

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2012

эндокринология

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СПЕЦВЫПУСК



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

Эффективная фармакотерапия.
Спецвыпуск
«Сахарный диабет».
Апрель. 2012

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
медицинский редактор 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

VI Всероссийский конгресс эндокринологов
«Современные технологии в эндокринологии» 2

Инсулинотерапия

С.В. НЕДОГОДА, А.В. САБАНОВ, И.Н. БАРЫКИНА
Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным
диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор
с элементами фармакоэкономического анализа) 4

Сахароснижающая терапия

Е.В. БИРЮКОВА
Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: что нового? 12

Т.Ю. ДЕМИДОВА
Репаглинид: возможности клинического применения у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа 18

Е.А. ШЕСТАКОВА
Принципы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов
с сахарным диабетом 2 типа 26

Осложнения сахарного диабета

О.В. ВОРОБЬЕВА
Диабетическая нейропатия: фокус на патогенетическое лечение 32

А.А. НЕЛАЕВА, Н.П. ИВАНОВА, Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.В. ХАСАНОВА
Антиоксидантный эффект гликозаминогликанов
в профилактике осложнений сахарного диабета 38

Н.А. ПЕТУНИНА, Е.В. ШИХ, К.О. ГАЛСТЯН, Э.Р. ХАСАНОВА,
Г.В. РАМЕНСКАЯ
Возможности использования витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ
Диабет в комплексной терапии диабетической полинейропатии
у больных сахарным диабетом 2 типа 44

О.В. СВЕТЛОВА, И.В. ГУРЬЕВА
Влияние нейропротективной терапии на развитие поздних осложнений
сахарного диабета: данные клинических
и экспериментальных исследований 52

Э.Р. ХАСАНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, К.О. ГАЛСТЯН
Точка необратимости: как предотвратить развитие диабетической
нейропатии и синдрома диабетической стопы? 56

Медицинский форум

VIII Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2012»
Современные подходы к лечению эндокринных заболеваний 62

Литература 66



VI Всероссийский конгресс эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии»



Член-корр. РАМН М.В. Шестакова

Уважаемые коллеги!

От имени Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов» приглашаю вас принять участие в работе VI Всероссийского конгресса эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии», который состоится в Москве 27–31 мая 2012 г.

Успешное развитие эндокринологии требует объединения усилий ученых, врачей, преподавателей медицинских вузов, то есть всего медицинского сообщества. В работе конгресса примут участие более 1000 специалистов – эндокринологи, диabetологи, детские эндокринологи, врачи смежных специальностей из всех регионов Российской Федерации, а также представители международных профессиональных ассоциаций. Программа конгресса будет отражать мультидисциплинарный подход к обсуждению наиболее приоритетных направлений и значимых достижений и инноваций в различных областях современной эндокринологии.

Приоритетными научно-практическими направлениями конгресса являются:

1. Эпидемиология и государственные регистры больных с эндокринопатиями.
2. Генетика и иммунология эндокринных заболеваний.
3. Инновационные технологии в диabetологии: диагностика, лечение и профилактика сахарного диabetа и его осложнений.
4. Ожирение, метаболический синдром и инсулинорезистентность у взрослых и детей: состояние проблемы, новые подходы к лечению и профилактике.
5. Современные методики и новые достижения в диагностике, лечении и профилактике заболеваний щитовидной и паращитовидной желез.
6. Новейшие технологии диагностики и терапии нейроэндокринных заболеваний.
7. Проблемы репродуктивного здоровья мужчин и женщин, эндокринное бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии.
8. Высокотехнологичная медицинская помощь в детской эндокринологии.
9. Эндокринная хирургия: ключевые вопросы и актуальные проблемы.
10. Вопросы организации и перспективы развития эндокринологической службы, вопросы преподавания дисциплины в вузах и на постдипломном уровне.

Понимая необходимость принятия своевременных мер по модернизации отечественного здравоохранения, в частности эндокринологической службы, а также прогрессивного развития высокотехнологичной медицинской помощи, президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Минздравсоцразвития России, президент Российской академии медицинских наук, академик РАН и РАМН И.И. ДЕДОВ выступит 28 мая с пленарным докладом на тему «Персонализированная медицина». Актуальность проблемы обусловлена необходимостью приблизить медицинскую помощь к индивидуальным особенностям каждого конкретного человека, что во многом зависит от генетического профиля пациента. Персонализированная медицина, основанная на фармакогенетике, позволит прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство и, следовательно, индивидуализированно подойти к выбору терапии, а в некоторых случаях изменить тактику ведения пациентов. Именно поэтому фар-

VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» состоится в Москве 27–31 мая 2012 г. в здании Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32 А.

Контакты оргкомитета:
117036 г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11,
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздравсоцразвития России,
научно-организационный отдел.
Тел.: (499) 129-01-24, тел./факс: (499) 126-33-06,
e-mail: post@endocrincentr.ru



VI Всероссийский конгресс эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии»

макогенетику считают одним из перспективных направлений так называемой персонализированной медицины.

На конгрессе будет широко освещаться одна из основных проблем эндокринологии – терапия сахарного диабета и его осложнений. За последние 10–15 лет в диabetологии произошел фантастический прорыв в области синтеза молекул абсолютно инновационных сахароснижающих препаратов с уникальными свойствами и новых средств введения инсулина. Особое внимание будет уделено инновациям в диabetологии: опыту применения новых сахароснижающих препаратов (аналогов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, новых аналогов инсулина), современным системам постоянного подкожного введения инсулина, инновационным инсулиновым помпам и другим медицинским изделиям.

Сегодня мы уже научились прогнозировать развитие сахарного диабета 1 типа в группах риска. Этому предшествовала многолетняя скрупулезная работа коллектива Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, основанная на молекулярно-генетических технологиях. Эти разработки легли в основу создания системы региональных медико-генетических консультаций для определения риска развития сахарного диабета 1 типа в семьях, в которых один из членов семьи уже болен сахарным диабетом.

Приоритетными направлениями работы конгресса являются проблемы здоровья населения, борьба с социально значимыми заболеваниями и улучшение демографической ситуации в России. С целью разработки эффективных комплексных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий в рамках конгресса будут проведены научные заседа-

ния и экспертные советы по актуальным вопросам:

- медико-социальная проблема ожирения и национальные рекомендации по лечению морбидного ожирения;
- эндокринное здоровье женщин и вспомогательные репродуктивные технологии;
- национальные программы скрининга новорожденных на адреногенитальный синдром и врожденный гипотиреоз, психосоциальная адаптация детей с эндокринными заболеваниями;
- хронический йодный дефицит в России и законодательная поддержка мер по профилактике йододефицитных заболеваний;
- мультидисциплинарные подходы к диагностике, лечению, реабилитации и мониторингу пациентов с заболеваниями щитовидной железы и эндокринной офтальмопатией;
- усовершенствование программ молекулярно-генетических исследований в эндокринологии и вопросы организации медико-генетических консультативных центров и др.

На секционных заседаниях по проблемам нейроэндокринологии будут обсуждаться новейшие технологии и вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных с кортикотропиномами, соматотропиномами, гипопитуитаризмом, акромегалией и несхарным диабетом. Симпозиум по различным подходам к лечению аденом гипофиза совместно проведут академик РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО и профессора из Неаполя (Италия) А.М. КАЛАО и Р. ПИВОНЕЛЛО – ведущие специалисты в нейроэндокринологии. Будут рассмотрены аспекты патогенеза остеопороза, качественного состава кости, роли витамина D в развитии, лечении и профилактике остеопороза, новые возможности таргетной терапии остеопороза. Будут обсуждены вопросы первичного и вторичного

гиперпаратиреоза, хирургические и терапевтические аспекты лечения, особенности течения и терапии первичного гиперпаратиреоза при синдроме МЭН-1.

Результаты внедрения новейших мировых и отечественных научных разработок в стандарты оказания высококвалифицированной помощи пациентам с различными эндокринными заболеваниями будут представлены на всех заседаниях конгресса.

Отдельное заседание будет посвящено организационно-практическим вопросам подготовки врачебных кадров в вузах в свете перехода на ФГОС высшего профессионального образования, учебно-методическим основам последипломного профессионального образования врачей и формированию системы непрерывного профессионального образования в эндокринологии с внедрением инновационных технологий (дистанционные формы образования и интернет-образование). Для обмена опытом и современными научными знаниями между врачами всех регионов России будет проведена расширенная постерная сессия с конкурсом научно-практических работ молодых ученых.

Широкое использование современных информационных технологий в работе конгресса – телеконференции, интерактивные лекции и видеотрансляции заседаний с последующим тиражированием программного продукта на электронных носителях (CD, DVD) – будет способствовать решению одной из основных задач конгресса – доведению актуальной информации до максимального числа заинтересованных специалистов во всех регионах Российской Федерации.

*Главный ученый секретарь
Российской ассоциации
эндокринологов-диabetологов
член-корр. РАМН
М.В. Шестакова*

Эндокринология



Волгоградский
государственный
медицинский
университет,
кафедра терапии
и эндокринологии
ФУВ

Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа)

Д. м. н., проф. С.В. НЕДОГОДА, д. м. н. А.В. САБАНОВ,
к. м. н. И.Н. БАРЫКИНА

Произведен фармакоэкономический анализ применения аналогов инсулинов детемир и гларгин у больных сахарным диабетом (СД) в РФ в первом полугодии 2011 г. Результаты свидетельствуют, что схемы терапии с использованием в качестве базального инсулина препарата детемир являются экономически более выгодными (дешевле в 1,5–1,7 раза) по сравнению со схемами с применением инсулина гларгин при условии их эквивалентной эффективности. Таким образом, в условиях сохраняющейся ценовой конъюнктуры применение в качестве базального инсулина препарата детемир (Левемир®) у многочисленных групп больных СД позволяет существенно снизить затраты на лечение по сравнению с использованием инсулина гларгин.

Введение

Сахарный диабет (СД) называют неинфекционной эпидемией XXI века. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2010 г. в мире насчитывалось около 285 млн больных СД. Прогнозируется, что при сохранении существующих тенденций это число вырастет до 439 млн человек менее чем через двадцать лет [1]. Согласно Государственному регистру Российской Федерации, количество больных СД в нашей стране по состоянию на начало 2010 г. составляло 3,121 млн человек, из них более 2,8 млн – это пациенты с СД 2 типа [2]. Результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром Минздравсоцразвития РФ (ФГБУ ЭНЦ МЗ и СР РФ), сви-

детельствуют: реальное число пациентов с СД 2 типа в России в 3–4 раза выше. Широкое распространение СД, значительное число тяжелых осложнений, а также связанные с этим огромные материальные затраты позволяют отнести заболевание к категории социально значимых.

По данным Американской диабетологической ассоциации (ADA), ежегодно выявляется около 800 000 новых случаев заболевания СД 2 типа. Результаты клинико-экономических исследований показали, что прямые расходы системы здравоохранения всех стран мира на лечение пациентов с сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет оцениваются почти в 400 млрд долларов [3]. По оценкам американских экспертов, в 2007 г. общая

сумма затрат на лечение диабета в США составляла 147 млрд долларов, около 80% этих средств были потрачены на лечение осложненных заболеваний [4]. Ежегодные затраты системы здравоохранения в странах Европейского Союза на лечение СД оцениваются в сумму 46 млрд евро в ценах 2007 г. [5].

Отметим, что подсчет совокупных затрат представляет определенную сложность. В этой связи для объективизации данных необходимо проводить полномасштабное изучение бремени заболевания. Результаты таких исследований позволяют отразить структуру прямых и непрямых затрат, социальных и экономических потерь, возникающих вследствие заболевания. В таких работах подробно отражаются расходы системы здравоохранения на менеджмент заболевания, социальные расходы и потери вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности и преждевременной смертности. Эти исследования дают представление о применяющейся в данный период практике терапии изучаемой патологии и ее эффективности, позволяя выявить наиболее высокие показатели затрат общества, а также разработать комплекс мер, направленных на улучшение существующей ситуации, и оценить ожидаемую экономическую



кую эффективность внедрения новых медицинских технологий. Исследования по изучению бремени СД 2 были проведены во многих странах мира. В России существуют единичные исследования, оценивающие отдельные составляющие бремени СД. Так, согласно результатам этих исследований, в 2003 г. в РФ прямые затраты на лечение СД составили почти 250 млрд руб. (8,5 млрд долларов США). Непосредственные затраты на сахароснижающую терапию составили только 9% от общей суммы, а наибольшая доля этих средств была израсходована на терапию осложнений диабета [6]. На сахароснижающие препараты для одного больного государство тратит около 175 долларов США (в ценах 2010 г.) [7], аналогичная сумма расходуется на терапию сопутствующих заболеваний [8]. В общей структуре бюджета здравоохранения РФ на долю СД приходится около 30% расходов, из них более 90% – это расходы на лечение осложнений диабета. Полномасштабных исследований бремени СД в России не проводилось. Отчасти это обусловлено отсутствием фармакоэкономической оценки отдельных составляющих терапии этого заболевания. В этой связи актуально проведение таких исследований, в частности в области сравнительного изучения затрат на инсулинотерапию у больных СД 2 типа. В соответствии с современными рекомендациями тактика начала лечения СД 2 типа предполагает в первую очередь диетотерапию и модификацию образа жизни; обучение и мотивация больного должны начинаться незамедлительно. Однако из-за низкой приверженности больных немедикаментозному лечению терапия сахароснижающими препаратами в подавляющем большинстве случаев инициируется уже в дебюте заболевания. Безопасность и эффективность – приоритетные параметры при выборе терапии. Индивидуальный подход должен применяться как на старте терапии, так и на любом этапе лечения.

По мере ухудшения показателей углеводного обмена при неэффективности предшествующей сахароснижающей терапии (то есть при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) необходима ее интенсификация и переход к комбинации двух препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза СД 2 типа. Если комбинированная терапия оказалась недостаточно эффективной даже при использовании максимально эффективных доз препаратов, то следующим шагом должно стать назначение тройной комбинации или инсулинотерапии. Инсулинотерапия позволяет замедлить не только прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений, но и является своего рода заместительной терапией, поскольку на определенном этапе заболевания функциональные резервы бета-клеток поджелудочной железы уже полностью истощены. Именно поэтому на данной стадии терапия инсулинами рассматривается как самое эффективное лечение. В то же время инсулинотерапия сопряжена с рядом сложностей: необходимостью дополнительного обучения пациента, в том числе техники инъекций и подбора дозы, регулярному контролю гликемии для предупреждения развития гипогликемии и оптимизации дозы; в ряде случаев инсулинотерапия сопровождается увеличением массы тела. Эти факторы негативно сказываются на приверженности пациентов назначенной терапии. Согласно международным и национальным рекомендациям, в качестве старта инсулинотерапии могут использоваться базальные или двухфазные инсулины. Учитывая более безопасный и физиологичный профиль действия, предпочтение отдается современным аналогам инсулина. При уровне HbA1c выше целевого на 1,0–1,5% и выраженной гипергликемии натошак предпочтительно использование базального аналога в качестве стартовой инсулинотерапии. Появление аналогов инсулина пролонгированного действия с улучшенными профилями безопасности позволило существ-

венно упростить схемы и режимы инсулинотерапии и, следовательно, повысить степень приверженности пациентов назначенной терапии. В то же время препараты аналогов инсулина имеют более высокую стоимость в сравнении с традиционными инсулинами. В этой связи при выборе рациональной терапии необходимо учитывать не только стоимость препаратов, но и показатели их клинического применения. Иными словами, необходимо проведение фармакоэкономического анализа. Чтобы выбрать метод анализа, нужно располагать достоверными сведениями как о терапевтической эффективности, так и о затратах на каждую из сравниваемых схем терапии.

Материалы и методы исследования

С января 2000 по 7 августа 2011 г. был выполнен расширенный анализ базы Medline с целью поиска источников (рефератов, полнотекстовых статей и результатов метаанализов), в которых изучались базальные инсулиновые аналоги Левемир® (инсулин детемир) и Лантус® (инсулин гларгин). При этом предпочтение отдавалось результатам исследований последних трех лет. Для последующего анализа было отобрано 17 полнотекстовых публикаций, среди которых результаты клинических исследований были представлены 9 статьями, метаанализы – 2, когортные наблюдения в реальной практике – 2, клинико-экономические анализы – 2.

Среди результатов всех исследований можно выделить несколько наиболее значимых публикаций, на базе которых в последующем проводились метаанализы и клинико-экономические обоснования применения препаратов в различных странах.

В исследовании S. Heller и соавт. [9] сравнивались результаты применения базальных инсулинов детемир и гларгин у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в течение 52 недель, в качестве короткого инсулина использовался инсулин аспарт. В исследовании приняли

эндокринология



участие 443 пациента, которых разделили на группы получавших детемир и гларгин в соотношении 2:1 соответственно. По окончании исследования пациенты достигли статистически не отличающихся значений показателей HbA1c в 7,57 и 7,56%, снижение уровней HbA1c составило 0,53 и 0,54% для больных, получавших детемир и гларгин соответственно. У пациентов, которым вводили детемир однократно в сутки, уровень HbA1c к концу исследования составил 7,59%, абсолютное снижение – 0,49%, а у пациентов, введивших препарат в режиме 2 раза в сутки, данные показатели составили 7,6 и 0,58% соответственно. По окончании исследования средняя доза инсулина у пациентов, получавших детемир, составила 0,4 МЕ/кг, гларгин – 0,33 МЕ/кг, различия были незначительны. Средняя суточная доза детемира у получавших препарат однократно была 0,33 МЕ/кг, у получавших 2 раза в сутки – 0,47 МЕ/кг. При этом дозы болюсного инсулина статистически не отличались. Не было различий и в изменении веса и общего риска любых гипогликемических состояний. Был также проведен дополнительный *post hoc* анализ, который показал, что режим двукратных инъекций инсулина детемир не имел преимуществ по сравнению с введением препарата детемир один раз в сутки, а также по сравнению с гларгином. Было показано, что если бы пациенты, получавшие гларгин, имели опцию введения препарата 2 раза в сутки, то двукратное применение препарата потребовалось бы приблизительно такой же доле больных на гларгине, что и на детемире. Все эти данные позволили сделать вывод, что препараты имеют равную продолжительность действия у пациентов с СД 1 типа, а также эквивалентны в равных дозах. Однако существует и другая точка зрения: данное утверждение не распространяется на другие группы пациентов, например, с большим индексом массы тела и более длительным течением заболевания.

В аналогичном по дизайну исследовании P. Hollander и соавт. [10] приняли участие 319 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Пациенты, разделенные на группы так же, как и в исследовании S. Heller и соавт., параллельно получали другие сахароснижающие препараты. Американские исследователи так же, как и британские коллеги, не получили достоверных различий в показателях достигнутых значений гликированного гемоглобина и абсолютного его снижения – 7,19 и 1,52%, 7,03 и 1,68% у пациентов, получавших детемир и гларгин соответственно. Не наблюдалось различий в частоте гипогликемий, однако при применении инсулина детемир прибавка массы тела была достоверно менее выраженной – 2,8 кг – по сравнению с использованием гларгина – 3,8 кг. В конце исследования средняя суточная доза детемира составила 0,82 МЕ/кг против 0,59 МЕ/кг при применении гларгина, и хотя наблюдалась четкая тенденция к более высокой дозе при применении инсулина детемир, это отличие не имело статистической достоверности. У пациентов, получавших терапию инсулином детемир один раз в сутки, средняя доза составила 0,69 МЕ/кг, у тех, кто применял его 2 раза в сутки, – 0,95 МЕ/кг. Статистических отличий в дозах болюсного инсулина не наблюдалось. Было также показано, что терапия инсулином детемир 2 раза в день не дает дополнительных преимуществ в уровне контроля гликированного гемоглобина и гликемического профиля по сравнению с его однократным применением, а лишь приводит к увеличению суточной дозы. В исследовании J. Rosenstock и соавт. [11] сравнивали инсулины гларгин и детемир в добавлении к другим сахароснижающим препаратам у пациентов с СД 2 типа с впервые назначенной инсулинотерапией. В исследование было включено 582 пациента, распределенных на две равные группы. По окончании 52 недель терапии уровень гликированного гемоглобина изменился одинаково в обеих группах при схожем гликемическом профиле. 45% больных, получавших детемир,

к концу исследования получали препарат однократно в средней дозе 0,52 МЕ/кг, 55% пациентов применяли его 2 раза в сутки при средней дозе 1 МЕ/кг. Средняя суточная доза инсулина детемир составила 0,78 МЕ/кг, доза гларгина – 0,44 МЕ/кг. Риск гипогликемии любого типа был сравним между группами. Наблюдалось значительно большее увеличение веса при терапии гларгином по сравнению с детемиром – 3,9 кг против 3,0 кг. Проведенный *post hoc* анализ также показал, что однократное применение аналога инсулина детемир оправдано в качестве стартовой терапии у пациентов с впервые назначенной инсулинотерапией при неэффективности терапии другими сахароснижающими средствами. В исследовании S.G. Swinnen и соавт. [12] продолжительностью 24 недели приняли участие 973 больных СД 2 типа с впервые назначенной инсулинотерапией в связи с неэффективностью предшествующей сахароснижающей терапии. 478 пациентов получали гларгин один раз в сутки и 486 – детемир два раза в сутки. Дозы инсулинов постоянно титровались. По окончании исследования 27,5 и 25,6% пациентов достигли уровня HbA1c ниже 7% без гипогликемических состояний при применении гларгина и детемира соответственно. Абсолютное снижение уровня гликированного гемоглобина составило 1,46% в группе гларгина и 1,54% в группе детемира. Общая доля пациентов, достигших уровня HbA1c ниже 7%, при применении детемира составила 47,8%, при применении гларгина – 44,1%. Все эти показатели не имели статистически значимых различий, однако уровня гликированного гемоглобина ниже 6,5% достигла достоверно большая доля пациентов, применявших детемир, чем гларгин, – 22,7% против 16,5%. Риск развития гипогликемических состояний не отличался, а увеличение веса было достоверно более выраженным при применении гларгина, чем детемира, – 0,77 кг. Средняя суточная доза гларгина была существенно ниже, чем детемира, – 43,5 МЕ против 76,5 МЕ.

эндокринолог



Таблица 1. Расчет стоимости режимов инсулинотерапии «Лантус + НовоРapid» и «Левемир + НовоРapid», по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (исследование S. Heller и соавт. [9])

Режимы инсулинотерапии	Стоимость упаковок, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Средняя суточная доза, МЕ	Суточная стоимость терапии, руб.
<i>Режим «Лантус + НовоРapid»</i>				
Лантус раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи – картриджная система ОптиКлик (5)	2999,34	2,00	26,2	52,40
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1351,38	0,90	24,6	22,14
Всего				74,54
<i>Режим «Левемир + НовоРapid»</i>				
Левемир раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1714,32	1,14	32,0	36,48
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1351,38	0,90	25,6	23,04
Всего				59,52

Таблица 2. Расчет стоимости режимов инсулинотерапии «Лантус + НовоРapid» и «Левемир + НовоРapid», по данным компании IMS/RMBC (ОНЛС 1-е полугодие 2011 г.) (исследование S. Heller и соавт. [9])

Режимы инсулинотерапии	Стоимость упаковок, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Средняя суточная доза, МЕ	Суточная стоимость терапии, руб.
<i>Режим «Лантус + НовоРapid»</i>				
Лантус раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи – картриджная система ОптиКлик (5)	3796,52	2,53	26,2	66,29
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	24,6	27,55
Всего				93,84
<i>Режим «Левемир + НовоРapid»</i>				
Левемир раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи (5)	2362,63	1,58	32,0	50,56
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	25,6	28,76
Всего				79,32

Таблица 3. Расчет стоимости режимов инсулинотерапии «Лантус + НовоРapid» и «Левемир + НовоРapid», по данным компании IMS/RMBC (ОНЛС 1-е полугодие 2011 г.) (исследование S. Heller и соавт. [9])

Режимы инсулинотерапии	Стоимость упаковок, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Средняя суточная доза, МЕ	Суточная стоимость терапии, руб.
<i>Режим «Лантус + НовоРapid»</i>				
LANTUS SOLOSTAR PREFILL. PEN 100IU 1ML 5 3ML	3397,41	2,26	26,2	59,21
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	24,6	27,55
Всего				86,76
<i>Режим «Левемир + НовоРapid»</i>				
LEVEMIR FLEXPEN SOL.SC FLEXP 100IU 1ML 5 3ML	2160,09	1,44	32,0	46,08
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	25,6	28,76
Всего				74,84

Эндокринология



Таблица 4. Расчет стоимости режимов инсулинотерапии «Лантус + НовоРapid» и «Левемир + НовоРapid», по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (исследование P. Hollander и соавт. [10])

Режимы инсулинотерапии	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Средняя суточная доза, МЕ	Суточная стоимость терапии, руб.
<i>Режим «Лантус + НовоРapid»</i>				
Лантус раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи – картриджная система ОптиКлик (5)	2999,34	2,00	56,2	112,40
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1351,38	0,90	30,5	27,45
Всего				139,85
<i>Режим «Левемир + НовоРapid»</i>				
Левемир раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1714,32	1,14	78,8	89,83
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1351,38	0,90	34,6	31,14
Всего				120,97

Таблица 5. Расчет стоимости режимов инсулинотерапии «Лантус + НовоРapid» и «Левемир + НовоРapid», по данным компании IMS/RMBC (ОНЛС 1-е полугодие 2011 г.) (исследование P. Hollander и соавт. [10])

Режимы инсулинотерапии	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Средняя суточная доза, МЕ	Суточная стоимость терапии, руб.
<i>Режим «Лантус + НовоРapid»</i>				
Лантус раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи – картриджная система ОптиКлик (5)	3796,52	2,53	56,2	142,19
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	30,5	34,16
Всего				176,35
<i>Режим «Левемир + НовоРapid»</i>				
Левемир раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи (5)	2362,63	1,58	78,8	124,50
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	34,6	38,75
Всего				163,25

Таблица 6. Расчет стоимости режимов инсулинотерапии «Лантус + НовоРapid» и «Левемир + НовоРapid», по данным компании IMS/RMBC (ОНЛС 1-е полугодие 2011 г.) (исследование P. Hollander и соавт. [10])

Режимы инсулинотерапии	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Средняя суточная доза, МЕ	Суточная стоимость терапии, руб.
<i>Режим «Лантус + НовоРapid»</i>				
LANTUS SOLOSTAR PREFILL. PEN 100IU 1ML 5 3ML	3397,41	2,26	56,2	127,01
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	30,5	34,16
Всего				161,17
<i>Режим «Левемир + НовоРapid»</i>				
LEVEMIR FLEXPEN SOL.SC FLEXP 100IU 1ML 5 3ML	2160,09	1,44	78,8	113,47
НовоРapid раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл – шприц-ручки мультидозовые одноразовые (5)	1686,49	1,12	34,6	38,75
Всего				152,22

Эндокринология



Данное отличие авторы исследования связывают с особенностями дизайна – пациенты группы терапии инсулином детемир получали препарат 2 раза в сутки. Они также подчеркивают, что при применении НПХ-инсулина 2 раза в сутки такой эскалации дозы не отмечается. В настоящее время этому факту нет объяснения. Скорее всего, это связано с режимом титрации утренней дозы детемира по уровню глюкозы перед ужином, но в других работах показано, что, если с этих же позиций подходить к титрации дозы гларгина, той же доле пациентов потребует применение препарата 2 раза в сутки. Авторы исследования присоединяются к мнению других экспертов, считающих, что для разрешения этого вопроса необходимо проведение дополнительных прямых сравнительных исследований с однократным режимом дозирования препаратов.

В опубликованном в 2011 г. Кокрановском (The Cochrane Collaboration) метаанализе [13] были проанализированы результаты четырех исследований продолжительностью 24–52 недели, в которых приняли участие 2250 человек. Исследователи отмечают высокий риск возможной ошибки во всех работах. Между группами статистически не различаются показатели контроля течения СД по гликированному гемоглобину, также не различается частота развития любых гипогликемических состояний, включая ночные и тяжелые гипогликемии. Не наблюдалось различий в 24-часовом гликемическом профиле, как и в показателе QALY (quality adjusted life years). Применение инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин характеризуется меньшей прибавкой веса, однако 13,6–57,2% больных к концу исследования требуется несколько большая суточная дозировка препарата при частоте назначения два раза в сутки. Обсуждается также вопрос о причине различий в дозах. Авторы обращают внимание: если бы в подборе доз инсулина гларгин использовался тот же принцип, что и при подборе доз инсулина детемир, то суточные дозы препаратов,

скорее всего, были бы одинаковыми, но это было бы off-label применение гларгина. Отмечается также, что с позиции пациента более рациональным было бы однократное применение обоих препаратов.

В наблюдательном исследовании PREDICTIVE study с участием более 30 000 пациентов из 19 стран больных переводили с базис-болюсного режима терапии различными инсулинами, в том числе гларгином, на инсулин детемир или его сочетание с инсулином аспарт или пациентам впервые назначался инсулин детемир. Было проведено множество анализов в подгруппах этого исследования [14–17], в которых было показано, что перевод пациентов на инсулин детемир сопровождается улучшением гликемического профиля, снижением гипогликемических состояний и нейтральным или благоприятным влиянием на вес.

В перекрестном исследовании A.V. King [18] с участием 36 пациентов с СД 2 типа (29 человек закончили исследование) при постоянном мониторинге глюкозы было продемонстрировано, что у этой категории пациентов для поддержания нормального гликемического профиля требуются одинаковые суточные дозы при однократном применении инсулинов детемир и гларгин.

Большое когортное исследование было проведено в США [19]. Анализ потребления аналогов инсулина детемир и гларгин 18 763 больными сахарным диабетом 2 типа показал, что средние суточные дозы препаратов статистически не отличаются и составляют 35 МЕ для детемира и 32 МЕ для гларгина. Дополнительно был проведен анализ подгрупп пациентов с одинаковыми известными параметрами, что не изменило результатов исследования. Авторы подчеркивают: несмотря на возможные ошибки, исследование объективно отражает расход препаратов.

Результаты опубликованного метаанализа G. Dailey и соавт. [20] указывают на то, что у пациентов с СД 2 типа для достижения одинакового уровня снижения гликированного гемоглобина требуются

большие дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин – 0,59 МЕ/кг против 0,45 МЕ/кг. Более детальный анализ литературных источников показывает: в публикации 2010 г. не были учтены результаты более ранних клинических исследований [9, 10]. В отчете не указывается причина исключения этих исследований из анализа.

Клинико-экономическая оценка свидетельствует о различных результатах применения этих двух препаратов у разных категорий больных сахарным диабетом. Ниже приведены взаимоисключающие результаты двух исследований.

В работе S. Pscherer и соавт. (Германия) [21], в основу которой положено исследование P. Hollander и соавт. [10], было показано, что применение базис-болюсной комбинации инсулина гларгин с инсулином аспарт позволит снизить затраты на 684 евро на пациента в год по сравнению с применением комбинации инсулинов детемир и аспарт.

В исследовании V.J. Vorah и соавт. [22], проведенном в США на основе данных об отпуске инсулинов в период с 1 мая по 31 декабря 2006 г. пациентам с СД 2 типа с впервые назначенным базальным инсулином, в расчет принимались расходы на лекарственную терапию и все другие расходы, связанные с диабетом. В данном исследовании суточное потребление инсулинов фактически не отличалось – 29,9 и 29,5 МЕ/сут для детемира и гларгина соответственно. Пациенты в группах не имели отличий по большому спектру изучаемых параметров – возраст, распределение по полу, начальные значения HbA1c, сопутствующая терапия и др. По окончании периода наблюдения статистически не отличались параметры эффективности терапии – средний уровень гликированного гемоглобина (8,2 и 7,9%), абсолютное его снижение (0,7 и 1,1%), а также доля пациентов, достигших уровня HbA1c ниже 7%, – 22,9 и 27,1% в группах детемира и гларгина соответственно. Суммарные связанные с диабетом медицинские затраты за период наблюдения

эндокринология



Применение в качестве базального инсулина препарата детемир (Левемир®) у многочисленных групп больных СД позволяет существенно снизить затраты на лечение по сравнению с применением препарата гларгин.

оказались меньше на 1147 долларов США в расчете на человека в группе инсулина детемир.

Результаты и их обсуждение

Таким образом, результаты проведенного аналитического обзора свидетельствуют о сопоставимой терапевтической эффективности препаратов гларгин и детемир у пациентов, которым впервые был назначен базальный инсулин, и у пациентов, получающих базис-болюсную терапию, когда в качестве критериев эффективности выступают контроль гликемического профиля и снижение уровня гликированного гемоглобина. Доказанная в клинических исследованиях сопоставимость терапевтической эффективности сравниваемых альтернативных схем инсулинотерапии позволяет использовать при проведении фармакоэкономического анализа метод «минимизация затрат». Однако по данным проведенного обзора нельзя сделать однозначный вывод о том, что одинаковые дозы гларгина и детемира обладают эквивалентной терапевтической эффективностью. По этой причине для обеспечения большей достоверности результатов фармакоэкономического анализа целесообразно рассмотреть не только вариант применения одинаковых доз сравниваемых препаратов, но и вариант применения более высоких доз препарата с меньшей стоимостью (поскольку традиционно схема терапии с меньшей стоимостью считается менее эффективной).

Ниже приведены данные фармакоэкономического анализа методом минимизации затрат, где в качестве критериев сопоставимой эффек-

тивности сравниваемых альтернативных схем были заимствованы данные исследований S. Heller и соавт. [9], P. Hollander и соавт. [10] и J. Rosenstock и соавт. [11]. В качестве прямых медицинских затрат были использованы цены на разные формы выпуска соответствующих препаратов Государственного реестра и базы данных IMS (RMBC) за первое полугодие 2011 г. (табл. 1–6). Как видно из данных таблиц, расчеты выполнены для схем терапии, в которых базальным препаратом является инсулин детемир в больших сравнительных дозах. Это сделано несмотря на тот факт, что в исследованиях S. Heller и соавт. [9] и P. Hollander и соавт. [10] наблюдаемые отличия в суточных дозах детемира и гларгина не достигают статистической значимости, хотя и отмечается определенная тенденция к большей дозе препарата детемир. Было показано, что применение схемы «детемир + аспарт» при любых условиях на 8,95–18,88 руб. на человека в сутки дешевле схемы «гларгин + аспарт».

Если же считать, что данные схемы терапии эквивалентно эффективны в равных дозах базальных и болюсных инсулинов, то различия в стоимости указанных схем при прочих равных условиях составят 1,56–1,75 раза, что означает, что на каждые 100 пролеченных пациентов при их переводе со схемы «гларгин + аспарт» на схему «детемир + аспарт» можно дополнительно пролечить от 56 до 75 человек, что позволит обеспечить значительно большее количество пациентов в нашей стране современными препаратами инсулинов. В конечном итоге это приведет к уменьшению частоты осложнений СД 2 типа и дополнительному снижению затрат системы здравоохранения.

В условиях реальной клинической практики у пациентов с СД 2 типа с впервые назначенным инсулином средние суточные дозы детемира и гларгина статистически не отличались и находились в пределах 30 МЕ [22]. В этом случае стоимость суточной дозы инсулина детемир составит 34,09 и 43,05 руб., а гларгина – 59 и 66,67 руб. по ценам

Госреестра и IMS соответственно. Это лишний раз подчеркивает, что результаты не прямых сравнений различных схем лекарственной терапии всегда нужно интерпретировать с осторожностью, тем более при лечении пациентов с таким сложным заболеванием, как сахарный диабет, при котором прямые сравнительные исследования на разных категориях пациентов дают противоречивые результаты.

Заключение

Произведен фармакоэкономический анализ применения аналогов инсулинов детемир и гларгин у больных сахарным диабетом в РФ в первой половине 2011 г. Схемы терапии с использованием в качестве базального инсулина препарата детемир оказались экономически более выгодными по сравнению со схемами с применением инсулина гларгин при эквивалентной эффективности:

- в ценах 2011 г. затраты на терапию по схеме «детемир + аспарт» при любых условиях оказались на 8,9–18,9 руб. на человека в сутки меньше, чем при использовании схемы «гларгин + аспарт»;
- при эквивалентной эффективности в равных дозах базальных и болюсных инсулинов стоимость инсулинотерапии в режиме «Левемир® + НовоРапид®» дешевле терапии по схеме «Лантус® + НовоРапид®» в 1,57–1,75 раза;
- при эквивалентной эффективности препаратов в равных дозах терапия инсулином Левемир® в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с СД 2 типа с впервые назначенной инсулинотерапией в 1,55–1,73 раза дешевле, чем терапия с использованием в качестве базального инсулина препарата гларгин.

Таким образом, в условиях сохраняющейся ценовой конъюнктуры применение в качестве базального инсулина препарата детемир у многочисленных групп больных сахарным диабетом позволяет существенно снизить затраты на лечение по сравнению с применением препарата гларгин. ☼

Левемир® и НовоРапид®

безопасная и эффективная комбинация современных инсулинов для терапии сахарного диабета¹⁻⁵



Левемир® и НовоРапид® обеспечивают:

- Эффективный контроль гликемии^{1,2,4}
- Снижение риска гипогликемий¹⁻⁴
- Отсутствие нежелательного увеличения массы тела¹⁻⁴
- Долгосрочную эффективность и безопасность⁵

Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 11
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8-800-3333-706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

Ссылки: 1. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K. K. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622–629. 2. Raslova K., Bogoev M., Raz I. et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal–bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65. 3. Pieber T.R., Treichel H.C., Robertson L.I. et al. OP 242, EASD'05, Athens, Greece. 4. Maxeiner S., Hansen J.B., Nauck M. Switching from a Human Insulin Basal-Bolus Therapy with Insulin Detemir/Insulin Aspart Improves Glycemic Control and Reduces Hypoglycemic Episodes in Patients with Type 1 Diabetes: Results from German Subgroup of the PREDICTIVE™ Study. ADA 2006; poster 534P. 5. P.C. Bartley, M. Bogoev, J. Larsen and A. Philotheou. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal – bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *2008 Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 25, 442–449.



Левемир®
(инсулин детемир)

НовоРапид®
(инсулин аспарт)



Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: что нового?

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины. На примере данных исследований UKPDS, ACCORD, VADT и ADVANCE рассматриваются различные стратегии достижения контроля гликемии и профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Описан клинический случай применения гликлазида МВ (Диабетон МВ) у пациента с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Показано, что терапия Диабетон МВ в комбинации с метформином эффективна в достижении целевого уровня HbA1c, обеспечивает постоянный гликемический контроль, минимизирует частоту гипогликемий, безопасна в отношении диабетических осложнений. Удобная форма Диабетона МВ 60 мг повышает приверженность пациентов лечению.

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой тяжелое, прогрессирующее заболевание, опасное своими микро- и макрососудистыми осложнениями. Вопросы лечения СД 2 типа актуальны для огромного числа людей: высокие темпы роста заболеваемости позволяют говорить о глобальной эпидемии диабета [1, 2, 3]. Гипергликемия – главный клинический симптом заболевания. Основной целью терапии СД 2 типа является оптимальный контроль гликемии для предупреждения или замедления развития осложнений СД 2 типа. Однако существует ряд не-

решенных проблем, связанных с достижением целевого метаболического контроля [4, 5, 6].

Появление в последние годы большого числа сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия до некоторой степени облегчило лечение СД 2 типа. При выборе препарата необходимо учитывать такие характеристики, как сахароснижающая эффективность, пути метаболизма и выведения, безопасность, дополнительные метаболические эффекты. Серьезную проблему, особенно при лечении пациентов старшей возрастной группы, представляют осложнения сахароснижающей фарма-

котерапии – гипогликемические состояния [7, 8, 9].

Следует отметить наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [11]. Так, распространенность ИБС среди больных СД 2 типа в 2–4 раза выше, чем в среднем в популяции, риск развития острого инфаркта миокарда – в 6–10 раз, а мозговых инсультов – в 4–7 раз [3, 10]. Это обуславливает высокие требования к кардиоваскулярной безопасности препаратов (табл. 1). Кроме того, необходимо учитывать пути метаболизма препарата, характеристики его метаболитов, поскольку при нарушении функции печени и почек использование некоторых препаратов ограничено [12]. Например, противопоказанием для назначения метформина является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, уровень креатинина в сыворотке выше 124 мкмоль/л для женщин и 133 мкмоль/л для мужчин [4, 5].

Результаты ключевых исследований – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) и Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) – позволили



значительно расширить наши представления о природе, эволюции и последствиях СД 2 типа и явились важным вкладом в решение проблемы контроля гликемии. Данные этих исследований заслуживают пристального внимания и должны учитываться в повседневной клинической практике [7, 8, 13, 14]. В британском проспективном исследовании диабета UKPDS, в котором принимали участие пациенты с впервые выявленным СД 2 типа (то есть без тяжелых осложнений), были продемонстрированы преимущества жесткого и непрерывного контроля гликемии как надежного метода профилактики хронических диабетических осложнений [14, 15]. В ходе исследования было установлено, что риск развития заболеваний, обусловленных макро- и микрососудистыми осложнениями диабета, был ниже именно у тех пациентов, у которых был достигнут лучший контроль гликемии, более того, любое снижение уровня HbA1c способствовало уменьшению сосудистого риска. Согласно результатам долгосрочного (20 лет) наблюдения пациентов, участвовавших в UKPDS, в группе лиц, изначально получавших интенсивную сахароснижающую терапию, наблюдались более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми пациентами, у которых применялся стандартный терапевтический подход [15, 16].

В других исследованиях, в отличие от UKPDS, участвовали пациенты со средней длительностью заболевания 8–10 лет и факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии [7, 8, 17] (табл. 2). Подчеркнем: именно такой профиль больного с СД 2 типа чаще всего встречается в повседневной практике. Как продемонстрировали результаты исследования VADT, достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно [13].

Таблица 1. Риск развития первого инфаркта миокарда на фоне применения различных сахароснижающих препаратов*

Риск развития первого инфаркта миокарда	Общее (нескорректированное) ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ОШ (95% ДИ)
Старые препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, глибурид)	2,59 (2,28–2,95)	2,07 (1,81–2,37)
Новые препараты сульфонилмочевины (гликлазид, глимепирид)	1,96 (1,47–2,61)	1,36 (1,1–1,84)
Глиниды	1,88 (1,25–2,82)	1,38 (0,90–2,11)
Розиглитазон	–	1,43 (0,98–01,2)

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

* Адаптировано по [24], [25].

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследований UKPDS, ACCORD, VADT и ADVANCE

Параметр	UKPDS	VADT	ACCORD	ADVANCE
Число пациентов	4209	1791	10251	11140
Средний возраст на момент включения, годы	53	60	62	66
Средняя длительность СД на момент включения, годы	0	11,5	10	8,5
Средняя длительность исследования, годы	~ 10	5,6	3,4	5
HbA1c на момент включения, %	7,1	9,4	8,1	7,5
HbA1c при завершении исследования (интенсивная терапия / стандартная терапия), %	7,9 / 7,0	6,9 / 8,4	6,4 / 7,5	6,5 / 7,3
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	0	45	35	32

Итоги исследования ACCORD позволяют предположить, что интенсивное лечение, направленное на достижение целевого уровня HbA1c $\leq 6\%$, может иметь опасные последствия, по крайней мере у лиц старшего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или с многочисленными факторами сердечно-сосудистого риска [7, 8]. Однако следует отметить, что применявшаяся в исследовании ACCORD терапевтическая тактика сопровождалась достаточно быстрым темпом снижения HbA1c: в течение года показатель снизился с 8,3 до 6,4% (на 1,9%). Результаты исследования ADVANCE, в котором изучалось применение гликлазида МВ (Диабетон МВ) – препарата суль-

фонилмочевины нового поколения – открывают новые перспективы в лечении СД 2 типа и профилактике сосудистых осложнений, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [7, 17]. В исследовании ADVANCE уровень HbA1c снижался постепенно в группе интенсивного контроля (терапия основывалась на применении Диабетона МВ) в среднем до показателя 6,5% (результат квалифицировался как достижение поставленной цели). У пациентов в группе стандартного лечения уровень HbA1c удалось снизить в среднем до 7,3%. Важно, что режим интенсивного контроля гликемии, основанный на использовании Диабетона МВ, позволил достичь целевого зна-



Таблица 3. Доля пациентов с СД 2 типа, достигших целевых уровней HbA1c на момент завершения исследования ADVANCE

Уровень HbA1c	Интенсивный контроль гликемии, основанный на применении Диабетона МВ (n = 4499)	Стандартное лечение, основанное на рекомендациях (n = 4372)
≤ 7%	81,1%	50,2%
≤ 6,5%	64,9%	28,8%
≤ 6%	21,3%	8,4%

чения HbA1c 6,5% у гораздо большего числа пациентов с СД 2 типа, чем стандартное лечение (табл. 3). В соответствии с предложенной схемой титрования дозы на момент завершения периода наблюдения большинство пациентов (70%) в группе интенсивного контроля получали Диабетон МВ в дозе 120 мг в сутки утром во время завтрака. В целом проблема выбора оптимального сахароснижающего препарата у пациента с СД 2 типа по-прежнему остается весьма актуальной для практического здравоохранения. Рассмотрим вопросы подбора сахароснижающей терапии на примере случая применения Диабетона МВ у пациента с СД 2 типа.

Пациент В., 52 года

Жалобы: на общую слабость, периодическую потливость во второй половине дня, которые сопровождаются чувством голода, прибавку в весе, повышенный аппетит.

Новая форма гликлазида МВ Диабетон МВ 60 мг при сохранении всех преимуществ лекарственного средства с модифицированным высвобождением обеспечивает дополнительную эффективность терапии благодаря простоте титрации дозы (максимальная терапевтическая доза 120 мг достигается приемом 2 таблеток).

Анамнез. В 2005 г. диагностирован СД 2 типа, наряду с немедикаментозными методами рекомендован метформин с постепенным увеличением дозы до 2000 мг/сут, уровень гликемии находился в пределах 7,0–11,0 ммоль/л. Год назад был назначен глибенкламид. В начале 2011 г. по результатам ЭКГ диагностирован инфаркт миокарда неустановленной давности. Пациент работает руководителем предприятия; курит (до 2 пачек в день).

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь с 2002 г. При физикальном обследовании выявлено: состояние больного удовлетворительное, ИМТ 30,2 кг/м², окружность талии 100 см. Кожные покровы чистые, видимых отеков нет. При аускультации легких и сердца изменений не выявлено. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 19 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту. Артериальное давление (АД) – 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

Текущая терапия. Глибенкламид 10,5 мг в сутки, метформин 1000 мг 2 раза в сутки, Небиволол 10 мг/сут, Эналаприл 20 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг.

При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты: гликемия натощак – 9,1 ммоль/л, HbA1c – 7,9%; суточная микроальбуминурия (МАУ) – 192 мг/сут; биохимический анализ: общий белок – 76,6 г/л, билиру-

бин общий – 5,65 ммоль/л, мочевины – 7,8 ммоль/л, креатинин – 122 мкмоль/л, АЛТ – 55 ЕД/л, АСТ – 48 ЕД/л, амилаза – 70 ЕД/л, глюкоза – 8,3 ммоль/л, ХС – 5,9 ммоль/л, ТГ – 2,8 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,5 ммоль/л, СКФ – 62 мл/мин/1,73м². Консультация окулиста, заключение: OD – препролиферативная ретинопатия, OS – непролиферативная ретинопатия.

Пациенту была назначена комбинированная сахароснижающая терапия, одним из компонентов которой являлся глибенкламид. Функционирование бета-клеток поджелудочной железы играет ключевую роль как в течении СД 2 типа, так и в ответе на все виды терапии [5, 18]. Наличие в островках Лангерганса достаточного количества функционально активных бета-клеток является необходимым условием реализации фармакологического эффекта препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), наиболее известных и широко применяемых в терапии СД 2 типа. Важно, что ПСМ позволяют быстро снизить уровень гликемии у больных СД 2 типа. Применяющиеся в клинической практике сахароснижающие препараты эффективны в отношении контроля гликемии, однако по уровню безопасности они существенно отличаются друг от друга [4, 6]. Гликемический профиль нашего пациента свидетельствует о выраженных колебаниях гликемии в течение дня (от 3,1 до 13,5 ммоль/л), тем более что пациент отмечал симптомы гипогликемии: периодическое чувство голода, усиление потливости во второй половине дня. Хорошо известно, что гипогликемия является лимитирующим фактором любой сахароснижающей терапии. К примеру, глибенкламид – высокоэффективный препарат в снижении гликемии, что обусловлено низкой обратимостью связывания препарата с SUR-рецептором. Длительная связь с рецептором приводит



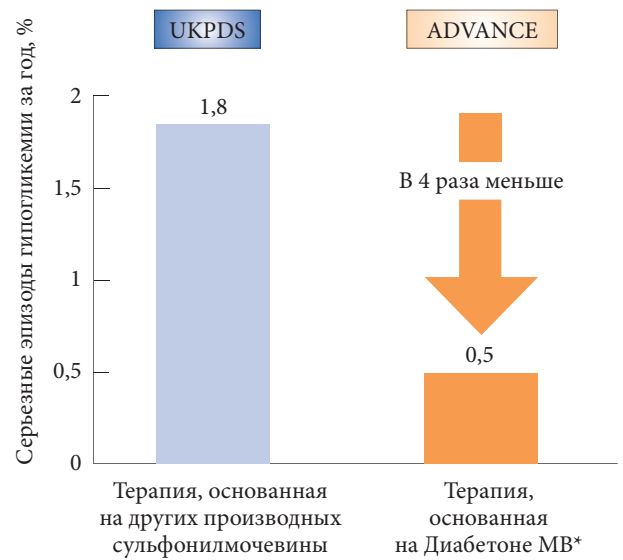
к пролонгированной секреторной активности и гиперинсулинемии, что чревато высоким риском развития гипогликемий, а в прогностическом плане – быстрым истощением функции бета-клеток [19, 20]. Это особенно опасно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [6, 8, 21].

Особого внимания заслуживает тот факт, что стратегия достижения гликемического контроля, предложенная в исследовании ADVANCE и основанная на применении Диабетона МВ, ассоциировалась с очень низким риском гипогликемий при одновременном обеспечении эффективного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа [7, 17]. Более того, в ходе исследования ADVANCE было зафиксировано вчетверо меньше эпизодов гипогликемий, чем в исследовании UKPDS, при этом пациенты группы интенсивного контроля в исследовании ADVANCE достигли более низкого уровня HbA1c (рис. 1).

В данном клиническом случае важным обстоятельством, влияющим на выбор антидиабетической фармакотерапии, являлось наличие у пациента микроальбуминурии (стадия с относительно низким риском развития терминальной почечной недостаточности). Нарушение функции почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающего препарата [4, 6]. В этой связи отметим: результаты ADVANCE продемонстрировали, что можно не только предотвратить прогрессирование диабетической нефропатии, но и вызвать ее обратное развитие у пациентов СД 2 типа старше 60 лет с высоким сердечно-сосудистым риском и длительным течением заболевания. Стратегия лечения СД 2 типа, основанная на применении Диабетона МВ, привела к снижению микроальбуминурии на 9% ($p = 0,018$), макроальбуминурии (протеинурии) на 30% ($p < 0,001$). Более того, в группе интенсивного контро-

ля гликемии регрессия нефропатии отмечалась у 62% пациентов, при этом у большинства из них (57%) уровень альбуминурии нормализовался. Следует отметить, что ренопротективный эффект доказан только для пациентов с уровнем HbA1c $< 7\%$, при более высоком уровне гликемии благоприятные почечные эффекты теряются. Все эти данные свидетельствуют о том, что применение Диабетона МВ позволяет решить еще одну важную задачу – улучшение отдаленных исходов СД 2 типа. Кроме того, опыт исследования ADVANCE показал, что Диабетон МВ в различных ситуациях обеспечивает эффективный и безопасный гликемический контроль, независимо от предшествующего лечения. Успех фармакотерапии сахарного диабета 2 типа напрямую зависит от приверженности пациента лечению и четкого выполнения всех рекомендаций врача [5, 6]. Как правило, пациенты с СД 2 типа вынуждены ежедневно принимать не только сахароснижающие средства, но и, например, антигипертензивные, гипопиридемические препараты. С появлением новой формы Диабетона МВ 60 мг появилась реальная возможность повысить приверженность пациента лечению и улучшить контроль гликемии. Хороший гликемический контроль достигается при приеме 1–2 таблеток Диабетона МВ 60 мг утром 1 раз в сутки.

Новая форма гликлазида Диабетон МВ 60 мг при сохранении всех преимуществ лекарственного средства с модифицированным высвобождением (однократный суточный прием, эффективный контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений) обеспечивает дополнительную эффективность терапии благодаря простоте титрации дозы (максимальная терапевтическая доза 120 мг достигается приемом 2 таблеток). Кроме того, таблетку Диабетона МВ 60 мг можно



* 4 таблетки утром во время завтрака у 70% участников исследования.

Рис. 1. Частота тяжелых гипогликемий в исследованиях ADVANCE и UKPDS

делить пополам, что позволяет сохранить весь диапазон дозировок – от 30 мг до 120 мг. Препарат характеризуется отличной переносимостью даже в высоких дозах, при этом отмечается очень низкая частота гипогликемий.

В обсуждаемом клиническом случае наиболее целесообразным представляется назначение дополнительно к метформину Диабетона МВ 60 мг (1 таблетка) во время завтрака. Стоит принять

Стратегия интенсивного контроля гликемии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений, что позволяет рекомендовать Диабетон МВ в качестве препарата выбора среди ПСМ для терапии больных СД 2 типа, особенно с признаками сердечно-сосудистой патологии, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с выраженными факторами риска ССЗ.

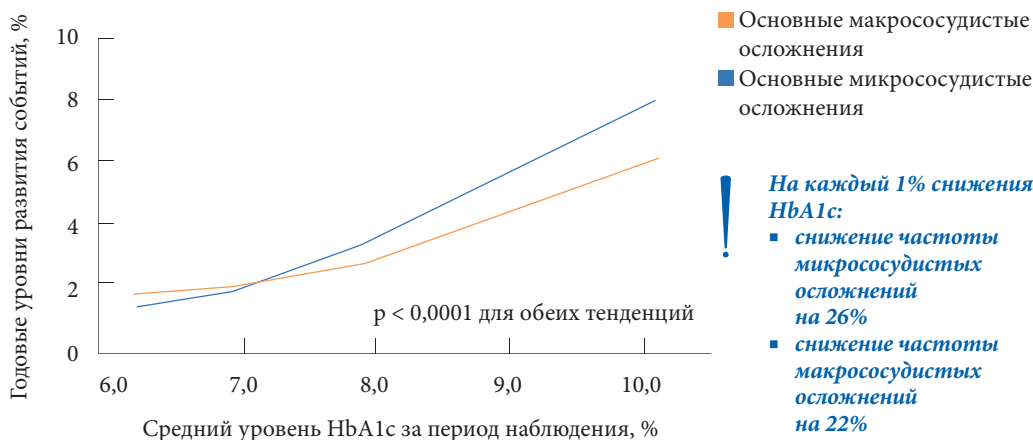


Рис. 2. Годовые уровни развития микро- и макрососудистых событий в зависимости от средней концентрации HbA1c в исследовании ADVANCE

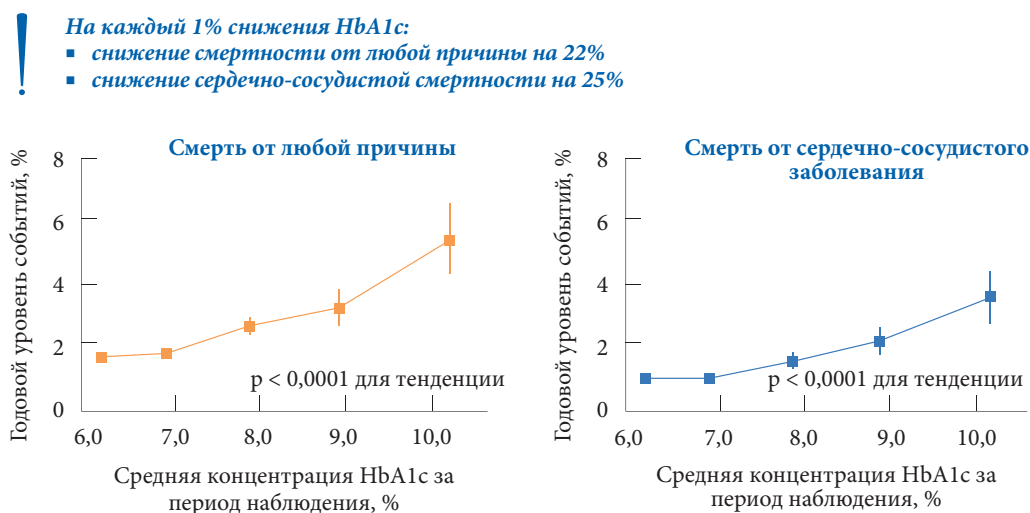


Рис. 3. Годовые уровни смертности в зависимости от средней концентрации HbA1c в исследовании ADVANCE

ли липидного спектра, уменьшилась концентрация креатинина в плазме крови (102 мкмоль/л), увеличилась СКФ (80 мл/мин/1,73м²), величина МАУ снизилась с 192 до 80 мг/сут, что явно указывает на нефропротективный эффект проводимой терапии Диабетом МВ 60 мг. Пациенту было рекомендовано продолжить назначенную терапию.

Позволяет ли терапия с добавлением Диабетона МВ длительно поддерживать контроль гликемии? Чтобы ответить на этот вопрос, обратимся к результатам исследования ADVANCE. Значения HbA1c, которые были достигнуты к концу первого года наблюдения в группе интенсивной терапии (6,5%), сохранялись на протяжении всего исследования – в течение 5 лет. Полученные результаты продемонстрировали клиническую и прогностическую эффективность Диабетона МВ: в рамках исследования ADVANCE показано, что уменьшение уровня HbA1c на 1% приводило к снижению риска микро- и макрососудистых событий на 26% и 22% соответственно, снижению сердечно-сосудистой смертности на 25%, общей смертности на 22% (рис. 2, 3). Стратегия интенсивного контроля гликемии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений, что позволяет рекомендовать Диабетон МВ в качестве препарата выбора среди ПСМ для терапии больных СД 2 типа, особенно с признаками сердечно-сосудистой патологии, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с выраженными факторами риска ССЗ. В заключение подчеркнем: сахарный диабет 2 типа представляет серьезную угрозу здоровью населения Российской Федерации. Применение новой формы Диабетона МВ 60 мг позволяет решить основную задачу лечения пациентов с СД 2 типа: достижение и поддержание безопасного, долгосрочного контроля гликемии с целью снижения сосудистого риска и улучшения прогноза. 🌟

во внимание, что спектр показаний к применению Диабетона МВ расширился в результате открытия новых положительных эффектов и механизмов действия препарата и на данный момент включает профилактику сосудистых осложнений СД 2 типа. Наличие в молекуле препарата азобициклооктановой группы обеспечивает антиоксидантные и вазопротекторные свойства Диабетона МВ [21, 22]. Следует отметить антиатерогенный эффект Диабетона МВ: в терапевти-

ческих концентрациях препарат значительно увеличивает время задержки между воздействием на ЛПНП прооксидантов и началом окисления. Этот эффект, как показало исследование, не воспроизводится при приеме других ПСМ. При повторном обследовании пациента через 3 месяца удалось добиться снижения уровня HbA1c (7,3%), гипогликемических эпизодов не отмечалось. Через 6 месяцев уровень HbA1c составил 7,0%, улучшились показате-

Литература
→ С. 66–67

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® МВ 60



ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PIRENAXIL AND DIAMICRON MB CONTROLLED RELEASE

- Простота достижения максимально эффективной дозы
- Повышение приверженности больных к лечению
- Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.



ГБОУ ДПО
РМАПО,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Репаглинид: ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО применения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Д. м. н., проф. Т.Ю. ДЕМИДОВА

В статье описаны механизмы патогенетического действия препаратов группы меглитинидов на примере натеглинида и репаглинида. Показано, что наибольший терапевтический результат от применения этих секретогогов инсулина достигается на ранних стадиях диабета, когда масса и секреторный потенциал бета-клеток частично сохранены. На основании данных международных клинических исследований доказано: репаглинид обладает высокой сахароснижающей эффективностью, а также сопоставимым с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) профилем безопасности в отношении гипогликемий и более высоким по сравнению с ПСМ, глинидами и препаратами инсулина профилем безопасности в отношении влияния на массу тела. Репаглинид (Диаглинид производства ОАО «АКРИХИН») может быть рекомендован в качестве монотерапии или в комбинации с метформинем, базальной инсулинотерапией на всех стадиях СД 2 типа.

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Распространенность этого заболевания по всему миру ежегодно увеличивается в геометрической прогрессии. Актуальность лечения СД 2 типа определяется высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности в результате микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Согласно определению Американской диабетической ассоциации (2012), СД 2 типа представляет собой группу метаболических нарушений, характеризующихся прогрессирующей гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина на уровне бета-клеток поджелудочной железы, выраженной инсулинорезистентностью или сочетанием обоих этих факторов. Для СД 2 типа характерно сочетание

с ожирением, артериальной гипертонией, дислипидемией, что является мощным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома.

Несмотря на то что наиболее ранним и значимым патогенетическим фактором СД считается инсулинорезистентность, следует отметить, что гипергликемия может развиваться только при условии наличия патологии на уровне островкового аппарата поджелудочной железы. Именно морфологический и/или функциональный дефект ее бета-клеток определяет выраженность и прогрессию гипергликемии, а следовательно, и возможности коррекции этого тяжелого заболевания.

Известно, что поджелудочная железа взрослого человека секретует около 35–50 ЕД инсулина в сутки (0,6–1,2 ЕД/кг веса в сутки), необходимых для поддержания нормального углеводного метаболизма. Различают базальную и стимулированную секрецию инсулина. Базальная секреция инсулина происходит приблизительно со скоростью 1 ЕД/ч (24 ЕД в сутки) и обеспечивает снижение продукции глюкозы печенью, нормаль-



ный диапазон гликемии натощак и поддержание физиологических уровней свободных жирных кислот (СЖК). Стимулированная (пищевая) секреция инсулина составляет не менее 50–60% от суточной продукции и обеспечивает регуляцию концентрации глюкозы крови после приема пищи. Продукция стимулированного инсулина в значительной степени зависит от количества съеденных углеводов и в норме характеризуется двумя фазами – ранней (первой, острой) и отсроченной (второй). Наибольшее значение имеет ранний пик секреции инсулина. Именно этот процесс обеспечивает угнетение секреции глюкагона и продукции глюкозы печенью, повышение периферической чувствительности тканей-мишеней к действию инсулина и подавление липолиза (рис. 1).

При СД 2 типа наблюдаются многочисленные комплексные нарушения секреции инсулина на уровне бета-клеток поджелудочной железы, что ухудшает утилизацию глюкозы и ее использование как приоритетного энергетического субстрата. По данным проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), уже на момент манифестации СД 2 типа секреция инсулина может быть снижена в среднем на 50%, а в последующем функция бета-клеток снижается примерно на 4–6% в год в зависимости от степени компенсации [1]. Наряду с истинным снижением числа функционирующих бета-клеток в силу их ускоренного апоптоза чрезвычайно значимым фактором уменьшения секреции инсулина является потеря чувствительности этих клеток к глюкозе, а также нарушение пульсового характера секреции. Механизмы, ответственные за снижение инсулинсекреторной функции бета-клеток, не изучены, однако доказан прогрессирующий характер этого нарушения независимо от вида гипогликемизирующего воздействия (диетотерапия, прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП), инсулинотерапия).

В современной эндокринологии среди основных причин нарушения секреторной активности бета-клеток выделяют как генетические, так и внешнесредовые факторы, а также метаболические нарушения (патогенетическая липотоксичность, глюкозотоксичность, амилоидоз).

Функциональная неполноценность бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы является независимым мощным фактором развития и последующей прогрессии СД 2 типа. Именно поэтому медикаментозные технологии, направленные на восстановление ее секреторных функций, являются приоритетным направлением в лечении заболевания. Главная цель терапии СД 2 типа – достижение уровня глюкозы плазмы крови, максимально приближенного к нормальному, при условии отсутствия риска развития гипогликемий.

Современный подход к лечению СД 2 типа предполагает индивидуализацию целей и методов терапии заболевания в зависимости от возраста пациента, наличия у него сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, степени тяжести диабетических осложнений, ожидаемой продолжительности жизни больного. Не менее важное значение имеет снижение уровня HbA1c (гликированного гемоглобина) до определенного целевого значения [2]. Следует отметить, что уровень HbA1c 7% и выше должен стать сигналом к коррекции/интенсификации терапии для уменьшения микро- и макрососудистых осложнений, улучшения отдаленного прогноза СД.

При лечении СД 2 типа необходимо учитывать следующее:

- риск развития осложнений СД зависит от скорости компенсации и уровня достигнутой гликемии и не зависит от метода лечения;
- интенсивный контроль гликемии по сравнению с традиционным лечением может увеличивать частоту гипогликемий, при этом не влияет на уровень общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне СД, но в то

Репаглинид – препарат группы меглитинидов с более быстрым началом и меньшей продолжительностью действия, чем ПСМ, представляет собой производное карбамоил-метил-бензойной кислоты. В отличие от ПСМ, репаглинид *in vitro* не стимулирует секрецию инсулина бета-клетками при отсутствии в среде глюкозы, но при концентрации глюкозы более 5 ммоль/л оказывается в несколько раз активнее, чем ПСМ.



Рис. 1. Секреция инсулина и ее влияние на метаболизм



Таблица 1. Цели лечения СД 2 типа (EASD/ADA, 2009 г.; ADA, 2012 г.; ВНОК, 2009 г.; ESC, 2011 г.)

Показатель	Целевой уровень
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	6,5–7,0%
Глюкоза капиллярной крови натощак	3,9–7,2 ммоль/л
Глюкоза капиллярной крови через 1–2 ч после еды	< 10 ммоль/л
АД	120–130/70–80 мм рт. ст.
ХС ЛПНП ХС ЛПВП Триглицериды	< 1,8–2,6 ммоль/л > 1,0 ммоль/л (мужчины), > 1,3 ммоль/л (женщины) < 1,7 ммоль/л
Альбуминурия	< 30 мг/сут
СКФ	90–120 мл/мин

АД – артериальное давление; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

же время способствует уменьшению риска микрососудистых осложнений;

- HbA1c является основным интегральным показателем гликемического контроля;
- для максимального снижения риска микрососудистых и нейропатических осложнений у большинства пациентов следует стремиться к достижению уровня HbA1c в диапазоне 6,5–7%;
- у пациентов со склонностью к гипогликемиям (особенно тяжелым), небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, выраженными макрососудистыми осложнениями или тяже-

лой сопутствующей патологией допускается целевой уровень HbA1c 7–8%;

- у больных со стабильным контролем СД и достигнутыми целевыми показателями гликемии целесообразно проводить оценку уровня HbA1c не реже 1 раза в 6 месяцев, а при изменении лечения или недостижимом целевом показателе гликемии – 1 раз в 3 месяца;
- постпрандиальную гликемию следует рассматривать в качестве самостоятельного (наряду с уровнем HbA1c) важнейшего показателя целевого гликемического контроля, определяющего развитие диабетической ретинопатии, атеросклероза, риск инфаркта миокарда и смерти.

Кроме нормализации углеводного обмена, важными компонентами лечения СД являются снижение артериального давления (АД) до уровня менее 130/80 мм рт. ст. и нормализация уровня липидов крови (табл. 1).

Лечение СД 2 типа включает следующие обязательные компоненты:

- изменение образа жизни больного (диета, физические нагрузки, отказ от вредных привычек – курение, употребление алкоголя);
- контроль всех изменяемых факторов риска;

- прием антигипергликемических препаратов с момента дебюта заболевания;

- своевременная комбинированная терапия ПСП, инсулинотерапия.

Успех лечения СД во многом зависит от комплаентности пациента, степени его мотивации, информированности об особенностях своего заболевания. У большинства пациентов предпочтительнее применение пероральных сахароснижающих препаратов по сравнению с инъекционными формами лекарственных средств. В связи с этим особого внимания заслуживают препараты фармакологической группы меглитинидов (репаглинид), которые оказывают влияние на показатели гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA1c. Эта группа ПСП используется в мире достаточно широко, но все же существенно реже, чем препараты класса сульфонилмочевины (ПСМ).

«Новые» секретораги – меглитиниды – преимущественно оказывают стимулирующее влияние на бета-клеточную секрецию инсулина. Репаглинид – препарат группы меглитинидов с более быстрым началом и меньшей продолжительностью действия, чем ПСМ, представляет собой производное карбамоил-метил-бензойной кислоты. Он стимулирует секрецию инсулина, связываясь с собственным специфичным участком с молекулярной массой 36 кДа, являющимся частью АТФ-зависимого калиевого канала, что обуславливает его специфические фармакологические свойства. Фармакологическое действие репаглинида начинается через 5–10 минут после его приема, что позволяет больному принимать препарат непосредственно перед едой. Пик концентрации репаглинида в плазме достигается через 40 минут – 1 час, что позволяет регулировать уровень постпрандиальной гликемии. Репаглинид *in vitro* (в отличие от ПСМ) не стимулирует секрецию инсулина бета-клетками при отсутствии

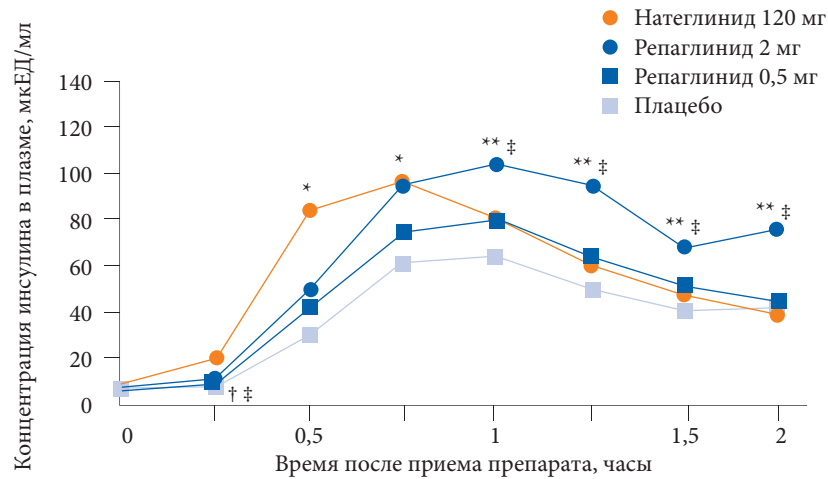
Фармакологическое действие репаглинида начинается через 5–10 минут после его приема, что позволяет больному принимать препарат непосредственно перед едой. Пик концентрации репаглинида в плазме достигается через 40 минут – 1 час, что позволяет регулировать уровень постпрандиальной гликемии.



в среде глюкозы, но при концентрации глюкозы более 5 ммоль/л оказывается в несколько раз активнее, чем ПСМ. Препарат быстро инактивируется (период полувыведения 40 минут – 1 час), что приближает уровень секреции инсулина после приема пищи к физиологическому профилю, не вызывая стойкой гиперинсулинемии.

Еще одним важным свойством репаглинида является отсутствие прямого влияния на экзоцитоз и подавления биосинтеза инсулина в бета-клетках [3]. Инсулинсекреторная активность меглитинидов определяет мощность гипогликемизирующего эффекта, возможность добиться целевой компенсации СД за короткий период времени, обеспечивая при этом безопасность препаратов. Стимулированный уровень инсулина возвращается к исходному через 3 часа после приема препарата, что снижает вероятность гипогликемических эпизодов. На фоне применения репаглинида не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемической комы. Щадящая стимуляция секреции инсулина важна и с точки зрения замедления истощения секреторной активности бета-клеток и быстрой прогрессии СД, а также развития кардиоваскулярной патологии.

Для оценки особенностей инсулинсекреторной активности различных препаратов группы меглитинидов проводились исследования, которые показали, что прием препаратов группы меглитинидов приводил к достоверному увеличению концентрации инсулина в плазме после еды по сравнению с плацебо. В течение 30-минутного интервала после приема пищи (10–40 минут после приема препарата) натеглинид в дозе 120 мг приводил к наиболее быстрому увеличению концентрации инсулина по сравнению с 2 и 0,5 мг репаглинида и плацебо (рис. 2), со средней скоростью 2,3, 1,3, 1,15 и 0,8 мкЕД/мл/мин соответственно. Концентрация инсулина в плаз-



$p < 0,05$ для следующих групп сравнения:

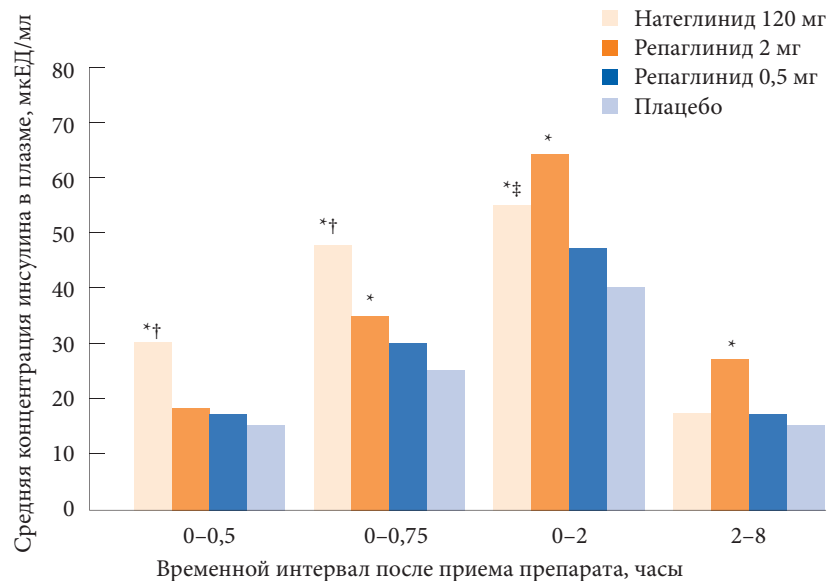
* 120 мг натеглинида и плацебо;

** 2 мг репаглинида и плацебо;

† 120 мг натеглинида и 0,5 мг репаглинида;

‡ 120 мг натеглинида и 2 мг репаглинида (сравнение 0,5 мг репаглинида и плацебо не приводится).

Рис. 2. Средние уровни инсулина в плазме (\pm SEM) после приема 120 мг натеглинида, 0,5 и 2 мг репаглинида и плацебо за 10 минут до еды



$p < 0,05$ при сравнении:

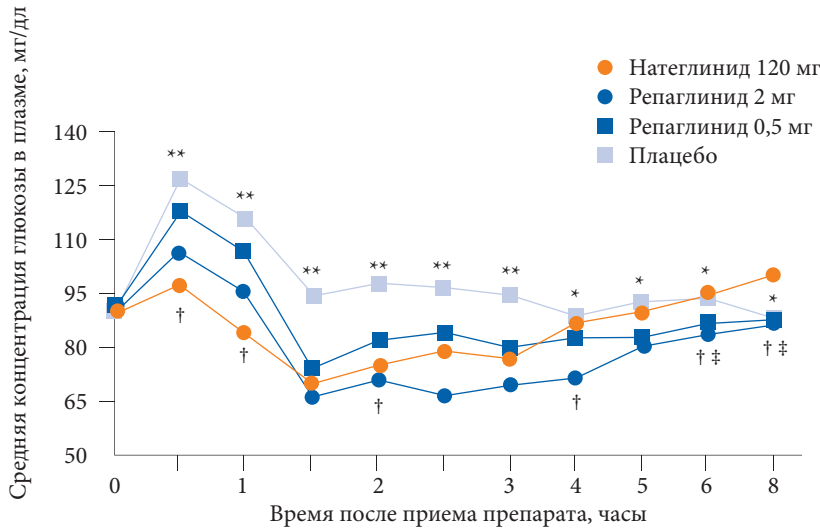
* с плацебо;

† с 0,5 мг репаглинида;

‡ с 2 мг репаглинида.

Рис. 3. Средние концентрации инсулина в плазме (\pm SEM) через определенные временные интервалы после приема 120 мг натеглинида, 0,5 и 2 мг репаглинида и плацебо за 10 минут до еды

эндокринология



$p < 0,05$ для следующих групп сравнения:

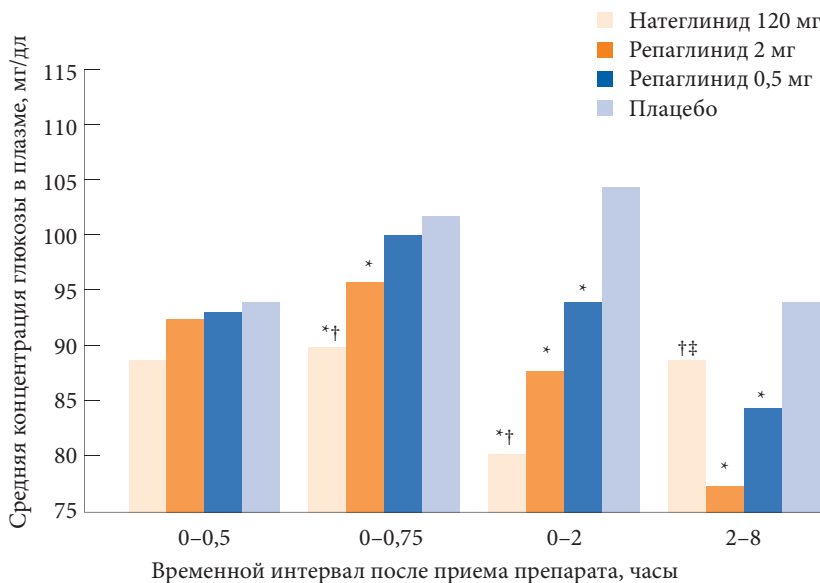
* 120 мг натеглинида и плацебо;

** 2 мг репаглинида и плацебо;

† 120 мг натеглинида и 0,5 мг репаглинида;

‡ 120 мг натеглинида и 2 мг репаглинида (сравнение 0,5 мг репаглинида и плацебо не приводится).

Рис. 4. Средняя концентрация глюкозы в плазме (\pm SEM) после приема 120 мг натеглинида, 0,5 и 2 мг репаглинида и плацебо за 10 минут до еды



$p < 0,05$ при сравнении:

* с плацебо;

† с 0,5 мг репаглинида;

‡ с 2 мг репаглинида.

Рис. 5. Средняя концентрация глюкозы в плазме (\pm SEM) через определенные временные интервалы после приема 120 мг натеглинида, 0,5 и 2 мг репаглинида и плацебо за 10 минут до еды

ме крови на 10-й и 15-й минутах после приема натеглинида была существенно выше ($p < 0,05$), чем при приеме репаглинида в обеих указанных дозах. Пик концентрации инсулина отмечался на 45-й минуте после приема 120 мг натеглинида ($94,1 \pm 17,1$ мкЕД/мл), на 60-й минуте после приема 2 мг ($105,4 \pm 19,6$ мкЕД/мл) и 0,5 мг ($78,7 \pm 17,1$ мкЕД/мл) репаглинида. По достижении пиковых значений концентрации инсулина быстро снижалась при приеме натеглинида и через 2 часа была идентична таковой при приеме плацебо. Через 1 час после приема 2 мг репаглинида средняя концентрация инсулина в плазме была значительно выше, чем при приеме натеглинида в любой временной точке ($p < 0,05$), и оставалась достаточно высокой в течение последующих 2 часов.

Быстрое начало действия натеглинида привело к более высокому среднему содержанию инсулина в плазме в интервале 0–0,5 часов и 0–0,75 часов после приема препарата, по сравнению с 0,5 мг ($p < 0,05$) и 2 мг ($p < 0,06$ и $p < 0,08$ соответственно) репаглинида (рис. 3). Содержание инсулина в плазме в интервале 2–8 часов после приема натеглинида было аналогично таковому после приема плацебо. Спустя 2 часа после приема 2 мг репаглинида стимуляция секреции инсулина продолжалась, и среднее содержание инсулина было значительно выше, чем при приеме плацебо ($p < 0,05$). Суммарное содержание инсулина в плазме в интервале 0–8 часов после приема натеглинида было на 25% ниже (28 ± 3 мкЕД/мл), чем после приема 2 мг репаглинида (37 ± 6 мкЕД/мл) ($p < 0,05$).

Стимулирующее влияние меглитинидов на секрецию инсулина в ответ на нагрузку/потребление углеводов чрезвычайно важно, поскольку препараты этой группы снижают постприандиальные уровни гликемии, улучшая состояние метаболического контроля. Уровень глюкозы крови после приема пищи обратно про-



порционален периферической утилизации глюкозы тканями-мишенями и является важнейшим компонентом гликемической триады, ответственной за развитие отдаленных осложнений СД 2 типа. Такое серьезное внимание, уделяемое постпрандиальным уровням глюкозы, обусловлено тем, что в состоянии после приема пищи человек находится большую часть жизни. Патфизиологические последствия постпрандиальной гликемии определяют риск развития микро- и макрососудистых диабетических нарушений и прогрессирования атеросклероза. Острая постпрандиальная гликемия вызывает активацию свертывающей системы крови, функции тромбоцитов, повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В условиях персистирующей гипергликемии формируются количественные и качественные изменения липидного профиля атерогенного характера, увеличивается выработка протеинкиназы C, активируются сосудосуживающие факторы, снижается биологическая активность NO, запускается процесс клеточного оксидативного стресса, происходит активация NF-κB-рецепторов и, как следствие, развитие эндотелиальной дисфункции и атерогенеза.

Результаты исследований показали, что средний уровень глюкозы плазмы быстро возрастал после завтрака и достигал пика через 45 минут после приема каждого из исследуемых препаратов группы меглитинидов (рис. 4). Пиковые концентрации глюкозы были ниже после приема натеглинида по сравнению с репаглинидом в обеих дозах и плацебо ($p < 0,01$ по сравнению с 0,5 мг репаглинида и плацебо; $p < 0,07$ по сравнению с 2 мг репаглинида). Через 1,5 часа после приема всех исследуемых препаратов средний уровень глюкозы плазмы снижался до минимума приблизительно в равной степени (~ 70 мг/дл). Плазменные концентрации глюкозы возвращались к исходному уровню

через 4 часа после приема натеглинида, а после приема репаглинида – не ранее чем через 6 часов. Среднее содержание глюкозы в интервале 0–0,75 часа было меньше после приема натеглинида по сравнению с остальными препаратами ($p < 0,01$ по сравнению с 0,5 мг репаглинида и плацебо и $p < 0,07$ по сравнению с 2 мг репаглинида) (рис. 5). Аналогичная ситуация наблюдалась и в интервале 0–2 часа после приема натеглинида ($p < 0,05$ по сравнению с 0,5 мг репаглинида и плацебо). В интервале 2–8 часов после приема натеглинида средний уровень гликемии был идентичен таковому при приеме плацебо, в то время как на фоне приема репаглинида в обеих дозировках наблюдался пролонгированный гипогликемизирующий эффект по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [3].

Достоверное снижение постпрандиальной гликемии доказывает важнейшую роль ранней фазы секреции инсулина, улучшающейся на фоне приема меглитинидов. Оба препарата позволяли эффективно уменьшать уровень гликемии в течение двух часов после приема, вызывая высокую по амплитуде секрецию инсулина. Однако на фоне репаглинида восстановление исходных показателей гликемии происходило медленнее. Относительно медленное начало и большая продолжительность действия репаглинида закономерно приводили к более выраженной динамике постпрандиальной гликемии и гиперинсулинемии. Начальные фармакокинетические профили натеглинида и репаглинида не отличаются, оба препарата имеют короткий период полужизни в кровотоке (1–1,5 часа). В отличие от достоверно более короткого периода полужизни репаглинида в плазме, длительная стимуляция секреции инсулина после его приема указывает на более продолжительный фармакодинамический эффект за счет пролонгированного рецепторного ответа [4].

Репаглинид быстро инактивируется (период полувыведения 40 минут – 1 час), что приближает уровень секреции инсулина после приема пищи к физиологическому профилю, не вызывая стойкой гиперинсулинемии. Инактивация репаглинида происходит в печени, более 90% его выводится с желчью, что позволяет применять препарат у больных не только на поздних стадиях диабетического поражения почек, но и при сопутствующей почечной патологии иного генеза.

Инактивация репаглинида происходит в печени, более 90% его выводится с желчью, что позволяет применять препарат у больных не только на поздних стадиях диабетического поражения почек, но и при сопутствующей почечной патологии иного генеза. Репаглинид следует принимать в дозе 0,5–4 мг перед основными приемами пищи 2–4 раза в сутки. Удобная дозировка и режим приема препарата позволяют больному соблюдать режим и кратность питания. В случае пропуска приема пищи (например, обеда) прием препарата также пропускается. Такой режим приема препарата создает большое преимущество как для молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, так и для лиц пожилого возраста, поскольку не снижается качество жизни и не возрастает риск гипогликемий. Максимальная доза репаглинида может составлять 16 мг в сутки, однако в современных рекомендациях подчеркивается необходимость своевременного перехода на комбинированную терапию и необоснованность применения максимальных доз любого ПСП. Репаглинид в качестве



Важным свойством репаглинида является отсутствие прямого влияния на экзоцитоз и подавления биосинтеза инсулина в бета-клетках. Стимулированный уровень инсулина возвращается к исходному через 3 часа после приема препарата, что снижает вероятность гипогликемических эпизодов. На фоне применения репаглинида не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемической комы.

монотерапии может рекомендоваться пациентам с СД 2 типа как альтернатива метформину в случае его непереносимости или наличия противопоказаний. На ранних стадиях диабета, когда масса и секреторный потенциал бета-клеток частично сохранены, применение репаглинида у больных СД 2 типа может обеспечить хороший терапевтический результат. Следует особо подчеркнуть возможность прандиальной регуляции на фоне использования репаглинида, что позволяет предположить его эффективность в комбинированной терапии. Репаглинид можно сочетать с метформином или базальной инсулинотерапией и рекомендовать на всех этапах интенсификации сахароснижающей терапии.

В России доступен оригинальный препарат репаглинида – НовоНорм производства компании «НовоНордиск», а с 2011 г. – еще и зарегистрированный под названием Диаглинид препарат производства российской компании ОАО «АКРИХИН». Исследования биоэквивалентности отечественного препарата доказали высокую эффективность и безопасность Диаглинида, максимально близкую к оригинальному препарату. Значения фармакокинетических

параметров репаглинида, полученные при сравнительном изучении тестируемого и оригинального препарата, согласовывались с данными литературных источников и достоверно не различались между собой. Максимальная концентрация репаглинида в плазме крови здоровых добровольцев достигалась при приеме Диаглинида в среднем через $0,95 \pm 0,69$ ч, а НовоНорма – через $1,35 \pm 1,02$ ч и составила $32,5 \pm 20,2$ нг/мл и $31,1 \pm 11,7$ нг/мл соответственно. Средние значения площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} при приеме тестируемого и референсного препаратов также имели близкие значения: $46,4 \pm 24,4$ нг/ч/мл и $46,1 \pm 16,6$ нг/ч/мл соответственно. Степень относительной биологической доступности репаглинида при приеме таблеток Диаглинид по отношению к НовоНорму составила в среднем $103,4 \pm 43,2\%$ (ДИ (доверительный интервал) $87,1-101,9\%$). Нежелательные явления при однократном приеме таблеток Диаглинида и НовоНорма были схожими и классифицированы как проявления основного фармакодинамического эффекта [5].

Несмотря на то что в российских, европейских и американских алгоритмах лечения СД 2 типа меглитиниды отнесены к препаратам резерва, по мнению международных экспертов, репаглинид должен рассматриваться как подходящая или даже предпочтительная терапия в особых ситуациях или у отдельных групп пациентов. Результаты многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований и отчеты по безопасности доказывают:

- высокую сахароснижающую эффективность репаглинида, подтвержденную достоверной положительной динамикой базальной, постпрандиальной гликемии и уровня HbA1c на разных стадиях СД как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами других фармакологических групп;

- репаглинид обладает аналогичной ПСМ, метформину или глитазонам эффективностью при применении как в монотерапии, так и в составе любой комбинации. Ряд исследований продемонстрировал превосходство репаглинида над этими препаратами в отношении влияния на постпрандиальную гликемию;
- на фоне терапии репаглинидом развивается сопоставимое или меньшее количество эпизодов гипогликемий по сравнению с ПСМ, репаглинид обладает более высоким профилем безопасности в отношении увеличения массы тела, чем ПСМ, глитазоны или инсулины;
- репаглинид не изучался в контексте влияния на общую смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность от кардиоваскулярных причин, однако доказано его положительное влияние на толщину интима-медиа сосудистой стенки, маркеры хронического неспецифического воспаления, липидные параметры, тромботическую агрегацию, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, уровень адипонектина;
- репаглинид может рассматриваться как альтернатива метформину в монотерапии и в комбинации с ним в следующих случаях:
 - если требуется гибкая титрация дозы (у пациентов пожилого возраста, в период религиозных постов и т.п.);
 - при склонности больного к переданию или при необходимости коррекции преимущественно постпрандиальной гликемии;
 - при сопутствующей патологии почек диабетического и иного генеза.

Таким образом, репаглинид может применяться для управления СД 2 типа на разных стадиях заболевания, в любых возрастных группах, при отсутствии или наличии диабетических осложнений. ☼

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

Решение для каждого врача

ДЕФЕКТ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

Глидиаб МВ
гликлазид

Глимекомб
гликлазид
+
метформин

Глидиаб
гликлазид

Диоглинид
репаглинид
0,5 мг; 1 мг; 2 мг

Диамерид
глимепирид

Диоглитазон
пиоглитазон

Глиформин
метформин

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- Широкий спектр дозировок – оптимальные возможности для выбора терапии
 - Большой опыт клинического применения
 - Качество производства

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

 **акрихин**

142450 г. Старая Купавна, Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03



ФГБУ ЭНЦ,
отделение
интервенционной
кардиологии,
г. Москва

Принципы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Е.А. ШЕСТАКОВА

В статье обсуждаются особенности лечения сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого возраста, приведены критерии выбора безопасной сахароснижающей терапии. Показано, что у пациентов пожилого и старческого возраста предпочтительно применение метформина и препаратов инкретинового ряда по причине высокой сахароснижающей активности и низкого риска развития гипогликемий на фоне их приема.

Демографическая тенденция последнего времени – увеличение доли пожилых людей в структуре населения. Для лиц пожилого возраста характерны такие факторы риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, как наличие избыточного веса и малоактивный образ жизни. Таким образом, распространенность СД 2 типа в первую очередь обусловлена старением населения. По данным статистики, половина пациентов с СД 2 типа – люди в возрасте старше 65 лет (рис. 1) [1].

Пожилые пациенты представляют собой крайне неоднородную группу. Различия в длительности СД 2 типа, сочетании сопутствующих заболеваний и принимаемых препаратов среди больных старшей возрастной группы определяют необходимость индивидуального лечебного подхода и постановки целей терапии у таких пациентов [2].

Особенности СД 2 типа у пожилых пациентов

СД 2 типа у лиц пожилого возраста имеет свои эпидемиологические,

клинические, лабораторные и психосоциальные особенности, определяющие специфику лечебного подхода к этой категории больных. Наибольший прирост числа больных СД 2 типа происходит за счет пожилого населения. Прежде всего это обусловлено тем, что в старшем возрасте активируются механизмы, способствующие нарушению углеводного обмена: усиливается инсулинорезистентность тканей, уменьшается секреция инсулина в ответ на пищевую нагрузку, снижается чувствительность поджелудочной железы к инсулин-стимулирующему действию инкретинов [3]. Снижение чувствительности тканей к инсулину является следствием изменения образа жизни в старшем возрасте: преобладания в рационе калорийной пищи, снижения физической активности, развития абдоминального ожирения. В отсутствие фактора ожирения основным механизмом развития СД 2 типа является снижение секреции инсулина. Абсолютное большинство исследователей выявили существенное снижение

первой фазы секреции инсулина у пожилых лиц без избыточной массы тела [4].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль инкретиновых гормонов в возрастном изменении секреции инсулина. Установлено, что уровень секреции инкретинов с возрастом не меняется, однако отмечается существенное снижение чувствительности бета-клеток поджелудочной железы к их воздействию, что ведет к уменьшению глюкозозависимой секреции инсулина. Возможность влияния на данные патологические механизмы определяет тактику лечения пожилых пациентов.

Клиника СД 2 типа у пожилых пациентов имеет ряд особенностей. Зачастую болезнь длительное время протекает бессимптомно или с преобладанием неспецифических жалоб на слабость, быструю утомляемость. Отсутствие четких субъективных и объективных признаков СД 2 типа у пожилых лиц приводит к поздней диагностике заболевания и, как следствие, частому выявлению осложнений СД на момент постановки диагноза.

В пожилом возрасте пациенты, как правило, страдают несколькими заболеваниями [5]. Наличие сопутствующей патологии у пожилых больных затрудняет компенсацию углеводного обмена. Это связано с тем, что необходимость приема большого количества различных лекарств снижает комп-



лаентность пациентов, к тому же многие препараты могут сами по себе вызывать метаболические нарушения [6].

Самым опасным при СД 2 типа у пожилых пациентов является нарушение своевременного распознавания гипогликемических состояний, что может приводить к тяжелым последствиям [7]. Гипогликемии являются одной из ключевых проблем компенсации заболевания у пожилых больных СД 2 типа. Нередко вследствие большой длительности СД 2 типа и прогрессирования полинейропатии пациенты теряют чувствительность к этим состояниям, в результате возникает риск развития тяжелых гипогликемий, требующих врачебного вмешательства.

Опасность гипогликемий в пожилом возрасте

Пациенты пожилого возраста хуже распознают гипогликемию вследствие преобладания когнитивных симптомов (слабость, сонливость, спутанность сознания) над классическими ее проявлениями [8], что связано со снижением активации контррегуляторных систем (адреналин, кортизол), ответственных за появление сердцебиения, дрожи, потливости. Эти симптомы играют защитную роль при гипогликемии и помогают ее вовремя распознать. Вследствие нарушения правильной работы контррегуляторных систем затруднен выход из состояния гипогликемии, которое может принять затяжной характер [9].

Наряду с нарушением распознавания гипогликемий к факторам риска их развития в пожилом возрасте относят длительность СД более 10 лет, прием препаратов сульфонилмочевины (особенно первого поколения), введение инсулина, дисфункции почек, печени, нерациональное питание или голодание, острые сопутствующие заболевания, прием алкоголя, лекарственные взаимодействия [10]. Последствия гипогликемий в пожилом возрасте обычно имеют более тяжелый характер, чем у молодых лиц. Гипогликемические состояния могут спровоцировать

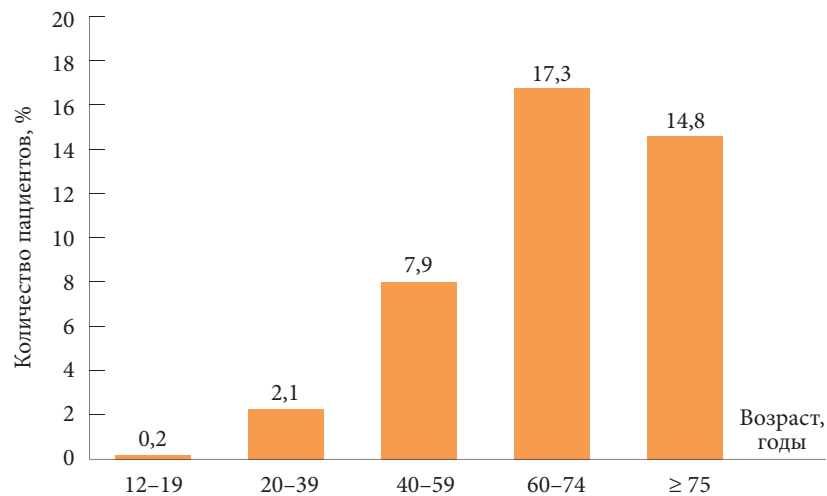


Рис. 1. Распределение популяции пациентов с СД 2 типа по возрастным группам (NHANES 2005–2006)

ишемию миокарда, тромбоэмболические осложнения, развитие аритмии. Гипогликемия опасна не только сердечно-сосудистыми осложнениями, что доказано в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), но и усилением неврологического дефицита у пациентов с СД. Часте среди больных СД наблюдаются транзиторные ишемические атаки и гемиплегия. У пожилых лиц, особенно у пациентов с деменцией, гипогликемия может привести к поведенческим нарушениям [2]. Частое и непредсказуемое развитие гипогликемии,

а также наличие сопутствующего остеопороза у пожилых людей приводят к падениям, сопровождающимся переломами длинных трубчатых костей, вывихами суставов, повреждениями мягких тканей. Тяжелая гипогликемия в этой возрастной группе приводит к длительной госпитализации вследствие сердечно-сосудистых катастроф, почечной недостаточности и переломов (рис. 2).

Знание особенностей течения СД 2 типа необходимо для выбора оптимальной сахароснижающей терапии у пожилых больных. Наиболее предпочтительны у дан-

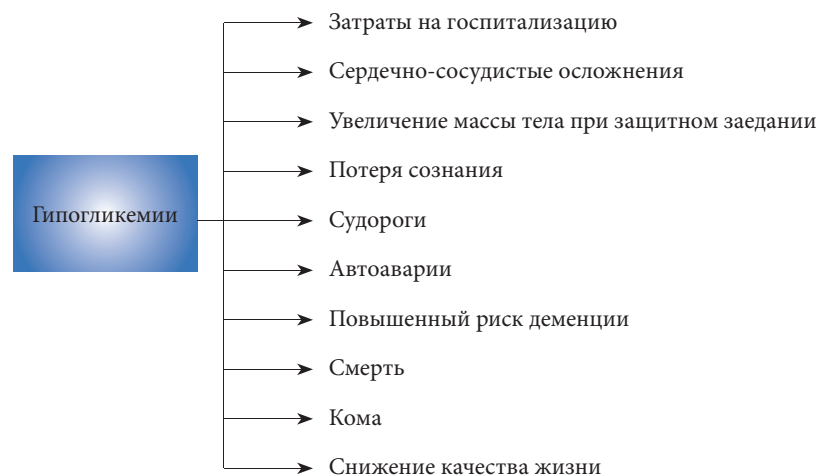


Рис. 2. Экономические и клинические последствия гипогликемии

Эндокринология

Таблица 1. Индивидуальные целевые значения HbA1c при СД 2 типа в зависимости от возраста (ОПЖ), осложнений, риска развития гипогликемий

Осложнения, риск развития гипогликемии	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст и/или ОПЖ < 5 лет
Нет	≤ 6,5%	≤ 7,0%	≤ 7,5%
Тяжелые осложнения и/или риск гипогликемий	≤ 7,0%	≤ 7,5%	≤ 8,0%

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

ной группы пациентов препараты, обладающие низким риском развития гипогликемий на фоне их приема. Таковыми являются препараты инкретинового ряда – аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), которые благодаря глюкозозависимому механизму действия не вызывают снижения уровня HbA1c ниже порогового значения. Инкретины действуют за счет увеличения секреции ГПП-1, что приводит к поддержанию гликемии на уровне, близком к физиологическому.

Принципы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов

При подборе сахароснижающей терапии пациентам пожилого воз-

раста необходимо руководствоваться не только эффективностью препарата, но и его безопасностью в отношении риска гипогликемий. При использовании инсулина и препаратов сульфонилмочевины жесткий контроль гликемии позволяет предотвратить развитие сосудистых осложнений, но неизбежно приводит к возрастанию числа эпизодов гипогликемий. В этой связи основной целью контроля гликемии у пожилых пациентов с СД является удовлетворительный контроль углеводного обмена без развития гипогликемий.

Результаты исследований ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) и VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), про-

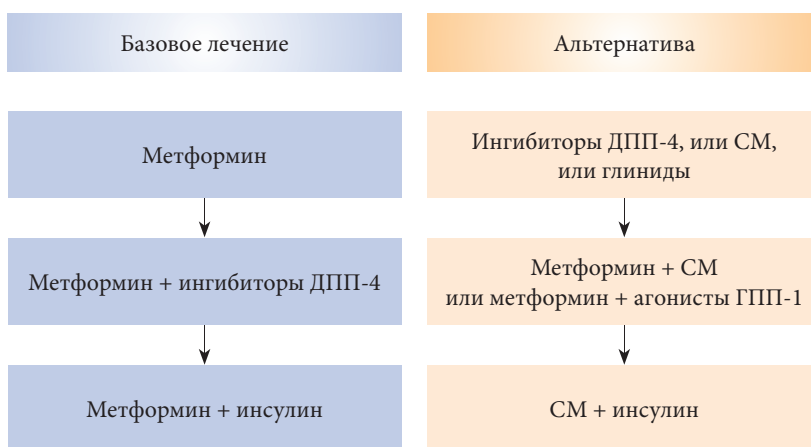
веденных у лиц старше 60 лет, показали, что общепопуляционные целевые значения гликемии не применимы для данной возрастной группы, и подтвердили необходимость индивидуального подхода в выборе целей терапии у этой категории больных. Это связано с тем, что в исследованиях ACCORD и VADT число летальных исходов в группе интенсивного контроля намного превысило смертность в группе стандартного контроля гликемии [11]. После детального анализа всех причин, которые могли способствовать более высокой смертности в группе интенсивной терапии, эксперты пришли к выводу, что основной причиной стала высокая частота тяжелых гипогликемий, которых было зарегистрировано в группе интенсивной терапии в 2 раза больше, чем в группе стандартной терапии.

Учитывая результаты последнего анализа данных исследований ACCORD и VADT, комитет экспертов Российской ассоциации эндокринологов в декабре 2011 г. утвердил консенсус по лечению СД 2 типа. В документе рекомендовано ввести индивидуальные цели терапии для пациентов с СД в зависимости от наличия осложнений, риска гипогликемий и ожидаемой продолжительности жизни [12] (табл. 1).

В конце 2011 г. в журнале Diabetes & Metabolism были опубликованы клинические рекомендации Европейской группы по изучению сахарного диабета у пожилых (EDWPOP), составленные на основании информации крупных баз данных (Embase, Medline/Pubmed, Cochrane Trials Register и т.д.) и ведущих диабетологических журналов [13]. В рекомендациях описаны правила проведения скрининга и диагностики СД, тактика ведения пациентов с поздними осложнениями СД и высоким сердечно-сосудистым риском, а также представлен алгоритм выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов (рис. 3).

Эффективность внесенных в схему терапии изменений оценивается через 3–6 месяцев по уровню гли-

Диета + изменение образа жизни в течение 3–6 мес.



СМ – препараты сульфонилмочевины с низким риском развития гипогликемий.

Рис. 3. Рекомендации EDWPOP по интенсификации сахароснижающей терапии у пожилых пациентов с СД 2 типа

Контроль диабета 2 типа без гипогликемий и увеличения массы тела

Для пациентов:

с активным образом жизни²

пожилых и имеющих сопутствующие заболевания³⁻⁷

когда монотерапии метформином уже недостаточно⁷



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС/ГАЛВУС[®]

Лекарственная форма. Видаглиптин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа, в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в комбинации с метформином в качестве начальной индивидуальной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, глибулидами, тиазолидиноном или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к видаглиптину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимают внутрь независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиноном или инсулином, составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с глибулидами, тиазолидиноном или инсулином рекомендуется дозу Галвус составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с глибулидами, тиазолидиноном или инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Если пациент с тяжелой формой диабета 2 типа в течение 3 месяцев не достигнет целевых показателей гликемии, рекомендуется рассмотреть возможность назначения других гипогликемических препаратов: метформина, глибулидов, тиазолидиноном, тиазолидиноном или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими нарушениями функции печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвус. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлТ или АсТ > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5x ВГН), с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (непереносимость галлатоза, дефицит лактазы или нарушения всасывания глюкозо-галактозы), у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвус, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвус терапия препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулиновой терапии препарат следует применять в комбинации с инсулином. Беременность и период лактации. Достаточные данные по применению Галвус у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус обладает высоким потенциалом некардиального взаимодействия. Клинически значимого взаимодействия Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глипизидом, метформином, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном) не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выраженными, имели транзиторный характер и не требовали отмены терапии. Редко: головная боль и нарушения функции печени (включая гепатит). Монотерапия. Часто: головная боль, тремор, головокружение. Иногда: головная боль, зуд, головная боль, периферические отеки. В комбинации с метформином. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с глибулидами. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, истощение, гипергликемическая кома. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратим при прекращении терапии); частота не известна: крапивница, панкреатит. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Швейцария АГ, Швейцария

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС/МЕТ/ГАЛВУС МЕТ[®]

Лекарственная форма. Видаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии видаглиптин или метформином; у больных, ранее получавших комбинированную терапию видаглиптин и метформином в виде монопрепаратов, в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к видаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Печеночная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови < 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) для мужчин и < 1,4 мг/дл (110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), гиповолемия, тяжелые инфекционные заболевания, острая почечная недостаточность, острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), диализная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболитический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с кетонемией без тошноты). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инфузионно. Лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе). **Препарат не назначается за 2-4 суток перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-4 суток после их проведения.** Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут.). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался кетоацидоз, возможно лежащий в основе или побуждающий метформин, Галвус/Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галвус/Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвус/Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу видаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус/Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения видаглиптин и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус/Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвус/Мет при неэффективности монотерапии видаглиптин. Лечение Галвус/Мет можно начинать с одной таблетки (различной дозировки 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг) 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус/Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию видаглиптин и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемого метформина, лечение Галвусом/Мет следует начинать с 1-2 таблеток (максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг) и титровать по эффекту. Стартовая доза Галвус/Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений. В качестве стартовой терапии Галвус/Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг + 500 мг однократно в сутки и после оценки переносимости эффекта постепенно титровать до 50 мг + 1000 мг дважды в сутки. Пациенты с нарушениями функции почек. Галвус/Мет не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови < 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) для мужчин и < 1,4 мг/дл (110 мкмоль/л) для женщин. Применение у пациентов в возрасте > 65 лет. Метформин выводит из почек. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, одним из вариантов является Галвус/Мет назначать в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КФ для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. Применение у пациентов в возрасте < 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность Галвус/Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В проспективных исследованиях при назначении видаглиптин в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении видаглиптин в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвус/Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин существует повышенный риск развития врожденных аномалий, а так же частота нежелательных заболеваний и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется мониторинг инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли видаглиптин или метформин в грудное молоко у человека, Галвус/Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Видаглиптин. Клинического взаимодействия видаглиптин с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глипизидом, метформином, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном) не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: флуоридом, инфузином, органическими катионами, препаратами, вызывающие гипогликемию, гидрохлоридом ретиногипоксантинского вещества, бета-2-симпатомиметиками, а также алколом (риск развития лактоацидоза). **Другие важные эффекты.** Частота головной боли, головокружение, тремор. Побочные эффекты, связанные с приемом видаглиптин. Часто: головная боль, зуд, периферические отеки. Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Частота метаболитической ацидоза. Очень редко: снижение всасывания витамина B12, лактоацидоз, нарушение биохимически-показателей функции печени, кожные реакции (в частности, зуд, крапивница). По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратим при прекращении терапии); частота не известна: панкреатит, крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 3, 6, 12, 18 или 30 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Швейцария АГ, Швейцария.

1. Ferranni E, et al. 52-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab, 2009; 11: 157-166
2. Вокжик Э.А. Терапия, основанная на инкретинах. Опыт применения Галвус и Галвус Мет в российской клинической практике: предварительные данные. Эффективная фармакотерапия. 2011; 4: 30
3. Schweizer A, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in patient population >= 75 years: pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 13 (1): 55-64, 2011
4. Pratlley R.E., et al. Management of Type 2 Diabetes in Treatment-Naive Elderly Patients. Diabetes Care 2011; 30: 3017-3022, 2007
5. Bosi E, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 Diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30: 890-895
6. Rosenstock J, et al. Effects of the Dipetidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin on incretin hormones, insulin function and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2008; 31: 30-35
7. Инструкция по применению препаратов Галвус и Галвус Мет



ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

PV Галвус АСР-008119/08 от 14.10.2008; PV Галвус Мет АСР-001749/09 от 10.03.2009



Терапия выбора у пожилых пациентов с СД – это препараты с высоким профилем безопасности в отношении гипогликемий (метформин, ингибиторы ДПП-4, аналоги ГПП-1). Среди группы ингибиторов ДПП-4 большой опыт применения в популяции пациентов старческого возраста имеет вилдаглиптин (Галвус).

кированного гемоглобина. Для пожилых пациентов с СД без тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений рекомендован целевой уровень HbA1c в диапазоне 7–7,5% [13]; для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, выраженными диабетическими осложнениями, деменцией – 7,6–8,5%.

Тем пожилым пациентам, у которых СД 2 типа выявлен впервые, врач должен дать рекомендации по изменению образа жизни и диете. При неэффективности немедикаментозных способов следует назначить лекарственную терапию, причем преимущество имеют препараты с минимальным риском гипогликемий. Терапией первой линии является метформин. Препарат наиболее эффективен у пациентов с избыточным весом и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²). Противопоказаниями к применению метформина являются печеночная/почечная недостаточность (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м²), дыхательная/сердечная недостаточность, непереносимость метформина со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Альтернативой метформину у пожилых пациентов с впервые выявленным СД 2 типа являются ингибиторы ДПП-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин). Среди группы ингибиторов ДПП-4

большой опыт применения в популяции пациентов старческого возраста имеет вилдаглиптин (Галвус). В 2011 г. A. Schweizer и соавт. провели исследование эффективности вилдаглиптина среди пациентов с СД 2 типа старше 75 лет. За 24 недели наблюдения в группе монотерапии вилдаглиптином уровень HbA1c статистически достоверно снизился на 0,9% (от исходного среднего значения 8,3%), в группе комбинированной терапии вилдаглиптина с метформином – на 1,1% (от исходного среднего значения 8,5%) [14]. Терапия вилдаглиптином не сопровождалась увеличением массы тела больных и повышенным риском гипогликемий. Отметим, назначение препаратов из группы сульфонилмочевины (СМ) или глинидов в данном случае менее предпочтительно в связи с высоким риском развития у пожилых пациентов гипогликемических состояний.

При недостаточной эффективности терапии первой линии на втором этапе рекомендуется комбинированная терапия. Наиболее рациональной комбинацией второй линии терапии представляется сочетание метформина с ингибиторами ДПП-4 по причине максимальной безопасности данных препаратов. Для пациентов моложе 75 лет с ИМТ более 35 кг/м² возможна комбинация метформина с аналогами ГПП-1 (эксенатид, лираглутид). При назначении препаратов СМ пожилым пациентам с неудовлетворительным гликемическим контролем предпочтение отдается гликлазиду и глимепириду. Учитывая высокий риск гипогликемий, назначение глибенкламида нежелательно у пациентов старше 70 лет [13].

Если при использовании комбинации сахароснижающих препаратов не удастся достичь компенсации заболевания, следует назначить инсулинотерапию. У пожилых пациентов более безопасным в отношении риска гипогликемий является применение аналогов инсулина продленного действия (гларгин, детемир), чем НПХ-инсулинов [13].

Сопутствующая терапия

Для минимизации сердечно-сосудистого риска пожилым пациентам обязательно должна проводиться коррекция артериального давления (АД) и липидного профиля. Целевые значения АД в группе пациентов старше 80 лет выше общепопуляционных и составляют 140–145/80–90 мм рт. ст., при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний и/или осложнений СД – < 150/90 мм рт. ст. У больных с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии или протеинурии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II [13].

Пациентам с нарушением липидного обмена необходимо рекомендовать соблюдение диеты и назначить статины. При повышенном уровне триглицеридов на фоне терапии статинами в течение 6 месяцев и более следует добавить фибраты.

Стабильное поддержание всех вышеуказанных параметров в пределах нормальных значений является залогом успешной профилактики развития как микро-, так и макрососудистых осложнений СД.

Выводы

Пожилые пациенты составляют большинство популяции больных СД 2 типа. Такие пациенты требуют особого диагностического и лечебного подхода. Терапия СД 2 типа у пожилых является сложной задачей из-за сопутствующих заболеваний, полипрагмазии и особенностей психосоциального статуса пациентов. Особое внимание в терапии СД у пациентов пожилого возраста следует уделять проблеме гипогликемии. Частые и тяжелые эпизоды гипогликемии приводят к прогрессированию осложнений СД и, как следствие, к сердечно-сосудистым катастрофам, падениям, переломам. Терапия выбора у пожилых пациентов с СД – это препараты с высоким профилем безопасности в отношении гипогликемий (метформин, ингибиторы ДПП-4, аналоги ГПП-1). ☼

I конгресс урологов Сибири с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации урологических заболеваний»

17–18 мая 2012 года, г. Кемерово

Государственная филармония Кузбасса, Советский проспект, д. 68

Основные темы конференции:

- Мочекаменная болезнь – актуальные вопросы консервативной терапии и оперативного лечения
- Онкоурология – тактика и лечение злокачественных опухолей почек, мочевого пузыря и простаты
- Воспалительные заболевания почек, мочевого пузыря, простаты
- Реабилитация урологических больных

Контактные лица оргкомитета:

Фарбинович Владимир Яковлевич	(3842) 39-65-57, +7 (903) 907-43-02, trileb@rambler.ru
Худяшов Сергей Александрович	(923) 615-33-70, ansans@rambler.ru
Помешкин Евгений Владимирович	(3842) 36-49-16, +7 (905) 909-59-72, pomeshkin@mail.ru
Кузнецова Наталья Николаевна	(903) 907-18-07, Erginmc@gmail.com
Устинова Ольга Анатольевна	(923) 520-69-23, ustinovaolga14@rambler.ru,
Медведева Наталья Леонидовна	(905) 070-73-56, medvedeva555@yandex.ru

Организационный взнос за участие в конференции составляет:

- 1500 рублей при оплате до 31 марта 2012 г.
- 2000 рублей при оплате с 31 марта по 30 апреля 2012 г.

По вопросам питания, банкета, бронирования гостиниц, авиа- и железнодорожных билетов, организации трансфера и выставления счетов:
kundik@nicko.ru или по тел. (383) 249-40-25

Более подробную информацию вы можете получить на сайте
www.nicko.ru/novosibirsk или www.uroweb.ru



ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»,
кафедра нервных
болезней ФППОВ

Диабетическая нейропатия: фокус на патогенетическое лечение

Д. м. н., проф. О.В. ВОРОБЬЕВА

Диабетическая нейропатия (ДН) – одно из самых частых и серьезных осложнений сахарного диабета. Основным методом патогенетической терапии ДН является воздействие на ключевой механизм поражения нервных волокон при ДН – окислительный стресс – путем применения антиоксидантов. Альфа-липоевая кислота (АЛК) обладает мощным антиоксидантным действием, улучшает утилизацию глюкозы клетками, способствует регенерации периферических нервных волокон и может эффективно применяться в терапии различных форм ДН, что доказано рядом зарубежных и отечественных исследований. Генерические препараты АЛК, среди которых особое место занимает Октолипен, выпускаемый в соответствии с европейскими стандартами качества, эффективны, безопасны и обеспечивают высокий уровень приверженности больных лечению, поскольку стоимость их значительно ниже, а эффект сопоставим с таковым оригинального препарата.

В организме человека нервная и эндокринная системы теснейшим образом связаны друг с другом. В этой связи неудивительно, что нервная система вовлекается в патологический процесс при большинстве эндокринных заболеваний. При сахарном диабете (СД) наиболее уязвимым становится ее периферический отдел. Головной мозг чаще страдает опосредованно, в результате сосудистой недостаточности, обусловленной нарушениями метаболизма углеводов. Поражение периферической нервной системы у больных СД встречается в 40–60% случаев и проявляется в виде диабетической нейропатии (ДН). Заболеваемость ДН увеличивается с возрастом

и длительностью СД. Как правило, клинические симптомы нейропатии развиваются спустя 5–10 лет от начала основного заболевания. Независимыми факторами риска развития этого серьезного осложнения СД являются неудовлетворительный контроль уровня гликемии, повышенное содержание липидов в крови и ожирение. Нейропатией страдают 10–15% людей в возрасте 20–60 лет с нарушением толерантности к глюкозе. ДН коррелирует с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, является одной из ведущих причин образования длительно не заживающих трофических язв, часто приводящих к ампутациям нижних конечностей. Смертность по причине СД, осложненного ДН,

по-прежнему остается высокой во всех странах мира, независимо от их социально-экономического статуса. Пациенты с нейропатией часто не могут обходиться без посторонней помощи при выполнении простейших действий, что, безусловно, отражается на качестве их жизни.

Клинические проявления и диагностика ДН

Диабетическая нейропатия представляет собой поражение периферической нервной системы, подтвержденное клинически или параклинически, возникающее при наличии диабета, но в отсутствие других причин. Клинические проявления ДН представляют собой нарушения функций соматической и/или автономной части периферической нервной системы. Комбинация клинических признаков при ДН весьма вариабельна и индивидуальна для каждого больного. В зависимости от распространенности поражения периферической нервной системы выделяют две группы ДН:

- диффузные/симметричные полинейропатии (сенсорные, моторные и вегетативные);
- фокальные (мультифокальные)/асимметричные нейропатии (монойропатии, множественные монойропатии, плексопатии, радикулопатии и краниальные нейропатии).

Наиболее частый вариант поражения периферической нервной сис-



темы при СД – дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия. Обычно данное осложнение возникает спустя несколько лет от начала основного заболевания. Эта форма ДН развивается медленно (хронически), первые симптомы (онемение и парестезии) появляются в нижних конечностях, иногда унилатерально. Дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия является причиной развития хронического нейропатического болевого синдрома (около 15% больных ДН). При этой форме нейропатии поражаются слабо миелинизированные и тонкие немиелинизированные волокна в различных комбинациях; в большинстве случаев в начале заболевания неврологический дефицит обусловлен поражением тонких волокон. Симптомы их поражения проявляются нестерпимыми жгучими или стреляющими болями, гипералгезией, парестезиями и дизестезиями, нарушением болевой и температурной чувствительности, ulcerацией стоп и снижением болевой перцепции со стороны внутренних органов. Больные СД испытывают как спонтанные, так и вызванные различными раздражителями боли. В процессе обследования таких пациентов необходимо дифференцировать гипералгезию (избыточная чувствительность к болевым стимулам) и аллодинию (боль, вызванная неболевым фактором).

С поражением миелинизированных (толстых) волокон связано нарушение глубокой и вибрационной чувствительности, снижение или выпадение сухожильных рефлексов.

Вегетативные нарушения у пациентов, страдающих СД, обычно проявляются в сочетании с другим неврологическим дефицитом, но могут быть представлены изолированно от других симптомов. Автономная ДН рассматривается как наиболее потенциально опасное осложнение диабета. К сожалению, вегетативная недостаточность часто остается нераспознанной. В зависимости от ведущего синдрома выделяют кардиальную, урогенитальную, желудочно-кишечную (диабетический гастропарез)

и трофическую формы автономной ДН. Наиболее частый симптом – сфинктерная дисфункция, проявляющаяся недостаточностью сфинктера или атонией мочевого пузыря, диареей, особенно в ночное время, и импотенцией.

Частыми симптомами периферической вегетативной недостаточности также являются тахикардия, ортостатическая гипотензия, отеки стоп и суставов, сухость кожных покровов. Доминирование этих признаков характерно для наиболее опасной формы автономной нейропатии – кардиальной. 25–50% больных умирают через 5–10 лет после диагностики кардиальной вегетативной нейропатии. В результате нарушения симпатического и парасимпатического контроля работы сердца у пациентов с автономной нейропатией наблюдается феномен, получивший название «фиксированный пульс»: различные физические нагрузки (вставание, ходьба и т.д.) не сопровождаются адекватным изменением частоты сердечных сокращений при четко выраженной тенденции к тахикардии в покое.

Грозным симптомом ДН является ортостатическая гипотензия – нарушение регуляции сосудистого тонуса на фоне расстройств функционирования автономной нервной системы, проявляющееся выраженным снижением артериального давления (АД) при длительном пребывании больного в вертикальном положении или при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Клиницисты часто оставляют без внимания ортостатические изменения АД у пациента, в то время как именно с ними связаны жалобы на головокружение. Основными осложнениями кардиальной формы нейропатии являются «денервированное сердце», безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии, ведущие к «синдрому внезапной смерти».

Диагностика ДН в фазе манифестации клинических симптомов обычно не представляет каких-либо затруднений. Согласно определению ДН, диагноз может быть установлен еще на доклиническом

этапе, на основании параклинических находок. Именно ранняя доклиническая диагностика важна для успешного лечения заболевания. Традиционный неврологический осмотр выявляет бессимптомную нейропатию у 30% пациентов. Более детальное обследование, включающее количественное сенсорное тестирование и электрофизиологическое исследование скорости проведения импульса по нервам, позволяет выявить нейропатию у 30–40% больных из числа тех, у которых не были отмечены отклонения в неврологическом статусе при традиционном осмотре. К сожалению, в клинической практике больным СД редко проводится электрофизиологическое тестирование. Тем не менее каждый клиницист должен стремиться, по крайней мере, мониторировать неврологический статус больного СД.

Патогенез ДН

Механизм развития ДН сложен и полностью не изучен, но большинство ученых сходятся во мнении, что основным звеном патогенеза данного осложнения СД является неудовлетворительный контроль гликемии. Повышение уровня глюкозы приводит к нескольким значимым последствиям:

- активируется полиоловый путь утилизации глюкозы, приводящий к накоплению сорбитола и истощению запасов мио-инозитола, что способствует снижению активности натрий-калиевой АТФазы;
- нарушается функция микрокапилляров эндоневрия и возникает их гипоксия вследствие инактивации оксида азота;
- накапливаются конечные продукты усиленного гликозилирования, которые, связываясь со специфическими рецепторами нейронов, вызывают оксидативный стресс и способствуют накоплению нуклеарного фактора каппа-В (НФ-κВ).

Данные ряда исследований позволяют сделать вывод, что вещества, способные изменять уровень НФ-κВ, также способствуют увеличению концентрации активных форм кислорода, а защитная реакция ор-

эндокринология

Оксидативный стресс при СД является следствием гипергликемии. Под воздействием гипергликемии образуются конечные продукты повышенного гликозилирования и происходит активация полиолового пути, что приводит к образованию активных форм кислорода

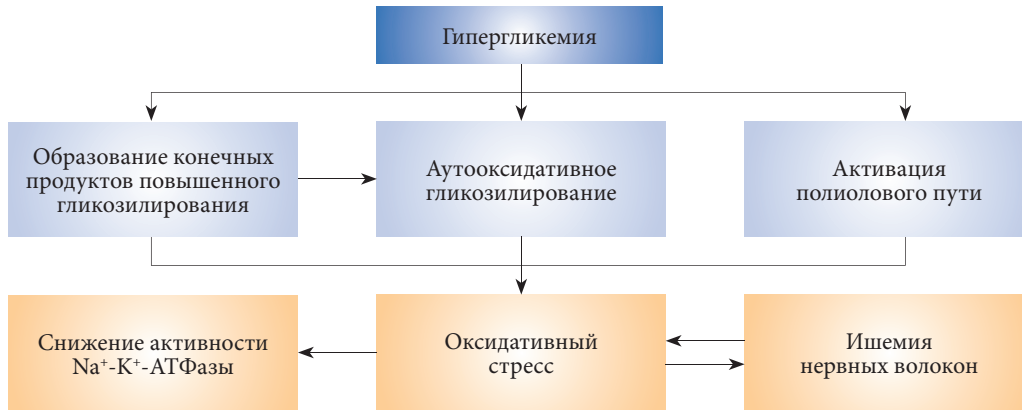


Рис. 1. Биохимические процессы патогенеза диабетической нейропатии

ганизма в виде повышенной экспрессии антиоксидантных белков может, в свою очередь, приводить к угнетению активации НФ-κВ.

Немаловажным звеном патогенеза ДН является активация протеинкиназы С (PKC). В норме PKC активируется благодаря повышению концентрации диацилглицерола (ДАГ), поэтому гипергликемия также способствует активации PKC, особенно ее изоформы бета-2, благодаря синтезу ДАГ de novo. Вследствие активации PKC-бета-2 нарушается кровоток в эндоневрии. Современные исследования показали, что активация PKC приводит к увеличению определенной популяции калиевых каналов, которые играют важную роль в восприятии боли. Существенное значение в патогенезе ДН имеет нарушение метаболизма кальция, необходимого для активации PKC. Следует отметить, что все вышеперечисленные патологические процессы приводят к ишемии и активации перекисного окисления липидов (рис. 1) [1].

На экспериментальной модели гипергликемии у мышей была продемонстрирована ассоциация ДН со снижением скорости кровотока в нервах на 50%. Таким образом, гипоксия эндоневрия является вторичной по отношению к дефициту кровотока и повышению

резистентности сосудов. Влияние гипергликемии проявляется уменьшением образования оксида азота, что, в свою очередь, приводит к нарушению тонуса сосудов, уменьшению кровотока в нервных волокнах и гипоксии эндоневрия. При недостатке кислорода нервные волокна могут функционировать благодаря анаэробному гликолизу. Реализация этого процесса приводит к активации полиолового пути, что влечет увеличение концентрации сорбитола и снижение уровня мио-инозитола. Сорбитол сам по себе не обладает нейротоксичностью, следовательно, его аккумуляция не является ведущим звеном в патогенезе нейропатии, однако параллельное уменьшение концентрации мио-инозитола напрямую связано с возникновением нейропатии. Каким именно образом активация полиолового пути влияет на уровень мио-инозитола, до конца не выяснено, но известно, что гипергликемия может уменьшать содержание мио-инозитола в нервной ткани, так как повышенный уровень глюкозы полностью препятствует его захвату периферическими нервными волокнами, блокируя как осмотический, так и неосмотический пути поступления. Роль оксидативного стресса в патогенезе ДН изучена наиболее подробно. Оксидативный стресс,

вызванный гипергликемией, индуцирует запрограммированную гибель клеток, что способствует развитию ДН. Было проведено исследование, которое продемонстрировало снижение частоты апоптоза у животных, которые получали антиоксидант таурин. Результаты другого исследования показали увеличение числа клеток дорсальных нервных ганглиев, подвергшихся апоптозу при добавлении глюкозы.

Лечение ДН

Учитывая разнообразие этиопатогенетических механизмов возникновения ДН, найти универсальное средство, способное облегчить страдания больных, представляется весьма сложной задачей.

В основе повреждения нервных волокон лежат нарушения метаболизма глюкозы. Длительное поддержание нормогликемии у больных с выраженными проявлениями ДН приводит к задержке прогрессирования деструктивных процессов в периферических нервах, но не способствует быстрой ликвидации симптомов заболевания. Именно поэтому еще одним стратегическим направлением терапии является воздействие на известные звенья патогенеза и дополнительные факторы, влияющие на течение нейропатии. Эти мероприятия включают применение витаминов группы В, назначение вазоактивных препаратов, антиоксидантную терапию. Поскольку при диабете наблюдается дефицит ацетил-L-карнитина, назначение этого вещества может скорректировать последствия изменений концентрации мио-инозитола и оксида азота. Ацетил-L-карнитин улучшает регенерацию нервных волокон и нивелирует симптомы, особенно боль, у пациентов с манифестной формой ДН. Важную роль в лечении ДН играют препараты альфа-липовоевой кислоты (АЛК). В экспериментальных исследованиях было показано, что АЛК нормализует активность натрий-калиевой АТФазы. Наблюдения за ретинальными клетками продемонстрировали, что вследствие активации натрий-ка-



лиевой АТФазы улучшается захват мио-инозитола периферическими нервными волокнами благодаря влиянию на Na^+ /мио-инозитол-транспортер. АЛК влияет на утилизацию глюкозы, дополнительно активируя полиоловый путь, а также участвует в регуляции цикла Кребса. Эти свойства АЛК, равно как и ее способность увеличивать активность пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутарата в различных клетках, требуют дополнительного изучения.

АЛК увеличивает уровень глутатиона, который ниже у пациентов с СД по сравнению с людьми без нарушения метаболизма углеводов. Глутатион – один из важнейших эндогенных антиоксидантов, вместе с липоевой кислотой он играет основную роль в окислительно-восстановительных реакциях повреждения клетки. АЛК способна поглощать свободные липидные радикалы в периферической нервной ткани, таким образом препятствуя образованию активных форм кислорода. Увеличение концентрации глюкозы способствует образованию конечных продуктов повышенного гликозилирования. Этот процесс получил название аутооксидативного гликозилирования. Он считается одной из основных причин повышения содержания активных форм кислорода и угнетения антиоксидантных систем. Кроме того, повышение уровня фруктозы, образующейся за счет активации полиолового пути, приводит к образованию предшественников конечных продуктов повышенного гликозилирования. Уникальность АЛК как антиоксиданта обусловлена ее способностью:

- напрямую элиминировать свободные радикалы;
- участвовать в регенерации эндогенных антиоксидантов (глутатион, витамины Е и С);
- угнетать образование свободных радикалов благодаря металлохелатной активности.

АЛК обладает еще одним дополнительным свойством: она стимулирует образование фактора роста нервной ткани и способст-

вует регенерации нервных волокон. Исследование влияния АЛК на двигательные и чувствительные нервные волокна, подвергающиеся оксидативному стрессу, является на сегодняшний день первоочередной задачей. Известно, что АЛК положительно влияет на двигательные волокна и защищает периферические чувствительные волокна от ишемии.

Естественная форма АЛК состоит из R-изомера, а ее синтетическая форма представляет собой рацемическую смесь двух изомеров: R- и S-формы. R-форма участвует в утилизации глюкозы, S-форма обладает лучшим аффинитетом к глутатион-редуктазе. Таким образом, АЛК оказывает влияние сразу на несколько патогенетических механизмов формирования ДН. В 1990-х гг. проведены основополагающие исследования эффективности и безопасности АЛК в лечении ДН в соответствии с требованиями доказательной медицины. В первом крупном исследовании – ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), проведенном в Германии, – оценивалась эффективность и безопасность трех различных доз АЛК. Исследование включало 328 больных СД 2 типа. Пациенты получали внутривенно 1200 мг, 600 мг, 100 мг АЛК или плацебо в течение трех недель. Снижение выраженности клинических симптомов на 30% и более наблюдалось у 71% пациентов, получавших 1200 мг АЛК в сутки; у 82% больных, получавших 600 мг АЛК в сутки; у 65% участников, получавших 100 мг АЛК в сутки; у 58%, получавших плацебо. В исследовании ALADIN II анализировались результаты лечения 65 пациентов, получавших таблетированную форму АЛК в дозе 600 мг/день или 1200 мг/день или плацебо в течение более двух лет. Результаты исследования продемонстрировали убедительные доказательства клинического улучшения у больных нейропатией. Для определения степени выраженности ДН применялась общая шкала симптомов TSS (Total Symptom Score), позволявшая оценить ин-

тенсивность и частоту основных проявлений нейропатии (стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии) в течение последних 24 часов. На основании этих результатов был разработан дизайн исследования ALADIN III, в ходе которого проверялась гипотеза об эффективности короткого курса внутривенного введения АЛК с последующим длительным пероральным приемом препарата для лечения ДН [2]. Пациенты получали 600 или 1200 мг АЛК в день в течение трех недель с последующим приемом таблетированной формы 1800 мг/день в течение шести месяцев. Результаты исследования продемонстрировали устойчивую тенденцию к уменьшению болевого синдрома, но не достигли статистической достоверности.

Исследование ORPIL (Oral Pilot), в котором пациенты с СД 2 типа получали АЛК в дозе 1800 мг/день, показало достоверное улучшение эндоневральной функции после трех недель лечения [3].

Благодаря рандомизированному двойному слепому плацебоконтролируемому исследованию SYDNEY (Symptomatic Diabetic NEuropathY Trial), проведенному в России, было доказано влияние АЛК на сенсорные симптомы ДН. В исследовании участвовали пациенты с компенсированным диабетом, осложненным сенсомоторной нейропатией, которые получали внутривенно 600 мг АЛК или плацебо пять дней в неделю (всего 14 вливаний) [4]. После лечения наблюдался значимый регресс симптомов по шкале TSS: общая сумма баллов уменьшилась на 5,7 пунктов в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо (на 1,8 пунктов; $p < 0,001$). Помимо быстрого уменьшения выраженности сенсорных симптомов наблюдалась редукция процессов дегенерации нервных волокон. Проанализировав результаты проведенных исследований, авторы пришли к выводу, что АЛК может успешно использоваться для лечения нарушений чувствительности при ДН.

Еще одним осложнением диабета, в отношении лечения которого

Эндокринология



изучалась эффективность АЛК, является кардиоваскулярная автономная нейропатия (обнаруживается как минимум у 25% пациентов, страдающих СД). Эта форма ДН характеризуется нарушением variability сердечного ритма и ассоциирована с повышением риска смерти пациентов с диабетом. В этой связи интерес представляет исследование DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie), в ходе которого проводилась оценка эффективности четырехмесячного курса АЛК по 800 мг/день на кардиоваскулярную автономную нейропатию. По окончании исследования было показано улучшение показателей variability сердечного ритма на фоне терапии АЛК по сравнению с плацебо. Таким образом, получены доказательства преимущества длительного курса пероральных форм АЛК для лечения диабетической сенсомоторной нейропатии (600–1800 мг/день) и кардиальной автономной нейропатии (800 мг/день). Кроме того, была оценена эффективность комбинированного курса АЛК (600 мг/день внутривенно в течение 10 дней с последующим приемом таблетированной формы препарата – 600 мг/день в течение 50 дней) у пациентов с различными формами автономной нейропатии [5]. Авторы отмечали регресс симптомов диабетической энтеропатии, уменьшение жалоб на головокружение/неустойчивость в вертикальном положении, улучшение сексуальной функции. В контрольной группе не наблюдалось изменений интенсивности симптомов со стороны вегетативной нервной системы. Результаты исследования позволили сделать вывод, что АЛК эффективна в лечении различных форм диабетической автономной нейропатии.

В 2004 г. были опубликованы данные метаанализа, базирующегося на четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), суммарно включающих свыше 1000 больных. Метаанализ убедительно показал, что уже после 3 недель внутривен-

ного введения АЛК в дозе 600 мг положительный эффект наблюдался более чем у 50% больных [6]. Улучшение отмечалось в отношении как нейропатических симптомов, так и неврологического дефицита. Это весьма обнадеживающие данные, поскольку неврологический дефицит является главным фактором риска развития ульцерации стоп.

Ежедневный пероральный прием АЛК в дозе 600 мг показал оптимальное соотношение безопасности/эффективности (клиническое исследование SYDNEY 2) [7]. При приеме препарата в суточной дозе 1200 мг умеренная тошнота возникала у 21% пациентов, что оказалось выше, чем в клинических исследованиях ALADIN I (у 15% больных) и ALADIN II (в 7% случаев), в которых применялась такая же доза АЛК. Таким образом, постмаркетинговые наблюдения подтвердили высокий профиль безопасности АЛК [8]. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, осложненным ДН, путем внутривенного введения АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения препарата в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней, в дальнейшем применяют таблетированные формы АЛК.

У российских клиницистов накоплен богатый опыт использования АЛК при ДН. Следует отметить, что в настоящее время в России доступны отечественные и зарубежные инъекционные и таблетированные препараты АЛК. Тем не менее на выбор оптимального средства терапии влияют не только медицинские, но и экономические факторы. Высокая стоимость лечения, как правило, не обеспечивает достаточной комплаентности пациентов: немногие больные согласятся длительно принимать дорогостоящий препарат, эффект от лечения которым не наступает мгновенно (курс лечения в среднем составляет 3 месяца и более). Эта проблема может быть решена благодаря препаратам-генерикам. Доказано, что препарат Октоли-

пен биоэквивалентен оригинальному препарату АЛК. При этом Октолипен, выпускаемый по европейским стандартам качества, доступен большинству пациентов, поскольку стоимость его значительно ниже по сравнению с оригинальным препаратом. Таким образом, большее число больных может получить эффективное патогенетическое лечение ДН.

Высокий уровень приверженности лечению – один из ключевых моментов в лечении ДН, так как от длительности проводимого курса терапии во многом зависит ее эффект и, как следствие, качество жизни больного. В рамках последнего, самого продолжительного контролируемого исследования NATHAN-1 с участием больных ДН было доказано, что АЛК в дозе 600 мг/сутки, принимаемая в течение 4 лет, способна клинически значимо снизить нейропатический дефицит [6].

Отдельного внимания заслуживает симптоматическое лечение, в основном направленное на коррекцию болевого синдрома, сопутствующего сенсорной нейропатии. Подходы к лечению нейропатической боли в настоящее время достаточно хорошо разработаны. Как правило, последовательно или одновременно используют антиконвульсанты (прегабалин, габапентин, окскарбазепин, карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты) и антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия – дулоксетин, венлафаксин). Перечисленные препараты не оказывают влияния на механизмы развития ДН, но эффективны для купирования отдельных клинических проявлений заболевания.

Таким образом, генерические препараты АЛК, среди которых особое место занимает Октолипен, выпускаемый в соответствии с европейскими стандартами качества, эффективны, безопасны и обеспечивают высокий уровень приверженности больных лечению ДН, поскольку стоимость этих препаратов значительно ниже, а эффект сопоставим с таковым оригинального препарата. ❀

эндокринология

Жить — значит чувствовать

Октолипен®
Тиоктовая кислота

**Физиологический антиоксидант
для патогенетического лечения
нейропатии**



Восстанавливает функцию нерва
Уменьшает симптомы
неврологического дефицита

РУ. ЛСР — 022211/07
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»



РУ. ЛСР — 001808/08
ОАО «Фармстандарт-УфаБИТА»

phs Фармстандарт

www.pharmstd.ru ОАО «Фармстандарт», 141700, г. Долгопрудный, МО, Лихачёвский пр-д, д.5Б, тел./факс: +7(495) 970 00 30/32



Антиоксидантный эффект гликозаминогликанов в профилактике осложнений сахарного диабета

Д. м. н., проф. А.А. НЕЛАЕВА, Н.П. ИВАНОВА,
к. м. н. Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, к. м. н. Ю.В. ХАСАНОВА

В статье обосновывается необходимость патогенетической терапии ранних осложнений сахарного диабета. На примере сулодексида описан механизм действия гепариноидов, показано, что благодаря антикоагулянтному, антитромботическому, фибринолитическому и ангиопротективному действию препарат эффективен в терапии диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии. Приведены результаты исследования антиоксидантных свойств препарата Вessel Дуэ Ф (сулодексид) и его влияния на структурную активность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии (ДН). Доказано, что сулодексид обладает выраженным антиоксидантным действием, высокоэффективен у пациентов с нормо- и микроальбуминурией, что позволяет рекомендовать препарат для лечения ДН на начальных стадиях.

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из ранних тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), приводящих к формированию почечной недостаточности. В настоящее время детально изучается ее патогенез. Достоверным доклиническим критерием повреждения клубочково-

го аппарата почки при СД является микроальбуминурия (МАУ) – высокоселективная экскреция с мочой низкомолекулярного белка альбумина. Факторами риска развития МАУ у больных СД 2 типа являются избыток продуктов гликозилирования, инсулинорезистентность, артериальная

гипертензия, дислипидемия, повреждающее действие адипокинов, продуцируемых при абдоминальном ожирении [1]. При СД 2 типа МАУ является ранним маркером не только ДН, но и эндотелиальной дисфункции в целом: доказано, что при СД 2 типа рост МАУ коррелирует с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью [2].

Структура почечного фильтра включает три слоя: эндотелий капилляров, клетки висцерального (внутреннего) листка боуменовой капсулы (подоциты) и базальную мембрану, общую для эндотелиальных клеток и для подоцитов. В настоящее время доказано, что три классических слоя дополняет эндотелиальный поверхностный слой – слой гликокаликса и белков плазмы крови [3]. Отрицательный заряд базальной мембраны определяется наличием в ней отрицательно заряженных гликозаминогликанов (ГАГ). Формирующийся зарядоселективный барьер огра-



ничивает проникновение отрицательно заряженных молекул, в том числе альбумина. Гипергликемия вызывает нарушение структуры базальных мембран клубочков почек, что сопровождается снижением синтеза ГАГ. Это приводит к потере базальной мембраной зарядоселективности, вследствие чего молекулы альбумина проникают через почечный фильтр. Повреждение гломерулярного эндотелия и гликокаликса является первым звеном в ряду патологических процессов, приводящих к МАУ и протеинурии. Наличие белка в клубочковом фильтрате токсично для тубулярного эпителия, поскольку вызывает цитокин-опосредованное тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, способствуя прогрессированию нефропатии [4].

Одним из важных механизмов патогенеза диабетических осложнений при СД является повышение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате могут усугубляться характерные для СД структурно-функциональные изменения мембран тромбоцитов, что вторично ведет к активации коагуляционного и тромбоцитарного компонентов гемостаза и по принципу обратной связи увеличивает степень вызываемых дефицитом инсулина нарушений [5]. В этой связи средства, уменьшающие перекисидацию липидов, могут оказаться полезными как в терапии СД, так и в профилактике его осложнений. А.А. Спасов и соавт. провели исследование, целью которых явилось изучение антиоксидантных свойств основных пероральных сахароснижающих препаратов [6].

С учетом современных представлений о механизмах развития ДН актуальной и патогенетически обоснованной представляется многокомпонентная терапия, одним из направлений которой является коррекция дисфункции эндотелия, а также структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны почечных клубочков с восстановлением содержа-

ния в ней ГАГ [7]. ГАГ не только создают анионный заряд, но и восстанавливают цитоархитектонику подоцитов, снижают активность протеаз, обладают антикоагулянтной и тромбогенной активностью [4]. Нормализация содержания ГАГ возможна благодаря гепариноидам – препаратам, способным восстанавливать структуру и функцию сосудистого эндотелия и субэндотелиальных образований, поддерживать отрицательный заряд базальной мембраны, тромборезистентность эндотелия и в умеренной степени активировать фибринолиз. Благодаря этим свойствам возрастает антитромботический потенциал сосудистой стенки, повышается ее резистентность к различным повреждающим действиям – от нитрозирующего стресса до гиперлипидемии и гипергомоцистеинемии [5].

Одним из гепариноидов, восстанавливающих зарядоселективность базальной мембраны, является сулодексид (препарат Вессел Дуэ Ф, «Альфа Вассерманн», Италия). Действующее вещество препарата представляет собой смесь отрицательно заряженных гликозаминогликанов – 80% гепариноида (быстро движущаяся фракция) и 20% дерматан сульфата – и обладает широким спектром биологической активности [7].

Препарат неоднократно изучался в ряде исследований. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Di.N.A.S. (Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide) изучалась эффективность различных доз сулодексида у пациентов с СД 1 и 2 типов, получавших сопутствующую терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Использовались три дозировки сулодексида (50, 100 и 200 мг/день) в течение 4 месяцев с последующим после отмены препарата периодом наблюдения той же длительности. Снижение уровня альбуминурии на фоне применения сулодексида в дозе 200 мг/день у 60% больных привело к уменьшению экскреции альбумина

С учетом современных представлений о механизмах развития диабетической нефропатии актуальной и патогенетически обоснованной представляется многокомпонентная терапия, одним из направлений которой является коррекция дисфункции эндотелия, а также структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны почечных клубочков с восстановлением содержания в ней гликозаминогликанов.

с мочой более чем на 50%. Это позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование ДН.

В исследовании 2005 г. было установлено, что эффект от терапии сулодексидом сохранялся в течение двух и более месяцев после отмены препарата [4].

Сулодексид удобен в применении: наличие пероральных форм и длительный эффект препарата дают возможность назначать его в виде двух курсов терапии в год. Результаты исследования И.В. Семеновской и соавт. (2010) показали: сулодексид не влияет на свертывающую систему крови, что не требует ее контроля во время лечения. В данном исследовании также было показано антитромботическое и профибринолитическое действие препарата. Снижение уровня фибриногена обеспечивает дополнительный благоприятный гемодинамический эффект, улучшая реологические свойства крови [7].

Благодаря различным механизмам действия сулодексида антикоагуляционного и неантикоагуляционного характера, препарат может успешно применяться при длительных курсах лечения больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.



Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я подгруппа (контроль), n = 40	Пациенты с СД 1 типа		
		2-я подгруппа (нормоальбуминурия), n = 40	3-я подгруппа (микроальбуминурия), n = 40	4-я подгруппа (макроальбуминурия), n = 40
Пол, муж./жен.	8/32	10/30	14/26	11/29
Возраст, лет	28,2 ± 0,45	26,1 ± 0,51	28,0 ± 0,48	28,8 ± 0,44
Стаж СД, лет	–	4,7 ± 0,41	5,3 ± 0,36	5,8 ± 0,35
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	–	12,3 ± 0,11	34,1 ± 3,47	228,9 ± 3,07

n – число пациентов в подгруппе, СД – сахарный диабет.

Проведено большое количество двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности сулодексида у больных с диабетической нефропатией [8]. Целью исследований являлась проверка гипотезы о снижении частоты сосудистых осложнений у больных, получавших сулодексид, по сравнению с плацебо. Препарат применяли парентерально (в виде внутримышечных инъекций) в течение 20 дней, затем перорально – 70 дней. Эффективность применения сулодексида подтверждена результатами всех проведенных исследований, причем различия были статистически достоверными. Основным критерием оценки

являлась динамика такого показателя, как расстояние безболевого ходьбы, и клинических симптомов. Терапия сулодексидом способствовала снижению интенсивности ночных болей, судорог, парестезий (жжение, чувство холода) в нижних конечностях [8]. Благодаря особенностям механизма действия сулодексид нашел применение в офтальмологии. Ряд авторов проводили исследования эффективности сулодексида на различных стадиях диабетической ретинопатии (ДР) [9–12]. Доказано, что его назначение позволяет уменьшить микрососудистые нарушения у больных с изменениями глазного дна. У пациентов

с непролиферативной и препролиферативной ДР сулодексид в сочетании с лазерной коагуляцией оказывает стойкий положительный эффект.

Терапевтическая эффективность сулодексида обусловила возможность его включения в лечение ДН на стадии МАУ в сочетании с антигипергликемической терапией и применением ИАПФ [13]. Если антикоагулянтное, антитромботическое, фибринолитическое и ангиопротективное действие препарата имеет солидную доказательную базу, то антиоксидантный эффект сулодексида изучен недостаточно. С целью изучения антиоксидантных свойств сулодексида

Таблица 2. Состояние процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, содержание основных фракций фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных СД 1 типа с нормоальбуминурией (НАУ), M ± t

Показатели	Больные СД 1 типа с НАУ			
	Терапия без сулодексида, n = 20		Терапия с сулодексидом, n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/л	26,84 ± 1,10	24,30 ± 1,03	26,92 ± 1,05	19,71 ± 1,01*
ШО, усл. ед. фл.	11,35 ± 0,18	9,72 ± 0,11*	11,46 ± 0,18	8,04 ± 0,16*
СОД, усл. ед. торм./мг белка	3,27 ± 0,12	2,82 ± 0,10*	3,25 ± 0,10	2,64 ± 0,12*
ЛФХ, ммоль/л	0,012 ± 0,001	0,011 ± 0,002	0,013 ± 0,001	0,009 ± 0,001*
ФХ, ммоль/л	0,055 ± 0,001	0,056 ± 0,001	0,055 ± 0,001	0,059 ± 0,001*
ФЭА, ммоль/л	0,034 ± 0,001	0,035 ± 0,003	0,034 ± 0,001	0,039 ± 0,002*

* Достоверно в сравнении с показателями до лечения (p < 0,05).

n – число пациентов, ПОЛ – перекисное окисление липидов, НАУ – нормоальбуминурия, ДК – диеновые конъюгаты, СОД – супероксиддисмутаза, ШО – шиффовы основания, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин.



Таблица 3. Состояние процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, содержание основных фракций фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных СД 1 типа с микроальбуминурией (МАУ), $M \pm t$

Показатели	Больные СД 1 типа с МАУ			
	Терапия без сулодексида, n = 20		Терапия с сулодексидом, n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/л	30,45 ± 0,98	25,17 ± 1,03	31,30 ± 0,96	23,17 ± 1,02*
ШО, усл. ед. фл.	10,24 ± 0,17	10,17 ± 0,14	10,29 ± 0,20	9,66 ± 0,18*
СОД, усл. ед. торм./мг белка	2,94 ± 0,15	2,45 ± 0,12*	2,95 ± 0,12	2,26 ± 0,14*
ЛФХ, ммоль/л	0,017 ± 0,001	0,014 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,010 ± 0,001*
ФХ, ммоль/л	0,049 ± 0,001	0,050 ± 0,001	0,048 ± 0,001	0,052 ± 0,001*
ФЭА, ммоль/л	0,028 ± 0,001	0,030 ± 0,003	0,029 ± 0,001	0,034 ± 0,002*

* Достоверно в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$).

n – число пациентов, ПОЛ – перекисное окисление липидов, МАУ – микроальбуминурия, ДК – диеновые конъюгаты, СОД – супероксиддисмутаза, ШО – шиффовы основания, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин.

и его влияния на структурную активность тромбоцитов у пациентов с СД 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии авторами проведено обследование 120 больных с субкомпенсированным СД с различными стадиями ДН (основная группа) и 40 человек без нарушений углеводного обмена (группа сравнения). В основной группе были выделены следующие подгруппы (по 40 пациентов в каждой): 1-я – контрольная подгруппа, 2-я – больные СД 1 типа с нормоальбуминурией, 3-я – больные с микроальбуминурией, 4-я – с макроальбуминурией (табл. 1). Во 2, 3 и 4-й подгруппах 50% пациентов получали лечение без сулодексида.

Средний уровень HbA1c у больных СД составил $7,26 \pm 0,06\%$. Все пациенты получали человеческие инсулины или их аналоги фирм «НовоНордиск» и «Эли Лилли» (средняя суточная доза – $38 \pm 0,9$ ЕД) и препараты ИАПФ.

Лечение проводилось амбулаторно, препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид) назначался по 1 капсуле, содержащей 250 липасемических единиц (ЛЕ) сулодексида, 2 раза в день между приемами пищи в течение 45 дней.

Больным проводилось клиническое и биохимическое обследова-

ние, включающее определение уровня HbA1c методом боратного аффинного анализа при помощи анализатора Nycocard Reader II, тест на микроальбуминурию с применением тест-полосок для мочи Micral-Test («Берингер Маннхайм», Германия). Выделение тромбоцитов проводилось по методу К.В. Чурина и соавт. (1991). Диеновые конъюгаты (ДК) определяли по методу И.Д. Стальной (1977), шиффовы основания (ШО) – по методу Ф.З. Меерсона и соавт. (1979), уровень супероксиддисмутазы (СОД) – по методу В.Н. Чумакова и Л.Ф. Осинской (1977). Определение содержания фосфолипидов в мембранах тромбоцитов проводили методом тонкослойной хроматографии (А.Э. Шталь (1965); В.И. Крылов (1975); В.И. Колб и соавт. (1982)). Результаты были обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SPSS. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера – Стьюдента; достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$.

У больных СД 1 типа с нормоальбуминурией наблюдался высокий уровень ДК по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена ($26,87 \pm 0,68$ и $18,78 \pm 0,64$

соответственно; $p < 0,05$). Аналогичная картина имела место при сравнении уровня ШО ($11,38 \pm 0,15$ и $7,48 \pm 0,14$ соответственно; $p < 0,05$). С развитием ДН наблюдается прогрессивное накопление ДК, максимально в стадии макроальбуминурии, наряду со снижением ШО, расцениваемое как снижение резистентности мембран к окислительному стрессу (табл. 2–4).

Результаты исследования показали, что терапия с применением сулодексида у больных СД 1 типа с нормоальбуминурией приводит к значительному снижению содержания первичных (ДК) и конечных (ШО)

NB

Одним из гепариноидов, восстанавливающих зарядоселективность базальной мембраны, является сулодексид (препарат Вессел Дуэ Ф, «Альфа Вассерманн», Италия). Действующее вещество препарата представляет собой смесь отрицательно заряженных гликозаминогликанов – 80% гепариноида (быстродействующая фракция) и 20% дерматан сульфата – и обладает широким спектром биологической активности.



Таблица 4. Состояние процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, содержание основных фракций фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных СД 1 типа с макроальбуминурией, $M \pm t$

Показатели	Больные СД 1 типа с макроальбуминурией			
	Терапия без сулодексида, n = 20		Терапия с сулодексидом, n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/л	35,05 ± 1,02	32,11 ± 1,04*	35,03 ± 1,10	30,13 ± 1,02*
ШО, усл. ед. фл.	9,54 ± 0,33	9,12 ± 0,30	9,67 ± 0,29	8,96 ± 0,41
СОД, усл. ед. торм./ мг белка	2,24 ± 0,11	2,45 ± 0,14	2,20 ± 0,12	2,47 ± 0,11
ЛФХ, ммоль/л	0,022 ± 0,001	0,021 ± 0,002	0,023 ± 0,001	0,020 ± 0,001
ФХ, ммоль/л	0,040 ± 0,001	0,042 ± 0,001	0,042 ± 0,001	0,048 ± 0,001*
ФЭА, ммоль/л	0,024 ± 0,001	0,033 ± 0,003*	0,024 ± 0,001	0,034 ± 0,003*

* Достоверно в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$).

n – число пациентов, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ДК – диеновые конъюгаты, СОД – супероксиддисмутаза, ШО – шиффовы основания, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин.

Результаты исследования показали высокую эффективность сулодексида (Вессел Дуэ Ф) у больных СД 1 типа с нормо- и микроальбуминурией, свидетельствующую о том, что препарат обладает антиоксидантным действием на начальных стадиях диабетической нефропатии.

продуктов ПОЛ в мембранах тромбоцитов. В подгруппе больных СД 1 типа с НАУ, получавших терапию без сулодексида, не выявлено значимой динамики содержания ДК. На фоне терапии сулодексидом статистически достоверно снижается активность СОД (до $2,64 \pm 0,12$ усл. ед. торм./мг белка по сравнению с $2,82 \pm 0,10$ усл. ед. торм./мг белка при терапии без сулодексида), что, вероятно, отражает снижение потребности мембран в антирадикальной защите вследствие уменьшения содержания липоперекисей. Однако активность СОД не достигает показателей группы сравнения (здоровых лиц). В мембранах тромбоцитов у больных СД 1 типа с нормоальбумину-

рией, принимавших сулодексид, достоверно снижается содержание ЛФХ и повышается содержание ФХ ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, терапия с применением сулодексида приводит к значимому улучшению липидной структуры мембран тромбоцитов в виде повышения уровня легкоокисляемых фракций фосфолипидов и снижения содержания их трудноокисляемых фракций.

Изменения при назначении сулодексида в подгруппе пациентов СД 1 типа с микроальбуминурией носят тот же характер, что и в подгруппе с нормоальбуминурией: достоверно снижается активность СОД, происходит увеличение ФХ, ФЭА. На фоне применения сулодексида отмечен положительный эффект в отношении структурно-функциональной организации клеточных мембран тромбоцитов. Особенно отчетливо это действие препарата наблюдается в 3-й подгруппе больных (табл. 3).

У больных СД 1 типа при появлении протеинурии на фоне применения сулодексида незначительно снижалось содержание ДК, а уровень ШО оставался практически без изменений. Авторы получили недостоверное повышение активности СОД. Снижение агрессивной фракции ЛФХ было недостоверным, в то время как уровень

фосфотидилхолинов повышался достоверно ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таким образом, препарат сулодексид оказывает ингибирующее воздействие на начальные этапы ПОЛ при одновременном накоплении конечных продуктов. Ограничение процессов ПОЛ при использовании сулодексида сопровождается повышением активности СОД. Препарат оказывает положительное влияние на структурно-функциональную организацию мембран тромбоцитов в виде повышения уровней ФХ и ФЭА и снижения количества ЛФХ.

Результаты исследования показали высокую эффективность сулодексида у больных СД 1 типа с нормо- и микроальбуминурией, свидетельствующую о том, что препарат обладает антиоксидантным действием на начальных стадиях ДН. У больных с макроальбуминурией эффект применения сулодексида был менее выраженным, что, предположительно, требует более длительного приема препарата или предшествующего применения его парентеральных форм. Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) является препаратом выбора в патогенетической терапии ДН на стадии МАУ, поскольку влияет на несколько звеньев патогенеза этого диабетического осложнения. 🌐

Вессел Дуэ Ф

ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ



Патогенетическое лечение сосудистых осложнений сахарного диабета

- **Диабетическая нефропатия**
- **Диабетическая ретинопатия**
- **Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы**

За счет комплексной патогенетической защиты сосудистой стенки и нормализации системы гемостаза

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (сулодексид). Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Каждая ампула (2 мл) содержит: Сулодексид 600 ЛЕ (липопротеинлипазная единица). Каждая капсула для приема внутрь содержит: Сулодексид 250 ЛЕ. Показания к применению: ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флеботении, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарининдуцированной тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет ее. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексидса с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. Противопоказания: гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). Способ применения и дозы. Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно, предварительно растворенного в 150-200 мл физиологического раствора, в течение 15-20 дней. Затем, в течение 30-40 дней, препарат назначают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день между приемами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента, по усмотрению врача режим дозирования может быть изменен. Побочное действие: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь различной локализации, боль, жжение, гематома в месте инъекции. Симптомы передозировки - кровоточивость или кровотечения. Значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими лекарственными препаратами не установлено. При применении сулодексидса не рекомендуется одновременно использовать препараты, влияющие на систему гемостаза в качестве антикоагулянтов (прямых и непрямых) и антиагрегантов. При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Препарат увеличивает показатель активированного частичного тромбопластинового времени приблизительно в полтора раза. На способность вождения автомобиля и управления механизмами препарат не влияет. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфа Вассерманн». Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ALFA WASSERMANN

ООО «Альфа Вассерманн»
115114 Россия, Москва, Дербеневская наб, д.11, к А, сектор 2, офис 74
Тел: 7-495-913-68-39

AW-RU-VES-79 (12/11)



¹ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

² ГКБ № 67,
Москва

³ НИИ фармации,
Москва

⁴ Научный центр
биомедицинских
технологий
РАМН, филиал
клинической
фармакологии

Возможности использования витамино-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет в комплексной терапии диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА^{1,2}, д. м. н., проф. Е.В. ШИХ^{1,4},
К.О. ГАЛСТЯН², к. м. н. Э.Р. ХАСАНОВА²,
д. ф. н., проф. Г.В. РАМЕНСКАЯ³

Целью настоящей работы явилось изучение показателей основных видов чувствительности на стопах, изучение содержания уровня витаминов С, Е, В₁, В₆ в плазме крови на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в возрасте от 45 до 75 лет. У всех пациентов выявлена диабетическая полинейропатия нижних конечностей. После рандомизации группы пациентов с учетом возраста, стажа диабета, наличия осложнений и степени их выраженности не имели достоверных различий. Обследование больных проводилось до назначения препарата АЛФАВИТ Диабет и через 8 недель непрерывной терапии указанным препаратом. Неврологическое обследование нижних конечностей проводилось с помощью количественных тестов. Болевой синдром по аналоговой шкале (ВАШ) наблюдался у 100% больных. За время наблюдения уменьшилась выраженность болевого синдрома по сравнению с контрольной группой ($p < 0,44$).

В результате приема препарата АЛФАВИТ Диабет отмечена тенденция к уменьшению интенсивности болевого синдрома.

Таким образом, полученные результаты неврологического осмотра свидетельствуют о достоверном улучшении различных видов чувствительности (болевого, тактильной, температурной, вибрационной) и показателей сухожильных рефлексов нижних конечностей у пациентов на фоне приема препарата АЛФАВИТ Диабет ($p < 0,05$). Применение в составе стандартной комплексной терапии пациентов с СД 2 типа витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет приводит к статистически значимому повышению содержания уровня витаминов С, Е, В₁, В₆ в плазме крови пациентов с СД 2 типа ($p < 0,05$).

Сахарный диабет (СД) является острой медико-социальной проблемой, так как приводит к ранней инвалидизации больных и высокой летальности, что обусловлено развитием его осложнений.

Микроангиопатия – это диффузный процесс поражения мелких сосудов (капилляров, артериол и венул), развивающийся при СД во всех тканях и органах, с преимущественным поражением сосудов сетчатки и почечной ткани, приводящий к ретинопатии и нефропатии. Известно, что диабетическая ретинопатия является причиной слепоты, а нефропатия приводит к развитию хронической почечной недостаточности.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – это поражение периферического отдела соматической и вегетативной нервной системы, связанное с СД. Язвенные дефекты стоп у больных сахарным диабетом, развивающиеся вследствие ДПН, и поражения сосудистого русла также представляют медицинскую и социально-экономическую проблему в связи с высокой частотой ампутаций нижних конечностей, летальностью и большими финансовыми затра-



тами на лечение и реабилитацию больных.

Ключевую роль в патогенезе всех осложнений СД играет хроническая гипергликемия. Крупные проспективные исследования – DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) – доказали взаимосвязь между гипергликемией и развитием всех осложнений СД [1–3]. В частности, хроническая гипергликемия изменяет нормальный метаболизм в нервной ткани, что приводит к функциональным и структурным нарушениям. Именно поэтому главным в профилактике развития осложнений у больных СД является поддержание целевых значений уровня глюкозы, а также холестерина и артериального давления:

- уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c < 7%;
- артериальное давление < 130/80 мм рт. ст.;
- холестерин сыворотки < 4,5 ммоль/л;
- холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) < 2,6 ммоль/л.

Здесь следует вспомнить об исследовании EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), которое позволило выдвинуть гипотезу о наличии «метаболической памяти» [2, 3]. Чем раньше достигнут и длительнее сохраняется удовлетворительный контроль гликемии, тем меньше шанс возникновения и прогрессирования осложнений, включая ДПН. Кроме этого, обоснована необходимость включения в комплексную терапию других препаратов, способствующих восстановлению нарушенных клеточных функций.

Диагноз ДПН основывается на тщательно собранном анамнезе и клиническом неврологическом обследовании. Основные симптомы ДПН – «бегание мурашек» по голеням и стопам, ощущение жжения в подошвах, ночные судороги в икроножных мышцах. При неврологическом обследовании выявляются ослабление (отсутствие)

сухожильных рефлексов, нарушение всех видов чувствительности по типу «носков» и «гольфов», снижение вибрационной чувствительности. Болевой синдром при ДПН встречается у 25–30% больных, у остальных пациентов наблюдаются безболевые формы нейропатии. Нередко болевой синдром трансформируется в безболевою форму нейропатии, что, как правило, сопровождается грубым неврологическим дефицитом и структурными изменениями в периферических нервах. Чем раньше удастся выявить признаки ДПН и начать лечение, тем эффективнее терапия и лучше прогноз.

В настоящее время наряду с достижением нормогликемии применяется патогенетическая терапия

ДПН – нейротропные витамины и препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Роль окислительного стресса в патогенезе СД и его осложнений доказана многочисленными клиническими исследованиями [4]. Альфа-липоевая кислота, являясь антиоксидантом, воздействует непосредственно на патогенетический механизм ДПН и влияет на различные факторы обмена веществ при диабете. Доказано, что альфа-липоевая кислота улучшает процессы утилизации углеводов, участвуя в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот в тканях; нормализует энергетический метаболизм и аксональный транспорт; связывает свободные радикалы, уменьшая воздействие окислительного

Таблица 1. Состав витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

Энергия + Таблетка № 1 (белая)			Антиоксиданты + Таблетка № 2 (голубая)			Хром + Таблетка № 3 (розовая)		
Витамины		%	Витамины		%	Витамины		%
В ₁	4 мг	230	Е	30 мг	200	Биотин (Н)	80 мкг	140
С	50 мг	70	Никотинамид (РР)	30 мг	150	Пантотенат кальция	7 мг	140
Фолиевая кислота	250 мкг	65	В ₂	3 мг	150	В ₁₂	4 мкг	130
А	0,5 мг	50	В ₆	3 мг	150	К ₁	120 мкг	100
Минералы			С	50 мг	70	Д ₃	5 мкг	100
Железо	15 мг	100	А	0,5 мг	50	Фолиевая кислота	250 мкг	65
Медь	1 мг	100	Минералы			Минералы		
Органические кислоты			Цинк	18 мг	150	Хром	150 мкг	300
Липоевая кислота	15 мг	50	Марганец	3 мг	150	Кальций	150 мг	10
Янтарная кислота	50 мг	25	Йод	150 мкг	100			
Растительные экстракты			Селен	70 мкг	100			
Экстракт побегов черники	30 мг		Магний	40 мг	10			
			Растительные экстракты					
			Экстракт корня лопуха	30 мг				
			Экстракт корня одуванчика	30 мг				

% – процент от рекомендуемых уровней потребления пищевых и биологически активных веществ.



Таблица 2. Клиническая характеристика больных

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных, п	20	20
Средний возраст, годы	56,15 ± 7,3	56,2 ± 6,9
Пол (ж/м)	17/4	13/6
Стаж СД, годы	4,8 ± 2,5	4,75 ± 2,34
ДПН, в том числе:		
■ сенсорный тип	3	5
■ сенсомоторный тип	15	14
■ моторный тип	2	1
Сопутствующие заболевания:		
■ ИБС	8	6
■ артериальная гипертензия	17	13
■ хронический пиелонефрит	6	9
■ хронический гастрит	7	4

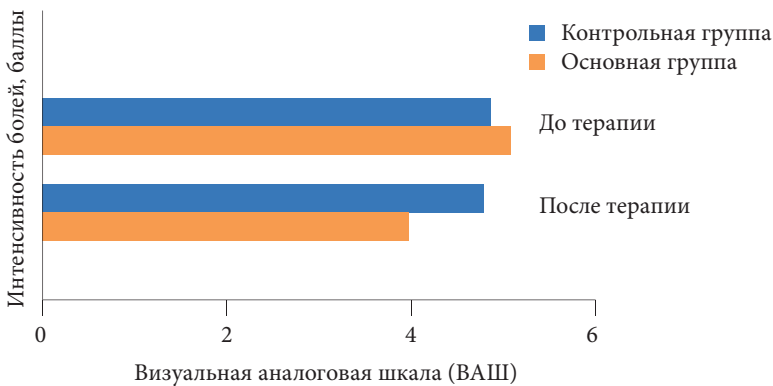


Рис. 1. Показатели интенсивности болевого синдрома у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

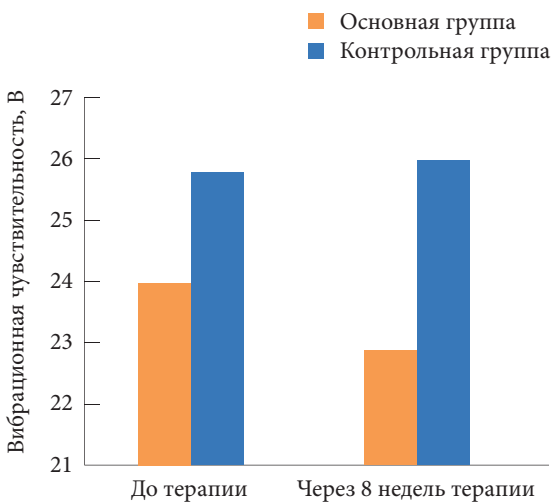


Рис. 2. Показатели вибрационной чувствительности у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

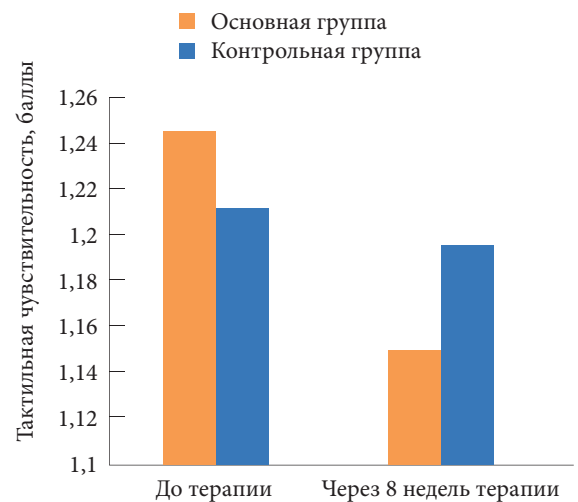


Рис. 3. Показатели тактильной чувствительности у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

стресса. Многочисленные клинические исследования (ALADIN, DEKAN) доказали, что альфа-липоевая кислота существенно улучшает симптоматику при периферической ДПН и положительно воздействует на кардиальную автономную нейропатию [5, 6].

Диета и снижение способности организма усваивать полезные вещества из пищи (как одно из последствий диабета) обуславливают повышенную потребность в минералах, таких как цинк, марганец и хром, и витаминах, особенно антиоксидантах (аскорбиновая кислота, витамины Е, А и др.), предотвращающих окислительное повреждение клеточных мембран, усиливающееся при диабете.

АЛФАВИТ Диабет – это витаминно-минеральный комплекс, состав которого специально разработан с учетом особенностей обмена веществ у людей, страдающих СД (табл. 1).

АЛФАВИТ Диабет соответствует требованиям, предъявляемым к специализированным витаминно-минеральным комплексам для больных диабетом. Учет рекомендаций ученых по отдельному и совместному приему полезных веществ позволяет повысить биодоступность компонентов и делает витаминную профилактику безопасной.

эндокринология



Витаминно-минеральный комплекс АЛФАВИТ Диабет был изучен на кафедре эндокринологии ФППОВ на базе ГКБ № 67 (Москва) профессором М.И. Балаболкиным [7] и на кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО на базе ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» (Москва) под руководством профессора А.С. Аметова [8]. Представленные данные свидетельствуют о необходимости применения антиоксидантов и микроэлементов в комплексной терапии СД, профилактике диабета и его осложнений. Исследователи отметили, что применение комплекса АЛФАВИТ Диабет восполняет недостаточность витаминов и микроэлементов, наблюдаемую у больных СД, и позволяет нормализовать состояние углеводного, липидного и других видов обмена, что способствует профилактике и снижению прогрессирования сосудистых осложнений диабета [7, 8].

Нами проведено двухмесячное открытое сравнительное проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения АЛФАВИТА Диабет у больных СД 2 типа, имеющих периферическую полинейропатию. Исследование проведено в I и II эндокринологических отделениях ГКБ № 67, являющихся клинической базой кафедры эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой профессор Н.А. Петунина), и в научном центре биомедицинских технологий РАМН (д. м. н., профессор Е.В. Ших).

Задачи исследования:

- оценить динамику показателей основных видов чувствительности на стопах;
- оценить безопасность применения АЛФАВИТА Диабет у больных СД 2 типа;
- оценить динамику показателей HbA_{1c}, уровня глюкозы крови натощак и после еды, параметра массы тела больного;
- оценить содержание уровня витаминов С, Е, В₁, В₆ в плазме крови пациентов до начала терапии и после.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 40 человек, страдающих СД 2 типа (30 женщин и 10 мужчин), в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст – $56,15 \pm 7,3$ лет). Длительность заболевания составила от 1 года до 10 лет (в среднем – $4,8 \pm 2,5$ года). У всех пациентов выявлена ДПН нижних конечностей: сенсорный тип – у 8 пациентов, моторный тип – у 3, сенсомоторный тип – у 29 пациентов. У больных исключена асимметричная форма полинейропатии и признаки макроангиопатии нижних конечностей. Из сопутствующих заболеваний отмечены артериальная гипертензия (30 больных), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (14 пациентов), хронический пиелонефрит (15 больных), хронический гастрит (11 человек). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 2. Все больные находились на пероральной сахароснижающей терапии. 30 пациентов получали монотерапию различными сахароснижающими препаратами (глибенкламид, глимепирид, метформин, ингибиторы ДПП-4), 10 больных – комбинированную терапию (препараты сульфонилмочевины + метформин или метформин + ингибиторы ДПП-4). На момент включения в исследование все больные находились в стадии компенсации углеводного обмена, а за время наблюдения коррекции сахароснижающей терапии не потребовалось.

АЛФАВИТ Диабет назначался методом случайной рандомизации 1:1, после чего больные были разделены на 2 группы: 20 пациентов (основная группа) получали АЛФАВИТ Диабет в течение 8 недель и 20 пациентов (контрольная группа) получали только сахароснижающую терапию. После рандомизации группы пациентов с учетом возраста, стажа диабета, наличия осложнений и степени их выраженности не имели достоверных различий (табл. 2).

Обследование больных проводилось до назначения препарата

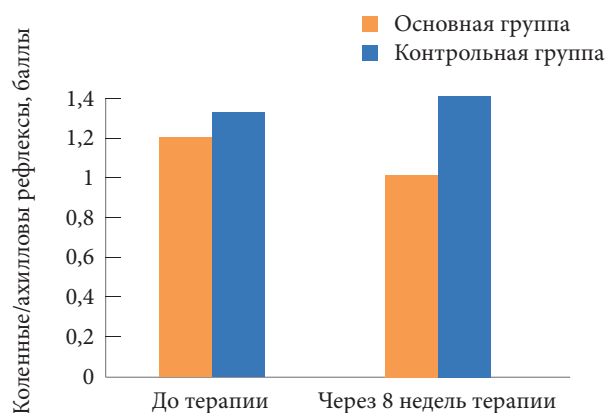


Рис. 4. Показатели рефлексов у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

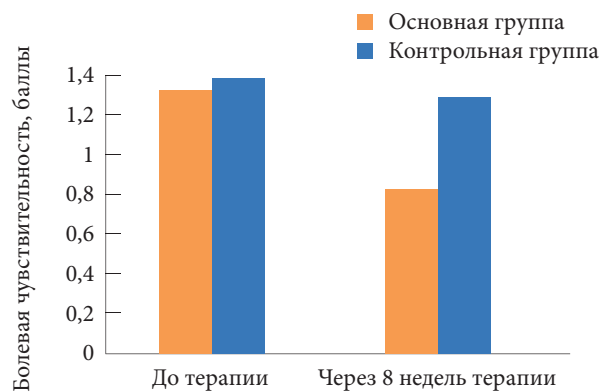


Рис. 5. Показатели болевой чувствительности у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

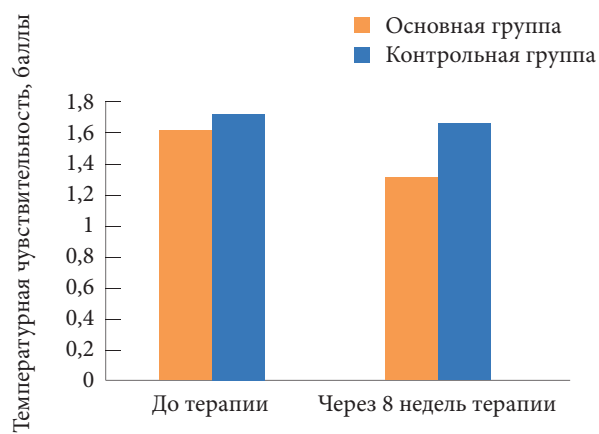


Рис. 6. Показатели температурной чувствительности у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

Таблица 3. Динамика показателей различных видов чувствительности и сухожильных рефлексов у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Визиты		Визиты	
	V 1	V 2	V 1	V 2
Вибрационная	24,3 ± 0,88	23,15 ± 0,9 p < 0,05	26,15 ± 1,9	26,3 ± 1,38 p < 0,5
Тактильная	1,25 ± 0,71	1,15 ± 0,9 p < 0,05	1,22 ± 0,9	1,20 ± 1,0 p < 0,5
Температурная	1,65 ± 1,42	1,40 ± 1,74 p < 0,05	1,7 ± 1,74	1,65 ± 1,34 p < 0,5
Болевая	1,35 ± 1,13	0,90 ± 0,67 p < 0,05	1,39 ± 0,67	1,30 ± 0,70 p < 0,5
Рефлексы	1,25 ± 0,65	1,05 ± 0,74 p < 0,01	1,35 ± 0,74	1,40 ± 0,70 p < 0,5

Таблица 4. Сравнительная динамика уровня витаминов в плазме крови пациентов с СД 2 типа на фоне стандартной терапии с применением витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет и без его применения

Виды терапии / Витамины	С	Е	В ₁	В ₆
С применением витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет	10,4 Δ %	9,8 Δ %	13,25 Δ %	13,03 Δ %
Без применения витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет	0,5 Δ %	0,81 Δ %	2,3 Δ %	-0,6 Δ %

АЛФАВИТ Диабет и через 8 недель непрерывной терапии указанным препаратом. У всех пациентов определяли показатели углеводного обмена до и после исследования: оценивали значения гликемии натощак и через 2 часа после еды, определяли уровень гликозилированного гемоглобина. Неврологическое обследование нижних конечностей проводили с помощью количественных тестов (оценка выраженности болевого синдрома, тактильной, болевой и температурной чувствительности, оценка порога вибрационной чувствительности, выраженность сухожильных рефлексов). Болевой синдром оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), представляющей собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли («боли нет»), конечная точка – мучительной, невыноси-

мой боли («нестерпимая боль»). Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует 1 баллу. Вибрационная чувствительность (ВЧ) оценивалась с помощью биотензиометра в проекции костных выступов верхушки первого пальца каждой ноги. Вибрационная чувствительность считалась ненарушенной, если пациент начинал чувствовать вибрацию при показаниях шкалы прибора, равных 7–9 В. Вибрационная чувствительность считалась умеренно нарушенной, если пациент начал ощущать вибрацию при показателях шкалы прибора 10–25 В. Вибрационная чувствительность считалась сниженной значительно, если пациент начинал ощущать вибрацию при показателях шкалы прибора, превышающих 25 В. Тактильная чувствительность (ТЧ) оценивалась с помощью 10 г монофиламент, а показатели коленных

и ахилловых рефлексов (ПР) – ударом неврологического молотка, что обозначалось в баллах (0 баллов – ТЧ и ПР сохранены, 1 балл – ослаблены, 2 балла – отсутствуют). Болевая чувствительность (БЧ) определялась специальной иглой с притупленным концом «Нейро-типс», а температурная (ТЧ) – с помощью устройства Tip-term, что также оценивалось в баллах (0 баллов – БЧ и ТЧ сохранены, отсутствие БЧ и ТЧ в пальцах стоп – 1 балл, до уровня середины стопы – 2 балла, до уровня лодыжек – 3 балла, до уровня середины голени – 4 балла, до уровня колен – 5 баллов).

Результаты и обсуждение

Болевой синдром наблюдался у 100% больных в виде чувствования, ноющих и стреляющих болей в ночное время суток. Интенсивность болей у пациентов варьировала от слабой до сильной и невыносимой, в среднем составив по шкале ВАШ на скрининговом визите у основной группы – 4,95 ± 0,515 см, у контрольной группы – 4,75 ± 0,480 см (рис. 1). За время наблюдения уменьшилась выраженность болевого синдрома по сравнению с контрольной группой (рис. 1), составив по шкале болей 4,0 ± 0,403 см через 8 недель от начала лечения (p < 0,44). Таким образом, в результате приема препарата АЛФАВИТ Диабет отмечена тенденция к уменьшению интенсивности болевого синдрома. На рисунке 2 представлена динамика вибрационной чувствительности – объективного показателя, характеризующего тяжесть поражения нервных волокон. За время наблюдения в течение 8 недель в группе больных, получавших препарат АЛФАВИТ Диабет, отмечено достоверное повышение порога вибрационной чувствительности (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой. Динамика показателей болевой, тактильной, температурной чувствительности и показателей рефлексов за 8 недель наблюдения свидетельствует об уменьшении сенсорного и мо-

АлфаВИТ®

ДИАБЕТ

Витаминно–минеральный комплекс для людей, страдающих диабетом и склонных к нему

- Рекомендован в составе комплексной терапии и для профилактики диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 и 2*.
- Компоненты комплекса замедляют прогрессирование сосудистых осложнений сахарного диабета**.
- В отличие от других комплексов разработан с учетом научных рекомендаций по отдельному и совместному приему полезных веществ. В результате:
 - витаминная профилактика эффективнее в среднем на 30–50 %;
 - вероятность аллергических реакций сведена к минимуму.



* Черникова Н.А., Аметов А.С., Войчик Э.А., Рогова Л.А. Влияние витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет на проявления диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом в составе комплексной терапии // Клиническая эндокринология. – 2008. – № 5.

А также: Петунина Н.А., Галстян К.О., Ших Е.В. Возможности использования витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет в коррекции дефицита витаминов и минеральных веществ у больных сахарным диабетом типа 2 // Клиническая эндокринология. – 2011. – № 5.

** Черникова Н.А., Абаева Б.С., Прудникова М.А., Сучкова Е.В. Антиоксидантная терапия в комплексном управлении сахарным диабетом // Consilium Medicum. Эндокринология. – 2010. – Т. 12. – № 12.

Таблица 5. Показатели углеводного обмена и индекса массы тела (ИМТ) у больных СД 2 типа на фоне приема витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Гликемия натощак: ■ до терапии ■ после терапии	6,9 ± 1,0 ммоль/л 7,0 ± 0,8 ммоль/л p > 0,5	6,98 ± 0,7 ммоль/л 7,0 ± 0,6 ммоль/л p > 0,5
Постпрандиальная гликемия: ■ до терапии ■ после терапии	8,87 ± 1,3 ммоль/л 8,6 ± 0,7 ммоль/л p < 0,01	8,82 ± 1,2 ммоль/л 9,9 ± 1,2 ммоль/л p < 0,1
HbA1c: ■ до терапии ■ после терапии	6,9 ± 0,398% 6,9 ± 0,439% p > 0,5	7,1 ± 0,558% 7,3 ± 0,355% p > 0,5
ИМТ: ■ до терапии ■ после терапии	32,5 ± 3,317 кг/м ² 32,55 ± 3,4 кг/м ² p > 0,5	32,3 ± 3,63 кг/м ² 33,45 ± 3,252 кг/м ² p > 0,5

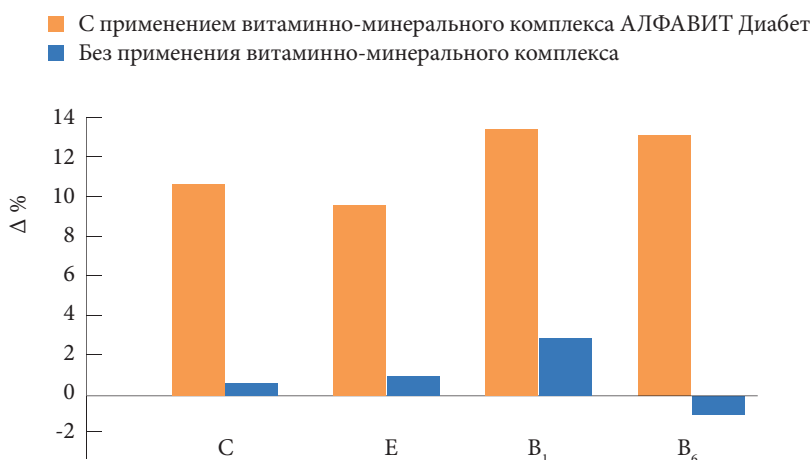


Рис. 7. Динамика уровня витаминов в плазме крови пациентов с СД 2 типа на фоне стандартной терапии с применением витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет и без его применения

торного дефицита на фоне приема препарата АЛФАВИТ Диабет (рис. 3–6, табл. 3).

Полученные результаты неврологического осмотра свидетельствуют о достоверном улучшении различных видов чувствительности (болевой, тактильной, температурной, вибрационной) и показателей сухожильных рефлексов нижней конечностей в основной группе на фоне приема препарата АЛФАВИТ Диабет.

В таблице 4 представлена динамика уровня витаминов в плазме

крови пациентов с СД 2 типа на фоне проведенной стандартной терапии с применением витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет. При этом повышение уровня витаминов в плазме крови пациентов этой группы статистически достоверно ($p < 0,001$) превысило уровень изменения содержания витаминов в плазме крови пациентов, в состав комплексной терапии которых не входил витаминно-минеральный комплекс. Применение в составе стандартной комплексной терапии

СД 2 типа витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет приводит к статистически значимому повышению содержания уровня витаминов С, Е, В₁, В₆ в плазме крови ($p < 0,05$) (табл. 4 и рис. 7). В таблице 5 представлены показатели углеводного обмена и индекса массы тела (ИМТ) на фоне приема АЛФАВИТА Диабет. Показатели гликозилированного гемоглобина практически не изменились, что свидетельствует о сохранении компенсации СД в период наблюдения за больными. Показатели гликемии натощак достоверных различий не имели, однако отмечена некоторая положительная динамика постпрандиальной гликемии у больных, принимавших АЛФАВИТ Диабет. Улучшение показателей гликемии мы связываем с изменением образа жизни пациента и повышением его физической активности в период наблюдения. Средние показатели ИМТ в обеих группах до и после терапии достоверных отличий не имели. Проведенное исследование витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет продемонстрировало его безопасность, хорошую переносимость и отсутствие аллергических реакций.

Выводы

Таким образом, даже непродолжительный прием витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет, специально разработанного для людей, страдающих СД, значительно улучшает состояние больных с диабетической полинейропатией. Прием АЛФАВИТА Диабет приводит к статистически значимому повышению содержания уровня витаминов в плазме крови, что способствует профилактике и снижению прогрессирования сосудистых осложнений диабета. Результаты обследования свидетельствуют об уменьшении неврологического дефицита. Не было выявлено отрицательного влияния на углеводный обмен, отмечена хорошая переносимость терапии. Таким образом, АЛФАВИТ Диабет может быть рекомендован больным СД в составе комплексной терапии. ☼



Приглашаем вас на XXV Международный конгресс
с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

4–7 июня 2012 года



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



Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России
- ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Ивент»

М+Э МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru

Подробная информация и регистрация
на сайте www.mediexpo.ru



ФГБУ
«Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы»
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздравсоцразвития
России

Влияние нейропротективной терапии на развитие поздних осложнений сахарного диабета: данные клинических и экспериментальных исследований

К. м. н. О.В. СВЕТЛОВА, д. м. н., проф. И.В. ГУРЬЕВА

В статье приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие высокую эффективность и безопасность использования препарата Актовегин, обладающего антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротективным, комплексным метаболическим действием, в патогенетической терапии сосудистых и нейропатических осложнений сахарного диабета.

Диагностика, лечение и профилактика осложнений сахарного диабета (СД) представляют серьезную медико-социальную проблему, несмотря на современные научные достижения в области изучения этого заболевания. Сосудистые осложнения СД приводят к ранней инвалидности и летальности среди пациентов. Риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф, слепоты, нефропатии, гангрены нижних конечностей у больных СД во много раз выше, чем в общей популяции.

К основным причинам развития поздних осложнений СД относят-

ся нарушения внутриклеточного метаболизма, а также оксидативный стресс, что предполагает использование в качестве патогенетической терапии препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами [1, 2, 3]. Среди известных и активно применяемых препаратов с мощным антиоксидантным и нейропротективным действием особого внимания заслуживает Актовегин.

Актовегин представляет собой депротенинизированный гемодиализат, полученный из крови телят методом ультрафильтрации, с содержанием низкомолекулярных веществ с массой ниже 5000 Да

[4, 5, 6]. Препарат содержит олигопептиды, аминокислоты, нуклеозиды, продукты углеводного и жирового обмена, микроэлементы и электролиты (Na, K, P, Mg, Si, Ca, Cu).

Актовегин оказывает влияние на различные процессы в клетке: препарат активирует ферменты окислительного фосфорилирования; повышает активность щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы и лизосомальную активность; ускоряет синтез углеводов, белков; увеличивает приток ионов калия в клетку; стимулирует распад продуктов анаэробного гликолиза; улучшает аэробный энергообмен; высвобождает простаглицлин и NO [5, 7, 8, 9].

Обладая высокой активностью в отношении клеточного метаболизма, препарат ускоряет захват и потребление глюкозы, а также способствует повышению доступности креатинфосфокиназы и аденозинтрифосфата (АТФ) – важных макроэнергических соединений (рис. 1).



В нескольких экспериментальных исследованиях было показано: Актовегин характеризуется инсулиноподобным действием. Обнаружено, что после внутривенного введения препарата у крыс активизируется захват глюкозы клетками [5, 9, 10, 11]. Было также установлено, что Актовегин содержит особые вещества – инозитолфосфолигосахариды (ИФО), участвующие в переносе глюкозы в клетки независимо от инсулина. В результате происходит повышение утилизации глюкозы, напрямую влияющее на ее метаболизм и баланс энергии в клетках [11, 12, 13, 14].

Особый интерес представляет способность Актовегина влиять на поступление энергии в клетку. Препарат активизирует внутриклеточные окислительные процессы и ускоряет энергетический и резервный метаболизм, что сопровождается накоплением гликогена и калия в сердце и печени [11, 15, 16, 17].

Этот факт нашел подтверждение в двойном слепом многоцентровом плацебоконтролируемом клиническом исследовании с участием больных СД 2 типа с диабетической полинейропатией. Через 24 недели терапии Актовегином наблюдалось уменьшение нарушений чувствительности, улучшение скорости проведения нервного импульса, снижение порога вибрационной чувствительности по сравнению с группой плацебо [10, 18].

Нейропротективный эффект Актовегина был продемонстрирован в исследовании, проведенном под руководством М. Elmlinger. Оценивалось влияние препарата на первичную культуру нейронов крыс со стрептоцидиндуцированным диабетом [10, 11]. Первичные нейроны культивировали в течение 10 дней в присутствии возрастающих доз Актовегина (0,3–1000 мг/мл). Под влиянием Актовегина наблюдалось увеличение числа нейронов, синаптических связей между нервными клетками (выделение белка VGlut1, используемого для маркировки синапсов),

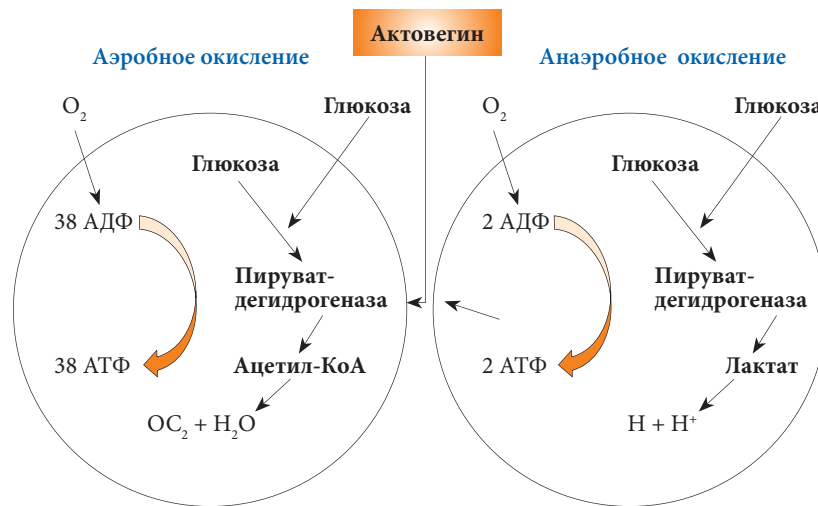


Рис. 1. Механизм действия Актовегина на процессы внутриклеточного метаболизма

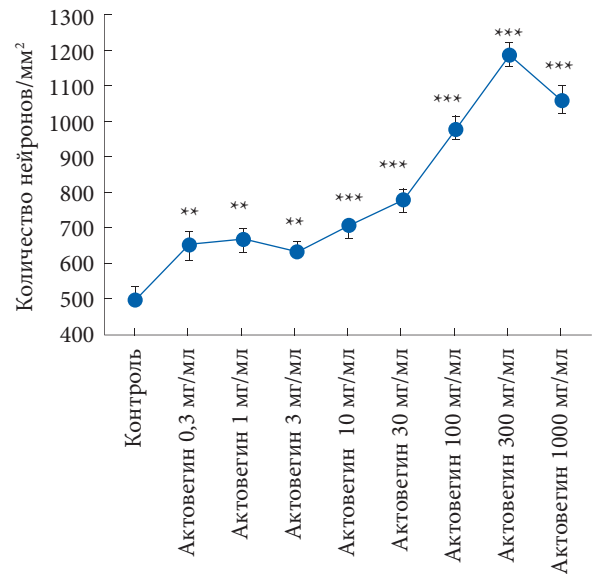
ингибирование процесса апоптоза путем влияния на активность фермента каспазы-3, а также снижение уровня свободных радикалов (рис. 2 а, б, в).

В другом экспериментальном исследовании изучалось нейропротективное действие Актовегина на модели животных со стрептоцидиндуцированным СД и диабетической нейропатией с определением скорости проведения нервного импульса и плотности нервного волокна [13].

Животные с признаками диабетической полинейропатии были разделены на группы, получавшие Актовегин в дозе 200 мг/кг, 600 мг/кг или N-ацетилцистеин (в дозе 0,2 г/л в составе питьевой воды со 2-го по 40-й день исследования). Оценивались скорость проведения возбуждения по нерву, внутриэпидермальная плотность нервного волокна, уровень фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [13].

Скорость проведения возбуждения по нерву у всех исследуемых животных с СД была снижена на 35% по сравнению со здоровыми животными. Применение Актовегина позволяло максимально сохранить скорость проведения возбуждения по нервным волокнам по сравнению с группой, не получавшей Актовегин (рис. 3а).

В группе животных с диабетом без терапии Актовегином отмечалось снижение внутриэпидермальной плотности нервного волокна по сравнению со здоровыми животными. Лечение Актовегином в значительной степени затормозило снижение плотности нервного

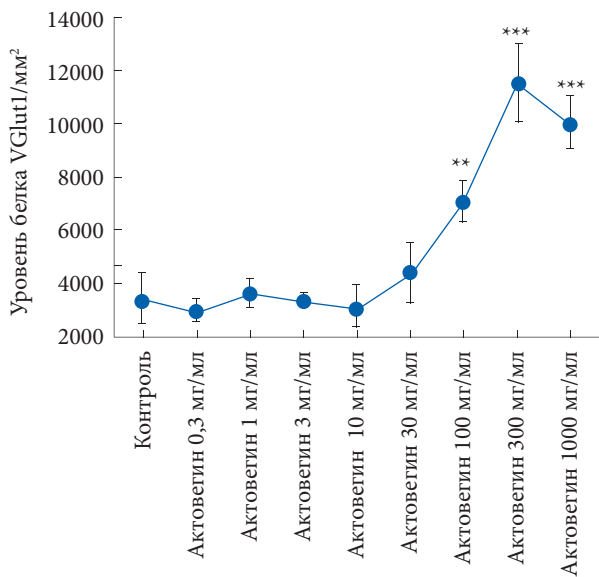


*** p < 0,001, ** p < 0,01

Рис. 2а. Изменение числа нейронов (зафиксировано с помощью окрашивания ядер) в зависимости от концентрации Актовегина по сравнению с контрольной культурой (без Актовегина)

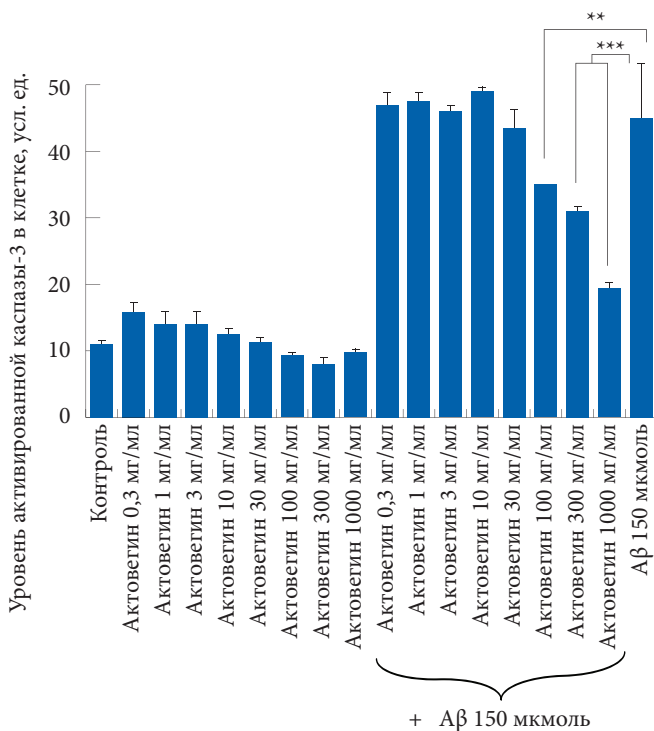


Осложнения сахарного диабета



*** p < 0,001, ** p < 0,01

Рис. 26. Изменение числа синапсов, сопряженное с увеличением уровня маркера VGlut1, в зависимости от концентрации Актовегина по сравнению с контрольной культурой клеток (без Актовегина)



*** p < 0,001, ** p < 0,01

Рис. 2в. Развитие апоптоза на основании измерения уровня каспазы-3 в культурах нейронов крыс в зависимости от концентрации Актовегина и после добавления пептида Aβ25–35 концентрации 150 мкмоль, индуцирующего апоптоз, по сравнению с контрольной культурой клеток

волокна в группах, получавших 200 мг/кг и 600 мг/кг препарата (рис. 36).

Один из важных механизмов развития оксидативного стресса связан с влиянием ядерного фермента PARP [13, 19]. Активация этого фермента сопряжена с множеством реакций, вызывающих снижение кровоснабжения нерва, скорости проведения нервного возбуждения, уменьшение плотности нервного волокна и нейропатическую боль [19, 20]. Актовегин способствовал ингибированию PARP, особенно в дозе 600 мг/кг (рис. 3в), препятствовал потере плотности нервного волокна и улучшал скорость проведения импульса [13]. Таким образом, исследование продемонстрировало способность Актовегина уменьшать проявления диабетической полинейропатии через предотвращение активации PARP.

В масштабном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 567 пациентов с СД 2 типа с диабетической полинейропатией, изучались безопасность, эффективность и патогенетическая обоснованность применения Актовегина. В исследовании принимали участие 26 исследовательских центров, работа которых координировалась Институтом клинической диабетологии Немецкого диабетологического центра Университета им. Генриха Гейне (Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at the Heinrich Heine University; Дюссельдорф, Германия) (под руководством профессора D. Ziegler) [4, 9, 10, 18].

Пациенты получали Актовегин сначала внутривенно по 2000 мг/сут в течение 20 дней, в дальнейшем – перорально в дозе 1800 мг/сут (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в течение 140 дней.

Критериями эффективности служили шкала оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS) и порог вибрационной чувствительности (Vibration Perception Threshold, VPT). Кроме того, использовали комбинированную шкалу нейропатических повреждений для

нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, NISS-LL) и шкалу качества жизни (SF-36). Основными результатами исследования явились снижение нейропатической симптоматики по шкале TSS (уменьшение общей суммы баллов); статистически достоверное уменьшение баллов по отдельным симптомам полинейропатии (боль, жжение); достоверная положительная динамика спонтанных сенсорных ощущений; достоверное уменьшение неврологического дефицита (по шкале NISS-LL – улучшение различных видов чувствительности, коленных и ахилловых рефлексов, силы мышц ног); достоверное снижение порогов вибрационной чувствительности при исследовании на биотензиометре. В исследовании также была отмечена хорошая переносимость терапии Актовегином (сравнение производилось относительно группы плацебо) [4, 18].

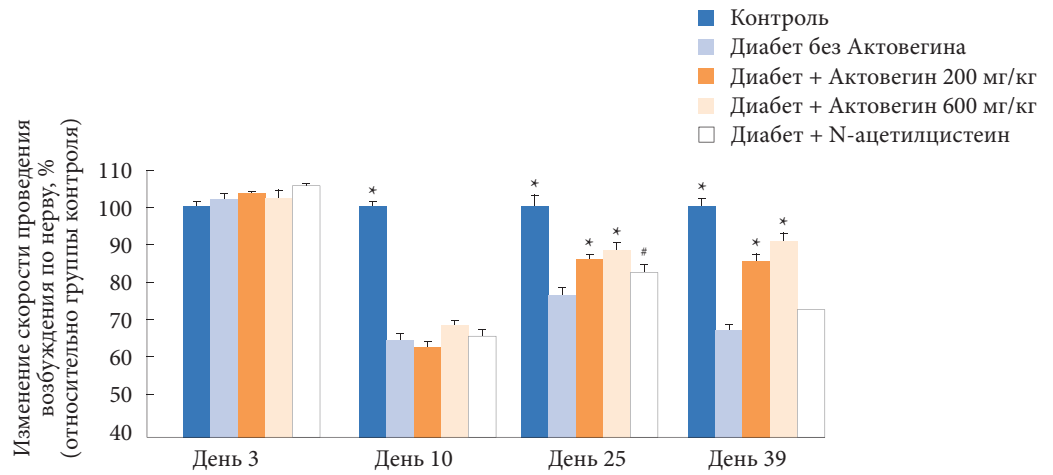
Целесообразность и эффективность применения Актовегина у больных с нейроишемическим болевым синдромом при периферической ангиопатии всегда вызывали повышенный интерес среди клиницистов. Командой исследователей под руководством И.В. Гурьевой было проведено открытое сравнительное исследование, продемонстрировавшее достоверное увеличение функциональной способности к ходьбе у больных СД с перемежающейся хромотой [4, 10]. Пациенты получали Актовегин внутривенно в дозе 2000 мг/сут в течение 2 недель с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг в день в течение 6 недель. Результаты исследования показали увеличение времени ходьбы до появления болевых ощущений при прохождении тредмил-теста по протоколу Gardner, а также достоверное улучшение состояния периферических нервов и скорости проведения возбуждения [4, 10, 18].

Влияние Актовегина на проявления диабетической полинейропатии и макроангиопатии изучалось также на базе эндокри-



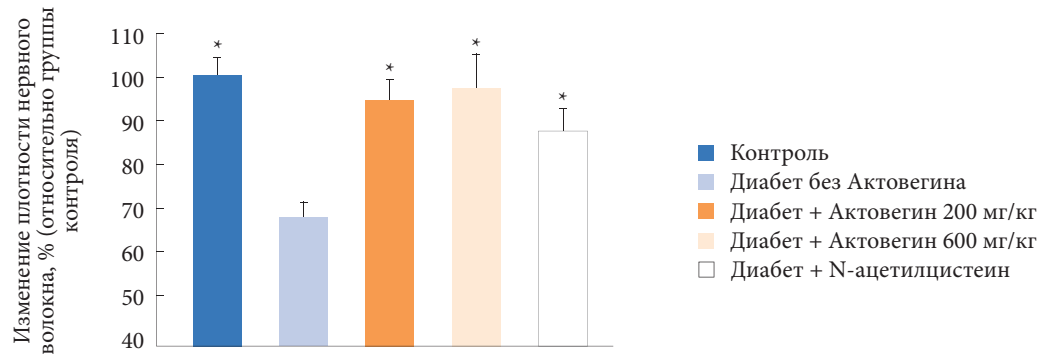
нологического отделения ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко. Т.А. Мелешкевич и соавт. обследовали пациентов с СД 1 и 2 типов с нейроишемическими поражениями нижних конечностей, получавших курс лечения Актовегином 1000 мг/сут внутривенно в течение 10 дней с последующим пероральным приемом в течение 6 недель в дозе 1800 мг/сут в 3 приема. В результате нейропротективной терапии выраженность симптомов диабетической полинейропатии статистически достоверно снизилась к концу исследования (с $7,66 \pm 2,32$ до $4,32 \pm 1,66$; $p < 0,005$ по шкале TSS). Пороги всех видов чувствительности также достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем (с $15,5 \pm 5,0$ до $12,0 \pm 4,0$; $p < 0,05$) [19]. Плече-лодыжечный индекс (ПЛИ) достоверно увеличился с $0,9 \pm 3,0$ до $0,7 \pm 3,0$ к концу исследования. Было показано, что терапия Актовегином повышает качество жизни пациентов с СД, а также безопасно и эффективно уменьшает выраженность нейропатических симптомов и достоверно снижает порог сенсорной чувствительности, улучшает кровоток в артериях нижних конечностей, значительно снижая риск развития язвенных поражений стоп [18].

Обладая множеством уникальных эффектов, Актовегин зарекомендовал себя в качестве мощного антигипоксанта, антиоксиданта и метаболического средства, являясь препаратом выбора у пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД, с диабетической полинейропатией, синдромом диабетической стопы, нуждающихся в эффективной нейропротекции. Приведенные данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают целесообразность использования Актовегина в патогенетической терапии сосудистых осложнений и поражения нервной системы при СД. Однако необходимы дальнейшие исследования для детального изучения универсальных эффектов препарата и возможных точек их приложения, например, механизма ингибирования активации PARP. ❁



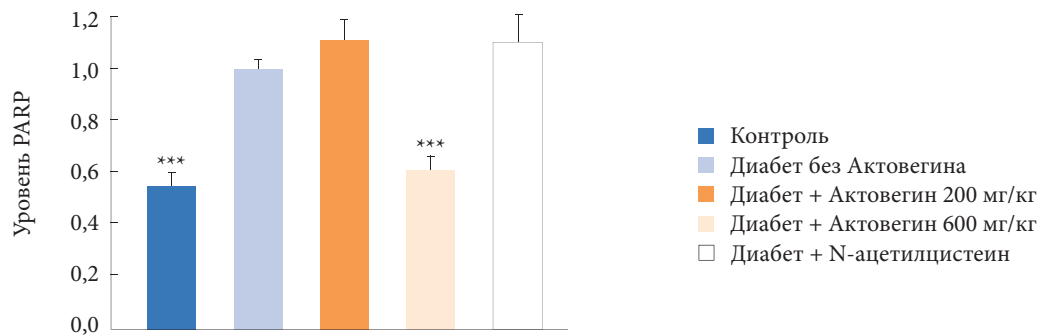
Изменения представлены относительно группы контроля. * $p < 0,005$, # $p < 0,05$ относительно группы с диабетом без лечения Актовегином.

Рис. 3а. Изменение скорости проведения возбуждения по нерву в различных группах крыс в 3, 10, 25, 39-й дни после индуцирования стрептоцидом



* $p < 0,005$ относительно группы с диабетом без лечения Актовегином.

Рис. 3б. Изменение плотности нервного волокна в различных экспериментальных группах



*** $p < 0,001$ относительно группы с диабетом без лечения Актовегином.

Рис. 3в. Определение количества PARP в различных группах исследования

Литература
→ С. 69



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

Городская
клиническая
больница № 67,
г. Москва

Точка необратимости: как предотвратить развитие диабетической нейропатии и синдрома диабетической стопы?

К. м. н. Э.Р. ХАСАНОВА, д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА,
К.О. ГАЛСТЯН

В статье показана эффективность нейротропного комплекса Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия) при лечении диабетической полинейропатии (ДПН) и язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы (СДС). Препарат представляет собой нейротропную комбинацию 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина и является представителем нового класса активаторов транскетолазы, блокирующим патологические пути метаболизма глюкозы и образование конечных продуктов гликирования.

Рекомендовано назначение Мильгаммы композитум драже сразу после постановки диагноза «сахарный диабет», что позволяет предотвратить прогрессию ДПН; препарат эффективно снижает степень выраженности неврологических нарушений, купирует болевой синдром.

Применение нейротропных витаминных комплексов у больных с нейропатической формой СДС ускоряет заживление язвенных дефектов.

ящееся осложнение СД (15–90% больных), причем у лиц со стажем заболевания 15 лет и дольше ДПН регистрируется более чем в 60% случаев [1–12].

Частота обнаружения нейропатии зависит от метода, применяемого для диагностики поражения нервной системы. При целенаправленном обследовании с использованием стандартных средств (монофиламент, тип-терм, камертон) полинейропатия выявляется у 25–80%, а при проведении электронной миографии (ЭНМГ) – у 100% больных СД [4, 6, 13–15]. ДПН не только резко снижает качество жизни, приводит к ранней инвалидизации и становится непосредственной причиной внезапной смерти, но и является важным патогенетическим звеном формирования нейропатической формы синдрома диабетической стопы (СДС) [1, 4, 6, 13, 16].

Первостепенное значение в патогенезе ДПН отводится гипергликемии. Известно, что нервная ткань является инсулиннезависимой, и глюкоза поступает в нейроны по

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Диабетические осложнения приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов – по этому показателю диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Динамика заболеваемости СД продолжает оставаться неуте-

шительной. Ежегодно число больных СД в мире увеличивается на 5–7%, каждые 10 лет количество заболевших удваивается, а к 2025 г. может составить 300 млн человек. Эти данные позволили Американской диабетической ассоциации (ADA) утверждать, что диабет принимает масштабы эпидемии. Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встреча-



градиенту концентрации. В условиях гипергликемии избыток глюкозы устремляется внутрь этих клеток. Физиологическая особенность нервных клеток заключается в их неспособности удалять избыток глюкозы из своего внутреннего пространства [17, 18], вследствие чего полное ее расщепление путем гликолиза становится невозможным и запускаются альтернативные пути метаболизма: активация протеинкиназы C, образование продуктов гликирования, полиоловый и гексозаминовый пути. Конечными продуктами, образующимися в ходе метаболизма глюкозы по этим путям, являются ряд токсичных соединений, приводящих к развитию локального асептического воспаления, нарушению микроциркуляции в *vasa nervorum* и поражению нейронов.

В 1950-е гг. был открыт и тщательно изучен альтернативный путь метаболизма глюкозы – пентозофосфатный шунт. В условиях гипергликемии при неспособности гликолиза полностью метаболизировать глюкозу ее внутриклеточный избыток направляется в пентозофосфатный цикл, где она метаболизируется до углекислого газа и воды. В обычных условиях активность пентозофосфатного цикла остается низкой из-за неактивности ключевого фермента транскетолазы, включающего глюкозу в пентозофосфатный цикл. Кофактором транскетолазы является тиаминдифосфат (ТДФ) – активная форма тиамина (витамина B₁). Следовательно, повысив уровень тиамина внутри клетки, можно стимулировать активность транскетолазы и направить глюкозу по пентозофосфатному пути, тем самым предотвратив ее поступление в пути альтернативного метаболизма, ведущие к повреждению нервных клеток.

Разделяемые в настоящее время большинством исследователей биохимические и молекулярные основы развития ДПН были впервые сформулированы в 2005 г. американским ученым М. Браунли (Michael Brownlee) в знаменитой Бентингской лекции. Увеличение

содержания глюкозы приводит к значительному повышению уровня свободных радикалов в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток – окислительному стрессу, который возникает на фоне недостаточной эффективности антиоксидантной системы больных СД, что обусловлено генетически. Окислительный стресс вызывает разрушение митохондриальной ДНК. В ответ на повреждение ДНК активируются специальные регенеративные полимеразы (PARP). Это приводит к блокированию обмена глюкозы, происходит накопление промежуточных продуктов метаболизма, что вызывает необратимый процесс образования большого количества конечных продуктов избыточного гликирования (AGEs – advanced glycated end products). В результате развиваются патология эндотелиальных и нервных клеток, дефекты стенок сосудов микроциркуляторного русла, патологические процессы в периферических нервах. Большую роль в развитии ДПН играют происходящие уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе изменения состояния рецепторов к AGEs (RAGEs), активирующие ядерный фактор NF-κB и значительно ухудшающие эндоневральный кровоток. Метаболические и сосудистые нарушения вначале проявляются в виде обратимых функциональных повреждений нервов, которые со временем переходят в необратимые морфологические изменения. По типу повреждения нервов различают демиелинизирующую (очаговая деструкция миелиновых оболочек без нарушения аксона, с уменьшением скорости нервной проводимости) и аксональную формы (дегенерация осевого цилиндра с постепенным развитием необратимой дегенерации дистального отдела нейрона).

Формирование клинических симптомов ДПН зависит от степени повреждения аксонов периферических нервов. Существуют различные клинические формы этого заболевания. Наиболее часто (более чем у 50% больных с СД

1 и 2 типов) наблюдается диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия [4, 6, 19, 20]. Ведущими клиническими проявлениями ДПН являются сенсорные, моторные и трофические нарушения. Чаще всего поражаются чувствительные нервы. Больных при этом беспокоят различные парестезии конечностей (покалывание, онемение, зябкость или ощущение жжения, боль). Эти явления отмечаются в основном в состоянии покоя, во время сна, а с развитием заболевания принимают постоянный и интенсивный характер. При неврологическом обследовании выявляются нарушения чувствительности по типу «носков» и «перчаток», ослабление и выпадение сухожильных рефлексов, снижение проприоцептивной чувствительности, двигательные расстройства. Снижение или полное отсутствие чувствительности в дистальных отделах конечностей может сочетаться с нейропатическим болевым синдромом, в основе формирования которого лежит поражение тонких сенсорных нервных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных, трудно поддающееся лечению.

При поражении периферических нервов у больных с СД главным образом страдает транспортная функция аксонов, которая осуществляется аксоплазматическим током, несущим в направлении от двигательного нейрона к мышце и обратно ряд биологических субстанций, необходимых для функционирования нервных и мышечных клеток. Аксонопатии имеют тенденцию к вялому течению с постепенным прогрессированием. Восстановление функции периферических нервов при аксонопатиях происходит медленно и не в полном объеме, так как часть аксонов безвозвратно погибает.

Основным условием лечения и профилактики осложнений СД является стойкая компенсация углеводного обмена. Но одно только достижение нормогликемии не способно быстро ликвидировать

эндокринология



клинические проявления ДПН. Результаты многолетнего наблюдения больных СД 1 и 2 типов (исследования DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) [21] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [22]), которым проводилась интенсивная инсулинотерапия, не доказали возможность предотвращения развития или регресса ДПН. Клиническая практика показывает, что во многих случаях у пациентов не удается достичь удовлетворительного контроля гликемии, и главный повреждающий фактор (гипергликемия) сохраняется либо возникает повторно.

В исследовании EURODIAB IDDM Complications Study [23] показано, что ликвидация гипергликемии после длительного периода ее существования идеального контроля СД не предотвращает развитие ДПН (так называемый феномен гипергликемической памяти).

Таким образом, достижение целевых значений гликемии является первым и основным этапом лечения ДПН. Не вызывает сомнений и необходимость проведения патогенетической терапии с целью коррекции основных метаболических и сосудистых нарушений, лежащих в основе нейропатии. Следует подчеркнуть, что патогенетическое лечение ДПН должно проводиться с момента постановки диагноза вплоть до наступления необратимых структурных изменений в нервных клетках.

В настоящее время существуют два направления патогенетической терапии ДПН:

- уменьшение выраженности окислительного стресса с помощью антиоксидантов (препараты тиоктовой кислоты);
- снижение концентрации промежуточных продуктов гликирования за счет повышения активности фермента транскетолазы и включения глюкозы в пентозофосфатный цикл.

На сегодняшний день одно из основных мест в патогенетической терапии ДПН занимают препараты витаминов группы В в высоких

дозах (нейротропные комплексы), которые принимают активное участие в биохимических процессах и положительно влияют на метаболизм нервной ткани. Важной задачей является реализация возможности комбинированного применения витаминов группы В, так как при совместном введении тиамин, пиридоксин и цианокобаламина наблюдается эффект синергизма – усиления терапевтического действия каждого из этих препаратов. В серии экспериментов показано, что применение комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламина купирует болевой синдром.

Применение витаминов группы В в виде инъекций каждого препарата (B_1 , B_6 , B_{12}) сопряжено с рядом сложностей. Прежде всего, использование нескольких инъекций каждого витамина достаточно болезненно, что снижает приверженность пациентов лечению. При пероральном приеме клиническая эффективность тиамин невысока вследствие низкой абсорбции из кишечника.

Биологическое значение тиамин (витамина B_1) обусловлено действием его активного производного тиаминдифосфата (ТДФ), образующегося из тиамин и аденозинтрифосфата (АТФ) при участии фермента тиаминкиназы. Тиамин в качестве кофермента ТДФ-зависимых дегидрогеназных комплексов цикла Кребса участвует в процессах окисления кетокислот (альфа-кетоглutarовой и пировиноградной), тем самым контролируя образование внутриклеточной энергии из глюкозы. Тиамин с помощью ТДФ-зависимого фермента транскетолазы переключает метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь и позволяет контролировать процессы ее утилизации. Активность транскетолазы зависит только от содержания в организме тиамин. В высоких концентрациях тиамин уменьшает образование конечных продуктов гликирования, блокируя патологические процессы в нервных клетках. Нейротропное действие тиамин заключается

в его участии в регенерации нервной ткани, в улучшении проведения импульсов, в аксональном транспорте и нервно-мышечной передаче на уровне никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-холинорецепторов).

Важной задачей практического применения витаминов является обеспечение их биодоступности, достаточной для достижения терапевтического эффекта. Максимальная абсорбция водорастворимого тиамин составляет не более 10%. Кроме того, наблюдается относительная нестойкость витаминов, объясняемая их инактивацией в организме и возможностью взаимодействия с другими лекарственными препаратами. При пероральном применении тиамин в наиболее часто используемых дозировках (50–100 мг) его биодоступность составляет всего 4–6%.

Проблема биодоступности тиамин B_1 успешно решается с помощью бенфотиамин. Бенфотиамин – уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью – является высокоэффективным и хорошо переносимым препаратом с практически стопроцентной биодоступностью (в 8–10 раз выше, чем у тиамин). После перорального применения бенфотиамин не разрушается тиаминазой кишечника и длительно поддерживает высокие концентрации ТДФ в плазме крови, что способствует более интенсивному накоплению препарата в тканях, активации ферментных систем и обеспечивает нейтрализацию конечных продуктов гликирования. Способность бенфотиамин стимулировать транскетолазу составляет 250%, что в 10 раз выше, чем у водорастворимых соединений тиамин [24]. Бенфотиамин ингибирует три важных биохимических механизма, вовлеченных в патогенез глюкозоиндуцированного повреждения сосудов: неферментное гликирование белков, гексозаминовый путь и систему протеинкиназы С – диацилглицерол [25]. Использование бенфотиамин открыло новые перспек-



тивны в лечении ДПН [1, 2, 4, 13, 19]. Результаты многочисленных экспериментов показали положительное влияние бенфотиамина на проявления нейропатии [26, 27]. Препарат имеет низкую токсичность, его применение в средних терапевтических дозах не вызывает побочных эффектов.

Физиологически активная форма пиридоксина (витамина В₆) – пиридоксальфосфат – обладает коферментным и метаболическим действием. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксальфосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот, обеспечивает нормализацию белкового обмена, участвует в биосинтезе медиаторов – катехоламинов и гистамина, что нормализует нервную деятельность. Кроме того, пиридоксин увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным метаболическим фактором. Витамин В₆ также участвует в блокировании полиолового пути метаболизма глюкозы.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в анаболических процессах путем активации фолиевой кислоты (нуклеиновый, углеводный, жировой обмен, гемопоэз), восстанавливает структуру миелиновых оболочек. Цианокобаламин обладает выраженным анальгезирующим эффектом и уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

Таким образом, перечисленные нейротропные витамины группы В защищают мембраны клеток от токсического воздействия конечных продуктов гликирования, что является достаточным основанием для применения их комплекса в профилактике и лечении поражения нервов при ДПН.

Препарат Мильгамма содержит специально подобранную комбинацию тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в терапевтических дозах. На сегодняшний день наиболее популярными остаются нейротропные комплексы из Германии Миль-

гамма инъекции и Мильгамма композитум. Комбинированный препарат Мильгамма инъекции содержит витамины группы В в высоких дозах: 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина. Наличие в составе 20 мг лидокаина и малый объем ампулы (2 мл) делают инъекции практически безболезненными, что повышает комплаентность пациентов. Одно драже препарата Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина.

На сегодняшний день применение бенфотиамина (Мильгамма композитум драже) имеет достаточную доказательную базу: 4 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых многоцентровых исследований подтвердили высокую эффективность бенфотиамина (Мильгамма композитум) в лечении диабетической нейропатии [26, 27]. Наибольшее количество работ, посвященных лечению ДПН, относится к применению стандартной дозы препарата Мильгамма композитум (3 таблетки в сутки – 300 мг бенфотиамина и 300 мг пиридоксина). По данным различных авторов, у больных СД на фоне перорального применения препарата Мильгамма композитум уже в течение первой недели терапии происходит уменьшение субъективных проявлений полинейропатии, а в период лечения частота онемения и покалывания в нижних конечностях уменьшается с 50 до 7% [4, 14, 20]. Отмечено уменьшение интенсивности болей в нижних конечностях (по шкале McGill) на 30–50% через 3 недели приема таблеток Мильгамма и полное исчезновение болевого синдрома в 30–60% наблюдений через 6 недель лечения. Следует подчеркнуть, что на фоне терапии Мильгаммой пациенты в большинстве случаев отказались продолжать прием анальгетиков [2, 13, 18, 19].

В ряде клинических исследований результаты лечения оценивались не только по степени выраженности неврологических нарушений, но и по изменению вибрационной

чувствительности или скорости проведения импульса по малоберцовому нерву (n. peroneus); отмечалось достоверное улучшение по данным показателям по сравнению с контрольной группой [32]. В плацебоконтролируемое исследование BEDIP (BENfotiamine in the treatment of DIabetic Polineuropathy) [28] были включены 40 пациентов с СД 1 и 2 типов, осложненным полинейропатией. В течение 3 недель проводилось лечение бенфотиамином в дозе 400 мг в сутки или плацебо. Показатели нейропатии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. Было отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале нейропатических нарушений. Статистически достоверных изменений показателей вибрационной чувствительности отмечено не было [21, 28, 33]. Таким образом, полученные в ходе исследования BEDIP данные по эффективности и безопасности бенфотиамина позволяют рассматривать его как препарат первой линии патогенетической терапии ДПН (наряду с препаратами тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты) [27].

Курс лечения состоит из 10 ежедневных внутримышечных инъекций. Для усиления и пролонгирования терапевтического эффекта инъекций Мильгаммы назначают поддерживающий курс препарата Мильгамма композитум, что позволяет продлить положительное нейротропное действие инъекций Мильгаммы до трех месяцев. Стандартная продолжительность терапии составляет 6 недель, по 1 драже 3 раза в сутки.

Авторами статьи было проведено открытое (неслепое) исследование оценки эффективности препарата Мильгамма композитум при лечении ДПН. В исследовании участвовали 32 пациента (19 мужчин и 13 женщин) с СД 1 и 2 типов, которым была назначена Мильгамма по стандартной схеме: 10 внутримышечных инъекций, далее – Мильгамма композитум по 1 драже (100 мг) 3 раза в сутки в течение 6 недель. Средний возраст боль-

эндокринология



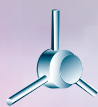
ных составил $59,5 \pm 3,1$ года, стаж полинейропатии – $5,9 \pm 1,3$ года. Все пациенты имели хроническую дистальную ДПН, индекс TSS (Total Symptoms Score) $> 7,5$, индекс NDS (индекс по шкале неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score)) > 5 . Критериями исключения являлись асимметричная форма полинейропатии, признаки макроангиопатии нижних конечностей, а также предшествующее лечение ДПН в последние 3 месяца. Контрольную группу составили 10 больных СД 1 и 2 типа с ДПН, не получавшие в период исследования какого-либо лечения полинейропатии. Обследование больных проводилось до назначения препарата Мильгамма, а также через 3 и 6 недель непрерывной терапии указанным препаратом. Оценивались субъективные и объективные показатели нейропатии. До начала лечения парестезии и дизестезии отмечены у 93% наблюдаемых больных, боли в нижних конечностях в покое – у 100%. По результатам обследования до начала лечения показатели шкалы болей составили $12,3 \pm 0,26$, а вибрационная чувствительность была снижена до $3,42 \pm 0,16$. В группе пациентов, получавших в течение 6 недель препарат Мильгамма, на фоне терапии значительно уменьшилась выраженность болевого синдрома, составив по шкале болей $8,3 \pm 1,25$ через 3 недели и $6,0 \pm 0,85$ через 6 недель от начала лечения (в контрольной группе – $11,85 \pm 0,68$ через 3 недели и $11,7 \pm 1,1$ через 6 недель). Отмечено также достоверное повышение порога вибрационной чувствительности ($4,7 \pm 0,96$ через 3 недели и $5,93 \pm 0,65$ через 6 недель лечения) по сравнению с контрольной группой ($4,2 \pm 0,5$ через 3 недели и $3,98 \pm 0,6$ через 6 недель). Лечение препаратом Мильгамма хорошо переносилось, ни у одного больного не наблюдалось нежелательных побочных явлений. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об уменьшении симптомов нейропатии на фоне лечения препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум.

В последнее время появились данные, свидетельствующие об успешном применении нейротропных комплексов Мильгамма и Мильгамма композитум в комплексном лечении СДС [13, 34]. В открытом (неслепом) рандомизированном исследовании, проведенном О.В. Удовиченко и Т.Г. Курцевой [34], участвовали 40 пациентов с СД 1 и 2 типов с нейропатической формой СДС при наличии язвенного дефекта и симптомов периферической нейропатии. После предварительного обследования больные были рандомизированы на 2 группы. Пациенты в 1-й группе (контроль) получали традиционное лечение нейропатической формы СДС, пациенты во 2-й группе наряду со стандартной терапией принимали Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день в течение 6 недель. Оценивались показатели эффективности лечения нейропатии (интенсивность болевого синдрома, вибрационная чувствительность) и процесс заживления язвенного дефекта за время наблюдения. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют об увеличении вибрационной чувствительности и уменьшении болевого синдрома. Кроме того, в группе больных, получавших Мильгамму композитум, среднее уменьшение площади язв составило 77% (в контрольной группе – 40%), а доля полностью заживших язв за 6 недель терапии составила 47% (в контрольной группе – 26%). Аналогичное исследование провели А.Н. Бегма и И.В. Бегма [13]. В исследовании участвовали 54 пациента с СД 1 и 2 типов с нейропатической формой СДС с наличием язвенного поражения стоп. Больные были рандомизированы на 2 группы (контроль и группа наблюдения). Больным обеих групп проводили лечение язвенных дефектов по общепринятым стандартам, а пациентам 2-й группы дополнительно назначали Мильгамму 2,0 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с последующим пероральным приемом Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день в течение

6 недель. Оценивались симптомы нейропатии по шкале NDS, а также скорость заживления язвенных дефектов с определением площади и глубины язвы. В группе больных, получавших Мильгамму, отмечена положительная динамика симптомов нейропатии по шкале NDS, а также достоверное уменьшение сроков раневого процесса в обеих фазах его течения (экссудации и грануляции). На фоне приема Мильгаммы скорость заживления язвенных дефектов увеличилась в 1,5 раза, а доля полностью заживших за 7 недель язв составила 54% (в контрольной группе – 31%). Представленные результаты позволяют сделать вывод: включение в комплексное лечение язвенных дефектов стоп у больных с нейропатической формой СДС препаратов Мильгаммы не только уменьшает проявления нейропатии, но и ускоряет процессы заживления ран, тем самым сокращая пребывание больного в стационаре и длительность амбулаторного наблюдения [13, 34]. Таким образом, препарат Мильгамма композитум обладает выраженными нейротропными свойствами и высокой эффективностью в коррекции неврологических нарушений у больных диабетической нейропатией. Нейротропный комплекс Мильгамма композитум можно считать первым препаратом нового класса активаторов транскетолазы, блокирующим патологические пути метаболизма глюкозы и образование конечных продуктов гликирования, обладающих повреждающим действием в отношении нервных клеток. Активный метаболит пиридоксина – пиридоксамин – также препятствует процессу позднего гликирования белков. Патогенетическая терапия ДПН должна проводиться до возникновения необратимых структурных изменений в нервных клетках, непосредственно после установления диагноза ДПН. Применение нейротропных витаминных комплексов у больных с нейропатической формой СДС ускоряет заживление язвенных дефектов. ☀

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



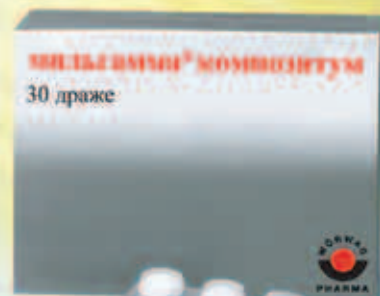
Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



Реклама

1.Hans-Peter Hammes et al.,Nature Medicine,2003 (3);294-299

2.Stracke et al.,A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 1996,104 (1996):311-316



Современные подходы к лечению эндокринных заболеваний

13–14 марта 2012 г. состоялся VIII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2012». Программа съезда включала доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, представленные в рамках пленарных заседаний, симпозиумов, круглых столов, по наиболее актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний. Мероприятие традиционно транслировалось в режиме онлайн.



Профессор М.Б. Анциферов

Выступление главного эндокринолога Департамента здравоохранения Москвы, главного врача Эндокринологического диспансера, д. м. н., профессора М.Б. АНЦИФЕРОВА было посвящено основным вопросам организации и развития специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями в Москве. По данным докладчика, в столице на 1 января

2012 г. зарегистрировано 622 тыс. пациентов с различными эндокринными заболеваниями, из них 75 тыс. – дети и подростки. Анализ динамики роста количества больных с эндокринной патологией за 1997–2012 гг. показал увеличение их числа на 314 тыс. «Таким образом, за 15 лет произошло удвоение количества больных. Если раньше прирост равнялся 5–6% в год, то в прошлом году этот показатель составил 7%. По нашим прогнозам, к 2027 г. число больных с эндокринной патологией в Москве вырастет до 1 млн 240 тыс. человек», – констатировал М.Б. Анциферов. В структуре эндокринных заболеваний ведущее место занимают сахарный диабет (44%) и заболевания щитовидной железы (40%). Доля больных ожирением составляет 11%, на остальные эндокринные патологии приходится 4%. В настоящее время в Москве зарегистрировано 280 тыс. больных сахарным диабетом (СД), из них 17 тыс. человек (включая порядка 2 тыс. детей и подростков) больны СД 1 типа и 263 тыс. – СД 2 типа. Выявлению новых случаев СД

способствует программа Комитета здравоохранения «Целевая диспансеризация населения г. Москвы». В 2011 г. в столице в рамках подпрограммы по раннему выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обследовано 970 тыс. человек в возрасте 35–55 лет. Среди них у 19 тыс. выявлен повышенный уровень глюкозы в крови, на диспансерный учет с диагнозом «сахарный диабет» поставлено 2,2 тыс. человек. Департаментом здравоохранения Москвы создана система специализированной медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями, которая включает 317 кабинетов эндокринолога в районных поликлиниках, 20 окружных эндокринологических отделений, 13 отделений эндокринологии в городских стационарах, в которых получили лечение 17,2 тыс. больных. В 2011 г. в профильных отделениях гнойной хирургии оказана медицинская помощь 2,8 тыс. больным СД с поражением нижних конечностей. Профессор М.Б. Анциферов подчеркнул, что за период 1999–



VIII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2012»

2011 г. число высоких ампутаций снизилось на 48%, доля ампутаций на уровне бедра – в 2,5 раза; на 87% выросло количество пациентов с СД и хронической почечной недостаточностью на диализе; 186 человек имеют функционирующий почечный трансплантат; лазерофотокоагуляция сетчатки проведена 2 тыс. пациентов; 221 женщине с СД осуществлено успешное родоразрешение.

Пациенты со сложными диагностическими случаями, нуждающиеся в проведении высококвалифицированной консультативной и лечебно-диагностической помощи, обследуются в Эндокринологическом диспансере Департамента здравоохранения Москвы, где в 2011 г. проведено 83 тыс. консультаций и 446 тыс. различных исследований. Одним из основных принципов эффективного лечения эндокринных заболеваний является гарантированное обеспечение больных современными лекарственными препаратами. На протяжении последних лет в Москве для лечения больных СД используются только препараты человеческого генно-инженерных инсулинов. 92% пациентов применяют инсулины в гильзах Пенфилл и одноразовые шприц-ручки, и только 8% используют инсулины во флаконах и инсулиновые шприцы. Профессор М.Б. Анциферов уточнил: 47% больных используют в лечении аналоги инсулина, что позволяет обеспечить лучшую компенсацию заболевания и качество жизни. Докладчик также подчеркнул, что инсулинотерапия является реальным способом улучшения контроля СД 2 типа. В отношении пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) докладчик отметил, что именно применение комбинированной терапии ПССП у больных СД 2 типа является путем к повышению эффективности лечения. В Москве за последние десять лет число больных, применяющих комбинированную терапию ПССП, выросло с 14 до 58%.

В целях диагностики сахарного диабета с декабря 2011 г. в России рекомендован метод определения уровня HbA1c в капиллярной крови. HbA1c 6,5% и выше позволяет поставить диагноз «сахарный диабет», уровень HbA1c в диапазоне 5,7–6,4% квалифицируется как высокий риск развития диабета.

Получают специфическое лечение пациенты с нейроэндокринными заболеваниями, состоящие на диспансерном учете в городских поликлиниках: с соматотропной недостаточностью – 253 человека, с акромегалией – 197, с несахарным диабетом – 716, с хронической надпочечниковой недостаточностью – 569, с мукополисахаридозом – 23 больных.

В рамках реформирования системы здравоохранения мероприятия по модернизации эндокринологической службы на период 2012–2016 гг. включают развитие стационарзамещающих технологий (использование сети дневных стационаров и школ по обучению больных СД для оказания специализированной помощи), стационарной помощи пациентам с эндокринными заболеваниями (открытие отделений эндокринологии на базе ГКБ № 3, № 64, № 71), специализацию городских стационаров на основе применения междисциплинарных подходов в лечении эндокринной патологии, широкое использование возможностей территориальных медицинских объединений (ТМО).

По данным Государственного регистра, число больных СД в России составляет 3,3 млн человек. Однако, согласно результатам контрольно-эпидемиологических исследований Эндокринологического научного центра, представленным в докладе директора Института диабета ФГБУ ЭНЦ, члена-корреспондента РАМН, д. м. н., профессора М.В. ШЕСТАКОВОЙ, фактическая распространенность

СД в 3–4 раза превышает показатели официальной статистики. По оценкам экспертов, 5–7% населения России страдают СД, соответственно, реальное число больных диабетом насчитывает 9–10 млн человек.

По словам профессора М.В. Шестаковой, в мире одним из самых информативных показателей, позволяющих диагностировать СД, считается уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. HbA1c 6,5% и выше позволяет поставить диагноз «сахарный диабет», уровень HbA1c в диапазоне 5,7–6,4% квалифицируется как высокий риск развития диабета. В 2010 г. данный метод диагностики был утвержден Американской диабетологической ассоциацией (ADA), в феврале 2011 г. – Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), с декабря 2011 г. он рекомендован в России. М.В. Шестакова отметила преимущества диагностики СД по уровню HbA1c: удобство для пациента, независимость от приема пищи, низкая вариабельность, тесная корреляция с развитием поздних осложнений, а к недостаткам отнесла высокую стоимость метода и его низкую доступность в регионах.

Докладчик ознакомила участников съезда с результатами проведенной ФГБУ ЭНЦ скрининговой программы по раннему выявлению СД 2 типа в Московской области. В рамках программы в период с 4 по 28 октября 2011 г. были обследованы 2403 жителя Ступинского и Домодедовского районов Московской области. Целью

Эндокринология



VIII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2012»



Профессор Ханнеле Яки-Ярвинен

исследования явилось изучение реальной распространенности СД 2 типа в возрастной группе 30–70 лет, а также распространенности специфических осложнений СД среди лиц с уровнем HbA1c в капиллярной крови 6,5% и выше. Все участники программы с HbA1c > 6,5% проходили дальнейшее обследование на возможные осложнения СД. Повышенный уровень HbA1c, соответствующий диагнозу сахарного диабета, был впервые выявлен у 204 человек, что составляет 8,5% всех обследованных в рамках программы. Распространенность у данных пациентов таких осложнений СД, как диабетическая катаракта, диабетическая сенсорная нейропатия, диабетическая нефропатия, составила 2,05, 8,21 и 13,3% соответственно. По мнению докладчика, результаты скрининга подтвердили необходимость регулярного обследования населения, поскольку значительная часть больных с клинически явным СД длительное время остаются без медицинской помощи. В заключение профессор М.В. Шестакова еще раз подчеркнула, что в целях диагностики СД рекомендуется использовать метод определения уровня HbA1c в капиллярной крови.

Профессор медицинского факультета Университета г. Хельсинки, руководитель отделения диабета Центрального госпи-

тalia г. Хельсинки (Финляндия) Ханнеле ЯКИ-ЯРВИНЕН в своем выступлении сделала акцент на преимуществах ранней инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа. По словам докладчика, раннее достижение нормогликемии за счет назначения препаратов инсулина ведет к устранению патологических нарушений и восстановлению секреции инсулина в организме, а также помогает скорректировать множественные метаболические нарушения, связанные с СД 2 типа. В недавно проведенном в Китае исследовании J. Weng и соавт. (2008) было изучено влияние интенсивной инсулинотерапии на функциональность бета-клеток поджелудочной железы и гликемический контроль у пациентов с недавно выявленным СД 2 типа. В ходе исследования 382 пациента в возрасте 25–70 лет после постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа» в течение 2 недель получали либо интенсивную инсулинотерапию (137 больных – в виде непрерывной подкожной инфузии инсулина (помповая инсулинотерапия, НПИИ), 124 человека – в виде множественных инъекций инсулина, МИИ), либо ПССП (121 больной). По достижении нормогликемии все пациенты были переведены на немедикаментозные методы лечения, включающие диету и изменение образа жизни, и наблюдались в течение года. Результаты исследования показали, что большее число пациентов в группе инсулинотерапии (97,1% в подгруппе НПИИ и 95,2% в подгруппе МИИ) в более короткие сроки (за 4 дня в группе НПИИ и за 5,6 дней в группе МИИ) достигли целевых значений гликемии по сравнению с группой ПССП (83,5% в среднем за 9,3 дней). В конце периода наблюдения у пациентов, получавших инсулин, отмечено значимое увеличение раннего пика секреции инсулина, что указывает на улучшение функции бета-клеток по сравнению с па-



Профессор А.С. Аметов

циентами, получавшими ПССП. Следует подчеркнуть, что восстановление раннего пика секреции инсулина играет ключевую роль в снижении уровня постпрандиальной гликемии у больных СД 2 типа.

Раннее начало инсулинотерапии ведет к уменьшению частоты микро- и макрососудистых осложнений СД. Согласно совместному заключению ADA/ACC/АНА (Американской диабетологической ассоциации / Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца), длительное наблюдение когорты участников исследования UKPDS подтверждает, что достижение целевых показателей HbA1c на уровне около 7% в течение нескольких лет после постановки диагноза СД ведет к снижению риска развития макрососудистых осложнений. Раннее назначение инсулина также сопровождается меньшей прибавкой массы тела и меньшей потребностью в инсулине за счет снижения уровня глюкозы в крови и соответственного уменьшения глюкозурии. Степень контроля гликемии до начала инсулинотерапии является одним из основных предикторов потребности в инсулине у больных СД 2 типа и определяет успешное достижение целевых показателей гликемии. Таким образом, можно заключить, что раннее начало инсулинотерапии ведет



VIII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2012»

к улучшению контроля гликемии, функции бета-клеток у больных СД 2 типа, а также способствует уменьшению частоты микро- и макрососудистых осложнений.

По мнению заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО, д. м. н., профессора А.С. АМЕТОВА, важно не только своевременно начинать инсулинотерапию, но и интенсифицировать ее в нужный момент, что в процессе лечения требуется большинству пациентов. Значительное снижение эндогенной секреции инсулина, происходящее по мере развития СД 2 типа на фоне неэффективности применявшихся режимов инсулинотерапии, требует интенсификации лечения путем добавления к базальному инсулину ультракороткого инсулина перед основными приемами пищи для улучше-

ния постпрандиального контроля, то есть использования базально-болюсного режима. Результаты недавних исследований (GINGER, All To Target) еще раз подтвердили преимущества назначения данного режима инсулинотерапии по сравнению с назначением смешанных инсулинов пациентам с СД 2 типа.

Согласно данным последних исследований (ELEONOR, OPAL и др.), для облегчения перехода пациентов с СД 2 типа на базально-болюсный режим инсулинотерапии хорошо зарекомендовал себя режим «базал плюс» – пошаговое добавление инъекции прандиального инсулина в основной прием пищи к существующей схеме терапии (базальный инсулин в комбинации с ПССП). Необходимо выявить тот прием пищи, который вызывает наиболее высокий под-

ем постпрандиальной гликемии, и назначить одну инъекцию короткого инсулина именно перед этим приемом пищи. Во многих случаях одной инъекции прандиального инсулина может быть вполне достаточно, чтобы достичь приемлемого гликемического контроля.

В целом программа съезда отличалась разнообразием и насыщенностью. В его работе приняли участие около 600 человек, причем треть из них – врачи-эндокринологи из российских регионов, что в очередной раз доказывает: Московский съезд эндокринологов, благодаря высокому профессионализму его участников и актуальности обсуждаемых тем для широкого круга специалистов, постепенно становится национальным научно-практическим форумом. ☺

Подготовила С. Евстафьева

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ☞ Только **НОВИНКИ**
- ☞ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ☞ Ежедневное обновление
- ☞ Без регистрации
- ☞ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ☞ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ☞ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Литература

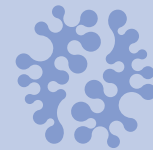
С.В. НЕДОГОДА, А.В. САБАНОВ, И.Н. БАРЫКИНА Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа)

1. IDF Diabetes Atlas. 5th edition // www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance.
2. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. С. 20.
3. IDF Diabetes Atlas. 4th edition. International Diabetes Federation, 2009.
4. Narayan K.M., Boyle J.P., Geiss L.S., Saaddine J.B., Thompson T.J. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050 // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 9. P. 2114–2116.
5. Schwarz B., Gouveia M., Chen J., Nocea G., Jameson K., Cook J., Krishnarajah G., Alemao E., Yin D., Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. Suppl. 1. P. 43–55.
6. Суңцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование // *Сахарный диабет*. 2005. № 2. С. 2–6.
7. Арунина Е.Е. Лекарственное обеспечение больных сахарным диабетом // *Лекарственное обеспечение в России*. 2011. № 2. С. 36–52.
8. Суңцов Ю.И., Шестакова М.В. Сравнительная характеристика затрат на лечение СД 2 традиционными сахароснижающими средствами и комбинированной терапии вилдаглиптином // *Поликлиника*. 2011. № 1. С. 2–5.
9. Heller S., Koenen C., Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 10. P. 2086–2097.
10. Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J., Pedersen C.B. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. № 11. P. 1976–1987.
11. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. № 3. P. 408–416.
12. Swinnen S.G., Dain M.P., Aronson R., Davies M., Gerstein H.C., Pfeiffer A.F., Snoek F.J., Devries J.H., Hoekstra J.B., Holleman F. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1176–1178.
13. Swinnen S.G., Simon A.C., Holleman F., Hoekstra J.B., Devries J.H. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 7. CD006383.
14. Dornhorst A., Lüddeke H.J., Honka M., Ackermann R.W., Meriläinen M., Gallwitz B., Sreenan S.; *PREDICTIVE Study Group*. Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients: 14-week data from the European cohort of the PREDICTIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 2. P. 369–376.
15. Selam J.L., Koenen C., Weng W., Meneghini L. Improving glycemic control with insulin detemir using the 303 Algorithm in insulin naive patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PREDICTIVE 303 study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 11–20.
16. Meneghini L.F., Dornhorst A., Sreenan S.; *PREDICTIVE Study Group*. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naive patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 4. P. 1029–1035.
17. Meneghini L.F., Rosenberg K.H. et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 3. P. 418–427.
18. King A.B. No higher dose requirements with insulin detemir than glargine in type 2 diabetes: a crossover, double-blind, and randomized study using continuous glucose monitoring // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4. № 1. P. 151–154.
19. McAdam-Marx C., Yu J. et al. Comparison of daily insulin dose and other antidiabetic medications usage for type 2 diabetes patients treated with an analog basal insulin // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. № 1. P. 191–201.
20. Dailey G., Admane K., Mercier F., Owens D. Relationship of insulin dose, A1c lowering, and weight in type 2 diabetes: comparing insulin glargine and insulin detemir // *Diabetes Technol. Ther.* 2010. Vol. 12. № 12. P. 1019–1027.
21. Pscherer S., Dietrich E.S. et al. Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a basal-bolus regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany // *Ger. Med. Sci.* 2010. Vol. 8. P. 1–8.
22. Borah B.J. et al. A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 3. P. 623–631.

Е.В. БИРЮКОВА

Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: что нового?

1. Adeghate E., Schattner P. et al. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1084. № 1. P. 1–29.
2. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. № 6. P. 582–586.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
4. Kimmel B., Inzucchi S.E. Oral agents for type 2 diabetes: an update // *Clin. Diabetes*. 2005. Vol. 23. № 2. P. 64–76.
5. Schmitz O., Lund S. et al. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 2. P. 342–346.
6. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeflen T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9467. P. 1333–1346.
7. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2630–2633.
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.



Литература

9. *Trovati M., Burzacca S., Mularoni E., Massucco P., Cavalot F., Mattiello L., Anfossi G.* Occurrence of low blood glucose concentrations during the afternoon in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients on oral hypoglycaemic agents: importance of blood glucose monitoring // *Diabetologia*. 1991. Vol. 34. № 9. P. 662–667.
10. *Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I.* Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view // *J. Biomed. Res.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 147–155.
11. *Zoungas S. et al.* Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1212. P. 29–40.
12. *Philippe J., Raccah D.* Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 2. P. 321–332.
13. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al; VADT Investigators.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
14. *Stratton I.M., Adler A.I. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
15. *Holman R.R., Paul S.K. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
16. *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
17. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
18. *Leahy J.L., Hirsch I.B., Peterson K.A., Schneider D.* Targeting beta-cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 9. P. 4206–4216.
19. *Aguilar-Bryan L. et al.* Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // *Science*. 1995. Vol. 268. № 5209. P. 423–426.
20. *Guillausseau P.J.* Hyperglycémie et hypoglycémiant: risques vasculaires // *Réal Cardiol.* 2005. Vol. 207. P. 39–42.
21. *Koro C.E. et al.* Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 1. P. 17–20.
22. *Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M.* Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 113–119.
23. *Jennings P.E.* Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control // *Metabolism*. 2000. Vol. 49. № 10. Suppl. 2. P. 17–20.
24. *Odegard P.S., Capoccia K.* Mediation taking and diabetes: a systematic review of the literature // *Diabetes Educ.* 2007. Vol. 33. № 6. P. 1014–1029.
25. *Nathan D.M. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.

Т.Ю. ДЕМИДОВА

Репаглинид: возможности клинического применения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

1. 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.
2. *Дедов И.И. и др.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2011. № 4. С. 6–17.
3. *Майоров А.Ю., Урбанова К.Ю.* Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа // *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9. № 9. С. 5–13.
4. *Kalbag J.B. et al.* Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 1. P. 73–77.
5. *Белолипецкая В.Г. и др.* Сравнительное фармакокинетическое изучение препаратов Диаглинид и НовоНорм у здоровых добровольцев // Тезисы научной программы Российского национального конгресса кардиологов. М., 2011.

Е.А. ШЕСТАКОВА

Принципы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

1. *Cowie C.C. et al.* Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006 // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 2. P. 287–294.
2. *Bourdel Marchasson I. et al; ALFEDIAM/SFGG French-Speaking Group for Study of Diabetes in the Elderly.* Key priorities in managing glucose control in older people with diabetes // *J. Nutr. Health Aging*. 2009. Vol. 13. № 8. P. 685–691.
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет в пожилом возрасте: клиника, диагностика, лечение. Практическое руководство для врачей. М.: Информполиграф, 2010.
4. *Peters A.L., Davidson M.B.* Aging and diabetes // *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. / Ed. by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo, H. Keen. J. Willey & Sons Ltd., 1997.
5. *Bourdel-Marchasson I., Berrut G.* Caring the elderly diabetic patient with respect to concepts of successful aging and frailty // *Diabetes Metab.* 2005. Vol. 31. Spec. № 2. P. 5S13–5S19.
6. *Abbatecola A.M. et al.* Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? // *Drugs Aging*. 2009. Vol. 26. Suppl. 1. P. 53–62.
7. *Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K.* Hypoglycaemia in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. № 3. P. 245–254.
8. *Lassmann-Vague V.* Hypoglycaemia in elderly diabetic patients // *Diabetes Metab.* 2005. Vol. 31. № 2. P. 5S53–5S57.
9. *Bremer J.P. et al.* Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1513–1517.
10. *Chelliah A., Burge M.R.* Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention // *Drugs Aging*. 2004. Vol. 21. № 8. P. 511–530.



Литература

11. *Skyler J.S. et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 2. P. 351–357.
12. *Дедов И.И. и др.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* 2011. № 4. С. 6–17.
13. *Sinclair A.J., Paolisso G., Castro M., Bourdel-Marchasson I., Gadsby R., Rodriguez Mañas L.; European Diabetes Working Party for Older People.* European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary // *Diabetes Metab.* 2011. Vol. 37. Suppl. 3. P. S27–S38.
14. *Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Shao Q., Kothny W.* Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 55–64.

О.В. ВОРОБЬЕВА

Диабетическая нейропатия: фокус на патогенетическое лечение

1. *Vallianou N., Evangelopoulos A., Koutalas P.* Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy // *Rev. Diabet. Stud.* 2009. Vol. 6. № 4. P. 230–236.
2. *Ziegler D. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
3. *Ruhnu K.J. et al.* Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
4. *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrdich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
5. *Yadav V., Marracci G., Lovera J., Woodward W., Bogardus K., Marquardt W., Shinto L., Morris C., Bourdette D.* Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study // *Mult. Scler.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 159–165.
6. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
7. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
8. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.

А.А. НЕЛАЕВА, Н.П. ИВАНОВА, Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.В. ХАСАНОВА

Антиоксидантный эффект гликозаминогликанов в профилактике осложнений сахарного диабета

1. *Фомин В.В. и др.* Диабетическая нефропатия: сохраняют ли ингибиторы АПФ приоритетные позиции? // *Фарматека.* 2011. № 3. С. 24–29.
2. *Zhan W.W., Chen Y.H. et al.* Carotid stiffness and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes // *Endocrine.* 2009. Vol. 35. № 3. P. 409–413.
3. *Salmon A.H., Neal C.R., Harper S.J.* New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009. Vol. 18. № 3. P. 197–205.
4. *Шестакова М.В., Дедов И.И.* Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009. С. 247–254.
5. *Применение сулодексида у больных сахарным диабетом в эндокринологической и хирургической практике: Сборник научных статей.* М., 2008. С. 106.
6. *Сласов А.А. и др.* Антиоксидантная активность пероральных сахароснижающих препаратов // *Проблемы эндокринологии.* 2011. № 4. С. 21–24.
7. *Семенова И.В., и др.* Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 34–39.
8. *Харенберг Д.* Обзор фармакодинамических, фармакокинетических и терапевтических свойств препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексида) // *Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения.* М., 2000. С. 4–41.
9. *Алешаев М.И., Татарченко П.Ю., Перестань Н.В.* Лечение диабетической ретинопатии препаратом Вессел Дуэ Ф // *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: Сборник научных статей.* М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2009. С. 212.
10. *Шадринцев Ф.Е.* Влияние терапии диабетической нефропатии препаратом Вессел Дуэ Ф (сулодексид) на риск внутриглазных кровоизлияний у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией // *Офтальмологические ведомости.* 2009. Т. 2. № 2. С. 51–55.
11. *Ищенко И.М., Миленькая Т.М.* Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // *Фарматека.* 2009. № 3. С. 82–86.
12. *Андреева Н.В., Горшунунова Н.К.* Сулодексид в комплексной терапии диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа пожилого и старческого возраста // *Применение сулодексида у больных сахарным диабетом в эндокринологической и хирургической практике: Сборник научных статей.* М., 2008. С. 93–98.
13. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова // Сахарный диабет.* 2011. № 3 (приложение).

Н.А. ПЕТУНИНА, Е.В. ШИХ, К.О. ГАЛСТЯН, Э.Р. ХАСАНОВА, Г.В. РАМЕНСКАЯ

Возможности использования витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Диабет в комплексной терапии диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-de-



Литература

- pendent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
2. DCCT and EDIC: The diabetes control and complications trial and follow-up study. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases – National Institutes of Health, 2008 // www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control.
 3. Аметов А.С. Перспективы лечения сахарного диабета в ближайшие 10 лет // *PMЖ.* 2005. Т. 13. № 6. С. 288–294.
 4. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и возможности его медикаментозной коррекции: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006.
 5. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 6. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
 7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные возможности профилактики сахарного диабета 2 типа // *PMЖ.* 2007. Т. 15. № 11. С. 916–921.
 8. Черникова Н.А., Абаева Б.С., Прудникова М.А., Сучкова Е.В. Антиоксидантная терапия в комплексном управлении сахарным диабетом // *Consilium Medicum.* 2010. № 12. С. 37–40.
 9. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H., Tritschler H.J. Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids // *Diabetologia.* 1998. Vol. 41. № 4. P. 390–399.
 10. Bordet T., Buisson B., Michaud M., Abitbol J.L., Marchand F., Grist J., Andriambeloson E., Malcangio M., Pruss R.M. Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 326. № 2. P. 623–632.
 11. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E., Schweizer A., Kuntz G. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiatry.* 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.
 12. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
 13. Гурьева И.В., Кузина И.В., Бегма И.В. Диабетическая сенсомоторная нейропатия и диабетическая стопа: новые данные о лечении Актотевгином // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2010. № 2. С. 6–9.
 14. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolecular Med.* 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
 15. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. № 11. P. 1973–1988.
 16. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2012. Vol. 120. № 3. P. 132–138.
 17. Ziegler D., Siekierka-Kleiser E., Meyer B., Schweers M. Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 1169–1174.
 18. Beiswenger K.K., Calcutt N.A., Mizisin A.P. Dissociation of thermal hyperalgesia and epidermal denervation in streptozotocin-diabetic mice // *Neurosci. Lett.* 2008. Vol. 442. № 3. P. 267–272.
 19. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F., Kuntz G., Augustin H.J. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate // *Arzneimittelforschung.* 1996. Vol. 46. № 3. P. 269–272.
 20. Klementiev B., Novikova T., Novitskaya V., Walmod P.S., Dmytriyeva O., Pakkenberg B., Berezin V., Bock E. A neural cell adhesion molecule-derived peptide reduces neuropathological signs and cognitive impairment induced by Abeta25-35 // *Neuroscience.* 2007. Vol. 145. № 1. P. 209–224.
 21. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Двойной эффект Актотевгина в лечении поздних осложнений диабета // *PMЖ.* 2011. Т. 9. № 13. С. 858–600.
 22. Ilynska O., Lyzogubov V.V., Stevens M.J., Drel V.R., Mashtalir N., Pacher P., Yorek M.A., Obrosova I.G. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition alleviates experimental diabetic sensory neuropathy // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 6. P. 1686–1694.
 23. Obrosova I.G., Xu W., Lyzogubov V.V., Ilynska O., Mashtalir N., Varenjuk L., Pavlov I.A., Zhang J., Slusher B., Drel V.R. PARP inhibition or gene deficiency counteracts intraepidermal nerve fiber loss and neuropathic pain in advanced diabetic neuropathy // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. Vol. 44. № 6. P. 972–981.

О.В. СВЕТЛОВА, И.В. ГУРЬЕВА

Влияние нейропротективной терапии на развитие поздних осложнений сахарного диабета: данные клинических и экспериментальных исследований

1. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D.; *American Diabetes Association.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
2. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. № 11. P. 1973–1988.
3. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
4. Гурьева И.В., Дымочка М.А., Аметов А.С. От диабетической периферической нейропатии до диабетической стопы. Применение Актотевгина в патогенетическом лечении // *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии.* 2010. № 2. С. 7–13.
5. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med. Wochenschr.* 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.



Литература

Э.Р. ХАСАНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, К.О. ГАЛСТЯН Точка необратимости: как предотвратить развитие диабетической нейропатии и синдрома диабетической стопы?

1. Акарачкова Е.С. Мильгамма композитум в терапии нейропатической боли // Фарматека. 2009. Т. 15. № 189. С. 79–82.
2. Аметов А.С., Согуянова Т.Н. Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // РМЖ. 2009. № 10. С. 687–691.
3. Анциферов М.Б., Волковой А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // РМЖ. 2008. № 15. С. 994–999.
4. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии: методические рекомендации. М., 2002. С. 1–13.
5. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новый анальгетик? // РМЖ. 2008. № 1. С. 35–39.
6. Подачина С.В., Мктрумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // РМЖ. 2008. № 28. С. 1887–1891.
7. Singh R., Gamble G., Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in type 1 diabetes // Diabet. Med. 2005. Vol. 22. № 5. P. 625–630.
8. Young M.J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. 1993. Vol. 36. № 2. P. 150–154.
9. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic Neuropathy / Ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 255–278.
10. Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 // Diabet. Metab. 1977. Vol. 3. № 2. P. 97–107.
11. Vinik A.L., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies // Diabetologia. 2000. Vol. 43. № 8. P. 957–973.
12. Weidmann P., Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects // Diabetes Care. 1991. Vol. 14. № 3. P. 220–232.
13. Бегма А.Н., Бегма И.В. Значение нейротропной терапии в предотвращении развития трофических язв при диабетической полинейропатии // Трудный пациент. 2011. Т. 9. № 12. С. 28–33.
14. Шилов А.М., Авишалунов А.Ш. Препарат с метаболическим действием (Мильгамма) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии) // Трудный пациент. 2009. Т. 7. № 11. С. 39–44.
15. Dyck P.J., O'Brien P.C. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy // Muscle Nerve. 1999. Vol. 22. № 6. P. 659–662.
16. Дедов И.И. и др. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 138 с.
17. Heilig C.W., Concepcion L.A., Riser B.L., Freytag S.O., Zhu M., Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 96. № 4. P. 1802–1814.
18. Kaiser N., Sasson S., Feener E.P., Boukobza-Vardi N., Higashi S., Moller D.E., Davidheiser S., Przybylski R.J., King G.L. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells // Diabetes. 1993. Vol. 42. № 1. P. 80–89.
19. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 3–36.
20. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 12. С. 19–23.
21. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.
22. 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.
23. Kempler P. et al; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. № 11. P. 900–909.
24. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
25. 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.
26. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией. Эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. exper. биол. и мед. 2000. № 10. С. 437–442.
27. Várkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. № 2. P. 99–108.
28. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 43. № 2. P. 71–77.
29. Ledermann H., Wiedey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie // Therapiewoche. 1989. Vol. 39. P. 1445–1449.
30. Shaw J.E., Zimmet P.Z. Epidemiology of diabetic neuropathy // Diabetes Rev. 1999. Vol. 7. P. 245–252.
31. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1996. P. 104. № 4. P. 311–316.
32. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M., Wilson D.M., O'Brien P.C., Melton L.J. 3rd, Service F.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // Neurology. 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
33. Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. DiaCAN Multicenter Study Group // Diabet. Med. 1993. Vol. 10. Suppl. 2. P. 82S–86S.
34. Удовиченко О.В., Курцева Т.Г. Эффективность препарата Мильгамма в лечении болевого синдрома и трофических язв при диабетической полинейропатии (предварительное исследование) // Сахарный диабет. 1999. № 2. С. 32–44.



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**



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>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>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	

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения спутниковых
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.