети. Причем последние особенно быстро.

Мы, в первую очередь, озабочены тем, что в республике растет число тучных детей. Сейчас количество детей с избыточным весом можно оценить в 10-15% общего числа, тогда как до середины 90-х годов эта проблема вообще не имела массового характера. И этот показатель не отражает реальной картины, так как ожирение, особенно в начальных стадиях, официально регистрируется далеко не у всех. Как известно, ожирение чревато

повышенным риском развития сахарного диабета 1 и 2 типа (в частности, число юных пациентов с ранним сахарным диабетом типа 2 возросло среди подростков и молодых людей, страдающих ожирением), артериальной гипертензии, нарушений менструального цикла у девочек, полового развития у мальчиков и многих других патологий. Проблема ожирения должна решаться не столько за счет врачебной помощи, сколько за счет социальных организационных мероприятий: необходимо расширять физическую активность детей, поддерживать спортивные секции, детские спортивные школы, организовывать правильное питание детей. На прием к детским эндокринологам часто приходят дети с избыточным весом, даже самые маленькие. Так, например, был пациент, который при росте 148 см весил 81 кг.

Количество детей с ожирением будет расти. Посмотрите, во дворах никого нет. Все сидят дома за компьютерами и телевизорами. Некоторые родители этому даже радуются, они считают, что так безопаснее. К сожалению, они просто не понимают, что такой образ жизни может нести гораздо большую угрозу для здоровья ребенка, чем уличная неприятность. Дети питаются полуфабрикатами, фаст-фудом – очень калорийной, но вредной пищей. И родители не только не контролируют процесс питания, но и потворствуют детям во вредных привычках.

Подтверждают утолщение талий местных школьников и продавцы одежды. Многие отмечают, что при покупке школьной формы часто пиджак оказывается впору, а брюки или юбка малы – мешает живот ребенка. Проблема избыточного веса в скором будущем подорвет не только здоровье жителей Бурятии, но и государственный бюджет. Поэтому работы детским эндокринологам хватает. Сахарный диабет у детей – значительная и сложная проблема. Специалист, работающий с детьми, должен быть и хорошим психологом, ведь известно, что родители больного ребенка с

впервые установленным диагнозом сахарного диабета переживают психологическое потрясение, не верят в излечимость заболевания. Их пугает и необходимость пожизненного лечения, зачастую они отказываются вводить инсулин ребенку, пытаются лечить его нетрадиционными методами. Вместе с тем, проблемным остается вопрос питания больных детей, так как ребенок должен не только соблюдать диету, но и получать полноценную пищу, обеспечивающую его развитие, а диетические продукты для диабетиков в нашем регионе найти не так просто.

### Наталья Геннадьевна, достаточно ли в нашей республике специалистов-эндокринологов?

К сожалению, в Республике Бурятия существует кадровый дефицит, характерный, в общем, для многих российских регионов. Кроме всего прочего, ставки эндокринологов не пересматривались с прошлого века.

В настоящее время у нас всего 41 эндокринолог, и этого количества явно недостаточно для обслуживания населения нашей республики. Нередко один и тот же специалист вынужден вести амбулаторный прием большого количества больных, проводить диспансеризацию, работать в стационаре и оказывать экстренную помощь. Не хватает кадров в сельских районах.

Данную проблему невозможно решить без участия органов местного самоуправления. В настоящее время в Бурятии действует республиканская целевая программа по поддержке молодых специалистов. В рамках этой программы молодым специалистам предоставляется безвозмездная жилищная субсидия для приобретения земельных участков для строительства жилья. Это позволяет привлечь молодых специалистов для работы на селе.

Финансирование осуществляется за счет средств республиканского бюджета в размерах, устанавливаемых Народным Хуралом Республики Бурятия при утверждении соответствующих бюджетов на очередной финансовый год. 

МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

# HEALTH | Life

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ | MOSCOW

:: Основные разделы выставки ::

- Натуральная аптека
- Здоровое питание
- Натуральная косметика и средства
- Оборудование терапевтического назначения
- Реабилитация и профилактика
- Альтернативная медицина

WWW.LIFE-EXPO.RU

+7 495 980-95-42

life@forexpo.ru

19 - 21 мая

# 2009

Москва, ЦВК "Экспоцентр"



Золотой спонсор  
конференции

 **cegedim dendrite**

Организатор

 **For-Expo Ltd.**  
ВЫСТАВОЧНЫЙ СЕРВИС

Совместно с

**NOVEX**  
The smart management company

При содействии

 **ЭКСПОЦЕНТР**

Официальный партнер



Фонд  
Ассамблея  
Здоровья

Главный интернет партнер



Телевизионный партнер



Информационные спонсоры

МОСКОВСКИЕ  
**Аптеки**

 **ФАРОС+**

Аптечный  
**бизнес**



**Spa-life.Ru**  
ЖИЗНЬ В СПА-СТИЛЕ

Федеральный  
информационный  
ресурс

ВЕСТНИК  
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА



## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

**3. Туристическое агентство, деловой туризм** – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

**4. Центр корпоративного обучения и консалтинга:** проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

**5. Партнерские программы** по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



**6. Издательский дом «Медфорум»** выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМИНФОРМ».



# ПРЕДЛОЖЕНИЕ НА ПОДПИСКУ

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3503, тел.: (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФЭнд-09 от 25 марта 2009 г.

Заказчик:  
Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1.	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2009 год (комплект № 2 – 6)	шт.	1	1500-00	1500-00
Итого:					1500-00
Всего наименований 1, на сумму 1500-00 Одна тысяча пятьсот руб. 00 копеек					Без налога (НДС): -
Всего к оплате:					1500-00

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



Специализированный  
раздел выставки  
INTERCHARM professional



23–25 апреля 2009 г.  
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

## Выставка

- + Лечебная косметика
- + БАД
- + Витамины
- + Медицинские аппараты
- + Продукты здорового питания
- + Средства гигиены
- + Anti-ageing косметика

# Farma+beauty

## Здоровье и красота

## III Профессиональный форум

для аптек и аптечных сетей  
Farma+beauty

Организатор:

Reed SK

ООО «Рид-СК»  
тел.: (495) 937-68-61/62, 662-71-01  
E-mail: intercharm@reedexpo.ru  
www.intercharm.ru



## БАЕТА® возвращает бета-клетки к работе по саморегуляции гликемического контроля

БАЕТА® начинает работать с 1<sup>го</sup> дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля<sup>1,2,3</sup>

Эффективное снижение и стабилизация\* HbA<sub>1c</sub>

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

\* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA<sub>1c</sub>, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.<sup>4</sup>

Все пациенты (n=283) получали препарат БАЕТА® в течение 104 недель интенсифицированной терапии, включавшей 70 недель использования препарата БАЕТА® в дозировке 10 мкг в комбинации с метформинном и/или производными сульфонилмочевины.<sup>4</sup> Приведены средние значения показателей.

Двухразовое подкожное введение препарата БАЕТА® перед утренним и вечерним приемами пищи с помощью шприц-ручки БАЕТА® обеспечивает физиологичное восстановление саморегуляции уровня глюкозы крови у пациентов с СД типа 2 без необходимости дополнительного гликемического контроля.<sup>5</sup>

БАЕТА® используется в качестве дополнительной терапии, направленной на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, которые принимают метформин и/или производные сульфонилмочевины, но не достигают целевых показателей глюкозы крови.

Подробная информация о безопасном использовании препарата БАЕТА® представлена в инструкции по медицинскому применению.

**Литература:** 1. DeFronzo R, Ratner R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092–100. 2. Buse J, Henry R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628–35. 3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1083–91. 4. Buse J et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics*. Volume 29, Number 1, 2007. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата БАЕТА® (BYETTA) Регистрационный номер №ЛС-002221 от 10.11.2006.

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



Эли Лилли Восток С.А.  
123317 Москва, Краснопресненская наб., 18  
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05





## Каждый день миллионы пациентов во всем мире используют шприц-ручку ФлексПен®<sup>3</sup>

### ФлексПен® это:

- **точность дозирования инсулина:**  
ФлексПен® позволяет врачам и пациентам быть уверенными в точности вводимой дозы инсулина.<sup>1,2</sup>
- **простота в применении:**
  - очень просто обучить пациента пользоваться шприц-ручкой ФлексПен®.<sup>4</sup>
  - очень просто вводить инсулин с помощью шприц-ручки ФлексПен®.<sup>4</sup>
- **выбор врачей и пациентов:**  
82% специалистов и более 80% пациентов предпочитают ФлексПен® другим предварительно заполненным шприц-ручкам.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>. Адаптировано Pfützner A et al. Comparison of the dosing accuracy of three injection devices, EASD Annual Meeting 2007, Poster 1006.  
<sup>2</sup>. M. Dreyer, B. Berg, M. L. Dieken. Diabetes 2002; 51 (Suppl 2): A484.  
<sup>3</sup>. IMS Health Worldwide Sales Data Q1 2007. <sup>4</sup>. Lawton S, Berg B Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A440

Представительство компании Ново Нордиск А/С, Дания  
 Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38  
 Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



**жить, побеждая диабет!**



ФлексПен® – это  
**ДОВЕРИЕ**  
 МИЛЛИОНОВ ПАЦИЕНТОВ ВО ВСЕМ МИРЕ<sup>1</sup>