

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2012

эндокринология

Тема номера

Осложнения сахарного диабета

Елена ПЕТРЯЙКИНА: «Лечение осложнений СД 1 типа вошло в ежедневную практику детского эндокринолога»

Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии

Выбор препаратов для ЗГТ у женщин с СД

Безопасность комбинации бисопролола и гидрохлортиазида у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями

Лекции для врачей

Первичный гиперпаратиреоз: диагностика и лечение

Клиническая практика

Результаты российской многоцентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и глимепиридом у пациентов с СД 2 типа

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Впервые в России: уникальная форма метформина замедленного высвобождения¹

Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа



- ▶ **Удобство применения – 1 раз в сутки^{2, 5}**
- ▶ **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина^{3, 4}**
- ▶ **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток³**
- ▶ **Оригинальный препарат метформина**



Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж[®] Лонг. Регистрационный номер: ЛС-002098/10 от 16.03.2010, ЛС-000509 от 01.03.2011. Торговое название: Глюкофаж[®] Лонг. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки пролонгированного действия 500, 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетоацидоз, прекома, кома; нарушение функции почек; острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация, лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, серьёзные хирургические операции и травмы; нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; применение в течение не менее 48 часов до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; беременность, период грудного вскармливания; лактоацидоз, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. Побочное действие: возможно нарушение вкуса, лактоацидоз, желудочно-кишечные нарушения. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, не разжёвывая, во время ужина (1 раз в день). Начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Через каждые 10–15 дней дозу увеличивают до максимальной суточной дозы. Максимальная суточная доза – 3 таблетки Глюкофаж[®] Лонг по 750 мг 1 раз в день или 4 таблетки по 500 мг 1 раз в день во время ужина. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2005. 3. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 565–72. 4. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 28–39. 5. Инструкция по применению.

²Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.».
Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.glucophage.ru.
Дата выхода рекламы: март 2012 г.

**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
медицинские редакторы Л. ГОЛОВИНА,
И. КАШИРИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

- Елена ПЕТРЯЙКИНА:
«Мы гордимся нашей круглосуточной горячей линией
по детской эндокринологии» 2

Лекции для врачей

- М.Б. АНЦИФЕРОВ, Н.В. МАРКИНА, Н.Е. ШЕБАШЕВА, Л.П. ПАШИНЦЕВА
Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза 6

Клиническое эссе

- А.М. МКРТУМЯН
Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов 12

Клиническая практика

- И.В. ГЛИНКИНА, А.В. КОРОЛЕВА, А.В. ЗИЛОВ
Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида
и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях
реальной клинической практики: наблюдательная программа 16

Тема номера: осложнения сахарного диабета

- Ю.Ш. ХАЛИМОВ, В.В. САЛУХОВ
Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции
к клинической практике 22

- Е.В. ДОСКИНА
Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении
диабетической полинейропатии 30

- О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА
Особенности заместительной гормональной терапии при менопаузальном
синдроме у женщин с сахарным диабетом 36

- Г.П. АРУТЮНОВ, Л.Г. ОГАНЕЗОВА
Клиническая эффективность и метаболическая нейтральность
фиксированных комбинированных препаратов на примере
бета-адреноблокаторов и диуретиков 42

- И.З. БОНДАРЕНКО, И.А. ШИРШИНА, М.В. ШЕСТАКОВА,
В.Ю. КАЛАШНИКОВ, Л.Д. ЧИРКОВА, А.В. ИЛЬИН
Современная агрегометрия в оценке эффективности двойной
антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом,
перенесших эндоваскулярное лечение 47

Медицинский форум

- 1-й Турецко-российский диабетологический саммит
Проблемы сахарного диабета: разные страны – общие решения 54

- Литература** 57



Елена ПЕТРЯЙКИНА: «Мы гордимся нашей круглосуточной горячей линией по детской эндокринологии»



Современная стратегия борьбы с эндокринными патологиями у детей подразумевает эффективную профилактику и контроль прогрессирования заболеваний и связанных с ними осложнений. О причинах «омоложения» диабета, о международном консенсусе по ведению сахарного диабета у детей и подростков, а также об оказании эндокринологической помощи больным детям с нашим корреспондентом беседует известный детский эндокринолог, заместитель главного врача Морозовской детской городской больницы, к. м. н. Елена Ефимовна ПЕТРЯЙКИНА.



Актуальное интервью

– Если проанализировать эволюцию детских эндокринных заболеваний, насколько изменилась их структура?

– В структуре эндокринных заболеваний никаких кардинальных изменений не произошло: на сегодняшний день, как и много лет назад, три четверти детских эндокринных заболеваний приходится на сахарный диабет 1 типа. Проблема заключается в росте заболеваемости сахарным диабетом 1 типа детей дошкольного возраста. Еще двадцать лет назад, когда я поступила в ординатуру, диабет 1 типа впервые выявлялся в основном у детей в возрасте 11–15 лет.

За последние годы ситуация изменилась – диабет 1 типа значительно «помолодел». Я буду оперировать данными нашей больницы. В отделение эндокринологии нашего стационара ежегодно поступают до 90–95% всех детей и подростков с манифестацией заболевания в Москве. Вот, например, из годового отчета за 2010 г., который я готовила, будучи еще заведующей эндокринологическим отделением, видно, что среди пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа доля детей в возрасте до 7 лет составляет 52%, из них детей до трех лет – около 15%. В 2011 г. медицинскую помощь в отделении получили 1400 больных диабетом, из них 216 пациентам диагноз был поставлен впервые. Из этих 216 вновь выявленных больных 101 ребенок не старше 7 лет (примерно 47% всех впервые заболевших), а точнее: 7 малышей до года, 31 – одного-двух лет и 63 ребенка – от трех до шести лет. Согласитесь, ситуация тревожная.

Это серьезная проблема, ведь чем меньше возраст ребенка, тем «злее», лабильнее протекает заболевание, тем труднее диабет поддается компенсации, тем вероятнее, что тяжелые осложнения заболевания проявятся еще в детском и подростковом возрасте. Кому из наших пациентов 20 лет назад нужна была лазерная коагуляция сетчатки в детском возрасте? Практически никому, это требовалось крайне редко и, как правило, детям с запущенным заболеванием из асоциальных семей.

Сегодня высокопрофессиональные окулисты из отделения офтальмологии – микрохирургии глаза нашей больницы делают ее детям и подросткам, страдающим сахарным диабетом, значительно чаще. Это не из-за того, что хуже стало ведение пациентов, – в детском и подростковом возрасте стало больше пациентов с большим стажем заболевания, а значит, лечение осложнений сахарного диабета вошло в ежедневную практику детского эндокринолога. Вернемся к цифрам: из 1400 больных сахарным диабетом, пролеченных в нашем отделении в 2011 г., у 76% детей имели место липодистрофии в местах инъекций инсулина, у 32,5% – диабетическая полинейропатия, у 26% – ретинопатия, у 5,4% – диабетическая нефропатия и другие осложнения.

– В чем причина столь быстрого «омоложения» диабета?

– Есть разные гипотезы, мне наиболее убедительной представляется теория акселерации, выдвинутая замечательным врачом и ученым из Великобритании профессором Уилкинсом. Она довольно провокационная, и не все мои коллеги с ней согласны. Профессор Уилкинс предположил, что раньше у генетически предрасположенных к диабету детей нагрузка на поджелудочную железу была значительно меньше, что связано с особенностями питания и характерными для детей того времени весо-ростовыми показателями. Проще говоря, дети были худенькими, «нагрузка» на поджелудочную железу у детей, генетически предрасположенных к развитию сахарного диабета, была небольшой, и диабет у них развивался уже в пубертате. Произошла акселерация, дети стали крупнее – более высокими и полными, в Москве, например, ожирение среди детей растет драматическими темпами. Из-за неправильного питания у генетически предрасположенных к диабету детей преждевременно наступает апоптоз бета-клеток, развивается болезнь.

Лечение осложнений сахарного диабета вошло в ежедневную практику детского эндокринолога. Из 1400 больных диабетом, пролеченных в нашем отделении в 2011 г., у 76% детей имели место липодистрофии в местах инъекций инсулина, у 32,5% – диабетическая полинейропатия, у 26% – ретинопатия, у 5,4% – диабетическая нефропатия и другие осложнения.

Мы провели небольшое исследование: проанализировали весо-ростовые показатели детей с манифестным диабетом, поступающих в наше отделение, до развития заболевания, запросив с этой целью их амбулаторные карты в поликлиниках. Результаты подтвердили, что, как правило, наши пациенты всегда были крупнее своих сверстников. Мы взяли официальные статистические данные по детскому ожирению Департамента здравоохранения Правительства Москвы и сопоставили их с цифрами по детскому диабету 1 и 2 типов. Выяснилось, что между ростом ожирения и диабетом 1 типа у детей существует прямая корреляция, а вот между ожирением и диабетом 2 типа – слабая. Диабет 2 типа в детском возрасте по-прежнему редкость. Дети с ожирением без генетической предрасположенности к диабету должны очень много кушать в течение



длительного времени, чтобы заболеть диабетом 2 типа во взрослом возрасте. Мы обобщили наши результаты и представили их в постерном докладе на ежегодной конференции Международного общества по изучению диабета у детей и подростков – ISPAD, который проходил в сентябре 2009 г. в Любляне. К слову, ряд американских и итальянских ученых предположили, что у современных детей развивается так называемый «дабл-диабет», или диабет первого типа с чертами второго. Профессор Уилкинс считает, что сахарный диабет 1 и 2 типа у детей – это одно и то же заболевание, симптомокомплекс и возраст манифестации которого зависит от генетической предрасположенности и факторов внешней среды. Мне нравится его теория, я ее полностью поддерживаю.

– Поддерживаете ли Вы консенсус ISPAD по ведению сахарного диабета у детей и подростков?

– Безусловно. Я участвовала в конференции ISPAD, которая проходила в Берлине в 2007 г., где приняли этот консенсус. Самая горячая дискуссия развернулась вокруг оптимального целевого уровня гликированного гемоглобина, когда сразу стало видно, кто из дискуссионеров теоретик, а кто практик. Некоторые ученые предлагали установить целевое значение 7%, практикующие врачи настаивали, чтобы за норму определили уровень 8%. В результате долгого обсуждения было принято решение считать оптимальным уровень гликированного гемоглобина 7,5%, а для детей до 7 лет – 8%.

– С одной стороны, поддержание гликемии на уровне, близком к нормальным значениям, является основой для предотвращения осложнений диабета, с другой стороны, строгий контроль гликемии сопровождается увеличением частоты гипогликемических эпизодов.

– В детском и подростковом возрасте гипогликемические состояния встречаются более чем у 90% больных. Гипогликемии часто бывают внезапными и скрытыми, особенно у пациентов с хорошими показателями углеводного обмена. Интенсивное лечение сахарного диабета 1 типа приводит к значительному повышению частоты гипогликемии у детей и подростков. К тому же поддержание нормогликемии увеличивает риск ожирения у ребенка. Если «закальываешь» себя инсулином, чтобы достичь нормального уровня гликированного гемоглобина, обязательно будешь «заедать» инсулин, следовательно, неизбежно появятся проблемы с ожирением и сопутствующими ему заболеваниями. Мое мнение – строгий контроль гликемии у детей, особенно дошкольного возраста, может иметь очень опасные последствия. Нижняя граница «идеального» сахара для ребенка никак не может быть 4 ммоль/л. Мы в своей школе диабета

учим, что «безопасный» уровень глюкозы натощак может быть 5–8 ммоль/л, а через 2 часа после еды – 8–11 ммоль/л.

– Как часто в отделение поступают дети в состоянии диабетического кетоацидоза?

– У нас всегда большой поток больных, к нам везут детей со всего Московского региона, потому что изначально эндокринологическое отделение, созданное под руководством заведующей кафедрой детских болезней РГМУ, профессора Марии Матвеевны Бубновой было открыто в 1964 г. как центр ургентной эндокринологии. Наше отделение – первое в СССР отделение детской эндокринологии в условиях городского скорпомощного стационара с огромным клиническим опытом в лечении детей, страдающих эндокринной патологией, в неотложных состояниях. Следует отметить, что в Морозовской больнице отделение эндокринологии открылось в 1964 г., а отделение реанимации – в 1972 г. Мы по сей день никому не отказываем в неотложной эндокринологической помощи, и, как и много лет тому назад, 60–70% детей поступают к нам уже в состоянии диабетического кетоацидоза, который является самой частой причиной смерти детей с сахарным диабетом, особенно совсем маленьких.

Готовясь к выступлению на очередной городской конференции по эндокринологическим аспектам в педиатрии, я проанализировала данные смертности детей с впервые выявленным диабетом, и оказалось, что у маленьких детей, поступивших в состоянии диабетического кетоацидоза, самые высокие показатели досрочной летальности. Причиной является позднее обращение, и связано это с невнимательностью педиатров, неумением вовремя распознать болезнь и поставить диагноз.

Следует, по моему мнению, также проводить определенную разъяснительную работу и среди родителей, например, внедрять итальянскую методику, одобренную ISPAD. В итальянском городе Парма была проведена широкомасштабная кампания – были изготовлены постеры с простым и внятным текстом: если ребенок худеет, часто пьет воду и начал мочиться в постель, нужно позвонить педиатру, а внизу был указан телефонный номер. Постеры распространялись повсюду – на вокзалах, на детских игровых площадках, в супермаркетах, то есть в местах большого скопления народа. Многие родители, обнаружив подобные признаки у своих детей, обращались за консультацией, что позволило снизить развитие диабетического кетоацидоза у детей с манифестным сахарным диабетом.

Неплохо было бы провести подобную акцию в Москве и других городах России, возможно, тогда меньше детей будет поступать в эндокринологические отделения в состоянии тяжелейшего кетоацидоза, а значит, исчезнет смертность от развития



Актуальное интервью

этого состояния. Мы даже разработали образец подобного постера. На сегодняшний день одним из больших наших достижений, осуществленных при поддержке администрации Морозовской больницы и Департамента здравоохранения Москвы, является открытие на базе отделения круглосуточной горячей линии по детской эндокринологии. Позвонив по номеру 8-499-236-05-45 в любое время суток, можно получить бесплатную консультацию врача-эндокринолога.

– Эта помощь оказывается только жителям столицы? Много ли звонков поступает на горячую линию?

– За год работы горячей линии поступило 1533 звонка, причем не только из Москвы, Подмосковья, но и из российских регионов. Звонят родители, педиатры, даже порой взрослые больные. Наиболее часто задаваемые вопросы касаются коррекции дозы инсулина и адекватной терапии при присоединении интеркуррентных инфекций. Представьте себе, например, у маленького ребенка с впервые выявленным сахарным диабетом на фоне инфекции температура поднялась до 40 градусов, а сахар подскочил до 18 ммоль/л, да еще в самое «мертвое» время суток – 3–4 утра. Как тут родителям не растеряться, даже если они прошли обучение в школе диабета. Они набирают номер 8-499-236-05-45 и слышат спокойный, доброжелательный голос детского эндокринолога, чья консультация помогает им своевременно справиться с бедой. Безусловно, это большая поддержка, в том числе и психологическая. Мы гордимся нашей горячей линией.

– Обеспечиваются ли ваши пациенты такой высокотехнологичной помощью, как помповая инсулинотерапия?

– Эндокринологическое отделение Морозовской детской больницы первым в Москве применило помповую инсулинотерапию при впервые выявленном диабете. Врачи нашего отделения первыми поставили инсулиновые помпы детям до 7 лет с самым лабильным сахарным диабетом. В настоящее время постоянное подкожное введение инсулина с помощью помпы – наиболее современный и перспективный метод инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Однако не следует забывать, что пока не разработана помпа замкнутого цикла, полная компенсация достигается лишь при правильном применении и обученности родителей. Я также твердо убеждена, что постановка помпы ребенку должна осуществляться в стационарных, а не в поликлинических условиях. Во-первых, в стационаре есть возможность испытать помпу под наблюдением врача в течение недели или двух, если потребуется. Родителям это ничего не стоит, поскольку пробные помпы с рас-

ходными материалами на это время мы предоставляем бесплатно. Во-вторых, в стационаре при неожиданно возникших ситуациях есть возможность оказания врачебной помощи круглосуточно.

– С какими еще эндокринными патологиями к вам поступают пациенты?

– С самыми разными – это диффузный токсический зоб, врожденный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, врожденная дисфункция коры надпочечников, аденома гипофиза, гипофизарный нанизм, преждевременное половое развитие. В прошлом году у нас был один случай инсулиномы у девочки 11 лет. В московских больницах ей очень долго не могли поставить правильный диагноз, подозревали резистентную к терапии эпилепсию, пока у нее не случилось кровоизлияние в мозг во

Одним из больших наших достижений, осуществленных при поддержке администрации Морозовской больницы и Департамента здравоохранения Москвы, является открытие на базе отделения круглосуточной горячей линии по детской эндокринологии. Позвонив по номеру 8-499-236-05-45 в любое время суток, можно получить бесплатную консультацию врача-эндокринолога.

время очередного судорожного приступа и ребенка не привезли к нашим нейрохирургам на консультацию. Наш бесценный нейрохирург Матвей Игоревич Лившиц посмотрел результаты биохимического анализа и тут же обратил внимание на показатель сахара крови натощак, который составлял 1,4 ммоль/л. Он сразу же позвонил мне. Девочку мы осмотрели, госпитализировали, провели диагностику, выявили инсулиному, благополучно прооперировали и выписали здоровой. По большому счету спасла девочку образованность нейрохирурга Лившица и его настороженность в отношении эндокринных патологий, потому что он работает в Морозовской больнице, в которой эндокринологическое отделение исторически является центром urgentной эндокринологии. Я считаю, что эндокринологические отделения должны создаваться только в многопрофильных больницах, где детям с сахарным диабетом и его осложнениями, а также с другими эндокринными патологиями смогут оказать всестороннюю помощь быстро и качественно. ☀

Беседовала С. Евстафьева



Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза

Д. м. н. М.Б. АНЦИФЕРОВ, к. м. н. Н.В. МАРКИНА,
Н.Е. ШЕБАШЕВА, к. м. н. Л.П. ПАШИНЦЕВА

В статье подробно изложены алгоритмы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), описаны консервативные методы лечения манифестного ПГПТ.

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это заболевание околощитовидных желез, которое характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) с развитием синдрома гиперкальциемии.

В последнее время частота выявления ПГПТ возросла в связи с улучшением диагностики этого заболевания и большей информированностью врачей различных специальностей, сталкивающихся с костными и висцеральными осложнениями ПГПТ. Наиболее часто ПГПТ диагностируется у женщин в возрасте старше 55 лет. Мужчины в значительно меньшей степени подвержены этому заболеванию. По данным Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, среди 156 пациентов, у которых впервые был выявлен ПГПТ, – 154 женщины и 2 мужчин.

Примерно в 80–85% случаев развитие гиперпаратиреоза обусловлено аденомой одной из четырех околощитовидных желез (ОЩЖ), в 10–15% случаев причиной ПГПТ

является гиперплазия одной или нескольких ОЩЖ или множественные аденомы [1].

В 20% случаев отмечается эктопическое расположение аденомы ОЩЖ с локализацией в переднем средостении, перикарде, в позапищеводном пространстве.

Карцинома ОЩЖ выявляется в 3% случаев, рецидивирует в 20% случаев и, как правило, характеризуется более выраженной гиперкальциемией и более высоким уровнем ПТГ по сравнению с аденомой ОЩЖ. Объем образования при аденокарциноме, как правило, превышает 10 мл.

Необходимо учитывать, что гиперпаратиреоз, обусловленный аденомой или гиперплазией ОЩЖ, может быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН): МЭН 1 (синдром Вермера) и МЭН 2А (синдром Сипла). При синдроме МЭН 1 ПГПТ сочетается с множественными образованиями других эндокринных желез: в 70% случаев с опухолями передней доли гипофиза (преимущественно пролактиномы), в 40% – с объемными образованиями под-

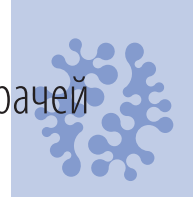
желудочной железы (инсулинома, гастринома) [2]. В 90% случаев ПГПТ является первым проявлением МЭН-синдрома, который длительное время протекает бессимптомно. В связи с этим необходимо тщательное обследование пациентов с гиперпаратиреозом для исключения МЭН-синдрома или выявления всех возможных его проявлений.

Синдром МЭН 2А – редкое заболевание, передающееся аутосомно-доминантным путем и характеризующееся гиперплазией ОЩЖ, развитием медулярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы.

Патогенез клинических проявлений гиперпаратиреоза

Основными органами-мишенями, которые поражаются при ПГПТ, являются желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), костно-мышечная, мочевыделительная и сердечно-сосудистая системы.

Поражение костно-мышечного аппарата является результатом как прямого, так и опосредованного действия избытка ПТГ на костную ткань. Прямое действие на костную ткань связано с непосредственным участием ПТГ в процессах дифференцировки и пролиферации остеокластов. Под действием высвобождаемых остеокластами лизосомных ферментов



и водородных ионов происходят растворение и деградация костного матрикса. Усиленная резорбция костной ткани преобладает над процессами ее формирования и приводит к развитию остеопороза [3]. Опосредованное действие ПТГ на костную ткань связано с его влиянием на почечные канальцы. ПТГ уменьшает реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах, что приводит к фосфатурии, снижению уровня фосфата в плазме крови и мобилизации кальция из костей [4]. Как правило, больные предъявляют жалобы на мышечную слабость, боли в костях, частые переломы, уменьшение роста за время заболевания. Выраженность остеопоротических изменений в костях позвоночника варьирует от незначительной деформации вплоть до компрессионных переломов. Наибольшие изменения обнаруживаются в костях, имеющих кортикальное строение (дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости). Гиперпаратиреоидные остеодистрофии, образующиеся в результате усиленной резорбции как предшествующих, так и новообразованных костных структур, являются причиной низкотравматичных переломов [5].

Основной причиной развития висцеральных нарушений на фоне ПГПТ является гиперкальциемия. У 50% больных с ПГПТ наблюдаются заболевания ЖКТ с развитием пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, что связано с увеличением секреции гастрина и соляной кислоты в условиях гиперкальциемии. Течение язвенной болезни у пациентов с ПГПТ сопровождается тошнотой, рвотой, анорексией, болью в эпигастральной области [6].

Пациенты с ПГПТ часто подвержены депрессивным состояниям. При уровне кальция в крови выше 3,0 ммоль/л возникает чувство недомогания и сонливости, при уровне кальция более 3,5 ммоль/л возможно развитие психоза [7].

ПГПТ сопровождается нарушением функции почек и проявляется инсипидарным синдромом. Повы-

шенная экскреция кальция с мочой приводит к снижению чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону, что проявляется в снижении почечной реабсорбции воды и концентрационной способности почек. Рецидивирующая мочекаменная болезнь (МКБ) встречается более чем у 60% пациентов с ПГПТ. Длительно протекающая гиперкальциемия приводит к развитию нефрокальциноза и как следствие – к снижению скорости клубочковой фильтрации и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5].

При легком течении ПГПТ у пациентов выявляют структурные изменения коронарных сосудов при отсутствии симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. При более тяжелом течении ПГПТ поражение сердечно-сосудистой системы сопровождается кальцификацией коронарных артерий и клапанов сердца, гипертонией, гипертрофией левого желудочка. Артериальная гипертония выявляется при ПГПТ в 15–50% случаев. Наряду с гиперкальциемией в механизме развития артериальной гипертонии участвуют повышение содержания внутриклеточного кальция, увеличение активности ренина плазмы, гипомагнемия, а также снижение скорости клубочковой фильтрации с развитием ХПН [8, 9].

Диагностика и лечение различных форм ПГПТ

Лабораторная диагностика ПГПТ основывается на неоднократном определении повышенного уровня ПТГ в плазме крови и гиперкальциемии. У пациентов с ПГПТ наблюдается также снижение уровня неорганического фосфора в крови, повышение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой [10].

Топическую диагностику локализации аденомы околощитовидной железы проводят с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Информативность этого метода исследования может достигать 95%, но при массе железы менее 0,5 г она снижается до 30%. УЗИ ОЩЖ малоинформативно и при атипичной

Манифестная форма ПГПТ сопровождается высоким уровнем кальция в крови. В связи с этим пациентам по жизненным показаниям назначается препарат из группы кальцимитетиков – цинакалцета гидрохлорид (Мимпара).

локализации аденомы (медиастинальная область, позадипищеводное пространство).

Для более детальной топической диагностики аденомы проводится скинтиграфия ОЩЖ с использованием Технетрила 99mTc. По данным ряда авторов, чувствительность метода при аденоме ОЩЖ достигает 100%, а при гиперплазии ОЩЖ – 75%. В случае если при проведении скинтиграфии аденома ОЩЖ не визуализируется или результаты УЗИ расходятся с данными скинтиграфии, проводится мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов средостения и шеи. При отрицательных результатах МСКТ пациентам с высоким уровнем кальция и ПТГ при наличии костных и висцеральных осложнений проводится оперативное вмешательство с ревизией всех зон возможного расположения ОЩЖ и интраоперационным определением уровня ПТГ для подтверждения радикальности удаления аденомы ОЩЖ [6].

Для выявления костных осложнений ПГПТ используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия дистального отдела лучевой кости, поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей. Необходимость включения в исследование дистального отдела лучевой кости обусловлена значительным снижением минеральной плотности костной ткани в этой области при ПГПТ. При тяжелом манифестном течении ПГПТ рентгенологическое исследование позволяет выявить тяжелые костные нарушения: кистозно-фиброзную остеодистрофию, суб-

- Костная форма
- Костно-висцеральная
- Висцеральная

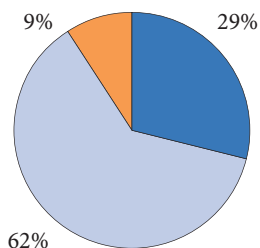


Рис. 1. Распределение форм манифестного первичного гиперпаратиреоза

- Средний уровень общего кальция в крови
- Средний уровень ионизированного кальция в крови

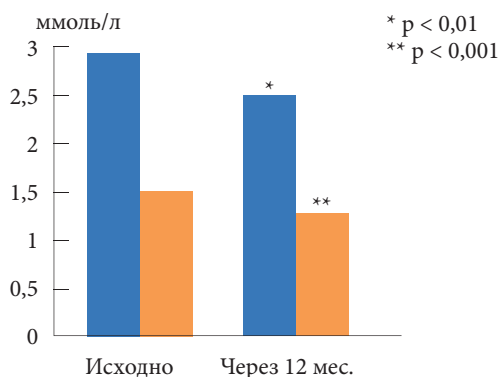


Рис. 2. Динамика снижения среднего уровня общего и ионизированного кальция на фоне терапии цинакалцетом

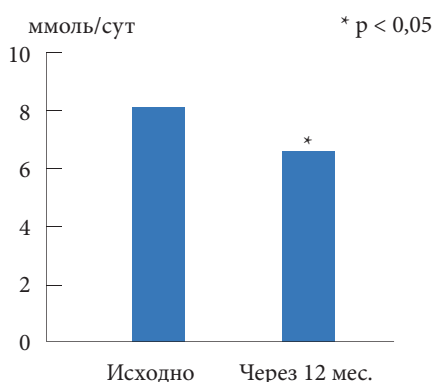


Рис. 3. Динамика снижения уровня кальция в суточной моче на фоне терапии цинакалцетом

периостальную резорбцию костной ткани.

Для выявления висцеральных осложнений ПГПТ проводят эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), УЗИ почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывается по формуле Кокрофта – Голта. Диагноз ПГПТ ставится по результатам проведенного обследования

с обязательным указанием формы заболевания: асимптомная, мягкая или манифестная.

Мягкая форма ПГПТ диагностируется в следующих случаях:

- уровень кальция в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы не более чем на 0,25 ммоль/л;
- отсутствуют висцеральные проявления ПГПТ;
- по результатам денситометрии минеральная плотность кости (МПК) по Т-критерию снижена не более чем на 2,5 стандартных отклонения (SD);
- в анамнезе отсутствуют указания на низкотравматичные переломы [10].

Лечение пациентов с мягкой, мало-симптомной формой ПГПТ с остеопенией без переломов в анамнезе, как правило, консервативное. Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800 мг в сутки и увеличением потребления жидкости [11]. Для лечения костных осложнений ПГПТ назначают препараты из группы бисфосфонатов. Препараты на основе алендроновой кислоты принимаются 1 раз в неделю в дозе 70 мг. Препараты на основе ибандроновой кислоты назначают в дозе 150 мг 1 раз в месяц либо 1 раз в 3 месяца в виде инъекций 3 мг. Препараты на основе золедроновой кислоты принимаются в дозе 5 мг в/в капельно 1 раз в 12 месяцев. Динамическое наблюдение проводится с интервалом в 6 месяцев и включает контроль ПТГ, общего и ионизированного кальция, креатинина, суточной экскреции кальция с мочой. Каждые 12 месяцев проводят УЗИ ОЩЖ, почек, денситометрию [12–14].

При прогрессировании мочекаменной болезни (МКБ), развитии остеопороза и возникновении низкотравматичных переломов, а также при отрицательной динамике лабораторных показателей (повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови) рекомендовано оперативное лечение [10].

Манифестная форма ПГПТ может быть диагностирована в следующих случаях:

- уровень общего кальция в крови повышен более чем на 0,25 ммоль/л от верхней границы нормы;
- имеются костные, висцеральные или костно-висцеральные осложнения ПГПТ (остеопороз, МКБ, нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки).

При выявлении манифестной формы ПГПТ рекомендовано оперативное лечение. Объем операции: удаление паратиромы или гиперплазированных околощитовидных желез, при выявлении карциномы ОЩЖ – паратиреоидэктомия.

Послеоперационным осложнением ПГПТ является стойкая или транзиторная гипокальциемия. В связи с этим пациенты длительное время нуждаются в приеме активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция. В послеоперационном периоде средняя доза альфакальцидола может составлять 1,75 мкг/сут, средняя доза кальция – до 2000 мг/сут. При стойкой нормокальциемии дозы препаратов постепенно снижают до поддерживающих – 1,0–1,5 мкг активных метаболитов витамина D и 1000 мг кальция в сутки [6]. Хирургическое лечение и прием в послеоперационном периоде активных метаболитов витамина D и препаратов Ca приводит к достоверному снижению показателей костного метаболизма и повышению МПК в течение 12 месяцев.

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ проводится при наличии противопоказаний к хирургическому лечению: это тяжелые сопутствующие заболевания, рецидивирующее течение гиперпаратиреоза.

Манифестная форма ПГПТ сопровождается высоким уровнем кальция в крови. В связи с этим пациентам по жизненным показаниям назначается препарат из группы кальцимиметиков – цинакалцета гидрохлорид (Мимпара) [15, 16].

Действие препарата основано на повышении чувствительности кальций-чувствительных рецепторов, расположенных в клетках паращитовидной железы.

Мимпара® – оцените отличия в терапии



реклама

Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.¹

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.^{2,3}
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.⁴⁻⁶
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.⁶

Литература: 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45. 5. Мимпара® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

AMGEN®

000 "Амджен"

123317, Москва, Пресненская наб., 10,
тел.: +7 (495) 641 18 68, факс: +7 (495) 641 18 72

Мимпара®
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»

RUS-MP-AMG-008-2010



Таблица 1. Показатели минеральной плотности кости (МПК), маркеров костной резорбции и костеобразования у пациентов с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза до и после лечения (цинакалцет + бисфосфонаты)

Показатели МПК и маркеров костного метаболизма	До лечения	На фоне лечения
Средний показатель МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника (L1–L4)	-2,5 SD	-2,04 SD
Средний показатель МПК по Т-критерию в проксимальном отделе левой бедренной кости	-2,03 SD	-1,76 SD
Средний уровень МПК по Т-критерию в дистальном отделе лучевой кости	-4,9 SD	-4,7 SD
С-телопептид молекулы коллагена I типа (β -CrossLaps, норма 0,104–1,008 нг/мл)	0,95 нг/мл	0,90 нг/мл
Остеокальцин (норма 15,0–46,0 нг/мл)	66,2 нг/мл	46,8 нг/мл

товидных желез, к внеклеточному кальцию, что приводит к уменьшению выработки ПТГ. Снижение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. Начальная доза препарата составляет 30 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы каждые 2–4 недели до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата – 90 мг 4 раза в сутки. Препарат принимается перорально, с приемом пищи или сразу после. Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, ПТГ, креатинина, экскреции кальция и фосфора с мочой [17, 18].

Пациентам с манифестной формой ПГПТ, имеющим тяжелые костные осложнения, для предотвращения дальнейшей потери костной массы и снижения риска переломов назначается антирезорбтивная терапия препаратами из группы бисфосфонатов (БФ). Бисфосфонаты представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов. Фосфатные группы бисфосфонатов имеют две основные функции: связь с клеточным минералом и клеточно-опосредованную антирезорбтивную активность [19]. Основная клетка-мишень для бисфосфонатов – остеокласт. При попадании в остеокласт путем эндоцитоза БФ воздействуют на мевалонатный путь – блокируют фермент фарнезилпирофосфатсинтазу, что приводит к торможению модификации сигнальных белков, необходимых для нормальной функции остео-

класта, и снижению его резорбтивной активности [20, 21].

В Эндокринологическом диспансере Департамента здравоохранения г. Москвы с 2010 г. под наблюдением находятся 38 пациентов (37 женщин, 1 мужчина) с диагнозом «первичный гиперпаратиреоз, манифестная форма». Средний возраст пациентов – 70 лет. У 24 пациентов по результатам скинтиграфии были выявлены аденомы левой и правой околощитовидных желез, у 2 пациентов аденомы располагались за грудиной, у 3 – эктопированы в средостение. ПГПТ с неуточненной локализацией аденомы ОЩЖ был диагностирован у 4 пациентов. У 3 пациентов были рецидивирующие аденомы с предшествующими операциями в анамнезе, у 2 пациентов – аденокарциномы ОЩЖ (рис. 1).

Среди висцеральных осложнений ПГПТ в 78% случаев определялась мочекаменная болезнь. В 39% случаев жалобы больных были связаны с болями в позвоночнике, в 38% – с мышечной слабостью, в 21% – с болями в суставах.

По результатам проведенной денситометрии у 78% пациентов был диагностирован остеопороз. Среди них у 34% пациентов – остеопороз тяжелого течения, с множественными переломами в анамнезе. Пациенты этой группы имели противопоказания к оперативному вмешательству.

С учетом гиперкальциемии и высокого уровня ПТГ всем 38 пациентам был назначен цинакалцет (Мимпара) в дозе 30–90 мг в сутки

в зависимости от уровня кальция в крови.

На фоне лечения уже через месяц отмечалось снижение среднего уровня общего кальция в крови с 2,91 до 2,68 ммоль/л ($p < 0,079$), через 12 месяцев лечения – 2,53 ммоль/л ($p < 0,001$) (норма 2,2–2,75 ммоль/л). Отмечалось также уменьшение среднего уровня ионизированного кальция с 1,5 до 1,27 ммоль/л ($p < 0,001$) через 3 месяца. Через 12 месяцев лечения средний уровень ионизированного кальция составил 1,3 ммоль/л ($p < 0,001$) (норма 0,98–1,30 ммоль/л). Результаты лечения представлены на рисунке 2. Лечение цинакалцетом позволило не только снизить уровень кальция в крови в течение первого месяца лечения, но и, что наиболее важно, поддерживать нормальный уровень кальция в крови в течение всего периода наблюдения.

Средний уровень ПТГ исходно составлял 20,48 пмоль/л, через 12 месяцев лечения – 19,15 пмоль/л ($p = 0,7$). Динамика уровня кальция в суточной моче представлена на рисунке 3.

Поскольку у подавляющего большинства больных с манифестной формой ПГПТ был выявлен остеопороз, 20 пациентам дополнительно была назначена антирезорбтивная терапия препаратом из группы бисфосфонатов (алендроновая кислота 70 мг в неделю; ибандроновая кислота 150 мг в месяц или 3 мг в/в 1 раз в 3 месяца; золедроновая кислота 5 мг 1 раз в 12 месяцев). Через 12 месяцев лечения отмечалась положительная динамика показателей минеральной плотности кости. Наибольшая активность этих процессов наблюдалась в трабекулярных костях. За весь период лечения не было отмечено новых переломов (табл. 1).

Таким образом, цинакалцет (Мимпара) является препаратом выбора в терапии пациентов с ПГПТ, имеющих противопоказания к оперативному лечению. Включение в терапию бисфосфонатов позволяет улучшить качество костной ткани и снизить риск возникновения новых переломов. ☺

Медицинские конгрессы и выставки 2012

17–20 января

VI Международный конгресс по репродуктивной медицине с выставочной экспозицией

Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

28 февраля – 1 марта

XIII Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология – 2012» с выставочной экспозицией

Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

20–23 марта

Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья» с выставочной экспозицией

Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

27–29 марта

XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Интеграция в лабораторной медицине» и международная специализированная выставка «Лабораторная диагностика – 2012»

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

15–17 мая

Всероссийский междисциплинарный образовательный конгресс «Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике» с выставочной экспозицией

Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

30 мая – 1 июня

IV Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика – 2012»

Москва, МВЦ «Крокус-Экспо»

4–7 июня

XXV Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» с выставочной экспозицией

Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

26–28 июня

VI региональный научный форум «Мать и Дитя» с выставочной экспозицией

Совместно с Пленумом Правления Российского общества акушеров-гинекологов

Ростов-на-Дону, КВЦ «ВертолЭкспо»

25–28 сентября

XIII Всероссийский научный форум «Мать и Дитя 2012»

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

12–14 ноября

III Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы урологии» с выставочной экспозицией

Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

27–30 ноября

V Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» с выставочной экспозицией

Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

 **МЕДИ Экспо**

www.mediexpo.ru

Тел./факс:

+7 (495) 721-88-66

Крупнейший научно-выставочный проект в сфере медицинской диагностики заболеваний человека, объединяющий более 3000 специалистов различных направлений медицинской диагностики и свыше 100 производителей широкого спектра медицинского оборудования.

В рамках форума:

- VI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2012»
- IV Всероссийская конференция «Функциональная диагностика – 2012»
- Международная школа по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии
- IV Международная специализированная выставка «МЕДдиагностика – 2012»

Одно из самых масштабных федеральных мероприятий, посвященных актуальным вопросам и проблемам в области акушерства, гинекологии и перинатологии. Ежегодно форум собирает свыше 3000 практикующих врачей и авторитетных ученых из России, стран СНГ и Европы.

Параллельно Форуму пройдет **XIV Международная специализированная выставка «Охрана здоровья матери и ребенка – 2012»** – единственное в России мероприятие подобной тематики и масштаба, отмеченное знаком UFI (Всемирной ассоциации выставочной индустрии), что является сертификатом соответствия мировому уровню.



Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

В статье описаны патогенетические механизмы развития сахарного диабета (СД) 2 типа у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Показаны причинно-следственные связи МС с инсулинорезистентностью, воспалением и ишемической болезнью сердца. Приведены данные исследований применения метформина при лечении пациентов с МС и СД 2 типа. Рассмотрены преимущества новой пролонгированной формы метформина Глюкофаж Лонг, позволяющей повысить приверженность больных лечению.

В настоящее время метаболический синдром (МС) – одна из самых актуальных и часто обсуждаемых в научных медицинских кругах проблем. Тем не менее следует отметить, что подобной патологии в действующей Международной классификации болезней (МКБ-10) не существует. Метаболический синдром является собирательным понятием, которое объединяет группу заболеваний или патологических состояний, имеющих в основе своего развития общую причину. На этот счет можно дискутировать, поскольку существуют синдромы, включающие такие отдельно признаваемые нозологии, как артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, синдром поликистозных яичников, язвенная болезнь желудка. Однако если основным общим этиологическим

фактором всех вышеперечисленных патологических состояний является избыток гормона коры надпочечников кортизола, то в данном случае диагностируется синдром Иценко – Кушинга, входящий в МКБ-10, и т.п.

МС представляют как совокупность заболеваний, имеющих в своей основе инсулинорезистентность (ИР), вследствие чего понятия «синдром инсулинорезистентности» и «метаболический синдром» вполне можно отождествить.

Основным диагностическим маркером МС, как и ИР, является висцеральное ожирение, определяемое показателем окружности талии – более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Гиперинсулинемия как проявление ИР способствует ожирению, и не случайно больные СД 2 типа имеют

избыточную массу тела. Да и само ожирение – существенный фактор формирования ИР. Таким образом, налицо порочный круг.

В 2005 г. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) сделали следующее совместное заявление: «Проведенный нами анализ показывает, что в настоящее время не хватает слишком большого количества важной информации, чтобы называть это синдромом» [1]. За прошедшие после данного заявления годы было получено достаточно большое количество доказательств, позволяющих квалифицировать эту патологию как самостоятельный синдром.

Особый интерес МС представляет для эндокринологов и кардиологов, так как нарушение углеводного обмена, ИР, артериальная гипертензия и дислипидемия при МС играют существенную роль в преждевременном развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируются со значимым повышением риска ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Распространенность МС неоднородна у пациентов различных возрастных категорий (рис. 1) [3]. Актуальность детального изучения этой патологии и разработки



методов ее эффективного лечения объясняется, в первую очередь, высокой распространенностью МС и связанным с ним риском ИБС. В последнее десятилетие активно изучается роль ИР в развитии воспаления. Одна из возможных причин взаимосвязи МС, ИР и воспалительного процесса – способность жировой ткани вырабатывать провоспалительные молекулы (цитокины). Они представляют собой гормоноподобные молекулы, секретируемые адипоцитами, в частности, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Их источниками также могут быть макрофаги, мигрирующие в жировую ткань. Действие цитокинов на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными, высокоаффинными мембранными рецепторами. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз. После взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами сигнал с поверхности клеток через элементы внутриклеточной трансдукции передается в их ядро, где активируются соответствующие гены.

Характерное для МС повышение показателей ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), ФНО-альфа, ангиотензиногена, ИЛ-6 способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вызывает системный оксидативный стресс. Так, ИАП-1 является главным циркулирующим ингибитором активатора тканевого плазминогена и урокиназы. Увеличение его содержания в плазме крови приводит к угнетению фибринолиза, повышению риска тромбоза, особенно коронарных артерий, нарушению функции эндотелия. Стоит отметить, что этот показатель является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин. ФНО-альфа активирует JNK-киназу, которая, в свою очередь, фосфорилирует сериновые остатки

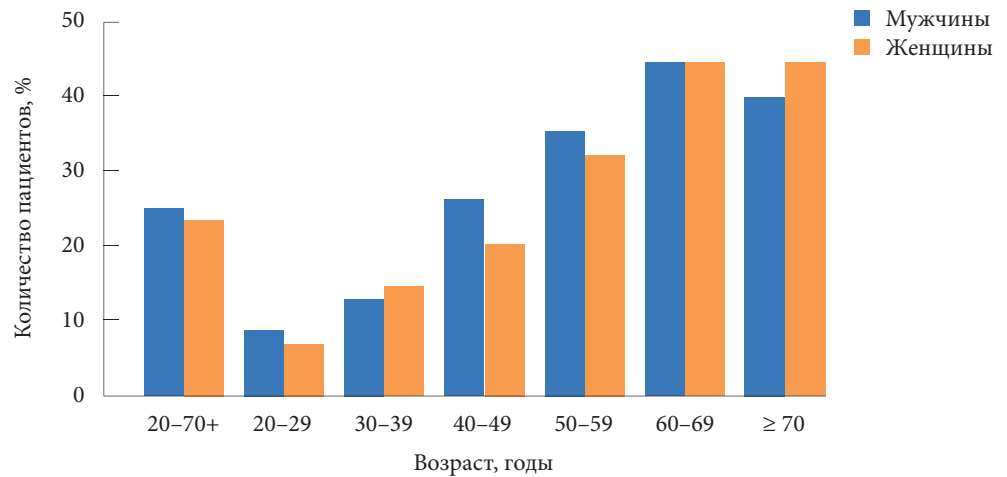


Рис. 1. Распространенность метаболического синдрома у пациентов различного возраста

в субстрате рецептора инсулина (IRS-1), подавляет фосфорилирование тирозина и тем самым тормозит инсулиновый сигнал. Повышение содержания ФНО-альфа в сыворотке крови, как правило, сочетается с наличием ожирения, ИР, увеличением концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6, а также

ускорением апоптоза клеток. Ген ФНО-альфа экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках [4]. Хроническая гипергликемия активирует перекисное окисление липидов и способствует накоплению свободных радикалов, что приводит к поражению эндотелия



Рис. 2. Роль факторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции

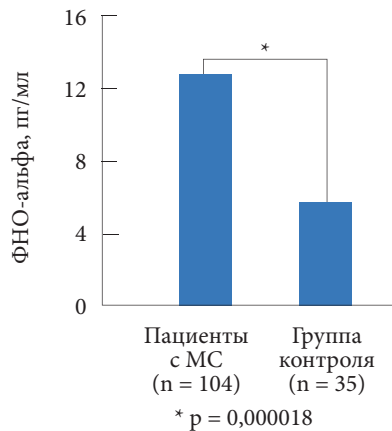
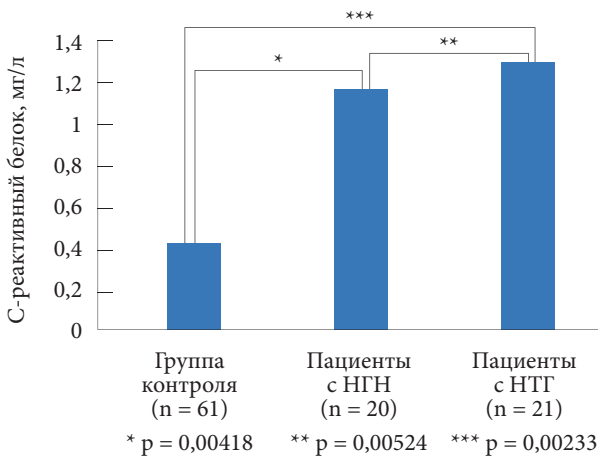


Рис. 3. Значение концентрации С-реактивного белка у больных с МС в зависимости от типа нарушения углеводного обмена

Рис. 4. Значение концентрации ФНО-альфа у больных с МС

НГН – нарушенная гликемия натощак; НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа; МС – метаболический синдром.

сосудов. В крови появляются маркеры воспаления – С-реактивный белок, ФНО-альфа, увеличивается активность макрофагов. Перечисленные нарушения оказывают существенное влияние на возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса у больных с МС (рис. 2).

Нами была изучена концентрация С-реактивного белка в крови больных с МС с различными типами нарушения углеводного об-

мена. Исследуемые были разделены на 3 группы: в первую группу (контрольную) были включены здоровые лица без МС (61 чел.), во вторую группу – пациенты с нарушением гликемии натощак (НГН) (20 чел.), в третью группу – больные с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (21 чел.). В результате исследования выявлена статистически достоверная зависимость между степенью нарушения углеводного обмена и концентрацией С-реактивного белка (рис. 3). Подобная зависимость была отмечена при изучении концентрации ФНО-альфа у тех же групп больных (рис. 4 и 5). У больных с МС по сравнению с контрольной группой отмечается статистически достоверное повышение ФНО-альфа ($p < 0,00001$). Изучение концентрации ФНО-альфа в зависимости от типа нарушения углеводного обмена (рис. 5) продемонстрировало повышение провоспалительного цитокина в 3-й группе.

Традиционный подход к лечению МС включает мероприятия по снижению массы тела, в том числе изменение стереотипов питания, повышение физической активности. При наличии у больных с МС клинически и лабораторно подтвержденного сахарного диабета рекомендуется медикаментозная

терапия. В настоящее время препаратом выбора у таких пациентов является метформин (Глюкофаж), который не только воздействует непосредственно на ИР, но и имеет несколько положительных кардиоваскулярных и метаболических эффектов. Недавно полученные результаты на моделях *in vitro* и *in vivo* показали, что метформин обладает плеiotропным действием и может применяться не только при СД, но и при других патологических состояниях: аутоиммунных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваниях [5–9]. Метформин обладает способностью активировать АМФ-активированную протеинкиназу макрофагов, что приводит к ингибированию синтеза фосфолипидов и снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как нейрональная NO-синтаза, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), и медиаторов – оксида азота, простагландин E_2 (PGE₂). Показано, что метформин в экспериментальной модели летальной эндотоксемии на культуре клеток и у крыс (введение липополисахарида) снижал концентрацию уровня ФНО-альфа и ИЛ-1-бета в сыворотке крови, а также увеличивал выживаемость животных в течение 2 недель [10]. Достоверно снижались уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка [11]. Доказано, что уменьшение уровня ИЛ-6 сопровождается снижением ИР и веса пациентов, а также риска развития СД и инфаркта миокарда. Снижение концентрации С-реактивного белка способствует уменьшению риска развития ИБС, атеросклероза и прогрессирования СД 2 типа. Так, у пациентов с синдромом поликистозных яичников в группе терапии метформином в течение 6 недель отмечено значительное снижение индекса массы тела (ИМТ) и уровня С-реактивного белка [12]. Первичный антигипергликемический эффект метформина (Глюкофажа) вызван снижением продукции глюкозы клетками печени (глюконеогенез), угнетением процессов окисления жира, ингибированием выработки сво-

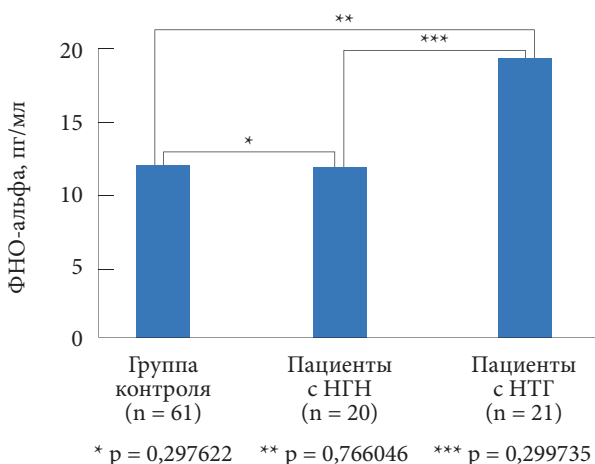


Рис. 5. Значение концентрации ФНО-альфа у больных с МС с различными типами нарушения углеводного обмена

НГН – нарушенная гликемия натощак; НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.



бодных жирных кислот (СЖК) и, частично, усилением захвата глюкозы периферическими тканями. Антигипергликемические эффекты препарата – результат его воздействия на чувствительность к инсулину клеток печени, мышечной и жировой ткани. Кроме того, метформин (Глюкофаж) обладает ангиопротекторным действием за счет улучшения реологических свойств крови (активация фибринолиза, торможение агрегации тромбоцитов, снижение вязкости крови). К дополнительным важным эффектам препарата следует отнести его свойство способствовать уменьшению массы тела, снижению артериального давления, а также положительное влияние на липидный обмен.

Необходимо отметить, что абсолютная биодоступность метформина при пероральном приеме составляет 50–60%. При поступлении в кровоток препарат всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и лишь незначительная его часть – в дистальных отделах пищеварительной системы. Всасывание метформина в тонком кишечнике является «насыщающимся», то есть при увеличении его концентрации в просвете кишечника выше определенного порогового уровня происходит так называемое насыщение всасывания и значительная часть препарата не абсорбируется вовсе. Таким образом, уровень всасывания метформина зависит от скорости его эвакуации из желудка. Вышеуказанные особенности определили необходимость разработки таблетированных форм метформина с замедленным высвобождением действующего вещества для однократного суточного приема. Традиционно используемые с подобной целью лекарственные формы обеспечивают замедление высвобождения активного вещества из таблетки, при этом его всасывание происходит на всем протяжении кишечника. Но даже в этом случае часто имеет место период относительно быстрого поступления препарата в кровоток вскоре после приема.

Система GelSchilds (диффузия через гелевый барьер)

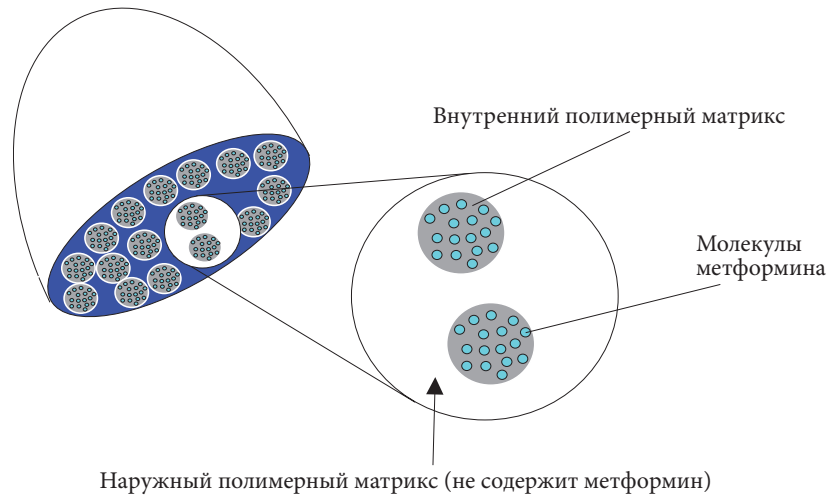


Рис. 6. Схема диффузии метформина пролонгированного действия

Особая лекарственная форма метформина пролонгированного действия – Глюкофаж Лонг для однократного приема – позволяет обеспечить замедленное всасывание и поддержание системного действия препарата. Таблетки Глюкофаж Лонг созданы на основе уникальной технологии – гелевой диффузионной системы GelShield, представляющей собой матрицу из двух полимеров, которая обеспечивает постепенное и равномерное высвобождение метформина (рис. 6) [13].

В таблетке Глюкофаж Лонг внешний аморфный полимер, не содержащий метформин, окружает расположенные в нем гранулы внутреннего полимера, содержащие 500 мг метформина (система «гель внутри геля»). В желудочно-кишечном тракте таблетка подвергается гидратации и набухает, после чего метформин начинает постепенно высвобождаться из нее посредством диффузии. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) метформина после приема таблетки Глюкофаж Лонг составляет 7 часов, что на 4 часа дольше, чем после приема традиционного препарата с немедленным высвобождением метформина [13]. На сегодняшний день одной из се-

рьезных проблем в лечении пациентов с СД 2 типа остается полипрагмазия. Данные исследований ACCORD, ADVANCE, PROactive и RECORD показали, что 60–75% пациентов с СД 2 типа принимают до 5 препаратов одновременно с целью снижения кардиоваскулярного риска. Однократный прием препарата в сутки, безусловно, удобнее для пациента с МС и СД. В клинической практике перевод пациента на Глюкофаж Лонг способствует повышению комплаентности. Согласно результатам ретроспективного исследования по оценке приверженности пациентов терапии различными формами метформина (обычной и пролонгированной), при переходе на Глюкофаж Лонг соблюдение схемы лечения повысилось с 62 до 81% [14].

Таким образом, улучшение терапевтического действия препарата Глюкофаж Лонг обусловлено применением специально разработанной диффузионной системы GelShield: длительное постепенное поступление метформина из таблетки Глюкофаж Лонг улучшает переносимость препарата, а удобная схема приема позволяет существенно повысить приверженность больного лечению. ☺

эндокринология

Литература
→ С. 57–58



¹ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
эндокринологии

² Представительство
АО «Санофи-авентис
груп» (Франция),
медицинский отдел

Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа

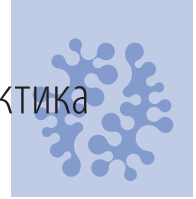
К. м. н. И.В. ГЛИНКИНА¹, А.В. КОРОЛЕВА², к. м. н. А.В. ЗИЛОВ¹

Введение. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются одними из наиболее широко используемых сахароснижающих препаратов при сахарном диабете (СД) 2 типа вследствие их эффективности и доступности. Комбинация ПСМ и метформина – наиболее эффективная комбинация из двух пероральных сахароснижающих препаратов. Препарат III поколения глимепирид показал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях как в монотерапии, так и в комбинациях. Для получения дополнительных данных по его эффективности и безопасности в комбинации с метформином в условиях реальной клинической практики в России была проведена наблюдательная программа (регистр) с участием практикующих эндокринологов в различных регионах страны.

Методы. По решению лечащего врача глимепирид в качестве дополнительной терапии был назначен 279 пациентам с СД 2 типа, не достигшим компенсации на монотерапии метформином. Комбинированная терапия продолжалась 24 недели. Были собраны данные об уровне гликированного гемоглобина (HbA1c), тощаковой и постприандиальной гликемии, индексу массы тела, суточным дозам глимепирида и метформина у пациентов, которые дали письменное информированное согласие.

Результаты. Через 24 недели терапии глимепиридом в качестве добавленного лекарственного препарата к метформину среднее изменение HbA1c составило -1,1% (с начального уровня 7,9%), тощаковой гликемии – -2,2 ммоль/л (с начального уровня 8,3 ммоль/л), постприандиальной гликемии – -3,0 ммоль/л (с начального уровня 10,4 ммоль/л). Все изменения были статистически достоверны – $p < 0,001$. Начальная доза глимепирида у всех пациентов была 1 мг в день; в течение 24 недель средняя доза глимепирида достигла 2,7 мг в день (медиана – 2,0 мг). Доза метформина не менялась в течение всего периода лечения (медиана – 1000 мг). Средний индекс массы тела (ИМТ) до начала комбинированной терапии был 32,3 кг/м². В конце периода наблюдения он составил 31,8 кг/м², а среднее изменение – -0,4 кг/м². После 24 недель лечения 57% пациентов достигли уровня HbA1c ниже 7%. Во время проведения наблюдательной программы эпизодов тяжелой гипогликемии не отмечалось.

Выводы. Глимепирид в комбинации с метформином показал себя как эффективное и хорошо переносимое лечение у пациентов с СД 2 типа, не достигших компенсации на монотерапии метформином. Комбинированная терапия в течение 6 месяцев позволила снизить уровень HbA1c на -1,1% при очень небольшом числе эпизодов гипогликемии. При этом медиана дозы глимепирида составила 2 мг, а метформина – 1000 мг.



Введение

Хроническая гипергликемия является основным фактором развития микроваскулярных и нейропатических осложнений сахарного диабета (СД) и одной из причин макроваскулярных осложнений. Результаты Британского проспективного исследования по СД (UKPDS) и последующего 10-летнего наблюдения за пациентами подтвердили необходимость раннего достижения и поддержания оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования нейропатии, микро- и макроваскулярных осложнений СД, снижения общей смертности [1, 2].

Несмотря на появление большого числа новых сахароснижающих средств, комбинированная терапия классическими сахароснижающими препаратами – метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) – остается одной из наиболее широко применяемых в мире схем лечения и самой часто назначаемой в Российской Федерации: более 30% пациентов с СД 2 типа получают терапию метформином и ПСМ в виде свободной или фиксированной комбинации [3]. В настоящее время по результатам метаанализов комбинация метформина и ПСМ признана самой эффективной комбинацией двух пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [4, 5]. В недавно опубликованном метаанализе фармакоэкономической эффективности добавления различных ПССП к метформину было показано, что для большинства пациентов с СД 2 типа добавление ПСМ к метформину является оптимальной комбинацией для терапии 2-й линии с точки зрения соотношения «стоимость – эффективность» [6].

В конце 2011 г. был опубликован 5-й выпуск «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», четко определяющий роль комбинированной терапии в ведении пациентов с СД 2 типа. Назначение комбинированной терапии (в том

числе метформином и ПСМ) пациентам с СД 2 типа рекомендуется, если уровень HbA1c находится в диапазоне 7,6–9,0%, а также в случае неэффективности любой монотерапии в течение 6 месяцев после установления диагноза, которая определяется как снижение уровня HbA1c менее чем на 0,5% или недостижение индивидуальных целей лечения [7].

Глимепирид – ПСМ III поколения, который вошел в международную клиническую практику в 1995 г., а в практику российских эндокринологов – в 1999 г. Эффективность комбинации глимеперида и метформина была продемонстрирована в двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, включавшем 372 пациента с СД 2 типа в возрасте 35–70 лет, у которых не удалось достичь целевого уровня HbA1c в результате терапии метформином в дозе 2550 мг/сут. Комбинированная терапия глимепиридом и метформином была более эффективна, чем монотерапия каждым препаратом по отдельности [8]. В течение 20 недель исследования снижение HbA1c составило в среднем 0,74%, снижение гликемии натощак – в среднем 2,4 ммоль/л, снижение постпрандиальной гликемии – в среднем 2,6 ммоль/л, тогда как в группах монотерапии метформином и глимепиридом эти показатели не изменились [8].

При анализе Флорентийского регистра было показано, что выживаемость пациентов с СД 2 типа, принимавших метформин в комбинации с глимепиридом, была выше, чем выживаемость пациентов, принимавших метформин с другими секреторагами инсулина: глибенкламидом, гликлазидом, репаглинидом [9].

В Российской Федерации в различных центрах также проводились клинические исследования глимеперида, подтвердившие его эффективность как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с метформином или базальным инсулином. Кроме того, было показано снижение

частоты гипогликемических событий и улучшение качества жизни пациентов с СД 2 типа на фоне терапии глимепиридом [10, 11]. Однако результаты этих исследований не могут быть в полном объеме экстраполированы на всю российскую популяцию пациентов с СД 2 типа, поскольку каждое исследование проводилось в одном центре и включало небольшое количество пациентов. Это и послужило причиной проведения наблюдательной программы по применению комбинированной терапии глимепиридом и метформином у пациентов с СД 2 типа в повседневной клинической практике в различных регионах Российской Федерации.

Основной целью наблюдательной программы была оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и глимепиридом у пациентов с СД 2 типа, не достигших целевых уровней гликированного гемоглобина в результате монотерапии метформином, в повседневной клинической практике.

Материалы и методы исследования

Дизайн наблюдательной программы Открытая, нерандомизированная, многоцентровая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и глимепиридом у пациентов с СД 2 типа проводилась в 25 городах Российской Федерации: Владивостоке, Волгограде, Губкинском, Екатеринбурге, Златоусте, Кемерове, Краснодаре, Красноярске, Иркутске, Москве, Набережных Челнах, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Омске, Павловском Посаде, Перми, Подольске, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Смоленске, Ставрополе, Тамбове, Уфе, Ярославле.

Критерии включения

В программе участвовали пациенты с СД 2 типа, соответствовавшие следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;

Эндокринология

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с СД 2 типа, включенных в наблюдательную программу

Показатель	Пациенты (n = 279)
Мужчины, n (%)	88 (31,5%)
Женщины, n (%)	191 (68,5%)
Возраст, лет (M ± σ)	57,3 ± 9,2
Длительность СД, лет (M ± σ)	9,7 ± 5,4
ИМТ, кг/м ² (M ± σ)	32,2 ± 4,4
ОТ, см (M ± σ)	98,2 ± 11,5
НbA1c, % (M ± σ)	7,9 ± 0,6
Гликемия натощак, ммоль/л (M ± σ)	8,3 ± 1,4
Постприандиальная гликемия, ммоль/л (M ± σ)	10,4 ± 2,0
Доза метформина, мг (Me, min – max)	1000 (500–2500)

- монотерапия метформином в максимально переносимых дозах в течение трех месяцев и более перед включением в программу;
- уровень НbA1c 7,0–8,5% в течение 1 месяца до включения в программу;
- необходимость добавления глимепирида к проводимой сахароснижающей терапии по мнению лечащего врача;
- подписание информированного согласия.
- СД 1 типа;
- терапия любыми сахароснижающими средствами, кроме метформина, в течение как минимум 12 недель до включения в программу;
- ИМТ > 40 кг/м²;
- предполагаемая повышенная чувствительность к глимепириду;
- беременные и кормящие женщины;
- любые клинически значимые органы или системные заболевания (в том числе диабетический кетоацидоз, гиперосмолярный синдром, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром диабетической стопы), которые не

Критерии исключения

В наблюдательную программу не включали пациентов, соответствовавших как минимум одному из критериев исключения:

позволяют правильно оценивать результаты терапии, в течение как минимум 6 месяцев до скрининга;

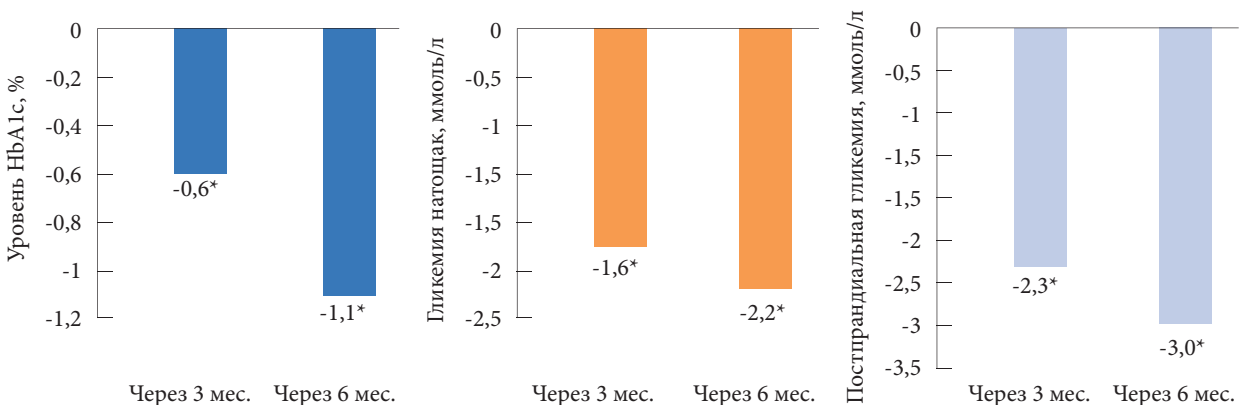
- планируемое оперативное вмешательство в течение последующих 6 месяцев после включения в программу.

Методы

После включения в исследование всем пациентам в дополнение к монотерапии метформином был назначен глимепирид в стартовой дозе 1 мг в сутки. Поскольку программа была наблюдательной, то в дальнейшем увеличение дозы глимепирида осуществлялось по решению врача. Доза метформина в течение исследования не менялась. Длительность наблюдения для каждого пациента составила 6 месяцев, в течение которых было проведено 3 визита: визит 1 (исходный визит) – включение в программу и начало комбинированной терапии метформином и глимепиридом, визит 2 – через 3 месяца и визит 3 – через 6 месяцев после включения в программу.

Для наблюдательной программы были созданы индивидуальные регистрационные карты, в которые вносили следующую информацию о пациентах:

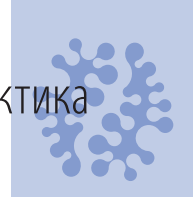
- пол, возраст, длительность заболевания;
- индекс массы тела (ИМТ);
- окружность талии (ОТ);



* p < 0,001 относительно исходного уровня

Рис. 1. Динамика уровней НbA1c, гликемии натощак и постприандиальной гликемии у пациентов с СД 2 типа через 3 и 6 месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом

эндокринология



- уровень гликированного гемоглобина (HbA1c);
- уровень гликемии натощак (ГКН) и уровень постпрандиальной гликемии (ППГ);
- гипогликемические события;
- нежелательные реакции;
- дозы метформина и глимепирида.

Гипогликемические события определялись по следующим критериям:

- бессимптомные гипогликемии – уровень гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии симптомов;
- симптоматические гипогликемии – события с типичными симптомами гипогликемии в сочетании с уровнем гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л;
- ночная симптоматическая гипогликемия – событие, произошедшее после засыпания и перед пробуждением (содержание глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л);
- тяжелая гипогликемия – гипогликемия с различной степенью нарушения сознания (вплоть до полного его отсутствия), для выведения из которой потребовалась помощь постороннего лица.

Статистический анализ

Для описания количественных переменных были использованы следующие статистические характеристики: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиана, минимум – максимум. Для описания качественных переменных были использованы частоты и проценты. В зависимости от характера распределения внутригрупповые изменения оценивались при помощи парного t-теста или критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены 279 пациентов с СД 2 типа, не достигшие целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$ в результате моно-

терапии метформин. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ эффективности

Средний уровень HbA1c у пациентов при включении в наблюдательную программу составлял 7,9%. Через 3 месяца после добавления глимепирида к метформину отмечено статистически значимое снижение среднего уровня HbA1c до 7,3% ($p < 0,001$), через 6 месяцев – до 6,9% ($p < 0,001$).

Средний уровень гликемии натощак при включении в наблюдательную программу составлял 8,3 ммоль/л. Через 3 месяца после добавления глимепирида к метформину отмечено статистически значимое снижение ее уровня до 6,8 ммоль/л ($p < 0,001$), через 6 месяцев – до 6,1 ммоль/л ($p < 0,001$).

Средний уровень постпрандиальной гликемии при включении в наблюдательную программу составлял 10,4 ммоль/л. Через 3 месяца после добавления глимепирида к метформину отмечено статистически значимое снижение уровня до 8,0 ммоль/л ($p < 0,001$), через 6 месяцев – до 7,3 ммоль/л ($p < 0,001$).

Средняя динамика уровней HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД

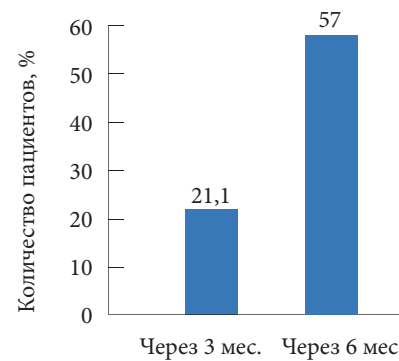


Рис. 2. Доля пациентов с уровнем HbA1c $< 7,0\%$ через 3 и 6 месяцев после начала комбинированной терапии метформин и глимепиридом

2 типа в течение наблюдательной программы приведена на рисунке 1. Вместе с тем клиническое значение имеет не только снижение уровня, но и достижение пациентами целевого значения этого параметра. Через 3 месяца после добавления к терапии метформин глимепирида 21,1% (59 из 279) пациентов достиг целевого уровня HbA1c $< 7\%$. Через 6 месяцев после включения в наблюдательную программу доля таких пациентов увеличилась до 57% (159 из 279 пациентов) (рис. 2).

Анализ изменения индекса массы тела в течение исследования

При включении в наблюдательную программу средний ИМТ паци-

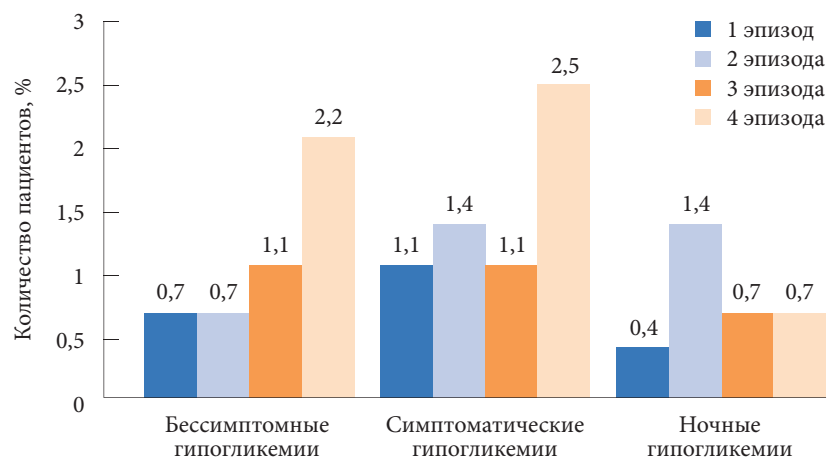


Рис. 3. Доля пациентов, испытавших гипогликемические эпизоды в течение 3 месяцев после начала комбинированной терапии метформин и глимепиридом, %

Эндокринология

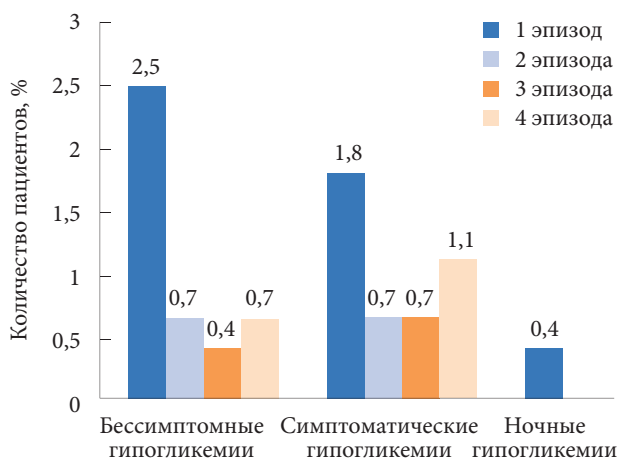


Рис. 4. Доля пациентов, испытывавших гипогликемические эпизоды в течение 4–6 месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом, %

ентов составлял 32,3 кг/м². Через 6 месяцев после добавления к метформину глимепирида отмечено статистически значимое снижение ИМТ до 31,8 кг/м² ($p < 0,001$). Таким образом, за 6 месяцев наблюдательной программы снижение ИМТ составило в среднем 0,4 кг/м².

Анализ безопасности

За 6 месяцев наблюдательной программы было зарегистрировано небольшое число гипогликемических событий. В течение трех месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом доля пациентов, сообщивших о бессимптомных гипогликемиях, составила 4,7%, доля пациентов, испытывавших симптоматические гипогликемии, – 4,3%, доля пациентов, зарегистрировавших ночные гипогликемии, составила 3,2% (рис. 3). В течение последующих 4–6-го месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом (между визитами 2 и 3) доля пациентов, сообщивших о бессимптомных гипогликемиях, составила 4,3%, доля пациентов, испытывавших симптоматические гипогликемии, – 6,1%, доля пациентов, зарегистрировавших ночные гипогликемии, – 0,4% (рис. 4).

В течение всего времени исследования случаев тяжелой гипогликемии, а также нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Обсуждение результатов

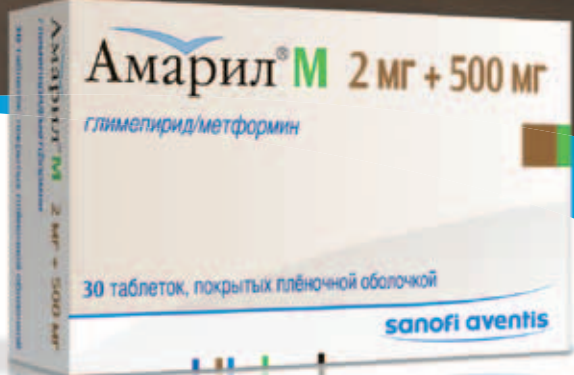
Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что свободная комбинация метформина и глимепирида эффективна в лечении СД 2 типа. Следует особо отметить средние дозы препаратов – медиана метформина составила 1000 мг в течение всего времени лечения, а глимепирида – 2 мг. За 24 недели терапии получено статистически значимое снижение HbA1c на 1,1% (при исходном уровне 7,9%), что позволило к концу наблюдения достичь более чем у половины пациентов уровня HbA1c < 7,0%. Важным показателем эффективности терапии является динамика массы тела. В уже упомянутых крупномасштабных исследованиях конца XX – начала XXI вв. [1, 2, 4, 12] интенсивная терапия СД 2 типа сопровождалась прибавкой веса у многих пациентов. Вместе с этим постепенная оптимизация и интенсификация терапии во многих случаях может проходить и без прибавки массы тела [13], что и было подтверждено в настоящей работе. За 24 недели терапии показано статистически значимое снижение ИМТ на 0,4 кг/м². Важной клинической составляющей настоящего исследования явилось крайне низкое число гипогликемических эпизодов, зарегистрированных за время наблюдения. Хорошо известно, что гипогликемии являются не только барьером в достижении нормогликемии, но и ассоциированы с повышенной летальностью и сосудистыми катастрофами у больных СД 2 типа [12, 14, 15]. За 24 недели терапии метформином и глимепиридом более 93% пациентов не испытывали гипогликемию при достижении целевых значений HbA1c более чем у половины больных. Особенностью настоящей работы является участие многочисленных медицинских учреждений из

различных регионов РФ. Таким образом, мы получили репрезентативную выборку пациентов разного возраста и длительности СД 2 типа. Использование свободной комбинации метформина и глимепирида позволило быстро (за 3 и 6 месяцев) достичь хороших клинических результатов у пациентов с СД 2 типа при сохранении высокой безопасности терапии. При анализе результатов не отмечается принципиальных различий в эффективности указанной схемы или алгоритмах интенсификации лечения в зависимости от региона РФ. В заключение отметим, что в настоящей работе в условиях реальной клинической практики в очередной раз подтверждена обоснованность и правомерность стратегии более раннего включения в схему терапии второго лекарственного препарата при неэффективности монотерапии метформином в средних терапевтических дозах. В этой связи своевременное использование фиксированной комбинации метформина и глимепирида (Амарил М) представляется обоснованным и целесообразным при лечении пациентов с СД 2 типа.

Выводы

- Добавление глимепирида к монотерапии метформином в средней терапевтической дозе позволяет эффективно снижать уровень как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии при СД 2 типа.
- Частота гипогликемических эпизодов на фоне достижения нормогликемии при применении свободной комбинации метформина и глимепирида в течение 24 недель исследования была низкой.
- Лечение с использованием свободной комбинации глимепирида и метформина не сопровождается повышением ИМТ при улучшении гликемического контроля. Нами выявлено статистически значимое снижение массы тела при применении глимепирида и метформина в средних терапевтических дозах. 🌐

Двойной контроль над диабетом



- Удобная комбинация для эффективного контроля СД 2 типа¹
- Имеет хороший профиль безопасности и переносимости¹
- Комбинация глимепирида и метформина значительно снижает риск развития гипогликемии по сравнению с комбинацией глибенкламида и метформина²

Амарил[®] М
глимепирид/метформин
Дополняя друг друга

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Амарил[®] М (Amaryl[®] M)

Регистрационный номер: ЛП 001303 – 110111. **Торговое название препарата:** Амарил[®] М. **Международное непатентованное название:** глимепирид + метформин. **Лекарственная форма и состав:** таблетки 1 мг + 500 мг двояковыпуклые, покрыты пленочной оболочкой белого цвета, содержат глимепирид микронизированный – 1 мг, метформина гидрохлорид – 500 мг, таблеток 2 мг + 500 мг двояковыпуклые с риской на одной стороне, покрыты пленочной оболочкой, содержат глимепирид микронизированный – 2 мг, метформина гидрохлорид – 500 мг.

Показания к применению. Лечение сахарного диабета 2-го типа, когда гликемический контроль не может быть достигнут с помощью сочетания диеты, физических нагрузок, снижения массы тела и монотерапии глимепиридом или метформин. В случае замены комбинированной терапии глимепиридом и метформин на более одного комбинированного препарата Амарил[®] М. **Способ применения и дозы.** Дозирование должно проводиться в индивидуальном порядке с учетом концентрации глюкозы в крови больного. Как правило, рекомендуется начинать лечение с минимальной эффективной дозы и, в зависимости от концентрации глюкозы в крови больного, увеличивать дозу. Препарат следует назначать 1 или 2 раза в день, до или во время приема пищи. **Противопоказания.** Сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, диабетическая кома и прекома, кетоацидозное состояние, острый или хронический метаболический ацидоз, гиперчувствительность к компонентам сульфонилмочевины, сульфониамидам или бифенилам, а также любому из вспомогательных веществ препарата, тяжелое нарушение функции печени (отсутствие ответа на применение, для обеспечения адекватного гликемического контроля необходимо лечение инсулином), нарушение функции почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация креатинина в сыворотке > 1,5 мг/дл у мужчин и > 1,4 мг/дл у женщин или снижение клиренса креатинина, склонность к развитию лактоацидоза, лактоацидоз в анамнезе, серьезные ситуации (тяжелые травмы, ожоги, хирургические операции, тяжелые инфекции с лейкоцитозом в сыворотке), острая почечная недостаточность, коллагенозы (особенно системная красная волчанка), острые инфаркт миокарда, ишемия, гипертония, обострение гипокальциемии (меньше 1000 кал/сут), нарушение всасывания пищи и лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте), гипотиреоз или надпочечниковая недостаточность, тяжелое нарушение легочной функции, и другие легочные состояния, включая тяжелую эмфизему (редкая или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда и т. д.), хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, внутривенное введение йодконтрастного вещества, так как они могут вызывать острое нарушение функции почек (препарат не назначают за 48 ч до и за 48 ч после исследования), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция, беременность, кормление грудью, детский возраст до 18 лет (отсутствие клинических данных). **Особые указания.** На первой неделе лечения необходимо тщательный мониторинг из-за риска развития гипогликемии, особенно при повышении риска ее развития, например, у пациентов, не следующих рекомендациям врача, у пожилых пациентов, при приеме других лекарственных препаратов и др. В стрессовых ситуациях (например, травмы, операции, инфекционное заболевание и т.д.) гликемический контроль может нарушиться и может потребоваться временный переход на инсулинотерапию. Для больных пожилого возраста необходимо тщательное наблюдение до окончания периода адаптации, чтобы подобрать минимальную дозу оказания соответствующего гликемического эффекта дозы, так как с возрастом функция почек снижается. Алкоголь усиливает действие метформина на метаболит лактата, поэтому следует предостеречь больных от потребления алкоголя. Поскольку в некоторых случаях нарушение функции печени способствует лактоацидозу, то, как правило, больным с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения данного препарата. Риск развития лактоацидоза возрастает по мере выраженности нарушенной функции

почек с возрастом. Вероятность лактоацидоза при приеме метформина можно значительно снизить при регулярном контроле почечной функции и применении минимальных эффективных доз метформина. По этой же причине при состоянии, сопряженном с гипоксемией или гипотермией, необходимо избегать приема данного лекарственного препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Другие лекарственные препараты могут как усилить, так и ослабить гипогликемическое действие глимепирида. Следует учитывать лекарственные взаимодействия с препаратами, являющимися индукторами (рифампицин) и ингибиторами (фузидовая) изофермента СYP2C8, с лекарственными средствами, усиливающими гипогликемическое действие глимепирида (инсулин и пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.), лекарственными средствами, ослабляющими гипогликемическое действие метформина (симпатомиметики, глюкокортикоиды, диуретики, глюкокортикоиды и др.), лекарственными средствами, как усиливающими, так и ослабляющими гипогликемическое действие глимепирида (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, клонидин и др.), бета-адреноблокаторами, симпатолитиками, алкоголем, производными кумарина. Необходимо учитывать взаимодействие метформина с гипогликемическими контрастными веществами, антибиотиками, обладающими выраженным нефрологическим эффектом (гентамином), препаратами, усиливающими гипогликемическое действие метформина (инсулин, препараты сульфонилмочевины и др.), препаратами, ослабляющими гипогликемическое действие метформина (симпатомиметики, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, аспирин и др.), гиповолемиками, фуросемидом, нифедипином, калиевыми препаратами (амлодипин, дигоксин, модафин, прокаинамид и др.), пропранололом, флуоридом. Одновременный прием других лекарственных средств может влиять на функцию почек или на выведение метформина, а также может увеличивать риск развития лактоацидоза. **Беременность и лактация.** Данный препарат нельзя применять во время беременности из-за возможного неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие. Комбинация грядущая женщина нельзя принимать данный препарат. В случае необходимости большую часть препарата не ингибуи. **Побочные действия.** Глимепирид может вызывать гипогликемию, учащенное дыхание, тошноту, рвоту, чувство переполнения желудка, боль в животе и диарею, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени, головит, который может прогрессировать в печеночную недостаточность, цитопению, анемическое или гемолитическое состояние, фотосенсибилизацию, гипонатриемия. Метформин может вызывать лактоацидоз, гипогликемию, диарею, тошноту, боли в животе, рвоту, повышенное газообразование, метеоризм и спутанность сознания, появление неприятного или металлического вкуса во рту, эритему, зуд, сыпь, шелушение, нарушение функции печени. **Передозировка.** Передозировка может вызвать гипогликемию. Лето в экстремно гипогликемию без потери сознания и неврологически изменений необходимо лечить с помощью пероральной глюкозы и корректирование дозы препарата и (или) диеты больного. Тяжелые гипогликемические реакции с комой, судорогами и другими неврологическими симптомами являются критическим состоянием, требующим незамедлительной госпитализации больного. Из-за содержания в данном препарате метформина возможно развитие лактоацидоза. **Фармакологические свойства.** Амарил[®] М является комбинацией пероральных гипогликемических препаратов, в состав которых входит глимепирид и метформин. Глимепирид – производное сульфонилмочевинного третьего поколения. Он стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клетки поджелудочной железы, улучшает чувствительность инсулиновых рецепторов на клеточном уровне и тормозит глюконеогенез в печени. Код АТХ: A10BD02. Срок годности: 3 года. **Перед выпиской Амарил[®] М всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

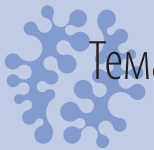
1. Baik S, et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed dose versus free combination of gliclazide and metformin in patients with type 2 diabetes in Korea. Journal of the Medical Association of Thailand 2005; vol. 88, Suppl. 6, S245.
2. Gonzalez-Olitz M, et al. Efficacy of gliclazide/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and its Complications 23 (2009) 370–379.

SANOFI DIABETES



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция),
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



Военно-
медицинская
академия
им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике

Д. м. н. Ю.Ш. ХАЛИМОВ, к. м. н. В.В. САЛУХОВ

В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности альфа-липоевой кислоты в лечении больных с диабетической нейропатией. В настоящее время альфа-липоевая кислота рассматривается как патогенетическое средство лечения сахарного диабета и его осложнений.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано комплексное нейротропное, нейропротективное, гиполипидемическое, гипогликемическое, гепатопротективное действие альфа-липоевой кислоты, а также влияние на энергетический обмен и обмен глюкозы и липидов, что обосновывает применение данного препарата в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом.

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа во всем мире достигла масштабов настоящей эпидемии. Согласно прогнозам эпидемиологов ВОЗ, к 2030 г. 439 млн взрослых во всем мире будут страдать СД 2 типа. В связи с этим необходим поиск новых методов адекватной коррекции гликемии, а также эффективных методов предупреждения и лечения диабетических микро- и макроангиопатий.

К числу современных и перспективных лекарственных средств для терапии и профилактики диабетических нейропатий следует отнести тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту, представляющую собой антиоксидант с многообразным положительным влиянием на патогенез сахарного диабета.

В настоящее время накоплен значительный положительный опыт применения препаратов тиоктовой кислоты у пациентов с СД.

Хорошо известно, что осложнениями, определяющими качество и продолжительность жизни пациентов с СД, являются диабетические микро- и макроангиопатии, ведущую роль в развитии которых играет хроническая гипергликемия. Ключевыми звеньями патогенеза СД 2 типа являются инсулинорезистентность периферических тканей и компенсаторная гиперинсулинемия, которые взаимно отягощают друг друга. Это приводит к развитию гипергликемии, которая, согласно современным представлениям, через аутоокисление глюкозы вызывает активизацию процессов свободно-

радикального окисления (СРО). Повреждение фосфолипидного слоя плазматических мембран тканей-мишеней и бета-клеток в результате перекисного окисления липидов способствует прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреции инсулина вследствие активации апоптоза бета-клеток. При этом следует подчеркнуть, что оксидативный стресс (ОС) играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности еще до развития СД [1].

Роль оксидативного стресса в патогенезе СД и его осложнений

В современной литературе термином «оксидативный стресс» называют дисбаланс в системе про- и антиоксидантов, приводящий к накоплению в клетках продуктов свободнорадикального окисления (СРО). Понятие ОС включает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран и липопротеинов крови, деструкцию мембраносвязанных ферментных систем, СРО-белков и ДНК. В настоящее время ОС считается одним из основных факторов патогенеза СД 1 и 2 типа, развития поздних диабетических осложнений и рассматривается в качестве универ-



сального механизма, который объединяет основные биохимические пути токсичного влияния гипергликемии на организм [2]. При СД к развитию оксидативного стресса приводят следующие процессы (рис. 1):

- повышенное образование активных форм кислорода (АФК), образующихся при окислении углеводов в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина;
- снижение активности антиоксидантных систем организма;
- активация полиолового пути утилизации глюкозы, что приводит к накоплению сорбитола и фруктозы, уменьшению содержания миоинозитола и снижению активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$;
- накопление конечных продуктов неферментативного гликозилирования белков (КПНГ);
- синтез провоспалительных медиаторов;
- нарушение концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов.

Гиперлипидемия, ишемия и гипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию свободных радикалов и развитию ОС. В механизмах активации ОС при диабете участвует и фактор гиперинсулинемии, который усиливает активность симпатической нервной системы. Результатом гиперсимпатикотонии является увеличение образования свободных радикалов, как непосредственно, так и через повышение продукции неэстерифицированных жирных кислот, что усиливает неблагоприятные эффекты гипергликемии [3]. Свободными радикалами называют молекулы с неспаренным электроном на внешней орбите, обладающие повышенной реакционной способностью и участвующие в переносе электрона флавиновыми элементами, обновлении состава липидов биомембран, окислительном фосфорилировании в митохондриях, митогенезе,

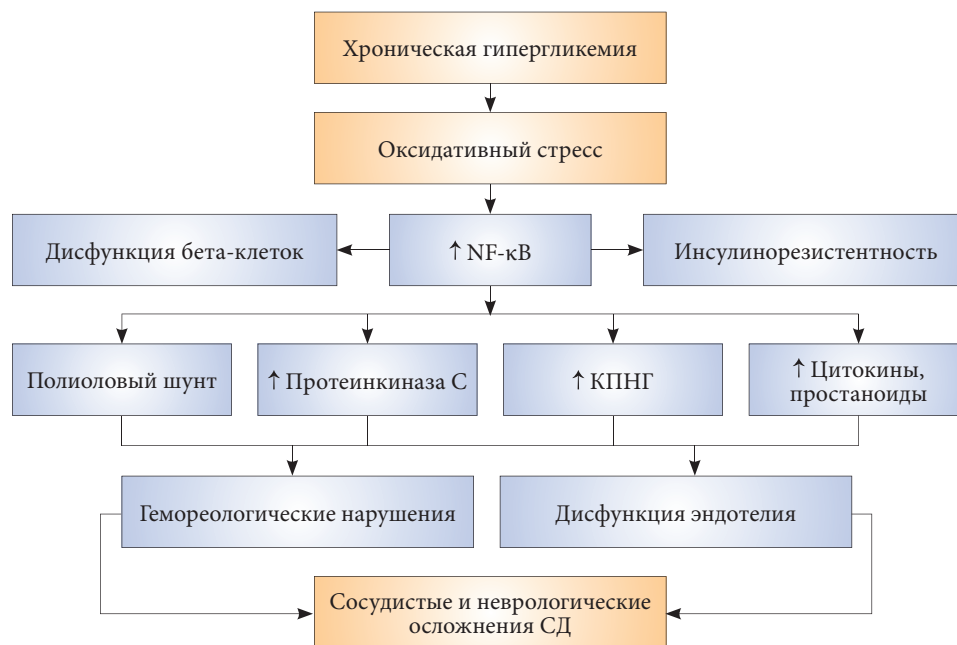


Рис. 1. Основные механизмы развития осложнений сахарного диабета

проведении нервного импульса и др. Однако в условиях СД происходит «перепроизводство» свободных радикалов, поскольку при хронической гипергликемии и подавлении активности ферментов гликолиза окисление глюкозы происходит альтернативными путями (полиоловый, гексозаминовый и путь неферментативного гликозилирования).

В последнее время большое внимание уделяется изучению оксидации белковых молекул посредством активных форм кислорода (АФК). Установлено, что окисленные модифицированные белки продуцируют свободные радикалы, что приводит к истощению клеточных антиоксидантов. Карбонильные интермедиаты (глиоксаль, метилглиоксаль, 3-деоксиглюкозон) обеспечивают окислительное гликирование белков, формируя конечные продукты неферментативного гликозилирования, которые, в свою очередь, могут быть источниками АФК.

Связывание конечных продуктов неферментативного гликозилирования с эндотелиальными рецепторами запускает оксидативный стресс в клетке. Появление свободных радикалов в клетке активирует транскрипционный фактор

NF-κB, который поступает в ядро и запускает экспрессию генов определенных белков, например, фактора адгезии лейкоцитов, цитокинов, сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и тканевых факторов, а также генов других белков, принимающих участие в патогенезе диабетических осложнений.

Транскрипционный фактор NF-κB является своего рода посредником между метаболическими и сосудистыми нарушениями, поскольку через активирование NF-κB реализуются эндотелиальная дисфункция, стресс-чувствительные механизмы развития инсулинорезистентности, дефицит секреции и активности инсулина.

Кроме того, активация NF-κB объясняет многие сосудистые нарушения, в том числе изменения сосудистой проницаемости, активности факторов роста, экстрацеллюлярных компонентов матрикса, апоптоз. Многие авторы указывают на важную роль протеинкиназы С (PKC) в развитии эндотелиальной дисфункции, а также в активации экспрессии гена сосудистого эндотелиального фактора роста, который ока-

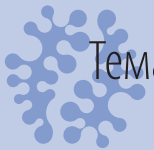


Таблица 1. Распределение важнейших природных антиоксидантов в организме человека

Клеточные мембраны	Цитоплазма	Внеклеточная жидкость
<ul style="list-style-type: none"> ■ Альфа-токоферол ■ Убихиноны ■ Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Витамин С ■ Глутатион ■ Супероксиддисмутаза ■ Пероксиддисмутаза ■ Ферритин ■ Тиогама (тиоктовая кислота) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Супероксиддисмутаза ■ Витамин С ■ Трансферрин ■ Лактоферрин ■ Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота

зывает влияние на сосудистую проницаемость и ангиогенез через РКС-зависимые пути и стресс-активированные протеинкиназы, что способствует развитию диабетических микро- и макроангиопатий. Кроме того, повышение содержания РКС приводит к активации адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и ускоренному развитию атероматоза [4, 5, 6].

Одной из причин эндотелиальной дисфункции при СД является снижение активности NO-синтазы. Переход на полиоловый путь утилизации глюкозы в условиях гипергликемии вызывает активацию ферментов сорбитолдегидрогеназы и альдозоредуктазы, что приводит к увеличению соотношения NADH/NAD⁺ и NADP⁺/NADPH. Недостаток NADPH нарушает процесс восстановления таких антиоксидантов, как глутатион и витамин С, и является одной из причин подавления активности NO-синтазы [7]. Помимо этого активность супероксиддисмутазы и каталазы ингибируется гликозилированием и еще более усугубляет ОС. Гликозилирование существенно влияет на скорость модифицирования ЛПНП, а значит, ускоряет прогрессирование атеросклероза.

В физиологических условиях процессы СРО уравниваются системой естественных антиоксидантов и биоантиокислителей. Одним из важнейших показателей гомеостаза является сохранение равновесия между скоростью ПОЛ и активностью антиоксидантной системы (витамины Е, С, В, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза, глутати-

онпероксидаза, глутатионредуктаза и др.). Механизм и степень выраженности антиоксидантного действия различных соединений зависит от того, в какой среде или структуре он реализует свой антиоксидантный эффект (табл. 1).

Антиоксиданты, обладающие наибольшей растворимостью в цитоплазме и внеклеточной жидкости, реализуют свое антиоксидантное действие вне клетки. Жирорастворимые антиоксиданты защищают от свободных радикалов плазматический слой клеточной мембраны, состоящий из фосфолипидов. Внутриклеточная защита осуществляется антиоксидантами, которые могут растворяться как в воде, так и жирах, поскольку они сначала должны проникнуть через клеточную мембрану, а затем лишь растворяться в цитозоле. К таким соединениям относится только один антиоксидант – альфа-липоевая кислота, поскольку она представлена во всех трех средах: внеклеточной жидкости, мембране и цитозоле клетки. Более того, синтез соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, может осуществляться не только внутри клеток, но и в митохондриях, а система антиоксидантной защиты включает несколько десятков соединений, которые в зависимости от их количества могут обладать не только антиоксидантными, но и прооксидантными свойствами [7]. Важно отметить, что ключевым внутриклеточным антиоксидантом, участвующим в биохимических превращениях витаминов С и Е, липоевой кислоты, убихинона, в регуляции тиосульфидного рав-

новесия и синтеза нуклеиновых кислот, в сохранении оптимального состояния и функций биологических мембран, в обмене эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов – является глутатион. Глутатион выступает в качестве резерва цистеина в клетке, принимает участие в регуляции синтеза белков теплового шока, а также в реализации механизмов апоптоза. Глутатион участвует в преобразовании цитотоксичного продукта метилглиоксала в лактат, осуществляя детоксикационную функцию [6]. В свете изложенного интересен тот факт, что альфа-липоевая кислота играет уникальную с точки зрения антиоксидантной защиты роль редуцента. Редокс-потенциал (-320 мВ) альфа-липоевой кислоты ниже, чем у системы глутатиона (-280 мВ), следовательно, при уменьшении редокс-потенциала альфа-липоевая кислота способна восстанавливать глутатион, а также сокращать переход цистеина в цистин, что весьма важно для антиоксидантной защиты.

Исследование концентраций продуктов свободнорадикального окисления у больных СД свидетельствует о максимальной выраженности ОС в фазе декомпенсации заболевания, особенно при развитии кетоацидоза. Тем не менее достижение нормогликемии не всегда приводит к спонтанной нормализации активности свободнорадикального окисления [8]. Вышеизложенные факты являются обоснованием необходимости антиоксидантной терапии СД и его осложнений. В настоящее время антиоксидантная терапия может рассматриваться как один из обязательных компонентов комплексной терапии СД.

Среди значительного числа природных и синтетических антиоксидантов, известных в настоящее время, особое место занимают препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК), которая обладает многоплановым метаболическим действием и доказанной способностью влиять на течение диабетической нейропатии (ДН) [9].



Альфа-липоевая кислота (синонимы: тиоктовая, тиоктиковая, тиокаприловая, липоновая, липоиксовая, 1,2-дителилан-3-пентановая кислота, витамин N) является природным соединением. Биологической активностью обладает R(+)-стереоизомер ЛК, в лечебных целях чаще применяют синтетический рацемат. Традиционно ЛК рассматривают как витаминоподобное вещество и незаменимый фактор питания. Имеются единичные сообщения о возможности эндогенного синтеза ЛК в печени млекопитающих. Биологическая роль ЛК, прежде всего, определяется ее участием в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот (альфа-кетоглутарата, пирувата и продуктов реакций трансаминирования валина, лейцина, изолейцина) и в полиферментной системе декарбоксиирования глицина в качестве кофермента [10].

АЛК-зависимые ферменты проявляют наибольшую активность в митохондриях клеток, где отмечается максимальная концентрация АЛК. Благодаря воздействию на основные этапы энергетического обмена ЛК выступает в качестве корректора энергодефицита и гиперлактацидемии при СД. Участие в синтезе коэнзима А обуславливает липотропное действие АЛК и способствует нормализации процессов окисления жирных кислот. В клетках АЛК способна подвергаться ферментативному восстановлению с образованием дигидролипоевой кислоты (ДЛК), которая, по-видимому, оказывает существенную часть внутриклеточных эффектов.

Антиоксидантные свойства АЛК и ДЛК при сахарном диабете реализуются не только через непосредственное связывание АФК и хелатирование ионов металлов переменной валентности, но и через участие в тиол-дисульфидном обмене и нормализация функции митохондрий. Хорошая растворимость АЛК в водной и липидной фазе клеток делают ее универсальным антиоксидантом, при этом эффекты АЛК прояв-

ляются также в предотвращении процессов повреждения ДНК и белковых молекул активными формами кислорода [11, 12, 13].

К самостоятельному сигнальному действию АЛК можно отнести участие в регуляции процессов клеточной пролиферации и апоптоза, ингибирование секреции некоторых провоспалительных цитокинов, что имеет значение в коррекции дисфункции эндотелия и нормализации синтеза оксида азота у больных СД. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о возможном влиянии АЛК на процессы гликозилирования белков как на стадии образования продуктов Амадори, так и при дальнейших превращениях конечных продуктов гликозилирования. По мнению ряда авторов, АЛК снижает активность транскрипционного фактора NF-κB, наблюдающуюся при взаимодействии конечных продуктов гликозилирования с рецептором RAGE [14].

Клиническое применение и терапевтические эффекты Тиогаммы (тиоктовой кислоты)

Метаболические и антиоксидантные свойства АЛК обуславливают ее нейропротективное действие. Клиническое применение тиоктовой кислоты для лечения neuropathии началось в 50-е гг. прошлого столетия.

В целом ряде крупных многоцентровых исследований показано, что фармакологические эффекты АЛК дозозависимы: нейропротективное действие достигается при назначении лишь высоких доз препарата (300–600 мг/сут). Вместе с тем в эксперименте отмечена чрезвычайно низкая токсичность ЛК, поэтому дозы до 60 мг/кг в сутки следует считать безопасными. Высокодозированные препараты ЛК успешно применяются в терапии ДН, превосходя по клинической эффективности многие другие средства. Результаты наиболее крупных исследований (ALADIN I, II, III, NATHAN I, II, DEKAN, ORPIL, SYDNEY I, II), а также метаанализа, выполнен-

ного на основании данных четырех из этих работ, показали, что внутривенное введение и лечение таблетированными формами препаратов ЛК приводит к исчезновению жалоб (боли, жжения, онемения, парестезий и судорог мышц конечностей), восстановлению поверхностной и глубокой чувствительности, нормализации скорости проведения импульса по данным электронейромиографии, а также вариабельности сердечного ритма (при вегетативной форме neuropathии) (табл. 2) [15].

На фоне применения инфузионной формы АЛК у больных СД 1 и 2 типа в большинстве случаев отмечалось значительное субъек-

Среди значительного числа природных и синтетических антиоксидантов, известных в настоящее время, особое место занимают препараты альфа-липоевой кислоты, которая обладает многоплановым метаболическим действием и доказанной способностью влиять на течение диабетической neuropathии.

тивное улучшение, подтвержденное снижением баллов по шкале neuropathического симптоматического счета (NIS), neuropathического дисфункционального счета (NDS), «Гамбургского опросника болевых проявлений», а также увеличением скорости распространения возбуждения по нерву и амплитуды М-ответа при проведении стимуляционной электронейромиографии. В ряде случаев, при хорошей переносимости лечения, на 1–2-й неделе терапии neuropathические жалобы временно усиливались, что было связано, по-видимому, с восстановлением эндоневрального и увеличением кожного кровотока, контролируемого симпатическими нервами.

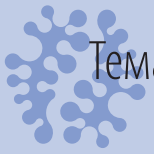


Таблица 2. Эффективность и безопасность альфа-липоевой кислоты при лечении больных диабетической нейропатией по результатам рандомизированных исследований

Исследование	n	Доза, мг	Продолжительность	Эффективность	Безопасность
ALADIN	328	100/600/1200/ плацебо	3 недели, в/в	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65 (299 ранд.)	600/1200/плацебо	2 года per os	SNCV+; SNAP+ MNCV+; DML-; NDS-	Хорошая
ALADIN III	509	600 в/в /1800 per os/ плацебо	3 нед. в/в 6 месяцев per os	TSS-; NIS+ NIS [LL] (+)	Хорошая
DEKAN	73	800/плацебо	4 месяца per os	HRV+	Хорошая
ORPIL	24	1800/плацебо	3 недели per os	TSS+; HPAL (+) NDS+	Хорошая
SYDNEY	120	600 мг в/в	3 недели в/в	TSS+	Хорошая

TSS – шкала симптомов диабетической нейропатии, HPAL – гамбургский список болевых проявлений, DML – скорость дистальных рефлексов, SNAP – сенсорный потенциал действия нерва, MNCV – СРВ двигательного нерва, SNCV – сенсорная скорость проведения нерва, NIS [LL] – шкала симптоматики диабетической нейропатии нижних конечностей, NDS – шкала нетрудоспособности диабетической нейропатии, HRV – вариабельность частоты сердечных сокращений, + – достоверно по отношению к плацебо, хорошая – достоверных различий по отношению к плацебо нет.

Результаты приведенных доказательных исследований позволили сделать следующие выводы. Внутривенное введение АЛК имеет дозозависимую эффективность в отношении невропатической симптоматики, причем доза 600 мг является оптимальной, так как использование дозы 1200 мг не приводит к увеличению эффективности лечения.

Введение 14 инфузий в дозе 600 мг АЛК недостаточно для уменьшения неврологического дефицита. Вместе с тем, согласно результатам исследования ALADIN III, в котором у больных ДН применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 недель, была показана возможность уменьшения неврологического дефицита, обусловленного диабетической полинейропатией у больных СД 2 типа при внутривенном назначении данного препарата.

Результаты исследования DEKAN свидетельствуют, что при продолжительном наблюдении пероральная терапия АЛК (800 мг ежедневно на протяжении 4 месяцев) оказывает положительное влияние на клиническую симптоматику диабетической вегетативной нейропатии.

Исследование NATHAN II показало более высокую эффективность амбулаторного внутривенного

3-недельного введения АЛК больным СД 1 и 2 типа с диабетической полинейропатией в сравнении с группой больных СД с полинейропатией, получавших плацебо, при тестировании по шкалам TSS и NIS и подтвердило результаты предыдущих исследований, свидетельствующих о позитивных изменениях невропатической симптоматики.

Подводя итог исследованиям, выполненным к настоящему времени, можно заключить, что применение АЛК у больных с ДН сопровождалось уменьшением позитивной неврологической симптоматики (ощущение боли, онемения, жжения и парестезий), негативной неврологической симптоматики (неврологического дефицита – снижение чувствительности всех модальностей, рефлексов на ногах и силы мышц) и улучшением показателей при электрофизиологическом исследовании.

При этом было отмечено улучшение метаболического статуса больных, снижение уровня гликемии, а также снижение концентрации холестерина крови.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) рассматривается как компонент метаболического синдрома [16, 17] и сахарного диабета [18]: НАЖБ встречается у больных СД

в 40–80% случаев. Это указывает на общность патогенетических механизмов нарушений в печени и СД, что обосновывает клиническое применение АЛК у данной категории пациентов. АЛК обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет увеличения выработки коэнзима А. Кроме того, АЛК снижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза, способствует положительным изменениям липидного спектра в сторону ненасыщенных жирных кислот. Важнейшим действием АЛК на липидный обмен следует считать мобилизацию жира из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, а также улучшение усвоения глицина, синтеза глюкозы и белка в печени [19].

В исследовании, проведенном T. Konrad и соавт. (1999), изучалось влияние АЛК, которая применялась в дозе 600 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель у больных СД 2 типа с избыточной и нормальной массой тела, на чувствительность тканей к инсулину, эффективность ассимиляции глюкозы и содержание пирувата и лактата

Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Надежно. Удобно. Безопасно.



Вёрваг Фарма

Мы лечим осложнения диабета

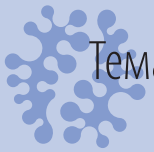


Рис. 2. Точки приложения альфа-липоевой кислоты в патогенезе осложнений сахарного диабета

в крови после орального глюкозотолерантного теста [20]. На фоне лечения больных СД 2 типа препаратом АЛК отмечалось достоверное снижение уровня лактата, пирувата, инсулинорезистентности и повышение уровня ассимиляции глюкозы тканями-мишенями. Эти данные позволили сделать вывод о том, что оксидативный стресс является одним из основных патогенетических факторов при метаболических заболеваниях печени. Как известно, у пациентов с метаболическим синдромом развивается комплекс взаимосвязанных между собой обменных нарушений: инсулинорезистентность с относительной гиперинсулиемией, нарушение углеводного обмена, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, микропротеинурия, гиперкоагуляция, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени. Эти состояния нередко сопровождаются развитием эндотелиальной дисфункции. С учетом патогенетических механизмов влияния АЛК на эндотелиальную функцию было проведено исследование ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction), показавшее, что монотерапия пероральными препаратами АЛК в течение 4 недель у больных с метаболическим синдромом приводила к увеличению эндотелий-зависимой вазодила-

тации брахиальной артерии. При этом наблюдалось уменьшение содержания в плазме крови интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1.

АЛК можно обоснованно отнести к средствам коррекции эндотелиальной дисфункции, которая реализуется через противовоспалительные и антитромботические механизмы [21].

В России широко используются препараты альфа-липоевой кислоты для лечения осложнений сахарного диабета. Для парентерального введения используются препараты, содержащие различные соли альфа-липоевой кислоты (этидентиаминовая, трометамоловая и меглюминовая). Меглюминовая соль альфа-липоевой кислоты (Тиогама, «Вёрваг Фарма», Германия) при введении не вызывает ощущение жжения. Тиогама выпускается во флаконах темного цвета (альфа-липоевая кислота должна быть защищена от света), содержит 600 мг меглюминовой соли альфа-липоевой кислоты в виде готового раствора, не требующего дополнительного разведения. Инфузия проводится непосредственно из флакона, что повышает безопасность проводимой терапии. Традиционная схема лечения больных с диабетической полинейропатией заключается в назначении в/в инъекций аль-

фа-липоевой кислоты по 600 мг ежедневно в течение 2–4 недель. Очень важно, чтобы препарат вводился медленно. После курса в/в введения больного переводят на пероральный прием Тиогаммы в течение 2–3 месяцев по 600 мг. Препарат рекомендуется принимать за 30 минут до еды.

Заключение

Таким образом, альфа-липоевую кислоту можно рассматривать в качестве патогенетического средства лечения сахарного диабета и его осложнений. В экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано комплексное нейротропное, нейропротективное, гиполипидемическое, гипогликемическое, гепатопротективное действие альфа-липоевой кислоты, а также влияние на энергетический обмен и обмен глюкозы и липидов. Являясь мощным эндогенным антиоксидантом, Тиогама представляет собой препарат для лечения инсулинорезистентности, СД и его осложнений, в частности, нейропатии, заболеваний печени, дисфункции эндотелия, атеросклероза (рис. 2). Системное многообразное положительное действие Тиогаммы на патогенез СД и его осложнений обосновывает применение данного препарата в комплексном лечении сахарного диабета. 🌐



Всероссийский междисциплинарный образовательный конгресс

Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике

15–17 мая 2012 года

Москва, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России

Организаторы:

- *Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации*
- *ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России*
- *Российское общество акушеров-гинекологов*
- *Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»*

Приглашаем акушеров-гинекологов, неонатологов, терапевтов, заведующих отделениями, руководителей учреждений родовспоможения и перинатальных центров, организаторов здравоохранения и других специалистов, заинтересованных в самой актуальной информации по вопросам осложненной беременности и преждевременных родов.

Подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru

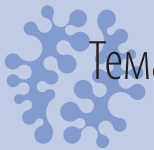
www.mediexpo.ru

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru

 **МЕДИ Экспо**





ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

Сахарный диабет – тяжелое хроническое заболевание, приводящее к резкому снижению качества жизни больных. Именно осложнения СД, среди которых наиболее частое – диабетическая полинейропатия, нередко являются причиной нарушения трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. В этой связи крайне важно вовремя диагностировать нейропатию и назначить соответствующую терапию. На примере комбинированного лекарственного препарата Комбилипен® табс обосновывается эффективность и безопасность применения витаминов группы В в профилактике и лечении диабетической полинейропатии.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – поражение периферической нервной системы, являющееся одним из наиболее часто диагностируемых осложнений сахарного диабета (СД). Уже на момент постановки диагноза СД 2 типа клинические признаки нейропатии выявляются у 10% пациентов, а через 5–10 лет – уже у 50% [1]. Это обусловлено тем, что долгое время заболевание протекает бессимптомно, с момента появления нарушений углеводного обмена проходит 5–7 лет,

и на протяжении этого периода пациент пребывает в состоянии хронической гипергликемии.

Этиология и патогенез ДПН

При кажущейся простоте и изученности основных аспектов этиологии и патогенеза ДПН механизм ее развития неясен. Известно, что основным патогенетическим фактором ДПН является гипергликемия. Гипергликемия, недостаток инсулина и С-пептида запускают каскад метаболических и сосудистых нарушений (рис. 1) [2]. Наибо-

лее распространенными являются следующие теории патогенеза ДПН:

- полиоловый путь утилизации глюкозы, приводящий к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы, активизации протеинкиназы С, истощению миоинозитола и угнетению Na^+ - K^+ -АТФазы;
- недостаточность миоинозитола – в результате усиленного поступления глюкозы внутрь нейронов транспорт миоинозитола в клетку конкурентно ингибируется, снижается активность Na^+ - K^+ -АТФазы, что приводит к внутринейрональной аккумуляции Na^+ , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению числа глиальных клеток аксонов и в итоге к дегенерации периферических нервов;
- прямое глюкозотоксическое действие – глюкоза в высоких концентрациях способна вступать в реакции без участия ферментов со свободными аминогруппами, включая бел-



ки периферических нервов, что приводит к нарушению их проводящей функции;

- нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот омега-6 ряда (дигомо-гамма-линоленовой и арахидоновой), что приводит к ослаблению эндоневрального кровотока;
- оксидативный стресс, в результате которого происходит образование свободных радикалов. Патологическое действие последних проявляется в повреждении структуры и нарушении функции биологических мембран. Реактивные формы кислорода способствуют появлению дисбаланса энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии. Установлено, что гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией перекисного окисления липидов;
- повреждение мелких кровеносных сосудов – согласно так называемой сосудистой гипотезе, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*), является основной причиной повреждения нервных волокон при СД, а развившиеся в результате этого ишемия и гипоксия способствуют активации оксидативного стресса;
- снижение соотношения инсулин/С-пептид – результаты исследований показали влияние С-пептида на активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, эндотелиальной NO -синтетазы, экспрессию нейротрофных факторов, регуляцию молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у больных СД 1 типа;
- иммунологический механизм – выработка организмом антител к инсулину, вызывающих компонент-независимый, кальций-зависимый апоптоз нейронов, угнетение фактора роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

На развитие ДПН помимо гипергликемии может влиять и гипогликемия. Данные ряда исследований показывают, что частые эпизоды тяжелой гипогликемии могут быть



Рис. 1. Патогенетические механизмы ДПН

ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого вещества спинного мозга [3].

Методы диагностики и лечения ДПН

Принципы диагностики и лечения ДПН в современной клинической практике были изучены и проанализированы по результатам анкетирования двух групп врачей-курсантов, проходивших обучение в рамках циклов общего усовершенствования (первая группа) и первичной специализации (вторая группа) на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО (табл. 1). Результаты опроса врачей были сопоставлены с данными анкетирования пациентов с СД 2 типа (табл. 2). Выявленные между двумя группами врачей существенные различия в частоте диагностики ДПН обусловлены клиническим опытом, объемом теоретических знаний и степенью владения профессиональными навыками.

Результаты анкетирования больных СД показали, что из всех осложнений диабета по значимости, влиянию на качество жизни и другим показателям пациенты ставят на первое место ДПН. Большинство респондентов обосновали

Применение комплексных подходов к терапии диабетической полинейропатии, в том числе включающих назначение витаминов группы В, непосредственно влияющих на патогенез заболевания, позволяет не только уменьшить выраженность клинических проявлений СД, но и предотвратить развитие ряда диабетических осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

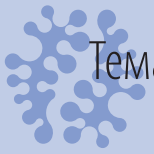


Таблица 1. Характеристика групп врачей, участвовавших в анкетировании

Параметры	Врачи, прошедшие обучение на циклах	
	общего усовершенствования	первичной переподготовки
Количество	68	25
Гендерный состав группы, мужчины/ женщины	51/17	19/6
Стаж по эндокринологии, лет	1,3–36	0–3
Работа по другим медицинским специальностям	Терапевты, руководители здравоохранения (главные врачи, заместители главных врачей, заведующие отделениями) и др.	Терапевты, семейные врачи, гинекологи, неврологи и др.
Профиль учреждения, где работает врач:		
<ul style="list-style-type: none"> ■ стационар ■ поликлиника ■ фармацевтическая фирма ■ частная структура ■ индивидуальный предприниматель ■ не работал 	<ul style="list-style-type: none"> 41,2% 42,6% 2,9% 11,8% 1,5% – 	<ul style="list-style-type: none"> 48% 24% – 16% – 12%
Частота выявления ДПН:		
<ul style="list-style-type: none"> ■ самостоятельно ■ совместно с другими специалистами ■ по данным дополнительных исследований 	<ul style="list-style-type: none"> 80% 5% 15% 	<ul style="list-style-type: none"> 50% 25% 25%
Частота назначения лечения ДПН	90%	80%
Основные группы препаратов, применяемых для лечения ДПН	Альфа-липовая кислота, витамины группы В, ингибиторы альдореуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты	Альфа-липовая кислота, витамины группы В, ингибиторы альдореуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты, сахароснижающая терапия

свою позицию наличием при ДПН выраженного болевого синдрома и страхом ампутации. На втором месте пациенты назвали диабетическую ретинопатию ввиду потенциальной опасности развития нарушений зрения и высокого риска последующей слепоты. В отличие от пациентов, врачи самым серьезным осложнением диабета считают развитие сердечно-сосудистой патологии (рис. 2).

При анализе назначаемой терапии СД отмечено, что специалисты, имеющие клиническую практику по эндокринологии и/или диабетологии, в комплекс

терапевтического воздействия не включали пероральные сахароснижающие препараты, в отличие от врачей с малым стажем работы. Это можно объяснить тем, что врачи с большим стажем считают достижение нормогликемии у пациентов с СД аксиомой, не требующей особого указания в анкете.

Важно отметить, что, согласно данным опроса пациентов, большинство больных СД получают терапию современными сахароснижающими препаратами или инсулином, и только 2% пациентов лечатся немедикаментозными

методами (диетотерапия и дозированная физическая нагрузка). Данные анкетирования пациентов также показали, что большей части больных СД проводится терапия ДПН, однако у 51% опрошенных ее кратность составляет 1 курс лечения в 12 месяцев. Этого недостаточно, принимая во внимание то, что у многих пациентов уже на момент верификации диагноза СД выявляются макро- и микрососудистые нарушения, а также начинающееся поражение нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе, а при разверну-



той клинической картине – ДПН. Следует подчеркнуть, что существенным недостатком терапии пациентов с впервые выявленным СД является назначение только сахароснижающей терапии, без патогенетически обусловленного лечения начальных, доклинических проявлений ДПН.

С учетом анализа литературных данных, а также результатов проведенного анкетирования врачей и пациентов можно сделать вывод, что идеальный препарат для лечения диабетической полинейропатии должен обладать следующими свойствами:

- воздействие на основные звенья патогенеза ДПН;
- положительное влияние на показатели углеводного обмена;
- хорошая изученность (степень доказательности класса А или В);
- анальгетическое действие;
- удобство в применении;
- фармакоэкономические преимущества.

Соответствие вышеуказанным требованиям применяющихся в лечении ДПН комбинированных лекарственных средств, содержащих витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂), изучены на примере уникального перорального препарата нового поколения Комбилипен® табс.

миндифосфат, обеспечивающий энергоснабжение нервных клеток. Способность бенфотиамина стимулировать транскеталазу в 10 раз выше водорастворимых соединений тиамин и составляет 250%, тогда как последних – только 25% [4]. Исследования [5, 6, 7] показали, что бенфотиамин блокирует все четыре пути альтернативного метаболизма глюкозы и повреждения клеточной мембраны при СД: активацию протеинкиназы С, образование продуктов неэнзиматического гликирования, гликозаминового и полиолового пути, что является его дополнительным преимуществом по сравнению с другими средствами патогенетической терапии СД – ингибиторами альдозоредуктазы, ингибиторами протеинкиназы С, блокаторами рецепторов к конечным продуктам избыточного гликирования, влияющими только на один из этих путей [8].

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) участвует в метаболизме белков, жиров и углеводов, гемопоэзе, оказывает непосредственное влияние на функционирование центральной и периферической нервной системы за счет передачи нервных

Таблица 2. Характеристика пациентов с СД, участвовавших в анкетировании

Параметры	Результаты
Количество	49
Соотношение мужчины/женщины	35/14
Возраст, лет	48–79
Стаж диабета, лет	3–29
Давность ДПН, лет	1,5–28
Получаемая терапия:	
■ инсулинотерапия	4%
■ препараты сульфонилмочевины	16%
■ бигуаниды	18%
■ глиниды	10%
■ тиазолидиндионы	4%
■ ингибиторы альфа-гликозидазы	6%
■ комбинированные препараты	20,8%
■ ингибиторы дипептидилпептидазы-4	10%
■ аналоги глюкагоноподобного пептида-1	9,2%
■ диета и физические нагрузки	2%
Частота проведения лечения ДПН:	
■ 1 раз в 6 месяцев	36,8%
■ 1 раз в год	51%
■ редко	10,2%
■ не проводится	2%

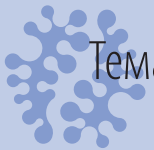
Комбилипен® табс в терапии ДПН

Действие компонентов препарата Комбилипен® табс на основные звенья патогенеза ДПН

Бенфотиамин является жирорастворимой формой витамина В₁, вследствие чего его биодоступность составляет порядка 100%, в отличие от водорастворимого тиамин, проникновение которого через мембраны клеток ограничено. Бенфотиамин проникает внутрь нейронов эквивалентно принятой дозе, достигая высокой внутриклеточной концентрации, и непосредственно влияет на метаболические процессы в нервной клетке. Образующийся из бенфотиамина внутри клеток биологически активный тиамин превращается в кофермент тиа-



Рис. 2. Ранжирование осложнений СД по степени значимости



Принимая во внимание механизм фармакологического действия нейротропных витаминов группы В и их влияние на развитие ДПН, можно утверждать, что терапия комбинированным препаратом Комбилипен® табс является патогенетически обоснованной и рекомендуется для лечения как клинически выраженной, так и бессимптомно протекающей диабетической полинейропатии.

импульсов в синапсах, регуляции торможения в ЦНС, участвует в транспорте фосфолипидов клеточных мембран, в синтезе катехоламинов.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) является водорастворимым витамином, участвующим в гемопоэзе (способствует созреванию эритроцитов), в процессах трансметилирования, переносе водорода, образовании метионина, нуклеиновых кислот, холина, креатина. Оказывает положительное влияние на функцию печени и нервной системы, активизирует свертывающую систему крови.

Комплекс витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) может оказывать антиноцицептивное действие, что было продемонстрировано в ряде исследований [9]. Возможными точками воздействия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых изменяется под влиянием различных тканевых гормонов (брадикинина) и нейропептидов [10]. Сенситизация болевых рецепторов может проявляться как воспалительная гипералгезия (повышенная болевая чувствительность, которая в ряде случаев у больных СД выражается в появлении парестезий, например, при на-

девании носков, колготок, обуви и т.д.). В данном случае можно предположить наличие взаимосвязи боли с гиповитаминозом витамина В, так как недостаток тиамина и пиридоксина сопровождается симптомами воспаления кожи и слизистых оболочек. Кроме того, в стволе головного мозга находятся несколько участков, которые через нисходящие проводящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон и таким образом вызывают снижение болевой чувствительности у больных СД.

По одной из гипотез, важную роль в механизме гипералгезии играет обмен серотонина. Тиамин участвует в депонировании и транспорте пиридоксальфосфата, который выполняет роль кофермента в процессе синтеза серотонина, и, возможно, именно здесь находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамина и пиридоксина [11].

Следует отметить, что высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на регенерацию нервов. Это доказано результатами исследования, в котором изучалось одновременное применение тиамина, пиридоксина и кобаламина в экспериментальной модели аллергического неврита у кроликов. Неврологическая симптоматика при использовании этих препаратов проявлялась значительно позже и была слабее, чем у животных контрольной группы, причем результаты указывали на стимуляцию «восстановительного механизма» [12].

Таким образом, не вызывает сомнений патогенетическая обоснованность применения данной комбинации витаминов группы В для лечения ДПН.

Влияние на углеводный обмен

Доказано, что витамин В₁ в виде тиаминпирифосфата является составной частью минимум четырех ферментов, участвующих в промежуточном обмене веществ.

Это две сложные ферментные системы: пируват- и альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплексы, катализирующие окислительное декарбоксилирование пирувиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот (ферменты пируватдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа) [13]. Центральным звеном действия витамина В₁ в регуляции обмена углеводов является действие на фермент транскетолазу (ТК; Д-седогептулозо-7-фосфат, Д-глицеральдегид-3-фосфат гликольальдегидтрансфераза, К.Ф. 2.2.1.1.) – ключевой тиаминзависимый фермент неокислительной ветви пентозофосфатного пути (ПФП).

Принимая во внимание многообразие осложнений сахарного диабета, необходимо отметить, что пиридоксина гидрохлорид играет важную роль в обмене гистамина. Он способствует нормализации липидного обмена.

Большая доказательная база

Только запрос в Интернете публикаций по витамину В₁ выдает более 9000 находок, витамину В₆ – более 5000, витамину В₁₂ – более 7000.

Безопасность применения препарата Комбилипен® табс

При назначении комбинированных препаратов всегда необходимо учитывать безопасность дозировок каждого из компонентов, входящих в их состав. Комбилипен® табс содержит пиридоксина гидрохлорид 100 мг, и при приеме 3 таблеток в сутки дозировка витамина В₆ не превышает максимально допустимую суточную дозу, в отличие от препаратов предыдущего поколения. По данным ряда авторов, максимально допустимой суточной дозой витамина В₆ считается 500 мг/сут [14], превышение которой приводит к развитию клиники токсической нейропатии [15].

Важно отметить, что передозировка витамина В₁ возникает крайне редко и скорее может быть связана с парентеральным введением препарата.

Витамин В₁₂ содержится в препарате Комбилипен® табс в физиологической дозе.


Таким образом, можно сделать вывод, что Комбилипен® табс обладает сбалансированным качественным и количественным составом, что обеспечивает безопасность его применения, в отличие от препаратов предыдущего поколения.

Фармакоэкономические преимущества

Препарат Комбилипен® табс выпускается в таблетированной форме (№ 30 и № 60). Стоимость месячного курса лечения в 2 раза меньше, чем у других аналогичных по составу лекарственных средств.

Выводы

Принимая во внимание механизм фармакологического действия нейротропных витаминов группы В и их влияние на развитие ДПН, можно утверждать, что терапия комбинированным препаратом Комбилипен® табс является патогенетически обоснованной и рекомендуется для лечения как клинически выраженной, так и бессимптомно протекающей ДПН. Сбалансированный состав лекарственного средства позволяет при его приеме 3 раза в сутки не превысить безопасных концентраций компонентов.

Применение комплексных подходов к терапии ДПН, в том числе включающих назначение витаминов группы В, непосредственно влияющих на патогенез заболевания, позволяет не только уменьшить выраженность клинических проявлений СД, но и предотвратить развитие ряда диабетических осложнений и улучшить качество жизни пациентов, что подтверждается реальной клинической практикой. Так, только в Москве в период с 1999 по 2011 г. удалось добиться снижения количества случаев высоких ампутаций конечностей на 48% и уменьшения доли ампутаций на уровне ниже бедра на 16%. 



Всё работает. Всё включено

Показания к применению:

- Vit** Невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва
- Vit** Болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межрёберная невралгия, люмбаго, поясничный синдром, шейный синдром, шейно-плечевой синдром, корешковый синдром, вызванный дегенеративными заболеваниями позвоночника)
- Vit** Полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная)



Реклама

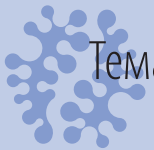
Рег. № ЛС - 002530

Комплекс нейротропных витаминов

КОМБИЛИПЕН®
с лидокаином

КОМБИЛИПЕН® ТАБС
с бенфотиамином





ФГБУ ЭНЦ,
отделение
эндокринной
гинекологии
с группой скрининга
и профилактики
репродуктивных
нарушений

Особенности заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме у женщин с сахарным диабетом

Д. м. н. О.Р. ГРИГОРЯН, д. м. н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА

Проявления климактерического синдрома у женщин с сахарным диабетом имеют определенные особенности, связанные с нарушением углеводного и липидного обменов. Сахарный диабет не является противопоказанием для назначения заместительной гормональной терапии, что доказано многочисленными исследованиями. Оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества при ведении пациенток с сахарным диабетом и артериальной гипертензией в период постменопаузы, является препарат Анжелик (1 мг эстрадиола / 2 мг дрoспиренона).

Климактерий – это физиологический процесс перехода от репродуктивного периода жизни женщины к старению. Он характеризуется постепенным угасанием функции яичников, снижением уровня эстрогенов, прекращением менструальной и репродуктивной функции. Средний возраст наступления менопаузы для женщин европейского региона, в том числе России, составляет 50–51 год, следовательно, в условиях дефицита эстрогенов женщины живут практически треть своей жизни [1].

В результате исследования Y.T. Van der Schouw и соавт. (1996) установлено, что у женщин с ранней менопаузой (до 50–52 лет) наблюдается высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности

по их причине, что подтверждает предположение о протективном эффекте эстрогенов в отношении снижения риска развития ССЗ [2]. В период постменопаузы частота инфарктов миокарда у женщин повышается в 2–3 раза по сравнению с пременопаузой [3].

По данным ВОЗ, более 1 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела или ожирение. В странах Западной Европы ожирением страдают 20–25% женщин [4, 5]. В России избыточный вес выявлен у 54% населения [6]. Ожирение часто сочетается с тяжелыми заболеваниями и патологическими состояниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни пациентов: сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, атеросклерозом, ишеми-

ческой болезнью сердца (ИБС), синдромом апноэ во сне, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с СД 2 типа [7].

Увеличение риска развития СД 2 типа прямо пропорционально индексу массы тела (ИМТ) и выраженности дислипидемии. За последние 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз и составляет 177 млн человек, 90% из них – пациенты с СД 2 типа [8]. К 2020 г. прогнозируется увеличение количества больных СД до 300 млн человек [5].

В течение длительного времени СД 2 типа может не быть диагностирован, поэтому эксперты оценивают его фактическую распространенность в 2–3 раза выше регистрируемой. Отмечено, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [9]. В 2006 г. распространенность СД у людей пожилого возраста составила 23,8% [10]. В 2011 г. распространенность СД у людей в возрасте 20–79 лет составила 8,31% общей популяции, половина случаев этой патологии была не диагностирована. По прогнозам Международной диабетиче-



ческой федерации (International Diabetic Federation, IDF), к 2030 г. ожидается увеличение доли больных диабетом в данной возрастной группе до 9,9%, а лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – до 7,1%.

Число женщин с избыточной массой тела, у которых в период менопаузы не была проведена диагностика нарушений углеводного обмена, достаточно велико. У таких пациенток, как правило, повышен риск развития гипергликемических состояний, инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Распространенность СД 1 и 2 типов составляет 15,2% у женщин европеоидной расы (из них в 7,8% случаев наблюдается диагностированный СД, в 7,4% – недиагностированный) и 27,8% у женщин афроамериканской расы (из них в 21,6% случаев – диагностированный СД, в 6,2% – недиагностированный) [10].

Скрининг нарушений углеводного обмена должен проводиться, если в анамнезе пациентки выявлена АГ, значение ИМТ > 25 кг/м², значения индекса талия/бедра (ИТБ), отражающего перераспределение жира и определяемого как отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), > 0,8. К дополнительным факторам риска развития СД, на которые следует обращать внимание при сборе анамнеза, относятся отягощенная наследственность по СД у ближайших родственников, синдром поликистозных яичников (СПЯ) у пациентки.

В условиях дефицита эстрогенов развивается климактерический синдром (КС) – осложнение естественного течения климакса, сопровождающееся комплексом патологических симптомов, которые возникают в зависимости от фазы и длительности этого периода. Наиболее ранними признаками КС у женщин без эндокринопатий являются нейровегетативные расстройства – приливы (ощущение жара, распространяющееся по всему телу, наиболее сильное в области головы и шеи), потли-

вость, нестабильность артериального давления (АД), приступы тахикардии, экстрасистолы, головокружение – и психоэмоциональные нарушения – депрессия, раздражительность, утомляемость, нарушения сна, – которые у 25–30% пациенток сохраняются в течение 5 лет и дольше [11].

Согласно результатам современных исследований, качество жизни женщин, страдающих СД 1 и 2 типов, не снижается с наступлением менопаузы.

Ретроспективный анализ показал, что у женщин с нарушениями углеводного обмена выявляются особенности проявлений КС. У пациенток с СД 1 типа менопауза наступает в возрасте 46–48 лет, то есть раньше, чем в популяции в среднем, однако эти данные не подтверждены результатами рандомизированных исследований.

Одной из основных причин развития раннего истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин с СД 1 типа является прямое токсическое действие стойкой гипергликемии на жизнеспособность ооцита и аутоиммунные реакции (образование аутоантител к яичникам и надпочечникам). После односторонней аднексэктомии у женщин с СД 1 типа риск наступления ранней менопаузы повышается в 10 раз по сравнению с сохраненной двусторонней функцией яичников [12, 13].

При СД 2 типа возраст наступления менопаузы не отличается от популяционного. Вазомоторные проявления климактерического синдрома у женщин с СД 2 типа незначительны по сравнению с ярко выраженными психоэмоциональными нарушениями [14].

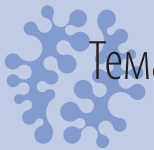
90% женщин с СД в основном жалуются на нарушения со стороны урогенитального тракта: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареунию, недержание мочи. Это обусловлено снижением уровня эстрогенов после наступления менопаузы, которое приводит к прогрессирующим атрофическим процессам слизистой уретры, влагалища, мочевого пузыря, в связочном аппарате тазового дна,

в периуретральных мышцах. Кроме того, у пациенток с СД на фоне возрастного эстрогенного дефицита причинами возникновения мочеполовых инфекций могут быть длительная глюкозурия и развитие нейропатии с поражением мочевого пузыря [15]. Особое значение в решении проблемы увеличения средней продолжительности жизни женщин и улучшения качества жизни при наступлении менопаузы имеет использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Эстрогенсодержащие препараты начали применять в 40-х гг. прошлого века для коррекции состояний, обусловленных возрастным или хирургическим «выключением» функции яичников, а также аменореей. В начале 1970-х гг. появились сообщения об увеличении частоты гиперпластических процессов в эндометрии вплоть до рака на фоне приема эстрогенов, поэтому было принято решение о создании комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов [16].

В 1980–1990-х гг. ЗГТ начала активно использоваться у здоровых женщин, но пациенткам с СД ее назначали с осторожностью ввиду наличия потенциальных противопоказаний.

Результаты исследований PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention), HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative), MWS (Million Women Study, так называемое «исследование миллиона женщин») и др., опубликованные в 1999–2002 гг., позволили уточнить показания к ЗГТ и ее базовые принципы: монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой, принцип «минимальных эффективных доз», индивидуализация вида и длительности терапии, оценка соотношения «польза – риск». Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе, однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за опасения возникновения побочных эф-

эндокринология



фектов не может считаться разумным клиническим подходом. Начиная с июля 2002 г., когда стали известны результаты американского исследования WHI, гинекологи обсуждают проблему увеличения риска возникновения онкологических заболеваний при проведении ЗГТ. Изначально срок проведения исследования WHI планировался до 2005 г., в течение 8 лет. Цель исследования – оценка эффективности длительной комбинированной оральной ЗГТ в непрерывном режиме. В исследование были включены 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 женщин после гистерэктомии в возрасте от 50 до 79 лет. Однако в июле 2002 г., после 5 лет проведения исследования, было принято решение о его досрочном прекращении, так как предварительные результаты показали увеличение риска инвазивного рака молочной железы и заболеваемости ИБС. В средствах массовой информации были опубликованы статистически недостоверные данные, не подкрепленные глубокими научными исследованиями. В течение последующих двух с половиной лет результаты исследования WHI детально анализировались и обсуждались ведущими специалистами и экспертами, что позволило Исполнительному комитету Международной ассоциации по менопаузе (IMS) прийти к заключению, которое было изложено в «Позиции Исполнительного комитета IMS»

и представлено в современных практических рекомендациях по применению ЗГТ в период перименопаузы (Экспертная Рабочая группа Международного общества по менопаузе, 2004 г. (Люцерн, Швейцария)) [10].

Оптимальными сроками назначения ЗГТ являются пременопауза и ранняя постменопауза (в течение первых 5 лет с момента последней менструации), когда частота возникновения патологических симптомов и выраженность жалоб пациенток максимальны и не упущено время эффективного профилактического действия ЗГТ, так называемое «окно возможностей». Начало гормональной терапии в период пременопаузы обеспечивает профилактику таких серьезных осложнений, как низкоэнергетические переломы и заболевания сердечно-сосудистой системы [1].

В настоящее время общепризнано, что СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по ее использованию у данной категории пациенток не отличаются от таковых для здоровых женщин того же возраста.

По данным Программы медицинского обслуживания Северной Калифорнии (Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California), у женщин с СД 2 типа, использующих ЗГТ в менопаузе, более низкий уровень гликированного гемоглобина, чем у женщин той же возрастной группы без нарушения углеводного обмена, независимо от возраста, этнической принадлежности, массы тела, характера сахароснижающей терапии, длительности СД [17]. Результаты других исследований свидетельствуют, что на фоне ЗГТ у пациенток отмечалось уменьшение массы тела, улучшение показателей липидограммы крови и снижение уровня гликированного гемоглобина [18–21]. Снижение уровня HbA1c подразумевает уменьшение риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений СД. Предположительно, благоприятное

действие E_2 происходит за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину и супрессии глюконеогенеза печенью [22].

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованиях разносторонние положительные эффекты ЗГТ в климактерии, Американская коллегия врачей (ACP – American College of Physicians) рекомендовала назначать этот вид лечения всем женщинам при отсутствии у них противопоказаний, особенно женщинам с повышенным риском развития ИБС, в том числе с СД 2 типа и ожирением.

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. У 50–80% женщин с СД 2 типа наблюдается ожирение, которое является независимым фактором риска развития ИБС.

К вероятным причинам ускоренного развития атеросклероза у больных СД относятся количественные и качественные изменения липидного спектра крови. Выраженность диабетической дислипидемии (главным образом гипертриглицеридемии) у женщин с СД 2 типа связана с наличием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [23–25]. Следует учитывать, что каждые 10 кг избыточного веса увеличивают систолическое АД на 3,0 мм рт. ст., а диастолическое – на 2,3 мм рт. ст. [26].

В консенсусах европейских и российских кардиологов и гинекологов (2007–2008) на основании данных Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) и наблюдательного «Исследования здоровья медсестер» (NHS – Nurses Health Study) сообщается, что у пациенток с СД риск развития ССЗ в период перименопаузы возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [20, 27–30]. Благоприятные эффекты ЗГТ на показатели липидного обмена, выявленные

Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе, однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за опасения возникновения побочных эффектов не может считаться разумным клиническим подходом.



у здоровых женщин, были продемонстрированы и у больных СД 2 типа. Применение ЗГТ у женщин с СД 2 типа в период постменопаузы приводило к уменьшению уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и росту уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [31]. Однако увеличение ХС ЛПВП, происходящее на фоне ЗГТ у данной категории больных, было менее выражено, чем у их здоровых сверстниц [32]. Проведение ЗГТ в пероральном режиме может сопровождаться увеличением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. У женщин с СД 2 типа и ожирением выявляется более частая встречаемость гипертриглицеридемии до назначения патогенетической терапии половыми стероидными гормонами [33].

СД 2 типа сопровождается неблагоприятными изменениями системы гемостаза, что проявляется повышением адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличением содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, дисбалансом комплекса «тромбин – анти-тромбин», увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что способствует тромбообразованию. Однако существуют немногочисленные данные о влиянии ЗГТ на систему гемостаза у женщин с СД 2 типа, свидетельствующие об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения [34]. Подбор компонентов для ЗГТ у женщин с СД 2 типа и ожирением с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемостаза/фибринолиза и достижения положительных результатов должен быть индивидуальным.

Биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект через углеводный, липидный обмены, систему гемостаза как посредством снижения риска ССЗ, так и улучшения

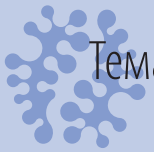
функционирования эндотелия сосудов за счет активации синтеза оксида азота и простаглицлина, что способствует уменьшению резистентности сосудистой стенки. Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой пациентки и зависит от распределения эстрогеновых рецепторов и от их аффинности к экзогенному эстрадиолу при участии эндотелия сосудов. Согласно современным данным, эстрогены могут оказывать прямое влияние на накопление гликогена в печени, уменьшать секрецию глюкагона и усиливать чувствительность мышц к поглощению глюкозы, нивелируя проявления инсулинорезистентности. При трансдермальном пути введения эстрогенов без первичного прохождения через печень отрицательных изменений углеводного обмена и увеличения массы тела не происходит [8]. В отличие от пероральных форм, терапевтические дозы трансдермальных эстрогенов не приводят к увеличению уровня эстрогена, триглицеридов, ангиотензина и к снижению уровня антитромбина III [35]. Влияние ЗГТ на углеводный и липидный обмен зависит не только от дозы и химической формулы эстрогена, но и от способа его введения и наличия или отсутствия в режиме ЗГТ прогестагенового компонента.

На сегодняшний день для женщин с интактной маткой с целью ЗГТ в пери- и постменопаузе является обязательным назначение гестагена для предотвращения развития гиперпластического процесса эндометрия. Оптимальный режим ЗГТ для женщин в постменопаузе – непрерывное назначение гестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены. При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия продолжительность приема гестагенов более важна, чем их суточная доза. Низкие дозы и циклический прием гестагенов позволяют уменьшить их негативное влияние на показатели липидного спектра крови [18].

В настоящее время общепризнано, что СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по ее использованию у данной категории пациенток не отличаются от таковых для здоровых женщин того же возраста.

Известно, что прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами бета-клеток поджелудочной железы. Прогестерон и гестагены могут способствовать возникновению инсулинорезистентности в периферических тканях за счет уменьшения поглощения глюкозы скелетной мускулатурой и захвата глюкозы липидами [36]. Микронизированный натуральный прогестерон не взаимодействует с эстрогеном и может использоваться как перорально, так и парентерально. У женщин в период постменопаузы микронизированный прогестерон в оптимальных дозах не влияет на уровень ХС ЛПВП, метаболизм глюкозы и не нивелирует благоприятное влияние эстрогенов на артериальную стенку [14, 36].

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) и левоноргестрел в пероральной форме приводят к снижению толерантности к глюкозе, и поэтому у женщин с ожирением и/или с СД 2 типа, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии, эти препараты к использованию запрещены [37]. Норэтистерона ацетат нейтрален по отношению к углеводному обмену и может использоваться у данной категории больных в краткосрочном режиме (не более 12 месяцев) ввиду того, что при более длительном применении будут проявляться его неблагоприятные андрогенные эффекты. Биологические эффекты указанных прогестагенов значительно отличаются от микронизирован-



ного прогестерона, что особенно показательно при сравнении МПА и микронизированного натурального прогестерона (МПА нивелирует положительное влияние ЗГТ на липидный спектр крови и ухудшает периферическую функцию инсулина) [18]. В 2005 г. в исследовании С.К. Sites и соавт. было показано обратимое появление инсулинорезистентности во время проведения ЗГТ в течение 2 лет у 26 женщин, получавших ЗГТ (конъюгированные эстрогены в сочетании с МПА) [38]. В исследование были включены 66 женщин в постменопаузе в возрасте $51,6 \pm 3,9$ лет с ИМТ $24,9 \pm 3,2$ кг/м². В течение 2 лет исследования одна группа получала 0,625 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг МПА, вторая группа получала плацебо. Через 6 месяцев терапии в группе ЗГТ у 17% пациенток было отмечено появление инсулинорезистентности, однако по окончании лечения чувствительность тканей к инсулину у всех женщин вернулась к исходному уровню.

При выборе препаратов для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения.

Дидрогестерон (ретропрогестерон) по химической структуре и фармакологическому действию является аналогом натурального прогестерона, но в отличие от него обладает предсказуемой биоактивностью после приема внутрь. Для дидрогестерона характерна исключительно прогестагенная активность, он лишен анаболических и андрогенных эффектов, а также глюкокортикоидных свойств. Следовательно, дидрогестерон не устраняет протективного

действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что имеет определенные преимущества при назначении этого препарата женщинам с СД и ожирением без гипертриглицеридемии.

Новое, четвертое поколение гестагенов представлено дроспиреноном – особым гестагеном, обладающим прогестероновым, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, положительно влияющим на липидный спектр крови, снижающим АД и не влияющим на углеводный обмен [10, 39, 40]. В исследовании R.A. Preston и соавт. (2005) показано, что применение дроспиренонсодержащего препарата Анжелик для ЗГТ у женщин с СД 2 типа в постменопаузе приводит к значимому снижению артериального давления. В другом исследовании R.A. Preston и соавт. (2007) показано, что 2 мг дроспиренона в комбинации с 17-бета-эстрадиолом достоверно снижают как систолическое, так и диастолическое АД (исследование проводилось в группе женщин в постменопаузе с подтвержденным диагнозом артериальной гипертензии I степени без эндокринопатий) [41]. Следует подчеркнуть, что Анжелик не является препаратом для лечения артериальной гипертензии, и у женщин с данной патологией препарат должен назначаться с осторожностью в сочетании с традиционными гипотензивными препаратами [42]. В исследовании O.P. Григорян и соавт. (2007) было показано, что препарат Анжелик является оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества при ведении женщин с СД и АГ в период постменопаузы [43].

Результаты одного из крупных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о позитивном влиянии препарата, содержащего 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона (Анжелик), на коррекцию массы тела и липидный профиль. В частности, наблюдалось небольшое, но статистичес-

ки значимое снижение массы тела (в среднем на 1,7 кг), а также снижение ОХС и ХС ЛПВП через 13 циклов применения препарата Анжелик [39].

Таким образом, при выборе препаратов для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения. При назначении ЗГТ необходимо учитывать следующее:

- наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой гестагена;
- выбранная доза эстрогена должна учитывать все факторы, необходимые для сохранения здоровья женщины;
- для женщин с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена предпочтение отдается нейтральным гестагенам;
- для женщин с АГ необходимо рассматривать возможность назначения препарата, содержащего гестаген, обладающего антиминералокортикоидной активностью (дроспиренон);
- для контроля приемлестности и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно оценивать уровни эстрадиола (E₂) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).





Приведенные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с ожирением и/или с гипертриглицеридемией. Длительность лечения и дозы эстрогенового и прогестагенового компонентов должны подбираться индивидуально.

Пациенткам с ИМТ более 40 кг/м² ЗГТ не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной.

Больным СД с сочетанной гинекологической патологией (миома матки, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) ЗГТ назначают с учетом тех же рекомендаций, что и здоровым женщинам того же возраста. ☼

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

Пусть легкими будут годы!

-  КУПИРОВАНИЕ
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ
СИМПТОМОВ¹
-  СНИЖЕНИЕ ВЕСА²
-  БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ
НА АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ³
-  СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА
МИМИЧЕСКИХ
И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН⁴



АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоземболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоземболии в настоящее время или в анамнезе; тромбоземболия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение с осторожностью: Артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), выделения из половых путей; болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; депрессия, эмоциональная лабильность, раздражительность, головная боль, боль в животе.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, D-13342 Берлин, Германия

Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 30.11.2009.

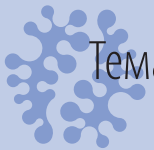
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ Инструкция № П№016029/01 от 30.11.2009 г.

² Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-Tanko LB, Cristiansen C. Effects of 17-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.

³ Archer D.J.Reprod. Med.2007;52(Suppl.2):159-64, Preston Ret al AmJ Hypertens. 2005; 18:797-804.

⁴ Ю.В. Моргулис и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257–1261.



ГБОУ ВПО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, кафедра
терапии
недиатрического
факультета

Клиническая эффективность и метаболическая нейтральность фиксированных комбинированных препаратов на примере бета-адреноблокаторов и диуретиков

Д. м. н., проф. Г.П. АРУТЮНОВ, к. м. н. Л.Г. ОГАНЕЗОВА

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. На основании данных международных клинических исследований, а также российского исследования ЛОТОС показано, что препарат Лодоз («Никомед») – комбинация биспролола фумарата и низкодозированного гидрохлортиазида (6,25 мг) – эффективно снижает артериальное давление и является метаболически нейтральным.

В реальной практике перед клиницистом стоит проблема высокого уровня коморбидности у кардиологических больных, в особенности старших возрастных групп. Так, артериальная гипертензия (АГ) встречается у большинства (70–80%) больных сахарным диабетом (СД), и наоборот, у лиц с повышенным артериальным давлением (АД) вероятность развития СД в течение ближайших 5 лет в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [1]. По данным международного регистра REACH, 80% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают АГ [2]. То же можно сказать и о российской популяции: по результатам исследования ПРЕМЬЕР, сочетание АГ и ИБС

зарегистрировано у 67% амбулаторных больных [3]. Кроме того, повышенное АД ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев [4]. Сочетание указанных заболеваний усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов.

Лечение пациентов с коморбидной патологией представляется сложной задачей. При выборе стартовой терапии следует помнить, что наличие СД позволяет отнести больного с АГ к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК 2010 г. [5], для достижения целевого уровня АД у таких пациентов необходимо начинать тера-

пию с комбинации двух препаратов в низких дозах (монотерапия на старте лечения целесообразна лишь у больных с низким или средним риском). Пациентам пожилого возраста с ХСН, перенесенным инфарктом миокарда или эпизодами тахикардии целесообразно назначать комбинацию бета-адреноблокатора (БАБ) и тиазидного диуретика (ТД) [5]. Однако у большинства врачей сразу возникает вопрос о метаболической нейтральности данной комбинации, особенно при лечении больных с метаболическим синдромом или СД.

Действительно, нежелательные метаболические эффекты (воздействие на липидный спектр и углеводный обмен) комбинации БАБ и ТД, увеличивающие риск развития СД, были выявлены в целом ряде крупных исследований (ASCOT, SHEP, LIFE, ALPINE и др.). Однако необходимо помнить, что в данных работах изучались БАБ первого поколения (пропранолол, атенолол), а дозы ТД были высокими – 12,5 мг и выше. После публикации результатов крупных исследований стало ясно, что избежать негативного влия-



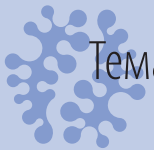
ния на метаболический профиль при сохранении благоприятного действия на сердечно-сосудистый риск и прогноз пациентов можно путем применения небольших доз ТД – не более 6,25 мг гидрохлортиазида (ГХТ) – в сочетании с высокоселективными БАБ (например, бисопрололом). Именно этот подход был использован ведущими фармацевтическими компаниями при разработке новых антигипертензивных препаратов. Так, на смену Тенорику (атенолол 50/100 мг + хлорталидон 25 мг), Лопрессору (метопролол 50/100 мг + ГХТ 25/50 мг), Индериду (пропранолол 40/80 мг + ГХТ 25 мг) пришел современный и эффективный препарат – Лодоз («Никомед»), представляющий собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (бисопролола фумарата) и диуретика (ГХТ в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5, 5 и 10 мг бисопролола в сочетании с 6,25 мг ГХТ, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы. Бисопролол характеризуется высокой степенью селективности. Так, индекс кардиоселективности препарата составляет 1:75, в то время как для неселективного пропранолола – 1,8:1, для атенолола и бетаксолола – 1:35, для метопролола – 1:20 [6]. Именно поэтому при применении бисопролола отмечается наименьший риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией бета-2-адренорецепторов, включая негативное влияние на углеводный и липидный обмен. Применение бисопролола обеспечивает целый ряд благоприятных эффектов – от нормализации артериального давления и замедления развития атеросклеротического поражения артерий до предотвращения прогрессирования сердечной недостаточности и уменьшения риска внезапной смерти [5]. Антигипертензивная активность бисопролола доказана во многих исследованиях, установлен дозозависимый харак-

тер эффекта препарата. Так, при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое АД (САД) снижалось на 10, 14 и 20% соответственно. По мере возрастания дозы увеличивалось число пациентов с диастолическим АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. [6]. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании у больных АГ пожилого возраста бисопролол в дозе 10–20 мг/сут превосходил по своей эффективности нифедипин пролонгированного действия в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки [6]. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMET (Bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study) [7] у 87 больных АГ продемонстрировали, что бисопролол 10 мг/сут сопоставим с метопрололом тартратом 100 мг/сут по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень САД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Таким образом, однократный прием 10 мг бисопролола позволяет достоверно снизить среднее дневное и ночное АД с сохранением суточного ритма АД и надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. В исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicentre Study) [8] сравнивались антигипертензивная активность бисопролола и атенолола у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (80% против 52% в группе атенолола). Преимущество бисопролола (10–20 мг/сут) перед нифедипином пролонгированного действия (20–40 мг 2 раза в сутки) у пожилых пациентов с АГ было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [9]. Кроме того, бисопролол имеет мощную доказательную

базу эффективности его применения у пациентов с АГ и ХСН, которые относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (исследование SIBIS). Стратегически важным параметром при длительной антигипертензивной терапии является период полувыведения препарата ($T_{1/2}$). У бисопролола $T_{1/2}$ составляет 10–12 часов, что обеспечивает отсутствие значимых колебаний концентрации препарата в крови по сравнению с бета-блокаторами с коротким периодом полувыведения, а значит, и ухудшения микроциркуляции тканей (в том числе мышечной ткани). Снижение микроциркуляции мышечной

Комбинация бисопролола и гидрохлортиазида отвечает всем требованиям рациональной комбинированной терапии: бета-адреноблокатор и тиазидный диуретик потенцируют гипотензивные эффекты и нивелируют побочное действие друг друга.

ткани (составляющей 40% веса тела человека, то есть в среднем 20–30 кг) приводит к нарушению утилизации глюкозы и развитию инсулинорезистентности. Именно поэтому влияние бисопролола на показатели центральной гемодинамики имеет важнейшее значение. На сегодняшний день накоплены данные о влиянии бисопролола на центральное артериальное давление (АД), индекс аугментации (ИА) и скорость пульсовой волны (СПВ), однако они весьма противоречивы. Напомним, что показатели АД значительно варьируют при измерении на периферических кондуктивных (плечевой) и центральных эластических (аорта) артериях, причем САД постепенно увеличивается к периферии. Это явление называется ампли-



Показана антигипертензивная эффективность Лодоза и возможность индивидуального подбора дозы с постепенной титрацией, что особенно важно для пожилых пациентов с высоким уровнем коморбидности и метаболическими нарушениями.

фикацией АД и возникает из-за наличия градиента жесткости артерий и отражения пульсовой волны по ходу артерий. Известно, что показатели центрального АД (ЦАД) дают дополнительную информацию о сердечно-сосудистом риске по сравнению с показателями периферического АД. Степень амплификации АД зависит от возраста, факторов риска, уровня вазоактивных веществ в сыворотке крови и приема лекарственных средств [10]. При гипертонической болезни стимуляция симпатической нервной системы норадреналином приводит к повышению среднего АД, СПВ и ИА, что отражает негативное влияние норадреналина на сосуды. Механизм действия бета-блокаторов подразумевает благоприятное влияние на центральную гемодинамику. Однако известно, что, несмотря на снижение периферического АД, БАБ (в частности, атенолол) недостаточно снижают ЦАД. Это объясняется снижением ЧСС и ресинхронизацией отраженной пульсовой волны, в результате чего она отражается в период систолы. Предположительно, этот эффект может частично компенсироваться при применении БАБ с высокой селективностью; отмечается меньшее их влияние на периферическое сопротивление [11]. Тем не менее существуют противоречивые данные в отношении влияния бисопролола на параметры гемодинамики. По одним данным, бисопролол уменьшает жесткость сосудов и снижает СПВ [12], в то

же время в исследовании A.J. Deary и соавт. [13] показано, что бисопролол в дозе 5 мг (в сравнении с амлодипином 5 мг, доксазозином 4 мг, лизиноприлом 10 мг, бендрофуазидом 2,5 мг и плацебо) вызывал наибольшее снижение АД, но, в отличие от других препаратов, приводил к росту ИА. Такой парадоксальный ответ на бисопролол был связан с трехкратным увеличением плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида. В другом исследовании у 14 пациентов с артериальной гипертензией АД и ЧСС при лечении бисопрололом достоверно снизились, однако изменений сопротивления каротидных и плечевых артерий выявлено не было. СПВ достоверно снизилась на каротидно-фemorальном и брахиорадиальном сегментах (на $1,6 \pm 0,8$ м/с на фоне бисопролола и на $0,06 \pm 0,80$ м/с на фоне плацебо, $p = 0,001$). Показатели эластичности плечевой артерии достоверно повысились, что объясняет антигипертензивный эффект бисопролола [14]. Некоторые исследователи считают, что показатели ИА и СПВ при использовании БАБ не имеют важного значения, поскольку препараты данного класса обладают выраженными кардиопротективными свойствами, которые обеспечивают их влияние на конечные точки [13]. Таким образом, самым важным параметром при назначении селективных БАБ является ЦАД. В этой связи представляет интерес продолжающееся в настоящее время исследование CHAMPION [11]. Целью его является оценка гипотезы, согласно которой лечение бисопрололом в течение 12 недель способно достоверно снижать ЦАД в сравнении с атенололом. Второй компонент препарата Лодоз – гидрохлортиазид – является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при лечении АГ. Как было показано в целом ряде клинических исследований, антигипертензивные эффекты ГХТ дозозависимы. Поскольку применение больших доз невозможно из-за высокой час-

тоты неблагоприятных метаболических эффектов, монотерапия ГХТ неоправдана, в то же время включение препарата в комбинированную терапию повышает эффективность лечения АГ. Комбинация бисопролола и ГХТ отвечает всем требованиям рациональной комбинированной терапии: БАБ и ТД потенцируют гипотензивные эффекты и нивелируют побочное действие друг друга. Так, БАБ подавляют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), которая компенсаторно активизируется в ответ на применение ТД. В свою очередь, диуретики предупреждают развитие нежелательных эффектов БАБ за счет вазодилатирующего и натрийуретического эффектов. Эффективность этой комбинации подтверждена в большом количестве клинических исследований, которые проводились начиная с 1933 г. (исследование с участием 36 больных с мягкой и умеренной АГ). В четырех ключевых крупномасштабных плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях комбинации бисопролола и ГХТ суммарно приняли участие 1600 больных с АГ I и II степени. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании было показано преимущество низкодозовой комбинации бисопролола (5 мг) и ГХТ (6,25 мг) над монотерапией большими дозами тех же препаратов как в эффективности (целевые уровни АД достигнуты у 71% больных на фоне комбинированного лечения против 61% – на фоне бисопролола и 47% – на фоне ГХТ 25 мг/сут), так и в безопасности (количество побочных эффектов в группе комбинированной терапии сопоставимо с группой плацебо, в сравнении с ГХТ 25 мг – ниже за счет более низкой частоты развития гипокалиемии) [15]. В многофакторном исследовании [16] с участием 512 пациентов, в течение 12 недель получавших плацебо или монотерапию бисопрололом в дозах 2,5, 5, 10 и 40 мг, монотерапию ГХТ в дозах 6,25

ЛОДОЗ

бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика¹
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность^{1,3}
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией^{2,3}



Сокращенная информация по назначению. Регистрационный номер МЗ РФ № ЛС – 0011912 от 18.08.2006. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой Бисопролол + Гидрохлортиазид 2,5 мг/6,25 мг; 5 мг/6,25 мг; 10 мг/6,25 мг. **Показания:** артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлортиазиду, другим тиазидам, сульфонамидам или другим компонентам препарата, тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 ударов в минуту), артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.), феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно, метаболический ацидоз, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), тяжелые нарушения функции печени, рефрактерная гипокалиемия, одновременное применение с сультопридом, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Побочное действие:** нарушение водно-электролитного баланс, головокружение, головная боль, ощущение похолодания или онемения в конечностях, тошнота, рвота, диарея, запор, повышенная утомляемость, брадикардия, нарушение AV проводимости, усугубление симптомов течения ХСН, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе, депрессия, бессонница реакции гиперчувствительности. **Меры предосторожности:** не следует внезапно прекращать лечение, дозу необходимо снижать постепенно. Пациентам с компенсированной ХСН начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу. При длительном применении препарата Лодоз рекомендуется регулярно контролировать содержание электролитов и уровня глюкозы сыворотки крови, особенно у пожилых пациентов. В случае назначения препарата с другим гипотензивным средством рекомендуется снижение дозы, по крайней мере, в начале лечения. **С осторожностью:** AV блокада I степени; стенокардия Принцметала; нарушения периферического кровообращения; гиповolemия; нарушения функции печени; гиперурикемия, псориаз, тиреотоксикоз, феохромоцитома, водно-электролитные нарушения. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Лодоза, содержащая Бисопролол/Гидрохлортиазид в дозе 2,5 мг/6,25 мг или 5 мг/6,25 мг, или 10 мг/6,25 мг. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J. 1995; 130: 359-366.

2. Weir M.R., Prisant L.M., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension vs single-drug treatment – bisoprolol/ Hydrochlorothiazide vs Amlodipine, Enalapril, and placebo: Combined analysis of comparative studies. Am J Ther. 1996; 5: 313-321.

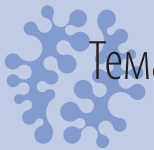
3. Чазова И.Е. и др. Системные гипертензии №4, 2010; 72-74.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.



Nycomed: a Takeda Company



или 25 мг, а также комбинированную терапию бисопрололом и ГХТ в различных сочетаниях дозировок (12 комбинаций), достижением эффекта считали снижение ДАД в положении сидя через 24 часа после приема препарата до < 90 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект при приеме комбинации 2,5 мг бисопролола и 6,25 мг ГХТ наблюдался у 61% пациентов; при приеме 5 мг бисопролола с 6,25 мг ГХТ – у 73%, при увеличении дозы бисопролола до 10 мг – у 80% пациентов.

Сходные результаты были получены и в другом исследовании с участием 547 больных АГ, на основании чего можно констатировать, что добавление ГХТ в дозе 6,25 мг к бисопрололу усиливает эффект монотерапии бисопролола на 13–20% в зависимости от дозы последнего [6].

Проводились исследования по сравнению эффективности Лодоза с комбинациями других антигипертензивных средств. Так, Лодоз сравнивали с лозартаном (50 и 100 мг) или лозартаном 50 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг у пациентов с АГ. Оказалось, что бисопролол снижал САД значительно больше, чем лозартан или лозартан в комбинации с ГХТ (на 14,2 и 6,5 мм рт. ст. соответственно). При этом монотерапия бисопрололом приводила к снижению частоты сердечных сокращений, а терапия лозартаном и комбинацией лозартана с ГХТ не влияла на этот показатель. К концу исследования среднее изменение среднесуточ-

ного ДАД при применении Лодоза было более выраженным (-11,0 мм рт. ст.), чем при применении лозартана и комбинации лозартана с ГХТ (-5,8 мм рт. ст.) [17].

В двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, проводившихся в параллельных группах [18–19], сравнивалась эффективность Лодоза с эналаприлом и амлодипином. Было подтверждено, что низкодозовая комбинация бисопролола и ГХТ снижает АД значительно, чем высокодозовая монотерапия компонентами комбинации. После 18 недель применения Лодоза, амлодипина, эналаприла и плацебо среднее снижение САД составило 14,5/12,7 мм рт. ст., 11,8/9,9 мм рт. ст., 9,8/9,0 мм рт. ст. и 1,1/1,9 мм рт. ст. соответственно, а частота антигипертензивного эффекта (снижение ДАД до ≤ 90 мм рт. ст. или на ≥ 10 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями) составила 84%, 70% и 52% соответственно в работе L.M. Prisant и соавт. [19] и 71%, 69% и 45% соответственно в исследовании И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой [20]. В России также было проведено исследование ЛОТОС по изучению эффективности и безопасности Лодоза у пациентов с АГ (Лодоз – эффективность фиксированной комбинации для Стартовой терапии артериальной гипертонии). В данное многоцентровое открытое несравнительное контролируемое проспективное исследование включены 334 пациента с АГ (38% мужчин и 62% женщин) в возрасте 53 ± 11 лет с длительностью АГ 8 ± 6 лет. Продолжительность наблюдения составила 8–10 недель для каждого больного. Исходно клиническое АД составило 152,7 ± 10,8 / 92,5 ± 8,4 мм рт. ст., ЧСС 76,8 ± 8,0 ударов в минуту. За 8 недель лечения фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ клиническое АД снизилось на 26,1 ± 11,3 / 14,8 ± 9,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$); ЧСС – на 12,2 ± 7,5 уд/мин ($p < 0,001$). Целевой уровень АД был достигнут у 90,7% пациентов. Переносимость лечения фиксированной комбинацией

бисопролола с ГХТ во всех дозах была хорошей. При сравнении результатов биохимического анализа исходно и через 8 недель лечения не отмечено достоверной динамики креатинина, глюкозы, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и калия в плазме крови, однако наблюдалось уменьшение показателя общего холестерина на 0,32 ± 0,8 ммоль/л ($p < 0,001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 0,23 ± 0,8 ммоль/л ($p < 0,001$). Врачи оценили эффективность и безопасность лечения как «очень хорошую» и «хорошую» в 94,9 и 97,9% случаев, а пациенты – в 94,0 и 97,6% случаев соответственно [20].

Метаболическая нейтральность Лодоза была также подтверждена в плацебоконтролируемом исследовании J.M. Neutel и соавт.: частота отмены Лодоза из-за развития нежелательных явлений была меньше, чем при применении амлодипина и эналаприла, и такой же, как при применении плацебо [18, 21]. В рандомизированном сравнительном исследовании с амлодипином изменение уровня общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, калия и глюкозы по сравнению с исходными значениями при применении двух препаратов существенно не различалось [21]. Результаты исследования L.M. Prisant и соавт. с участием 541 пациента также показали [19], что частота развития нежелательных явлений и метаболических сдвигов при лечении низкодозовой фиксированной комбинацией бисопролола и ГХТ сопоставима с таковой при приеме плацебо, эналаприла и амлодипина, за исключением более частого развития отеков лодыжек при применении последнего (17% против 3% при лечении Лодозом; $p < 0,001$). Таким образом, показана антигипертензивная эффективность Лодоза и возможность индивидуального подбора дозы с постепенной титрацией, что особенно важно для пожилых пациентов с высоким уровнем коморбидности и метаболическими нарушениями. ❁

Литература
→ С. 61–62

NB

Лодоз («Никомед») представляет собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (бисопролола fumarata) и диуретика (гидрохлортиазида в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5, 5 и 10 мг бисопролола в сочетании с 6,25 мг гидрохлортиазида, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы.



Современная агрегометрия в оценке эффективности двойной антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом, перенесших эндоваскулярное лечение

Д. м. н. И.З. БОНДАРЕНКО, И.А. ШИРШИНА, член-корр. РАМН,
проф. М.В. ШЕСТАКОВА, д. м. н. В.Ю. КАЛАШНИКОВ,
к. м. н. Л.Д. ЧИРКОВА, А.В. ИЛЬИН

Сердечно-сосудистые заболевания справедливо называют «эпидемией XXI века». В популяции больных сахарным диабетом (СД) на момент выявления нарушения углеводного обмена 50% пациентов страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). Почти 80% из них умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В 2007 г. Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению СД рекомендовали чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКВ) в качестве метода выбора реваскуляризации миокарда у больных СД и ИБС. На основании анализа крупного регистра Рабочая группа по изучению исходов двух видов лечения ИБС у больных СД (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group) также призвала шире использовать эндоваскулярное лечение с применением стентов с лекарственным покрытием [2].

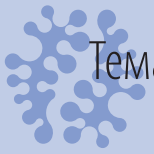
У больных с СД и острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема

В интервенционной кардиологии внедрение имплантации стентов с лекарственным покрытием позволяет снизить риск тромбозов и рестенозов коронарных артерий более чем вдвое. Однако главным ограничивающим фактором краткосрочного и долговременного успехов эндоваскулярного лечения остается сахарный диабет по причине гиперактивности тромбоцитов и вероятности развития у больного резистентности к антиагрегантной терапии. Одним из принципиально новых путей решения этой проблемы может стать индивидуальный лабораторный контроль эффективности антитромботического лечения с применением метода агрегометрии.

сегмента ST ранняя инвазивная стратегия не менее эффективна, чем в общей популяции: результаты исследований FRISC II (Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease) и TACTICS TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18) свидетельствуют о более выраженном снижении частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или смерти у таких пациентов по сравнению с пациентами без

СД [3]. Преимущества раннего интервенционного лечения пациентов, страдающих СД, подтверждены и материалами проводящегося в США регистра острых коронарных синдромов CRUSADE [4].

Ранее результаты исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), проведенного методом стратификации риска, выявили преимущества длительной терапии препаратом группы антагонистов аденозиновых рецепторов (АДФ) клопидогрелом у больных



с СД по сравнению с терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК). В группе клопидогрела у 21 из 1000 пациентов в течение года не развились неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а в подгруппе клопидогрела, получавшей инсулинотерапию, – у 38 из 1000 [5].

Сегодня интервенционная кардиология является одной из основных сфер применения клопидогрела, входящего, наряду с АСК, в состав стандартной двойной антитромботической терапии (ДАТ), сопровождающей ЧКВ. Но, несмотря на успехи эндоваскулярного лечения, сердечно-сосудистые осложнения после ЧКВ встречаются у больных СД достоверно чаще. При этом в клинических исследованиях, посвященных изучению исходов экстренного и планового лечения ИБС, неоднократно воспроизводилась их сниженная чувствительность к антитромботической терапии по сравнению с лицами без СД [6], а больные с длительным анамнезом хронической гипергликемии, особенно с потребностью в инсулинотерапии, имели самую высокую агрегационную активность тромбоцитов [7].

Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза являются ключевым фактором в развитии острых ишемических расстройств у пациентов с СД в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. В данной ситуации происходит вовлечение в патогенез тромбообразования механизмов, ассоциированных с нарушением углеводного обмена: гипергликемии, дефицита инсулина и инсулинорезистентности, метаболических и клеточных нарушений. Претерпевают изменения и другие звенья гемостаза: чрезмерно повышается концентрация факторов коагуляции в плазме крови – фактора VII, тромбина, тканевого фактора, одновременно снижается уровень эндогенных антикоагулянтов – протеина С и тромбомодулина, а также усиливается синтез ингибитора фибринолиза. Эти процессы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития

ОКС, причем прогноз последнего ухудшается за счет снижения эффективности ДАТ [8].

ДАТ считается относительно безопасной, не требующей регулярного лабораторного контроля. Она эффективна, если в ближайшие сроки после ЧКВ не развиваются обусловленные тромбообразованием сердечно-сосудистые осложнения, действенная профилактика которых в значительной степени зависит от индивидуальной чувствительности к антиагрегантной терапии. В этой связи в популяции больных СД возможность оценки ДАТ приобретает особое медико-социальное значение.

Механизм действия клопидогрела

Дезагрегантная эффективность клопидогрела обеспечивается окислением пролекарства и превращением его ферментами системы CYP в активный метаболит, который селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцита и участвует в активизации гликопротеинового рецепторного комплекса P₂Y₁₂/P₂U₁, что приводит к утрате способности тромбоцитов «отвечать» на стимуляцию АДФ. Уже в течение нескольких часов после приема клопидогрела происходит значительное торможение агрегации тромбоцитов. Ингибирующий эффект нарастает постепенно, достигая максимума через 3–7 дней. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов постепенно увеличивается и возвращается к исходному уровню через 5–7 дней [9, 10].

Механизм действия клопидогрела характеризуется рецепторной специфичностью. После метаболической активации его фармакологические эффекты опосредуются разновидностью P₂-пуриноцепторов – P₂Y₁₂АС, которые локализируются на поверхности тромбоцитов [11]. Клопидогрел не взаимодействует с пуринорецепторами тромбоцитов и не предупреждает вызываемое АДФ изменение формы этих элементов крови [11, 12]. В клинических исследованиях про-

демонстрирован широкий спектр положительного действия клопидогрела по подавлению функциональной активности тромбоцитов. В свою очередь, усиление агрегации тромбоцитов зависит от концентрации гликопротеина Р-селектина, которая достоверно снижается при назначении клопидогрела [13, 14]. Увеличение дозы препарата ускоряет антиагрегантный ответ [15].

Пути метаболизма клопидогрела

Клопидогрел представляет собой S-изомер рацемического вещества РСR 4099. После всасывания из желудочно-кишечного тракта он быстро метаболизируется в печени, поэтому концентрация неактивного препарата в плазме крови низкая. При этом абсорбируется около 50% принятой дозы [16]. В плазме присутствует основной, нативный метаболит клопидогрела – SR 26334, определяемый в крови здоровых добровольцев уже через 1 час после приема препарата. Так как до недавнего времени активный метаболит клопидогрела был неизвестен, его возможности оценивались на основе изучения фармакокинетики SR 26334 и исследований с радиомеченым ¹⁴С-клопидогрелом [17, 18]. В диапазоне уровня препарата от 50 до 150 мг концентрация SR 26334 имеет дозозависимый характер. Клопидогрел и SR 26334 обратимо и почти полностью связываются (на 98 и 94% соответственно) с белками плазмы [16]. В печени клопидогрел быстро гидролизует, при этом вновь синтезируются SR 26334 и активный метаболит. В образовании последнего важную роль играют изоферменты цитохрома P450: его изоформа CYP1A. Предварительное введение экспериментальным животным неспецифического ингибитора изофермента CYP полностью блокирует антиагрегантный эффект клопидогрела. Период полувыведения основного неактивного метаболита составляет 7–8 часов как после однократного, так и многократного введения препарата [16, 17].



Фармакокинетика клопидогрела имеет свои особенности. У лиц пожилого возраста концентрация SR 26334 в плазме крови значительно выше, чем у молодых людей [16, 19]. Особая осторожность при назначении препарата требуется при тяжелой почечной недостаточности, так как возможны геморрагические осложнения [16, 20, 21]. Согласно современным данным, более 30% пациентов имеют частичную или полную резистентность к антиагрегантной терапии [22].

Проблема резистентности к клопидогрелу

В литературе приведено достаточно много доказательств того, что высокая резидуальная активность тромбоцитов, определенная *in vitro* у пациентов, получающих ДАТ, сопровождается риском таких нежелательных явлений, как тромбоз стента и смерть от сердечно-сосудистых событий [23]. В исследовании RECLOSE (Low Responsiveness to Clopidogrel and Sirolimus – or Paclitaxel-Eluting Stent Thrombosis) у лиц с лабораторной резистентностью к проводимой ДАТ частота тромбоза стента оказалась значительно выше (5/45; 11,1%), чем у больных, чувствительных к антиагрегантной терапии (12/570; 2,1%; $p < 0,0001$). При многофакторном анализе резистентность к компонентам антитромботической терапии (как к АСК, так и к клопидогрелу) оказалась независимым предиктором тромбоза покрытых стентов (отношение рисков (ОР) 3,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–8,83; $p = 0,027$) и комбинированной вторичной конечной точки (ОР 2,94; 95% ДИ 1,16–7,41; $p = 0,022$) [24]. Причиной индивидуальной резистентности к клопидогрелу могут служить как генетические, так и иные предпосылки (рис. 1) [25].

Одним из путей решения проблемы преодоления резистентности к клопидогрелу рассматривалось увеличение его дозы. Так, в исследовании OPTIMUS (Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus Study) изучалось



Рис. 1. Механизмы, влияющие на индивидуальную чувствительность к клопидогрелу*

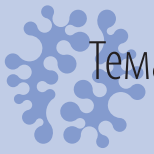
* Адаптировано по [25].

влияние удвоенной дозы клопидогрела (150 мг) по сравнению со стандартной (75 мг) у пациентов с СД 2 типа на фоне стабильных форм ИБС. Оценивалась АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов последовательно через 3 и 30 суток *in vitro*. По результатам исследования отмечалось значительное снижение активности тромбоцитов в группе пациентов, получавших клопидогрел в дозе 150 мг, по сравнению с группой стандартной терапии [25].

Изучение эффективности и безопасности антиагрегантной терапии с высокими поддерживающими дозами проводилось в многоцентровом исследовании GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay – Impact on Thrombosis And Safety), где с июля 2008 г. по апрель 2010 г. было скринировано 5429 пациентов из 83 центров США и Канады (из них 45% – больные СД). Реактивность тромбоцитов по отношению к P2Y₁₂ (PCT) определялась с помощью

теста VerifyNow через 12–24 часов после ЧКВ [26]. PCT измерялась в единицах PRU (P2Y₁₂ reaction units). Пациенты с высокой PCT (PRU ≥ 230), составившие 40,8%, рандомизировались в отношении 1:1 на получение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг в первые сутки после ЧКВ, затем по 150 мг в сутки в течение 6 месяцев или 300 мг с последующей дозой 75 мг в сутки. Дополнительную группу исследования составили случайно отобранные пациенты с нормальной PCT. Все участники принимали АСК в дозе 75–162 мг в сутки. Это крупнейшее на сегодняшний день исследование, проведенное с участием резистентных к клопидогрелу пациентов, показало, что удвоение дозы препарата не привело к улучшению клинических исходов эндоваскулярного лечения. Частота массивных и умеренных кровотечений в зависимости от дозы препарата достоверно не различалась. Результаты GRAVITAS позволили сделать следующие выводы:

эндокринология



- эффективная стратегия преодоления резистентности к клопидогрелу пока не установлена;
- коррекция оптимальной дозы клопидогрела возможна после лабораторной оценки индивидуальной агрегации тромбоцитов.

Таким образом, проблема индивидуальной оценки функции тромбоцитов у лиц с СД, нуждающихся в эндоваскулярном лечении, очевидна еще и потому, что отдаленные результаты новых поколений антитромботических препаратов, таких как прасугрел и тикагрелол, пока не известны.

Агрегометрия: история и методы

Исследование функций тромбоцитов началось с применения теста, оценивающего время кровотечения *in vivo* по методике, разработанной в 1910 г. W.W. Duke [27]. Время кровотечения оставалось наиболее используемым скрининговым параметром оценки функций тромбоцитов до начала 1990-х гг. [28–30]. На его смену пришла методика под названием агрегометрия, которая позволяла оценивать агрегационную способность тромбоцитов *in vitro*. В основе метода лежит способность тромбоцитов под действием специальных индукторов экспрессировать на своей поверхности специфические рецепторы, приводящие к образованию клеточных агрегатов.

В 1960-х гг. была разработана оптическая агрегометрия (*light transmission aggregometry – LTA*), использование данного метода позволило диагностировать основные дефекты гемостаза [31, 32]. Метод LTA был признан «золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов [33]. Суть теста такова: в обогащенную тромбоцитами плазму добавляют агонист агрегации. Если агрегация тромбоцитов происходит, степень прохождения света через плазму возрастает. Увеличение прохождения световых лучей при агрегометрии у лиц, получающих антиагрегантную терапию, свиде-

тельствует о степени активности тромбоцитов. Недостатками данного вида агрегометрии являются необходимость лабораторного оборудования и специально обученного медицинского персонала, трудоемкость и длительность исследования, что ограничивает его рутинное использование в клинической практике.

В последние годы на рынке медицинской техники появились устройства, позволяющие оценивать агрегацию тромбоцитов непосредственно на месте лечения пациента. Действие этих так называемых прикроватных агрегометров основано на методе импедансной агрегометрии. Их результаты хорошо коррелируют с данными, полученными при световой агрегометрии [34].

Импедансная агрегометрия, оценивающая функцию тромбоцитов в цельной крови *in vitro*, была открыта Кардиналом и Фловеном в 1980-х гг. В основе метода лежит принцип, согласно которому тромбоциты без влияния определенных факторов находятся в неактивном состоянии. При воздействии стимулирующих агентов-индукторов на специфические рецепторы тромбоцитов происходит их активация и адгезия в месте повреждения сосуда. Когда активированные тромбоциты прикрепляются к электродам, электрическое сопротивление между ними возрастает. Степень плотности тромбоцитов на поверхности электродов сопровождается ростом сопротивления последних.

Главное отличие данного метода состоит в том, что агрегация происходит не в жидкой среде, а на поверхности электродов, моделируя сосудистое повреждение атероматозной бляшки. Метод максимально приближен к условиям *in vivo*. Исследование агрегации тромбоцитов с различными индукторами проводят не только для выявления нарушений агрегационных функций тромбоцитов: оно также позволяет оценивать эффективность терапии антиагрегантами, подбирать ин-

дивидуальные дозы препаратов и проводить лекарственный мониторинг.

Агрегатограмма при оценке функциональной активности тромбоцитов на цельной крови

На рынке медицинской техники представлено большое количество различных агрегометров, однако вследствие использования разных протоколов и индукторов агрегации существуют затруднения в согласовании получаемых результатов. Стандартизированного параметра, по которому можно было бы однозначно судить о гиперактивности тромбоцитов и степени ее изменения на фоне антиагрегантных препаратов, в настоящее время не существует.

Изначально большинство тестов по оценке функции тромбоцитов использовалось в целях диагностики и лечения состояний, сопровождающихся развитием кровотечений, а не тромбозов [35]. В последнее десятилетие доказано, что тромбоциты играют важную роль в синтезе гуморальных факторов, стимулирующих развитие атеросклероза и атеротромбоза: чем выше их способность к адгезии, тем тяжелее протекает ИБС. Разработка новых, простых и удобных для использования «прикроватных» тестов привела к более широкому их применению за пределами специализированных гематологических учреждений [36, 37].

Некоторые модели агрегометра позволяют, используя один образец крови, осуществлять параллельное исследование агрегации тромбоцитов с несколькими индукторами. Этот принцип применяется в системе *Multiplate*, благодаря наличию пяти независимых каналов для одновременного измерения всех основных типов антиагрегантов. Процесс агрегации в режиме реального времени на агрегатограмме представлен двумя кривыми, построение которых для повышения точности исследования осуществляется на основании данных, полученных с нескольких сенсоров (рис. 2).



Изменение сопротивления выражается в условных единицах, называемых агрегационными – AU (aggregation unit); повышение импеданса, возникающее в результате прикрепления тромбоцитов к сенсорам, выражается в виде условных агрегационных единиц (AU), соотношенных ко времени (мин). По данным агрегационной кривой рассчитываются три параметра, основным из которых является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC) – показатель, наиболее полно отражающий тромбоцитарную активность. На AUC оказывают влияние высота кривой и степень ее наклона. Величина AUC определяется как произведение двух переменных – агрегации (AU) и времени агрегации (мин). Переменная AUC может быть представлена в виде условных единиц (U), пересчет осуществляется следующим образом: $1 U = 10 AU \times \text{мин}$ (рис. 3). Два других параметра (агрегация, представленная высотой агрегационной кривой, и скорость агрегации – максимальный наклон кривой) вычисляются во время теста.

Влияние состава крови исследуемого образца на агрегацию тромбоцитов

При исследовании цитратной крови (концентрация 3,2% или 3,8%) было отмечено, что у пациентов без признаков коагулопатии, а также у здоровых добровольцев не происходило агрегации тромбоцитов в должной степени, особенно в случаях использования в качестве ее агониста АДФ. Более того, была получена значимая вариабельность агрегационного ответа при использовании одних и тех же образцов крови при повторных определениях. Причиной данного феномена был признан низкий уровень кальция, так как производные лимонной кислоты связывают кальций в образце крови, что предотвращает ее свертывание. Однако кальций является важным посредником, необходимым для агрегации тромбоцитов, и для полной трансфор-

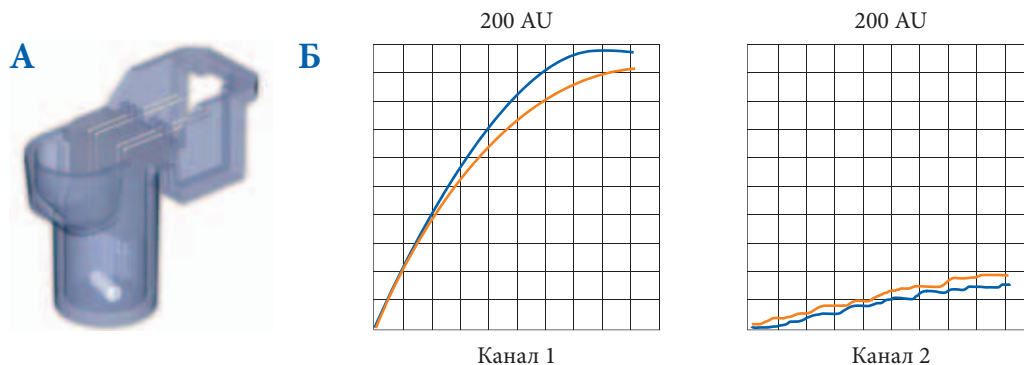


Рис. 2. А – одноразовая тестовая ячейка, в которую помещается образец крови, и индуктор (в ячейке находятся два сенсора, у каждого из которых два электрода) на примере системы Multiplate; Б – вид агрегатограммы, полученной с использованием системы Multiplate

мации и экспозиции рецепторов на поверхности тромбоцита, необходимого для адгезии и агрегации, требуется его высвобождение из внутриклеточного запаса [38]. Во время проведения агрегации по методу Борна формирование нестойких конгломератов приводит к повышению прозрачности в образце крови, что выражается ростом агрегационной кривой. При использовании системы PFA-100 агрегация зависит от степени присоединения фактора Виллебранда к тромбоцитарным рецепторам GP Ib, присутствующим на поверхности неактивированных тромбоцитов. В системе Accumetrics® Veriflow® агрегация тромбоцитов происходит на поверхности латексных шариков, покрытых фибриногеном. В тесте Multiplate® для возникновения сигнальной реакции необходимо плотное прикрепление тромбоцитов к поверхности, что, по сравнению с другими функциональными тестами, имеет большую зависимость от физиологического уровня кальция. В данном методе используется гирудин, прямой ингибитор тромбина, не влияющий на концентрацию свободного кальция в образце крови [38].

Вещества, влияющие на агрегацию тромбоцитов

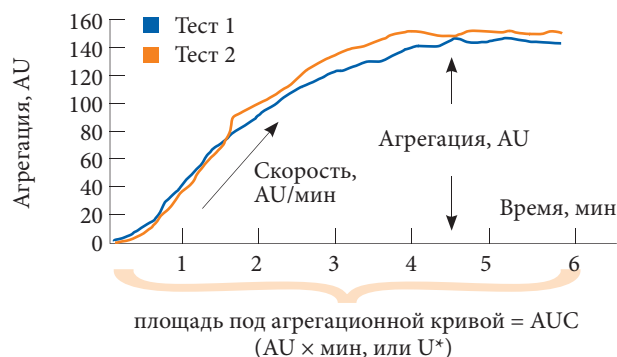
Мембраны тромбоцитов содержат рецепторы для многих индукторов их активации, а также ее ингибиторов. У тромбоцитов человека выявлено около 30 участ-

ков рецепторного связывания биологически активных соединений разнообразной химической природы (рис. 4). Функции рецепторов тромбоцитов и препараты, влияющие на них, представлены в таблице 1.

Условно индукторы агрегации можно разделить на две группы:

- слабые индукторы (АДФ в низких концентрациях, адреналин, вазопрессин, серотонин);
- сильные индукторы (коллаген, тромбин, высокие дозы АДФ, тромбоксан A_2 , фактор активации тромбоцитов).

Агрегацию тромбоцитов может усиливать прием оральных контрацептивов, а также курение. Различают три типа тромбоцитарного ответа. Первый тип – обратимый ответ, включающий первые три стадии активации. Он реализуется при действии слабых агонистов. В этом случае полная активация не



* $1 U = 10 AU \times \text{мин}$.

Рис. 3. Агрегационная кривая (импедансная агрегометрия с использованием системы Multiplate)

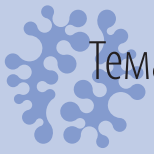


Таблица 1. Функции рецепторов тромбоцитов и препараты, влияющие на них*

Рецепторы	Функция	Препараты
GP Ib/IX/V	Рецептор адгезии. Связывание фактора Виллебранда	Отсутствуют
GP IV/FcR-γ	Связывание коллагена. Активация интегрина	Отсутствуют
GP IIb/IIIa	Связывание фибриногена и фактора Виллебранда. Формирование фибриногеновой сети и тромбоцитарного свертка. Адгезия тромбоцитов	Абциксимаб Тирофибан Эптифибатид
GP Ia/IIa	Рецептор коллагена	Отсутствуют
P2Y ₁ и P2Y ₁₂ (рецепторы АДФ)	Активация тромбоцитов: <ul style="list-style-type: none"> ■ P2Y₁ связан с Cq-протеином, медиатор активации фосфолипазы C и мобилизации кальция в Тр; ■ P2Y₁₂ связан с Ci-протеином, медиатор ингибирования аденилатциклазы; ■ для полного ответа Тр на АДФ нужна совместная активация этих рецепторов 	P2Y ₁ – отсутствуют; P2Y ₁₂ : <ul style="list-style-type: none"> ■ Клопидогрел ■ Тиклопидин ■ Прасутрел ■ Тикагрелор ■ Кангрелор ■ Элиногрел
PAR – протеиназо-активируемый рецептор, рецептор тромбина, рецептор TXA ₂	Связывание с TXA ₂ и тромбином, активация тромбоцитов	Аспирин (косвенно, за счет блокады синтеза TXA ₂)

* Адаптировано по [46].

обеспечивается, тромбоцитарный агрегат распадается, тромбоциты могут вернуться в свое первоначальное дисковидное состояние. Второй тип предполагает необратимую агрегацию тромбоцитов на действие сильных агонистов, при этом происходит выброс содержимого альфа- и плотных гранул. Третий тип – реакция дезагрегации, индуцируемая антагонистами. Снижают агрегацию тромбоцитов глюкокортикостероиды, адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины, антибиотики пенициллинового ряда, витамины С и Е, рыбная диета в течение нескольких недель.

Индукцированная агрегация тромбоцитов и ее клиническое значение

В интервенционной кардиологии исследования агрегации тромбоцитов (тесты) с различными индукторами позволяют не только выявить нарушения их функциональной активности, но и оценить эффективность терапии антиагрегантами и осуществить подбор их индивидуальной дозы, что немаловажно для клиницистов. В клинической практике применяются различные индукторы, механизмы действия которых приведены ниже.

Аденозина дифосфат (АДФ)

АДФ – основной индуктор, рекомендованный для оценки антитромботической эффективности клопидогрела. Степень агрегации тромбоцитов при добавлении АДФ зависит от его концентрации. Действие АДФ в качестве индуктора опосредуется через связывание с рецептором P2Y₁₂. При взаимодействии тромбоцитов с АДФ происходит изменение их формы, экспозиция на мембране комплекса GPIIb-IIIa (рецептор для фибриногена) и первичная кальций-зависимая агрегация. Если первичный ответ на АДФ не будет поддержан вторичной агрегацией, то в отсутствие фиб-

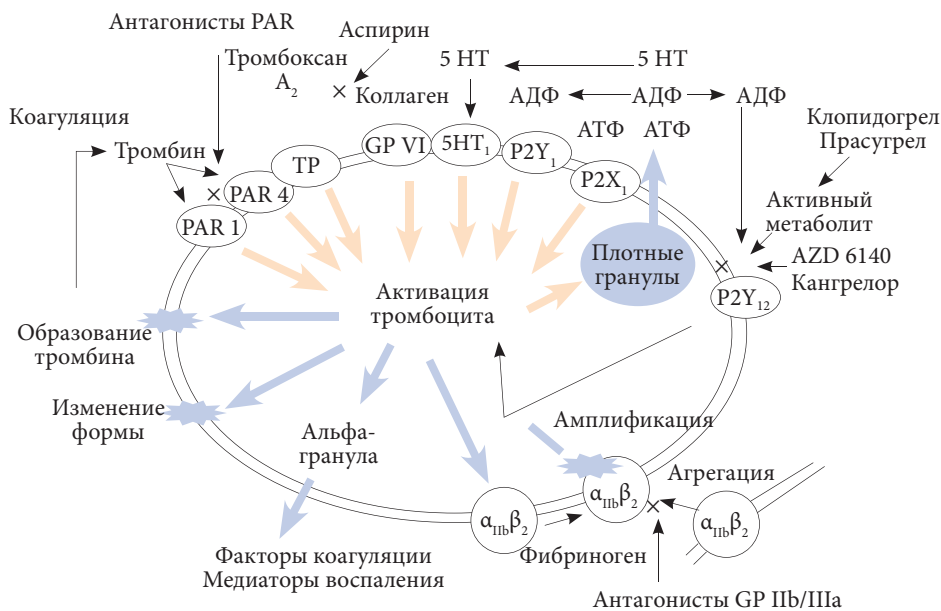


Рис. 4. Строение рецепторного аппарата тромбоцита*

* Адаптировано по [45].



риногена происходит десенситизация рецепторов, приводящая к дезагрегации тромбоцитов. Вторичная агрегация опосредована внутриклеточной передачей сигнала через G-белки с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В результате активации простагландин-тромбоксановой системы происходит секреция фактора Виллебранда (vWF), Р-тромбоглобулина, тромбоспондина, фибронектина и других активных компонентов из альфа-гранул, что запускает процесс вторичной агрегации. Степень АДФ-индуцированной агрегации также зависит от уровня экспрессии генов GP IIb, P2Y₁₂ и P2Y₁ [39]. Тест с использованием АДФ в качестве индуктора может показывать заниженные значения при одновременном приеме других лекарств, влияющих на агрегацию тромбоцитов, или при тромбоцитопении. Следует отметить, что АСК существенно не влияет на результаты АДФ-теста [40].

АДФ и простагландин E₁

Данный тест обладает большей чувствительностью и меньшей специфичностью к клопидогрелу и другим блокаторам рецептора P2Y₁₂ по сравнению с использованием только АДФ [41]. Связывание АДФ с рецептором P2Y₁₂ снижает в тромбоцитах уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что способствует увеличению высвобождения кальция из внутриклеточных запасов. Рост уровня кальция приводит к активации и агрегации тромбоцитов. В свою очередь, простагландин E₁ снижает высвобождение кальция и замедляет агрегацию тромбоцитов, следовательно, клопидогрел в этом тесте действует как синергист простагландина [38].

Коллаген

Коллагеновый тест рекомендуется в качестве дополнительного при оценке индивидуальной эффективности АСК. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную

латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы С. Продолжительность этой фазы может составлять 5–7 мин. После завершения этого периода в тромбоцитах происходят процессы, вследствие которых начинается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана A₂, что сопровождается резким усилением межтромбоцитарного взаимодействия.

Пептид TRAP-6

Данный тест отражает потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. В качестве индуктора выступает пептид, активирующий рецептор тромбина Thrombin Receptor Agonist Peptide (TRAP-6). Тромбин является мощным физиологическим индуктором агрегации, его влияние не ингибируется АСК и клопидогрелом, но может подавляться блокаторами рецепторов GP IIb/IIIa [38]. Воздействие тромбина на тромбоцит опосредовано собственным рецептором и GP Iba. Стимуляция тромбинового рецептора сопровождается активацией тромбоцитов через G-белок, фосфолипазу С и включение фосфоинозитольного механизма активации. Этот путь сопровождается быстрым увеличением концентрации цитозольного Ca^{2+} , секрецией альфа-гранул и электронно-плотных 5-гранул. Секретируемый из 5-гранул АДФ необходим для образования агрегатов, а выделяемые альфа-гранулами фибриноген, vWF, тромбоспондин – для их стабилизации. Оккупация молекулами тромбина высокоаффинных рецепторов GP Iba приводит к перестройке фосфолипидной мембраны, стимуляции ее прокоагулянтной активности и повышению аффинности GP IIb/IIIa. В результате действия тромбина практически не наблюдается двухволновой агрегации. Зависимость функциональной активности тромбоцитов от количества рецепторов GP IIb/IIIa, преимущественно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, отмечали многие исследователи [42–44].

Арахидоновая кислота и TRAP-6

Этот тест наиболее часто используется в системе Multiplate для мониторинга эффективности АСК. У пациентов, не принимающих АСК, результаты тестов с применением TRAP-6 и арахидоновой кислоты достоверно не различаются, для получающих АСК больных характерна более слабая агрегация тромбоцитов.

Выводы

Внедрение в клиническую практику стентирования артерий, пораженных атеросклерозом, дает новые возможности в лечении кардиологических пациентов с сопутствующим СД. При сопровождении ЧКВ антиагрегантной терапией клопидогрелом и АСК существенно снизилась частота развития атеротромбоза в стенке и повторных стенозов. Однако вероятность возникновения резистентности к антиагрегантным препаратам, особенно к клопидогрелу, снижает эффективность эндоваскулярного вмешательства. Для изучения подобных осложнений с целью выработки превентивных мер против их возникновения наиболее часто клиницисты анализируют неблагоприятные исходы у пациентов, получающих ДАТ, реже – ограничиваются анализом агрегации тромбоцитов *in vitro*. Очевидно, что такого подхода недостаточно, особенно для больных СД. Целесообразным является определение резистентности к составляющим ДАТ и проведение индивидуально-лабораторного контроля ее эффективности. В связи с этим представляется необходимым развитие современных методов исследования, в частности агрегометрии. В будущем, с развитием персонализированной медицины, для определения степени риска возникновения осложнений у пациентов, получающих антиагрегантную терапию, особенно с сопутствующим СД, может стать необходимым проведение комплексных генетических и фармакогенетических исследований, в том числе с использованием современных молекулярных технологий. ☼

Эндокринология

Литература
→ С. 62–63



Проблемы сахарного диабета: разные страны – общие решения

В ноябре 2011 г. в Стамбуле состоялся 1-й Турецко-российский диабетологический саммит (Turkish-Russian Diabetes summit), собравший более 300 участников: врачей-эндокринологов, диабетологов, кардиологов, педиатров, представителей органов здравоохранения и общественных организаций. Встреча проводилась в рамках инициативы по расширению международных связей с целью улучшения качества помощи больным сахарным диабетом под девизом «Объединимся в борьбе с диабетом». О результатах конгресса рассказывает ведущий научный сотрудник отделения диабетической нефропатии ФГБУ ЭНЦ, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к. м. н. Ольга Константиновна ВИКУЛОВА.

Программа конгресса включала наиболее актуальные вопросы современной диабетологии: эпидемиологическая ситуация в мире и в странах – участницах саммита, внедрение международных норм и стандартов лечения сахарного диабета (СД) в условиях диабетологической практики Турции и России, инновационные подходы и препараты в терапии данного заболевания, ключевые аспекты контроля факторов риска сосудистых осложнений, барьеры в достижении целевого гликемического контроля и пути их преодоления, развитие обучающих программ, а также особенности лечения СД у детей и подростков. Конгресс был организован на очень высоком уровне: с докладами выступили эксперты Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) профессора А.С. Аметов, А.М. Мкртумян, А.В. Древаль, В.А. Петеркова, Г.Р. Гал-

стан и ведущие специалисты медицинского университета г. Анкары К. Karşıdağ, G. Ayvaz, A. Çömlekçi и др. На секционных заседаниях помимо докладов представителей России и Турции были организованы обмен мнениями и дискуссии.

Результаты масштабных международных исследований ACCORD, ADVANCE и VADT, убедительно продемонстрировавшие важность выбора индивидуальных целей гликемического контроля и опасность чрезмерно агрессивного достижения показателей, близких к нормогликемии, инициировали глобальный пересмотр клинических принципов терапии СД. Необходимость использования дифференцированного подхода к лечению у лиц разных возрастных групп, с различной тяжестью осложнений, сердечно-сосудистой патологии и риском развития гипогликемий «красной нити» проходила во всех без исключения выступлениях на форуме.

Большой интерес вызвало выступление профессора А.С. АМЕТОВА, представившего проект «Консенсуса совета экспертов РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа», ставшего результатом обобщения международного и российского опыта лечения СД, основанного на современных данных доказательной медицины. Главный акцент в докладе был сделан на индивидуальном подходе к лечению пациента. Докладчик подчеркнул, что приоритетными задачами лечения являются безопасность и эффективность. В Консенсусе четко сформулированы необходимость стратификации целей терапии в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина и безопасные темпы интенсификации лечения для достижения целевого контроля гликемии. Российский алгоритм терапии при СД 2 типа вызвал у наших турецких коллег чрезвычайный интерес и получил их одобрение.



Участники саммита проф. Г. Ауваз, проф. А.С. Аметов и проф. А.В. Древаль (слева направо)



1-й Турецко-российский диабетологический саммит

Отдельная сессия была посвящена контролю факторов сердечно-сосудистого риска – проблеме, особенно актуальной в свете результатов недавно завершившихся рандомизированных исследований. Профессор G. AYVAZ представил масштабный обзор данных литературы, характеризующих постпрандиальную гипергликемию и гипогликемию как независимые факторы сердечно-сосудистой и общей смертности, и еще раз подчеркнул приоритетное значение постепенного и плавного достижения целевых параметров гликемии и выбора безопасных терапевтических подходов.

Именно в аспекте безопасности использование в терапии пациентов с СД 2 типа препаратов с низким риском развития гипогликемий имеет наибольшие перспективы. Доклад профессора А.М. МКРТУМЯНА «Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1): мифы и реальность» содержал не только данные долгосрочных исследований, подтвердивших высокую сахароснижающую эффективность, низкий риск развития гипогликемий и снижение веса при лечении агонистами ГПП-1, но и всесторонний и глубокий анализ менее изученных сердечно-сосудистых эффектов этого класса препаратов. Выступление вызвало широкий резонанс и инициировало наиболее активную дискуссию участников конгресса.

Крайне интересно был построен доклад профессора А.В. ДРЕВАЛЯ, охарактеризовавшего основные барьеры в достижении целевого гликемического контроля с точки зрения врача и пациента. Были представлены собственные данные по изучению этой проблемы в ходе крупного когортного исследования у пациентов с СД 1 и 2 типа, проведенного на базе кафедры эндокринологии МОНИКИ, а также обозначены возможные пути ее решения: тщательный мониторинг результатов терапии, преемственность и обучение пациентов. Обучение пациентов – один из наиболее важных факторов достижения целевого контроля гликемии, успех терапии невозможен без тесного взаимодействия врача и пациента, определил в своем выступлении профессор Г.Р. ГАЛСТЯН, представивший уникальный опыт ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в разработке специализированных структурированных программ обучения и результаты долгосрочного, более чем 15-летнего применения системы обучения на практике.

В силу сложности достижения контроля углеводного обмена пациенты с СД 1 типа, заболевшие в детском возрасте и периоде пубертата, традиционно относятся к группе высокого риска развития осложнений. Терапия и обучение этой категории пациентов требуют особых подходов. Доклад профессора В.А. ПЕТЕРКОВОЙ об организации детской диабетологической помощи в России и впечатляющие результаты использования обучающих методов у детей вызвали большой интерес коллег из Турции.

Впервые в рамках конгресса такого уровня полноформатная сессия была посвящена разбору клинических



Выступление проф. А.М. Мкртумяна

случаев интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа – готовые смеси инсулина по сравнению с базальной инсулинотерапией и базис-болусной терапией в режиме многократных инъекций. Несмотря на некоторые различия в подходах к этому вопросу – как оказалось, в Турции наиболее активно используется самый «простой» в практическом применении метод – микстовые инсулины, – сторонам удалось достигнуть консенсуса. Выбор режима инсулинотерапии зависит от множества факторов – исходного гликемического и клинического статуса пациентов, риска гипогликемий, образа жизни, мотивации, обучения и приверженности пациента лечению, что требует дифференцированного индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Наконец, сотрудники компании Eli Lilly, при поддержке которой проходил данный форум, представили инициативы компании по проведению научно-практических конференций, развитию образовательных программ обучения врачей и пациентов с СД, выпуску обучающих материалов, брошюр и наглядных пособий. Особого внимания заслуживает помощь компании в организации региональных обучающих центров: в 2011 г. в различных регионах России создано 49 центров, в которых ежемесячно проходят обучение более 200 пациентов.

В заключение отметим: конгресс отличала не только активная работа участников, но и теплая, дружеская атмосфера, что в полной мере соответствовало его девизу: «Объединимся в борьбе с диабетом». Контроль СД – это не только технологии и разработки инновационных препаратов, это, прежде всего, научные и клинические знания. С этой точки зрения подобные встречи, направленные на расширение международного сотрудничества и обмена опытом в лечении СД между разными странами, имеют большое значение в достижении прогресса в управлении этим тяжелым заболеванием. ☺

Эндокринология



Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития РФ

Всероссийская научно-практическая конференция

«Кардиология в свете новых достижений медицинской науки»

**5–6 июня 2012 года
г. Москва**

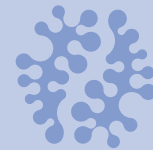
Оргкомитет: ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

тел.: 8-495-414-62-70, 8-499-262-75-62
тел./факс: 8-495-414-62-14, 8-499-149-08-51

Место проведения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Вся информация на сайтах:
www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru

Тезисы принимаются до 1 мая 2012 г.



Литература

**М.Б. АНЦИФЕРОВ, Н.В. МАРКИНА, Н.Е. ШЕБАШЕВА,
Л.П. ПАШИНЦЕВА**
Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза

1. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism // *Endocr. Pract.* 2005. Vol. 11. № 1. P. 49–54.
2. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011. 223 с.
3. Блажосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология. СПб.: СПбГМУ, 2007. 189 с.
4. Schlüter K.D. PTH and PTHrP: similar structures but different functions // *News Physiol. Sci.* 1999. Vol. 14. P. 243–249.
5. Boonen S., Vanderschueren D., Pelemans W., Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 151. № 3. P. 297–304.
6. Рожинская Л.Я. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза // *Лечащий врач.* 2009. № 3. С. 22–27.
7. Mack L.A., Pasiaka J.L. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective // *Surg. Clin. North Am.* 2004. Vol. 84. № 3. P. 803–816.
8. Gennari C., Nami R., Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems // *Miner. Electrolyte Metab.* 1995. Vol. 21. № 1–3. P. 77–81.
9. Perrier N.D. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? // *Surgery.* 2005. Vol. 137. № 2. P. 127–131.
10. Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Кузнецов Н.С. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии: Методические рекомендации ФГУ «Эндокринологический научный центр». Часть II. Гиперпаратиреоз. М., 2009.
11. Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr., Fuleihan Gel-H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M., Rastad J., Silverberg S.J., Udelsman R., Wells S.A. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 12. P. 5353–5361.
12. Silverberg S.J., Shane E., Jacobs T.P., Siris E., Bilezikian J.P. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 17. P. 1249–1255.
13. Khan A.A., Bilezikian J.P., Kung A.W., Ahmed M.M., Dubois S.J., Ho A.Y., Schussheim D., Rubin M.R., Shaikh A.M., Silverberg S.J., Standish T.I., Syed Z., Syed Z.A. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 7. P. 3319–3325.
14. Silverberg S.J., Bilezikian J.P. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 2. № 9. P. 494–503.
15. Marcocci C., Fernández-Cruz L., Sunfa C., Ren L., Peacock M. Cinacalcet reduces serum calcium in intractable primary hyperparathyroidism (PHPT) // 10th European Congress of Endocrinology. May 3–7, 2008. Berlin, Germany. Vol. 16. P. 709.

16. Shoback D.M., Bilezikian J.P., Turner S.A., McCarty L.C., Guo M.D., Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 12. P. 5644–5649.
17. Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S., Guo M.D., Turner S.A., Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 1. P. 135–141.
18. Peacock M., Scumpia S., Bolognese M.A., Borofsky M.A., Olson K.A., McCarty L.C., Schwanaauer L.E., Shoback D.M. Long-term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet // 28th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. September 14–19, 2006. Philadelphia, USA. Abstract 1137.
19. Thompson K., Rogers M.J., Coxon F.P., Crockett J.C. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis // *Mol. Pharmacol.* 2006. Vol. 69. № 5. P. 1624–1632.
20. Coxon F.P., Thompson K., Rogers M.J. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006. Vol. 6. № 3. P. 307–312.
21. Dunford J.E., Rogers M.J., Ebetino F.H., Phipps R.J., Coxon F.P. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. № 5. P. 684–694.

А.М. МКРТУМЯН

Метаболический синдром:

конфликт провоспалительных цитокинов

1. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 9. P. 2289–2304.
2. Reaven G. Syndrome X: 10 years after // *Drugs.* 1999. Vol. 58. Suppl. 1. P. 19–20.
3. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* 2002. Vol. 287. № 3. P. 356–359.
4. Festa A., D'Agostino R. Jr., Howard G., Mykkanen L., Tracy R.P., Haffner S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation.* 2000. Vol. 102. № 1. P. 42–47.
5. Bergheim I., Guo L., Davis M.A., Lambert J.C., Beier J.I., Duveau I., Luyendyk J.P., Roth R.A., Arteel G.E. Metformin prevents alcohol-induced liver injury in the mouse: Critical role of plasminogen activator inhibitor-1 // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 7. P. 2099–2112.
6. Hattori Y., Suzuki K., Hattori S., Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells // *Hypertension.* 2006. Vol. 47. № 6. P. 1183–1188.
7. Isoda K., Young J.L., Zirlik A., MacFarlane L.A., Tsuboi N., Gerdes N., Schönbeck U., Libby P. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. № 3. P. 611–617.
8. Nath N., Khan M., Paintlia M.K., Singh I., Hoda M.N., Giri S. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182. № 12. P. 8005–8014.



Литература

- Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16. № 6. P. 1695–1700.
- Tsoyi K., Jang H.J., Tsoy Nizamutdinova I., Kim Y.M., Lee Y.S., Kim H.J., Seo H.G., Lee J.H., Chang K.C. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol. 162. № 7. P. 1498–1508.
- Bulcão C., Ribeiro-Filho F.F., Sañudo A., Roberta Ferreira S.G. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007. Vol. 7. № 3. P. 219–224.
- Tsilchorozidou T., Mohamed-Ali V., Conway G.S. Determinants of interleukin-6 and C-reactive protein vary in polycystic ovary syndrome, as do effects of short- and long-term metformin therapy // Horm. Res. 2009. Vol. 71. № 3. P. 148–154.
- Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. № 7. P. 721–729.
- Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 4. P. 338–342.
- Monami M., Luzzi C., Lamanna C., Chiasserini V., Addante F., Desideri C.M., Masotti G., Marchionni N., Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // Diabetes Metab. Res. Rev. 2006. Vol. 22. № 6. P. 477–482.
- Древаль А.В. Сульфаниламид третьего поколения глимепирид в лечении сахарного диабета 2 типа // РМЖ. 2011. Т. 19. № 13. С. 821–827.
- Демидова И.Ю., Рагозин А.К., Игнатова А.Г. Качество жизни пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне комплексной сахароснижающей терапии с использованием глимеперида (Амарила) // Качественная клиническая практика. 2002. № 3. С. 36–42
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poultier N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
- Zoungas S., Patel A., Chalmers J., de Galan B.E., Li Q., Billot L., Woodward M., Ninomiya T., Neal B., MacMahon S., Grobbee D.E., Kengne A.P., Marre M., Heller S.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.

И.В. ГЛИНКИНА, А.В. КОРОЛЕВА, А.В. ЗИЛОВ

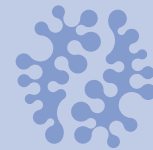
Эффективность и безопасность свободной комбинации глимеперида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
- Данные GfK Diabetes Monitor & IMS. Q2, 2011.
- Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Yeh H.C., Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147. № 6. P. 386–399.
- Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S., Segal J.B., Wilson L.M., Chatterjee R., Marinopoulos S.S., Puhon M.A., Ranasinghe P., Block L., Nicholson W.K., Hutfless S., Bass E.B., Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 154. № 9. P. 602–613.
- Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 16. P. E1213–E1220.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й вып. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2011. № 3. Приложение.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients // Diabet. Med. 2001. Vol. 18. № 10. P. 828–834.

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, В.В. САЛУХОВ

Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике

- Meigs J.B., Larson M.G., Fox C.S., Keaney J.F. Jr., Vasan R.S., Benjamin E.J. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 10. P. 2529–2535.
- Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами альфа-липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–32.
- McIlduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // Ther. Clin. Risk Manag. 2011. Vol. 7. P. 377–385.
- Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ. Res. 2010. Vol. 107. № 9. P. 1058–1070.
- Антонова К.Б., Недосугова А.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // Трудный пациент. 2008. № 6. С. 17–22.



Литература

6. Jay D., Hitomi H., Griendling K.K. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 40. № 2. P. 183–192.
7. Kim S.J., Gupta R.C., Lee H.W. Taurine-diabetes interaction: from involvement to protection // *Curr. Diabetes Rev.* 2007. Vol. 3. № 3. P. 165–175.
8. Figueroa-Romero C., Sadidi M., Feldman E.L. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008. Vol. 9. № 4. P. 301–314.
9. Nosikov V.V., Strokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // Abstracts of the 14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB). 2004. P. 138.
10. Ryle C., Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics // *J. Neurol. Sci.* 1995. Vol. 129. № 1. P. 62–68.
11. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., Rabbani N., Antonysunil A., Larkin J., Ahmed A., Rayman G., Bodmer C.W. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 10. P. 2164–2170.
12. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 5. P. 1589–1596.
13. Ziegler D., Kuehne S., Sohr C., Roden M., Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress predicts the progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients // American Diabetes Association, 69th Scientific Sessions, New Orleans, 2009. Abstract 237-OR.
14. National Center for Health Statistics. Health, USA, 2005 with Chartbook on Trends in the Health of Americans. Hyattsville; Maryland, 2005.
15. Gregg E.W., Sorlie P., Paulose-Ram R., Gu Q., Eberhardt M.S., Wolz M., Burt V., Curtin L., Engelgau M., Geiss L.; 1999–2000 national health and nutrition examination survey. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 7. P. 1591–1597.
16. Cortez-Pinto H., Camilo M.E., Baptista A., De Oliveira A.G., De Moura M.C. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? // *Clin. Nutr.* 1999. Vol. 18. № 6. P. 353–358.
17. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Natale S., Forlani G., Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. № 8. P. 1844–1850.
18. Schindhelm R.K., Heine R.J., Diamant M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 9. P. e94.
19. Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A., Nurmikko T.J., Bundred P.E., Benbow S.J. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 9. P. 976–982.
20. Konrad T., Vicini P., Kusterer K., Höflich A., Assadkhani A., Böhles H.J., Sewell A., Tritschler H.J., Cobelli C., Usadel K.H. alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 2. P. 280–287.
21. Kawano M., Omori Y., Katayama S., Kawakami M., Suzuki Y., Takahashi K., Takemura Y., Nagata N., Hiratsuka A., Matsuzaki F., Kanazawa Y., Akanuma Y. A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes cross-sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001. Vol. 54. № 1. P. 41–47.

Е.В. ДОСКИНА

Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии

1. Левин О.С. Полиневропатия: клиническая лекция для врачей. М.: РМАПО, 2011.
2. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Алгоритмы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы // *Лечащий врач.* 1998. № 2.
3. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2009. С. 58–90.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
5. Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.
6. Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ape A.U., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 14. P. 9307–9313.
7. Stracke H., Hammes H.P., Werkmann D., Mavrakis K., Bitsch I., Netzel M., Geyer J., Köpcke W., Sauerland C., Bretzel R.G., Federlin K.F. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001. Vol. 109. № 6. P. 330–336.
8. Малый В.Д. Бенфотиамин: вчера, сегодня, завтра // *Международный неврологический журнал.* 2006. № 2. С. 41–46.
9. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Р.А., Балаболкин М.И., Трусов В.В., Курникова И.А. Диабетическая нейропатия. М.: Медпрактика-М, 2005.
10. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1998. Т. 98. № 9. С. 30–32.
11. Чернышева Т.Е. Мильгамма драже в комплексной терапии диабетической полинейропатии // *ТОП-медицина.* 2001. № 3. С. 14–16.
12. Becker K.W., Kienecker E.W., Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes of peripheral nerve fibers following axonotmesis under the systemic administration of vitamins B1, B6 and B12 – light and electron microscopy findings of the saphenous nerve in the rabbit // *Neurochirurgia (Stuttg.).* 1990. Vol. 33. № 4. P. 113–121.
13. Ленинджер А.Л. Основы биохимии. Пер. с англ. Т. 1, 2, 3. М.: Мир, 1985.
14. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
15. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы: обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

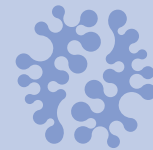


Литература

О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА

Особенности заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме у женщин с сахарным диабетом

1. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. М., 2006. 847 с.
2. Van der Schouw Y.T., van der Graaf Y., Steyerberg E.W., Eijkemans J.C., Banga J.D. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality // *Lancet*. 1996. Vol. 347. № 9003. P. 714–718.
3. Bruckert E., Turpin G. Estrogens and progestins in postmenopausal women: influence on lipid parameters and cardiovascular risk // *Horm. Res.* 1995. Vol. 43. № 1–3. P. 100–103.
4. Lynch C.M., Sexton D.J., Hession M., Morrison J.J. Obesity and mode of delivery in primigravid and multigravid women // *Am. J. Perinatol.* 2008. Vol. 25. № 3. P. 163–167.
5. Moore P.A., Zgibor J.C., Dasanayake A.P. Diabetes: a growing epidemic of all ages // *J. Am. Dent. Assoc.* 2003. Vol. 134. Spec. No. P. 11S–15S.
6. Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Шестов Д.В., Тимофеева Т.Н., Лельчук И.Н., Баланова Ю.А., Оганов Р.Г. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов // *Кардиология*. 2002. Т. 42. № 10. С. 45–49.
7. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Alexandersen P., Larsen P.J., Christiansen C. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 16. P. 1531–1537.
8. Khoo C.L., Perera M. Diabetes and the menopause // *J. Br. Menopause Soc.* 2005. Vol. 11. № 1. P. 6–11.
9. Hogan P., Dall T., Nikolov P.; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002 // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 917–932.
10. White W.B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension // *Hypertension*. 2006. Vol. 48. № 2. P. 246–253.
11. Loutfly I., Abdel Aziz F., Dabbous N.I., Hassan M.H. Women's perception and experience of menopause: a community-based study in Alexandria, Egypt // *East. Mediterr. Health J.* 2006. Vol. 12. Suppl. 2. P. S93–S106.
12. Dorman J.S., Steenkiste A.R., Foley T.P., Strotmeyer E.S., Burke J.P., Kuller L.H., Kwok C.K. Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. № 8. P. 1857–1862.
13. Strotmeyer E.S., Steenkiste A.R., Foley T.P. Jr., Berga S.L., Dornam J.S. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 4. P. 1016–1021.
14. Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период перименопаузы. Руководство для врачей. М., 2001. С. 15–16.
15. Григорян О.Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопаузы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. 18 с.
16. Stefanick M.L. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimen approved by the US Food and Drug Administration // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 19. № 118. Suppl. 12B. P. 64–73.
17. Ferrara A., Karter A.J., Ackerson L.M., Liu J.Y., Selby J.V. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 7. P. 1144–1150.
18. Samaras K., Hayward C.S., Sullivan D., Kelly R.P., Campbell L.V. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 9. P. 1401–1407.
19. Andersson B., Mattsson L.A., Hahn L., Marin P., Lapidus L., Holm G., Bengtsson B.A., Björntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 2. P. 638–643.
20. Abraira C., Colwell J., Nutall F., Sawin C.T., Henderson W., Comstock J.P., Emanuele N.V., Levin S.R., Pacold I., Lee H.S. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes // *Arch. Intern. Med.* 1997. Vol. 157. № 2. P. 181–188.
21. Friday K.E., Dong C., Fontenot R.U. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 48–52.
22. Matute M.L., Kalkhoff R.K. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glucogen formation // *Endocrinology*. 1973. Vol. 92. № 3. P. 762–768.
23. Homma Y., Ozawa H., Kobayashi T., Yamaguchi H., Sakane H., Nakamura H. Effects of simvastatin on plasma lipoprotein subfractions, cholesterol esterification rate, and cholesteryl ester transfer protein in type II hyperlipoproteinemia // *Atherosclerosis*. 1995. Vol. 114. № 2. P. 223–234.
24. Nordt T.K., Sawa H., Fujii S., Sobel B.E. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo // *Circulation*. 1995. Vol. 91. № 3. P. 764–770.
25. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D., Haffner S., Rewers M., Hamman R., Selby J.V., Saad M.F., Savage P., Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators // *Circulation*. 1996. Vol. 93. № 10. P. 1809–1817.
26. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern Y.S., Pi-Sunyer F.X., Eckel R.H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. № 5. P. 968–976.
27. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Майчук Е.Ю., Мычка В.Б., Кириченко А.А., Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Юренева С.В. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // *Consilium Medicum*. 2008. Т. 10. № 6. С. 5–16.
28. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study // *Ann. Epidemiol.* 1992. Vol. 2. № 1–2. P. 23–28.
29. Collins P., Rosano G., Casey C., Daly C., Gambacciani M., Hadji P., Kaaja R., Mikkola T., Palacios S., Preston R., Simon T., Stevenson J., Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists // *Climacteric*. 2007. Vol. 10. № 6. P. 508–526.



Литература

Г.П. АРУТЮНОВ, Л.Г. ОГАНЕЗОВА

Клиническая эффективность и метаболическая нейтральность фиксированных комбинированных препаратов на примере бета-адреноблокаторов и диуретиков

30. Wenger N.K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women // *Am. J. Hypertens.* 1995. Vol. 8. № 12. Pt. 2. P. 94s–99s.
31. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Froelich M., Kluff C., Krans H.M. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM // *Diabetologia.* 1997. Vol. 40. № 7. P. 843–849.
32. Scott A.R., Dhindsa P., Forsyth J., Mansell P.; *Klifem Study Collaborative Group.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women with diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2004. Vol. 6. № 1. P. 16–22.
33. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Kluff C., Krans H.M., van Duyvenvoorde B., Buytenhek R., van der Laarse A., Princen H.M. Effect of 17 beta-estradiol on plasma lipids and LDL oxidation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. № 2. P. 324–330.
34. Crespo C.J., Smit E., Snelling A., Sempos C.T., Andersen R.E. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 10. P. 1675–1680.
35. Masding M.G., Stears A.J., Burdge G.C., Wootton S.A., Sandeman D.D. The benefits of oestrogens on postprandial lipid metabolism are lost in post-menopausal women with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 7. P. 768–774.
36. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение). Научно-практическое руководство. М., 2007. С. 61.
37. Kim C., Seidel K.W., Begier E.A., Kwok Y.S. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 14. P. 1766–1771.
38. Sites C.K., L'Homme G.D., Toth M.J., Brochu M., Cooper B.C., Fairhurst P.A. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 5. P. 2701–2707.
39. Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M., Hanes V., Glant M.D., Bitterman P., Kempson R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // *Menopause.* 2005. Vol. 12. № 6. P. 716–727.
40. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S.Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // *Steroids.* 2003. Vol. 68. № 10–13. P. 891–905.
41. Preston R.A., Norris P.M., Alonso A.B., Ni P., Hanes V., Karara A.H. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide // *Menopause.* 2007. Vol. 14. № 3. Pt. 1. P. 408–414.
42. Preston R.A., White W.B., Pitt B., Bakris G., Norris P.M., Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women // *Am. J. Hypertens.* 2005. Vol. 18. № 6. P. 797–804.
43. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Использование препарата Анжелик у женщин с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в период постменопаузы // *Проблемы репродукции.* 2007. Т. 13. № 3. С. 52–55.
1. Fernández R., Puig J.G., Rodríguez-Pérez J.C., Garrido J., Redon J.; *TRAVEND Study Group.* Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study // *J. Hum. Hypertens.* 2001. Vol. 15. № 12. P. 849–856.
2. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., Hirsch A.T., Ikeda Y., Mas J.L., Goto S., Liao C.S., Richard A.J., Röther J., Wilson P.W.; *REACH Registry Investigators.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 2. P. 180–189.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006. № 2. С. 73.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) // www.cardiosite.ru.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // *Системные гипертензии.* 2010. № 3. 34 с.
6. Недогода С.В. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии // *PMЖ.* Т. 19. № 4. С. 192–196.
7. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // *Eur. Heart J.* 1987. Vol. 8. Suppl. M. P. 103–113.
8. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K., Brunner H.R., Scherrer U., van Brummelen P., Distler A., Philipp T., Fogari R., Mimran A. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS) // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. Vol. 8. Suppl. 11. P. S122–S127.
9. Amabile G., Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial // *Eur. Heart J.* 1987. Vol. 8. Suppl. M. P. 65–69.
10. Protogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C., Blacher J., Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 272–289.
11. An Active-controlled, Clinical Trial to Assess Central Haemodynamic Effects of Bisoprolol in Hypertensive Patients (CHAMPION) // www.clinicaltrials.gov.
12. Kahonen M., Ylitalo R., Koobi T., Turjanmaa V., Ylitalo P. Influences of nonselective, beta(1)-selective and vasodilatory beta(1)-selective beta-blockers on arterial pulse wave velocity in normotensive subjects // *Gen. Pharmacol.* 2000. Vol. 35. № 4. P. 219–224.
13. Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H., Haydock S., Foo R.S., Brown M.J. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension // *Clin. Sci. (Lond.).* 2002. Vol. 103. № 5. P. 493–499.



Литература

14. Asmar R.G., Kerihuel J.C., Girerd X.J., Safar M.E. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 68. № 1. P. 61–64.
15. Frishman W.H., Burris J.F., Mroczek W.J., Weir M.R., Alemayehu D., Simon J.S., Chen S.Y., Bryzinski B.S. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* 1995. Vol. 35. № 2. P. 182–188.
16. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R., DeQuattro V.L., Vlachakis N.D., Mroczek W.J., Dukart G., Goldberg J.D., Alemayehu D., Koury K. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. № 13. P. 1461–1468.
17. Papademetriou V., Neutel J.M., Narayan P. et al. Comparison of Bisoprolol and low-dose Hydrochlorothiazide combination with Losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension; a double blind, randomized, placebo-controlled trial // *CVR R.* December, 1998. P. 1–8.
18. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6,25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril and placebo // *Cardiovasc. Rev. Rep.* 1996. Vol. 17. P. 33–45.
19. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V., Weber M.A., Adegbile I.A., Alemayehu D., Lefkowitz M.P., Carr A.A. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment // *Am. Heart J.* 1995. Vol. 130. № 2. P. 359–366.
20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Фиксированная комбинация бета-блокатора и диуретика в лечении больных артериальной гипертензией // *Системные гипертензии.* 2010. № 4. С. 25–28.
21. Neutel J.M., Smith D.H., Ram C.V., Lefkowitz M.P., Kazempour M.K., Weber M.A. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. Bisoprolol Investigators Group // *Am. J. Cardiol.* 1993. Vol. 72. № 1. P. 41–46.
3. Ahmed S., Cannon C.P., Murphy S.A., Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial // *Eur. Heart. J.* 2006. Vol. 27. № 19. P. 2323–2329.
4. Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D., Li Y., Chen A.Y., Harrington R.A., Greenbaum A.B., Berger P.B., Cannon C.P., Cohen D.J., Gibson C.M., Saucedo J.F., Kleiman N.S., Hochman J.S., Boden W.E., Brindis R.G., Peacock W.F., Smith S.C. Jr., Pollack C.V. Jr., Gibler W.B., Ohman E.M.; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative // *JAMA.* 2004. Vol. 292. № 17. P. 2096–2104.
5. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet.* 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
6. Corpus R.A., George P.B., House J.A., Dixon S.R., Ajluni S.C., Devlin W.H., Timmis G.C., Balasubramaniam M., O'Neill W.W. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. № 1. P. 8–14.
7. Lexis C.P., Rahel B.M., Meeder J.G., Zijlstra F., van der Horst I.C. The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol.* 2009. Vol. 8. № 41. P. 1–8.
8. Stratmann B., Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2005. Vol. 2. № 1. P. 16–23.
9. Boyden T.F., Nallamothu B.K., Moscucci M., Chan P.S., Grossman P.M., Tsai T.T., Chetcuti S.J., Bates E.R., Gurm H.S. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. № 10. P. 1399–1402.
10. O'Donoghue M., Wiviott S.D. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? // *Circulation.* 2006. Vol. 114. № 22. P. e600–e606.
11. Jarvis B., Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis // *Drugs.* 2000. Vol. 60. № 2. P. 347–377.
12. Savi P., Beauverger P., Labouret C., Delfaud M., Salel V., Kaghad M., Herbert J.M. Role of P2Y1 purinoceptor in ADP-induced platelet activation // *FEBS Lett.* 1998. Vol. 422. № 3. P. 291–295.
13. Klinkhardt U., Kirchmaier C.M., Westrup D., Graff J., Mahnel R., Breddin H.K., Harder S. Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 67. № 3. P. 305–313.
14. Moshfegh K., Redondo M., Julmy F. et al. Comparison of antiplatelet effects of clopidogrel, aspirin and their combination in patients following myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 39. Abstract 1151-98.
15. Savcic M., Hauert J., Bachmann F., Wyld P.J., Geudelin B., Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999. Vol. 25. Suppl. 2. P. 15–19.
16. Cadroy Y., Bossavy J.P., Sakariassen K.S. et al. Pharmacodynamics of the antithrombotic effect of aspirin and clopidogrel with or without a loading dose versus aspirin alone in an ex vivo model of arterial thrombosis in man [poster] // *American Heart Association Meeting.* 1999.

И.З. БОНДАРЕНКО, И.А. ШИРШИНА, М.В. ШЕСТАКОВА, В.Ю. КАЛАШНИКОВ, Л.Д. ЧИРКОВА, А.В. ИЛЬИН
Современная агрегометрия в оценке эффективности двойной антитромботической терапии у пациентов с СД, перенесших эндоваскулярное лечение

1. Whiteley L., Padmanabhan S., Hole D., Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 7. P. 1588–1593.
2. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // *Circulation.* 2007. Vol. 116. № 7. P. e148–e304.



Литература

17. Sanofi-Synthelabo Inc. Plavix prescribing information. New York: Sanofi-Synthelabo Inc., 2000 Apr.
18. Caplain H., Donat F., Gaud C., Necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999. Vol. 25. Suppl. 2. P. 25–28.
19. Denninger M.H., Necciari J., Serre-Lacroix E., Sissmann J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999. Vol. 25. Suppl. 2. P. 41–45.
20. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J., Gordon P.C., Cutlip D.E., Ho K.K., Giambartolomei A., Diver D.J., Lasorda D.M., Williams D.O., Pocock S.J., Kuntz R.E. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 23. P. 1665–1671.
21. Лазаренко О.Н. Клопидогрель: возможности и ограничения в применении // *Новости медицины и фармации.* 2009. № 274.
22. Абугов С.А., Поляков Р.С., Саакян Ю.М., Пурецкий М.В. Рутинное мониторирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижает риск развития подострого тромбоза стентов у больных ИБС с предстоящей плановой коронарной ангиопластикой // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2008. № 14. С. 11–11а.
23. Marcucci R., Gori A.M., Panicia R., Giusti B., Valente S., Giglioli C., Buonamici P., Antoniucci D., Abbate R., Gensini G.F. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 2. P. 237–242.
24. Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A., Valenti R., Moschi G., Panicia R., Buonamici P., Gensini G.F., Vergara R., Abbate R., Antoniucci D. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. № 9. P. 734–739.
25. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B., Yuan H., Charlton R.K., Bernardo E., Zenni M.M., Guzman L.A., Bass T.A., Costa M.A. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 6. P. 708–716.
26. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.F., Angiolillo D.J., Spriggs D., Puri S., Robbins M., Garratt K.N., Bertrand O.F., Stillabower M.E., Aragon J.R., Kandzari D.E., Stinis C.T., Lee M.S., Manoukian S.V., Cannon C.P., Schork N.J., Topol E.J.; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // *JAMA.* 2011. Vol. 305. № 11. P. 1097–1105.
27. Duke W.W. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. Description of a method for determining the bleeding time and the coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by blood transfusion // *JAMA.* 1910. Vol. 55. P. 1185–1192.
28. Coakley M., Self R., Marchant W., Mackie I., Mallett S.V., Mythen M. Use of the platelet function analyser (PFA-100) to quantify the effect of low dose aspirin in patients with ischaemic heart disease // *Anaesthesia.* 2005. Vol. 60. № 12. P. 1173–1178.
29. Coma-Canella I., Velasco A., Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100 // *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 101. № 1. P. 71–76.
30. Peters A.J., Borries M., Gradaus F., Jax T.W., Schoebel F.C., Strauer B.E. In vitro bleeding test with PFA-100-aspects of controlling individual acetylsalicylic acid induced platelet inhibition in patients with cardiovascular disease // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2001. Vol. 12. № 3. P. 263–272.
31. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature.* 1962. Vol. 194. P. 927–979.
32. O'Brien J.R. Platelet aggregation: Part II Some results from a new method of study // *J. Clin. Pathol.* 1962. Vol. 15. № 5. P. 452–455.
33. Zhou L., Schmaier A.H. Platelet aggregation testing in platelet-rich plasma: description of procedures with the aim to develop standards in the field // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 123. № 2. P. 172–183.
34. Harrison P., Frelinger A.L. 3rd, Furman M.I., Michelson A.D. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory // *Thromb. Res.* 2007. Vol. 120. № 3. P. 323–336.
35. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force // *J. Clin. Pathol.* 1988. Vol. 41. № 12. P. 1322–1330.
36. Harrison P. Platelet function analysis // *Blood Rev.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 111–123.
37. Harrison P. Progress in the assessment of platelet function // *Br. J. Haematol.* 2000. Vol. 111. № 3. P. 733–744.
38. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation.
39. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические основы развития предрасположенности к артериальным тромбозам: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 22 с.
40. Vial C., Pitt S.J., Roberts J., Rolf M.G., Mahaut-Smith M.P., Evans R.J. Lack of evidence for functional ADP-activated human P2X1 receptors supports a role for ATP during hemostasis and thrombosis // *Blood.* 2003. Vol. 102. № 10. P. 3646–2651.
41. Fox S.C., Behan M.W., Heptinstall S. Inhibition of ADP-induced intracellular Ca²⁺ responses and platelet aggregation by the P2Y₁₂ receptor antagonists AR-C69931MX and clopidogrel is enhanced by prostaglandin E₁ // *Cell. Calcium.* 2004. Vol. 35. № 1. P. 39–46.
42. Tcheng J.E., Ellis S.G., George B.S., Kereiakes D.J., Kleiman N.S., Talley J.D., Wang A.L., Weisman H.F., Califf R.M., Topol E.J. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty // *Circulation.* 1994. Vol. 90. № 4. P. 1757–1764.
43. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Antonova O.A., Byzova T.V., Khaspekova S.G., Semenov A.V., Vlasik T.N., Samko A.N., Staroverov I.I., Ruda M.Y. Safety, inhibition of platelet aggregation and pharmacokinetics of Fab'2 fragments of the anti-glycoprotein IIb-IIIa monoclonal antibody FRa-Mon in high-risk coronary angioplasty // *Platelets.* 2002. Vol. 13. № 8. P. 465–477.
44. Мазуров А.В., Хаспекова С.Г., Сироткина О.В., Шиманова Ю.В. Вариации содержания гликопротеина IIb-IIIa (allb/бета3 интегрин) у здоровых доноров. Влияние на агрегационную активность тромбоцитов и эффективность действия аспирина // *Биомедицинская химия.* 2008. № 3. С. 361–371.
45. Storey R.F. New developments in antiplatelet therapy // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 10. Suppl. P. D30–D37.
46. Багрий А.Э. Препараты, блокирующие P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов: для практикующего врача? // *Новости медицины и фармации.* 2011. № 368.

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Эндокринология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;">ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	
Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;">ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	



Международный симпозиум «Инновационные технологии в лечении диабетической стопы»

Санкт-Петербург, 26 мая 2012 г.

Международный симпозиум «Инновационные технологии в лечении диабетической стопы» пройдет 26 мая 2012 г. в Санкт-Петербурге в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диабетологии и гематологии» (24–26 мая 2012 г., Санкт-Петербург).

Основные направления работы симпозиума включают вопросы диагностики и лечения диабетической полинейропатии как одного из главных факторов риска синдрома диабетической стопы, современных технологий активного ведения диабетических поражений стоп, а также вопросы, связанные с современными подходами к лечению критической ишемии. Будут обсуждаться проблемы реваскуляризации, возможности применения клеточных технологий при лечении хронической артериальной недостаточности.

В научной программе конференции заявлены доклады:

- Bakker K., Гурьева И.В. Представление последних дополнений к Международному соглашению по диабетической стопе (IWGDF global guidelines, 2011)
- Гурьева И.В. (Россия). Диабетическая полинейропатия: от ранних проявлений до инвалидности. Современные подходы к диагностике и лечению
- Tesfaye S. (Великобритания). Эпидемиология, патогенез и лечение болевой диабетической нейропатии
- Frykberg R. (США). Стопа Шарко – новый взгляд на диагностику и лечение
- Frykberg R. (США). Новые достижения в лечении местных поражений диабетической стопы
- Bem R. (Чехия). Применение Larvae и вакуумного лечения ран при поражениях стоп при диабете. Чешский опыт
- Jirkovská A. (Чехия). Наш опыт применения стволовых клеток и чрескожной ангиопластики у пациентов с ишемической формой диабетической стопы
- Бреговский В.Б. (Россия). Поражения нижних конечностей при сахарном диабете в России: эпидемиологические и организационные аспекты
- Ульянова И.Н. (Россия). Клинические и терапевтические аспекты диабетической остеоартропатии
- Крутиков А.Н. (Россия). Терапевтический ангиогенез/артериогенез в лечении нейроишемической формы диабетической стопы: за и против
- Удовиченко О.В. (Россия). Доступность и эффективность реваскуляризации артерий нижних конечностей у больных амбулаторного кабинета «Диабетическая стопа» в Москве в 2008–2010 гг.
- Шестаков Ю.Н. (Россия). Применение тромболитической терапии в комплексном лечении синдрома диабетической стопы
- Капутин М.Ю. (Россия). Ангиографические характеристики поражения, влияющие на выбор тактики эндоваскулярной реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей
- Ерошкин И.А., Ерошенко А. (Россия). Концепция рентгенэндоваскулярной реваскуляризации у больных с синдромом диабетической стопы

Место проведения конференции:

Конгресс-центр гостиницы «Парк Инн Прибалтийская».
199226, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14.

Контактные данные секретариата симпозиума:

ООО «Глобал Экспресс». Тел.: (499) 766-47-57/58, e-mail: olga@globex-co.ru, www.diabfoot.ru

БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).
Регистрационный номер: ЛС-001348
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.
Регистрационный номер: ЛС-001108/08
Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.
Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.
Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения перелома.
Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать

целиком, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. **Раствор для в/в введения:** 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.
Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.
Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию.

Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. При применении **таблетированной формы:** следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении **раствора для в/в введения:** Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период

кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Lapp или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Условия отпуска из аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

Литература: 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

Дата выхода рекламы: март 2012

Бонвива®
ибандроновая кислота

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

