

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я **Ф**армакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№ 2
апрель 2008

Новые фармацевтические технологии
в лечении сахарного диабета 2 типа

Эпидемия ожирения –
время активных действий

Метаболические эффекты
антигипертензивных препаратов

тема номера:

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВТОРОГО ТИПА



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

БАЕТА® начинает работать с 1^{го} дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля^{1,2,3}

Эффективное снижение и стабилизация* HbA_{1c}

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA_{1c}, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.⁴

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.⁴ 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.⁵

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





II МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

"ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА: ХИРУРГИЯ, ТЕРАПИЯ, РЕАБИЛИТАЦИЯ"

Санкт-Петербург, 3 - 5 октября 2008

Организаторы симпозиума:

Институт хирургии им. А.В. Вишневского
Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Федеральное бюро медико-социальной экспертизы
Российская медицинская академия последипломного образования

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

- Эпидемиология и социальная значимость
- Хирургическое лечение
- Хирургическая коррекция деформаций стопы при диабете
- Реваскуляризация
- Вопросы биомеханики
- Способы разгрузки стопы
- Обувь для больных диабетом
- Диабетическая нейропатия
- Патофизиология раневого процесса
- Местное лечение ран
- Антибактериальная терапия
- Медико-социальная реабилитация

Ответственный секретарь Оргкомитета
доктор медицинских наук И.В. Гурьева

Секретариат: 123001, Москва, Мамоновский пер., д. 4, под. 2, офис 3
Тел.: (495) 935-7357; факс: (495) 935-7358; e-mail: diab@tkbservice.ru

www.diabfoot.ru

Место проведения: Санкт-Петербург,
конгресс-центр гостиницы «Санкт-Петербург», Пироговская наб., 5/2

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. Клико-экономический 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

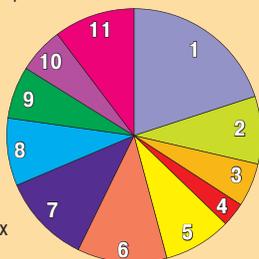
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

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 спонсорных 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

ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Редакция журнала

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

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

выпускающий редактор **А. Смолякова**
ответственный секретарь **Е. Березняк**
(e-mail: editor@webmed.ru)

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

корректор **И. Суровцева**
набор **Е. Виноградова**

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

менеджер по рекламе **Г. Манукян**

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)

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.



На обложке:
кристаллы инсулина

№2 апрель 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: сахарный диабет второго типа

А.М. Мкртумян

Глюкобай – эффективное средство для профилактики и лечения сахарного диабета типа 2 **6**

А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, В.В. Петраченко

Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета **12**

метаболический синдром

Е.В. Бирюкова, А.М. Мкртумян

Эпидемия ожирения – время активных действий **18**

осложнения сахарного диабета

Т.А. Мелешкевич, И.В. Гурьева

Тиоктацид БВ: анализ последних исследований **26**

клиническая эффективность

А.С. Аметов, О.П. Пьяных, А.В. Ильичева

Эксенатид – новый препарат для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа с возможными положительными эффектами на сердечно-сосудистую систему **32**

Д.В. Небиеридзе, В.Д. Саргсян, Н.Л. Винницкая

Клиническое значение метаболических эффектов антигипертензивных препаратов **38**

стандарты лечения

А.Н. Оранская

Глюкофаж – препарат выбора при манифестации сахарного диабета типа 2 **44**

лекции для врачей

О.Р. Григорян

Гормональная заместительная терапия у женщин с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в период пери- и постменопаузы **50**

форум (конференции, выставки, семинары)

Новости года: новые фармацевтические технологии лечения сахарного диабета 2 типа **58**

Сахарный диабет и инфаркт миокарда

В крупном датском популяционном исследовании подтверждено, что у лиц с сахарным диабетом такой же высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Tina Ken Schramm (Gentofte Hospital in Hellerup, Denmark) включили в свое исследование всех лиц, постоянно проживающих на территории Дании, которым в 1997 г. было не меньше 30 лет. В течение 5 лет с помощью центрального популяционного регистра за ними проводили наблюдение. В исследование включено 3,3 млн человек из которых 71801 (2,2%) на момент включения имели сахарный диабет, а 79575 (2,4%) – перенесли инфаркт миокарда. После анализа полученных данных оказалось, что у мужчин с сахарным диа-

бетом без инфаркта миокарда в анамнезе риск смерти от ССЗ был 2,42 раза выше, чем у мужчин без сахарного диабета и без инфаркта миокарда. Также у мужчин без диабета, но с инфарктом миокарда в анамнезе риск смерти от ССЗ был 2,44 раза выше, чем у мужчин без сахарного диабета.

У женщин с сахарным диабетом и без анамнеза инфаркта миокарда относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин был 2,45 раза выше, по сравнению с женщинами без инфаркта и сахарного диабета. Этот риск был незначительно, хотя и недостоверно меньше, чем риск женщин без диабета, но с инфарктом миокарда в анамнезе (2,62).

Источник: *Cardiosite.ru*

Уровень висфатина у подростков с ожирением

Подростки с ожирением имеют гораздо более высокие уровни висфатина, ассоциирующиеся с уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности, в сравнении со своими сверстниками с нормальным весом, показали результаты исследования, проведенного китайскими учеными. Адипоцитокин висфатин экспрессирован в висцеральной жировой ткани у людей и животных, ассоциируется с ожирением, и обладает инсулиноподобными свойствами.

Мингдао Чен (Shanghai Jiaotong University, China) и коллеги изучили влияние ожирения у подростков на уровни висфатина в группе 76 китайских детей без ожирения, и 72 с ожирением, в возрасте между 11 и 18 годами. Авторы также исследовали отношения между висфатином и другими факторами, такими как уровень липидов, индекс массы тела, возраст, пол, и резистентность к инсулину.

Результаты, опубликованные в журнале «Diabetes Research and Clinical Practice», показали, что средние сывороточные уровни висфатина были значительно выше (34,68 нанограмм/мл) у детей с ожирением, в сравнении с группой без ожирения (28,67 нанограмм/мл).

Чен и коллеги также отметили «значительную обратную связь между висфатином и возрастом, и положительные отношения между висфатином и холестерином липопротеидов высокой плотности, независимо от пола и ИМТ». Никаких других корреляций между висфатином и остальными факторами найдено не было. Механизм, соединяющий висфатин и холестерин липопротеидов высокой плотности, пока еще не известен. Однако, возможно, висфатин продуцирует никотинамид, адениновые динуклеотиды, являющиеся субстратом для холестерина липопротеидов высокой плотности. Авторы не смогли обнаружить ассоциацию между параметрами инсулиновой чувствительности и уровнями висфатина в группе с ожирением. Ученые считают, что «уровни висфатина могут уменьшаться с возрастом, и быть связаны с метаболизмом липопротеидов высокой плотности у подростков с ожирением».

Источник: *solvay-pharma*

Гормон стресса и диабет

Согласно результатам нового исследования, гормон стресса оказывает влияние на память и процесс обучения у подопытных мышей с диагнозом диабета. Как известно, диабет ухудшает способность человека к обучению, однако причины данного явления до сих пор оставались загадкой для ученых. В ходе нового анализа лабораторных мышей, больных диабетом, было установлено, что повышение уровня гормона стресса, который производится надпочечниками, нарушает здоровое функционирование гиппокампа – области головного мозга, отвечающей за формирование памяти. Гиппокамп расположен в глубине височных долей мозга и является основной структурой лимбической системы. Кроме данного нарушения, в процессе возвращения уровня гормона кортизола к норме, гиппокамп восстанавливает свои функции. У пациентов с диагнозом диабета наблюдается слабое функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, производящей гормоны. В целях исследования взаимосвязи между повышением уровня гормона стресса и функционированием гиппокампа, ученые провели тестирование когнитивных функций на основе лабораторной модели. В результате было подтверждено, что причиной ухудшения памяти при диабете является повышенное выделение гормона стресса, утверждают специалисты.

Источник: *www.zavtra.com.ua*

Эндокринный разрушитель винклозолин и аномалии простаты

Хи изучалось влияние эндокринного разрушителя, воздействующего в период половой детерминации, на проявление патологии простаты, передающейся через поколения. Эндокринный разрушитель винклозолин воздействовал на крыс в период гестации. Заболевания простаты выявлялись у крыс мужского пола в поколениях с 1-го по 4-е. Несмотря на то, что в препубертатный период простата животных развивалась нормально, у более старших крыс наблюдались признаки эпителиальноклеточной атрофии, железистой дисгенезии, простатита и гиперплазии вентральной части простаты. Фенотип вентральной простаты передавался четырем поколениям. Анализ транскриптом выявил, что экспрессия 954 генов значительно отличалась в контрольной группе и после воздействия винклозолина. В изолированных эпителиальных клетках

вентральной части простаты достоверно отличалась экспрессия 259 генов. Таким образом, были повреждены важные клеточные пути регулирования роста простаты. Было выявлено несколько генов, ассоциирующихся с заболеваниями простаты и раком, к которым относится бета-микроглобулин и семейство рецепторов фактора некроза опухоли-6. Таким образом, возможность эндокринного разрушителя вызывать передающиеся через поколения аномалии простаты, скорее всего, связана с повреждениями эпигенетических факторов в транскриптом простаты у зародышей мужского пола. Повреждения данных генов могут играть определенную роль в этиологии заболеваний простаты в зрелом возрасте.

Источник: *solvay-pharma.ru*

Концентрация тестостерона в крови после андрогеносупрессивной терапии

Время, в течение которого восстанавливается концентрация тестостерона в крови после андрогеносупрессивной терапии, зависит от длительности проведения терапии. У большинства мужчин концентрация тестостерона восстанавливается в течение 18 месяцев после 3-летней терапии. В настоящем исследовании анализировались пациенты с невосстановившимся уровнем половых гормонов после терапии агонистами лютеинизирующего гормона, проводимой по поводу рака простаты. Было проанализировано 15 пациентов, принимавших гозерелин в течение, по крайней мере, 48 месяцев. Средняя длительность терапии составила 73 месяца. Средний период наблюдения после окончания терапии составил 31 месяц. У 53% мужчин концентрация тестостерона не изменилась. Только у 1 пациента тестостерон достиг нормальных значений к концу периода наблюде-

ния. Среди пациентов с поднявшейся концентрацией гормона, у 71% также наблюдалось увеличение концентрации ПСА. При этом у всех мужчин той группы изменений в простате не наблюдалось. Это может отражать возвращение к исходным показателям гормонов. У 78% пациентов, начавших терапию старше 70 лет, оставались кастрационные значения тестостерона, в то время как только у 17% моложе 70 лет концентрация тестостерона оставалась на том же низком уровне. Таким образом, у мужчин после 4-летнего курса терапии агонистом ЛРГ кастрационные значения тестостерона оставались у 53% мужчин через 2,5 лет после прекращения терапии. У пациентов, начавших терапию после 70 лет, наблюдается большая вероятность персистенции кастрационных значений тестостерона после прекращения длительной терапии.

Источник: Solvay-pharma.ru

Уровень тестостерона у мужчин с диабетом

Независимо от типа, диабет ассоциируется с низкими уровнями тестостерона у мужчин, согласно сообщению в онлайн-выпуске «Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism». Австралийские ученые также сообщают, что при повышении резистентности к инсулину, уровни тестостерона снижаются.

«Поскольку дефицит тестостерона может вносить вклад в снижение работоспособности, настроения, и либидо, так же как и оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистый риск, полученные результаты демонстрируют наличие существенной и непризнанной проблемы у мужчин с диабетом», – считает доктор Матис Гроссман.

Предшествующее исследование показало, что у мужчин с диабетом 2 типа часто отмечается дефицит тестостерона. Проведенное исследование является первым, связавшим данную ассоциацию с диабетом 1 типа. В исследовании, включившем 648 мужчин с диабетом, низкие уровни общего тестостерона (<10 нмоль/л) встречались у 43 % мужчин с типом 2 диабета, и у 7 % мужчин с диабетом 1 типа. У 57 % пациентов с диабетом 2 типа, и 20,3% с диабетом 1 типа расчетный уровень свободного тестостерона был снижен, указывается в сообщении. Подобные уровни отмечались в каждой группе после стандартизации по возрасту и индексу массы тела. При обоих типах диабета резистентность к инсулину обратно ассоциировалась с уровнями тестостерона, отмечают авторы.

Источник: medportal.ru

Метформин и риск развития диабета

У пациентов без диабета, но имеющих повышенный риск его развития, лечение метформинном приводит к умеренной нормализации веса, липидного профиля и глюкозы натощак, и существенному снижению резистентности к инсулину и вероятности развития диабета, показали результаты мета-анализа. Доктор Шелли Р. Селпетер (Stanford University School of Medicine, California) и коллеги объединили данные 31 исследований, сравнивших метформин с плацебо, или отсутствием лечения у 4570 взрослых с повышенным риском диабета, наблюдаемых в течение 8267 пациенто-лет. Лечение метформинном, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, вызывало снижение индекса массы тела на 5,3%, уровней глюкозы натощак на 4,5%, инсулина натощак на 14,4%, и резистентность к инсулину на 22,6 %, согласно сообщению в февральском выпуске «American Journal of Medicine».

Лечение метформинном также приводило к уменьшению уровней триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности на 5,3% и 5,6%, соответственно, и увеличению холестерина липопротеидов высокой плотности на 5,0% по сравнению с плацебо, или отсутствием лечения.

«Вероятность развития диабета уменьшалась на 40% (отношение шансов 0,6), с абсолютным снижением риска на 6 %, во время средней продолжительности исследования 1,8 лет», – сообщают авторы. Доктор Салпетер и коллеги думают, что метформин может быть добавлен к диете и упражнениям, если только эти модификации образа жизни не достаточны для уменьшения риска развития диабета у пациентов с высоким риском.

нейшие долгосрочные исследования необходимы, чтобы показать метаболические преимущества терапии метформинном в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности», – заключают ученые.

Источник: solvay-pharma.ru

Взаимосвязь между уровнями эндотелиальной липазы и субклиническим воспалением

Kathryn Tan (University of Hong Kong, Китай) и соавторы проанализировали предполагаемую взаимосвязь между уровнями эндотелиальной липазы и субклиническим воспалением и выявили, что сахарный диабет 2 типа влияет на уровень эндотелиальной липазы. Исследователи определили уровень эндотелиальной липазы у 237 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих пероральные сахароснижающие препараты, у 111 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин и 226 пациентов контрольной группы без сахарного диабета. Кроме того, они проанализировали влияние инсулина на выработку эндотелиальной липазы клетками эндотелия *in vitro*.

Исследователи обнаружили, что уровни эндотелиальной липазы были максимальными у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих пероральные сахароснижающие препараты (26,7 нг/мл) по сравнению с участниками исследования, получающими инсулинотерапию и лицами контрольной группы (23,3 нг/мл и 23,9 нг/мл). У лиц контрольной группы и у пациентов, получавших пероральные сахароснижающие препараты наблюдалась корреляция уровней липопротеиновой липазы с воспалительным маркером С-реактивным белком, у пациентов на инсулинотерапии такой корреляции не выявлено. *In vitro* инсулин снижал уровни эндотелиальной липазы.

Источник: Cardiosite.ru

Глюкобай – эффективное средство для профилактики и лечения сахарного диабета типа 2

А.М. МКРТУМЯН,
д.м.н., профессор
МГМСУ

Сахарный диабет типа 2, согласно заявлению Генеральной Ассамблеи ООН, представляет угрозу человечеству. Беспрецедентный рост заболеваемости сахарным диабетом и смертности от его сосудистых осложнений требует больших экономических затрат. Дебют сахарного диабета начинается задолго до его установления. Результаты анализа исследования UKPDS свидетельствуют, что диагнозу сахарного диабета типа 2 предшествует период «немного» течения, охватывающего 10-12-летний период.

Очевидно, что все больные СД типа 2 до манифестации заболевания проходят через фазу нарушения толерантности глюкозы (НТГ) (1). Суть НТГ была впервые распознана в 1979 г. Национальной группой изучения данных по диабету (NDDG) (2) и в том же году NDDG и Экспертным комитетом ВОЗ по диабету были предложены критерии

диагностики НТГ, усовершенствованные в последствии (3). В настоящее время НТГ воспринимается как метаболическая стадия, являющаяся промежуточной между нормальным гомеостазом глюкозы и СД. Пересмотренные диагностические критерии НТГ представлены в таблице 1.

Пациенты с НТГ обычно имеют нормальные или близкие к норме показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) (4), а потому воспринимаются не как клиническая реальность, а скорее всего, как фактор риска будущего диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (5). Однако исследования последних лет свидетельствуют о значительных метаболических нарушениях при НТГ, способных вызывать развитие поздних сосудистых осложнений, характерных для СД типа 2 (рисунок 1). Имеются доказательства того, что у лиц с НТГ нарушены процессы, подавляющие гепатическую продукцию глюкозы

(6). Это объясняется снижением ранней фазы секреции инсулина с одной стороны и нарушением процессов, подавляющих высвобождение глюкагона, с другой стороны. В ряде случаев, особенно у тучных пациентов, кроме всего включается инсулинорезистентность. Следствием инсулинорезистентности являются компенсаторная гиперинсулинемия для поддержания гомеостаза глюкозы, абдоминальное ожирение, дислипидемия с высокими уровнями триглицеридов, ЛПНП и низкими ЛПВП, артериальная гипертензия. НТГ тесно коррелирует с инсулинорезистентностью (3), а последняя напрямую вовлечена в патогенез СД типа 2. Распространенность НТГ значительно варьирует в зависимости от популяции и возраста. Так, в США среди лиц в возрасте от 20 до 44 лет НТГ наблюдается у 8%, в то время как среди лиц старше 65 лет – у 40% (7). Частота перехода НТГ в явный СД типа 2 составляет от 1,5-15% в год. Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом типа 2 в 2-4 раза, а от цереброваскулярных – в 2-3 раза превышает данный показатель в популяции не диабетиков той же возрастной группы. Есть исследования, свидетельствующие, что риск смерти от ИБС у больного с впервые установленным СД типа 2 равен риску смерти не диабетика, перенесшего инфаркт миокарда (рисунок 2). Задумываясь над этим, возникает вопрос: «Есть ли шанс избежать это? И если да, то как?». Многочисленными наблюдениями

Уникальным прандиальным регулятором, в данном случае, является препарат Глюкобай. Действующая субстанция Глюкобая – акарбоза – является псевдотетрасахаридом, которую получают биотехнологическим методом фильтрации культуры актиномицетов семейства актинопланации. Действие Глюкобая разворачивается в верхнем отделе тонкого кишечника, где он обратимо блокирует альфа-глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и тем самым препятствует ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Это предупреждает всасывание моносахаридов и снижает резкий подъем сахара крови после еды.

доказана необходимость достижения идеальной компенсации диабета для предупреждения и/или отсрочки поздних сосудистых осложнений. Критерии идеальной компенсации сахарного диабета типа 2 предполагают отсутствие глюкозы в моче, гликемию натощак – < 6,1 ммоль/л, постпрандиальную гликемию – < 7,5 ммоль/л, HbA_{1c} – < 6,5%, общий холестерин – < 4,5 ммоль/л, триглицериды натощак – < 1,7 ммоль/л. Чрезвычайно важно поддерживать А/Д на уровне, не превышающем 130/85 мм рт. ст. Основные выводы UKPDS (проспективное исследование сахарного диабета, осуществленное в Великобритании) свидетельствуют, что достижение хорошей компенсации приводит к снижению:

- всех связанных с диабетом осложнений на 12%;
- инфаркта миокарда на 16%;
- микрососудистых осложнений на 25%.

Однако не секрет, что у большинства больных СД типа 2 крайне трудно достичь хорошей компенсации углеводного обмена для отсрочки или предупреждения поздних, фатальных сосудистых осложнений. Кроме того, на лечение СД и его осложнений тратится большая часть финансовых средств, вкладываемых в сферу здравоохранения (8). Поэтому финансовые средства, вкладываемые в здравоохранение необходимо использовать с максимальной эффективностью. Сегодня сахарный диабет в определенном смысле – неизлечимая болезнь (10) и вполне естественно, что значение профилактики заболевания в подобной ситуации возрастает. Вопросу профилактики сахарного диабета типа 2 уделяется очень мало внимания. Между тем, недавно проведенные исследования по профилактике диабета (Diabetes Prevention Study) показали, что достаточно умеренного снижения веса больных с НТГ, чтобы значительно уменьшить процент ее перехода в сахарный диабет (11). Заслуживающее внимания финское проспективное исследование ➡



Рисунок 1. Влияние нарушений углеводного обмена на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 1. Диагностические критерии нарушенной толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1997)

Время определения гликемии	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	Цельная кровь		Плазма
	венозная	капиллярная	Венозная
Натощак*	< 6,1	< 6,1	< 7,0
ОГТТ 2 – часа**	≥ 6,7 < 10,0	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1

* предварительное голодание в течение 8 часов; ** нагрузка 75 г сухой глюкозы, растворенной в 300 мл воды

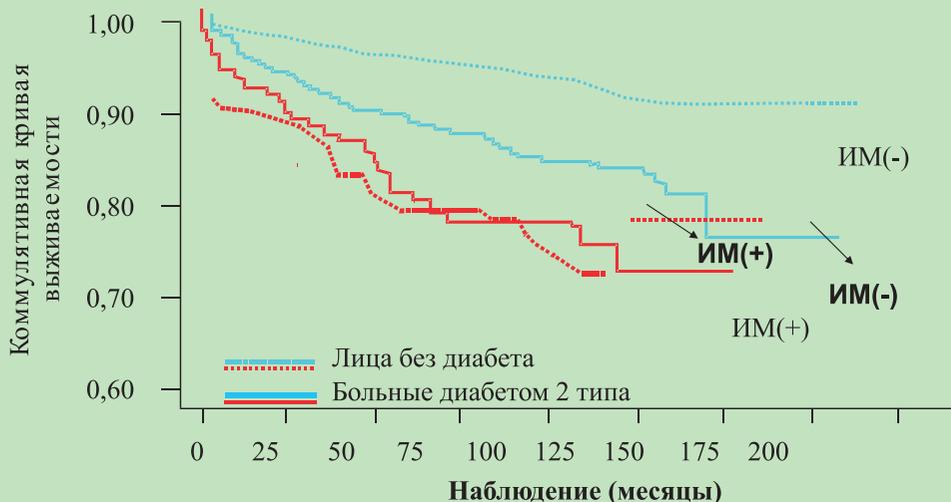


Рисунок 2. Риск смертности от ИБС у больного сахарным диабетом 2 типа соответствует риску больного без диабета, уже перенесшего ИМ

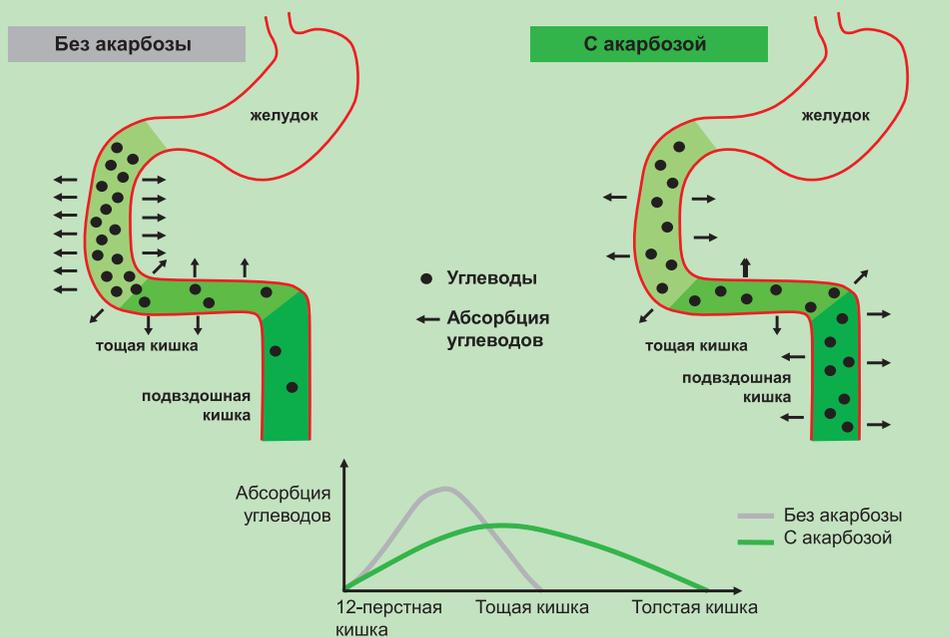


Рисунок 3. Акарбоза замедляет всасывание углеводов

по предупреждению диабета типа 2 (FDPS) показало, что изменение образа жизни снижает частоту перехода НТГ в явный СД. Сообщается что из 523 пациентов с ИМТ > 31кг/м², СД типа 2 развился у 83 с НТГ, при этом, 26 случаев в группе изменивших образ жизни против 57 в контрольной группе (12). Эти данные свидетельствуют о том, что выявление и раннее лечение НТГ в популяциях высокого риска может значительно снизить заболеваемость СД типа 2 и предупредить или отсрочить развитие поздних сосудистых осложнений.

Рекомендации по изменению образа жизни должны учитывать индивидуальный расчет диеты для снижения массы тела, исключение курения, ограниченное потребление алкоголя, расширение физических нагрузок.

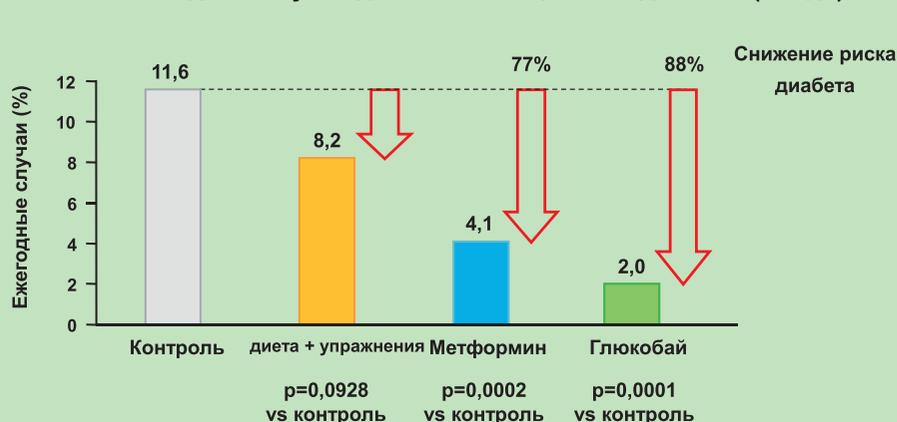
В обязательном порядке должны осуществляться ежедневные физические упражнения, каким бы преклонным не был возраст больного. При этом повышается поглощение глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что приводит к снижению гипоксии – неминуемого спутника плохо компенсированного диабета в любом возрасте, особенно – в пожилом. Объем физических упражнений у пожилых, гипертоников и имеющих инфаркт миокарда в анамнезе должен определяться врачом. Если нет иных предписаний, то можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 минут).

При НТГ возможности поджелудочной железы несколько снижены из-за развивающегося дефекта бета-клеток и поэтому, после еды или нагрузки глюкозой, уровень гликемии превышает допустимую норму. Предупреждение постпрандиальной гликемии без усиления секреции эндогенного инсулина, чьи отрицательные эффекты хорошо известны, возможно, ограничение всасывания углеводов в тонком кишечнике. Уникальным прандиальным регулятором, в данном случае, является препарат

Таблица 2. Динамика углеводного обмена и частота развития сахарного диабета в рандомизированных группах

Группы пациентов	Гликемия натощак, (ммоль/л)		Постпрандиальная гликемия, (ммоль/л)		Ежегодная частота развития СД, (%)
	до исследования	через 3 года	до исследования	через 3 года	
«К»	6,02	6,59	8,83	9,13	11,6
«Д+У»	6,11	6,21	9,28	8,98	8,2
«А»	6,03	5,47	8,34	7,21	2,0
«М»	6,01	5,85	9,05	7,92	4,1

Ежегодные случаи диабета в конце исследования (3 года)



Yang W, et al, Chin J Endocrinol Metab 2001;17:131-4.

Рисунок 4. Глюкобай снижает риск прогрессирования предиабета в сахарный диабет типа 2

Глюкобай. Действующая субстанция Глюкобая – акарбоза – является псевдотетрасахаридом, которую получают биотехнологическим методом фильтрации культуры актиномицетов семейства актинопланации. Действие Глюкобая разворачивается в верхнем отделе тонкого кишечника, где он обратимо блокирует альфа-глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и тем самым препятствует ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Это предупреждает всасывание моносахаридов и снижает резкий подъем сахара крови после еды (рисунок 3). Ингибирование альфа-глюкозидазы Глюкобаем происходит по принципу конкуренции за активный центр фермента, расположенного на поверхности микроворсинок тонкого кишечника. Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, Глюкобай достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации, свидетельством которого является снижение уровня HbA1c.

Особый интерес представляет трехлетнее, многоцентровое, проспективное исследование, проведенное в Китае, по изучению профилактического эффекта акарбозы и метформина при НТГ (13, 14). Наблюдаемые пациенты были рандомизированы на 4 группы (таблица 2).

Пациенты контрольной – «К» группы обучались традиционным мерам профилактики сахарного диабета.

Пациентам группы «Д+У» было предписано соблюдение индивидуально рассчитанной диеты и физических нагрузок.

Пациенты в группе «А» получали Глюкобай в режиме 50 мг 3 раза в день.

Пациенты в группе «М» получали метформин в режиме 250 мг 3 раза в день.

Как видно из таблицы 2, ежегодная частота развития сахарного диабета в группе «А», получающих Глюкобай по 50 мг 3 раза в день составила всего 2%, против 4,1% в группе метформина (рисунок 4). Ежегодная частота развития сахарного диабета у пациентов, получавших Глюкобай, была почти в 6 раз ниже по сравнению с контрольной группой.

Не маловажное значение при выборе профилактического средства имеет безопасность препарата, позволяющего его применение в течение длительного времени. Глюкобай в организме не метаболизируется, практически не всасывается и потому не оказывает системного влияния. Элиминируясь из желудочно-кишечного тракта, он не влияет на почки.

Применение Глюкобая в качестве единственного перорального антидиабетического средства достаточно, чтобы вызвать существенное улучшение метаболических нарушений у больных СД типа 2, которые не компенсируются лишь одной диетой. В тех же случаях, когда подобная тактика не приводит к желаемым результатам, назначение Глюкобая с препаратами сульфонилмочевины приводит к существен-

Глюкобай®

действующее вещество: акарбоза

2003 год
присуждение премии Р.Коха
за новизну и эффективность

Первый препарат, доказавший возможность предупреждения развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений

- Снижает риск развития СД 2 типа на 36%;
- Уменьшает риск инфаркта миокарда на 91%;
- Уменьшает возникновение любого сердечно-сосудистого события на 49%;
- Снижает частоту развития новых случаев АГ на 34%

Результаты исследования STOP-NIDDM

ПОКАЗАНИЯ. Лечение сахарного диабета 2 типа в комплексе с диетотерапией и гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе в комбинации с диетой и физическими упражнениями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет. Хронические заболевания кишечника, протекающие с выраженными нарушениями пищеварения и всасывания. Состояния, которые сопровождаются метеоризмом (синдром Ремхельда, грыжи больших размеров, стеноз кишечника, язвы кишечника). Беременность и период лактации. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <25 мл/мин). С осторожностью при лихорадке, инфекционных заболеваниях, травмах, хирургических вмешательствах. Поскольку при приеме препарата возможно бессимптомное повышение уровня «печеночных» ферментов, то в течение первых 6-12 месяцев лечения рекомендуется контроль за уровнем этих ферментов; обычно при отмене Глюкобая® их активность нормализуется. **Применение при беременности и лактации.** Поскольку нет данных по применению Глюкобая® в период беременности и лактации, то его не рекомендуется применять у беременных и кормящих женщин.

Более подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. J Diabetologia 2002; 45: Suppl.2: 104.
2. Jama 2003;
3. Lancet 2002p; 359: 2072-2077.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

ЗАО "АО Шеринг", полномочный представитель
Bayer Schering Pharma в России
Юр. адрес: 103009, г. Москва, ул. Тверская, д. 10, стр. 3.
Факт. адрес: 129090, г. Москва, ул. Дурова, д. 26/1
Тел: (495) 231 12 00, факс: (495) 231 12 02

Применение Глюкобая в качестве единственного перорального антидиабетического средства достаточно, чтобы вызвать существенное улучшение метаболических нарушений у больных СД типа 2, которые не компенсируются лишь одной диетой. В тех же случаях, когда подобная тактика не приводит к желаемым результатам, назначение Глюкобая с препаратами сульфонилмочевины приводит к существенному улучшению метаболических показателей. Это особенно важно для пожилых больных, не всегда готовых к переходу на инсулинотерапию.

ному улучшению метаболических показателей. Это особенно важно для пожилых больных, не всегда готовых к переходу на инсулинотерапию. Такая комбинация значительно снижает дозу препаратов сульфонилмочевины. У больных СД типа 2, получавших инсулинотерапию, Глюкобай улучшал метаболическую компенсацию и повышал чувствительность тканей к инсулину за счет повышения экспрессии Глут 4 преимущественно в мышечной ткани, что позволяет квалифицировать терапию Глюкобаем как патогенетически оправданную. В результате этого, суточная доза инсулина снижалась в среднем на 10 ед., в то время как у больных, получавших плацебо доза инсулина возрастала на 0,7 ед. При лечении явного сахарного диабета типа 2 доза Глюкобая может быть повышена до

300 мг в сутки в режиме 100 мг 3 раза в день с первым глотком пищи. С учетом того, что часть углеводов при лечении Глюкобаем не усваивается и выводится из организма с испражнениями, больные в весе не прибавляют, а даже в той или иной мере снижают его. Преимуществом Глюкобая является и то, что при монотерапии он не вызывает гипогликемии. Некоторых врачей настораживает такой побочный эффект Глюкобая, как метеоризм. Следует напомнить, что данное побочное явление заложено в механизме действия Глюкобая, ибо не расщепленные углеводы в дистальных отделах кишечника подвергаются брожению. Отсюда можно сделать вывод, что ограничение в диете углеводов сведет к минимуму данный побочный эффект. С другой стороны, для большинства пожилых больных со

склонностью к запорам этот эффект является положительным, ибо регулирует стул без дополнительного приема слабительных. Наконец, для профилактических целей рекомендуемая доза Глюкобая в 50 мг 3 раза в сутки непосредственно перед едой или с первым глотком пищи, что, как правило, не вызывает значимых побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Глюкобай является эффективным и безопасным средством для лечения НТГ с целью профилактики сахарного диабета типа 2.
2. Глюкобай способен более эффективно предупреждать или замедлять развитие сахарного диабета типа 2 по сравнению с метформином и традиционными методами профилактики.
3. Для лечения НТГ и профилактики сахарного диабета типа 2 рекомендуется использование низких доз Глюкобая (50 мг x 3), что позволяет избежать побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.
4. Глюкобай эффективно снижает постпрандиальную гликемию у больных сахарным диабетом типа 2 и может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и инсулином в максимальной дозе (100 мг x 3). 

Список литературы:

1. Chiasson J.L., Gomis R., Hanefeld M. et al. The Stop-NIDDM Trial. *Diabetes Care*, 1998, 10, v. 21, 1720 – 1725.
2. National Diabetes Data Group Classification and diagnosis of diabetes Mellitus and other categories of glucose Intolerance. *Diabetes*, 1979, 28, 1039 – 57.
3. The Expert Committee on the Diagnosis Report of the Expert Committee on the and Classification of Diabetes Mellitus. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183 – 1197.
4. Little R.R., England J.D., Wiedmeyer H.M. Relationship of glycosylated hemoglobin et al. to oral glucose tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes*, 1988, 37, 60 – 64.
5. Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. et al. Coronary-heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study, *Lancet* i: 1980, 1373, – 1376.
6. Gerich J.E. Metabolic abnormalities in impaired glucose tolerance. *Metabolism Clin and. Exp.*, 1997, v.46, 12, p. 40 – 43.
7. Harris M. Impaired glucose tolerance-Prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med*. 1996, 13, 59 – S11.
8. Gray A.M. Оценка показателя стоимости-эффект при лечении больных сахарным диабетом 2 типа. *Медикография*, 1999, т. 21, 4, вып. 62, 15 – 19.
9. ADA, American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care*, 1998, 21, 296 – 309.
10. Балаболкин М.И. *Эндокринология*, 1998, М, с. 438 – 470.
11. Hollander P.A., Elbein S.C., Role of orlistat in the treatment of obese Hirsch I.B., et al. patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1988, 1288 – 1294.
12. Keinänen-Kiukkaanniemi S, Tuomilehto J., Lindström J. et al. Type 2 diabetes can be prevented by, lifestyle intervention: the results from Finnish Diabetes Prevention Study. «Diabetes in the new millennium», forth International conference St Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group, Prague, 2000, Oct. 13 – 14, p. 21.
13. Chiasson J.L. et al. The stop-NIDDM trial. An international study on the efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with IGT. *Diabetes Care*, 21, 1998, 21, 1720 – 1725.
14. Yang Wenying, Lin Lixiang, Qi Jinwu, Clin J. et al. The preventive effect of Acarbose and Metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study. *Endocrinol*, 2001, 3, 1 – 7.



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Национальное научно-практическое общество
скорой медицинской помощи
Российский государственный медицинский университет



5–7 ноября 2008 года

Москва, проспект Вернадского, 84

ТРЕТИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

«Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации»

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
сайт www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Смирнов Дмитрий Анатольевич

Основные вопросы научной программы:

- Современные методы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней
- Особенности ведения больных пожилого и старческого возраста
- Коморбидные состояния в практике терапевта
- Роль терапевта в профилактике и лечении неврологической патологии

В рамках Конгресса пройдут семинары, мастер-классы, школы по темам:

- Дифференциальная диагностика абдоминальных синдромов
- Диагностика, профилактика и лечение тромбозных осложнений
- Скорая и неотложная помощь при коматозных состояниях

**Генеральные
информационные партнеры:**

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Информационные спонсоры:

РУССКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ПРМЖ

rlsnet.ru

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Терапевт

МОСКОВСКИЕ
Аптеки

Поликлиника
Профессиональный журнал для руководителей
и врачей всех специальностей 1991 Россия

**CONSILIUM
MEDICUM**

Справочник
ПОЛЫМЕДИЦИНСКОГО
ВРАЧА

ЖУРНАЛ
ТРЕПЛЫЙ ПАТОЛОГ

Лечащий Врач

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Доктор.Ру
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

А.М. МКРТУМЯН,
С.В. ПОДАЧИНА,
В.В. ПЕТРАЧЕНКО,
МГМСУ

Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета

Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2), составляющий 85-90% от общего количества больных с СД, является серьезной медико-социальной проблемой XXI века. Медицинская и социальная значимость СД типа 2 определяется, прежде всего, его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращением продолжительности и ухудшением качества жизни.

Распространенность заболевания во всем мире непрерывно повышается. Согласно эпидемиологическим прогнозам ожидается увеличение количества больных СД типа 2 со 150 млн (2000 г.) до 225 млн к 2010 году и до 300 млн к 2025 году. Эти данные касаются только случаев диагностированного СД типа 2, в то время как значительное количество случаев в течение длительного времени не диагностируется и не лечится.

Хорошо известно, что СД типа 2 является причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации больных. Вероятность неблагоприятного исхода у больных с СД типа 2 также высока, как у больных ишемической болезни сердца (ИБС) с постинфарктным кардиосклерозом. Главными причинами смерти и инвалидизации у больных СД типа 2 являются сердечно-сосудистые заболевания, при этом осложнения ИБС занимают среди причин смерти лидирующие позиции. СД типа 2 ускоряет развитие

атеросклероза. Так, среди больных СД типа 2 сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в 3 раза выше, чем среди людей того же возраста, не страдающих диабетом. Известно, что примерно 60-75% смертельных исходов у больных СД типа 2 вызваны коронарным атеросклерозом, 10-25% – церебральным и периферическим атеросклерозом. Кроме того, СД типа 2 является важнейшей причиной потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности, нетравматических ампутаций. Сосудистые и неврологические осложнения СД, как правило, уже присутствуют у большинства больных к моменту постановки диагноза СД типа 2. Среди больных СД типа 2 распространённость ИБС в 2-4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, а мозговых инсультов в 4-7 раз выше, чем среди лиц без диабета. Возрастание сердечно-сосудистого риска у женщин с диабетом выше, чем у мужчин.

Диабет – заболевание, которое достаточно сложно по своей природе. Многообразие препаратов с различными механизмами действия позволяют выбирать оптимальную терапию (в пределах достижений современной науки) для профилактики СД, лечения больных с впервые выявленным заболеванием, ведения больных с большим стажем СД, для профилактики и лечения осложнений.

Современная фармакология предлагает множество препаратов, которые воздействуют на разные механизмы, способствующие снижению

уровня глюкозы в крови.

1. Препараты, влияющие на снижение абсорбции углеводов в желудочно-кишечном тракте (гуарем, акарбоза).

2. Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон) относятся к секретогенам инсулина. Их действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

3. Тиазолидиндионы или сенситайзеры (пиоглитазон, розиглитазон). Они повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. Усиливают действие инсулина в скелетных мышцах, жировой ткани и в печени. Снижают уровень глюкозы, липидов и инсулина.

4. Бигуанид – метформин (Глюкофаж, Сиофор). Не изменяют секрецию инсулина, не оказывают сахароснижающего эффекта при его отсутствии. В присутствии инсулина увеличивают периферическую утилизацию глюкозы кишечником, что проявляется снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника, подавляют в печени образование глюкозы путем глюконеогенеза, снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных с ожирением и с СД типа 2.

5. Метаболические препараты:

- альфа-липоевая кислота (Тиогама) не оказывает сахароснижающего действия;
- бенфотиамин (Мильгамма) не оказывает сахароснижающего действия;
- таурин (Дибикор) сульфаноаминокислота обладает сахароснижа-

ющим эффектом.

В настоящее время предпочтение отдается комплексной терапии. Современная стратегия лечения СД предполагает достижение оптимального уровня глюкозы и показателей липидного обмена в кратчайшие сроки, т.к. глюкоза и липиды проявляют при повышенной концентрации токсичность, которая может необратимо приводить к макро- и микроангиопатиям, а также поражению самих β -клеток поджелудочной железы. В опубликованном в 2005 г. IDF «Общем руководстве по лечению сахарного диабета типа 2» подчеркивается необходимость поддержания HbA1c на уровне 6,5 или ниже, что сводит к минимуму опасность возникновения сосудистых осложнений диабета. Быстрая компенсация СД уменьшает в дальнейшем вероятность появления осложнений, позволяет иногда сократить дозу самих препаратов. А это желательно, т.к. лекарственные средства имеют побочные эффекты и противопоказания.

Так, например, длительное применение тиазолидиндионов ведет к задержке жидкости, увеличению массы тела за счет подкожного жира. Самые необходимые опробованные препараты последнего поколения сульфонилмочевины, от которых практически невозможно отказаться, при длительном применении приводят к истощению и апоптозу β -клеток. Метформин, способствующий уменьшению инсулинорезистентности, также имеет противопоказания и побочные эффекты. Существуют больные с индивидуальной непереносимостью к метформину. На повестке дня всегда стоял вопрос создания безопасных и эффективных средств многофакторного действия для лечения хронических заболеваний, в частности сахарного диабета. Дибикор (таурин) является продуктом окисления серусодержащих аминокислот. В его показаниях сахарный диабет типа 1 и 2, хроническая сердечная недостаточность и интоксикация, вызванная сердечными гликозидами. По своим эффектам препарат напоминает метформин, но он обладает действиями, не

Таблица 1. Основные характеристики обследуемых пациентов до начала лечения

	Дибикор N = 15	Метформин N = 15	Дибикор + Метформин N = 15
Возраст (лет)	56,8±7,39	55,0±7,07	56,47±7,63
Длительность СД (лет)	2,93±1,33	3,27±3,61	3,93±3,04
Рост (см)	162,07±5,09	164,07±9,63	164,13±8,25
Вес (кг)	101,24±15,40	103,22±19,78	101,52±15,90
ИМТ (кг/м ²)	38,44±4,91	38,17±5,97	37,86±7,12
HbA1c (%)	8,55±0,92	8,76±1,48	8,75±1,25
ИРИ, мкЕд/мл	13,48±6,39	15,0±5,29	15,41±6,19

свойственными метформину. Дибикор уменьшает инсулинорезистентность, снижает уровень сахара в крови при гипергликемии и не влияет при нормальной концентрации глюкозы в крови. Дибикор нормализует обмен жиров: понижает общий холестерин и триглицериды (один из главных поражающих факторов при СД типа 2). Достоинством препарата Дибикор является отсутствие противопоказаний и побочных эффектов. Препарат совместим абсолютно со всеми средствами, которые используются для лечения СД. Его защитное действие направлено на сердце, сетчатку, печень и клетки крови. Добавление Дибикора к комплексной терапии способствует лучшей компенсации СД. В отечественной (11, 12, 13) и зарубежной (19) литературе уже появлялись сообщения об эффектах Дибикора и таурина при СД типа 2 и у пациентов с избыточной массой тела (14). Учитывая широкое применение метформина в клинической практике, наличие у части больных побочных эффектов препарата, уникальные свойства таурина, обладающего многофакторным влиянием на больной организм нами была поставлена **цель: изучить эффективность и безопасность комбинированного применения Дибикора и метформина у больных сахарным диабетом типа 2, не получавших в прошлом бигуанид и таурин.**

Дизайн исследования: открытое рандомизированное сравнительное исследование

Материалы и методы. В исследовании было включено 45 пациентов с сахарным диабетом типа 2 (мужчины и женщины) в возрасте 42-70 лет, не получавших ранее Ди-

бикор и препараты группы бигуанидов. В процессе рандомизации пациенты были разделены на три группы: в I группе к диетотерапии, либо получаемой сахароснижающей терапии (препараты сульфонилмочевины) был добавлен Дибикор («ПИК-ФАРМА», Россия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки; во II группе был добавлен метформин (BAGO, Аргентина) в суточной дозе 1500 мг; в III группе к получаемой терапии была добавлена комбинация Дибикор 500 мг 2 раза в сутки и метформин 1500 мг в сутки. Пациенты всех трех групп были сопоставимы по возрасту, длительности диабета, индексу массы тела, компенсации углеводного обмена (таблица 1).

Кроме сахароснижающей терапии пациенты обеих групп получали антигипертензивную терапию при наличии показаний. Все пациенты получили рекомендации по коррекции диеты и расширению физической активности в рамках индивидуальных или групповых занятий по программе «Школа пациента с избыточной массой тела».

Пациенты всех групп были обследованы до начала лечения и через 3 месяца. Были оценены антропометрические показатели, компенсация углеводного обмена, липидный спектр, уровень лактата.

Результаты исследований. В результате лечения показатели индекса массы тела изменились достоверно ($p < 0,05$) во всех трех группах (рисунок 1).

Через три месяца терапии достоверные изменения отношения окружности талии к окружности бедер (от/об) наблюдались только при лечении Дибикором ($0,94 \pm 0,08$ – до лечения; $0,92 \pm 0,08$ – после, $p = 0,02$). ➡

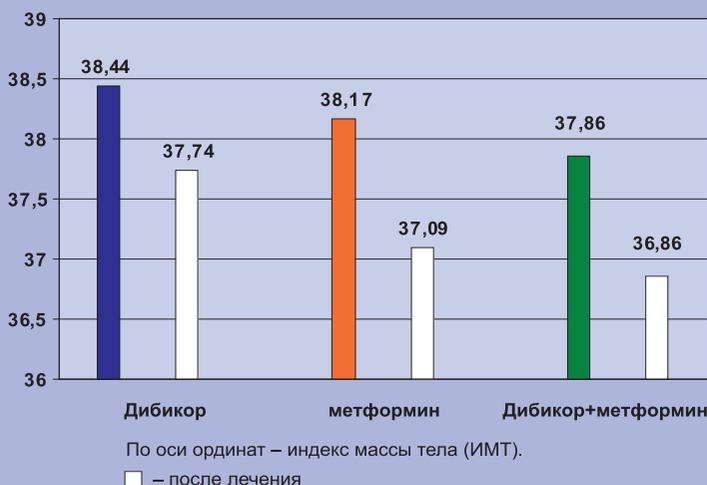


Рисунок 1. Динамика индекса массы тела (ИМТ) под влиянием терапии.

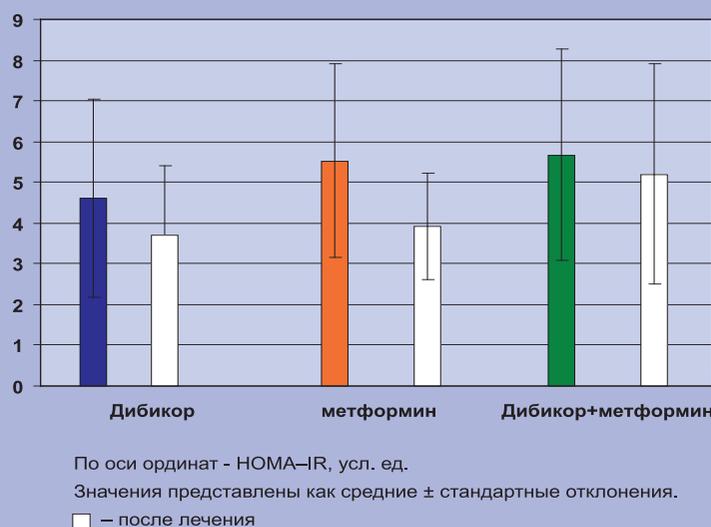


Рисунок 2. Изменение HOMA-IR.

Во всех трех группах также улучшился углеводный обмен. Абсолютные изменения HbA1c (разница между показателями до лечения и после лечения) были: группа метформина – 0,71%, группа Дибикора – 0,32%, группа Дибикора + метформин – 0,85%, но достоверных различий между всеми группами при данной выборке (n = 15) не удалось выявить (таблица 2).

В таблице 1 приведены значения иммунореактивного инсулина (ИРИ) до лечения. Средние цифры для каждой из групп были в пределах нормы (в норме уровень ИРИ сыворотки крови составляет 3-20 мкЕД/мл). Они не изменились и после курса терапии.

Как видно из рисунка 2, терапия Дибикором, метформинном и совместное лечение двумя препаратами уменьшает инсулинорезистентность, но статистически значимые результаты были получены у больных, получавших метформин (5,52±2,38 – до лечения, 3,91±1,30 – после лечения, p = 0,002).

После курса терапии Дибикором и метформинном изменился липидный обмен (таблица 3), понизился общий холестерин, данные статистически значимые. На фоне Дибикора с большой степенью достоверности (p = 0,0002) уменьшились триглицериды, уровень их понизился и при метформине, но процесс был недостоверен. В то же самое время на фоне метформина понизился холестерин ЛПНП (p = 0,0025). Тенденция изменения на Дибикоре относительно этого показателя была положительной (3,42 – до лечения, 3,28 – после лечения), но недостоверной (p = 0,07). На метформине (достоверно) и Дибикоре (недостоверно) упал индекс атерогенности *(таблица 3).

Изменений со стороны Хс-ЛПВП не наблюдалось, но надо отметить, что их уровень был в пределах нормальных значений. Совместное применение этих препаратов продемонстрировал еще более выраженный эффект. Общий холестерин снизился достоверно на

0,45 ммоль/л, холестерин ЛПНП – на 0,3 ммоль/л, достоверно повысился холестерин ЛПВП – на 0,15 (с 1,34±0,4 до 1,49±0,42, p = 0,009). Имелась тенденция к снижению уровня триглицеридов (с 2,61±0,77 до 2,45±0,88, p = 0,4). Уменьшился индекс атерогенности на 0,53.

Обсуждение. Дибикор (таурин) и метформин (рисунок 3) относятся к разным химическим соединениям. Таурин – это продукт окисления серусодержащих аминокислот. Метформин – производное гуанидина (относится к аминам).

По совокупности данных действие метформина при СД типа 2 представляет собой не как истинно гипогликемизирующее (сахароснижающее), а как антигипергликемическое средство, т.е. препятствующее повышению гликемии. Это подтверждается и тем, что применение бигуанидов практически не приводит к гипогликемии. В начале статьи о подобном свойстве Дибикора уже говорилось. Удивительно как эти два разных соединения имеют

Таблица 2. Изменение показателей углеводного обмена

показатели	Дибикор (n=15)				Метформин (n=15)				Дибикор + Метформин (n=15)			
	до	После исследования	Разница	p	до	После исследования	Разница	p	До	После исследования	Разница	p
HbA1c, %	8,55±0,92	8,23±0,69	-0,32	0,003	8,76±1,48	8,05±1,0	-0,71	0,0018	8,75±1,25	7,90±1,18	-0,85	0,05
Гликемия натощак, моль/л	7,55±1,36	6,68±1,06	-0,87	0,009	8,28±1,69	6,27±0,61	-2,01	0,00009	8,29±1,39	7,11±1,2	-1,18	0,001

Дибикор®

Гармония Здоровья

КОМПЕНСАЦИЯ
САХАРНОГО
ДИАБЕТА

ПРОФИЛАКТИКА
ОСЛОЖНЕНИЙ

САХАРНОГО
ДИАБЕТА

ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ

СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УЛУЧШЕНИЕ
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА И
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Р№ 001.698/01 от 11.08.2006

ООО "ПИК-ФАРМА"

129010, Москва, Спасский туп., д. 2, стр. 1

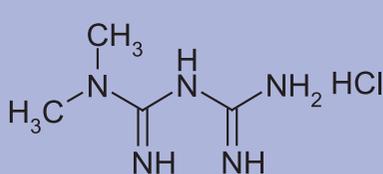
Телефон: (495) 925-57-00, 680-76-46

www.dibikor.ru, www.pikfarma.ru, e-mail:pikfarma@pikfarma.ru

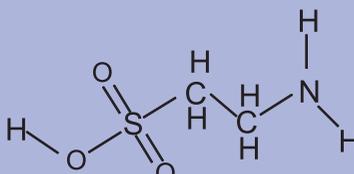


Таблица 3. Изменение липидного обмена при лечении Дибикором и метформином

Показатели	Дибикор n =15				Метформин n=15				Дибикор+Метформин n=15			
	до	После исследования	Δ	p	До	После исследования	Δ	p	До	После исследования	Δ	p
Холестерин	6,15±0,94	5,81±0,65	-0,34	0,006	6,08±1,10	5,73±0,73	-0,35	0,012	6,5±1,09	6,05±0,9	-0,45	0,046
Триглицериды	2,3±0,76	2,09±0,54	-0,21	0,0002	2,44±1,04	2,24±0,79	-0,2	0,12	2,61±0,77	2,45±0,88	-0,16	0,4
Хс-ЛПНП	3,42±0,54	3,28±0,49	-0,14	0,07	3,27±1,04	3,05±1,05	-0,22	0,0025	3,91±0,92	3,61±0,91	-0,3	0,03
Хс-ЛПВП	1,36±0,23	1,39±0,24	0,03	0,4	1,31±0,18	1,38±0,29	0,07	0,23	1,34±0,4	1,49±0,42	0,15	0,009
индекс атерогенности	2,55±0,42	2,41±0,51	-0,14	0,15	2,57±0,69	2,24±0,57	-0,33	0,0018	3,09±0,91	2,56±0,81	-0,53	0,009
Лактат	3,04±1,51	2,95±1,09	-0,09	0,58	4,04±1,93	3,84±1,68	-0,2	0,27	3,58±1,51	3,65±1,37	0,07	0,76



метформин (глиформин)



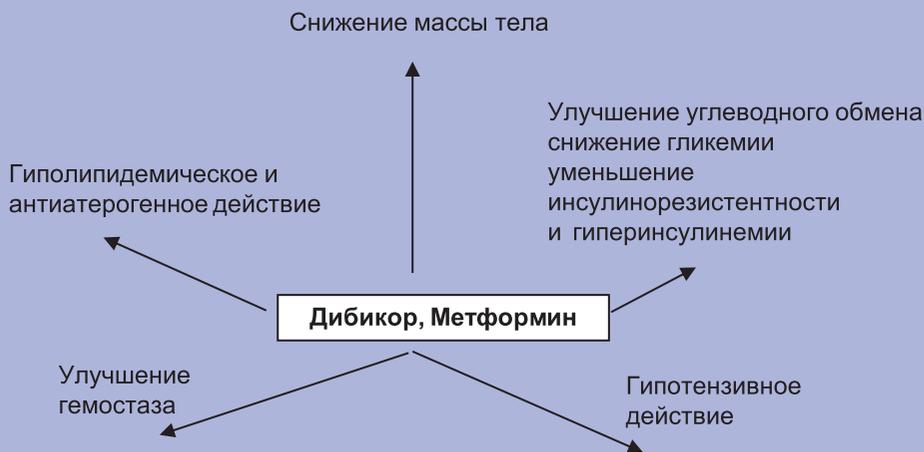
таурин

Рисунок 3. Формулы таурина и метформина.

У взрослого человека весом 70 кг содержится около 70 г таурина. У больных сахарным диабетом концентрация таурина снижена (7, 15), падает концентрация таурина у пожилых людей по отношению к молодым почти в два раза (8), при травме таурин теряется значительно. Уровень таурина необходимо восстанавливать. Известно, что недостаток его может приводить к кардиопатии, ретинопатии (16, 17, 18) и др. последствиям. При гестационном СД уровень таурина в крови женщин понижен. Таурин, по всей видимости, является ярким маркером измененного метаболизма глюкозы во время беременности у женщин с гестационным диабетом (9).

Таурин также как инсулин обладает гипогликемическими свойствами, участвует в развитии и защите инсулинового аппарата (1, 6), имеет сродство к рецепторам инсулина (5). Если говорить о клинической стороне действия таурина, то он благоприятно воздействует на гемостаз: на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов (10, 12), проявляет защитные свойства при невропатии, кардиомиопатии, нефропатии и ретинопатии, защищает бета-клетки при гипергликемии от повреждающего действия супероксида (6). Недавние исследования показали роль таурина в развитии плода, а также в подавлении развития толерантности к глюкозе у ребенка, рожденного от диабетической матери (1, 2, 3, 4). В установленных механизмах таурина – это его эффекты осморегулятора и антиоксидантные свойства.

Неявляется неожиданным влияние Дибикора на липидный обмен. Участие таурина в метаболизме жиров



4. Эффекты Дибикора и метформина при лечении больных с СД и метаболическим синдромом.

весьма схожие эффекты. Разница между этими двумя веществами состоит в том, что таурин представляет собой естественный метаболит.

В настоящее время метформин – единственный бигуанид, рекомендованный к применению Европейской Группой по разработке тактики ведения СД типа 2 (European NIDDM Policy Group, 1993 г). «Настоящее руководство по сахарному диабету 2 типа», изданное Международной Федерацией диабета (IDF) в 1999 г, называет метформин первым в спи-

ске рекомендованных к применению пероральных сахароснижающих средств. Метформин признан препаратом первого ряда в консенсусе ADA/EASDE, принятый в декабре 2006 года. Если использование метформина при СД насчитывает более двух десятков лет, то таурин и его эффекты известны очень давно. Факты, которые приводятся ниже показывают, насколько полезным может быть применение таурина с нарушенным обменом углеводов и жиров.

также известно очень давно. Входя в состав желчных кислот, таурин участвует в дисмульгации и во всасывании жирорастворимых соединений, в том числе и витаминов.

При преимущественном потреблении глицина или таурина с пищей происходит изменение образования в сторону гликохолевой (G) или таурохолевой (T) кислоты. Так, например, если человеку добавлять таурин, соотношение G/T уменьшается. Надо отметить, что свойства кислот не совсем идентичны. При всех равных условиях в печени человека синтез идет с предпочтением таурохолевых кислот. При потреблении таурина значительно увеличивается скорость экскреции желчных кислот и их объем. Глицин не обладает таким эффектом (20). Таким образом, при недостаточности таурина будет страдать выделение желчных кислот. В эксперименте обнаружено, что на холестериновой диете образование холестериновых камней в желчном пузыре достигает 71-100% при дефиците таурина, не происходит образование камней при добавлении в рацион таурина (21).

Выше приведенные данные свидетельствуют о значительном вкладе таурина в обмен веществ и о

роли препарата Дибикор в лечении пациентов с СД.

В заключении можно сказать, что присоединение Дибикора к стандартной сахароснижающей терапии и коррекции образа жизни у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и ожирением приводит к улучшению показателей компенсации углеводного обмена, липидного спектра, снижению массы тела и к перераспределению жира. Дибикор не обладает побочными явлениями и не увеличивает их риск в сочетании с другими препаратами.

ВЫВОДЫ

1. Во всех группах отмечено достоверное снижение массы тела в среднем от 0,7 до 1,08 кг, что может быть обусловлено, как воздействием медикаментозных, так и немедикаментозных причин.

2. Уровень гликированного гемоглобина достоверно снизился во всех группах, максимально – в группе метформин + Дибикор от 8,75 ± 1,25% до 7,90 ± 1,18%, p = 0,05. Также во всех группах достоверно снизился уровень гликемии натощак.

3. Достоверных изменений уровня иммунореактивного инсулина в ходе исследования не было выявлено, однако в группе метфор-

мина было выявлено достоверное уменьшение показателя HOMA IR с 5,52 ± 2,38 до 3,91 ± 1,30, p = 0,002.

4. Во всех группах выявлено улучшение показателей липидного обмена, достигшее максимального в группе метформин + Дибикор (достоверное снижение общего холестерина, ЛПНП, индекса атерогенности и повышение уровня ЛПВП).

Уровень холестерина достоверно снизился во всех группах. В группе пациентов, получавших Дибикор, выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов с 2,3 ± 0,76 до 2,09 ± 0,54, p = 0,0002.

5. В ходе исследования не было выявлено достоверных изменений уровня лактата.

6. В группах получавших терапию метформином и метформином совместно с Дибикором отмечались жалобы на наличие побочных эффектов, характерных для метформина (метеоризм, вздутие живота, неустойчивость стула), однако эти жалобы не послужили причиной отказа от лечения, достоверных различий в частоте побочных эффектов в группах не выявлено. Переносимость Дибикора была хорошей, не было отмечено случаев непереносимости. 

Список литературы:

- Remacle C., Dumortier O., Bol V., Gooose K., Romanus P., Theys N., Bouckenooghe T., Reusens B. Intrauterine programming of the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Nov; 9 Suppl 2: 196 – 209.
- Hultman K., Alexanderson C., Mannerås L., Sandberg M., Holmäng A., Jansson T. Maternal taurine supplementation in the late pregnant rat stimulates postnatal growth and induces obesity and insulin resistance in adult offspring. *J Physiol.* 2007 Mar 15; 579 (Pt 3): 823-33. Epub 2007, Jan 4.
- Lee Y.Y., Park K.S., Pak Y.K., Lee H.K. The role of mitochondrial DNA in the development of type 2 diabetes caused by fetal malnutrition. *J Nutr Biochem.* 2005 – Apr; 16(4): 195 – 204.
- Aerts L., Van Assche F.A. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med.* 2002; 30(4): 281 – 6.
- Maturo J., Kulakowski E.C. Taurine binding to the purified insulin receptor. *Biochem Pharmacol.* 1988 – Oct 1; 37(19): 3755 – 60.
- Tang C., Han P., Opreacu A.I., Lee S.C., Gyulkhandanyan A.V., Chan G.N., Wheeler M.B., Giacca A. Evidence for a role of superoxide generation in glucose-induced beta-cell dysfunction in vivo. *Diabetes.* 2007 – Nov; 56(11):2722 – 31. Epub 2007 – Aug 6.
- De Luca G., Calpona P.R., Caponetti A., Romano G., Di Benedetto A., Cucinotta D., Di Giorgio R.M. Taurine and osmoregulation: platelet taurine content, uptake, and release in type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2001 – Jan; 50(1): 60 – 4.
- Jeevanandam M., Young D.H., Ramias L., Schiller W.R. Effect of major trauma on plasma free amino acid concentrations in geriatric patients. *Am J Clin Nutr.* 1990 – Jun; 51(6): 1040 – 5.
- Seghieri G., Tesi F., Bianchi L., Loizzo A., Saccomanni G., Ghirlanda G., Anichini R., Franconi F. Taurine in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 – Sep 19.
- Кахновский И.М., Королева Е.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М., ММА им. И.М.Сеченова. Таурин в лечении сахарного диабета. *Клиническая фармакология и терапия*, 1997; 6, 3. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа.
- М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова М.Ш. Журнал «Сахарный диабет» – 2007 – № 1.
- Elizarova E.P., Nedosugova L.V. First experiments in taurine administration for diabetes mellitus. The effect on erythrocyte membranes. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 403: 583 – 8.
- Кудинов В.И., Золотарева И.В., Корсун Н.А., Цяева А.А., Шульга Ю.В., Волкова Т.В., Рудакова Ю.А. Изучение клинической эффективности Дибикора при сахарном диабете 2 типа. Тезисы XIV Конгресса «Человек и лекарство».
- Zhang M., Bi L.F., Fang J.H., Su X.L., Da G.L., Kuwamori T., Kagamimori S. Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 1990 Jun; 51(6): 1040 – 5.
- Merheb M., Daher R.T., Nasrallah M., Sabra R., Ziyadeh F.N., Barada K., Pop-Busui R., Sullivan K.A., Van Huysen C., Bayer L., Cao X., Towns R., Stevens M.J. Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Care.* 2007 – Oct; 30(10): 2652 – 4.
- Pop-Busui R., Sullivan KA, Van Huysen C, Bayer L, Cao X, Towns R, Stevens MJ. Depletion of taurine in experimental diabetic neuropathy: implications for nerve metabolic, vascular, and functional deficits. *Exp Neurol* 168: 259 – 272, 2001.
- Ha H., Yu M.R., Kim K.H. Melatonin and taurine reduce early glomerulopathy in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 26: 944 – 950, 1999.
- Vilchis C., Salceda R.: Effect of diabetes on levels and uptake of putative amino acid neurotransmitters in rat retina and retinal pigment epithelium. *Neurochem Res* 21: 1167 – 1171, 1996.
- Chauncey K.B., Tenner T.E. Jr., Lombardini J.B., Jones B.G., Brooks M.L., Warner R.D., Davis R.L., Ragain R.M. The effect of taurine supplementation on patients with type 2 diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 526: 91 – 6.
- E.R.L. O'Maille, Richards T.G., Short A.H. Acute taurine depletion and maximal rates of hepatic conjugation and secretion of cholic acid in the dog. *J.Physiol.* 1965.180. 67 – 79.
- Chen W., Matuda K., Nishimura N., Yokogoshi H. The effect of taurine on cholesterol degradation in mice fed a high-cholesterol diet. *Life Sci.* 2004 – Feb 27; 74(15):1889 – 98.

Е.В. БИРЮКОВА,
А.М. МКРТУМЯН,
МГМСУ

Эпидемия ожирения – время активных действий

Проблема ожирения в современном обществе становится поистине глобальной – из 6,6 млрд человек, живущих на Земле, около одного миллиарда страдают этим заболеванием. Увеличение распространенности ожирения отмечается во всех половозрастных группах. В России уже 54% населения имеют избыточный вес. Согласно эпидемиологическим прогнозам, если темпы прироста избыточной массы тела или ожирения сохраняются, предполагается, что к 2025 г. ожирением будет страдать около 40% мужчин и 50% женщин (3, 24).

Самое печальное, что в настоящее время стремительно растет число детей и подростков, страдающих ожирением. Сегодня в развитых странах до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% – страдают ожирением (3, 11). Нельзя не отметить, что в таких странах на долю СД типа 2 в детском и подростковом возрасте приходится 10% и более случаев всех форм СД (1). Избыточный вес в детстве – значимый предиктор ожирения у взрослых: 50% детей, которые имели избыточный

вес в 6 лет, становятся взрослыми с ожирением; в подростковом возрасте эта вероятность увеличивается до 80%.

Статистика неутешительна: средняя продолжительность жизни больных ожирением на 8-10 лет меньше, чем у людей с нормальной массой тела (14, 20, 24). Так, увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг увеличивает риск смерти на 2% у лиц в возрасте 50-62 лет.

К сожалению, не только пациенты, но и некоторые врачи не считают ожирение серьезным заболеванием. Ожирение – это хроническое заболевание и фон для развития атеросклероза и его клинических проявлений, артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата, онкологических и ряда других заболеваний (12). Так, вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела (16). В возрасте старше 18 лет повышение массы тела на 1,0 кг увеличивает риск развития артериальной гипертензии

на 5%, а прибавка 8,0-10,9 кг – в 1,6 раз увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (19). Высота и частота гипертрофии миокарда левого желудочка, составляющая 29,9% у лиц с ожирением, в отличие от 5% у лиц с нормальной массой тела (9). Среди больных ожирением у 2/3 развивается СД типа 2, около 90% больных СД типа 2 имеют избыточный вес или ожирение (3, 24). Повышенное накопление висцерального жира является основным фактором риска, сопряженным с ожирением патологических состояний. Именно висцеральное ожирение является основным компонентом метаболического синдрома, представляющего собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, которые объединяет общий патофизиологический механизм – инсулинорезистентность (ИР). Многочисленные исследования подтвердили, что при одинаковом ИМТ абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД типа 2, атеросклероза, чем периферическое ожирение (3, 14, 24).

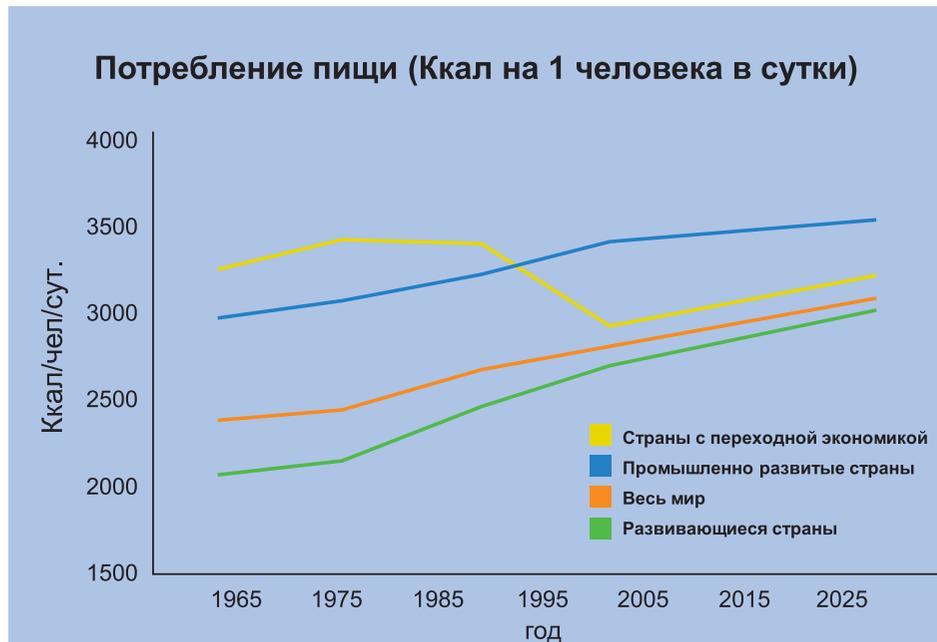
Серьезность проблемы ожирения обусловлена и тем, что многие врачи имеют избыточный вес или ожирение, которые обусловлены теми же причинами, что и у их пациентов. Врачи, которые не стремятся к лечению ожирения или потерпели неудачу в его лечении, зачастую и являются теми, кто относится скептически к рекомендациям в отношении необходимости снижения массы тела. Осуществляя лечение

Специфический механизм действия позволяет препарату Меридиа комплексно воздействовать на ведущую причину ожирения – переизбыток энергии, в результате снижается количество потребляемой пищи, число дополнительных перекусов, устраняются ночные приемы пищи у тучных пациентов. В целом, действуя на обе стороны энергетического обмена, Меридиа способствует не только эффективному снижению массы тела, но и длительному поддержанию достигнутых результатов.

заболеваний, причинно связанных с ожирением (ИБС, АГ, СД, гепатостеатоз и др.), они не всегда настоятельно рекомендуют снижение массы тела. В терапевтическом плане ожирение представляет один из серьезных барьеров не только на пути эффективной профилактики, но и эффективной фармакотерапии большинства хронических заболеваний. Хотя известно, что успешное снижение массы тела позволяет не только уменьшить клинические проявления, но и повысить эффективность терапии этих заболеваний (2, 5, 9). Известно, что снижение массы тела на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития СД типа 2 у больных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе в пределах 5,0-9,9 кг уменьшает риск развития АГ на 15%, а снижение на 10 кг и более – на 26% (8, 15).

Развитие ожирения обусловлено взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды, включающих переизбыток, малоподвижный образ жизни, хронические стрессы, недостаток сна (3, 24). Известно более 50 предрасполагающих генов. Ожирение – это хроническое заболевание, результат расстройства энергетического баланса, когда поступление энергии превышает ее расход. В настоящее время одним из ведущих факторов в его патогенезе, несомненно, является избыточное потребление высококалорийной, жирной пищи (рисунок 1).

Основной целью лечения ожирения наряду со снижением массы тела является предотвращение или улучшение течения сопутствующих заболеваний, максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также повышение качества жизни пациентов (18, 24). Полноценный успех и долговременные результаты достигаются лишь при проведении комплексной терапии этого хронического заболевания. Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет



Адаптировано из «Диета, питание и профилактика хронических заболеваний» ВОЗ, технический отчет 916, Женева 2003.

Рисунок 1. Потребление пищи в различных странах мира

диеты, изменение стереотипа питания, повышение физической активности и отказ от вредных привычек. Эффекты изменения образа жизни обычно оценивают через 3 месяца. Согласно современным рекомендациям, минимальное снижение массы тела, позитивно сказывающееся на метаболических расстройствах, составляет 5% от величины исходного веса пациента. Быстрая потеря массы тела, особенно у тучных лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, может привести к ряду серьезных осложнений, в том числе развитию аритмий (23).

Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25-30% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина – менее 300 мг, содержание клетчатки должно составлять более 20-25 г/сут. Известно, что питание с высоким содержанием жира вызывает значительное снижение чувствительности органов и

тканей к действию инсулина. Насыщенные жирные кислоты, в отличие от моно- и полиненасыщенных кислот, представляют наибольшую опасность в отношении ухудшения чувствительности к инсулину. Рекомендуется употребление соли в умеренных количествах (до 5 г в день), которое положительно сказывается на динамике артериального давления. Помимо рационального питания, снижению массы тела способствует регулярная физическая нагрузка, повышение которой носит индивидуальный характер в зависимости от сопутствующей патологии (4-5 занятий в неделю по 30-45 минут в день при отсутствии клинических признаков ИБС). Повышенная физическая активность может улучшать чувствительность организма к инсулину на 40%. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность сочетания низкокалорийного питания и повышенной физической активности, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти лечебные подходы одновременно (3, 17).



Практика показывает, что более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют свой вес, а в некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной. И лишь 4-5% больных могут достигнуть положительных результатов без дополнительной фармакотерапии (3, 24). Фармакотерапия ожирения проводится, если при модификации образа жизни не удается добиться снижения веса на 5% в течение трех-шести месяцев. Кроме того, если у больного показатель ИМТ ≥ 30 кг/м², или ИМТ ≥ 27 кг/м², но есть факторы сердечно-сосудистого риска, в этом случае, показана медикаментозная терапия. Лечение позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода (13, 18).

Другой известной проблемой в плане терапевтического подхода к ожирению является то, что тучным людям очень тяжело ограничивать себя в еде (10, 13). Объем желудка

у них, как правило, увеличен вследствие постоянного переедания, при этом чувство насыщения они испытывают значительно позднее, чем организм получает необходимый запас энергии. Кроме того, пациенты, страдающие ожирением, часто заедают стресс, едят «за компанию», испытывая нередко чувство ночного голода, обильно едят в это время.

Современным препаратом для лечения ожирения является препарат Меридиа (сIBUTРАМИН), основные фармакологические эффекты которого обусловлены центральным механизмом действия и направлены на модификацию пищевого поведения тучного пациента (2, 4, 17). Фармакологическое действие препарата, являющегося пролекарством, осуществляется за счет активных метаболитов (первичных и вторичных аминов) и состоит в селективном торможении обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина из синаптической щели в ЦНС. Вместе с тем, Меридиа не усиливает секрецию серотонина нейронами ЦНС, поэтому не вызывает лекарственной за-

висимости, а также не влияет на высвобождение моноаминов. Именно нейромедиатору серотонину отводится основная роль в формировании чувства насыщения (10, 18). Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, постепенное уменьшение объема потребляемой пищи (10, 13). Это один из механизмов действия препарата, способствующий снижению аппетита и формированию правильного пищевого поведения пациента. В целом, как свидетельствуют результаты исследований, 87% пациентов придерживаются сформированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии препаратом Меридиа (4). Наряду с этим, активируя β -3 и β -2 адренорецепторы жировой ткани, препарат стимулирует процессы термогенеза, увеличивает расход энергии организма и тем самым инициирует липолиз (13). Благодаря этому эффекту сIBUTРАМИН тормозит снижение скорости метаболических процессов, происходящее на фоне похудения, что имеет большое значение в долгосрочном снижении массы тела и его поддержании (3, 24). Специфический механизм действия позволяет препарату комплексно воздействовать на ведущую причину ожирения, – переедание, в результате снижается количество потребляемой пищи, число дополнительных перекусов, устраняются ночные приемы пищи у тучных пациентов (18). В целом, действуя на обе стороны энергетического обмена, Меридиа способствует не только эффективному снижению массы тела, но и длительному поддержанию достигнутых результатов.

Клиническая эффективность и безопасность препарата Меридиа были продемонстрированы в большом количестве многоцентровых исследований (2, 5, 6). В исследовании STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), в рамках которого непрерывный прием препарата Меридиа продолжался в течение 2 лет, показан

Результаты исследования эффективности Меридиа у пациентов с метаболическим синдромом

Улучшение показателей антропометрии:

- среднее снижение массы тела за 12 недель на 12, 56% от исходной величины;
- выраженное уменьшение окружности талии.

Стабильные гемодинамические параметры у пациентов с АГ:

- достоверное снижение САД и ДАД;
- отсутствие достоверных изменений ЧСС.

Нормализация показателей факторов сердечно-сосудистого риска:

- среднее значение атерогенного показателя соотношения ТГ/ХС ЛПВП улучшилось на 35,7%.

Нормализация чувствительности к инсулину у подавляющего большинства больных МС – 85%!



Меридиа® 

Цена снижена
На **50%**

Не плати больше,
чтобы есть меньше!



15 мг.

10 мг.

МЕРИДИА® (MERIDIA) Сибутрамин Рег.номер: П № 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 моноаминов (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/м² и более;

- алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 или дислипотеинемией.

Способ применения и дозы

В качестве начальной дозы ежедневно следует принимать 1 капсулу Меридиа 10 мг. При снижении веса тела менее 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; одномоментный прием или период менее чем через 2 недели после отмены приема ингибиторов MAO, 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, феохромоцитомы; 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 достаточно клинического опыта. С осторожностью следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмия 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 (кетоканазол, эритромицин, тропандомицин, циклоспориин) и сибутрамина приводит к повышению в плазме концентрации метаболитов сибутрамина. Рифампицин, макролиды, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорять 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 (суматриптан, дигидроэрготамин), опиоидных анальгетиков (пентазолин, петидин, фентанил) или противокашлевых препаратов (дексстрометорфан).

Побочное действие

Чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Сухость 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, пародоксальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, 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 компанию Зоботт.

Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ООО «ЗЕБОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ» 115114 РОССИЯ, МОСКВА, ДЕРБЕНЕВСКАЯ НАБ., 11, КОРП. А, ОФ. 409; ТЕЛ. (495) 258-4270

**ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ «ВЕСУ-НЕТ» (495) 788-9097,
8 (800) 200-1331 (ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ) WWW.VESU.NET**

 **Abbott**
A Promise for Life

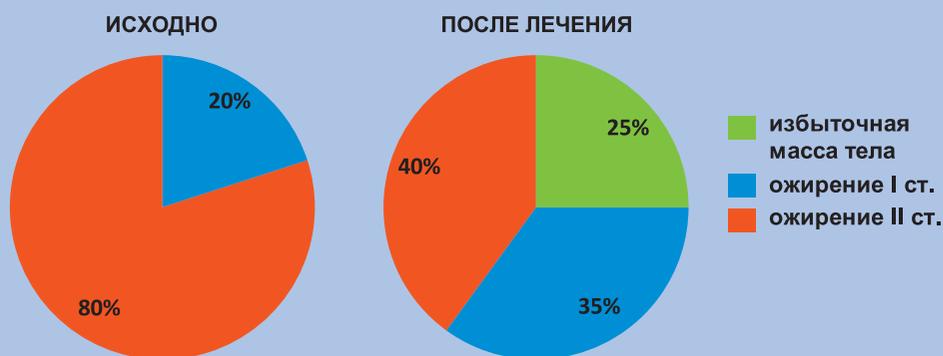


Рисунок 2. Динамика категорий массы тела у больных МС в ходе лечения препаратом Меридиа

четкий дозозависимый эффект препарата (11). Препарат снизил массу тела более чем на 10% у 70% тучных пациентов, а объем висцерального жира – на 22% от исходной величины, что было доказано при проведении магнитно-резонансной томографии. Следует подчеркнуть, что в отношении снижения массы тела и объема талии, Меридиа был эффективней по сравнению с плацебо соответственно в 3 и 1,9 раза. Показательно и позитивное влияние препарата на нарушения обмена липидов, о чем свидетельствовало повышение на 21% содержания ЛПВП при снижении показателей ЛПНП и триглицеридов (ТГ).

Мета-анализ ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включившим больных с ожирением (ИМТ 30-40 кг/м²) продолжительностью 3-24 месяца, показал, что на фоне приема препарата Меридиа снижение массы тела на 5% и более было отмечено у 19-95% пациентов (7, 8, 15, 17). Снижение массы тела на 10% и более было отмечено у 19-39% пациентов. В группе плацебо масса тела уменьшилась на 5% и более –

у 11-20%, на 10% и более – у 5-7% пациентов. Четко продемонстрировано, что максимальные положительные результаты наблюдаются при длительном курсе терапии. В целом 3 из 5 пациентов, принимавших препарата Меридиа в течение 12 месяцев, достигают потери массы тела более 5% и 3 из 8 – 10% и более. Терапия сибутрамином сопровождается снижением висцеро-абдоминального отложения жира во всех половозрастных группах, о чем свидетельствует уменьшение ОТ (на 8,0-12,51 см) (4, 5, 11).

Следует заметить, что лечение препаратом Меридиа сопровождается позитивными сдвигами в липидном обмене, нарушения которого являются основным маркером МС (11, 18). В исследовании DiJonne С.А. и соавт., продолжавшемся в течение 24 недель и включавшем 332 пациента с избыточной массой тела (ИМТ \geq 27 кг/м²) и дислипидемией (концентрация ТГ \geq 250 мг/дл, ЛПВП < 45 мг/дл у женщин, 40 мг/дл у мужчин), наряду с положительной динамикой антропометрических показателей было отмечено значительное снижение уровней ТГ по

сравнению с исходным уровнем и группой контроля, наибольших у тех пациентов, которые снизили массу тела более 10% (5). Так, у снизивших массу тела на 5% и 10%, концентрация ТГ уменьшилась на 33,4 и 72,3 мг/дл соответственно. Одновременно возрастала концентрация ЛПВП (на 4,9 мг/дл и 6,7 мг/дл соответственно). В группе плацебо сохранялась атерогенная дислипидемия, о чем свидетельствовало увеличение содержания ТГ (на 31,7 мг/дл) и дальнейшее снижение ЛПВП (на 1,7 мг/дл).

Около 40% тучных больных страдает АГ, поэтому на практике целесообразно знать о наиболее эффективных и безопасных комбинациях сибутрамина с антигипертензивными препаратами. Результаты исследований свидетельствуют, что у пациентов с ожирением, страдающих АГ, терапия препаратом Меридиа эффективна и безопасна, когда целевые показатели артериального давления (АД) достигаются и поддерживаются приемом как ИАПФ, так и β -адреноблокаторов (16, 21).

Следует подчеркнуть необходимость длительного поддержания достигнутых результатов после окончания фармакотерапии ожирения. Важным механизмом периферического действия препарата Меридиа является активация скорости метаболических процессов, которая замедляется в процессе снижения массы тела (2, 13). Снижение скорости метаболизма затрудняет дальнейшую эффективную потерю массы тела у пациентов. Так, среди пациентов, ранее получавших лечение препаратом Меридиа, 74% сохранили свой вес на прежнем уровне или в дальнейшем еще снизили массу тела по сравнению с 41% в группе пациентов, принимавших плацебо (1, 4, 11).

Результаты исследования эффективности и переносимости сибутрамина на фоне гипокалорийного питания и увеличения физической активности у больных с МС, проведенного на кафедре эндокринологии и диabetологии МГМСУ, свидетельствуют о высокой эффективности препарата у данной категории

Современным препаратом для лечения ожирения является препарат Меридиа (сибутрамин), основные фармакологические эффекты которого обусловлены центральным механизмом действия и направлены на модификацию пищевого поведения тучного пациента.

больных. В исследование вошли 20 пациентов (13 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 18 до 57 лет с ИМТ более 27 кг/м^2 , у которых диагностика МС проводилась согласно рекомендациям комитета экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). Не включались пациенты, имеющие СД, неконтролируемую АГ, булимию, психические и тяжелые соматические заболевания. Как показали данные опроса больных, большинство, включенных в наше исследование, в прошлом имели несколько безуспешных попыток по снижению массы тела (2-3 попытки – 30%, 3 и более – 70% больных). Продолжительность исследования составила 12 недель, в ходе которого у всех пациентов с МС наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей.

Согласно данным антропометрического исследования на фоне терапии сибутрамином, у всех больных отмечалась положительная динамика показателей антропометрии (массы тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) (рисунок 2). Уменьшение массы тела, наблюдаемое спустя одну неделю от начала лечения, продолжалось в течение всего периода наблюдения. Через 12 недель терапии у всех больных наблюдали снижение масса тела, индивидуальные показатели которого колебались от 2,6 до 15 кг. Среднее снижение массы тела за период лечения составило 12,56% от исходной величины. У большинства больных снижение массы тела достигло клинически значимых величин. К концу исследования 50% пациентов достигли снижения массы тела более 5% от исходной величины. Масса тела у 40% пациентов снизилась на 10% и более от исходной, и только у 10% – менее 5%. Также за период наблюдения ОТ уменьшилась не менее чем на 4 см у 80% больных, у 20% – на 10 см и более по сравнению с исходным показателем (медиана – 6 см) (рисунок 3). Также отмечено уменьшение ОБ.

Среди пациентов, включенных в исследование, у половины со-

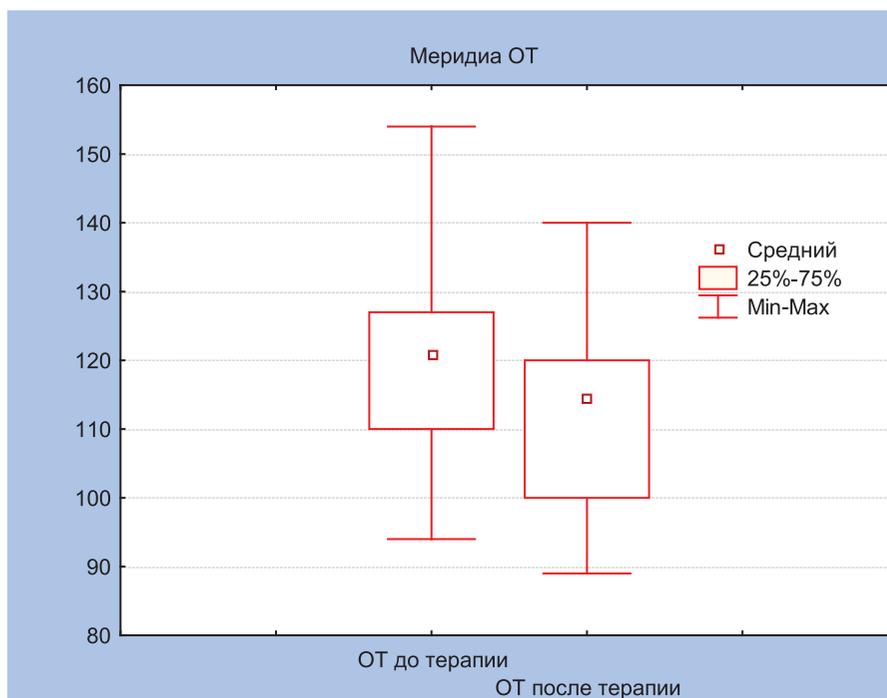


Рисунок 3. Динамика окружности талии (ОТ, см) у больных МС на фоне терапии препаратом Меридиа

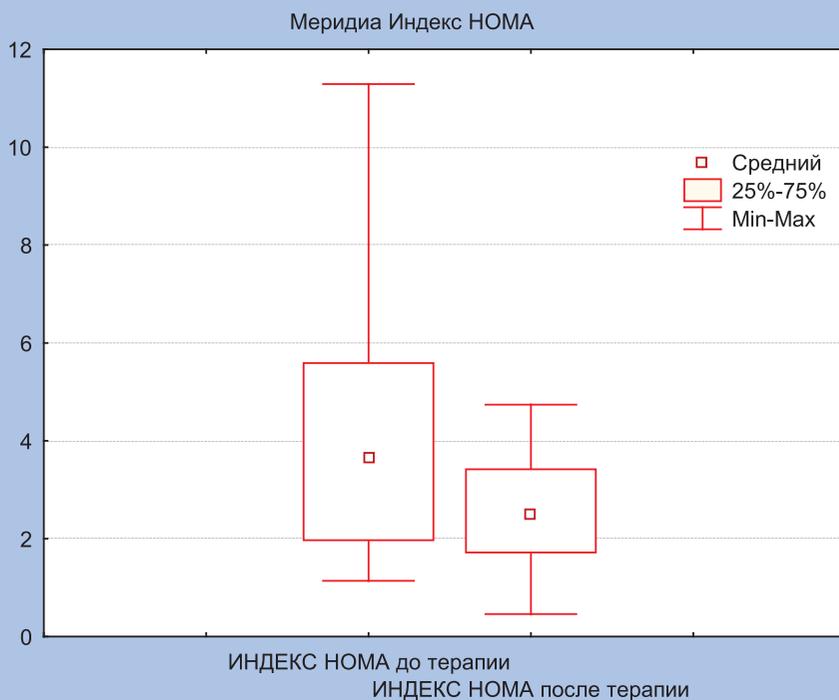


Рисунок 4. Динамика индекса НОМА IR до и после терапии препаратом Меридиа

путствующим заболеванием была контролируемая АГ. В ходе лечения сибутрамином не потребовалось как увеличения суточных доз препаратов, так и схемы гипотензивной терапии, о чем свидетельствовало наблюдение за динамикой АД у больных МС. Кроме того, в течение всего периода лечения, у обследуемых пациентов не отмечалось резких колебаний АД. До лечения медиана и интерквартильный размах показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у больных МС составили соответственно 140,0 мм рт. ст. (130,0; 140,0), 132,0 мм рт. ст. (126,0; 134,0). Через 12 недель терапии показатели САД и ДАД достоверно снизились, медиана и интерквартильный размах составили соответственно 132,0 мм рт. ст. (126,0; 134,0) ($p=0,026500$), 84,0 мм рт. ст. (80,0; 88,0) ($p=0,001154$). Не было отмечено достоверных изменений частоты сердечных сокращений. Под влиянием препарата снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождалось положительной динамикой и ряда других сердечно-сосудистых факторов риска. Так, наблюдались антиатерогенные изменения липидного профиля крови: снизилась концентрация ОХ, ТГ на 16,6% и 17,2% соответственно. Отмечено достоверное снижение содержания ОХ (медиана и интерквартильный размах до лечения 5,9 ммоль/л (4,8; 6,9), через 12 недель – 5,2 ммоль/л (4,1; 6,1) ($p=0,003609$), ТГ – 1,83 ммоль/л (1,76; 2,64) до лечения, 1,53 ммоль/л (1,12; 2,13) – через 12 недель; ($p = 0,0153$). Превышение верхней границы нормального уровня ОХ и ТГ было зарегистрировано соответственно у 35 и 60 % пациентов. До терапии концентрация ЛПВП ниже минимальной границы нормы была выявлена у 30% больных. Через 12 недель

терапии обнаруживалось повышение содержания ЛПВП (медиана и интерквартильный размах до лечения – 1,0 ммоль/л (0,9; 1,2), через 12 недель – 1,3 ммоль/л (1,0; 1,4) ($p = 0,0433$). В соответствии с этим медиана соотношения ТГ/ХС ЛПВП снизилась с 1,59 (1,25; 2,55) исходно до 1,12 (0,80; 1,69) ($p=0,0523$) через 12 недель терапии сибутрамином. В результате среднее значение атерогенного показателя соотношения ТГ/ХС ЛПВП улучшилось на 35,7%. Максимальное уменьшение степени факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено у пациентов с МС, которые снизили массу тела более 10%. Исходно у 60% больных имела место бессимптомная гиперурикемия.

Влияние сибутрамина на уровень мочевой кислоты было положительным, хотя не достигло уровня статистической значимости (медиана и интерквартильный размах до лечения – 446,0 (327,4; 535,0), после лечения – 462,0 (403,0; 570,0) ($p = 0,121335$).

Показатели углеводного обмена также улучшились, о чем свидетельствовало существенное снижение иммунореактивного уровня и инсулина (ИРИ), как базального, так и стимулированного нагрузкой глюкозой (75 г). Так, медиана и интерквартильный размах базального ИРИ до лечения составили 15,0 мкЕД/мл (7,9; 23,3), после лечения – 10,4 мкЕД/мл (6,8; 14,5), различия статистически достоверны, $p=0,003609$. Медиана и интерквартильный размах стимулированного ИРИ до лечения составили 34,0 мкЕД/мл (16,6; 44,0), после лечения – 25,1 (6,2; 44,0), различия статистически достоверны, $p = 0,04891$. Одновременно с этим отмечалось значимое улучшение чувствительности тканей к инсулину. Индекс HOMA IR является одним

из информативных показателей, характеризующих степень ИР. Повышение индекса HOMA IR исходно зарегистрировано у 90% больных. Результатом лечения была нормализация чувствительности к инсулину у подавляющего большинства больных МС (85%), о чем свидетельствовала динамика анализируемого показателя (рисунок 4). Так, медиана и интерквартильный размах HOMA IR до лечения составили 3,66 (1,97; 5,59), после лечения – 2,48 (1,72; 3,42), различия статистически достоверны, $p = 0,003609$.

Анализ данных индивидуального пищевого дневника и мнения пациентов свидетельствует, что регулярный однократный прием сибутрамина позволяет легко и эффективно соблюдать рекомендации врача по низкокалорийному питанию. В практическом плане важно подчеркнуть, что модификация пищевого поведения на фоне терапии сибутрамином, привела к изменению мнения пациентов относительно количества потребляемой пищи. Так, до начала терапии большинство пациентов отмечали, что едят мало и аппетит у них не повышен. В процессе лечения на фоне снижения объема съеденной пищи большинство пациентов переоценили свои пищевые привычки, заметив, что, все-таки до терапии, имея повышенный аппетит, они потребляли большое количество пищи.

Препарат Меридиа в комплексе с диетой и физическими упражнениями предназначен для длительного лечения ожирения. Старт терапии препаратом Меридиа иницируют с начальной дозы 10 мг, принимаемой однократно утром. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта не менее чем на 77% (1, 3). Активные метаболиты препарата подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, экскретирующихся преимущественно почками. В дальнейшем, если не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более в течение 4-х недель от начала лечения, доза препарата Меридиа увеличивается до 15 мг. Препаратом дальнейшего эффективного

Результаты исследований свидетельствуют, что у пациентов с ожирением, страдающих АГ, терапия препаратом Меридиа эффективна и безопасна, когда целевые показатели артериального давления (АД) достигаются и поддерживаются приемом как ИАПФ, так и β -адреноблокаторов.

снижения массы тела и поддержания достигнутых результатов является потеря массы тела более 2 кг за первый месяц или более 5% от исходной массы за 3 месяца фармакотерапии (11, 18). Наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты (сухость во рту, нарушение сна, головная боль, запоры) обычно выражены незначительно и проходят с течением времени (1, 24). Среди других возможных нежелательных эффектов следует отметить учащение пульса на 4-8 ударов в минуту, незначительное повышение САД в среднем на 1-3 мм рт. ст., ДАД – на 1,8-2,4 мм рт. ст. (4, 11, 15). Увеличение частоты ЧСС опосредовано периферическим эффектом блокады переносчика нейротрансмиттера норадреналина (23). Однако в большинстве случаев возможное повышение АД, обусловленное активностью норадреналина, нивелируется успешным снижением массы тела на фоне терапии препаратом Меридиа. Важно, что риск появления этих побочных явлений не увеличен у пациентов с контролируемой АГ (16, 21).

Врачам необходимо знать о важности контроля АД и ЧСС при назначении и коррекции дозы сибутрамина. В начале первого месяца терапии необходимо контролировать ЧСС, АД каждые 2 недели, а в дальнейшем – один раз в 1-3 месяца. Лечение препаратом Меридиа рекомендуется прекратить в случае, если ЧСС увеличилась на 10 и более ударов в минуту, а показатели САД и ДАД при двух последовательных визитах повысились на 10 мм рт. ст. В целом увеличение ЧСС, показателей АД являются причиной отмены препарата у 5% пациентов (4, 5). Препарат противопоказан при неконтролируемой АГ ($\geq 145/90$ мм рт. ст.), тяжелой ИБС, нарушениях сердечного ритма, застойной сердечной недостаточности, эпилепсии, печеночной и почечной недостаточности, синдроме тиреотоксикоза, терапии ингибиторами МАО и антидепрессантами, глаукоме (2, 23). Женщины детородного возраста должны использовать адекватные методы контрацепции. Следует воздержаться от приема во время беременности и лактации.

Без комплексного подхода, сочетающего немедикаментозные методы и фармакотерапию, не возможно эффективное лечение ожирения. Основной причиной неудовлетворительных результатов терапии ожирения является, как правило то, что пациенты не соблюдают рекомендаций врача в отношении коррекции питания и увеличения физических нагрузок. Препарат Меридиа помогает тучным пациентам не только сформировать правильное пищевое поведение, но и изменить образ жизни в целом. Особо следует отметить, что снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином сопровождается положительным влиянием на основные ассоциированные с ожирением метаболические нарушения, в том числе расстройства углеводного и липидного обменов. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Меридиа позволяют рекомендовать его в комплексной долгосрочной терапии МС, обязательно включающей изменение образа жизни и увеличение физической активности. 

Список литературы:

- Alberti G., Zimmet P., Shaw J. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. // *Diabetes Care* 2004; 27: 1798 – 1811.
- Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. // *Arch Intern Med.* 2004; 164: 994 – 1003.
- Bjorntorp P. Obesity. // *Lancet.* – 1997; 350: 423 – 6.
- Cuellar G.E.M., Ruiz A.M., Monsalve M.C.R. et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. // *Obes Res.* 2000; 8:71 – 82.
- Dujovne C.A., Zavoral J.H., Rowe E., Mendel C.M. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. // *Am Heart J* 2001; 142, 489 – 497.
- Faria A.N., Ribeiro Filho F.F., Lerario D.D. et al. // Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. // *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78: 172 – 180.
- Finer N. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Impact of anti-obesity agents on cardiovascular risk factors. // *Eur. Heart J.* 2005; 7(suppl. 1): L32 – 8.
- Fujioka K., Seaton T.B., Rowe E. et al. Weight loss with sibutramine improves glycemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 175 – 187.
- Gottdiener J.S., Reda D.J., Materson B.J. et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. // *J Am Coll Card* 1994; 24: 1492 – 1498.
- Hainer V., Kabrnova K., Aldhoon B. et al. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition and Eating Behavior. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1083(1): 252 – 269.
- Hansen D., Astrub A., Toubro S. et al. Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multi-center STORM trial. // *Int J Obes* 2002; 25 :496 – 501.
- Ehrenberg H. M., Dierker L., Milluzzi C. et al. Prevalence of maternal obesity in an urban center // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 1189 – 1193.
- Luque C.A., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. // *Eur J Pharmacol* 2002; 440, 119 – 128
- Manson J.E, Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women. // *N Engl J Med* 1995; 333: 677 – 685.
- McNulty S.J., Ur E., Williams G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. // *Diabetes Care.* 2003; 26:125 – 131.
- McMahon F.G., Weinstein S.P., Rowe E. et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. // *J Hum Hypertens* 2002; 16: 5 – 11.
- Payer J., Hainer V., Ondrejka P., Kajtor Z. Sibutramin in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). // *Vnitř Lek.* 2004; 50 (11): 825 – 9.
- Phelan S., Wadden T.F. Combining Behavioral and Pharmacological Treatments for Obesity. // *Obesity* 2002; 10 (6): 560 – 574.
- Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension // *Hypertension* 2005; 45: 9 – 14.
- Smith I.G., Goulder M.A. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. // *J Fam Pract.* 2001; 50: 505 – 12.
- Sramek J.J., Leibowitz M.T., Weinstein S.P. et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. // *J Hum Hypertens* 2002; 16: 13 – 19.
- Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. // *Obes Res.* 1998; 6: 97 – 106.
- Wooltorton E. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. // *CMAJ* 2002; 166 (10): 1307 – 1308.
- Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity. // *NEJM* 2002; 346: 591 – 602.

Т.А. МЕЛЕШКЕВИЧ,
И.В. ГУРЬЕВА,

Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы, Москва

Тиоктацид БВ: анализ последних исследований

В клинической и экспериментальной диабетологии за последние 20 лет отмечаются значительные успехи, но несмотря на это распространенность сахарного диабета продолжает увеличиваться. По данным экспертов ВОЗ, во всем мире к 2010 г. будет насчитываться более 260 млн человек, а к 2025 г. — 360 млн человек с сахарным диабетом, из которых около 90% составят пациенты с СД 2 типа.

Срок жизни больных СД 2 типа снижен на 5-10 лет. Диагноз этим больным, как правило, устанавливается на 5-7 году заболевания. В это время у 20-30% пациентов уже имеются такие осложнения, как ретинопатия, нефропатия, нейропатия и ангиопатии различной локализации (15). Диабетическая невропатия (ДНП) является одним из наиболее частых и трудно поддающихся лечению поздних осложнений диабета, считается, что она развивается у 30% больных сахарным диабетом. В отличие от других хронических осложнений сахарного диабета (диабетической ретинопатии и нефропатии) диабетическая невропатия может сопровождаться актив-

ной клинической симптоматикой, нередко выраженной, например, развитием болевого синдрома, что значительно ухудшает качество жизни больных. Следует особо подчеркнуть, что до сих пор ДНП плохо диагностируется, только 35% врачей устанавливают правильно диагноз ДНП, поэтому около 50% больных с хронической болевой формой невропатии никогда не получали обезболивающего лечения (16).

В ряде исследований (DCCT, UKPDS) показано, что основным фактором профилактики диабетической невропатии является нормогликемия, однако жесткий контроль уровня сахара крови может сопровождаться значительным увеличением частоты тяжелых гипогликемий. Хорошо известно, что диабетическая невропатия характеризуется наличием признаков неврологического дефицита, которые в свою очередь могут являться пусковыми механизмами для развития язвенных поражений стопы с последующей ее ампутацией. Таким образом, современный вариант терапии должен заключаться в ликвидации симптомов болевой невропатии вместе с уменьшением неврологического дефицита (4).

В настоящее время для лечения болевой формы невропатии применяются антидепрессанты, антиконвульсанты и другие препараты, однако все они направлены на снятие симптомов боли без влияния на патогенетические механизмы невропатии. Патогенетическая терапия базируется на воздействии на основные патогенетические компоненты ДПН. В частности, ингибиторы альдозоредуктазы замедляют полиоловый путь обмена глюкозы, снижая тем самым повреждающее воздействие побочных продуктов этого вида обмена на течение ДПН (5, 6). Антиоксиданты, такие как тиоктовая кислота, воздействуют на содержание свободных радикалов и оказывают влияние на оксидативный стресс. Факторы роста нерва предотвращают дефицит нейротрофов и аксонального транспорта (7). Аминогуанидин подавляет гликирование белков нервных окончаний и сосудистой стенки (8). В настоящее время большинство исследований по оценке эффективности того или иного вида патогенетической терапии на течение ДПН либо остановлены из-за развития побочных эффектов, либо не завершены (10, 11, 12). Исключение составляют работы по эффективности препаратов тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты. Альфа-липоевая кислота (тиоктовая кислота) – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окисление декарбоксилирующего альфа-кетокислот, таких как пируват и альфакетоглю-

Тиоктацид БВ 1800 мг в сутки в течение 3 недель эффективен для лечения диабетической периферической нейропатии. Риска прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии при применении Тиоктацида БВ в дозе от 600-1800 мг не отмечается.

торат. Тиоктовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность терапевтического использования. Вводимая в организм тиоктовая кислота восстанавливается в основном до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, за счет действия в качестве ловушки основного свободного радикала-супероксида, формирующего поздние осложнения сахарного диабета. Сама же дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, т.к. при хранении легко окисляется (14).

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что тиоктовая кислота уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность сепероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек (19, 20).

Альфа-липоевая кислота используется для лечения отравлений металлами и грибами, неалкогольного стеатогепатита, алкогольной полинейропатии, однако наиболее широко и успешно препарат применяется в терапии диабетической полинейропатии (19, 20).

В клинических исследованиях с применением альфа-липоевой кислоты у больных с СД отмечены улучшение состояния микроциркуляции, эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы, уменьшение перекисного окисления липидов и нормализация содержания оксида и стресс-белков (21, 22).

Клиническое применение Тиоктацида для лечения диабетической нейропатии началось в 1950-е гг. и до 1980 г. применялись дозы от 30 до 300 мг (как внутривенно, так

и перорально). С 1988 по 1995 г. дозы Тиоктацида были увеличены до 400-600 мг. Полученные результаты противоречивы, а для сравнения использовались группы больных, получавших витамины группы В. Создавалось впечатление, что эффективно только внутривенное введение Тиоктацида. Кроме того, не были определены сроки лечения. Для решения этих вопросов были проведены несколько плацебоконтролируемых рандомизированных двойных слепых исследований. Впервые широкую известность препараты тиоктовой кислоты получили после исследования **ALADIN 1 (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy)**. У 328 амбулаторных пациентов СД типа 2 была проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения Тиоктацида (ТИО). Больные были разделены на 4 группы: получавшие ТИО в дозе 100, 600, 1200 мг и плацебо (14 инфузий в течение 3 недель). Основным критерием оценки нейропатии служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность основных позитивных неврологических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии. Исследование продемонстрировало, что в дозировке 600 мг/сут в виде внутривенных вливаний тиоктовая кислота приводит к достоверному снижению различных симптомов ДПН, включая боль, парестезии, онемение и т. д., по сравнению с плацебо, кроме того были предложены адекватные критерии оценки диабетической нейропатии, которые затем использовались в дальнейших работах, к ним в частности относится шкала TSS. Побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались на дозе в 1200 мг (13). В исследовании **ALADIN II** оценивались эффективность и безопасность продолжительного приема (в течение двух лет) тиоктовой кислоты в пероральном режиме. Таблетки Тиоктацида получали три группы больных: одна группа (18 человек) получали Тиоктацид в

дозе 600 мг 2 раза в день, вторая (27 человек) – в дозе 600 мг 1 раз в день, третья группа (20 человек) – плацебо. В этом исследовании не удалось получить четкого ответа на вопрос об эффективности длительного приема препарата, но была доказана безопасность приема тиоктовой кислоты в дозах 600

Тиоктовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность терапевтического использования. Вводимая в организм тиоктовая кислота восстанавливается в основном до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, за счет действия в качестве ловушки основного свободного радикала-супероксида, формирующего поздние осложнения сахарного диабета.

и 1200 мг. В скором времени должны быть опубликованы данные исследования **NATHAN I**, в котором изучали динамику NIS и семи электрофизиологических тестов у больных с диабетической нейропатией при лечении таблетками Тиоктацида в течение 4 лет с целью предотвращения или замедления диабетической полинейропатии. В исследовании **ALADIN III** у двух амбулаторных групп больных СД 2 типа (167 и 174 пациентов соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение тиоктовой кислоты – 600 мг в течение трех недель по сравнению с плацебо, затем пероральный прием 1800 мг в течение 6 месяцев. В данном исследовании продемонстрированы достоверное снижение выраженности нейропатических симптомов при внутривенном введении тиоктовой кислоты и тенденция к улучшению при ее пероральном приеме. Однако данные, полученные при пероральном применении тиоктовой кислоты, не имели достоверных отличий от группы плацебо. Причиной могли



Таблица 1. Значения TSS в начале исследования и через 5 недель

TSS	Плацебо	T 600	T 1200	T 1800
Общий счет через 5 недель	9,27±1,56	9,44±1,86	9,40±1,64	9,02±1,61
	-2,92±3,18	-4,85±3,03*	-4,50±3,28*	-4,70±3,54*
Боль через 5 недель	2,21±0,77	2,32±0,94	238±0,89	2,03±0,88
	-0,83±1,14	-1,40±1,15*	-1,56±1,07*	-1,46±1,20*
Жжение через 5 недель	2,11±0,87	2,21±1,07	2,17±1,05	2,15±1,03
	-0,50±1,15	-1,32±1,07*	-1,09±1,19*	-1,15±1,41*
Парестезии через 5 недель	2,21±0,63	2,32±0,80	2,12±0,80	2,17±0,69
	-0,80±1,17	-1,16±1,26	-0,85±1,21	-1,12±1,20
Онемение через 5 недель	2,74±0,67	2,58±0,67	2,73±0,66	2,67±0,72
	-0,79±1,09	-0,97±1,06	-0,99±1,13	-0,98±1,16

* P < 0,05 по сравнению с плацебо.

быть выражена вариабельность между центрами в оценке симптомов нейропатии, большое количество исследовательских центров (n = 70). В целом сделано заключение, что при длительном пероральном применении тиоктовой кислоты необходимо оценивать не воздействие на симптомы ДПН, а способность препарата замедлять прогрессирование нейропатии. В единственном исследовании по оценке эффективности тиоктовой кислоты на течение автономной кардиальной нейропатии **DEKAN** (73 пациента) было продемонстрировано, что ее пероральный прием по 800 мг в сутки в течение четырех месяцев приводит к достоверному уменьшению проявлений этого состояния у больных СД 2 типа по сравнению с плацебо. Интересно отметить, что в исследовании **SYDNEY1** (2) было продемонстрировано влияние Тиоктацида 600Т на все 4 главных симптома нейропатии, суммированных в шкале TSS (боль, жжение, парестезии, онемение). Эти результаты имели очень важное значение, потому что такие препараты, как габапентин, карбазепин, трициклические антидепрессанты могут уменьшать либо чувство боли, либо парестезии, но не имеют выраженного эффекта на все 4 главных симптома ДПН. Другим важным моментом в исследовании был факт снижения кардиальных симптомов, а также зафиксировано улучшение признаков неврологического дефицита, оцененного по шкале NIS.

Шкала NIS, предложенная профессором П. Диком для клинических исследований, позволяет получить более детальную информацию о виде неврологического нарушения. В этом исследовании принимало участие 120 больных с СД 1 и 2 типа с симптомами нейропатии, которые были разделены на 2 группы: пациенты первой группы получали внутривенно Тиоктацид, вторая группа – плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 недель. Таким образом, было показано, что лечение Тиоктацидом 600Т внутривенно в течение трех недель является эффективным и безопасным. Безопасность препарата была подтверждена отсутствием побочных эффектов по сравнению с плацебо. Затем встал вопрос о продолжительности эффекта от внутривенного введения Тиоктацида 600Т, оказалось, что влияние на неврологические симптомы сохранялось в течение 6 месяцев, а на неврологический дефицит – в течение месяца. Кроме того, известно, что 25% пациентов не отвечают на пероральный препарат, а применение Тиоктацида 600Т внутривенно является более травматичным, чем пероральный прием, и такой вид применения не всегда возможен для работающих диабетиков, пациентов старшей возрастной группы и пациентов с выраженными явлениями ХПН. В связи с этим компания Viatris разработала новую технологию, которая обладает улучшенными параметрами биодоступности та-

блетированной формы. Эта форма была названа Тиоктацидом БВ, модифицированной лекарственной формой тиоктовой кислоты с улучшенной фармакокинетикой, имеющей ряд преимуществ перед обычной формой. Таблетированная форма Тиоктацида БВ имеет межиндивидуальную вариабельность – всего 22% , по сравнению с предыдущей формой – 59% (18). Перед компанией вновь встал вопрос о возможной эффективной дозировке Тиоктацида БВ, о возможности замены внутривенного введения на таблетированный курс. И, наконец, совсем недавно было проведено исследование SYDNEY II, которое дало ответы на все эти вопросы. **Исследование SYDNEY II** – мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое проводилось в 5 центрах (три центра в России и два центра в Израиле). Всего в исследовании принимал участие 181 пациент (1). Первоначально изучалась эффективность при помощи основных шкал TSS и NIS трех разных доз Тиоктацида БВ-600, 1200 и 1800 мг в течение 5 недель основного приема и одной недели приема плацебо, для выявления плацебозависимых пациентов. 45 пациентов получали Тиоктацид БВ в дозе 600 мг, 47 – 1200 мг, 46 пациентов – 1800 мг и 43 пациента получали плацебо в течение всего исследования. В результате 227 пациентов было скринировано, 40 из них имели гликированный гемоглобин выше 10%, 187 пациентов вошли в фазу приема плацебо в течение одной недели, в конце концов, 181 пациент был рандомизирован, 166 пациентов закончили исследование, 12 – имели побочные эффекты, 1 пациент – в группе плацебо, 5 – в группе 1200 мг и 6 – в группе 1800 мг.

Данные значений TSS в начале исследования и через 5 недель исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, статистически достоверные различия в группах наблюдаются по сравнению с плацебо, общий счет был снижен за счет уменьшения боли





Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота

Чувствую
ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

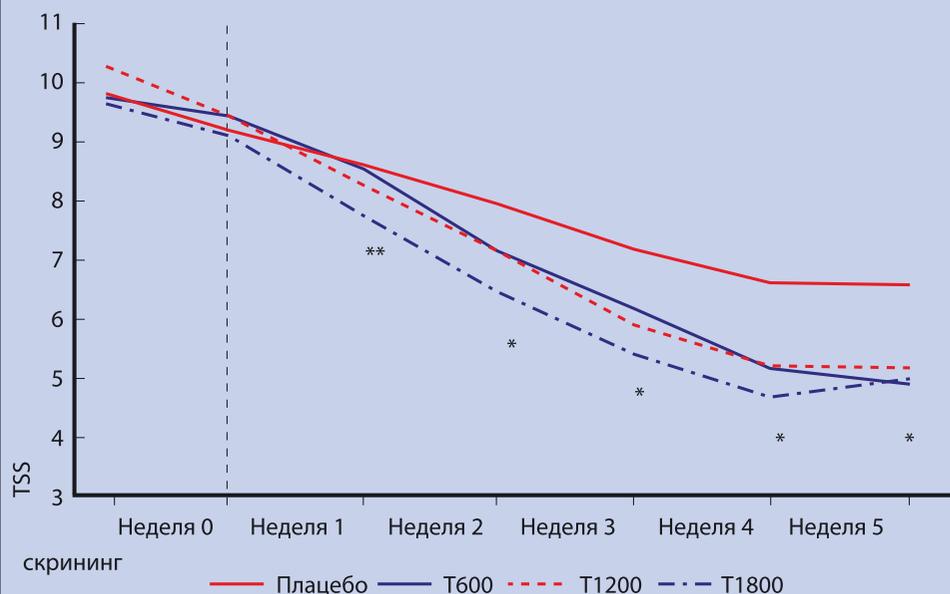
- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой



PLIVA

Компания в составе Барр Груп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21;
e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>



* P – 0,05 T600, T 1200 и T1800 по сравнению с плацебо;
 ** P – 0,05 T1800 по сравнению с плацебо.

График 1. Понедельное распределение TSS в различных исследуемых группах

и жжения, однако различий между группами нет. Это же подтверждают данные графика 1.

График 1 свидетельствует о том, что было отмечено достоверное снижение TSS во всех группах по сравнению с плацебо, начиная со второй недели, только в группе, принимающей Тиоктацид в дозе 1800 мг, было отмечено снижение TSS уже с первой недели приема. Кроме того, следует отметить, что в ходе исследования было отмечено достоверное снижение значений шкал, отвечающих за невро-

логический дефицит. Улучшение неврологического статуса было отмечено во всех трех группах, получающих Тиоктацид. Однако, как было отмечено выше, у 11 пациентов, получающих Тиоктацид, были отмечены побочные явления, наиболее частыми из которых явились тошнота и рвота, эти побочные эффекты оказались дозозависимыми (21% – у пациентов на дозе 1200 мг и 48% – на дозе 1800 мг). В этой связи хотелось упомянуть **исследование, проведенное в Московском эндокринологическом диспансе-**

ре. Исследование было открытым рандомизированным с наличием групп сравнения. Первую группу составили 15 больных ДПН, получавших Тиоктацид БВ внутрь по 600 мг три раза в сутки в течение четырех недель; вторую – 15 больных ДПН, получавших Тиоктацид БВ внутрь по 600 мг в сутки в течение трех месяцев. Прием препарата тиоктовой кислоты быстрого высвобождения (Тиоктацид БВ) по 1800 мг в сутки в течение четырех недель или по 600 мг в сутки в течение трех месяцев приводил к достоверному снижению выраженности невропатических жалоб у больных СД. И прием Тиоктацида БВ по 600 мг три раза в день не приводил к возникновению побочных эффектов (17).

Это исследование продемонстрировало положительный эффект однократного приема Тиоктацида БВ в дозе 600-1800 мг в течение 5 недель. Использование дозы 600 мг в сутки приводит к снижению неврологической симптоматики через 3 недели приема (3), при применении более высоких доз препарата эффект может быть достигнут уже через 1-2 недели приема. Неврологический дефицит снижается при применении как доз 600 мг, так и 1200 мг и 1800 мг.

Остается открытым вопрос о возможности применения Тиоктацида при других осложнениях сахарного диабета. Плацебоконтролируемые исследования о влиянии Тиоктацида на диабетическую ретинопатию и нефропатию отсутствуют. Однако пилотные исследования продолжают проводиться. Такое **исследование о влиянии Тиоктацида на диабетическую ретинопатию** было проведено в МНТК «Микрохирургии глаза» им. академика С.Н. Федорова. Обследовано 17 пациентов с сахарным диабетом 2 и 1 типа (15/2), в возрасте от 22 до 71 года с длительностью диабета до 15 лет, с уровнем HbA1C 7,5±1,4. У всех пациентов было обследовано не только состояние глазного дна, но и периферическая нейропатия при помощи Шкалы TSS и Thio-Term теста. Все пациенты имели болевую периферическую нейро-

Выбор режима терапии ДПН с использованием Тиоктацида БВ должен быть индивидуальным и зависеть от конкретной ситуации. Например, при выраженной болевой симптоматике, изнуряющей больного, отсутствии возможности внутривенного лечения можно назначить более короткий по продолжительности курс с достаточно высокой дозировкой препарата (1800 мг/сут в течение четырех недель). Напротив, при симптомах, выраженных не столь ярко, можно отдать предпочтение более длительному курсу с меньшей суточной дозировкой (600 мг/сут).

патию с TSS $8,66 \pm 1,2$ балла и пролиферативную диабетическую ретинопатию. Обследуемые пациенты получали 1800 мг Тиоктацида БВ в течение 3-х недель. В результате все больные с диабетической пролиферативной ретинопатией не имели ухудшения течения диабетической ретинопатии, при этом был выявлен минимальный относительный риск (1,01) для прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии на фоне применения Тиоктацида БВ в дозировке 1800 мг в сутки. Состояние нейропатии улучшилось значительно, шкала TSS снизилась до $5,46 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) в основном за счет боли и жжения.

В проведенном исследовании были сделаны следующие выводы.

1. Тиоктацид БВ 1800 мг в сутки в течение 3 недель эффективен для лечения диабетической периферической нейропатии.

2. Риска прогрессирования про-

лиферативной диабетической ретинопатии при применении Тиоктацида БВ в дозе от 600-1800 мг не отмечается.

В 2008 г. была защищена диссертация Соляуновой Т.А., основанная на данных исследования с применением Тиоктацида БВ. Было еще раз показано, что уменьшение боли происходило со второй недели приема Тиоктацида в суточной дозе 1800 мг, с четвертой недели приема – в дозе 1200 мг, только к пятой недели приема – в дозе 600 мг. Достоверное уменьшение неврологических симптомов в динамике выявлено в группе, принимающей Тиоктацид 600 мг, в группе, использующей Тиоктацид 1800 мг, отмечена тенденция к положительной динамике неврологической симптоматики (по данным миографии). При наличии боли как преобладающего симптома диабетической нейропатии целесообразно начинать лечение с

1800 мг Тиоктацида БВ, учитывая дозозависимый эффект развития побочных явлений, во всех остальных случаях оптимальной остается доза 600 мг в сутки (23).

Очевидно, что выбор режима терапии ДПН с использованием Тиоктацида БВ должен быть индивидуальным и зависеть от конкретной ситуации. Например, при выраженной болевой симптоматике, изнуряющей больного, отсутствии возможности внутривенного лечения можно назначить более короткий по продолжительности курс с достаточно высокой дозировкой препарата (1800 мг/сут в течение четырех недель). Напротив, при симптомах, выраженных не столь ярко, можно отдать предпочтение более длительному курсу с меньшей суточной дозировкой (600 мг/сут). Кроме того, Тиоктацид БВ может с успехом применяться при других осложнениях сахарного диабета без угрозы их дальнейшего прогрессирования. 

Список литературы:

- Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Nehrlich D., Maus G., Novosadova M., Samigullin R.: Oral Treatment With A-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 29: 2365 – 2370, 2006.
- Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Dyck P.J., Herman R., Litchy W.J., Low P.A., Kozlova N., Nehrlich D., Novosadova M., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Strokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.: The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with A-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 26: 770 – 776, 2003.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant A-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 21: 114 – 121, 2004.
- Ziegler D.: Thioctic acid: A critical review of its effects in patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. *Treat Endocrinol*, Vol. 3, 173 – 189, 2004.
- International Guidelines on the Out-patient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy, 1998.
- Pfeifer M.A., Schumer M.P.: Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes*; 46 (Suppl. 2): S82 – S89, 1997.
- Apfel S., Kessler J.A., Adornato B.: Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology*; 51: 695 – 702, 1998.
- Cameron N., Cotter M.: Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*; 46 (Suppl. 2): S31 – S37, 1997.
- Spruce M.C., Potter J., Coppini D.: The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Med*; 20 (2): 88 – 98, 2003.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H.: A-lipoic acid in treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 107: 421 – 30, 1999.
- Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.H., et al.: Epidemiology of diabetic neuropathy. In Gries F.A., Cameron E., Low P.A., et al, editors. *Textbook of Diabetic Neuropathy*: 64 – 82, 2003.
- Nicolucci A., Carinci F. et al.: A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia*; Med 13: 1017 – 26, 1996.
- Dyck P.J.: Severity and Staging of Diabetic Polyneuropathy in *Textbook of Diabetic Neuropathy*: 171 – 77, 2003.
- Packer L., Witt E.H.: Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*; 19, 227 – 250, 1995.
- Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J.: Mortality in non-insulin dependent diabetes. *National Institutes of Health*, 233 – 255, 1995.
- Аметов А.: Тиоктацид: новые возможности терапии новой таблетированной формой тиоктовой кислоты быстрого высвобождения. *Трудный пациент*; 7, т.4, 2 – 4, 2006.
- Комелягина Е., Волковой А., Мыскина Н., Анциферов М.: Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. *Фарматека*, 17, 81 – 86, 2006.
- Аметов А., Строков И., Самигуллин Р.: Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии. *РМЖ*, т.13, № 6, 339 – 343, 2005.
- Скляр И.А., Воробьева О.В., Шаряпова Р.Б. и др.: Тиоктацид в лечении алкогольной полинейропатии. *Лечение нервных болезней*, Т. 2, 2, 39 – 41, 2001.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Григорьев П.Я. и др.: Роль альфа-липоевой кислоты в терапии метаболических заболеваний печени. *Фарматека*, 3, 25 – 29, 2005.
- Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др.: Клинические методы оценки тяжести диабетической нейропатии. *Неврологический журнал*, 5, 14 – 19, 2000.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др.: Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. Т.130, 10, 437 – 440, 2000.
- Соляунова Т.Н.: Антиоксидантная терапия и генетическая предрасположенность при диабетической полинейропатии. *Диссертация кандидата мед. наук*. Москва, 137, 2008.

А.С. АМЕТОВ,
О.П. ПЬЯНЫХ,
А.В. ИЛЬИЧЕВА

Эксенатид – новый препарат для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа с возможными положительными эффектами на сердечно-сосудистую систему

У многих пациентов, страдающих сахарным диабетом, с большим трудом удается поддерживать показатели гликемического контроля (3 – 5) по причине прогрессирующей утраты функции (1) и массы (2) β-клеток. К патогенетическим звеньям сахарного диабета 2 типа относятся такие факторы, как неадекватная компенсация инсулинорезистентности и ожирение как одна из основных причин инсулинорезистентности.

Тем не менее, у большинства пациентов с ожирением имеется адекватная компенсация со стороны β-клеток. У таких пациентов не развивается сахарный диабет, в связи с чем многие авторы делают вывод о генетической предрасположенности к недостаточности β-клеток.

В ахарный диабет является постоянно прогрессирующим заболеванием, при котором:

- дисфункция β-клеток вначале приводит к нарушению глюкозотолерантности, которое у некоторых индивидуумов далее прогрессиру-

ет в сахарный диабет 2 типа;

- дисфункция β-клеток начинается задолго до повышения показателей гликемии и ухудшается после манифестации сахарного диабета.

Механизмы, ответственные за изменения уровней инсулина:

- нормальная адаптация β-клеток к инсулинорезистентности способствует увеличению секреции инсулина каждой клеткой и увеличению массы β-клеток;

- нарушенная адаптация β-клеток при сахарном диабете 2 типа развивается в результате снижения секреции инсулина из каждой клетки и уменьшения массы β-клеток

Таким образом, одной из основных задач при лечении сахарного диабета 2 типа является сохранение или замедление утраты функции β-клеток.

Инсулинотерапия всегда считалась и считается до настоящего времени методом выбора терапии у этой группы пациентов, когда диетотерапия, физические упражнения и терапия пероральными сахароснижающими препаратами более не могут поддерживать нор-

мальные показатели сахара в крови. В настоящее время считается, что более раннее назначение инсулина способствует сохранению и замедлению утраты функции и массы β-клеток. Инсулинотерапию обычно начинают с назначения инсулинов или инсулиновых аналогов длительного действия или с назначения готовых инсулиновых смесей, содержащих как базальный, так и короткодействующий инсулиновые компоненты (6, 7, 8). Однако интенсификация инсулинотерапии часто сопровождается набором веса и увеличением частоты встречаемости гипогликемических состояний, представляющих собой известные барьеры для улучшения гликемического контроля (9, 10). Так, примерно у 60-90% пациентов с сахарным диабетом 2 типа ко времени установления диагноза имеется избыточный вес или ожирение. Большинство вариантов сахароснижающей терапии, за исключением бигуанида, метформина гидрохлорида, приводят к увеличению веса. Таким образом, избыточный вес приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно является препятствием для эффективной терапии сахарного диабета.

Эксенатид является первым препаратом из класса миметиков инкретина, который рекомендован для комбинированного назначения с метформином или препаратами сульфонилмочевины, но никогда ранее не рекомендовался в качестве средства замещения инсулинотерапии у пациентов с сахарным

В последние годы изменилось отношение к инсулинотерапии. В настоящее время считается, что более раннее назначение инсулина способствует сохранению и замедлению утраты функции и массы β-клеток. Инсулинотерапию обычно начинают с назначения инсулинов или инсулиновых аналогов длительного действия или с назначения готовых инсулиновых смесей, содержащих как базальный, так и короткодействующий инсулиновые компоненты.

диабетом 2 типа, которым показана инсулинотерапия. Важно, что механизм действия эксенатида значительно отличается от механизма действия инсулина. Эксенатид стимулирует секрецию эндогенного инсулина по глюкозозависимому механизму, подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и снижает потребление пищи (11, 12). Исследования с включением (13, 14) пациентов, которые не могут поддерживать удовлетворительные показатели гликемии на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, показали, что возможно достигать аналогичных показателей улучшения контроля гликемии при оценке по уровню HbA1c при назначении как эксенатида, так и инсулина. Назначение эксенатида также способствует снижению постпрандиальной гликемии и гликемии натощак, но, в отличие от инсулинотерапии, ассоциируется со снижением веса тела. Однако в настоящее время очень мало данных в поддержку возможного замещения инсулина эксенатидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (15, 16, 17). На рисунке 1 (адаптировано из Keffer et al, J Clin Invest, 1998, 101:515-20) представлено два основных эффекта ГПП-1 на желудочно-кишечный тракт и ЦНС.

На основании данных преclinical и клинических исследований, при назначении эксенатида были получены следующие результаты. При исследованиях животных отмечалось снижение веса у крыс, карликовых свиней и макаков-резусов. По данным клинических исследований, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечалось снижение показателей гликемии и веса, при этом снижение веса было дозозависимым. Влияние терапии эксенатидом на вес пациентов является неоспоримым преимуществом терапии. Возникли вопросы о том, что снижение веса у пациентов может быть обусловлено развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, но впоследствии было показано, что назначение эксенатида приводило

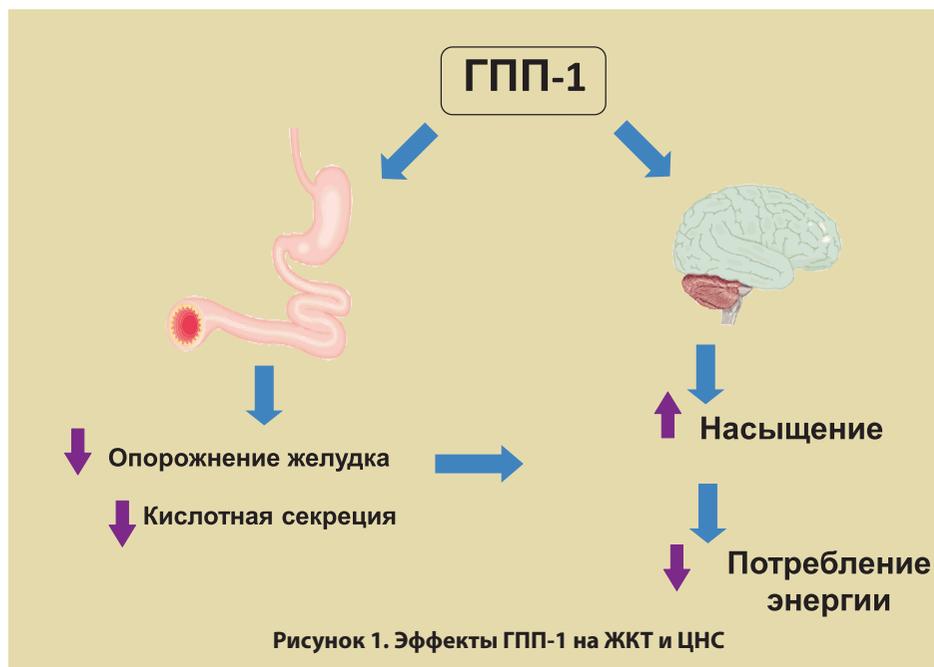


Рисунок 1. Эффекты ГПП-1 на ЖКТ и ЦНС

к снижению веса вне зависимости от развития побочных эффектов.

Обзор исследований эксенатида по материалам Европейского конгресса по изучению сахарного диабета, который был проведен в Амстердаме 18-21 сентября 2007 года.

В последнее время появилось много новых данных о терапии эксенатидом, часть из которых была описана на последнем Европейском конгрессе по изучению сахарного диабета и которые будут приведены ниже. Okerson T. и коллеги (18) привели данные о влиянии эксенатида на маркеры печеночной функции в течение 3 лет у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым проводилась терапия эксенатидом, отмечалось улучшение биохимических показателей печеночной функции с одновременным снижением показателей HbA1c и веса. Авторы предлагают проведение последующих исследований о возможности улучшения течения жирового гепатоза не алкогольного происхождения. Также Gedulin B. и коллеги (19) проводили сравнительное исследование по эффектам ситаглиптина и

эксенатида на потребление пищи, вес тела, глюкозозависимую секрецию инсулина и опорожнение желудка у грызунов. Были получены данные о более выраженной *in vivo* эффективности эксенатида по сравнению с ситаглиптином по эффектам некоторых физиологических параметров, вносящих вклад в улучшение глукорегуляции. D. Parkes и коллеги (20) впервые получили данные о длительном антигипертензивном эффекте эксенатида на примере модели глюкокортикоид-индуцированного метаболического синдрома без влияния на потребление пищи или вес тела. Высказывались различные предположения о возможных механизмах действия эксенатида, один из которых был предположен Ionut V. (21), и заключался в гормонально независимой гликемии, обусловленной панкреатическим эффектом посредством эффектов на рецепторы ГПП-1 в портальной системе печени. Активация этих портальных рецепторов посредством нейтрального механизма может увеличить клиренс глюкозы вне зависимости от островковых гормонов. Работа MacConell L. и коллег (22) была посвящена оценке фармакокинетики и фармако-

динамики эксенатида с механизмом длительного высвобождения препарата после однократного и многократного дозирования. Авторы сделали вывод о том, что фармакокинетика препарата при однократном введении предопределяла фармакокинетику еженедельной дозы. Недельная доза эксенатида при еженедельном введении с поддержанием терапевтических доз препарата в крови хорошо переносилась. Дозозависимые эффекты на постпрандиальные показатели гликемии и вес тела, но не на показатели гликемии натощак, свидетельствуют о дифференцированных взаимосвязях дозы и ответной реакции при оценке фармакологии эксенатида. Эти данные показывают, что эксенатид с пролонгированным механизмом высвобождения (Exenatide LAR) обеспечивает адекватную концентрацию в кровотоке с сохранением основного фармакодинамического действия эксенатида.

По данным ряда клинических исследований, было показано, что монотерапия эксенатидом приводит к снижению веса и когда добавляется к терапии сахароснижающей терапии метформином, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами (24-26). Наибольшее снижение веса отмечалось при дополнительном назначении эксенатида к терапии метформином. Данные двухлетних открытых исследований с продлением времени терапии показали, что снижение веса, достигаемое при терапии эксенатидом, сохраняется, и вес продолжает снижаться, что приводит к улучшению показателей риска со стороны сердечно-сосудистой системы (27).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭКСЕНАТИДОМ

При терапии эксенатидом отмечалась умеренная тошнота (33,2%) и рвота (15%). Частота встречаемости побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в группе терапии эксенатидом была выше по сравнению с группой терапии инсулином аспарт. Средние уровни частоты встречаемости побочных эффектов были аналогичными между группами терапии. Одним из преимуществ эксенатида при терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа является улучшение показателей контроля гликемии без сопутствующего развития гипогликемических состояний. По данным других авторов (28), терапия эксенатидом хорошо переносилась и не было выявлено тяжелых побочных эффектов, за исключением единственного случая развития тяжелой гипогликемии на фоне комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и метформином. Наиболее часто встречавшимся побочным эффектом также была тошнота (45-51%). Частота тошноты была наибольшей, когда доза эксенатида титровалась от 5 до 10 мкг в фазы инициации исследований, начиная от четвертой до восьмой недели при 30-недельных плацебо-контролируемых исследованиях. Частота встречаемости тошноты снижалась у пациентов по мере удлинения времени терапии эксенатидом. Эпизоды гипогликемии в этих исследованиях были обычно от легких до умеренных по своей интенсивности. Не отмечалось повышения частоты встречаемости гипогликемий у пациентов на терапии эксенатидом в сочета-

нии с метформином. Однако частота гипогликемий возрастала, когда одновременно назначали препараты сульфонилмочевины. В одном из трех плацебо-контролируемых исследований III фазы было отмечено, что снижение дозы препаратов сульфонилмочевины снижало частоту гипогликемий у пациентов, находившихся на терапии эксенатидом (26). В дополнение к вышеизложенному, данные аналогичного исследования показали, что исходный уровень HbA1c близкий к 7%, ассоциировался с более высокой частотой встречаемости гипогликемий. Низкие титры антител к эксенатиду и в некоторых случаях высокие титры антител к эксенатиду были выявлены у некоторых пациентов при терапии эксенатидом. Тем не менее, присутствие этих антител не обладало предопределяющим эффектом на показатели гликемического контроля или на частоту встречаемости побочных эффектов (29). Влияние терапии эксенатидом на вес пациентов также является неоспоримым преимуществом терапии. Возникали вопросы о том, что снижение веса у пациентов может быть обусловлено развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, но впоследствии было показано, что назначение эксенатида приводило к снижению веса вне зависимости от развития побочных эффектов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

В рисунке 2 приводятся основные эффекты эксенатида при сахарном диабете 2 типа.

Также инкретины, включая эксенатид, обладают потенциальными положительными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Эти эффекты обусловлены рядом важных факторов и приводятся ниже (по данным доклада Holst JJ на заседании EASD 2007 в Амстердаме):

- 1) рецепторы к ГПП-1 есть в сердце;
- 2) у мышей с нокаутированным рецептором ГПП-1 нарушена сократимость левого желудочка и отме-

В свете новых работ по успешному сочетанию с инсулинотерапией и по возможности замещения инсулина на эксенатид, можно рассматривать достаточно перспективной возможность постепенного замещения инсулина на эксенатид у ряда пациентов с неадекватным контролем сахарного диабета 2 типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

чается нарушение диастолической функции;

3) антигипертензивные эффекты ГПП-1 были выявлены у крыс Dahl с повышенной солевой чувствительностью;

4) ГПП-1 улучшает кардиальную функцию у собак с сердечной недостаточностью;

5) ГПП-1 защищает миокард крыс от ишемического/реперфузионного повреждения (а.и. является средством профилактики);

6) назначение ГПП-1 пациентам с острым инфарктом миокарда с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) равной 29% после ангиопластики улучшало ФВЛЖ до 39%;

7) ГПП-1 улучшает эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД 2 типа с ишемической болезнью сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику эксенатида дает клиницистам уникальное средство лечения популяций пациентов с недостаточным контролем гликемии. По современным оценкам только 36% пациентов достигают целевых показателей гликемии и гликированного гемоглобина. Помимо этого, приверженность терапии ограничивается развитием нежелательных побочных эффектов, таких как: увеличение веса и гипогликемии при терапии препаратами сульфонилмочевины и инсулинотерапии, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии метформинем и увеличение веса и периферические отеки при терапии тиазолидиндионами. С учетом этих эффектов, такие свойства эксенатида как влияние на постпрандиальную гипергликемию и показатель гликированного гемоглобина, а также отсутствие гипогликемий с одновременным снижением веса, приобретают большое значение в клинической практике. Можно также отметить, что терапия с дополнительным назначением миметиков инкретина для лечения сахарного диабета 2 типа является клинически оправданной и эффективной и обычно хорошо переносится па-

Фенотип сахарного диабета 2 типа

- Нарушение функции β -клеток
- Снижение массы β -клеток
- Гиперсекреция глюкагона
- Переедание, ожирение
- Макроангиопатии

Эффекты эксенатида

- \uparrow секреции и биосинтеза инсулина
- улучшение функции β -клеток
- регуляция других генов, необходимых для функционирования β -клеток (например, GLUT 2, глюкокиназа)
- \uparrow пролиферация /дифференциация β -клеток
- \downarrow апоптоза β -клеток, исследования на животных + in vitro
- \downarrow секреции глюкагона
- опорожнение желудка, \uparrow насыщения, \downarrow аппетита \rightarrow \downarrow приема пищи & потеря веса
- Преимущественные сердечно-сосудистые эффекты

Рисунок 2. Эксенатид: терапевтический потенциал при сахарном диабете 2 типа

Эксенатид LAR.

- Биodeградирующие полимерные микросферы для замедленного высвобождения
- Определяемые концентрации эксенатида в плазме в течение недель и месяцев после введения однократной дозы



Первоначальное выделение Длительное высвобождение

Kim et al. ADA 2006: 487-P

Рисунок 3. Технология длительного высвобождения

циентами. Миметики инкретинов становятся все более заметными в качестве средства эффективного улучшения контроля гликемии. К явным преимуществам такой терапии можно отнести улучшение показателей контроля гликемии, веса, функции β -клеток и снижение риска осложнений, обусловленных сахарным диабетом. Несомненно, что все эти преимущества будут активно изучаться в последующие годы, наряду с возможными отри-

цательными эффектами и осложнениями терапии.

В заключение хотелось бы сказать несколько слов о новой форме эксенатида продленного действия, которая может вводиться пациентам один раз в неделю. На рисунке 3 представлена схема технологии длительного высвобождения препарата, позволяющая применять его один раз в неделю с сохранением всех положительных свойств препарата, данные об этом уже

приводились в этой статье ранее.

Также считаем необходимым привести доводы известного профессора D. Matthews – одного из вдохновителей и главных исследователей UKPDS, которые были представлены в ходе его дебатов на EASD-2007 в Амстердаме по поводу того, смогут ли новые препараты – миметики инкретинов и ингибиторы ДПП-4 – заменить терапию другими препаратами при сахарном диабете 2 типа и согласимся с тем, что на данном этапе дополнительное назначение новых препаратов к проверенным старым препаратам лучше полного их замещения. Приведем доводы профессора D. Matthews без комментариев с нашей стороны:

- не было проведено долговременных исследований по изучению эффектов препаратов;

- не было исследований по изучению сердечно-сосудистых клинических исходов такой терапии;

- снижение веса при терапии – это хороший эффект в краткосрочной перспективе, но как обстоит дело в долгосрочной перспективе у этой группы пациентов – недостаточно известно;

- сахарный диабет 2 типа – гетерогенное заболевание и в ряде случаев пациентам показаны только препараты сульфонилмочевины.

Также добавим, что в свете новых работ по успешному сочетанию с инсулинотерапией и по возможно-

сти замещения инсулина на эксенатид, можно рассматривать достаточно перспективную возможность постепенного замещения инсулина на эксенатид у ряда пациентов с неадекватным контролем сахарного диабета 2 типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (23).

Таким образом, можно сказать, что необходимо проведение исследований по длительному изучению эффективности и безопасности препаратов, и в то же время в последние 10 лет прогресс в изучении сахарного диабета и создании новых, перспективных препаратов дают врачам и пациентам много прекрасных надежд на будущее. 

Список литературы:

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44: 1249 – 1258, 1995.
2. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C.: β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102 – 110, 2003.
3. 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* 352: 854 – 865, 1998.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837 – 853, 1998.
5. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R., the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 281: 2005 – 2012, 1999.
6. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, International Diabetes Federation, 2005.
7. Janka H.U., Plewe G., Riddle M.C., Klieber-Frisch C., Schweitzer M.A., Yki-Jarvinen H.: Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 254-259, 2005.
8. Raskin P., Allen E., Hollander P., Lewin A., Gabbay R.A., Hu P., Bode B., Garber A., the INITIATE Study Group: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28: 260 – 265, 2005.
9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S4 – S42, 2006.
10. Garber A.J.: Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 66: 31 – 49, 2006.
11. Keating G.M.: Exenatide. *Drugs* 65: 1681 – 1692, 2005.
12. Nielsen L.L., Young A.A., Parkes D.G.: Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 117: 77 – 88, 2004.
13. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widel M.H., Brodows R.G., the GWAA Study Group: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes; a randomized trial. *Ann Intern Med* 143: 559 – 569, 2005.
14. Nauck M.A., Duran S., Kim D., Johns D., Festa A., Trautmann M.: Effects of exenatide compared with twice-daily biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes using metformin and a sulphonylurea (Abstract). *Diabetes* 55 (Suppl. 1): A105, 2006.
15. Bhatia R., Viswanathan P., Chauduri A., Mohanty P., Bhatia M., Dandona P.: Exenatide causes weight loss and a reduction in the insulin dose along with an improvement in A1c in obese type 2 diabetes on insulin (Abstract). *Diabetes* 55 (Suppl. 1): A105, 2006.
16. Hood R.C.: Exenatide (EXE) use in T2DM with A1c \leq 7% (Abstract). *Diabetes* 55 (Suppl. 1): A 116, 2006.
17. Oyer D.S., Crawford R.S., Shah A., Bettenhausen S.: Exenatide in diabetic patients on insulin and TZDs (Abstract). *Diabetes* 55: A471 – 472, 2006.
18. Okerson T., Maggs D., Guan X., Bowlus C., Holocombre J., Wintle M., Nielsen L.: Exenatide improved markers of hepatic function over 3 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, vol. 50, suppl. 1, 0110: 2007.
19. Gedulin B., Zatkiewicz P., Smith P., Wilson J., Bhole D., Kendall D., Hargrove D., Parkes D., Contrasting actions of sitagliptin and exenatide on food intake, body weight, glucose stimulated insulin secretion and gastric emptying in rodents. *Diabetologia*, vol. 50, suppl. 1, 0576: 2007.
20. Parkes D., Landry J., Guss S., Coffey T., Laugero K.: Exenatide reverses hypertension in a rat model of metabolic syndrome. *Diabetologia*, vol. 50, suppl. 1, 0586: 2007.
21. Ionut V., Zheng D., Stefanovski D., Bergman R.N.: Exenatide reduces glycemia via a mechanism mediated by portal glucagon-like peptide-1 receptors but independent of islet hormones and intestinal motility. *Diabetologia*, vol. 50, suppl. 1, 0590: 2007.
22. MacConell I., Taylor K., Zhuang D., Kothare P., Mace K., Li W-I, Flanagan S., Fineman M.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide long-acting release after single- and multiple-dosing. *Diabetologia*, vol. 50, suppl. 1, 0849: 2007.
23. Davis S.N., Johns D., Maggs D., Xu H., Northrup J.H., Brodows R., Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with Type 2 Diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 30 (11):2767 – 2772, 2007.
24. Buse J.B., Henry R.R., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D., the Exenatide-113 Clinical Study Group: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:2628 – 2635, 2004.
25. 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 – 1100.
26. 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 sulphonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083 – 91.
27. Blonde L., Klein E.J., Han J., Zhang B., Mac S.M., Poon T.H., Taylor K.L., Trautman M.E., Kim D.D., Kendall D.M.: Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1c, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 8: 436 – 447, 2006.
28. Gallwitz B., Bachmann O., Incretin Mimetics and Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes, *Touch Briefings*, 2007, p.29 – 33.
29. Schrabel C.A., Fineberg S.E., Kim D.D. Immunogenicity of xenopeptide hormone therapies. *Peptides*, 2006, 27:1902 – 10.



VII Всероссийский конгресс «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ» 25 - 27 ноября 2008 г. Российская академия государственной службы при Президенте РФ, г. Москва, проспект Вернадского, 84

Организаторы Конгресса:

- АНО «Здоровье работающего населения России»;
- Совет Федерации Федерального Собрания РФ;
- Министерство здравоохранения и социального развития РФ;
- Российская академия медицинских наук;
- ГУ НИИ медицины труда РАМН;
- Общероссийская общественная организация «Здоровье работающего населения России»;
- Ассоциация промышленников горно-металлургического комплекса России;
- Федерация независимых профсоюзов России;
- Международный центр телемедицины.

Основные научные направления Конгресса:

- Сохранение здоровья работающего населения как один из стратегических приоритетов программы социально-экономического развития Российской Федерации;
- Основные направления реформирования системы управления охраной труда в современных условиях;
- Реализация корпоративных программ управления профессиональными рисками: российский и зарубежный опыт;
- Проблемы демографического развития и репродуктивного здоровья работающих;
- Совершенствование нормативно-правовой базы в сфере технического регулирования и санитарного надзора;
- Человек и производственная среда: новые технологии и материалы, средства индивидуальной и коллективной защиты, промышленная экология;
- Современные подходы в сфере медицинской, социальной и профессиональной реабилитации работников;
- Перспективы совершенствования отраслевой инновационной политики в российском здравоохранении;
- Развитие страховых принципов формирования расходов по сохранению здоровья работающих. Солидарная ответственность работников, работодателей, государства;
- Современные модели усиления мотивации работающих к ведению здорового образа жизни.



Основные разделы выставки:

- Медицинская техника и оборудование;
- Фармакология;
- Дезинфекционные и санитарные средства;
- Средства индивидуальной и коллективной защиты;
- Детекторы, измерители, сигнализация на производстве;
- Эргономика и организация рабочего места;
- Инвентарь и средства для поддержания чистоты;
- Спецодежда, спецобувь;
- Автоматизированные установки сигнализации и пожаротушения, огнетушащие вещества и механизмы тушения, средства обеспечения работ в чрезвычайных ситуациях;
- Технологии и оборудование для охраны окружающей среды;
- Очистительные приборы промышленного и бытового назначения;
- Очистка атмосферного воздуха и воды;
- Спортивные товары: оборудование, тренажеры, инвентарь, одежда, аксессуары.
- Курортология, реабилитация;
- Лечебное, диетическое питание, экологически чистые продукты;
- Медицинская информатизация;
- Инновации в медицине;
- Нормативно-техническая и правовая документация по теме Конгресса;
- Специализированная литература по профилю Конгресса.

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,
В.Д. САРГСЯН,
Н.Л. ВИННИЦКАЯ,

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины
Росмедтехнологий

Клиническое значение метаболических эффектов антигипертензивных препаратов

Еще в начале 90-х г. прошлого века на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в долгосрочной перспективе (1). В основу этого предположения лег мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности длительной терапии БАБ и диуретиков в плане предупреждения ССО (2).

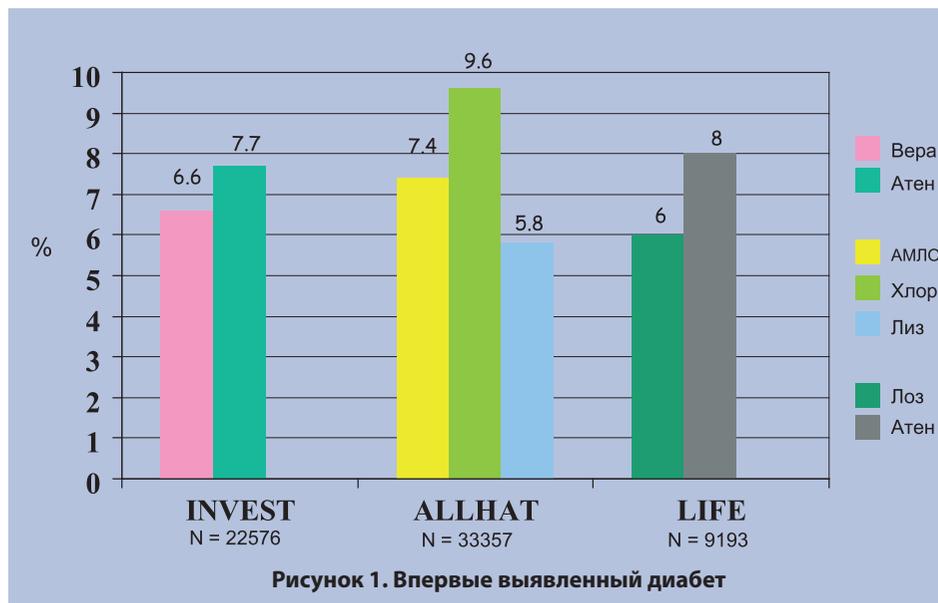
Как известно, БАБ и диуретики были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска ССО. С другой стороны, указанный мета-анализ показал, что реальное снижение риска ССО было значительно ниже ожидаемого (рассчитанного на основании снижения уровня АД). Особенно это касалось ИБС. В группе лечения БАБ и диуретиками частота риска развития ИБС оказалась всего лишь на 14-16% ниже, чем в группе плацебо. Учитывая то,

что ИБС является основным осложнением АГ, эффективность терапии БАБ и диуретиками была признана недостаточной. В числе основных причин этого явления рассматривались и отрицательные метаболические эффекты этих классов препаратов, которые могли нивелировать положительный эффект от снижения АД. К негативным эффектам БАБ и диуретиков относят усугубление инсулинорезистентности, ухудшение липидного профиля и снижение толерантности к глюкозе. Таким образом, если положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектом антигипертензивной терапии, то возрастает риск развития СД, а в долгосрочной перспективе – и ССО. Дальнейшие исследования показали, что другие классы препаратов – антагонисты кальция, иАПФ, АРА – являются, как минимум, метаболически нейтральными. Крупномасштабные международные многоцентровые исследования убедительно подтвердили правомочность метаболической теории. Частота развития СД 2 типа на фоне применения антагониста кальция – верапамила SR в

исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) (3), иАПФ – лизиноприла – в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) (4) и АРА – лозартана – в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) (5) была достоверно ниже, чем в группе получавших БАБ и диуретики (рисунк 1). Более того, в опубликованном в 2007 г. мета-анализе 22 исследований, который включал более чем 160000 пациентов, было установлено, что применение БАБ и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо. В этом же мета-анализе было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют иАПФ и АРА (6). В новых Европейских рекомендациях по лечению АГ появился раздел, озаглавленный «Риск развития сахарного диабета». Суть этого раздела сводится к тому, что при длительном лечении АГ необходимо выбирать метаболически нейтральные препараты, чтобы свести к минимуму риск развития СД. Особенно, это актуально для пациентов с метаболическим синдромом, у которых риск развития СД высокий, и самих больных с СД вследствие риска усугубления имеющихся метаболических нарушений. В этом плане подчеркивается необходимость осторожности при применении бета-блокаторов и диуретиков, особенно, при их сочетанном применении. Вместе с тем эксперты рекомендаций призывают к взвешенному подходу

Наиболее популярной в России является комбинация иАПФ и диуретика. Как показывают результаты исследования Пифагор, почти треть врачей в России отдает предпочтение сочетанию именно этих препаратов. Возможно, именно эти два класса препаратов обеспечивают контролирование практически всех механизмов повышения АД.

при использовании БАБ и диуретиков. Действительно, ряд БАБ, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, СД, ХОБЛ, периферический атеросклероз). Вместе с тем, современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при МС и СД (7). К числу таких БАБ относят, как известно, метопролол, небиволол, бисопролол. Что касается диуретиков, то при МС необходимо избегать назначения высоких доз тиазидных диуретиков из-за увеличения риска развития СД, как это было показано в крупномасштабных исследованиях. То же самое относится и к пациентам с АГ и СД, поскольку применение высоких доз диуретиков может повысить риск развития сосудистых осложнений. В этой связи в Европейских рекомендациях особо отмечается роль использования метаболически нейтрального индапамида. Учет метаболических эффектов антигипертензивной терапии особенно актуален при комбинированной терапии, поскольку добиться целевого уровня АД в большинстве случаев возможно на фоне комбинированной терапии препаратами с различным механизмом действия, особенно в группах больных с высоким риском, которые реально наблюдаются у практических врачей. Это вполне естественно, поскольку один класс препаратов не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения АД: активность СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объем-зависимые механизмы. Существуют различные комбинации антигипертензивных средств. Согласно Российским национальным рекомендациям по АГ, среди комбинаций двух препаратов эффективными и безопасными считаются: диуретик + БАБ; диуретик + иАПФ, диуретик + АРА; антагонист каль-



ция дигидропиридинового ряда + БАБ; антагонист кальция + иАПФ, антагонист кальция + диуретик; α -адреноблокатор + БАБ; препарат центрального действия + диуретик (8). Возможны также комбинации иАПФ, антагониста кальция, АРА и диуретика с агонистом I_1 имидазолиновых рецепторов. Следует отметить, что в последних Европейских рекомендациях 2007 года по АГ сказано о необходимости ограничения некогда популярной комбинации диуретика и БАБ. В рекомендациях отмечается, что совместное применение двух указанных классов препаратов значительно увеличивает риск развития СД.

Наиболее популярной в России является комбинация иАПФ и диуретика. Как показывают результаты исследования Пифагор, почти треть врачей в России отдает предпочтение сочетанию именно этих препаратов (9). Возможно, именно эти два класса препаратов обеспечивают контролирование практически всех механизмов повышения АД. Очень широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, которые значительно повышают приверженность пациентов к терапии АГ. Среди фиксированных комбина-

ций с успехом используются Нолипрел и Нолипрел-форте (2-4 мг периндоприла и 0,625-1,5 мг индапамида), Ко-ренитек (20 мг эналаприла и 12,5 мг гипотиазида), Тарка (180 мг изоптина СР и 2 мг трандолаприла). Вместе с тем фиксированные комбинации препаратов ограничивают возможности

Компоненты Энзика являются метаболически благоприятными. Эналаприл, как иАПФ, по определению является как минимум метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5-2,5 мг в сутки) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но также является метаболически нейтральным.

титрования доз при необходимости как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В связи с этим важное значение имеет появление первой нефиксированной комбинации Энзика, содержащей два препарата в одном блистере – эналаприл и индапамид. Этот препарат своим появлением обязан проекту ЭПИГРАФ, который был осуществлен под эгидой Все-

Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом у больных со стабильной АГ

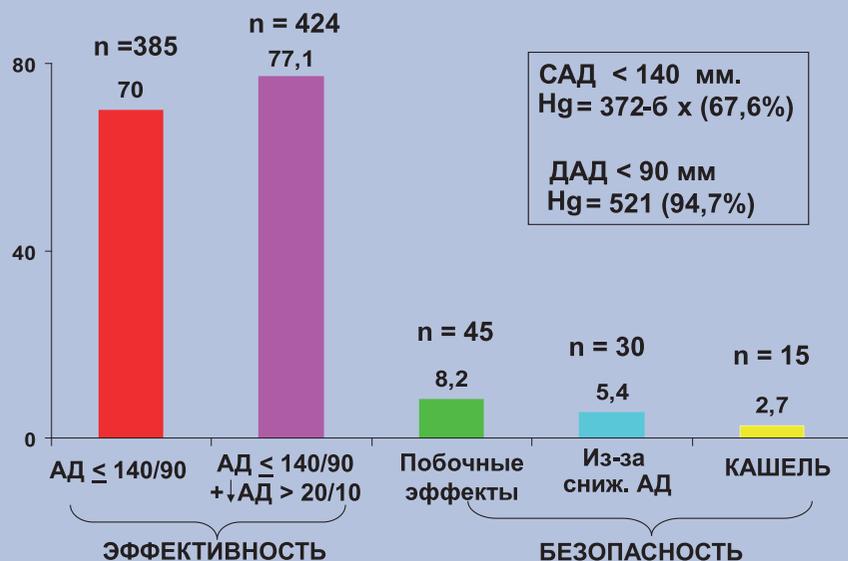


Рисунок 2. Основные результаты исследования ЭПИГРАФ

российского научного общества кардиологов (координатор – академик РАН Ю.Н. Беленков). Проект состоял из двух многоцентровых исследований: ЭПИГРАФ-1 и ЭПИГРАФ-2.

В открытом исследовании ЭПИГРАФ-1 принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России (10). Всего в исследование было включено 550 больных с АГ II-III степени (исходное систолическое АД > 160 мм рт. ст.), причем среди них были пациенты не только с эссенциальной, но и с симптоматической АГ. Особенностью данного исследования явилось то, что уже в начале лечения больным назначалась комбинация эналаприла и индапамида. Причем, если доза индапамида была посто-

янной – 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня АД. Вместе с тем, врачи имели возможность коррекции доз эналаприла в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 4 недель. В результате лечения больных АГ дифференцированными дозами эналаприла и индапамида удалось добиться существенного снижения как систолического, так и диастолического АД. При этом у 70% пациентов удалось достичь целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.). Процент пациентов, в целом отреагировавшим на лечение (снижение систолического и диастолического АД – 20/10 мм рт. ст.), составил 77,1%. Побочные реакции были отмечены лишь у 8,2% больных. Только у

2,7% пациентов отмечался кашель (рисунок 2). Главный вывод исследования состоял в том, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависят от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ или вторичная АГ почечного генеза). Особенно следует обратить внимание на последнее обстоятельство в связи с укоренившимся мнением о том, что эффективность антигипертензивной терапии у больных симптоматической АГ снижается. Особенно предпочтительным сочетанием эналаприла с индапамидом было у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной. Результаты исследования ЭПИГРАФ-1 позволили отработать наиболее эффективные дозы эналаприла и индапамида для больных АГ различной степени, что стало основой для создания 3 видов препарата Энзикс: Энзикс – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) для больных АГ I степени; Энзикс-Дуо – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных АГ II степени; Энзикс-Дуо Форте – 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 20 мг эналаприла (вечером).

Эффективность и безопасность Энзикса оценивалась в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным, рандомизированным многоцентровым, включавшим 9 центров в России и 1 центр в Сербии (11). Всего в исследование было включено 313 больных, которые были рандомизированы в две группы. В группу Энзикса вошли 211 пациентов, в группу контроля – 102 больных. В контрольной группе проводилось лечение другими классами антигипертензивных препаратов (кроме иАПФ и диуретиков).

Данное исследование также подтвердило высокую эффективность сочетания эналаприла и индапамида. В группе пациентов, получавших Энзикс, 72,5% пациента достигли целевого уровня АД. Таким обра-

Фиксированные комбинации препаратов ограничивают возможности титрования доз при необходимости, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В связи с этим важное значение имеет появление первой нефиксированной комбинации Энзикс, содержащий два препарата в одном блистере – эналаприл и индапамид.



Энвикс®

Эналаприл
Индапамид



ПН016087/О1 ПН016091/О1 ПН016102/О1



- Стойкий антигипертензивный эффект в течение суток
- Высокий комплаенс терапии
- Безопасность для больных сахарным диабетом и нефропатией
- Хорошая переносимость
- Улучшение прогноза и повышение качества жизни

 **Hemofarm**

Ул.Трифоновская 45 Б.
тел.: (495) 221-70-40 факс.: (495) 221-70-46
www.hemofarm.ru

Раннее начало лечения больных с АГ I-II степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Помимо всего прочего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

зом, раннее начало лечения больных с АГ I-II степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Помимо всего прочего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

Очень важно, что компоненты Энзикса являются метаболически благоприятными. Эналаприл, как иАПФ, по определению является как минимум метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5-2,5 мг в сутки) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но и также является метаболически нейтральным. Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном (12) и липидном профиле

(13). Особенно убедительное свидетельство метаболической нейтральности индапамида получено в результате проведения мета-анализа трех исследований, включивших в общей сложности 1195 пациентов. По итогам лечения ретардной формой индапамида в течение 9-12 месяцев влияния на углеводный и липидный профиль, а также уровень мочевой кислоты выявлено не было (14).

Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простагландина E₂ в почках и простаглицлина в эндотелии (15). Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками, прямое дей-

ствие на сосуды, влияет на ЭФ. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение (16). Более того, в исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (17).

Таким образом, благодаря проекту ЭПИГРАФ была создана новая форма комбинированного препарата – нефиксированная комбинация Энзикс, которая позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов. Присутствие двух антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере безусловно будет способствовать повышению приверженности к лечению. Три различные дозировки Энзикса будут способствовать адекватному подбору нефиксированной комбинации в различных клинических ситуациях, связанных с различными степенями повышения АД. Очень важно, что присутствие метаболически благоприятных компонентов Энзикса гарантирует безопасность их применения у такой важной категории пациентов, как метаболический синдром и сахарный диабет.



Список литературы:

- Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press, 1994, London.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet. – 1990, 335; 827 – 838.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA December 3, 2003; № 21 (Vol 290): 2805 – 16.
- The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA – 2002; 288: 2981 – 97.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. – 2002, 359: 995 – 1003.
- Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. – 2007; 369: 210 – 207.
- 2007 Guidelines for the management of Arterial hypertension; Journal of Hypertension. – 2007, 25: 1105 – 1187.
- Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3 (3) ч.1, 2004 стр. 105 – 120.
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России. Качественная клиническая практика, 2004: № 1:17 – 27.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // Сердце. – 2005. – Т. 2. – № 4. – С. 3 – 7.
- Беленков О.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприли и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // Сердце. – 2005. – Т. 4. № 5. – С. 277 – 286.
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A. et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. Am J Cardiol. – 1990, 65:67 – 71.
- Harrower ADB, McFarlane G., Donnelly T. et al. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. Hypertension 1985, 7 (Suppl. II): 161 – 63.
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety. – 2001; 24: 1155 – 65.
- Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. Am J Med.1988; 84 (Suppl. IB):10 – 14.
- Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Related effects of indapamide on endothelium – dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. Am J Cardiol 1990; 65: H 6 – 10.
- Gosse P.H., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus Enalapril 20 mg: LIVE study. J Hipertens. – 2000; 18: 1465 – 75.



Медицинские проекты - взгляд в будущее



**ОБЩЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ
«МЕДИЦИНА ЗА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»**

QUALITY LIFE SYSTEM GmbH

**Международная Медицинская Ассамблея
«Новые технологии и качество жизни в здравоохранении»
ежегодно: март; сентябрь (страны Европейского Союза)**

- Новые высокие технологии в здравоохранении;
- Организация здравоохранения и качество медицинской помощи;
- Актуальные вопросы организации медицинского страхования.

Ресурсный Интернет-Центр «Мир Качества жизни» www.woql.ru

- Бюро бесплатных медицинских консультаций по организации диагностики, лечения и реабилитации за рубежом и в РФ
- Каталог изделий, предметов и средств медицинского и профилактического назначения
- Агентство международных путешествий

**Выездные научно-практические семинары «Опыт работы клиник Западной Европы»
Индивидуальные стажировки в университетских клиниках Германии и Австрии**

Организация и проведение Форумов, Конгрессов, Конференций, Школ, Круглых столов

**Издание научной литературы и научно-практических журналов:
«Паллиативная медицина и реабилитация», «Медицина и качество жизни»,
«Диагностика в клинической медицине»**

www.qls-gmbh.de

www.moql.ru

**Тел. 8-10-49-40-374-295-90
Многоканальный телефон
на русском языке**

**Тел.: (495) 229-87-78
Многоканальный телефон
Факс: (495) 229-87-79**

Глюкофаж – препарат выбора при манифестации сахарного диабета типа 2

А.Н. ОРАНСКАЯ,
К.М.Н.,
МГМСУ

Сахарный диабет является хроническим, широко распространенным заболеванием с тенденцией к неуклонному росту количества больных во всем мире (1). В настоящее время численность пациентов, страдающих данной патологией, приближается к 200 млн человек. По данным эпидемиологических прогнозов, с каждым годом ожидается увеличение количества больных СД, которое к 2010 г. достигнет 225 млн, а к 2025 г. – 300 млн человек (2, 3, 4).

Основная часть пациентов – это пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Необходимо учитывать, что очень часто манифестация СД 2, а точнее момент постановки диагноза, приходится на период проявления первых осложнений данного заболевания. Отсутствие яркой клинической картины вначале, а как следствие и жалоб у пациента, позволяет длительное время предполагать отсутствие заболевания. В связи с этим не удивительно, что практическая распространенность СД 2 в 2-3 раза выше, чем статистическая (5).

Проведенное в 1998 г. в США исследование (NHANES III) показывает, что распространенность не диагностированного СД 2 среди населения в среднем составляет 2,7%, причем, среди женщин в возрасте 50-59 лет она составляет 5,8%, а у мужчин этой же возрастной группы – 3,3% (6). В исследовании под руководством Dunstan D.W. было показано, что у 8% пациентов имел место ранее не диагностированный

СД 2 типа, а у 1,5-7,3% лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) развивается СД 2 типа (7).

Чем выше уровень тощачковой гликемии, тем больше риск развития СД 2 типа, т.к. стойкий уровень гликемии натощак 5,6 ммоль/л и более повышает риск перехода НТГ в СД 2 типа в 3,3 раза. Глюкозотоксичность является одним из ведущих факторов образования и развития диабетических осложнений. Достоверно доказано, что пациенты, имеющие нарушения углеводного обмена, так же часто имеют осложнения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, как и пациенты, страдающие СД 2 типа. Большинство пациентов, к моменту постановки диагноза СД 2 типа нуждаются в лечении данных осложнений (1, 2). Именно осложнения приводят к потере трудоспособности, инвалидизации и ранней смерти данных пациентов.

Сахарный диабет ускоряет развитие атеросклероза (АС), возникновение которого часто предшествует диагностике гипергликемии и постановке диагноза СД 2 типа (8-10). У больных СД 2 типа 60-75% смертельных исходов вызваны коронарным атеросклерозом, что в 3 раза выше, чем среди людей того же возраста, не страдающих диабетом (1, 2). Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 типа в 2-4 раза выше, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием, риск инфаркта миокарда – в 6-10 раз выше, а инсультов – в 4-7 раз, причем у женщин он выше, чем у мужчин. Причиной

смерти почти 50% больных СД 2 типа служит острый инфаркт миокарда (11). Необходимо отметить, что от 40 до 80% больных СД 2 страдают артериальной гипертензией (АГ) (12, 13), причем даже небольшое повышение артериального давления (АД) у этих пациентов значительно повышает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений (14). Так, повышение АД на каждые 10 мм рт. ст. сопряжено с увеличением смертности на 15%, повышением частоты инфаркта миокарда – на 11%, инсульта – на 19% и застойной сердечной недостаточности – на 12% (15).

Необходимо отметить, что сахарный диабет 2 типа практически всегда ассоциирован с ожирением. Практически 90% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа страдают ожирением или имеют избыточную массу тела, причем чаще всего это распределение жира по абдоминальному типу или сочетанное ожирение (гиноидное и андроидное). Известно, что жировая ткань при абдоминальном ожирении представлена большими инсулинрезистентными адипоцитами, а жировая ткань в области бедер – малыми инсулинчувствительными адипоцитами. Между инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением формируется «замкнутый порочный» круг, одним из звеньев которого является гиперинсулинемия. Белая жировая ткань синтезирует лептин, гормон жировой ткани. Секреция лептина прямо пропорциональна объему жировой массы. Уровень

лептина повышен при ожирении (16). Основные его эффекты – это блокирование активности фосфоэнолпируваткарбоксилазы в печени, что приводит к снижению скорости глюконеогенеза; подавляет транспорт глюкозы в самой жировой ткани; фосфорилирование тирозина, который является субстратом инсулинового рецептора, – в мышечной ткани. Отмечена четкая положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Чем больше выражено висцеральное ожирение, тем больше будет выражена инсулинорезистентность. При сравнении секреции инсулина у пациентов с нормальной массой тела и пациентов с ожирением, выявлено, что уровень секреции инсулина повышен при избытке веса. Чем больше избыток массы тела пациента, тем больше выражена инсулинорезистентность и тем больше уровень секретируемого инсулина (17).

Таким образом, можно сказать, что абдоминальное ожирение является одним из ключевых факторов, приводящих к развитию сахарного диабета 2 типа. При снижении массы тела удается достичь целевых значений гликемии у лиц с выявленным нарушением толерантности к глюкозе, а также замедлить прогрессирование или предотвратить развитие осложнений при сахарном диабете 2 типа. Достоверно известно, что при снижении массы тела отмечается улучшение чувствительности к инсулину, улучшение (иногда нормализация) липидного профиля, снижение артериального давления, маркеров воспаления и тромбообразования (18). Вышеперечисленные изменения начинают проявляться уже при снижении веса на 5-10% от исходной массы тела. Необходимо отметить, что чем медленнее происходит снижение веса, тем более стойким будет эффект. Естественно, медленно не означает долго.

Существует множество факторов, влияющих на выбор препарата для лечения. Безусловно, на первом месте стоит эффективность, безо-

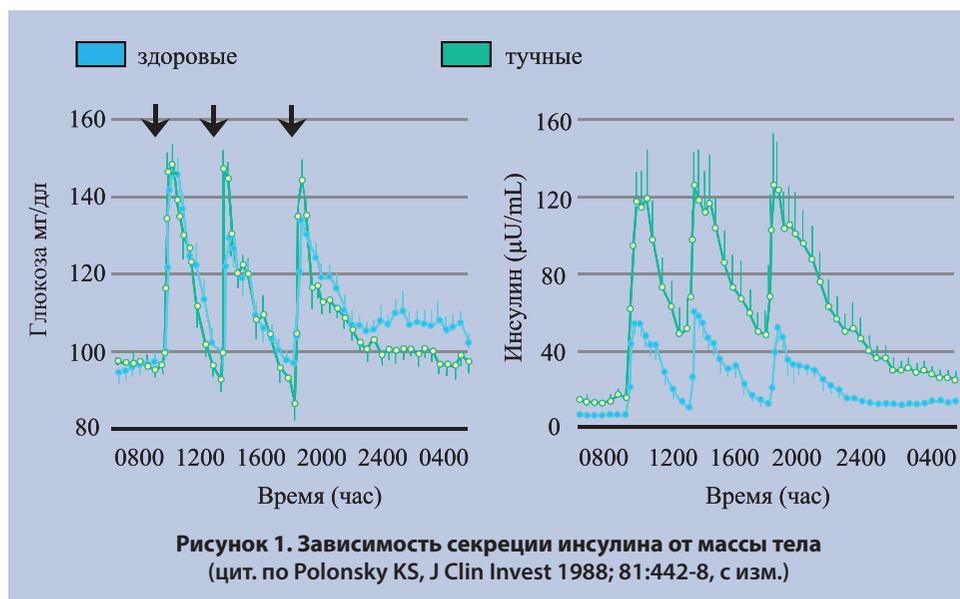


Рисунок 1. Зависимость секреции инсулина от массы тела
(цит. по Polonsky KS, J Clin Invest 1988; 81:442-8, с изм.)

пасность и сочетаемость с другими препаратами. Необходимо четко понимать, что организм состоит из множества органов и систем и чаще всего пациенты, страдающие СД 2 типа, нуждаются в терапии сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ХОБЛ, ожирение и другие), поэтому необходимо учитывать возможность сочетать препараты между собой. Самым распространенным из побочных эффектов, при применении препаратов для коррекции гликемии, является развитие гипогликемических состояний. Частота их развития будет являться одним из факторов, определяющих приверженность пациентов к данной терапии. Большинство больных СД 2 типа – это люди старшей возрастной группы, для которых необходимо учитывать простоту и удобство в применении препарата.

Факторы, влияющие на выбор препарата для лечения сахарного диабета 2 типа:

- эффективность;
- побочные эффекты;
- частота гипогликемических эпизодов;
- сопутствующие заболевания;
- наличие ожирения;
- наличие дислипидемии;
- сопутствующая терапия другими препаратами;
- возраст пациента;

- простота и удобство применения.

При выборе патогенетической терапии на фоне манифестации СД 2 типа ключевым фактором является определение патогенетического механизма развития СД, который преобладает у данного пациента, – нарушение секреции инсулина или инсулинорезистентность. У большинства больных с впервые выявленным СД 2 типа наблюдается избыточная масса тела, развивающаяся в рамках метаболического синдрома, которая при срыве компенсационных механизмов приводит к развитию стойкой инсулинорезистентности и клиническому проявлению гипергликемии. Особо следует отметить постпрандиальный уровень гликемии, который существенно повышен у пациентов с СД 2 типа, страдающих ожирением.

В связи с этим у больных СД 2 типа приобретают актуальность пероральные сахароснижающие препараты, которые повышают чувствительность тканей организма к инсулину и подавляют тощачный (ночной) выброс гликогена печенью. К этим препаратам относятся бигуаниды, из которых для применения при СД 2 типа на фармацевтическом рынке России рекомендован только метформин. Основное внимание мы уделим ши-

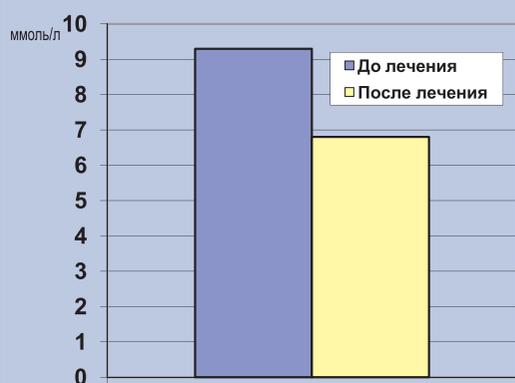


Рисунок 2. Анализ эффективности: уровень глюкозы плазмы крови натощак до и после лечения Глюкофажем (N = 1065, p = 0,0000196)

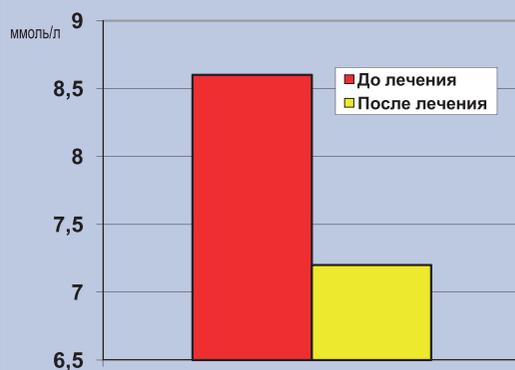


Рисунок 3. Анализ эффективности: уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c%) до и после лечения Глюкофажем (N = 524, p = 0,0000149)

роко известному оригинальному метформину – препарату Глюкофаж (производитель «Мерк-Сантэ», Франция, в России представлен компанией «Никомед»).

Механизм антигипергликемического действия метформина включает в себя снижение продукции глюкозы печенью, а также уменьшение продукции свободных жирных кислот (СЖК), ускорение окисления жира и частично – усиление периферического захвата глюкозы (2, 20). Основной эффект проявляется на уровне печени, хотя периферическое действие метформина на мышечную и жировую ткань оказывает свое позитивное воздействие на уровень гликемии. Препар

ат увеличивает синтез гликогена в печени за счет усиления кровотока в печени и ускорения процесса превращения глюкозы в гликоген (19, 21), с другой стороны, способствует подавлению глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол и некоторых аминокислот, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. Метформин тормозит поступление перечисленных выше субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирует его ключевые ферменты (пируваткарбоксилазу, фруктозо-1,6-бисфосфатазу и глюкозо-6-фосфатазу). При оценке безопасности действия метформина выявлено повышение уровня печеночных трансаминаз у ряда пациентов. В основном данный эффект наблюдался у лиц, регулярно употреблявших большие дозы алкоголя и/или имеющих разные стадии печеночной недостаточности. Рекомендован контроль ферментов печени перед назначением препаратов метформина.

Препараты метформина усиливают утилизацию глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению чувствительности этих тканей к инсулину на 18-50% (22). В ходе плацебо-контролируемых исследований показано, что инсулинзависимое поглощение глюкозы повышается на 20-30% под влиянием метформина. Достоверно показано снижение уровня тощачковой глюкозы в плазме крови при применении препарата Глюкофаж пациентами с СД 2 типа на 2,5 ммоль/л.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что метформин снижает HbA1c на 0,6-2,4% (23). Данный критерий был оценен для препарата Глюкофаж при проведении ретроспективного анализа историй болезни пациентов, находившихся 3 месяца на терапии данным представителем метформина.

Одновременно метформин оказывает влияние на всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), с одной стороны, замедляя ее скорость, с другой – значитель-

но повышая утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз как в состоянии насыщения, так и натощак. Именно этим обусловлен один из побочных эффектов (ПЭ) данной группы препаратов – диспепсия. Выраженность данного ПЭ колеблется от 65 до 97%. В проведенном ретроспективном анализе эффективности и безопасности применения бигуанидов (метформина) в фармакотерапии сахарного диабета 2 типа показано, что диспепсия развивалась у 81% пациентов, принимавших Глюкофаж. Данный эффект, вероятно, связан с накоплением препарата в слизистой кишечника и локальным повышением выработки лактата. Расстройства со стороны ЖКТ чаще всего развиваются при назначении препарата с дозы 2000 мг и отсутствии титрации. В связи с чем, рекомендуется начинать назначение препарата с минимальной дозы и постепенно наращивать ее до необходимой. Это позволяет нивелировать данный побочный эффект.

Большинство пациентов, принимавших Глюкофаж, отметили снижение аппетита, что приводило к значимому уменьшению объема употребляемой пищи и, как следствие, способствовало уменьшению постпрандиальной гликемии (22, 24). В ходе длительной терапии метформин у тучных пациентов с СД 2 типа часто наблюдается уменьшение веса тела или отсутствует его увеличение. Увеличение массы тела является одним из наиболее частых побочных эффектов терапии препаратами – производными сульфонилмочевины или инсулином (24).

Следует отметить отсутствие прямого влияния препаратов метформина на секрецию инсулина, что позволяет сохранять функциональную активность β-клеток, снижение глюкозотоксичности и липотоксичности (8). Метформин, за счет снижения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину, изменяет фармакодинамику инсулина, приводя, таким образом, к снижению базального уровня ин-





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.glucophage.ru
www.nycomed.ru



**Доказанное
кардиопротективное
действие**



сулина в сыворотке крови на фоне уменьшения инсулинорезистентности. Глюкофаж способствует коррекции нарушенной секреции инсулина и улучшению чувствительности тканей к нему.

Препараты данной группы не вызывают гипогликемии, поэтому возможен их прием пациентами, страдающими нарушением толерантности к глюкозе и ожирением. Следует отметить гиполлипидемическое и антиатерогенное действие метформина. Препарат способен снижать на 10-30% окисление СЖК, таким образом корректируя нарушенную секрецию инсулина. Повышенная концентрация СЖК в печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза, в скелетных мышцах подавляет активность пируватдегидрогеназы, нарушает транспорт и фосфорилирование глюкозы (25), в б-клетках оказывает липотоксическое действие. Метформин снижает окисление СЖК, усиливает их реэстерификацию и подавляет липолиз в жировой ткани (26), снижает концентрацию триглицеридов (на 10-20%) и, как следствие, снижает печеночный синтез и повышает клиренс ЛПОНП (22-24), таким образом приводя к уменьшению отложения жира в этом органе.

В многоцентровом рандомизированном исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, 1998) показано, что применение метформина позволило достоверно снизить риск сосудистых осложнений на 40%. Применение препаратов метформина позволяет замед-

лить прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений (22, 23), снизить риск образования тромбов за счет торможения агрегации тромбоцитов (1, 23), улучшить процессы фибринолиза за счет снижением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), инактивирующего тканевой активатор плазминогена. У пациентов пожилого возраста применение метформина не влияло на депрессию интервала QT, что уменьшает риск развития аритмии и внезапной сердечной смерти (27). Большинство пациентов, страдающих НТГ или СД типа 2, имеют выраженное отклонение массы тела в сторону увеличения, поэтому проведен ряд исследований влияния препаратов метформина на вес. Выявлено, что метформин способствует уменьшению массы висцерального жира, адипоциты которого продуцируют больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки (28).

Метформин тормозит окислительное гликозилирование белков и ряд клеточных окислительных реакций (25), нормализует цикл сокращения/расслабления артериол, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и тормозит процессы неоангиогенеза, восстанавливает функции пейсмекерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность (23), воздействует на ранние стадии развития атеросклероза, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды (22, 23). В ряде экспериментальных

и клинических исследований было выявлено прямое благоприятное воздействие Глюкофажа на микроциркуляцию и функцию эндотелия (25, 28).

Таким образом, можно сказать, что препараты данной группы обладают многоплановым действием, включающим в себя не только антигипергликемизирующий эффект, но и антиатеросклеротическое, антиоксидантное, вазопротективное действие. Именно эти характеристики важны при назначении препарата Глюкофаж пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе, что можно расценивать как профилактику развития СД 2 типа (11). Согласно выводам UKPDS, терапия метформином тучных пациентов позволяет снизить риск всех диабетических осложнений.

Выводы UKPDS по терапии метформином у тучных пациентов:

– наиболее эффективными для достижения компенсации углеводного обмена признаны метформин, глибенкламид, хлорпропамид и инсулин;

– терапия метформином у тучных лиц снижает риск всех диабетических осложнений:

- сосудистых осложнений на 32%;
- смертность от диабета на 42%;
- общую смертность на 36%;
- инфаркты миокарда на 39%.

Необходимо отметить, что риск развития гипогликемии на фоне приема препарата Глюкофаж практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует секрецию инсулина б-клетками (22).

В отличие от классических бигуанидов, Глюкофаж практически безопасен и редко приводит к развитию лактацидоза. Этот факт объясняется особенностями его строения (препарат является диметилбигуанидом). Метформины имеют две метильные группы в положении N1, что препятствует образованию циклической структуры, а отсутствие длинных гидрофобных боковых цепей ограничивает способность к связыванию с клеточной мембраной и активное накопление внутри клетки. Именно эти особенности химического строения обеспечива-

Метформин тормозит окислительное гликозилирование белков и ряд клеточных окислительных реакций, нормализует цикл сокращения/расслабления артериол, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и тормозит процессы неоангиогенеза, восстанавливает функции пейсмекерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность, воздействует на ранние стадии развития атеросклероза, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды. В ряде экспериментальных и клинических исследований было выявлено прямое благоприятное воздействие Глюкофажа на микроциркуляцию и функцию эндотелия.

ют низкую частоту развития лактацидоза. Факторами формирования последнего являются: выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, гипоксия, алкогольная интоксикация. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости отмены препарата при приеме алкоголя. При сочетании алкоголя и препаратов метформина может развиваться покраснение лица, проходящее самостоятельно. Длительность приема и дозировка Глюкофаж не влияют на частоту формирования лактацидоза.

Препарат абсорбируется из желудочно-кишечного тракта практически полностью, подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится из организма почками (90% препарата в неизменном виде – в течение 16-18 ч.). Период полувыведения составляет 9-12

часов. При почечной недостаточности скорость выведения метформина снижается пропорционально уменьшению клиренса креатинина и возрастает риск кумуляции препарата и развития лактацидоза. Именно этим обусловлена необходимость титрации дозы препарата у пожилых пациентов и при развитии почечной недостаточности.

Учитывая активное тормозящее влияние Глюкофаж на глюконеогенез, рекомендуем назначать прием препарата на ночь для адекватной коррекции гликемии в ночные часы. При недостаточности эффекта необходимо добавить прием в утреннее время. Суточная дозировка может составлять до 3000 мг. По результатам проведенного анализа дозозависимого эффекта Глюкофаж на уровень гликемии и гликированного гемоглобина, Garber A. отме-

тил, что максимально эффективной является доза в 2000 мг (29). При отсутствии достижения целевых значений уровня гликемии необходимо добавить препараты сульфонилмочевины или секретогоги. Глюкофаж необходимо добавлять к инсулинотерапии у тучных пациентов. Важно отметить, что Глюкофаж является единственным препаратом, показанным к применению в детской практике начиная с 10-летнего возраста.

В заключение необходимо выделить, что Глюкофаж является препаратом выбора для начала терапии у пациентов с избыточным весом и нарушенной толерантностью к глюкозе, а так же обязательным препаратом в комбинации с любым сахароснижающим препаратом у пациентов с СД 2 типа с избыточной массой тела. 

Список литературы:

- Gregori F., Ambrosi F., Manfredi S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // *Diabet. Med.* – 1999; 16(12): 1016 – 24.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). // *Lancet.* – 1998; 352: 854–65.
- Zimmet P.Z., Alberti K.G.M. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. // *Lancet.* – 1997; 350 (suppl.1): S1 – S4.
- King H., Aubert R., Herman W. Global burden of diabetes 1995–2025. // *Diabetes Care.* – 1998; 21: 1414 – 31.
- Дедов И.И., Суцзов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология сахарного диабета. // Сахарный диабет. Руководство для врачей. Под ред. Дедов И.И., Шестаковой М.В. Универсум Паблицинг. М., 2003; 75 – 93.
- Harris M., Goldstein D., Flegal K. et al. Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in US Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994. *Diabetes Care.* 1998; 21: 518 – 24.
- Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A., et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. // *Diabetes Care.* – 2002; 25: 829 – 34.
- Abraria C., Duckworth W., McCarren M. et al. Design of cooperative study on glycaemic control and complication in diabetes mellitus type 2 Veterans Affairs Diabetes Trial // *J. Diabetes Complications.* – 2003; 17: 314 – 322.
- McFarlane S.J., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001; 86: 713 – 8.
- Zimmet P.Z., Alberti K.G.M. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. // *Lancet.* – 1997; 350 (suppl.1): S1 – S4.
- Haffner S., Lehto S., Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. // *N. Engl. J. Med.* – 1998; 339: 229 – 34.
- Hypertension in Diabetes Study: part I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. // *J. Hypertens.* – 1993; 11(3): 309 – 17.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). // *Arch. Int. Med.* – 1997. – 157: 2413 – 46.
- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. // *BMJ.* – 2000; 321: 412 – 9.
- Campbell J.D., Paul R.J. The nature of fuel provision for the Na⁺, K⁺- ATPase in porcine vascular smooth muscle. // *J. Physiol.* – 1992; 447: 67 – 82.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 292 – 5.
- Polonsky K.S., Given B.D., Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. // *J. Clin. Invest.* – 1988; 81: 442 – 8.
- Despres J.-P., Lemieux I., Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. // *Br. Med. J.* – 2001; 332: 716 – 20.
- Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. // *Diabetes Metabolism.* – 2003; 29: 6528 – 6535.
- Johnson J., Simpson S., Majumdar S., Toth E. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* – 2002; 25: 2244 – 8.
- Charles A., Vague P., Morange P. et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIG-PROI Study. // *Diabetes Care.* – 1998; 11: 1967 – 72.
- Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. // *Diabetes Rev.* – 1998; 6: 89 – 131.
- Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med.* – 1997; 102: 99 – 110.
- Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. // М.: Мед.практика, 2000. – 126 с.
- Musi N, Hirshman MF, Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. // *Diabetes.* – 2002; 51: 2074 – 81.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. // *Diabetes.* – 2001; 49(5): 735 – 740.
- Najeed S.A., Khan I.A., Molnar J., Somberg J.C. Differential of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion a potential adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel effect. // *Am. J. Cardiol.* – 2002; 90(10): 1103 – 6.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care.* – 1993; 16 (4): 621 – 9.
- Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. // *Am. J. Med.* – 1997; 103: 491 – 7.

О.Р. ГРИГОРЯН,
Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологий

Гормональная заместительная терапия у женщин с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в период пери- и постменопаузы

По данным ВОЗ, в 2002 г. во всем мире насчитывалось около 150 млн человек, больных сахарным диабетом (СД). По современным эпидемиологическим прогнозам, к 2025 г. ожидается удвоение этой цифры. При этом среди больных СД около 60% приходится на женщин старшей возрастной группы, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

Статистические данные показывают, что избыточным весом страдает 61% населения в США, 54% – в России, 51% – в Великобритании и 50% – в Германии (Иловайская И.А., 2005). Ожирение приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, рака молочной железы, колоректального рака и сахарного диабета 2 типа.

Современные достижения в области диагностики, лечения и профилактики СД позволили максимально отдалить сроки появления и прогрессирования сосудистых осложнений основного заболевания, тем самым, увеличивая продолжительность жизни женщины. При этом у женщин с СД как с нормальной массой тела, так и ожирением стало возможным использование гормональной заместительной терапии (ГЗТ) с целью коррекции ранних и средневременных проявлений климактерического синдрома.

Общеизвестно, что в период постменопаузы выявляется достаточно высокая распространенность СД 2 типа и ожирения. У женщин старшей возрастной группы с низкой

чувствительностью к инсулину (инсулинорезистентностью) и сниженной утилизацией глюкозы риск развития сахарного диабета 2 типа или НТГ составляет до 80%. При этом частота встречаемости СД 2 типа у женщин в возрасте 60-70 лет составляет ~ 10-20% в сравнении с 3-5% в возрасте 40-50 лет (15, 16).

Понимание мультиорганный патологии сахарного диабета и ожирения у женщин в климактерии имеет большое клиническое значение, связанное с использованием ГЗТ, оказывающей при определенных ситуациях самостоятельное положительное влияние на течение основного заболевания, даже на фоне применения современных сахароснижающих препаратов и препаратов инсулина.

Особенности течения климактерического синдрома у женщин с СД 2 типа и ожирением

По данным многолетних исследований, проведенных в ЭНЦ Росмедтехнологий, возраст начала менопаузы у женщин с СД 2 типа варьирует от 46 до 55 лет (в среднем – $51,2 \pm 2,9$ года). То есть, начало менопаузы у женщин с СД 2 типа не отличается от их сверстниц без нарушений углеводного обмена.

У 80% пациенток выявляется средняя степень тяжести климактерического синдрома. При этом преобладают жалобы вегето-сосудистого характера. У 60% пациенток наступление климактерического синдрома происходит в осенне-весенний период на фоне декомпенсации основного заболевания, значительно ухудшая его течение.

У 64% женщин с нарушенной толе-

рантностью к глюкозе (НТГ) выявляется положительная корреляционная зависимость между возрастом и ИМТ; между возрастом и первыми клиническими проявлениями НТГ; между длительностью менопаузы и прибавкой массы тела. У 45% женщин с СД 2 типа выявляется зависимость лишь между длительностью пери- и постменопаузы и возникновением первых клинических проявлений СД.

У 86% женщин с сахарным диабетом 2 типа на первый план выступают жалобы со стороны урогенитального тракта. По данным наших исследований (3), 87% женщин, больных СД 2 типа, предъявляют жалобы на сухость, зуд и жжение во влагалище, 51% – на диспареунию, 45,7% – на цисталгию и 30% – на недержание мочи. Это обусловлено тем, что снижение уровня эстрогенов после наступления менопаузы приводит к прогрессирующим атрофическим процессам в слизистой уретры, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах. У женщин с СД 2 типа на фоне возрастного эстрогенового дефицита важную роль в развитии мочевых инфекций играют: снижение иммунитета (угнетение хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, внутриматочной бактерицидной активности гранулоцитов и функции лимфоцитов), длительная глюкозурия, развитие висцеральной нейропатии с поражением мочевого пузыря. При этом формируется нейрогенный мочевой пузырь,

нарушается уродинамика и постепенно нарастает объем остаточной мочи, что создает благоприятные условия для восходящей инфекции (4). Естественно, что все описанные факторы в совокупности с эмоциональным настроением влекут за собой снижение полового влечения у 90% женщин. Наряду с этим, урогенитальные нарушения приводят сначала к диспареунии, а затем и к невозможности половой жизни, что еще больше ухудшает депрессивное состояние, вызванное возрастным процессом.

Эмоционально-психические проявления КС встречаются у 99% женщин с СД 2 типа и обусловлены, во-первых, наличием основного заболевания, а также гиперандрогемией. Это связано с тем, что гиперинсулинемия приводит к снижению выработки полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ) печенью, а так же повышению продукции яичниками андрогенов (8, 9).

Проявления климактерического синдрома вазомоторного характера (приливы, потливость, сердцебиение и т.д.) у 84% женщин с СД 2 типа выражены слабо (легкая и средняя степень выраженности) и, как правило, перекрываются жалобами эмоционально-психического характера.

На второе место у женщин, больных СД 2 типа, выходят жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, выявляемые у 69% пациенток. В основе сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных лежат:

- физиологическое снижение эстрогенов в период менопаузы, вызывающее увеличение числа факторов риска атерогенеза;
- гипертриглицеридемия;
- инсулинорезистентность;
- гиперинсулинемия;
- гиперандрогемия;
- автономная полинейропатия.

Что касается такого позднего осложнения менопаузального синдрома, как остеопороз, то у женщин с СД 2 типа в сочетании с избыточной массой тела или ожирением выявляется лишь остеопенический синдром ($SD \leq 1,5$). Кроме того, степень остеопении у женщин

с СД 2 типа, так же как и резорбтивный процесс в костной ткани, имеют обратную зависимость от ИМТ. У женщин с нормальным ИМТ остеопороз встречается в гораздо большем проценте случаев, чем у лиц с избыточной массой тела. Это подтверждает гипотезу о влиянии избыточной массы тела на течение резорбтивного процесса в костной ткани у женщин с СД 2 типа.

Наличие остеопенического синдрома, а не остеопороза, у женщин с СД 2 типа и ожирением может быть обусловлено периферической конверсией половых стероидов (эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона) и/или гиперинсулинемией, приводящей к пролиферации остеобластов.

В частоте и структуре гинекологических заболеваний у женщин с СД 2 типа в период перименопаузы преобладают кольпиты, вызванные грибами рода *Candida*, а так же бактериальные вагинозы. На втором месте по распространенности находится патология шейки матки (рубцовая деформация, *Ovulum Nabothii*, эктропион и гипертрофия ее влагалищной части).

У пациенток с НТГ наиболее часто наблюдается вульвит и бактериальный вагиноз; а миома матки малых и больших размеров выявляется в 39,7% и 35,0% случаев соответственно, патология шейки матки, опухолевидные образования яичников и дисфункциональные маточные кровотечения – в 24%, 22% и 19% случаев соответственно.

У женщин с СД 2 типа в период постменопаузы наиболее часто выявляется бактериальный вагиноз и патология шейки матки, реже наблюдается вагинальная атрофия, вульвит и кольпит. Лишь 0,5% пациенток с СД 2 типа в прошлом перенесли надвлагалищную ампутацию матки (НАМ) без придатков, среди их здоровых сверстниц данному хирургическому вмешательству подверглись 6,8%. У женщин с НТГ в данный возрастной период наиболее распространенными заболеваниями являются вульвит и миома матки малых размеров; несколько реже – кольпиты и патология шейки матки. В данной группе НАМ по поводу множественной миомы

матки в сочетании с менометрорагией в прошлом перенесли: в перименопаузальном периоде – 2,9% женщин, в постменопаузальной фазе – 0,7% пациенток.

У женщин с СД 2 типа и НТГ на фоне ожирения выявляется высокая распространенность гиперпластических процессов в эндометрии, а так же высокая частота миомы матки и опухолевидных образований яич-

Развитие менопаузы должно отражаться на диабетической программе обучения женщин с СД. Выбор режима заместительной гормональной терапии (краткосрочный или долгосрочный) должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае, а проведение гормональной заместительной терапии в долгосрочном режиме показано женщинам в состоянии компенсации или субкомпенсации основного заболевания.

ников. У пациенток с СД 2 типа – хронические, рецидивирующие неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза, в большей степени связанные с декомпенсацией углеводного обмена.

Гормональная заместительная терапия у женщин с СД 2 типа в период пери- и постменопаузы

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованиях многосторонние благоприятные эффекты ЗГТ в климактерии, Американская коллегия врачей рекомендовала назначать этот вид лечения всем женщинам при отсутствии у них противопоказаний. Особое внимание обращается на женщин с повышенным риском развития ИБС, к которым можно отнести и женщин с СД 2 типа и ожирением (17).

У 50-80% женщин с СД 2 типа имеется ожирение, которое является независимым фактором риска развития ИБС. Повышенный риск возникновения ИБС при СД связан как с наличием основного заболевания, так и с более частой встречаемостью факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы при данной патологии (18, 19). А одной



из вероятных причин ускоренного развития атеросклероза у больных СД считают как количественные, так и качественные изменения липидного спектра крови (1, 11, 12, 13, 14). Выраженность диабетической дислипидемии (в первую очередь гипертриглицеридемии) у женщин с сахарным диабетом 2 типа связана с наличием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (Norma Y. и соавт. 1995; Nordt T. и соавт., 1995; Howard G. и соавт., 1996).

В настоящее время благоприятные эффекты ГЗТ на показатели липидного обмена, выявленные у здоровых женщин, были также продемонстрированы и у женщин с СД 2 типа. Так, применение ГЗТ у женщин с СД 2 типа в период постменопаузы приводило к уменьшению уровней ОХС, ХС ЛПНП и росту уровня ХС ЛПВП. Однако увеличение ХС ЛПВП, происходящее на фоне ГЗТ у данной категории больных, было менее выражено, чем у их здоровых сверстниц (12, 14).

Проведение ГЗТ может сопровождаться и увеличением уровня триглицеридов (ТГ) в крови (2). А у женщин с СД 2 типа и ожирением выявляется более частая встречаемость гипертриглицеридемии до назначения патогенетической терапии половыми стероидами. Имеются данные, что уровень ТГ крови при СД 2 типа может иметь большую предсказующую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза, чем другие факторы риска (11, 12, 13).

СД 2 типа сопровождается неблагоприятными отклонениями в системе гемостаза. Это проявляется в повышении адгезии и агрегации тромбоцитов, в увеличении содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, в дисбалансе комплекса тромбин-антитромбин, увеличении концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, что естественно способствует тром-

бообразованию (18, 19). Однако имеющиеся в настоящее время многочисленные данные о влиянии ГЗТ на систему гемостаза у женщин с СД 2 типа свидетельствуют об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения (10, 11, 12, 13, 14).

В связи с вышеперечисленным, подбор компонентов для ГЗТ у женщин с СД 2 типа и ожирением должен быть индивидуальным с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов.

Поэтому существуют два основных метода введения натуральных эстрогенов: пероральный и парентеральный. При этих двух способах введения эстрогенов имеется два принципиально важных отличия.

1. Перорально назначаемые натуральные эстрогены частично превращаются в эстрон в желудочно-кишечном тракте, подвергаются первичному метаболизму в печени с образованием биологически неактивных сульфатных форм. Таким образом, для достижения физиологического уровня эстрогенов в органах-мишенях, необходимо их назначение в супрафизиологических дозах.

2. Парентерально введенные эстрогены достигают органов-мишеней, минуя их первичный метаболизм в печени. При парентеральном назначении эстрогенов используются различные пути введения. Системный эффект достигается при внутримышечном, вагинальном, чрескожном (в виде пластырей) и накожном (в виде мазей, гелей) введении. Местный эффект достигается при вагинальном введении эстрогеновых препаратов в виде мазей, свечей, колец, пессариев и чаще используется для лечения уrogenитальных расстройств.

Общеизвестно, что биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект (через углеводный, липидный обмен, систему гемостаза) как посредством влияния на снижение факторов риска ССЗ, так и за счет улучшения функционирования эндотелия сосудов (7). Преобладающим эстрогеном у пременопаузальных женщин является эстрадиол со средним значением 100 пг/мл. Фармакокинетика экзогенного эстрогена такова, что физиологическая заместительная гормональная терапия возможна только при использовании парентеральных форм.

А эстрогены, принятые *per os* – предмет, по крайней мере, для двух метаболически неблагоприятных изменений, которые могут снижать их биодоступность и эффективность:

- 1) биоконверсия эстрадиола в менее активный эстрон;
- 2) стимуляция секреции различного количества ПССГ.

Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой конкретной пациентки и зависит как от распределения эстрогеновых рецепторов, так и от их аффинности к экзогенному эстрадиолу при участии эндотелия сосудов.

Клиницисты могут контролировать своих пациенток, измеряя как уровень эстрадиола в плазме, так и уровень ФСГ. При этом на фоне ГЗТ уровень эстрадиола должен упасть до 60-120 пг/мл. Так как у женщин в фазе постменопаузы отсутствует ингибин, то механизм обратной связи в виде выработки ФСГ на фоне использования ГЗТ является более притупленным (при сравнении с женщинами с сохраненным менструальным циклом), что также необходимо учитывать при динамическом наблюдении за гормональным статусом каждой конкретной пациентки.

По современным данным, эстрогены могут оказывать прямое влияние на накопление гликогена в печени, уменьшать секрецию глюкагона и усиливать чувствительность мышц к поглощению глюкозы. Сведений о влиянии дефицита эстрогенов на углеводный обмен в настоящее время не достаточно.

Подбор компонентов для ГЗТ у женщин с СД 2 типа и ожирением должен быть индивидуальным с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов.



Эстрожель

Эстрадиол 17 β

Гель для трансдермального применения

*Юность,
зрелость,
менопауза*

*“...я хочу быть
здоровой и
активной...”*



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Представительство в России
«Безен Хелскеа Рус»

127557, Россия, Москва, Б. Тишинский пер., д. 38
Тел.: (495) 772-76-71, 772-76-73

Регистрационный номер: П № 013773/01 от 15.07.2005

Так, по данным Фраммингемского исследования, после естественной менопаузы или овариоэктомии концентрация глюкозы и инсулина в крови долгое время не изменяются. Вместе с тем, установлено, что в период постменопаузы происходит постепенное снижение секреции инсулина поджелудочной железой в ответ на глюкозу, что компенсируется повышением периода полураспада инсулина в крови, то есть нарушается элиминация, и растет содержание инсулина. При этом физиологические и фармакологические эффекты эстрогенов различаются (17, 18, 19).

Так, эстрогены с повышенной активностью (алкилированные или конъюгированные эквиестрогены) в высоких дозах могут вызывать инсулинорезистентность, что обусловлено усилением глюкокортикоидной активности (18, 19). Высокие дозы эстрогенов 1,25 мг/день могут приводить к ухудшению инсулинорезистентности и к нарушенной толерантности к углеводам, вызванное их более высокой концентрацией в печени, то есть в месте, где осуществляется секреция и действие инсулина (3).

Учитывая то, что преимущества первичного прохождения через печень оральных эстрогенов до сих пор неясны, врач должен учитывать их недостатки в сравнении с парентеральными формами. При этом нарушения печеночной функции ограничивают использование оральных эстрогенов и требуют тщательного контроля у пациенток с подозрением на нарушение ее функции; у женщин с гипертриглицеридемией; артериальной гипертензией, с тромбозами в анамнезе и курящих, то есть у подавляющего большинства женщин старшей возрастной группы.

Более того, в отличие от пероральных форм, терапевтические дозы парентеральных эстрогенов

не приводят к увеличению уровней эстрогена, триглицеридов, ангиотензиногена и не снижают уровни антитромбина III.

Во многих исследованиях продемонстрировано, что при парентеральном пути введения эстрогенов, то есть при отсутствии первичного прохождения через печень, отрицательных изменений углеводного обмена не происходит, также не происходит и увеличения массы тела.

При длительном непрерывном приеме эстрогенов отмечается увеличение частоты различных типов гиперплазии и даже рака эндометрия (2). Поэтому в настоящее время, при назначении терапии в период пери- и постменопаузы, является обязательным добавление к эстрогенам прогестагенового компонента в течение 10-14 дней в циклическом режиме или в непрерывном режиме в постменопаузе, что позволяет исключить гиперплазию эндометрия. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия и, таким образом, обеспечивается его отторжение (5, 6).

Для женщин, находящихся в постменопаузе, оптимальным режимом ГЗТ является непрерывное назначение прогестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены (20). При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема прогестагенов, чем их суточная доза (20). Так, добавочный прием гестагенов в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%; в течение 10-12 дней – практически исключает ее. Низкие дозы прогестагенов и циклический их прием позволяют свести к минимуму их отрицательное действие на липидный спектр крови.

Что касается прогестерона и прогестагенов, то считается, что прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами β -клеток поджелудочной железы. Прогестерон и прогестагены могут способствовать возникновению инсулинорезистентности в периферических тканях за счет уменьшения поглощения глюкозы скелетной мускулатуры и захвата глюкозы липидами. Однако эндогенный натуральный прогестерон не взаимодействует с эстрогеном и не ингибирует его активность. Натуральный микронизированный прогестерон – Утрожестан, полностью воспроизводя эффекты эндогенного прогестерона, приобретает свойство хорошей всасываемости и биодоступности, что позволяет использовать его при проведении ГЗТ у женщин с нарушениями углеводного и жирового обмена. При этом он не только не обладает андрогенной активностью, но и регулирует антиандрогенную активность (благодаря связи с 5α -редуктазой), что проявляется в абсолютном отсутствии снижения уровня ХС ЛПВП при его применении.

Для женщин, находящихся на инсулинотерапии, выбор прогестагенового компонента (по влиянию на углеводный обмен) принципиального значения не имеет, а вот для пациенток с СД 2 типа и ожирением на фоне использования современных сахароснижающих препаратов влияние последнего очевидно (3).

Учитывая тот факт, что единственным показанием к добавлению в ГЗТ прогестагена/прогестерона является защита эндометрия, практикующему врачу следует акцентировать внимание на следующих рекомендациях:

1) наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой прогестагена/прогестерона;

2) выбранная доза эстрогена должна учитывать все потребности в сохранении здоровья пациентки;

3) единственный путь достижения этих целей в процессе воспроизведения гормонального фона женщины пременопаузального периода является назначение парентераль-

На фоне использования парентеральных форм эстрогенового компонента Эстрожель в сочетании с микронизированным прогестероном Утрожестан изменений доз базисных инсулинов, как правило, не требуется, и данное сочетание лекарственных форм можно использовать в долгосрочном режиме.

ного 17-β-эстрадиола и микронизированного прогестерона;

4) для контроля приемлемости и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно измерять уровни Э2 и ФСГ.

Данные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией. При этом длительность лечения, а также доза эстрогенового и прогестагенового компонентов должна устанавливаться индивидуально с учетом потребностей, и ответа пациентки.

В последние годы на нашем рынке появилось множество современных гормональных препаратов, и для правильного назначения ГЗТ необходимо учитывать показания и противопоказания в каждом конкретном случае.

Во-первых, при подборе ГЗТ женщинам, больным сахарным диабетом, необходимо определить цель назначения данной терапии. Если вопрос стоит о коррекции вазомоторных и эмоционально-психических проявлений климактерического синдрома (КС), то обычно назначается ГЗТ в краткосрочном режиме (от 3-х месяцев до 2-х лет) и возможно использование любых компонентов (эстрогеновых и прогестагеновых), входящих в состав препарата (3).

В случае планирования долгосрочной терапии половыми стероидами (для женщин с СД это более 2-х лет), а также для пациенток с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией принципиальное значение имеет путь и доза вводимого эстрогенового компонента, а также подбор прогестагенового компонента.

Если женщина более молодого возраста, то ей необходима циклическая гормональная терапия, при которой отмечается ежемесячная менструальная реакция (5,6). К таким препаратам относятся:

Трисеквенс («Ново-Нордиск», Дания) – трехфазный препарат, имитирующий менструальный цикл женщины в пременопаузальной фазе: 12 дней 2 мг 17-β-эстрадиол; 10 дней – 2 мг 17-β-эстрадиола и 1 мг

норэтистерона ацетата; 6 дней – 1 мг 17-β-эстрадиола.

Фемостон 1/10; Фемостон 2/10 («Солвей Фарма Гмбх», Германия) – комбинированный двухфазный препарат, содержащий в качестве эстрогенового компонента микронизированный 17 – β-эстрадиол, а в качестве гестагенного составляющего – дидрогестерон. Оба компонента химически и биологически идентичны эндогенным половым гормонам женщины. В упаковке содержится 14 таблеток, содержащих 1 или 2 мг 17-β-эстрадиола и 14 таблеток – 1 или 2 мг 17-β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

Эстрожель – Утрожестан («Безен-Интернасьональ», Франция). Эстрожель представляет собой гель для трансдермального применения, содержащий 17β-эстрадиол; а Утрожестан – микронизированный натуральный прогестерон (как для перорального, так и интравагинального применения) в дозе 100, 200 мг. Важно отметить, что Эстрожель желателен наносить на поверхность тела в утренние часы; а вот Утрожестан наоборот перед сном, так как данный препарат обладает слабым седативным эффектом.

В фазе постменопаузы используется непрерывная комбинированная терапия, при которой, как правило менструально-подобной реакции не происходит:

Фемостон 1/5 («Солвей Фарма Гмбх», Германия) – комбинированный монофазный препарат, содержащий в качестве эстрогенового компонента микронизированный 17-β-эстрадиол, а в качестве гестагенного составляющего – дидрогестерон. В упаковке содержится 28 таблеток, содержащих 1 мг 17-β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона;

Клиогест («Ново-Нордиск», Дания) является монофазным препаратом и используется у женщин в фазе постменопаузы. В его состав входит: 2 мг 17-β-эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата;

Климодиен («Байер Шеринг», Германия), содержащий в своем составе 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногестона, производного 19-нортестостерона;

Анжелик («Байер Шеринг», Германия), содержащий в своем составе

1 мг 17-β-эстрадиола и 2 мг дроспирона.

Препаратами выбора у женщин с нарушениями углеводного и жирового обмена, является комбинация Эстрожель – Утрожестан («Безен-Интернасьональ», Франция).

У женщин, перенесших гистерэктомию, а также для комбинирования с любым прогестагеновым компонентом при индивидуальном подборе ГЗТ, препаратами выбора являются

В случае планирования долгосрочной терапии половыми стероидами (для женщин с СД – это более 2-х лет), а также для пациенток с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией принципиальное значение имеет путь и доза вводимого эстрогенового компонента, а также подбор прогестагенового компонента.

Эстрожель – 17-β-эстрадиол для трансдермального применения («Безен-Интернасьональ», Франция).

Эстрофем («Ново-Нордиск», Дания) – эстрогенный препарат, в состав которого входит 17-β-эстрадиол.

Режимы назначения ГЗТ:

1. Монотерапия эстрогенами – используется у женщин, перенесших гистерэктомию. Эстрогены назначают прерывистыми курсами по 3-4 недели с 5-7-дневными перерывами. У женщин с СД оптимальным является использование препаратов: Эстрожель – наиболее благоприятная и удобная терапия при данном заболевании;

Эстрофем (17-β-эстрадиол 2 мг) в течение 28 дней, при чрескожном пути введения – Дерместрил («Роттафарм»), Климара («Байер Шеринг», Германия).

У женщин с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией, а также с наличием выраженной патологии гепатобилиарной системы: Эстрожель («Безен-Интернасьональ», Франция), Климара («Байер Шеринг», Германия).

2. Эстрогены в комбинации с гестагенами. ➡

У женщин в пери- и пременопаузальной фазах используется циклическая или комбинированная гормональная заместительная терапия (5, 6).

При планировании ГЗТ в долгосрочном режиме у женщин с СД 2 типа и нормальной массой тела без нарушений функции печени и гипертриглицеридемии препаратом выбора является: комбинация Эстрожель – Утрожестан, Фемостон 1/10, 2/10.

У женщин с СД 2 типа в сочетании с избыточной массой тела, гипертриглицеридемией и нарушениями функции печени необходимо использовать чрескожные и вагинальные пути введения половых стероидов (для эстрогенового компонента), а также отдавать предпочтение натуральному микронизированному прогестерону.

Для этих целей **идеальной** является комбинация Эстрожель – Утрожестан; Климара – Утрожестан.

При лечении местных урогенитальных нарушений и для профилактики рецидивирующих инфекций мочеполовых органов у женщин, больных сахарным диабетом в фазе постменопаузы, целесообразно использовать препараты, включающие в свой состав эстриол в виде вагинального крема (1 мг и

свечей (0,5 мг) или 17β-эстрадиол трансдермально.

Такими препаратами являются Овестин («Шеринг Плау», Германия); а также Эстрожель («Безен-Интернасьональ», Франция), содержащий в своем составе 17β-эстрадиол.

Преимуществами препарата Эстрожель являются:

- гель не вызывает побочных реакций со стороны кожных покровов;
- позволяет подбирать дозу с учетом индивидуальных особенностей женщины;
- позволяет поддерживать стабильный уровень эстрадиола в плазме крови;
- более удобен в использовании.

Важно отметить, что женщинам, больным СД 1 типа, находящимся на интенсифицированной инсулинотерапии, необходимо применять препараты для ГЗТ только в утренние часы с целью адекватного контроля гликемии. Кроме того, при использовании монофазных препаратов (Клиогест и др.) необходимо с самого начала терапии увеличить дозу базовых инсулинов на 2-4 Ед/сутки. При использовании двух- или трехфазных препаратов (Фемостон, Трисеквенс и др.) увеличение доз инсулина проводится лишь в дни, соответствующие приему про-

гестагенового компонента (3).

На фоне использования парентеральных форм эстрогенового компонента Эстрожель в сочетании с микронизированным прогестероном Утрожестан изменений доз базисных инсулинов, как правило, не требуется, и данное сочетание лекарственных форм можно использовать в долгосрочном режиме.

На стабильность показателей углеводного обмена, индекса массы тела на фоне ЗГТ у женщин с сахарным диабетом в сочетании с ожирением также оказывают влияние и такие факторы, как проведение с женщинами обучающих бесед об особенностях пищевого поведения: необходимость уменьшения в пищевом рационе жиров животного происхождения, соблюдение режимов питания и двигательной активности.

Развитие менопаузы должно отражаться на диабетической программе обучения женщин с СД. Выбор режима заместительной гормональной терапии (краткосрочный или долгосрочный) должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае, а проведение гормональной заместительной терапии в долгосрочном режиме показано женщинам в состоянии компенсации или субкомпенсации основного заболевания. 

Список литературы:

1. Александров А.А. Сахарный диабет: Болезнь «взрывающихся» бляшек // Consilium medicum. – 2001. – том 1, № 10. – с. 2, 4, 6 – 7.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. // Гинекология – 2001-Т.3. – № 5 – с. 160 – 166.
3. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы. // Руководство для врачей. М., 2001, с. 15 – 16.
4. Мельниченко Г.А., Беркетова Т.Ю., Блошанская С.И. и др. Эстриол как средство профилактики и лечения урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом. // Тезисы докладов 1 Российского диабетологического Конгресса. – М., 1998. – 214.
5. Руководство по климактерию. // Под ред. Сметник В. П., Кулакова В. И. – М., 2001, с. 39 – 57.
6. Сметник В.П. Обоснование и принци-
- пы заместительной гормонотерапии в климактерии // Проблемы репродукции. – 1996. – № 3. – 32 – 37.
7. Abaira C. Colwell J., Nutall F. et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. // Arch. Intern. Med. 1997; 157; p. 181 – 188.
8. Andersson B., Mattsson L. et al. Estrogen Replacement Therapy Decreases Hyperandrogenicity & Improves Glucose Homeostasis & Plasma Lipids in Postmenopausal Woman with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 1997 – p. 642.
9. Andersson B. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. // Diabetes Care. – 1994. – V.17. – 405 – 411.
10. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Fr Eolich M. et al. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. // Diabetologia. – 1997; 40 (7). – 843 – 849.
11. Brussard H.E. Estrogen replacement improves insulin response, lipoproteins and fibrinolysin in women with NIDDM. // Proc of the 31st Annual Meeting of The European Association for Study of Diabetes. – Stockholm. 1995. – Abstr. – N 91.
12. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabetes. – 1996. – V. 142. – P.146 – 151.
13. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // J. Diabetes Complications. – 1997; 11(2): – 137 – 141.
14. Raeven G.M. The fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard. // Diabetologia. – 1995, N 38: – p. 3 – 13.
15. Salomaa V., Riley W., Kark J. et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. // Circulation. – 1995; 91 (5): – p. 1432 – 1433.
16. Speroff L., Rowan J., Symons J. et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study). // JAMA, 1996; 276 (17): – p. 1397. – 1404.
17. Stevenson J.C., Crook D., Godsland I.F. et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects. // Drugs, 1994; 47 Suppl.2: – p. 35 – 41.
18. Stevenson J.C., Goldsland I.F. Progress in the Management of the Menopause. Edited by Barry G. Wren. // Published in UK. // Pantheon Publishing, 1997. – P. 317 – 318.
19. Stevenson J.C., Goldsland I.F. Hormone replacement therapy in diabetes. Progress in the Management of the Menopause. // The Proceeding at the 8th International Congress on the Menopause, Sydney, Australia, Nov. 1996. – p. 315 – 323.
20. Stevenson J.C., Goldsland I.F. Progress in the Management of the Menopause. Edited by Barry G. Wren // Published in UK. // Pantheon Publishing, 1997. – P. 317 – 318.

Научно-практическая конференция:
**«Особенности подхода к профилактике, диагностике и лечению
эндокринологических заболеваний в работе врача общей практики,
участкового терапевта и эндокринолога»**

26 марта 2008 года

Москва, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения Московской области
Кафедра общей врачебной практики ФУВ ГУ МОНИКИ
им. М.Ф.Владимирского
Кафедра эндокринологии ФУВ ГУ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
Компания «SYNOPSIS – маркетинг для медицины»
Вход на конференцию для врачей свободный.

**Внимание! Врачам по окончании конференции выдается сертификат ФУВ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского**

План конференций на 2008 год: Москва, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Москва, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

- 29 мая Научно-практическая конференция для врачей общей практики, терапевтов Московской области «Особенности диагностики и лечения болезней пожилых в работе врача общей практики».
- 30 октября Научно-практическая конференция для врачей общей практики, терапевтов Московской области «Пациенты с заболеваниями уха, горла и носа в разные возрастные периоды: актуальные вопросы фармакотерапии и диагностики в работе врача общей практики».

Конференции проходят при поддержке:

- Министерства здравоохранения Московской области
- Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского
- ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Кафедры терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Компании «SYNOPSIS -маркетинг для медицины»

По вопросам участия в работе Конференции Вы можете обратиться в оргкомитет:

E-mail: synopsis@medresearch.ru

E-mail: ovp@monikiweb.ru

<http://www.monikiweb.ru>

Tel: +7(495)795-42-99

Tel: +7 (495)631-73-35

Fax: +7(495)346-92 -56

Адрес: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 9 конференц-зал

Программа конференции и списки участников опубликованы на сайте:

www.medresearch.ru

НОВОСТИ ГОДА: НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ

18 марта 2008 г.

в Большом зале здания Правительства Москвы в рамках VI Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы» состоялся симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум» «Новости года: новые фармацевтические технологии лечения сахарного диабета 2 типа». В работе симпозиума приняли участие более 300 эндокринологов Москвы. С научными докладами выступили д.м.н., профессор директор Института диабета ЭНЦ М.В. Шестакова и д.м.н., профессор РМАПО А.С. Аметов. Научный модератор симпозиума – д.м.н., профессор, главный эндокринолог Москвы М.Б. Анциферов.

VI Московский городской съезд эндокринологов



ТЕРАПИИ, ОСНОВАННЫЕ НА

Тема сегодняшнего симпозиума – это принципиально новые препараты лечения сахарного диабета. Наука не стоит на месте, появляются все новые и новые препараты, хотя, казалось, что после изобретения в 1923 году инсулина проблема диабета решена. Но существующими классами лекарственных препаратов не удается контролировать течение СД 2 типа. В России у 57% больных $HbA1c > 8\%$. Это очень сложная задача – удержать уровень компенсации и контроля за углеводными нарушениями в пределах нормальных или целевых значений. Кроме контроля уровня сахара в крови, для того, чтобы избежать сосудистых осложнений, необходим обязательный контроль давления, контроль липидов, это многокомпонентная терапия.

При СД 2 типа существуют три основных патофизиологических нарушения:

- инсулинорезистентность;
- дисфункция бета-клеток (нарушенная секреция инсулина);
- дисфункция альфа-клеток (повышенная секреция глюкагона).

«Эффект инкретина» является важной составляющей физиологического ответа организма на глюкозу. Инкретины ГПП-1 и ГИП – это гормоны кишечника, которые помогают организму отвечать на повышенное содержание глюкозы. Содержание инкретинов повышается в ответ на прием пищи. При повышении уровней глюкозы увеличение секреции инкретинов приводит к большему высвобождению инсулина и подавлению секреции глюкагона. Инкретины выделяются



М.В. Шестакова,

д.м.н., профессор
директор Института диабета ЭНЦ Росмедтехнологий

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Москва, 18-19 марта, 2008 г.

в течение всего дня, однако быстро расщепляются ферментом ДПП-4. По своему действию на β -клетки поджелудочной железы ГИП является столь же важным, как и ГПП-1. У больных СД 2 типа эффект инкретина снижен. Снижение эффекта инкретина приводит:

- к снижению высвобождения инсулина β -клетками;
- к отсутствию подавления секреции глюкагона α -клетками;
- к неспособности регулировать уровень глюкозы.

Существуют 2 пути воздействия на сниженный эффект инкретина. Один из них, ингибирование ДПП-4, повышает уровни собственных инкретинов, а следовательно, физиологически улучшает контроль гликемии.

ГПП-1 и ГИП – два основных инкретина

ГПП-1	ГИП
<ul style="list-style-type: none"> ■ Секретируются: L-клетками дистального кишечника (подвздошная кишка и толстый кишечник) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Секретируются: K-клетками проксимального кишечника (12-перстная кишка)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Подавляет гликогенолиз за счет угнетения секреции глюкагона 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Стимулируют глюкозозависимый выброс инсулина 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Усиливают пролиферацию и выживаемость бета-клеток 	
<p>ГПП-1 = глюкагоноподобный пептид; ГИП = глюкозозависимый инсулиотропный полипептид</p>	
<p><small>Drucker DJ Diabetes Care 2003;26:2929–2940; Åhrén B Curr Diab Rep 2003;3:365–372; Drucker DJ Gastroenterology 2002;122:531–544; Farilla L et al Endocrinology 2003;144:5149–5158; Trümper A et al Mol Endocrinol 2001;15:1559–1570; Trümper A et al J Endocrinol 2002;174:233–246</small></p>	

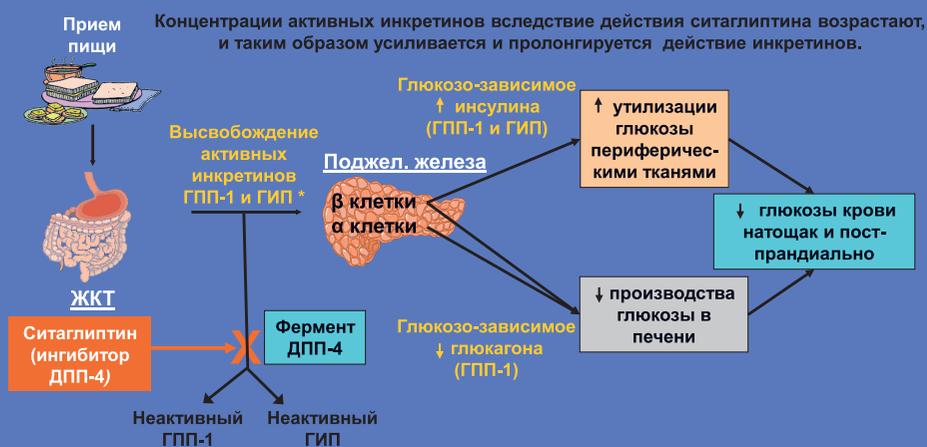
ИНКРЕТИНАХ: ОТ ЛАБОРАТОРИИ К ПРАКТИКЕ

Новый лекарственный препарат Янувия (ситаглиптин), являясь первым ингибитором ДПП-4, обеспечивает устойчивый контроль уровня глюкозы. Так как действие инкретина является глюкозозависимым, то и действие Янувии также является глюкозозависимым. Повышая содержание активных инкретинов, Янувия:

- повышает секрецию инсулина глюкозозависимым образом;
- подавляет секрецию глюкагона глюкозозависимым образом;
- улучшает контроль содержания глюкозы, при этом уровень глюкозы снижается, если это необходимо.

Этот уникальный физиологический механизм действия отличает Янувию от всех других пероральных сахароснижающих препаратов. 

Механизм действия ситаглиптина, ингибитора ДПП-4



* Инкретины ГПП-1 и ГИП высвобождаются клетками кишечника в течение всего дня; их уровни возрастают в ответ на прием пищи

ГПП-1 = глюкагоноподобный пептид-1; ГИП = глюкозо-зависимый инсулиотропный полипептид
Brubaker PL, Drucker DJ Endocrinology 2004;145:2653–2659; Åhrén B Curr Diab Rep 2003;3:365–372;
Buse JB и др. B Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427–1483.

ЯНУВИЯ: ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ,

Несмотря на наличие широкого спектра пероральных лекарственных средств, направленных на различные аспекты механизма патогенеза сахарного диабета, общедоступные лечебные парадигмы признаны неудовлетворительными, поскольку у многих пациентов они не позволяют достичь адекватного контроля гликемии даже при использовании сочетания нескольких, что, в конечном итоге, вынуждает прибегнуть к инсулинотерапии для управления гипергликемией. Таким образом, существует необходимость в действительно эффективных лекарственных средствах, направленных не только на лечение, но также на предотвращение заболевания, его прогрессирование и на борьбу с сопутствующими состояниями.

В 2007 г. в России был зарегистрирован новый лекарственный препарат ЯНУВИЯ (ситаглиптин) производства компании «Мерк Шарп и Доум», первый ингибитор ДПП-4. Основное место Янувии в терапии сахарного диабета 2 типа – это комбинация с метформинном, для которой доказана высокая эффективность. У пациентов, получавших стартовую комбинированную терапию Янувией в дозе 100 мг и мет-

форминном в дозе 2000 мг в сутки, к 54-й неделе на фоне комбинированной терапии было достигнуто снижение HbA1c в среднем на 1,9% (исходный уровень HbA1c 8,8%). При этом в подгруппе с высоким исходным уровнем HbA1c (среднее 10,4%) было достигнуто снижение на **3,1%**. Впечатляющий показатель эффективности лечения: целевых значений HbA1c <7% достигли **77%**

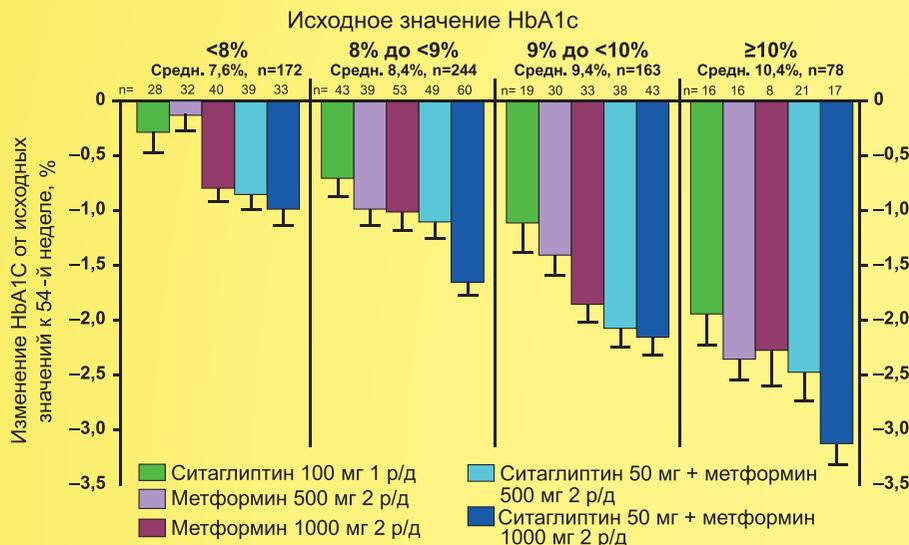
пациентов. Янувия подтвердила свою высокую эффективность и при использовании в качестве монотерапии. Так, в исследовании у пациентов, не получавших какую-либо терапию до назначения ситаглиптина, к концу 1-го года лечения было достигнуто снижение HbA1c в среднем на 1,4%. При этом в подгруппе с высоким исходным уровнем HbA1c было достигнуто снижение на 2,0%. К 54-ой неделе 41% больных, завершивших исследование, достиг целевых значений HbA1c <7% на монотерапии ситаглиптином.

В исследованиях также было продемонстрировано существенное улучшение показателей функции β-клеток, выраженных в снижении отношения проинсулина к инсулину и повышения коэффициента НОМА-β.

В ходе ряда многочисленных исследований было доказано, что действие Янувии направлено на восстановление естественной физиологии гомеостаза глюкозы, исправляя нарушенную секрецию инсулина и неадекватную секрецию глюкагона. Янувия действует, сохраняя

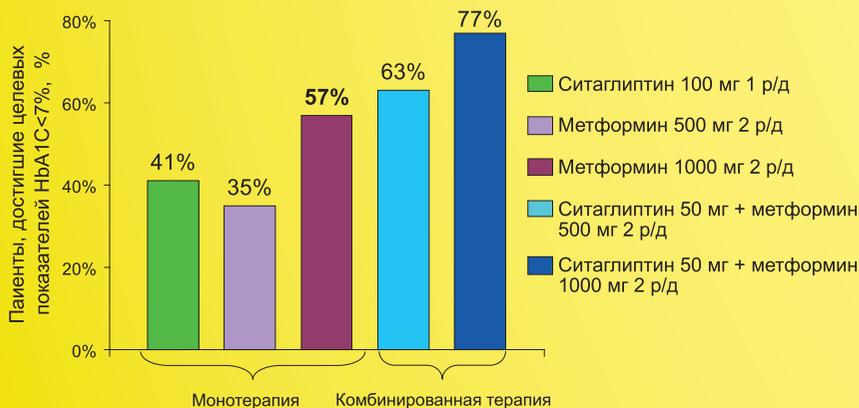
Снижение HbA1c на -3,1% через год лечения

Результаты к 54-й неделе исследования, по сравнению с плацебо, в зависимости от исходного уровня HbA1c



Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 67th Annual Scientific Sessions in Chicago, IL 2007. Late Breaker (04-LB).

До 77% пациентов* достигают целевых значений HbA1c



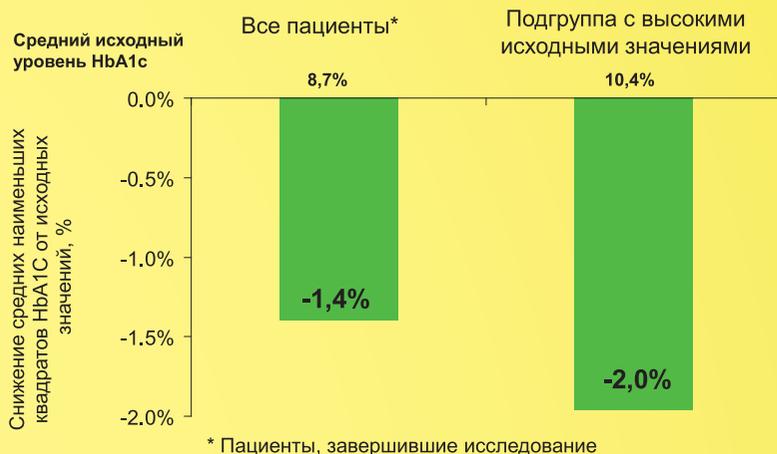
* пациенты, завершившие исследование

Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 67th Annual Scientific Sessions in Chicago, IL 2007. Late Breaker (04-LB).

ФИЗИОЛОГИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Высокая эффективность монотерапии

Снижение HbA1C к 54-й неделе монотерапии ситаглиптином (100 мг 1 раз в день)



Williams-Herman D et al, Poster presentation at ADA 67th Annual Scientific Sessions in Chicago, IL 2007, Late Breaker (04-LB).

собственные инкретины организма. Действие препарата является глюкозозависимым, т.е. стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона происходит только при повышенном уровне глюкозы. Следовательно, нет оснований для гипогликемий, присущих, например, препаратам сульфонилмочевины. Это было доказано в проведенных исследованиях: общая частота развития гипогликемии была низкой и сходна с плацебо (1,2% против 0,9%). Кроме того, учитывая механизм действия ситаглиптина, нет оснований ожидать каких-либо негативных влияний на сердечно-сосудистую систему, т.к. ситаглиптин не оказывает действия на АТФ-зависимые калиевые каналы.

Препарат Янувия нацелен на поддержание как уровня глюкозы плазмы натощак, так и постпрандиального уровня глюкозы, отклонения в которых считаются причиной возникновения многих диабетических осложнений.

Янувия не вызывает прибавку в весе, что очень важно для пациентов с избыточной массой тела. Ситаглиптин оказывает положительное действие на массу и функ-

цию бета-клеток поджелудочной железы *in vivo*, позволяя, таким образом, замедлить прогрессию заболевания.

Каким пациентам назначать Янувию? На сегодняшний момент можно рекомендовать как добавление Янувии к метформину всем пациентам с уровнем HbA1c более 7% (или гликемии натощак более 6,5 ммоль/л), так и стартовую комбинированную терапию Янувией и метформинотерапией пациентам с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. При таком раннем назначении терапии врач может быть уверен, что пациент проведет большее время жизни с приемлемым уровнем гликемии.

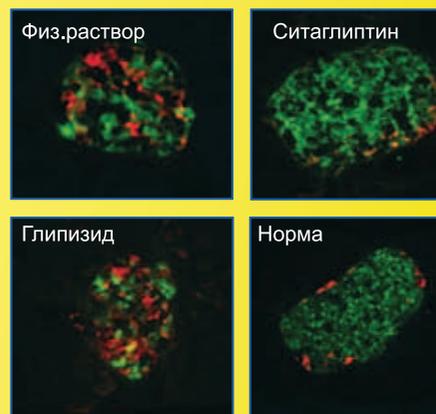
Препарат ситаглиптин (Янувия) включен в «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (издание 3-е, дополненное) под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой письмом от 11 марта 2008 г. Ситаглиптин также включен в совместный Консенсус EASD (Европейская Ассоциация по Изучению Диабета) и ADA (Американская Ассоциация Диабета) по алгоритму терапии больных сахарным диабетом.



А.С. Аметов, д.м.н., профессор, РМАПО

Таким образом, Янувия (ситаглиптин) является эффективным лекарственным средством с физиологичным механизмом действия и впечатляющим потенциалом в отношении лечения сахарного диабета 2 типа.

Ситаглиптин восстанавливает бета-клетки островков в исследованиях *in vivo*



Зеленый: Инсулин-секретирующие бета-клетки
Красный: Глюкагон-секретирующие альфа-клетки

Mu J. et al., Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic β -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes Diabetes 55: 1695-1704, 2006

ЯНУВИЯ – НОВОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



- Прогрессивная дисфункция бета-клеток является интегральным фактором развития сахарного диабета 2 типа и ухудшения контроля глюкозы с течением времени.
- Инкретины ГПП-1 и ГИП, гормоны, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи, играют важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы. Эффект инкретинов снижен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
- Повышение уровней активных ГИП и ГПП-1 увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина; ГПП-1 также уменьшает глюкозозависимую секрецию глюкагона. Таким образом, препараты, воздействующие на инкретины, улучшают контроль гликемии, не повышая риска гипогликемии.
- ГИП и ГПП-1 быстро разрушаются в организме ферментом ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4 повышают уровни эндогенного инкретина и предлагают потенциально новые подходы к лечению.
- Янувия (ситаглиптин) – первый препарат нового класса (ингибиторы ДПП-4) для лечения сахарного диабета 2 типа. В клинических исследованиях ситаглиптин доказал высокую эффективность контроля гликемии, как в монотерапии, так и в комбинации с метформином или глитазонами. Более значительное улучшение наблюдалось у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c. При этом лучшие результаты были достигнуты у больных, ранее не получавших лечения.
- В клинических исследованиях ситаглиптин, в целом, хорошо переносился участниками:
 - a. частота гипогликемии на фоне лечения ситаглиптинном была низкой и равной таковой для плацебо;
 - b. частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была равной таковой для плацебо;
 - c. в отличие от препаратов сульфонилмочевины у пациентов, получавших лечение ситаглиптинном, увеличения массы тела не наблюдалось.
- Ситаглиптин оказывает положительное действие на массу и функцию бета-клеток поджелудочной железы, позволяя, таким образом, замедлить прогрессию заболевания. 

Материал подготовила Е.Стойнова

НОВЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

Усиливает эффекты инкретинов.

Улучшает физиологический контроль

ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня HbA_{1c} в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия¹⁻⁴
- Глюкозозависимый контроль в течение суток¹
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии³
- В целом хорошая переносимость¹

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформинном или глитазоном

Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638–2643. 3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194–205. 4. Aschner P, Kirpnes MS, Luncford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632–2637.



†ЯНУВИЯ® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76
Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены.
02-09-JAN-2008-RUCB-015 (W-1232206)-JA

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЯНУВИЯ®

Фармакотерапевтическая группа

ЯНУВИЯ (ситаглиптин, MSD) является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Показания к применению

Монотерапия

Препарат ЯНУВИЯ показан как дополнение к диете и физической нагрузке для улучшения контроля над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Комбинированная терапия

Препарат ЯНУВИЯ также показан пациентам с сахарным диабетом 2-го типа для улучшения контроля над гликемией в комбинации с метформинном или агонистами PPAR γ (например, тиазолидиндионом), когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю над гликемией.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза приема препарата ЯНУВИЯ составляет 100 мг один раз в сутки в качестве монотерапии либо в комбинации с метформинном или агонистом PPAR γ (например, тиазолидиндионом).

ЯНУВИЯ может приниматься независимо от приема пищи.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы крови $\leq 1,7$ мг/дл у мужчин, $\leq 1,5$ мг/дл у женщин) коррекции дозировки препарата ЯНУВИЯ не требуется.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, но < 50 мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы $> 1,7$ мг/дл, но ≤ 3 мг/дл у мужчин, $> 1,5$ мг/дл, но $\leq 2,5$ мг/дл у женщин) доза препарата ЯНУВИЯ составляет 50 мг один раз в сутки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы > 3 мг/дл у мужчин, $> 2,5$ мг/дл у женщин), а также с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в гемодиализе, доза препарата ЯНУВИЯ составляет 25 мг один раз в сутки. Препарат ЯНУВИЯ может применяться вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1-го типа;
- диабетический кетоацидоз.

Данных об использовании препарата ЯНУВИЯ в педиатрической практике у пациентов моложе 18 лет нет. Таким образом, использование препарата ЯНУВИЯ у данной категории пациентов не рекомендуется.

С осторожностью

Почечная недостаточность. Коррекция дозировки препарата ЯНУВИЯ требуется у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией почечной патологии, нуждающихся в гемодиализе (см. способ применения и дозы).

Особые указания

Гипогликемия

В клинических исследованиях препарата ЯНУВИЯ в качестве монотерапии или как части комбинированной терапии с метформинном или глитазоном частота развития гипогликемии при использовании препарата ЯНУВИЯ была сходной с частотой развития гипогликемии при использовании глитазона.

Применение у лиц пожилого возраста

Не требуется коррекция дозировки у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

Рекомендуется коррекция дозировки у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в диализе.

Применение при беременности и в период лактации

Не проводилось контролируемых исследований препарата ЯНУВИЯ у беременных, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных женщин. Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глимбурида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует СР-изоэнзимы СYP3A4, 2C8 или 2C9. Исходя из данных, полученных *in vitro*, ситаглиптин, вероятно, не ингибирует и СYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, а также не ингибирует СYP3A4.

Пациенты, получающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата ЯНУВИЯ при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и C_{max} препарата ЯНУВИЯ на 29 и 68% соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг препара-

та ЯНУВИЯ и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми.

Не рекомендуется изменение дозы препарата ЯНУВИЯ при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N = 858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N = 83, приблизительно половина из которых выводятся почками) не выявил какого-либо клинически значимого влияния этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

Побочное действие

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо.

В четырех плацебо-контролируемых исследованиях, три из которых длились 24 недели и одно – 18 недель, 1082 пациентов получали лечение препаратом ЯНУВИЯ 100 мг в день и 778 пациентов получали плацебо. (Два из этих исследований также включали пациентов, получавших лечение ЯНУВИЯ 200 мг в день – дозу, в 2 раза большую, чем рекомендованная.) В этих исследованиях не было отмечено побочных реакций, связанных с приемом препарата ЯНУВИЯ, с частотой встречаемости $\geq 1\%$.

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (1,4%, 2,9%, 0,6% соответственно), рвота (0,8%, 0,7%, 0,9% соответственно), диарея (3,0%, 2,6%, 2,3% соответственно).

Изменения лабораторных показателей

Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5–5,5 мг/дл у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было. Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

За время лечения препаратом ЯНУВИЯ не отмечалось клинически значимых изменений жизненных показателей и ЭКГ (включая интервал Q-Tc).

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

1 раз в день
Янuvia®
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.
Улучшает физиологический контроль.

Аптека

15-ая МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
15th INTERNATIONAL SPECIALIZED EXHIBITION



Министерство
здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации

Ministry of Healthcare
& Social Development
of Russian Federation

**ВЫСТАВКА «АПТЕКА» —
ВЫСТАВКА СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО ЛЮДЕЙ**

**21-24 ОКТЯБРЯ
МОСКВА, СК «ОЛИМПИЙСКИЙ»**

**OCTOBER 21-24
MOSCOW, SC «OLYMPIISKY»**

**НЕДЕЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
ФАРМИНДУСТРИИ**

**МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
СПОНСОР:

*Фармацевтический
инвестиникс*

ОФИЦИАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ПАРТНЕР:

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

НОВАЯ АПТЕКА **МОСКОВСКИЕ Аптеки** **ФАРМ+МЕДС** **АПТЕЧНОЕ ДЕЛО**
ФАРМАЦИЯ **Аптечный бизнес**

2008

КОНТАКТЫ:

(495) 925 65 61/62

WWW.APTEKAEXPO.RU

Утрожестан®

100 мг, 200 мг
натуральный прогестерон для
перорального и вагинального применения

- ✓ Полностью идентичен эндогенному прогестерону
- ✓ Является физиологическим антагонистом альдостерона, выводит избыточное количество жидкости и Na^+
- ✓ Регулирует уровень андрогенов
- ✓ При приеме внутрь оказывает успокаивающий эффект
- ✓ Идеальная комбинация с эстрогенами при гормонозаместительной терапии



 **BESINS**
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Представительство в России

«Безен Хелскеа Рус»

127557, Россия, Москва, Б. Тишинский пер., д. 38

Тел.: (495) 772-76-71, 772-76-73

Регистрационный номер: № ЛС - 000186 от 22.04.2005

Один раз в день...



**ИСПОЛЬЗУЙТЕ ЛЕВЕМИР® ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
для пациентов с СД 2 типа, которые
нуждаются в базальном инсулине**

Левемир® — оптимальный базальный инсулин

- Длительность действия до 24 часов при однократном введении¹
- Подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа получают Левемир® один раз в день^{2,3}

Ссылки: 1. Klein O, Lyngø J, et al. Insulin detemir and insulin glargine: similar time-action profiles in subjects with type 2 diabetes. American Diabetes Association: 66th Annual Scientific Session, 2006. Washington DC, Oral presentation 325-OR. 2. A. Dornhorst, F.O. Hernandez et al, IDF 2006 Poster Book, Poster 370 3. Liebl et al, Diabetes 2006, 55 (suppl. 1): A123

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

ООО «Ново Нордиск»
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38
Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com



жить, побеждая диабет!



Левемир® ФлексПен®
(инсулин детемир)