

Учредитель:  
ООО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован в  
Министерстве связи и информации РК  
№12055-Ж, свид. о перерегистрации  
от 14.10.2011 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаев Н. С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртоткын

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судакон Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов  
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка на  
источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не  
рецензируются и не возвращаются.

Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности за этику  
соблюдения авторских прав в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за рекламу  
незарегистрированных, не разрешенных  
к применению Министерством  
здравоохранения РК лекарственных  
средств и различных предметов  
медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050012, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4  
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25  
E-mail: masters.trade@mail.ru  
www.chil.kz

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Geron»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30А/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 4 (20), 2013

Эндокринология. Тиреодология



## Уважаемые коллеги!

Несмотря на успехи мировой современной медицины, на сегодняшний день заболевания эндокринной системы принимают характер эпидемии, и Казахстан, к сожалению, тоже вовлечен в этот процесс. По данным ВОЗ, в мире зарегистрировано 215 млн. человек, страдающих заболеваниями эндокринной системы. По данным Национального Генетического Регистра РК, ежегодно в нашей стране в лечебно-профилактических организациях регистрируются от 18000 до 30000 человек с различными заболеваниями эндокринной системы.

Сахарный диабет 2 типа (СД) является одной из самых злободневных проблем современной медицины. Среди всех форм диабета на долю СД2 типа приходится 85-90%. И поэтому данная проблема стала ключевой в текущем номере, где размещены в том числе и Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета.

Клуб эндокринологов раскрывает вопросы диабетической полиневропатии.

Не обошли стороной мы и такие проявления этого грозного заболевания, как гиперпаратиреоз, климактерический синдром, нарушения углеводного обмена, метоболический синдром.

В материале о прошедшей 5-6 апреля в Алматы 14-й школе эндокринологов вы узнаете, какие насущные вопросы и задачи эндокринологии решались на этом важном мероприятии.

Круг вопросов, которые мы охватываем в журнале, постоянно расширяется, и мы будем рады любым конструктивным предложениям и пожеланиям.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Алматинская школа эндокринологов: в центре внимания – диабет .....	6
Современные аспекты диагностики и лечения акромегалии. <i>Дзеранова Л.К.</i> .....	11
Головной мозг как мишень сахарного диабета .....	15

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа (Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета) .....	20
Опыт применения сахароснижающих препаратов пролонгированного действия при терапии сахарного диабета 2-го типа. <i>Аметов А.С., Мельник А.В.</i> .....	28
Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <i>Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В.</i> .....	33

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Варианты атипического течения аддисонического криза. <i>Власенко М.В., Чернобровая Е.И., Литвинова С.В., Гурина Н.И., Мандрык Л.С.</i> .....	38
--	----

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Результаты исследования «ДИНАСТИЯ» («ДИАБЕТОН MR: Наблюдательная программа среди пациентов с Сахарным диабеТом 2-го типа в условиЯх рутинной практики») <i>Шестакова М.В., Викулова О.К., Авалиани Д.А., Авдеева С.Н., Айдинян Г.П., Акишина Л.П., Алейникова Н.В., Александрова Е.Г., Александрова О.В.</i> .....	42
Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. <i>Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А.</i> .....	50
Сравнение режимов применения инсулина Хумалог Микс 25 в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. <i>Горшков И.П., Волынкина А.П., Золоедов В.И.</i> .....	55

## ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Практическое руководство Американского общества специалистов по инфекционным болезням по диагностике и лечению инфекционных осложнений, развивающихся на фоне синдрома диабетической стопы .....	59
--	----

Препараты с метаболическим действием (Мильгамма, Мильгамма композитум) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии). <i>Шилов А.М., Авшалумов А.Ш.</i> .....	67
Статины и риск развития сахарного диабета. <i>Драпкина О.М., Костюкевич М.В.</i> .....	75
Место статинов в профилактике cerebrovasкулярных событий. <i>Мищенко Т.С.</i> .....	80

## КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Лечение невропатической боли при диабетической полиневропатии. <i>Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т.</i> .....	84
---	----

## ОБЗОРЫ

Своевременное назначение инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа. <i>Черникова Н.А., Прудникова М.А., Анциферов М.Б.</i> .....	88
Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и симптомы, современные подходы к лечению. <i>Панькив В.И.</i> .....	92
Апидра (инсулин глулизин) в терапии сахарного диабета 1 типа. <i>Павлова М.Г.</i> .....	104
Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему. <i>Молитвослова Н.А., Галстян Г.Р.</i> .....	108
Применение препарата Ледибон при климактерическом синдроме и хирургической менопаузе. <i>Манушарова Р.А., Черкезова Э.П.</i> .....	112

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и лечение начальных стадий нарушений углеводного обмена. <i>Демидова И.Ю., Боева В.В.</i> .....	120
Механизмы развития, принципы диагностики и современные методы лечения метаболического синдрома. <i>Плутенко И.М., Звягинцева Т.Д.</i> .....	125

НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ .....	130
------------------------------	-----

# Алматинская школа эндокринологов: в центре внимания – диабет

Неинфекционные заболевания являются основной проблемой здравоохранения в XXI веке, так считают эксперты ВОЗ. По их оценкам из 57 миллионов случаев смерти в 2008 году 36 млн (63%) были связаны с неинфекционными заболеваниями (НИЗ), из которых диабет является непосредственно ответственным за 3,5% смертей. Ведущими поведенческими и физиологическими факторами риска являются повышенное кровяное давление, употребление табака, повышенный уровень глюкозы в крови, отсутствие физической активности, избыточный вес или ожирение. Избыточный вес или ожирение, вызывая неблагоприятные метаболические воздействия на кровь, давление, уровень холестерина и триглицеридов, таким образом, увеличивают риск ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, сахарного диабета 2 типа.

5-6 апреля 2013 года в санатории «Алатау» прошла 14-ая Алматинская школа эндокринологов, посвященная насущным проблемам эндокринологии и их решениям. В форуме приняли участие как специалисты из регионов Казахстана, так и гости из России, Украины, Болгарии и Германии. Организаторами мероприятия выступили Республиканское общественное объединение «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», Алматинский государственный институт усовершенствования врачей под эгидой Министерства здравоохранения РК. Отличительная особенность этого года – организация педиатрической сессии и специальной сессии для медицинских сестер.

– Уже в 14-ый раз форум собирает специалистов-эндокринологов, целью которого является непрерывное профессиональное обучение медицинских специалистов в вопросах эндокринологии, – отметила проректор АГИУВ, д.м.н. Г.Ж. Токмузиева. – Это, в свою очередь связано с реализацией Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы, в рамках которой подобные школы имеют большое значение, в первую очередь, благодаря практической составляющей.



Два дня работы школы дали возможность получить новые знания, обменяться современными методами лечения. Р.Б. Базарбекова, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии АГИУВ, председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов РК» ознакомила присутствующих с проделанной работой в истекшем году. В частности:

1) Был принят Консенсус по лечению сахарного диабета 2 типа. Следует отметить, что основные положения казахстанского Консенсуса, принятого в 2011 году, почти полностью соответствуют общемировому. В 2012 году в стране наблюдалось увеличение числа больных СД 2 типа по сравнению с предыдущим на 8,5% (207935 чел. и 225735 чел., соответственно). Несмотря на

увеличение, показатель вызывает некоторый оптимизм, так как свидетельствует об улучшении выявляемости СД 2. В 2012 году МЗ РК издало приказ «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих эндокринологическую помощь населению РК», основные положения которого заключаются в следующем: специализированная эндокринологическая помощь населению будет оказываться в форме первичной медико-санитарной помощи, консультативно-диагностической помощи, стационарной, стационарозамещающей и скорой медицинской помощи. То есть, отныне медицинская эндокринологическая помощь будет оказываться не только эндокринологами, но и врачами общей практики, рабо-





тающими на уровне первичного звена. В связи с этим врачам-эндокринологам необходимо обучать врачей ОП ведению больных с СД 2. Для чего согласно приказу МЗ РК на АГИУВ г. Алматы и Национальный научный медицинский центр г. Астана возложена обязанность обучать главных эндокринологов и главных терапевтов областей, а те, в свою очередь, врачей на местах. В приказе отме-



чена также необходимость создания школ больных сахарным диабетом, кабинетов «Диабетической стопы» и «Диабетической ретинопатии» и определена их структура и требования. Их цель – ознакомить пациентов и членов их семей с основной информацией по заболеванию, научить пациента и/или членов семьи самостоятельно контролировать течение заболевания, правильно интерпретировать данные самоконтроля.

2) Министерством здравоохранения закуплены и установлены в городах Алматы и Астана аппараты «Биорад» для определения гликированного гемоглобина, на сегодняшний день являющегося лучшими в своем классе.

3) 12 сентября 2012 года в ГКБ №7 г. Алматы была проведена пересадка комплекса «поджелудочная железа+почка» пациентке 29 лет с СД 1, диабетической нефропатией 5 стадии, терминальной хронической почечной недостаточностью. Пересадка осуществлена от родного брата пациентки.

4) 23 марта 2013 года на базе АГИУВ прошло совещание с участием экспертов Европейского общества педиатров-эндокринологов (ESPE), где было принято решение о проведении международной школы детских эндокринологов в октябре 2014 года в г. Алматы. Предварительно выделено 25 мест для участников из стран Закавказья и Центральной Азии, в том числе 9 для Казахстана. Кроме того, на сайте ESPE [www.eurospe.org](http://www.eurospe.org) в ближайшем будущем появится приложение на русском языке, где любой желающий специалист может оставить заявку на участие.

Значительное количество докладов Школы было посвящено сахарному диабету 2 типа, что отражает актуальность пробле-

мы. Бремя диабета увеличивается во всем мире, особенно в развивающихся странах. Это явление имеет комплекс причин, но в значительной мере объясняется стремительным увеличением распространенности избыточного веса, ожирения и отсутствием физической активности. Несмотря на наличие подтвержденных фактических данных о том, что значительную долю случаев диабета и его осложнений можно предотвратить с помощью здорового питания, регулярной физической активности, поддержки нормальной массы тела и полного отказа от употребления табака, эти меры широко не применяются. ВОЗ предлагает скоординированные действия на уровне международной и национальной политик, чтобы уменьшить воздействие известных факторов риска диабета и улучшить доступ к медицинской помощи и ее качество.

#### По данным ВОЗ:

- На сегодняшний день 347 миллионов человек во всем мире больны диабетом.
- В 2004 году 3,4 миллиона человек умерли по причине высокого содержания сахара в крови.
- Более 80% случаев смерти от диабета происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.

- За период 2005–2030 гг. число случаев смерти от диабета удвоится.

Благодаря здоровому питанию, регулярной физической активности, поддержанию нормального веса и воздержанию от употребления табака можно предотвратить или отсрочить заболевание диабетом 2 типа.

Сочетание избыточного количества поступающих калорий и недостаточного количества расходуемых калорий постепенно приводит к ожирению. Этот дисбаланс наблюдался в развитых странах с 1930-х годов, что привело к росту заболеваемости диабетом 2 типа в 1980-1990-х годах. В настоящее время и в развивающихся странах количество употребляемых некоторыми людьми высококалорийных продуктов значительно превышает их потребности. Согласно ВОЗ, число людей в мире, страдающих от ожирения, вызывает тревогу – в 2005 году 1,6 миллиарда взрослых людей имели избыточный вес, из которых по меньшей мере 400 миллионов страдали от ожирения. Таким образом, эпидемия распространяется. Эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2030 году диабет станет 7-й причиной смерти во всем мире.

Далее работа форума была продолжена семинарами, на которых спикерами Школы был представлен ряд докладов по актуальным проблемам эндокринологии. Профессор И.Ю. Демидова, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, РФ) посвятила два доклада таким проблемам СД 2, как лечение диабета и преддиабета метформином, отметив ряд особенностей уже давно зарекомендовавшего себя препарата, до сих пор являющегося лидирующим при лечении СД 2; роли структурированного само-



контроля у больных с СД 2 как залога успешного лечения. Профессор Е.В. Брежнева, д.м.н. (Москва, РФ), поделилась с коллегами особенностями диагностики, клиники и лечения СД 2 у пожилых. Диагностике и лечению диабетической нейропатии были посвящены доклады профессора Б.Н. Маньковского, д.м.н., заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, члена-корреспондента Национальной академии медицинских наук Украины (Киев, Украина) и профессора Д. Зиглера, главного консультанта отдела метаболических заболеваний Института клинической диабетологии, немецкого центра диабета, Центра Лейбница по исследованиям диабета при университете Г. Гейне (Дюссельдорф, Германия).

В последнее время диабет второго типа во все больших масштабах выявляется среди детей и подростков и в некоторых частях мира он стал основным типом диабета среди детей. Есть все основания полагать, что решающую роль в этом играет глобальный рост показателей детского ожирения и физической инертности. Мы живем в мире, где не ходят

пешком, не ездят на велосипедах, где все ориентировано на автомобили, где со всех сторон предлагается легкодоступная неполноценная еда. Проблемам сахарного диабета у детей посвятили свои выступления профессор А.А. Нурбекова, д.м.н., кафедра эндокринологии КазНМУ (Алматы, РК) и профессор Р.Б. Базарбекова. Об инновационных методах лечения СТГ-недостаточности в рамках педиатрической сессии форума поделилась с коллегами Майя Константинова, MD, PhD клинической эндокринологии, диабета и генетики университета педиатрического госпиталя (София, Болгария).

Проблемам гипотиреоза, акромегалии, гипогонадизма, диффузному токсическому зобу были посвящены доклады профессора Н.А. Петуниной, д.м.н., заведующей кафедрой эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, РФ); Л.К. Дзерановой, д.м.н., главного научного сотрудника отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (Москва, РФ); профессора М.Е. Зельцер, д.м.н., кафедра эндокринологии АГИУВ, академик Казахской академии питания (Алматы, РК); Н.Ю. Свириденко,



д.м.н., заместителя директора Института клинической эндокринологии по лечебной части ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (Москва, РФ).

Следует особо отметить доклады Г.К. Абдухасовой из Национального научного центра материнства и детства г. Астана и А.Н. Мураталиной, руководителя подразделения компании «Медтроник» по лечению диабета, посвященные помповой инсулинотерапии у детей. Напомним читателям, что в начале 2012 года в Казахстане произошло беспрецедентное событие: на средства государственного бюджета для детей 5-15 лет, страдающих сахарным диабетом I типа, были закуплены инсулиновые помпы производства компании «Медтроник» (США). Основная цель проекта – снизить частоту развития специфических осложнений сахарного диабета, приводящих

их родители могли бы получать медицинскую и консультативную помощь и пройти обучение навыкам помповой инсулинотерапии.

Инсулиновая помпа, или как ее еще называют инсулиновый дозатор, – это электромеханическое устройство для подкожного введения инсулина в постоянном режиме в соответствии с настроенной программой. Благодаря такой модели помпа может вводить инсулин совсем иначе, чем это делается при использовании шприцев или шприц-ручек. Помпа работает в двух режимах: в базальном режиме вводит инсулин постоянно на протяжении всех 24 часов, поэтому используется только ультракороткий инсулин – никакого продленного инсулина больше не требуется; и в болюсном режиме – для введения инсулина на еду и/или на снижение повышенного сахара в крови, так



нии проекта по использованию систем непрерывной подкожной инфузии инсулина в лечении детей с сахарным диабетом I типа от 5 до 15 лет», в соответствии с которым в Атырауской, Алматинской, Акмолинской, Актюбинской, Жамбылской, Карагандинской, Кызылординской, Костанайской, Мангистауской, Павлодарской, Восточно-Казахстанской, Западно-Казахстанской, Северо-Казахстанской, Южно-Казахстанской областях, городах Алматы и Астана были созданы комиссии по отбору пациентов на помповую терапию и сформированы списки детей с сахарным диабетом I типа от 5 до 15 лет для перевода на использование систем непрерывной подкожной инфузии инсулина (1 этап). Также во всех регионах Казахстана были открыты кабинеты помповой инсулинотерапии на базах детских областных больниц и детских поликлиник. По результатам проекта отмечается положительная динамика клинических результатов во всех регионах Казахстана по следующим показателям: снижение гликированного гемоглобина, снижение средней гликемии, уменьшение случаев кетоацидоза, снижение частоты случаев тяжелой гипогликемии, повышение оценки качества жизни. Следующим шагом, который стал новаторским в нашей стране, было обучение медицинских сестер. За рубежом основная нагрузка по обучению, установке помп, последующему наблюдению



к инвалидности и значительно ухудшающих качество жизни пациентов. Впервые в Казахстане, как новая технология внедрен масштабный проект помповой инсулинотерапии среди детей от 5 до 15 лет. Он потребовал огромной подготовительной работы: обучения специалистов, организации специализированных кабинетов, где дети, которым установлена инсулиновая помпа, и

называемые «подколки». Таким образом, помповая терапия позволяет более гибко и точнее учитывать и, соответственно, корректировать колебания уровня сахара на протяжении суток, что приводит к улучшению контроля диабета и уменьшению частоты гипогликемии.

Реализация проекта была утверждена приказом МЗ РК №783 от 3 ноября 2011 года «О внедре-

лежит именно на них.

О возможностях помповой инсулинотерапии во время беременности при СД 1 рассказала участницам форума А.В. Тиселько, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФБГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отто СЗО Российской академии медицинских наук (Москва, РФ).

Особенностью проводимой школы этого года является тот

медицинская сестра, обладающая расширенными знаниями и опытом по курации, обучению, общению и консультации больных сахарным диабетом, лечению этой патологии и навыками научного поиска. Цель обучения медицинскими сестрами больных сахарным диабетом состоит в том, чтобы помочь им перевести теоретические знания в практические навыки, составлять индивидуально подобранный план. Как



факт, что впервые проводится сессия, подчеркивающая роль и значение сестринского дела в динамическом наблюдении пациентов с эндокринологической патологией. Сессия, посвященная медицинским сестрам, акцентировала внимание на проблемах ухода и обучения больных СД. Доцент кафедры эндокринологии АГИУВ, к.м.н. Ш.С. Абубакирова рассказала о роли медицинских сестер в обучении пациентов самоконтролю. Медицинским сестрам широкого профиля приходится контактировать с больными сахарным диабетом по роду своей профессиональной деятельности в различных органах здравоохранения. Поэтому исключительно важно, чтобы уже на первичном этапе медицинская сестра имела достаточный уровень навыков и опыта в области диабета, а также доступ к соответствующим обучающим программам.

Медицинская сестра диабетологического профиля – это

член «команды патронажа больного с сахарным диабетом» медсестра диабетологического профиля должна обладать широкой эрудицией и опытом в различных областях ведения больного сахарным диабетом.

Наряду с обучением больных сахарным диабетом, медицинская сестра на своем уровне может определять стратегию и тактику лечения и помогать больным развить собственные планы и цели. Поэтому для среднего медицинского персонала важно уметь разрабатывать информационные и обучающие материалы; организовывать, проводить и оценивать индивидуальные и групповые обучающие программы для больных; внедрять образовательные и патронажные программы в обществе, при визитах на дом и сотрудничестве с первичными звеньями в системе диабетической помощи; разрабатывать образовательные программы для лиц, которые по роду службы непосредственно

контактируют с больными сахарным диабетом (преподавателями, патронажными медицинскими сестрами); выступать, там, где это уместно, – и это ключевая роль – в качестве защитника больного сахарным диабетом; принимать, в рамках местных инструкций, участие в лечении; сотрудничать с другими командами специалистов (педиатрами, акушерами, наставниками инвалидов и т.д.); быть помощником и советником для организаторов здравоохранения; быть активной в клинической практике, основанной на научном поиске; медсестра диабетологического профиля должна поощряться для участия и/или проведения независимого научного поиска; участвовать в разработке программ усовершенствования медицинских работников совместно с соответствующими институтами.

В целом, Школа эндокринологов 2013 года еще раз подтвердила приверженность форума выработке методологических подходов и их практическому внедрению для повышения качества и эффективности диагностики, лечения и ведения эндокринологических пациентов в соответствии с международными стандартами. Сегодня к лечению эндокринологического пациента привлекаются врачи и других специальностей и, в первую очередь, врачи широкого профиля – семейные врачи, участковые терапевты, те, кто зачастую первыми диагностируют нарушения эндокринной системы. В связи с этим внедрение в практику мультидисциплинарного подхода является чрезвычайно актуальным и соответствует профилактической направленности эндокринологической службы.

14-ая по счету Школа показала, что, соблюдая основополагающие принципы государственных программ, принятых в Казахстане, поступательное развитие эндокринологии в стране приносит результаты в охране здоровья населения.

*Подготовила Елена СОН*



# Современные аспекты диагностики и лечения акромегалии



Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, г. Москва

Греческая, скандинавская мифология оставили нам множество историй о великанах. В Ветхом Завете описан поединок между будущим царем Иудеи Давидом и великаном Голиафом, рост которого составлял 2 м 89 см. Прекрасно экипированный исполин был повержен камнем, брошенным Давидом, что вероятно могло быть связано с нарушением полей зрения Голиафа. Кто построил всемирно известный Стоунхендж в Великобритании? Может быть гиганты, которые были способны ворочать эти огромные камни.

Акромегалия (от греческих слов *acron* – конечность, *megalos* – большой) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, связанное с усиленной продукцией гормона роста (соматотропного гормона). Распространенность акромегалии в Европе в среднем составляет 40-60 случаев на миллион, например, в Великобритании – 87 на млн (всего 12441 больной), в Бельгии – 125 на млн (всего 17875 чел). В России заболеваемость составляет 3-4 случая на млн в год (всего 572 пациента в год). Смертность среди больных акромегалией превышает в 10 раз таковую в общей популяции, и без лечения 50% больных умирают в возрасте до 50 лет. Своевременное адекватное лечение позволяет сократить частоту смертности в 2-5 раз. Заболевание характеризуется диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов. Акромегалия встречается у лиц обоего пола, возникает обычно после завершения роста организма, т.е. преимущественно в возрасте 20-40 лет, развивается постепенно, длится много лет. Это заболевание известно ещё с древних времен. При акромегалии изменяется внешний вид, укрупняются черты лица, увеличивается размер стоп и кистей.

Основными причинами избыточной секреции соматотропного гормона (СТГ) являются аденомы гипофиза (97%) и опухоли внегипофизарной локализации (2%), которые могут находиться в легких, яичниках, поджелудочной железе и т.д., а также повышенная секреция соматолиберина (менее 3%) вследствие опухоли гипоталамуса; эктопированные соматолиберин-продуцирующие опухоли (карциномы бронхов или желудочно-кишечного тракта, островков Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого).

Существует несколько гипотез патогенеза соматотропином, одна из которых представлена на рис. 1.

## Клинические проявления акромегалии

Клинически акромегалия разнообразна и может вовлекать многие органы и системы. Со стороны кожных покровов – это грубые кожные складки, бородавки, акне, гирсутизм, профузная потливость, гидраденит. Клинические симптомы костной системы включают диастему, прогнатизм, фронталь-



Рисунок 1. Патогенез соматотропином

ный гиперостоз, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, остеоартриты, дорзальный кифоз; со стороны эндокринной системы – нарушения менструального цикла, снижение либидо, потенции, лакторея, в т.ч. на фоне гиперпролактинемии, зубные изменения щитовидной железы, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперкальциурия с уролитиазом; со стороны центральной и периферической нервной систем – сужение полей зрения, парез черепно-мозговых нервов, синдром карпального канала, проксимальная миопатия, радикулопатия. Особую опасность с точки зрения повышенной смертности вызывают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, нарушения мозгового кровообращения; осложнения со стороны органов дыхания – ночное апноэ, рестриктивные заболевания; онкологические заболевания – аденоматозные полипы, рак толстой кишки. И как следствие меняется внешний облик пациента, что является дополнительной психологической травмой для него. Внешний вид пациента представлен на рис. 2.

К сожалению, сегодня акромегалия диагностируется поздно. Запаздывание диагноза обычно составляет от 6 до 10 лет. Всех осложнений можно было бы избежать, если бы диагностика была проведена вовремя. Симптомы акромегалии очень специфичны и характерная внешность позволяет поставить диагноз только взглянув на больного.

В диагностике акромегалии применяется определение в крови гормона роста (син. соматотропный гормон) и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1). Гормон роста чрезвычайно неустоек в крови и имеет короткий период жизни, также он вырабатывается не постоянно, а в виде периодических выбросов. Учитывая эти свойства, у забора крови

на соматотропный гормон имеются свои особенности.

По однократному определению этого показателя невозможно подтвердить или опровергнуть диагноз акромегалии. Поэтому его нужно определять несколько раз (на 0, 30, 60, 90 и 120 минутах) и высчитывать среднее значение, которое в норме составляет менее 2,5 нг/мл.

Диагноз акромегалии может быть подтвержден при уровне гормона роста более 10 нг/мл. При уровне гормона роста менее



Рисунок 2. Огрубение черт лица у больного акромегалией

0,4 нг/мл или уровне гормона роста менее 1 нг/мл в ходе ОГТТ заболевание исключается вовсе.

Также обязательным является определение ИФР-1 натощак. Этот показатель коррелирует с уровнем соматотропного гормона в течение предыдущих суток, т.е. отображает уровень гормона роста в течение суток. Этот показатель не колеблется в течение суток, как гормон роста, и повышается при акромегалии, даже если гормон роста повышен незначительно. Но необходимо учитывать, что на ИФР-1 могут воздействовать некоторые факторы. Снижение показателя ИФР-1 может наблюдаться при голодании, нарушении функции печени, избытке эстрогенов, гипотиреозе, при травмах

и после операций. Повышение уровня ИФР-1 может определяться при гиперинсулинемии, на фоне приема тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и андрогенов. В сомнительных случаях на помощь приходит использование теста с нагрузкой глюкозой (тот самый тест, который проводят для диагностики сахарного диабета), или глюкозотолерантный тест. При акромегалии подавления секреции гормона роста не происходит, а у 15-20% пациентов, наоборот, отмечается парадоксальное

повышение уровня соматотропного гормона. Перед проведением теста определяется базальный уровень гормона роста. Затем пациент выпивает растворенные в воде 75 г порошка глюкозы (декстрозы). Через 30, 60, 90, 120 минут производится забор крови на гормон роста. У здорового человека уровень гормона роста должен подавляться ниже 1 нг/мл. Данный тест не проводится у пациентов с установленным сахарным диабетом, его проведение заменяется на определение среднего значения гормона роста в тех же точках (ритм гормона роста).

Таким образом, в диагностике акромегалии важно вовремя определить уровень гормона роста, ИФР-1, гормон роста в ходе

ОГТТ, провести МРТ с контрастным усилением для визуализации аденомы гипофиза, оценить поля зрения, исследовать функциональное состояние гипофиза и периферических эндокринных желез. Необходимо помнить о том, что значения ИФР-1 имеют возрастные и гендерные различия, что для одного пациента будет нормой, для другого может быть уже патологией. Поэтому при получении результата по уровню ИФР-1, мы не должны ориентироваться на какое-либо одно значение, а учитывать возрастные и гендерные вариации. Возрастные нормы ИФР-1 представлены в табл. 1.

При использовании визуализирующих методик можно не только диагностировать опухоль, но и оценить ее структуру и характер роста, что является важным для выбора тактики лечения пациента.

Говоря о современных подходах диагностирования, нужно отметить, что аденомы гипофиза в 5% случаев имеют семейный характер. Семейные аденомы гипофиза могут возникать в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), который проявляется гиперпаратиреозом, опухолью поджелудочной железы и аденомой гипофиза, в рамках Карни-комплекса (PRKAR1A-мультицентрическими опухолями в различных органах, в том числе миксомы сердца, пигментные опухоли кожи, первичная пигментная узловатая дисплазия надпочечников, миксоидные фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек, аденомы гипофиза, секретирующие гормон роста, шванномы периферических нервов), или как изолированные семейные опухоли гипофиза, в ряде случаев которых обнаружены мутации в гене AIP-генные мутации. Особенности семейных изолированных аденом заключаются в том, что по сравнению с пациентами со спорадическими опухолями, где обычно дебют заболевания происходит до 30 лет, в семьях семейных аденом гипофиза опухоли

Таблица 1. Возрастные нормы ИФР-1

Возраст	Мужчины	Женщины
20	131-412	121-393
25	94-351	94-349
30	72-313	75-316
35	60-291	62-292
40	53-277	53-276
45	48-268	48-268
50	45-260	43-256
55	41-253	40-249
60	37-230	38-244
70	30-230	30-28
75	28-226	25-216

у детей возникают раньше, чем у их предков, бабушек, дедушек. Наблюдается более агрессивный рост и резистентность к медикаментозному лечению. Поэтому в случае семейных аденом особенно необходимо пристальное наблюдение за детьми и ранняя диагностика. Встречая пациента с акромегалией, нужно обязательно спросить, нет ли у него/нее родственников с таким же заболеванием или внешне похожими на него/нее. Дифференциальная диагностика проводится с различными заболеваниями, одним из которых является пахидермопериостоз (псевдоакромегалия) – редкое генетическое заболевание, характеризующееся поражением кожной и костной тканей, насле-

дующееся по аутосомно-рецессивному типу или нерегулярному аутосомно-доминантному типу. Жалобы у таких пациентов могут быть схожими с симптомами акромегалии (повышенная усталость, утолщения рук/ног, потливость, снижение остроты зрения и т.д.). Но общеклинические анализы, гормональный анализ, данные МРТ, рентгенография помогут дифференцировать пахидермопериостоз от акромегалии. Утолщение пальцев при пахидермопериостозе представлено на рис. 3.

Лечение акромегалии направлено на снижение уровня смертности (контроль уровня гормона роста и/или ИФР-1, контроль размера опухоли, лечение сопутствующих заболеваний и, конечно же, улучшение качества жизни. Существуют стандарты лечения акромегалии в двух редакциях: 2002 и 2010 годов. Стандарты 2010 года отличаются от стандартов 2002 года уровнем СТГ по возрастам (0,4 нг/мл против 1,0 нг/мл), средним значением СТГ (<1 нг/мл против 2,5 нг/мл), что значительно влияет на смертность. Чем ниже показатель СТГ, тем ниже смертность.

Различают несколько методов лечения акромегалии: нейрохирургический (транскраниальная/трансфеноидальная аденомэктомия), медикаментозный – аналоги



Рисунок 3. Утолщение пальцев при пахидермопериостозе



соматостатина, агонисты дофамина, антагонисты рецепторов гормона роста), лучевой (протонотерапия, гамма-нож, кибернож). При этом основными факторами выбора метода лечения являются состояние зрения, размер и характер роста аденомы, уровень гормона роста, ИФР-1, а также возраст, наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, желание больного.

В настоящее время для удаления аденомы гипофиза используются малоинвазивные методики хирургического вмешательства с использованием эндоскопической аппаратуры. Проводится так называемый трансфеноидальный доступ под контролем эндоскопа, то есть операцию проводят через нос без наружных разрезов и трепанация черепа. Но имеются определенные показания, при которых использование этого метода невозможно и нужно оперировать транскраниально, например, при большом размере опухоли с выраженным супраселлярным распространением. Хирургическое лечение приводит лишь в 50-60% случаев к нормализации ИФР-1. Лучевая терапия акромегалии проводится крайне редко, только в случае неэффективности других методов лечения. Частым осложнением этого метода является развитие гипопитуитаризма у более 50% пациентов через 5-10 лет, медленное развитие эффекта, ремиссия может произойти через 4-15 лет после облучения в зависимости от применявшегося метода облучения. Кроме того, по последним данным, радиотерапия может способствовать развитию сосудистых осложнений (инсультов). До наступления ремиссии необходимо медикаментозное лечение.

Гиперсекрецию гормона роста можно подавить назначением препаратов – агонистов дофамина и аналогов соматостатина, – причем предпочтение здесь отдается аналогам соматостатина, поскольку в их случае нормали-

зация ИФР-1 достигается в 50-60% случаев в отличие от 10-15% при приеме агонистов дофамина.

Аналоги соматостатина могут применяться, как первичный метод лечения, в случае если имеются противопоказания или отказ пациента от оперативного лечения, а также в качестве дополнительной терапии к лучевому и хирургическому лечению, при предоперационной подготовке. Особенностью этих средств (например, Аутожель) является непрерывное высвобождение с наружного слоя (диффузия) и отсроченное, пролонгированное высвобождение из внутреннего слоя путем постепенного растворения в жидких кристаллах. Их эффективность зависит от сродства к соматостатиновым рецепторам. К таким препаратам относятся Ланреотид (Соматулин), Ланреотид соматулин Аутожель, Октреотид, Сандостатин ЛАР и др. Кроме уменьшения синтеза и секреции соматотропного гормона, аналоги соматостатина имеют свойство подавлять рост опухоли гипофиза.

Пегвисомант – антагонист рецепторов гормона роста – представляет собой генный препарат, действует периферически, блокируя влияние гормона роста. Его применение рекомендуется при неэффективности лечения аналогами соматостатина в течение более 3 месяцев или если имеются выраженные побочные эффекты при лечении более 6 месяцев. Последние литературные данные описывают хорошие результаты лечения при комбинированном применении ланреотида и пегвисоманта.

В настоящее время в мире широко используется пролонгированная форма соматулина Ланреотид Аутожель, особенностями которого являются удобство применения (предварительно заполненный шприц, короткая игла, небольшой объем инъекции), равномерный фармакокинетический профиль, доказанная эффективность на протяжении 28

дней. Препарат обладает высокой афинностью к соматостатиновым рецепторам 2 и 5-го подтипов. Учитывая антипролиферативный эффект соматулина, его можно использовать не только для лечения акромегалии, но и терапии нейроэндокринных опухолей. Результаты 3-летнего исследования безопасности показали отсутствие тахифилаксии, хорошую переносимость, снижение выраженности желудочно-кишечных побочных эффектов, улучшение приверженности к терапии пациентов, нуждающихся в долгосрочном лечении аналогами соматостатина.

Наиболее частыми побочными реакциями аналогов соматостатина являются диарея, абдоминальная боль, тошнота, метеоризм, запоры, желчекаменная болезнь. Могут возникнуть местные реакции – припухлость и покраснение в месте инъекции, а также наблюдаться неспецифические реакции, такие как усталость, приливы, рвота, повышение сахара крови, повышенное потоотделение.

Одним из важных преимуществ применения препарата Ланреотид Аутожель является одинаковая эффективность лечения при инъекциях, проводимых как медицинскими работниками, так и самими пациентами без участия медицинского персонала. Это отличает препарат Ланреотид Аутожель от других аналогов соматостатина, применение которых требует непосредственного участия специально обученного персонала. Проведенные исследования показали одинаковую частоту местных побочных реакций, возникающих при введении Ланреотида Аутожель самостоятельно и медицинским персоналом, кроме того, все пациенты изъявили желание продолжать введение препарата самостоятельно или при помощи родственников. Таким образом, самостоятельное введение представляет собой альтернативу инъекциям в условиях медицинских учреждений для способных к обучению пациентов.

# Головной мозг как мишень сахарного диабета

На базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) проходил традиционный научно-образовательный форум «Академия инсульта», инициатором и организатором которого является всеукраинская общественная организация «Украинская ассоциация борьбы с инсультом». «Академия инсульта» ежегодно собирает неврологов, нейрохирургов, реабилитологов, кардиологов, терапевтов и других специалистов, принимающих участие в оказании помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями. Особое внимание участников конференции привлек симпозиум, посвященный проблеме поражения головного мозга (ГМ) при сахарном диабете (СД).

В своей практике врачи-неврологи чаще обращают внимание на периферическую диабетическую нейропатию (ДН), а поражения ГМ у больных СД нередко остаются незамеченными. Свой взгляд на эту проблему представил **член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.**



Сахарный диабет является глобальной проблемой современного общества и медицины в целом. Это обусловлено чрезвычайно высокой заболеваемостью и повсеместной распространенностью СД. Ежегодно регистрируют около 7 млн новых случаев этого заболевания, и на сегодняшний день в мире насчитывается 360 млн больных СД. Количество

таких больных увеличивается в основном за счет людей среднего (трудоспособного) возраста и пожилых людей.

В Украине сегодня официально зарегистрировано более 1,1 млн человек с СД, из них более 180 тыс. нуждаются в ежедневных инъекциях инсулина. Истинное количество больных СД в 2-2,5 раза больше. Подобную ситуацию можно предположить, основываясь на данных о распространенности СД в мире, а также результатах эпидемиологических исследований.

В первую очередь при СД поражаются сосуды глазного дна, почек, коронарные артерии, сосуды нижних конечностей. Но, как свидетельствуют результаты последних исследований, ГМ также является важным органом-мишенью для СД. Почему данные о поражении ГМ при СД появились только недавно? Это объясняется тем, что клиническая картина при центральной нейропатии менее яркая, чем при периферической. Также важную роль играют методологические трудности исследования функциональных, метаболических, структурных изменений ГМ у живого человека.

Характерными морфологическими изменениями ГМ у людей с длительным течением СД 1 типа при проведе-

нии аутопсии являются выраженная диффузная дегенерация серого и белого вещества, псевдокальциноз, фиброз оболочек на фоне микро- и макроангиопатии.

В последнее время стало возможным прижизненное определение изменений в ГМ благодаря широкому внедрению в практику нейровизуализирующих методов исследования.

При СД отмечаются атрофические изменения и очаговые поражения преимущественно белого вещества ГМ. Также выявляют электрофизиологические нарушения в виде изменения биоэлектрической активности ГМ при проведении электроэнцефалографии и изменения вызванных потенциалов (зрительных, слуховых, соматосенсорных). Эти изменения проявляются в увеличении латентного времени основных пиков соответствующих потенциалов. В исследовании Craft et al. (2009) было показано, что у пациентов с деменцией и СД отмечается более выраженное накопление  $\beta$ -амилоида и повышение уровня F2-изопростана в тканях ГМ по сравнению с пациентами с деменцией, которые не страдают СД. Также наблюдалось более частое развитие микроинфарктов и повышение содержания провоспалительного интерлейкина-6 в ткани ГМ у пациентов с СД.

**Клинически у больных СД отмечаются два основных проявления поражения ГМ – нарушение когнитивных функций и склонность к развитию депрессии. В ряде исследований показано, что у пациентов с СД риск развития деменции повышается более чем в 1,5 раза, а болезни Альцгеймера – практически в 3 раза.**

Нарушения когнитивных функций наиболее выражены у больных пожилого и старческого возраста. В исследовании Roberts et al. (2008), в котором приняли участие 1969 человек в возрасте старше 70 лет, было отмечено, что умеренные когнитивные нарушения значительно чаще наблюдались при СД. В ходе исследования были выявлены факторы риска развития подобных нарушений: ранний возраст начала СД, большая продолжительность болезни. Терапия инсулином также оказалась важным фактором риска развития когнитивных нарушений и других микрососудистых осложнений СД. Означает ли это, что инсулин ответствен за когнитивные нарушения?

Подобные результаты свидетельствуют о том, что больные СД, которые получают инсулин, – это пациенты с большой продолжительностью болезни, худшим метаболическим контролем, подверженные риску развития гипогликемического состояния, что в совокупности приводит к развитию когнитивного дефицита.

В крупном исследовании ACCORD была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между повышением уровня гликозилированного гемоглобина и результатами когнитивных тестов. Как известно, уровень этого маркера – показатель, отражающий состояние компенсации или декомпенсации СД. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина на 1% сопровождалось ухудшением оценки по шкале MMSE на 0,2.

В мета-анализе Gaudieri et al. (1393 пациента с СД 1 типа и 751 здоровый человек) было выявлено умеренное нарушение когнитивных функций у больных СД. Наиболее выраженный дефицит отмечался у пациентов, у которых болезнь возникла в раннем возрасте.

В исследовании DCCT-EDIC (2007), в котором 1144 пациента с СД 1 типа наблюдались в течение 18 лет, была выявлена взаимосвязь между когнитивными нарушениями и уровнем гликозилированного гемоглобина и, как это ни парадоксально, отсутствие связи между когнитивными нарушениями и частотой гипогликемии. Также доказана взаимосвязь между периферической диабетической нейропатией и снижением когнитивных функций (L.C. Perlmuter et al., 1984). Таким образом, существует четкая взаимосвязь между СД и когнитивными расстройствами, однако тонкие механизмы, опосредующие влияние СД на когнитивные функции, до настоящего времени неизвестны.

Другим проявлением нарушения функционирования центральной нервной системы (ЦНС) при СД является повышение риска развития депрессии. Согласно данным мета-анализа 42 исследований, посвященных указанной проблеме (Mezuk et al., 2008), было отмечено повышение частоты встречаемости депрессии у больных СД на 15% и повышение риска развития СД 2 типа у лиц с депрессией на 60%.

**Говоря о СД, всегда нужно помнить о том, что, кроме метаболических эффектов, огромную роль играют сосудистые нарушения.**

У больных СД доказано повышение риска развития острых нарушений мозгового кровообращения. Показано, что заболеваемость инсультом у мужчин, болеющих СД, в 1,5-4 раза, а у женщин с СД – в 2-6 раз выше, чем у лиц аналогичного возраста в общей популяции. У лиц с СД старше 65 лет инсульт является вторым по частоте встречаемости осложнением заболевания (после ишемической болезни сердца). При этом четко выражено повышение риска развития именно ишемического инсульта, в то время как риск развития геморрагического инсульта у больных СД не отличается от такового в общей популяции или даже снижен. Соотношение ишемический/геморрагический инсульт у больных СД составляет 11:1 (в общей популяции – 5:1).

Как известно, СД и артериальная гипертензия явля-

ются основными факторами риска развития лакунарных инфарктов ГМ (менее 15 мм в диаметре), которые нередко протекают бессимптомно. Частые немые инфаркты могут повышать риск развития деменции у больных СД. Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с СД имеют неблагоприятный прогноз и тяжелое течение. Смертность больных с ишемическим инсультом на фоне СД как на догоспитальном этапе, так и в отдаленные сроки наблюдения в 2-5 раз выше, чем у пациентов с инсультом без СД. Кроме того, важно отметить, что при СД существенно повышается риск развития повторных инсультов.

**Возможными патогенетическими механизмами развития церебральной дисфункции при СД являются метаболические нарушения, свойственные этому заболеванию (активация полиолового пути обмена глюкозы, гипергликемия, снижение активности протеинкиназы С), нейрохимические нарушения, изменение обмена нейромедиаторов, частые и выраженные гипогликемические эпизоды, нарушения мозгового кровотока и цереброваскулярной регуляции, инсулинорезистентность, ускоренное старение.**

Таким образом, данные морфологических, нейровизуализирующих и эпидемиологических исследований позволяют с уверенностью заявить, что ГМ является органом-мишенью при СД.

**Заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Московко** остановился на вопросах своевременной диагностики поражений нервной системы при СД.



СД является фактором риска развития множества других заболеваний и осложнений. К основным осложнениям СД относятся диабетическая ретинопатия (60-80% больных СД), диабетическая нефропатия (10-20%), ДН (20-85%) и диабетическая энцефалопатия (90-100%) (А.С. Сенаторова

и соавт., 2009). Одним из наиболее серьезных осложнений СД является диабетическая стопа. Каждые 30 секунд по причине данного осложнения в мире ампутируется одна нижняя конечность. В основе развития диабетической стопы лежат несколько факторов – ишемия, гиперкератоз и травматизация кожи стопы, но ведущим на сегодняшний день признана ДН.

Диабетические нейропатии возникают примерно у 54% пациентов с СД 1 типа и в 45% случаев при СД 2 типа. На момент установления диагноза «сахарный диабет» у 10% больных уже существуют признаки ДН. При продолжительности СД более 5 лет эту патологию диагностируют у 50% пациентов (A.J.M. Boulton et al., 2005).

**Выделяют различные клинические проявления ДН, но болевой синдром наблюдается только у 10%**



пациентов. При дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии жалобы могут вообще отсутствовать. Для установления диагноза ДН необходимо проверить общую, вибрационную чувствительность, тщательно осмотреть кожные покровы (наличие выпадения волос, гиперпигментаций, язв), оценить наличие аллодинии, рефлексy, провести функциональные тесты автономной нервной системы.

Неврологам хорошо известны клинические паттерны некоторых вариантов ДН. Болевая нейропатия с поражением мелких миелиновых нервных волокон характеризуется появлением жгучей и стреляющей боли в ногах, которая усиливается ночью и при ходьбе, нарушает сон. J.R. Singletom et al. (2001), обследовав 107 пациентов с жалобами, которые соответствовали дисфункции мелких нервных волокон (боль, жжение), выявили 12% новых случаев СД и 34% случаев нарушения толерантности к глюкозе.

Для острой болевой нейропатии без мышечной слабости характерны внезапное начало, симметричные или асимметричные проявления (обычно в стопах, но могут быть и со стороны туловища), жгучая, режущая боль, минимальный сенсорный дефицит. Этот вариант ДН может наблюдаться при быстром снижении массы тела.

**Поэтому у всех пациентов, которые жалуются на боль в нижних конечностях, чувство жжения и парестезии, необходимо проводить тесты на толерантность к глюкозе для исключения или подтверждения диагноза СД и диабетического характера нейропатии.**

Диабетическая амиотрофия (люмбосакральная радикулопатия) характеризуется асимметричными проявлениями, инвалидизирующей слабостью в проксимальных отделах ног. При детальном осмотре возможно выявление автономной (вегетативной) нейропатии.

Обычно пациенты с СД обращаются к врачу в связи с болевым синдромом (в том числе с головной болью), нарушением чувствительности и сна, слабостью, усталостью, нарушением координации при ходьбе, головокружением, обмороками, нарушениями памяти, концентрации, мочеиспускания и потенции. Все эти жалобы являются проявлениями СД. Стандартным обследованием этих больных является определение тактильной и/или вибрационной чувствительности. При необходимости следует проводить оценку когнитивных функций и тест на депрессию.

**При этом следует помнить, что периферические ДН, астенический и энцефалопатический (когнитивные нарушения) синдромы при СД объединены комплексным метаболическим механизмом развития. СД и ДН – хронические прогрессирующие расстройства, которые требуют постоянной патогенетической терапии.**

С основными принципами лечения центральной ДН ознакомила слушателей **ведущий научный сотрудник отдела диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»**, кандидат медицинских наук **Любовь Константиновна Соколова**.



Диабетическая нейропатия является наиболее распространенным осложнением СД. Поражение мелких сосудов, питающих нервную ткань, приводит к ишемии нервов, нарушению аксонального транспорта и проводимости нервного импульса, что клинически проявляется снижением когнитивных функций или болевыми/безболевыми формами полинейропатии.

**Изменения в нервной ткани при центральной ДН сходны с изменениями, которые происходят в периферической нервной системе.**

Основными проявлениями центральной ДН являются острое нервно-психическое расстройство на фоне декомпенсации метаболизма (кетоз, лактацидоз, гипогликемия), острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения), которые возникают вследствие микро- и макроангиопатических нарушений, а также прогрессирующая диабетическая энцефалопатия, проявления которой могут быть неспецифическими.

При диабетической энцефалопатии очень часто наблюдается нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, снижение скорости психических реакций и способности к обучению. В настоящее время установлена общность механизмов развития когнитивного дефицита при СД и болезни Альцгеймера. Также больные СД входят в группу риска развития деменции.

Известно, что в процессе старения ГМ принимают участие те же патогенетические механизмы, что и при развитии диабетических осложнений, при этом ключевым является оксидативный стресс. При СД он возникает вследствие инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, является основным патогенетическим механизмом развития нарушений углеводного обмена и манифестации СД 2 типа.

**Таким образом, в основе всех диабетических осложнений, как микро-, так и макрососудистых, лежит развитие оксидативного стресса, который считается одним из основных факторов риска возникновения болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.**

Общеизвестно, что в организме постоянно проходят окислительно-восстановительные реакции. В здоровом организме свободные радикалы, которые выделяются при этих реакциях, устраняются антиоксидантами. При оксидативном стрессе ускоряются реакции перекисного окисления липидов. Последствия этой гиперактивации для нервной ткани заключаются в разрушении лизосом, повреждении цитоплазматических мембран, нарушении нейротрансмиссии и, в конечном итоге, гибели нейронов.

В связи с тем что многофакторность патогенеза ДН затрудняет выбор адекватных схем лечения, чрезвычайно важна роль лекарственных средств, способных одновременно влиять на несколько патогенетических звеньев и на метаболические нарушения. Таким средством является  $\alpha$ -липоевая кислота (синоним: тиоктовая кислота).  $\alpha$ -Липоевая кислота была открыта в 1937 г. Снеллом и соавт., которые обнаружили, что определенным бактериям для роста необходимо вещество, полученное из экстракта картофеля. В 1951 г. «картофельный фактор роста» был выделен Ридом и идентифицирован как молекула, являющаяся коэнзимом цикла Кребса. В 1980-х годах было обнаружено, что  $\alpha$ -липоевая кислота является мощным водо- и жирорастворимым антиоксидантом. Как жирорастворимый антиоксидант она препятствует разрушению фосфолипидов клеточных мембран, как водорастворимый – окислительным реакциям в водном цитозоле клетки.

**Тиоктовая кислота применяется для лечения ДН на протяжении десятилетий, и она доказала свою эффективность. В 1999 г. Диабетическим обществом врачей Германии было признано, что  $\alpha$ -липоевая кислота является единственным средством с доказанной эффективностью для патогенетического лечения ДН.**

В организме  $\alpha$ -липоевая кислота существует в окисленной и восстановленной формах. Восстановленная форма – дигидролипоевая кислота – служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона).

Тиоктовая кислота влияет на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов. В частности, она принимает участие в окислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот (пирувата и  $\alpha$ -кетоглутарата) с активацией цикла Кребса, усиливает захват и утилизацию глюкозы клеткой, подавляет глюконеогенез и кетогенез. Эти воздействия необходимо учитывать при внутривенном введении  $\alpha$ -липоевой кислоты, так как возможно развитие гипогликемических реакций.

Благодаря своим биохимическим особенностям  $\alpha$ -липоевая кислота стимулирует рост аксонов, положительно влияет на аксональный транспорт, уменьшает негативное влияние свободных радикалов на нервные клетки, нормализует поступление глюкозы к нерву. Кроме того, она способствует усилению эндоневрального кровотока путем предотвращения ингибирования NO-синтазы и ускорению процесса проведения импульса по нерву. Также  $\alpha$ -липоевая кислота оказывает гепатопротекторное действие: способствует синтезу гликогена и повышает активность ряда ферментов, которые нормализуют обмен свободных жирных кислот. Именно нарушение обмена свободных жирных кислот является патогенетическим фактором развития инсулинорезистентности. Помимо этого, молекула  $\alpha$ -липоевой кислоты содержит тиоловую группу, которая обуславливает дезинтоксикационные свойства этого вещества.

Основным механизмом действия тиоктовой кислоты при ДН является влияние на оксидативный стресс, вследствие чего уменьшается гликозилирование белков,

стабилизируются клеточные мембраны, нормализуется процесс переноса энергии в клетках, устраняется эндотелиальная дисфункция, которая является основным пусковым механизмом развития многочисленных атеросклеротических изменений. Ввиду того что  $\alpha$ -липоевая кислота препятствует развитию оксидативного стресса, улучшается обмен жирных кислот и уменьшаются перекисное окисление липидов, гипоксия, ишемия. Все указанные эффекты тиоктовой кислоты приводят к торможению процесса апоптоза нейронов.

**Во всех клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности тиоктовой кислоты и перспектив ее применения при ДН (ALADIN-I, ALADIN-II, SYDNEY-I, NATHAN I-II) использовался оригинальный препарат Тиоктацид (компания Meda).**

Количество пациентов, которые участвовали в этих исследованиях, позволяет говорить об эффективности данного препарата.

Результаты указанных исследований показали, что при внутривенном капельном введении Тиоктацида в дозе 600 мг/сут в течение 3 недель уменьшаются как симптомы ДН, так и нейропатический дефицит. К сожалению, оксидативный стресс при СД существует постоянно. Для того чтобы уменьшить проявления оксидативного стресса, лечение тиоктовой кислотой должно быть длительным. В исследовании NATHAN-I было доказано, что длительное применение (в течение 4 лет) Тиоктацида в дозе 600 мг/сут достоверно уменьшает проявления как нейропатического дефицита (онемение, нарушения чувствительности), так и болевого синдрома.

При СД существует повышенный риск развития депрессии, а у пациентов с депрессией высока вероятность развития СД 2 типа. В основе этих нарушений лежит инсулинорезистентность. При инсулинорезистентности или недостаточной выработке инсулина нарушается синтез серотонина, что предположительно является одним из факторов развития депрессии. По данным M.R. Salazar (2000), при назначении тиоктовой кислоты снижается инсулинорезистентность, восстанавливается синтез серотонина и уменьшаются проявления депрессии.

**Получены данные о том, что у больных с умеренно выраженными проявлениями болезни Альцгеймера (MMSE>25) на фоне СД применение тиоктовой кислоты и ингибиторов холинэстеразы достоверно замедляет прогрессирование когнитивного дефицита по сравнению с монотерапией ингибиторами холинэстеразы.**

Препарат Тиоктацид выпускается не только в парентеральной, но и в пероральной (таблетированной) форме с повышенной биодоступностью — Тиоктацид 600 HR. Использование таблетированной формы Тиоктацида в течение длительного времени позволяет создать стабильные высокие концентрации в сыворотке крови и тканях по сравнению с другими препаратами тиоктовой кислоты.

Подготовила Анастасия ЛАЗАРЕНКО



# Тиоктацид®

## Ощущение жизни

### Тиоктацид 600Т

Раствор для внутривенного введения 25 мг/мл

#### Состав

24 мл раствора содержат: *активное вещество* – трометамоловая соль кислоты тиоктовой 952,3 мг (эквивалентно 600 мг кислоты тиоктовой)

#### Показания к применению

- периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия

#### Способ применения и дозы

Суточная доза назначаемая пациентам с тяжелыми симптомами диабетической полинейропатии составляет 1 ампулу Тиоктацида 600Т (соответствующий 600 мг альфа-липоевой кислоты). Раствор для инъекции используют в начальной фазе лечения в течение 2-4 недель. Лечение следует продолжать пероральными формами альфа-липоевой кислоты. Следует вводить внутривенно в виде медленной инфузии (со скоростью не более 50 мг альфа-липоевой кислоты или 2 мл раствора в минуту). Введение неразведенного раствора можно непосредственно с помощью шприцов для инъекций и инфузии, время введения должно составлять по крайней мере 12 минут. Так как активное вещество препарата фоточувствительно ампулы должны вскрывать непосредственно перед использованием.

#### Примечание

В качестве растворителя для разведения следует использовать только физиологический раствор. Приготовленные инфузионные растворы должны быть немедленно защищены от воздействия света (например, с помощью алюминиевой фольги). Защищенный от света раствор стабилен в течение 6 часов.

В случае невозможности продолжать инфузионную терапию (например, на выходные дни), альфа-липоевую кислоту нужно принимать перорально.

#### Побочные эффекты

*Часто:* при быстром внутривенном введении могут развиваться чувство прилива крови к голове и затруднение дыхания, которые проходят спонтанно.

*Не часто:* тошнота, рвота, изменение или нарушение вкусовых ощущений.

*Очень редко:* реакции на месте инъекции, аллергические реакции, такие как высыпания, зуд, экзема, также системные реакции гиперчувствительности могут развиваться до шока, конвульсии, диплопии, пурпура, тромбоцитопения, гипогликемия, включая головокружение, потение, головную боль и нарушения зрения.

#### Противопоказания

- гиперчувствительность к альфа-липоевой кислоте

#### Лекарственные взаимодействия

Тиоктацид 600Т снижает эффективность ципрофлукса при одновременном их назначении. Лечение Тиоктацидом 600Т повышает интенсивность гипогликемического эффекта инсулина и оральных антидиабетических препаратов, поэтому рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови. В отдельных случаях, может потребоваться снижение дозы инсулина или оральных антидиабетических препаратов, чтобы избежать симптомов гипогликемии. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5-и часов.

Альфа-липоевая кислота не совместима с раствором глюкозы, раствором Рингера и растворами реагирующими с SH-группами или дисульфидными мостиками.

#### Особые указания

Нет клинического опыта применения Тиоктацида у детей и подростков. Поэтому не рекомендуется использовать у этой группы пациентов.

Использование раствора для инъекции Тиоктацида 600 Т может изменить запах мочи, который не имеет клинического значения.

Регулярное употребление алкоголя представляет определенный фактор риска для развития и прогрессирования клинической картины нейропатии, и может снизить эффективность лечения Тиоктацидом, поэтому пациентам с диабетической полинейропатией рекомендуется воздержаться от приема алкоголя.

Также следует этого придерживаться в перерывах между курсами лечения.

#### Беременность и лактация

Беременным и кормящим женщинам следует проводить лечение альфа-липоевой кислотой только после тщательной оценки польза/риск и под строгим наблюдением врача. Отсутствуют данные по проникновению препарата в грудное молоко.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**PK-ЛС-5 №013748 от 03.03.2009 г.**

**Разрешение № 3020 от 23.05.2011г.**

**Производитель** МЕДА Фарма ГмбХ и Ко.КГ, произведено Гамельн Фармасьютикалз ГмбХ, Германия

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

**Представительство «МЕДА Фармасьютикалз Швейцария ГмбХ» в Республике Казахстан,**

тел.: +7 (727) 31 1-04-30, факс: +7 (727) 277-77-32

Адрес электронной почты: [n.imirov@medapharma.kz](mailto:n.imirov@medapharma.kz)

**Перед назначением и применением лекарственного средства следует внимательно прочитать инструкцию**







# Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа (Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета)\*

Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse, Michaela Diamant, Ele Ferrannini, Michael Nauck, Anne L. Peters, Apostolos Tsapas, Richard Wender, David R. Matthews

## Переход на комбинированную терапию тремя препаратами

В ходе некоторых исследований была продемонстрирована эффективность добавления третьего неинсулинового препарата к препаратам, комбинация которых не позволила достичь целевого значения гликемии [83-86]. Разумеется, что если в качестве третьего препарата в комбинации будет инсулин, можно достичь значительного эффекта. И в самом деле, поскольку сахарный диабет связан с прогрессирующей утратой  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, большинству пациентов, особенно с длительным анамнезом заболевания, в конце концов потребуются инсулинотерапия, предпочтение которой будет отдаваться при значениях гипергликемии (например,  $\geq 8,5\%$ ), указывающих на неэффективность других препаратов [87]. Если пациент принимает тройную комбинированную терапию без инсулина, необходимо тщательно мониторировать уровень гликемии и в случае, если лечение оказалось неэффективным, рекомендуется рассмотреть возможность начала инсулинотерапии. Нельзя допускать, чтобы гипергликемия сохранялась на протяжении нескольких месяцев. При выборе тройной комбинированной терапии особенно важно рассмотреть возможность применения препаратов с механизмами действия, дополняющими друг друга. Количество одновременно применяемых препаратов определяет риск возможных побочных явлений, межлекарственных взаимодействий, повышает стоимость

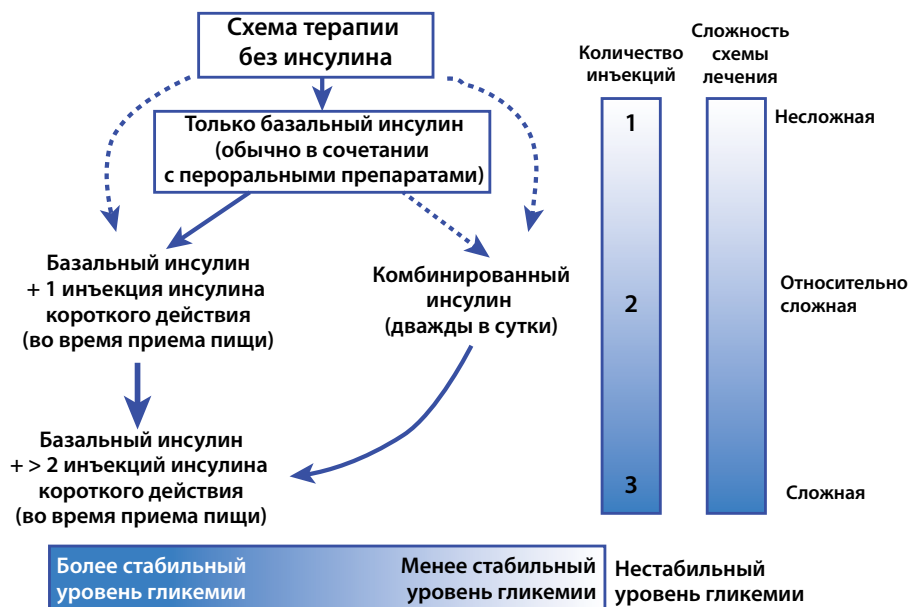
лечения, а также может являться причиной плохой приверженности пациента к лечению. Целесообразность, ожидаемую пользу и возможные побочные явления, связанные с лечением, необходимо обсуждать совместно с пациентом. Особенности пациентов, по которым можно было бы спрогнозировать вероятную степень ответа на лечение, на сегодня не определены.

## Переход на инсулинотерапию и подбор дозировки

В случае если со стороны пациента с момента начала инсулинотерапии наблюдается определенное нежелание получать инъекции препарата, а на данном этапе переход к инсулинотерапии имеет важное значение, необходимо рассмотреть возможность обучения пациента и стимуляции роста его заинтересованности в лечении. Как правило, инсулин назначается в небольших дозах (например, 0,1-0,2 Ед/кг массы тела в день), однако в случае высоких показателей гипергликемии могут быть оправданы более высокие дозы инсулина (например, 0,3-0,4 Ед/кг массы тела в день). Наиболее приемлемой стратегией лечения считается разовое введение базального инсулина; время инъекции зависит от распорядка дня пациента и общего гликемического профиля (рис.). Хотя рекомендации по повышению дозы инсулина не могут быть охвачены в данном материале, все же большинство пациентов можно обучить правилам подбора доз по нескольким алгоритмам, каждый из которых базируется на небольшом увеличении дозы инсулина в зависимости от прогрессирования гипергликемии [74,

\* продолжение

**Рисунок.** Последовательность стратегий инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа. Обычно монотерапия базальными инсулином, начиная с 0.1-0.2 ЕД/кг массы тела в зависимости от уровня гликемии, является оптимальным начальным режимом лечения. Обычно базальный инсулин назначается в сочетании с одним или двумя неинсулиновыми препаратами. У приверженных к лечению пациентов с высокими показателями HbA1c ( $\geq 9.0\%$ ), готовых получать более чем одну инъекцию инсулина в день, может быть рассмотрена возможность введения комбинированного инсулина дважды в день, а также базального инсулина в комбинации с болюсным (кривые пунктирные линии). В случае если на фоне адекватно подобранной дозы базального инсулина и достигнутого целевого уровня гликемии натошак показатель HbA1c остается высоким, необходимо рассмотреть возможность перехода к комбинации базального и болюсного инсулинов (от одной до трех инъекций аналогов инсулина короткого действия: детально см. текст). Также может быть рассмотрена воз-



можность менее изученной альтернативной схемы перехода – от базального инсулина к инъекциям комбинированного инсулина 2 раза в день (прямая пунктирная линия): в случае отсутствия эффекта необходимо переходить к комбинации базального и болюсного инсулина. Рис. отображает количество инъекций, необходимых на каждом из этапов, а также сложность схемы терапии и податливость изменениям уровня гликемии. Увеличение дозы инсулина после начала инсулинотерапии является очень важным и зависит от уровня гликемии, контролируемого пациентом. Также

может продолжаться прием неинсулиновых препаратов, хотя обычно применение стимуляторов секреции инсулина (сульфонилмочевины, меглитинидов) при переходе к более сложным комбинациям, состоящим из других препаратов, помимо базального инсулина, прекращается. Активное обучение пациента самостоятельно контролировать уровень гликемии, соблюдать диету, выполнять физические упражнения, предотвращать и, в случае возникновения, устранять состояния гипогликемии являются важной составляющей эффективного лечения

76, 88]. Например, рациональным может считаться увеличение дозы инсулина на 1-2 единицы (или на 5-10% у пациентов, изначально получающих большие дозы) к дневной дозе 1-2 раза в неделю в случае, если уровень гликемии натошак превышает желаемый уровень [89]. Как только удастся приблизиться к целевому значению уровня гликемии, увеличивать дозировку необходимо реже и умереннее. Возврат к предыдущей дозе может рекомендоваться при проявлении гипогликемии. Во время самостоятельного подбора дозы инсулина важное значение имеют регулярные консультации с врачом посредством телефонной связи или электронной почты. Врач непосредственно может руководить процессом подбора дозы базального инсулина, однако это требует более тесного контакта с пациентом, что не всегда возможно в условиях профессиональной загруженности. Во время подбора дозы инсулина важное значение имеет ежедневный мониторинг уровня гликемии. По достижению эффективной дозы инсулина частота контроля уровня гликемии может быть пересмотрена [90]. Особое внимание необходимо уделить возможности добавить введение инсулина к приему пищи, когда

после еды наблюдаются колебания уровня глюкозы (например,  $>10$  ммоль/л ( $>180$  мг/дл)). Это также целесообразно в случаях, когда достигнуто целевое значение уровня гликемии натошак, однако показатель HbA1c остается высоким даже после 3-6 месяцев подбора дозы базального инсулина [91]. То же касается и значительных падений показателя гликемии в ночное время, а также между приемами пищи, что связано с увеличением дозы базального инсулина. Если принято решение о дополнительном введении болюсного инсулина, доза базального инсулина должна быть снижена. Хотя в основном доза базального инсулина подбирается в зависимости от уровня гликемии натошак, независимо от общей дозы, врачу необходимо знать о том, что необходимость в болюсном инсулине может быть тем больше, чем выше его суточная доза превышает 0,5 Ед/кг массы тела в сутки, особенно если доза достигает 1 Ед/кг массы тела в сутки. Целью терапии болюсным инсулином является контроль уровня гликемии после приема пищи, поскольку у определенных пациентов постпрандиальные колебания глюкозы могут быть весьма значительными, что ведет к неэффективному контролю гликемии в

течение всего дня. Контроль в подобных случаях может быть достигнут с помощью двух методик.

Наиболее эффективным контролем уровня гликемии, связанного с приемом пищи, является схема базально-болюсной инсулинотерапии, которая заключается в инъекции инсулина короткого действия перед едой на фоне уже действующего базального инсулина. Одним из квалифицированных подходов считается введение болюсного инсулина перед тем приемом пищи, с которым могут быть связаны самые высокие колебания уровня гликемии (меню представлено пищей, богатой углеводами), - довольно часто, хотя и не всегда, это может быть вечерний прием пищи [92]. Следующее введение инсулина, соответственно, может быть обозначено другим приемом пищи, с которым также могут быть связаны высокие колебания уровня гликемии (чаще это бывает завтрак). И, наконец, третье введение инсулина рекомендуется перед незначительным приемом пищи (ланч) [93]. У большинства пациентов эффект данных режимов инсулинотерапии на фоне базального инсулина, как правило, умеренный [92]. Еще раз напомним, что индивидуальный подход к пациенту является ключевым звеном лечения больных сахарным диабетом, который учитывает как уровень гипергликемии, нуждающийся в контроле, так и особенности и возможности самого пациента. Важным является и тот факт, что для оптимизации контроля уровня гликемии с помощью данных режимов, а также подбора эффективных доз инсулина многое зависит от мониторинга показателей гликемии самим пациентом. Второй, возможно более удобной, однако менее применимой является схема, основанная на введении комбинированного инсулина, состоящего из фиксированной комбинации инсулина средней продолжительности действия с человеческим инсулином или аналогом инсулина короткого действия. Обычно по такой схеме инсулин вводится 2 раза в день: перед утренним и вечерним приемами пищи. В общем, сравнивая монотерапию базальным инсулином с комбинированными режимами инсулинотерапии, нужно отметить, что с помощью комбинированных режимов можно добиться снижения показателя HbA1c до более низких цифр, однако имеются больший риск развития гипогликемических состояний и вероятность увеличения массы тела [94]. Недостатком данного режима является отсутствие возможности подбирать дозы отдельно для инсулина короткого и длительного действия. Таким образом, данная схема несколько ограничена в применении, однако может быть достаточно эффективной у определенных пациентов, которые, например, в силу регулярного приема пищи нуждаются в более удобном и простом режиме инсулинотерапии, исключающем применение базального инсулина [92, 93]. (Более старым и менее употребляемым вариантом данного режима, основанного на введении двух инсулинов разной продолжительности действия, является раздельно-комбинированный режим, заключающийся в комбинации фиксированной дозы инсулина средней

продолжительности действия и разных доз человеческого инсулина или аналога инсулина короткого действия. Благодаря этому создается более широкий диапазон для подбора дозы инсулина.) Анализ нескольких десятков сравнительных исследований эффективности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа дал следующие результаты:

1. Инсулин любой длительности действия снижает уровень глюкозы и HbA1c.
2. Применение инсулина любой длительности действия связано с увеличением массы тела и риском развития гипогликемических состояний.
3. Чем больше доза инсулина и чем более интенсивно ведется ее подбор, тем быстрее достигается целевой уровень HbA1c, однако увеличивается риск развития нежелательных явлений.
4. В целом по сравнению с человеческими инсулинами (НПХ, инсулины короткого действия) аналоги инсулина длительного действия уменьшают частоту развития гипогликемических состояний ночью, а аналоги инсулина короткого действия уменьшают колебания уровня гликемии после приема пищи, однако практически не влияют на снижение показателя HbA1c.

Применение метформина после добавления в схему лечения базального инсулина, как правило, продолжают. В исследованиях было продемонстрировано, что совместное применение базального инсулина и метформина способствует снижению массы тела [95]. Добавление в схему инсулинотерапии стимуляторов секреции инсулина не способствует снижению HbA1c, предотвращению развития гипогликемических состояний, а также снижению массы тела, особенно если доза инсулина уже подобрана. Добавление стимуляторов секреции инсулина к терапии базальным инсулином изначально может способствовать более эффективному контролю уровня гликемии. Однако в случае терапии, включающей болюсный инсулин, применения стимуляторов секреции инсулина следует избегать. С целью предотвращения развития отеков и увеличения массы тела доза тиазолидиндионов должна быть снижена (вплоть до их отмены). Однако у некоторых пациентов, которые нуждаются в больших дозах инсулина вследствие прогрессирующей инсулинорезистентности тканей, тиазолидиндионы, усиливающие чувствительность рецепторов клеток к инсулину, могут оказаться весьма эффективными в плане снижения уровня HbA1c и дозы инсулина [96]. Ведутся исследования эффективности применения инкретинов в комбинации с базальным инсулином; комбинация базального инсулина с агонистами рецептора GLP-1 может быть весьма эффективной у определенных пациентов [97,98]. Хотим напомнить, что следует учитывать возможную стоимость данных режимов лечения.

### Другие варианты

**Возраст.** У пациентов пожилого возраста (>65-70 лет) чаще наблюдаются интенсивные атеросклеротические изменения, гипофункция почек, а также со-



путствующие заболевания [99, 100]. У большинства таких пациентов повышен риск развития нежелательных явлений, связанных с количеством принимаемых лекарственных препаратов; необходимо учитывать их социальный и экономический статусы, от которых в значительной степени может зависеть тактика лечения. Также у пациентов пожилого возраста меньше ожидаемая продолжительность жизни, особенно в случаях проявления разнообразных осложнений, развивавшихся в течение длительного времени, выше риск развития гипогликемических состояний, что может стать причиной внезапных падений и переломов [101], а осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы могут стать причиной серьезных последствий. Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что целевые значения уровня гликемии для пациентов пожилого возраста должны быть менее амбициозными в сравнении с таковыми для более молодых и здоровых пациентов [20]. В случаях если более низкие целевые значения не могут быть достигнуты с помощью более простых схем лечения, приемлемым может считаться значение  $HbA1c > 7,5-8,0\%$ , с повышением цифр параллельно увеличению возраста и снижению способностей пациента обеспечивать свою жизнедеятельность, ухудшению когнитивного, психологического и экономического статусов пациента, снижению функциональных резервов жизненно важных систем организма. В то время как изменение образа жизни может с успехом применяться во всех возрастных группах, у пациентов пожилого возраста необходимо тщательно подбирать схему лечения, исходя из безопасности препарата, особенно это касается возможности уменьшения риска развития гипогликемических состояний, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, переломов костей, а также межлекарственных взаимодействий. Предпочтение рекомендуется отдавать той тактике лечения, которая предусматривает минимизацию риска развития гипогликемии. Напротив, у более здоровых пациентов, у которых ожидаемая продолжительность жизни больше, увеличивается риск развития поздних осложнений с течением времени. С целью предотвращения или замедления развития данных осложнений необходимо установить более низкие целевые значения уровня гликемии (например,  $HbA1c > 6,5-7,0\%$ ) и более жесткий контроль над массой тела, артериальным давлением и липидами крови. Обычно такой подход предусматривает комбинированный режим терапии, раннее начало которого предоставляет наибольшие шансы модифицировать течение заболевания и сохранить качество жизни пациента.

**Масса тела.** Большинство пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, имеют избыточный вес (~ 80%) [102]. У пациентов с избыточной массой тела изменением образа жизни можно добиться улучшения физического состояния, контроля гликемии, уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, однако добиться заметного снижения массы тела очень сложно [103]. Хотя считается, что у пациентов

с ожирением основной причиной сахарного диабета является резистентность тканей к инсулину, у них в такой же мере наблюдается нарушение функции инсулоцитов, характерной для пациентов с нормальной массой тела [37]. Возможно, в результате этого у пациентов с избыточной массой тела чаще применяются комбинированные режимы терапии [20, 104]. Тогда как в клинической практике для лечения пациентов с избыточной массой тела преимущество отдается метформину, поскольку он способствует снижению массы тела или, по крайней мере, не оказывает на нее влияния, метформин также эффективен и у пациентов с нормальной массой тела [75]. Тиазолидиндионы, с другой стороны, считаются более эффективными у пациентов с более высоким индексом массы тела, хотя тот парадоксальный факт, что тиазолидиндионы способствуют увеличению массы тела, является причиной отказа от данной группы препаратов у пациентов с ожирением. Агонисты рецептора GLP-1 способствуют снижению массы тела [38], что может быть крайне важным для определенных групп пациентов. Бариатрическая хирургия становится все более популярной среди пациентов с избыточной массой тела. После подобных вмешательств наблюдается быстрое исчезновение признаков сахарного диабета 2-го типа. У большинства пациентов появляется возможность отменить некоторые гипогликемические препараты, или даже все, однако на какое время – пока неизвестно [105]. У пациентов с нормальной массой тела особое внимание необходимо уделять возможности наличия так называемого латентного аутоиммунного сахарного диабета взрослых, медленно прогрессирующей формы сахарного диабета 1-го типа. Пациенты с латентным аутоиммунным сахарным диабетом, у которых изначально наблюдаются умеренные проявления гипергликемии, в большинстве случаев отвечают на лечение пероральными гипогликемическими препаратами, однако в конце концов у них наблюдается развитие более серьезных гипергликемических состояний, которые требуют интенсивной инсулинотерапии [106]. Определение титров антител к островкам поджелудочной железы (anti-GAD), а также их идентификация позволяет быстрее определиться с необходимостью перехода на инсулинотерапию.

**Половые, расовые, этнические, генетические различия.** Поскольку определенные расовые/этнические особенности, предрасполагающие к развитию сахарного диабета, хорошо изучены (у латиноамериканцев преимущественно наблюдается инсулинорезистентность [107], у восточных азиатов – дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [108]), это позволяет определиться с рациональной тактикой лечения уже на начальных стадиях заболевания. Полигенная предрасположенность к заболеванию сегодня не вызывает сомнения. На самом деле, сопоставляя механизм действия лекарственного препарата с причинами, лежащими в основе гипергликемии у определенного пациента, получаем логичную схему лечения. Однако су-

ществуют данные, исходя из которых можно сравнить различные стратегии лечения, основанные на данном подходе [109]. Существует несколько исключений, представленных моногенными вариантами сахарного диабета, которые нередко маскируют сахарный диабет 2-го типа, например, диабет зрелого возраста у молодых (моногенная форма сахарного диабета, которая характеризуется аутосомно-доминантным наследованием, проявляется до 25-летнего возраста и нарушает глюкозостимулируемую секрецию инсулина), некоторые формы его преимущественно отвечают на лечение препаратами сульфонилмочевины [110]. В то время как ответ на лечение разными антигипергликемическими препаратами от половой принадлежности пациента практически не зависит, некоторые побочные явления (например, остеопороз, связанный с приемом тиазолидиндионов) у женщин требуют особого внимания.

### Сопутствующая патология

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС).** Принимая во внимание частоту развития атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, очень важным моментом является определение стратегии ведения пациентов с диагностированной ИБС и пациентов с высоким риском ее развития. Поскольку гипогликемические состояния могут усиливать ишемию миокарда, а также являются причиной аритмий [111], рекомендуется по возможности избегать назначения лекарственных препаратов, способствующих развитию гипогликемии. Если все же целевые значения требуют применения таковых препаратов, необходимо обучить пациента относительно того, как минимизировать риск вышеуказанных осложнений. Накоплена информация относительно того, что в силу действия на калиевые каналы тканей сердца и модификации ишемического preconditionирования [112] некоторые препараты сульфонилмочевины усугубляют ишемию миокарда, однако фактическая связь между действием препаратов сульфонилмочевины и ишемией миокарда остается недоказанной.

Метформин, оказывая положительный эффект на сердечно-сосудистую систему, является весьма полезным в случае ИБС, за исключением некоторых противопоказаний [32]. В ходе одного исследования было установлено, что применение пиоглитазона способствует умеренному снижению риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с проявлениями макроангиопатии. Применение пиоглитазона ограничивается наличием признаков сердечной недостаточности [60]. Анализируя весьма ограниченные данные, можно заключить, что применение агонистов рецептора GLP-1 и ингибиторов ДПП-4 способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, однако данных, подтверждавших бы долгосрочность подобной перспективы, нет [113]. Также очень мало данных, свидетельствующих в пользу снижения риска сердечно-сосудистых осложнений

на фоне лечения ингибиторами б-глюкозидазы [114] и бромокриптином [115].

**Сердечная недостаточность.** По мере постепенного старения населения планеты и снижения уровня смертности от инфаркта миокарда прогрессирующая сердечная недостаточность наблюдается все чаще [116]. В данной популяции пациентов отмечаются определенные сложности, связанные с выбором тактики комбинированных режимов лечения, частыми госпитализациями, а также противопоказаниями к применению определенных препаратов. У пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью рекомендовано исключить тиазолидиндионы [117, 118]. Метформин, ранее противопоказанный пациентам с сердечной недостаточностью, сегодня можно применять при условии отсутствия грубых нарушений функции желудочков, стабильных показателях, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, а также при условии сохраненной функции почек [119]. Как уже оговаривалось ранее, сегодня активно исследуется влияние инкретинов на состояние сердечно-сосудистой системы, в частности, на функцию желудочков [120].

**Хроническая болезнь почек (ХБП) (хроническая почечная недостаточность).** Сахарный диабет 2-го типа часто сопровождается почечной недостаточностью; умеренные и тяжелые нарушения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) >60 мл/мин) возникают приблизительно у 20-30% пациентов [121, 122]. У пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью повышен риск развития гипогликемических состояний, в основе которых лежит целое разнообразие факторов. Инсулин и, в определенной степени, гормоны инкретиновой системы выводятся медленнее. Таким образом, может возникнуть необходимость в снижении дозы, пересмотре противопоказаний и повторной оценке возможных осложнений терапии (гипогликемические состояния, задержка жидкости). Современные рекомендации США предостерегают относительно применения метформина у пациентов с уровнем сывороточного креатинина  $\geq 133$  ммоль/л ( $\geq 1,5$  мг/дл) у мужчин и 124 ммоль/л ( $\geq 1,4$  мг/дл) у женщин. Метформин выводится с мочой; имеются данные о случаях развития лактат-ацидоза у пациентов с почечной недостаточностью [123]. Однако относительно того, насколько эти цифры могут быть применимы у каждого пациента и получит ли пациент с умеренным поражением функции почек больше пользы, чем вреда от применения метформина, споры продолжаются [124, 125]. Рекомендации Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Великобритания) менее строгие и больше опираются на данные клинических исследований в сравнении с рекомендациями США. Согласно британским рекомендациям, применение метформина разрешено вплоть до уровня рСКФ 30 мл/мин, а снижение дозы рекомендуется при значении

рСКФ 45 мл/мин [14]. Данные рекомендации являются достаточно целесообразными, учитывая современную распространенность определения рСКФ. Поскольку большинство стимуляторов секреции инсулина выводятся с мочой (исключением являются репаглинид и натеглинид), у пациентов с ХБП риск развития гипогликемических состояний выше. Большинство препаратов данной группы противопоказаны пациентам с серьезными нарушениями почечной функции. Применение глибурида (в Европе известного как глибенкламид), активные метаболиты которого обладают пролонгированным механизмом действия, у пациентов данной группы необходимо избегать. Пиоглитазон не выводится с мочой и поэтому не противопоказан пациентам с ХБП. Однако необходимо помнить о возможной задержке жидкости. Ингибиторы ДПП-4 ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин в большинстве своем выводятся почками в одинаковом объеме. У пациентов с прогрессирующей ХБП требуется снижение дозы препаратов. Единственным исключением является линаглиптин, который преимущественно выводится через ЖКТ. Что касается агонистов рецептора GLP-1, эксенатид противопоказан при ХПН 4-5-й стадии (СКФ >30 мл/мин), поскольку выводится почками. Безопасность применения лираглутида у пациентов с ХБП пока не доказана, хотя фармакокинетические исследования демонстрируют, что нарушение функции почек не влияет на уровень препарата, поскольку почки не принимают участия в его выведении. Более сильная степень поражения функции почек связана с замедлением скорости выведения всех инсулинов. Таким образом, необходимо тщательно подбирать дозу инсулина, особенно пролонгированного механизма действия.

**Нарушения функции печени.** У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа часто наблюдаются гепатостеатоз, а также другие поражения печени [126]. Согласно некоторым данным, у пациентов с ожирением печени эффективным считается применение пиоглитазона [45, 127, 128]. У пациентов с активными заболеваниями печени и показателями аланинаминотрансферазы, в 2,5 раза превышающими верхнюю границу нормы, применения пиоглитазона необходимо избегать. Напротив, у пациентов со стеатозом печени, однако с умеренными отклонениями показателей печеночных тестов, может быть весьма эффективным. Применение препаратов сульфонилмочевины может сопровождаться незначительным повышением показателей печеночных тестов, однако это не является противопоказанием к их применению. Также у пациентов с заболеваниями печени могут применяться меглитиниды, если заболевание печени имеет тяжелое течение – стимуляторы секреции инсулина, поскольку увеличивается риск развития гипогликемических состояний. Пациентам с заболеваниями печени средней тяжести течения можно назначать препараты инкретинов, при условии, что отсутствуют признаки панкреатита. Заболевания печени не являются противопоказанием к

применению инсулина, и он остается препаратом выбора даже в случаях прогрессирующего поражения печени.

**Гипогликемия.** Гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа долгое время придавалось очень мало значения, поскольку она возникает менее часто, чем при сахарном диабете 1-го типа. Однако очень важное заключение было сделано на основе результатов недавно проведенных клинических исследований, в том числе межгрупповых: у пациентов с повторными эпизодами гипогликемии повышен риск поражения функции головного мозга. Согласно результатам исследования ACCORD, частота гипогликемий как с незначительными, так и со значительными отклонениями уровня гликемии от допустимой границы оказалась высокой у пациентов, получавших интенсивную гипогликемическую терапию, – в 3 раза выше в сравнении с пациентами, получавшими стандартную схему лечения [129]. Были ли случаи гипогликемии причиной повышенной смертности в группе, получавшей интенсивную гипогликемическую терапию, остается неясным [130, 131]. Один факт, однако, остается несомненным: гипогликемические состояния более опасны у пациентов пожилого возраста и возникают тем чаще, чем ближе целевое значение уровня гликемии. Гипогликемические состояния могут приводить к развитию аритмий, падениям и травмам (которые также несут больше угрозы пациентам старшего возраста) [132], головокружению (что также является причиной падений), нарушениям сознания (может привести к неправильной трактовке состояния и назначению неадекватной терапии), развитию инфекций (аспирация во время сна, которая в дальнейшем ведет к развитию пневмонии). Статистика причин смерти, в которой фигурирует гипогликемия, может быть неточной. Другими серьезными последствиями частых гипогликемических состояний считаются нарушение работоспособности пациента и его зависимость от членов семьи или опекуна. Таким образом, у пациентов с повышенным риском развития гипогликемических состояний подбираются препараты с учетом возможного предотвращения развития вышеуказанных осложнений, а приемлемыми могут считаться умеренные целевые уровни гликемии.

### **Рекомендации на будущее/необходимость проведения исследований**

Данных сравнительных исследований относительно ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, за исключением монотерапии метформином, на сегодня недостаточно [70]. Назрела крайняя необходимость в проведении качественных исследований сравнительной эффективности лекарственных препаратов, но в отношении не только контроля уровня гликемии, но и стоимости лечения, а также возможных его исходов, важных для большинства пациентов, – качества жизни и профилактики осложнений, отягочающих состояние пациента и ограничивающих продолжительность жизни. Особенно это касается осложнений со стороны



сердечно-сосудистой системы [19, 23, 70]. Другой важный вопрос, который требует получения дополнительной информации, – длительность эффективного действия (часто его описывают как сохранение б-клеток поджелудочной железы), которое позволит стабилизировать контроль над процессами метаболизма и уменьшить лекарственную нагрузку на организм пациента в будущем. В будущем фармакогенетика сможет достаточно быстро помочь врачу определиться с тактикой лечения, исходя из прогностических показателей для конкретного пациента и его склонности к развитию определенных нежелательных явлений. Сегодня клиницисты нуждаются в дополнительной информации относительно того, как правильно подобрать адекватную схему терапии в зависимости от особенностей течения заболевания, а также самого пациента. По мере выведения на рынок препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа необходимо и проведение исследований (полноценных как по длительности, так и по масштабу) их эффективности и безопасности по сравнению с наилучшими препаратами, уже успевшими зарекомендовать себя. Совершенно ясно, что подобные прямые сравнительные исследования всевозможных комбинаций препаратов потребуют массу времени, сил и ресурсов [133]. Поэтому очень важно в таких проектах получить экспертные заключения и консультации опытных клиницистов.

### Благодарности

Данные рекомендации были разработаны по общей просьбе исполнительных комитетов Американской ассоциации диабетологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, которыми и была утверждена их заключительная версия. В процессе написания было изучено большое количество литературных материалов, группа авторов провела три личных встречи, несколько телеконференций. Процесс написания находился под контролем авторов посредством переписки по электронной почте. Мы выражаем огромную благодарность за рецензию предварительной версии настоящих рекомендаций следующим специалистам: James Best, Melbourne Medical School, The University of Melbourne, Melbourne, Australia; Henk Bilo, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands; John Boltri, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; Thomas Buchanan, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; Paul Callaway, University of Kansas School of Medicine-Wichita, Wichita, KS; Bernard Charbonnel, University of Nantes, Nantes, France; Stephen Colagiuri, The University of Sydney, Sydney, Australia; Samuel Dagogo-Jack, The

University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN; Margo Farber, Detroit Medical Center, Detroit, MI; Cynthia Fritschi, College of Nursing, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL; Rowan Hillson, The Hillingdon Hospital, Uxbridge, U.K.; Faramarz Ismail-Beigi, Case Western Reserve University School of Medicine/Cleveland VA Medical Center, Cleveland, OH; Devan Kansagara, Oregon Health & Science University/Portland VA Medical Center, Portland, OR; Ilias Migdalis, NIMTS Hospital, Athens, Greece; Donna Miller, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; Robert Ratner, MedStar Health Research Institute/Georgetown University School of Medicine, Washington, DC; Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX; Guntram Scherthaner, Rudolfstiftung Hospital, Vienna, Austria; Robert Sherwin, Yale University School of Medicine, New Haven, CT; Jay Skyler, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL; Geralyn Spollett, Yale University School of Nursing, New Haven, CT; Ellie Strock, International Diabetes Center, Minneapolis, MN; Agathocles Tsatsoulis, University of Ioannina, Ioannina, Greece; Andrew Wolf, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA; Bernard Zinman, Mount Sinai Hospital/University of Toronto, Toronto, ON, Canada, Американской ассоциации экспертов по обучению пациентов с сахарным диабетом, Американскому колледжу терапевтов, Ассоциации эндокринологов, а также некоторым другим организациям, внесшим определенный вклад в заключительную версию рекомендаций, однако пожелавшим остаться неназванными. Заключительная версия также была тщательно пересмотрена и одобрена Комитетом специалистов Американской ассоциации диабетологов, Группой по контролю за рекомендациями и заключениями диабетической ассоциации по изучению сахарного диабета. Выражаем огромную благодарность Dr. Sue Kirkman из Американской диабетической ассоциации за помощь в разработке настоящих рекомендаций. Хотим поблагодарить Carol Hill и Mary Merkin за административную поддержку.

### Источники

Три встречи группы авторов были организованы при поддержке Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. Авторы выражают отдельную благодарность за поддержку D.R. Matthews из Национального института исследований в сфере здравоохранения.

*Список литературы находится в редакции*

В рекомендациях 2012 года освещены проблемы контроля уровня гликемии, а также необходимость снижения мультифакториального риска при сахарном диабете. Целью этих рекомендаций является еще раз довести до сведения всех врачей, насколько серьезным и изменчивым по своей природе может быть сахарный диабет 2-го типа, специфическую роль каждого отдельно взятого лекарственного препарата, а также разнообразных факторов со стороны как пациента (возраст, сопутствующая патология), так и заболевания, способные повлиять на принятие решения относительно тактики ведения пациента.

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»\*

## ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие–2012» в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».**

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



### ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

**АПТЕКИ КАЗАХСТАНА** (1 журнал/квартал)  
**КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)  
**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)  
**НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ** (2 журнала/год)  
**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ** (2 журнала/год)  
**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ** (2 журнала/год)  
**ПЕДИАТРИЯ** (2 журнала/год)  
**УРОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

\* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 12055–Ж

# Опыт применения сахароснижающих препаратов пролонгированного действия при терапии сахарного диабета 2-го типа



Аметов А.С., Мельник А.В.

Российская Медицинская Академия Последипломного Образования,  
г. Москва

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является хроническим заболеванием с прогрессирующим характером метаболических нарушений, в первую очередь вследствие нарушения инсулиновой секреции. Установлено, что к моменту начала заболевания инсулинсекреторная функция  $\beta$ -клеток утрачена на 50–80% и в дальнейшем прогрессивно снижается. Это объясняет тот факт, что одними из наиболее часто назначаемых сахароснижающих препаратов являются препараты сульфонилмочевины, обладающие способностью усиливать секрецию инсулина поджелудочной железой, тем самым обеспечивая нормализацию показателей углеводного обмена.

Как известно, после завершения основного этапа Британского проспективного исследования диабета UKPDS – вехового исследования, не имеющего конкурентов по длительности периода наблюдения больных с СД 2-го типа, – в сентябре 1997 г. пациенты, участвовавшие в исследовании, продолжили наблюдение у врачей общей практики. Практически все представители медицинского сообщества хорошо знают, что причиной смерти восьми из десяти пациентов с СД 2-го типа являются сердечно-сосудистые заболевания, распространенность которых у таких больных в 2–4 раза выше, чем у лиц без СД [1]. При этом и врачи, и пациенты были настроены на поддержание нормогликемии и нормальных уровней АД. Продолжили наблюдение у врачей

общей практики 3277 пациентов (2118 – на терапии препаратами сульфонилмочевины и инсулином, 279 – на терапии метформином и 880 пациентов на диетотерапии). Стоит отметить, что в течение первых лет после завершения рандомизированного исследования произошли существенные изменения в характере сахароснижающей терапии: к 2002 г. только около 5% пациентов оставались на монотерапии диетой, 46% пациентов получали один или несколько пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), 49% получали инсулин в качестве монотерапии или в комбинации с ПССП. По результатам исследования, даже спустя 10 лет после завершения периода интенсивного наблюдения, у пациентов, составляющих группу строгого гликемического контро-

ля, риск развития связанных с диабетом клинических исходов и частота развития микроангиопатий оставались ниже, чем у пациентов, ранее получавших традиционную терапию: на 9% ( $p=0,04$ ) и 24% ( $p=0,001$ ) соответственно. Более того, со временем у пациентов, ориентированных на достижение оптимального контроля углеводного обмена, было выявлено достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда на 15% ( $p=0,01$ ) и смерти от любых причин на 13% ( $p=0,007$ ). Все это свидетельствует об отсроченном, «накопительном» эффекте раннего интенсивного контроля сахара крови в отношении клинических исходов диабета. Однако в ходе исследования были отмечены значительные трудности в длительном поддержании целевых показателей гликемии при



наблюдении пациентов в условиях рутинной практики [2].

С другой стороны, результаты проведенных недавно широкомасштабных исследований **ADVANCE**, **ACCORD** и **VADT** заставляют задуматься о том, что возможно не столько достижение низкого целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), а сама стратегия ведения пациентов с СД 2-го типа может быть значима как в уменьшении, так и в повышении смертности при этом заболевании. Так, значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых нарушений и смертности были признаны эпизоды тяжелой гипогликемии [3], которые закономерно сопровождают попытки интенсификации сахароснижающей терапии. Был сделан вывод, что, безусловно, у каждого конкретного пациента необходимо стремиться к максимально физиологическим уровням гликемии или  $HbA_{1c}$ , однако достижение этих целей должно сопровождаться минимизацией гипогликемических состояний [4]. Достижение же только лабораторных параметров без учета стратегии лечения опасно для пациентов. В дополнение к этому, во всех приведенных исследованиях не было получено снижение риска сердечно-сосудистых нарушений и смертности у пациентов с СД 2-го типа на фоне более интенсивного, приближенного к нормальным физиологическим значениям гликемического контроля. Однако во всех трех исследованиях отмечена более низкая частота развития сердечно-сосудистых событий в группах более «мягкого» гликемического контроля по сравнению с предполагаемой ранее. Одним из объяснений может быть активная коррекция «классических» факторов риска атеросклероза: артериальной гипертензии, нарушения липидного спектра, улучшения прокоагулянтного статуса.

Эффективность многофакторного управления в ведении

пациентов с СД 2-го типа успешно показана и в исследовании **STENO-2** [5].

Таким образом, соотношение эффективности и риска от использования мер по модификации факторов риска может варьироваться в зависимости от типа и числа медикаментов, применяемых одновременно. Особенно важно, что некоторые препараты могут иметь дополнительные благоприятные или нежелательные и опасные эффекты, помимо их влияния на факторы риска.

**Глимепирид (Амарил®)** – препарат сульфонилмочевины 3-го поколения, который применяется в нашей стране с 1998 г. После приема он быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, обладает 100%-ной биодоступностью; максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 2,5 ч. В крови препарат почти полностью (свободная фракция составляет около 1%) связывается с альбуминами.

Сахароснижающий эффект глимепирида является следствием его центрального и периферического действия. Как и другие препараты сульфонилмочевины, он комплексируется с рецептором сульфонилмочевины, локализованным на плазматической мембране  $\beta$ -клетки, что приводит к повышению уровня АТФ и закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов [6]. Изменение уровня цитозольного калия вызывает деполяризацию мембраны, открытие вольтаж-зависимых кальциевых каналов и способствует поступлению кальция внутрь клетки, что стимулирует процессы секреции инсулина. Повышение содержания цитозольного кальция, помимо стимуляции секреции инсулина, активирует кальций-зависимые калиевые каналы, вызывая их открытие с последующим выходом калия из клетки, обуславливает реполяризацию мембраны и закрытие кальциевых каналов, т.е.

приводит  $\beta$ -клетку в исходное положение для повторения подобного цикла секреции инсулина. Характерно, что глимепирид, в отличие от других производных сульфонилмочевины, комплексируется с особой субъединицей рецептора сульфонилмочевины с молекулярной массой 65 kDa [7] и делает это в 2,5-3 раза быстрее в отличие от глибенкламида, обеспечивая более быстрый и эффективный выброс инсулина в ответ на изменение уровня гликемии. Диссоциация из связи с белком происходит в 8-9 раз быстрее по сравнению с глибенкламидом, уменьшая риск развития гипогликемии и защищая  $\beta$ -клетки от преждевременного истощения [8].

Таким образом, сродство к рецептору сульфонилмочевины у глимепирида в 2-3 раза ниже, чем у глибенкламида.

Глимепирид, помимо центрального влияния, обладает выраженным периферическим действием, что отличает его от других препаратов сульфонилмочевины. Изучение соотношения уровня инсулина и глюкозы в крови при использовании различных ПСМ (глибенкламид, глипизид, гликлазид и глимепирид) показало, что это соотношение (увеличение инсулина в плазме/снижение глюкозы в крови) составило для глимепирида 0,03, для гликлазида 0,07, для глипизида 0,11 и для глибенкламида 0,16 [9]. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает меньший риск развития гипогликемии. Кроме того, его более выраженное сахароснижающее действие свидетельствует о том, что препарат обладает наибольшим по сравнению с другими ПСМ периферическим влиянием. Периферическое действие инсулина обусловлено активированием транслокации ГЛЮТ-4 и увеличением синтеза жира и гликогена в жировой и мышечной тканях соответственно. Глимепирид, как установили авторы, увеличи-

вал в плазматической мембране адипоцитов количество ГЛЮТ-4 в 3-3,5 раза, а инсулин – в 7-8 раз. Кроме того, он вызывал дефосфорилирование ГЛЮТ-4, что является облигатным условием стимуляции ключевых ферментов липогенеза (глицерин-3-фосфатацилтрансфераза) и гликогенеза (гликогенсинтаза).

В исследованиях на собаках показано, что при внутривенном введении глибенкламид в дозе 0,15 мг/кг и глипизид в дозе 1,5 мг/кг вызывали немедленное повышение АД, тогда как введение 0,45 мг/кг глимепирида не вызывало никаких изменений АД [10]. При таких же экспериментальных исследованиях инфузия одинаковых по сахароснижающей активности доз глимепирида (20 мкг/кг в 1 мин), глибенкламида (25 мкг/кг в 1 мин) или гликлазида (500 мкг/кг в 1 мин) в течение 10 мин в левую нисходящую венечную артерию сердца вызывала уменьшение кровотока в коронарных сосудах с повышением сопротивления в них, ослабление механической работы сердца и усиленное выведение кислорода из сердечной мышцы. Влияние на перечисленные показатели инфузии глимепирида было значительно менее выраженным по сравнению с инфузией гликлазида или глибенкламида. На изолированной мышце сердца глибенкламид вызывал дозозависимое повышение порога чувствительности к электричеству, увеличивал время проводимости и эффективный рефрактерный период, а также снижал способность сердца к автоматизму. Глимепирид в тех же концентрациях практически не оказывал влияния на перечисленные показатели деятельности сердца. Приведенные данные свидетельствуют о том, что глимепирид оказывает значительно меньшее воздействие на сердечно-сосудистую систему, чем традиционные сульфонилмочевинные препараты – глибенкламид, гликлазид или глипизид [11].

Имеются сообщения об *анти-*

*агрегационном и антиатерогенном эффекте глимепирида*. Так, в концентрации 40 мкМ этот препарат избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А<sub>2</sub>, способствующий агрегации тромбоцитов, а глибенкламид угнетает как циклооксигеназу, так и 12-липооксигеназу, которая контролирует превращение арахидоновой кислоты в лейкотриены [12].

Эффективность действия глимепирида одинакова при приеме определенной дозы однократно (утром) или той же дозы, разделенной на 2 приема (утром и вечером), поэтому однократный прием препарата более предпочтителен по многим соображениям (меньше вероятность забыть о приеме второй части дозы, нет необходимости иметь препарат при себе и т.д.).

Как отмечено выше, глимепирид обладает как центральным (секретогенный эффект), так и периферическим (синтез гликогена и липидов на периферии) действием.

Балаболкин М.И. и др. (2003) изучали влияние лечения глимепиридом у 30 пациентов с СД 2-го типа по сравнению с 30 пациентами контрольной группы, находившимися на диетотерапии [13]. В результате было выявлено, что лечение глимепиридом способствовало достоверному снижению как гликемии натощак, так и содержания гликозилированного гемоглобина в крови, тогда как под влиянием диетотерапии у пациентов в контрольной группе отмечалось достоверное снижение только гликемии.

У больных, лечившихся глимепиридом, в процессе лечения изучали также состояние липидного обмена. Содержание общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови под влиянием терапии глимепиридом снизилось, но достоверное изменение отмечено только в отношении триглицеридов, которые, как

считают в настоящее время, обладают более выраженным атерогенным влиянием по сравнению с холестерином. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности повысился, хотя это повышение было статистически недостоверным. Следует иметь в виду, однако, что исходное содержание холестерина липопротеидов высокой плотности у больных обследованной группы было в пределах нормы.

Наряду с перечисленным у больных СД 2-го типа, получавших глимепирид, снижалась масса тела с  $80,23 \pm 9,92$  до  $79,4 \pm 9,56$  кг и одновременно уменьшался индекс массы тела с  $29,280 \pm 2,74$  до  $29,01 \pm 2,63$  при одновременном умеренном уменьшении соотношения объем талии/объем бедер с  $0,88 \pm 0,06$  до  $0,87 \pm 0,05$  ( $p=0,01$ ) [13].

Состояние компенсации углеводного обмена у больных СД 2-го типа на фоне терапии глимепиридом по сравнению с диетой сопровождалось улучшением показателей функции  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы. Полученные данные о влиянии глимепирида на функциональную активность  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентность соответствуют опубликованным исследованиям [Tsunekawa T. et al., 2003], в которых показано, что у больных, лечившихся глимепиридом, наблюдается статистически значимое снижение инсулинорезистентности через 8 и 12 нед. от начала лечения, тогда как функциональная активность  $\beta$ -клеток увеличивается, но эти изменения функции островкового аппарата поджелудочной железы были статистически недостоверны. При изучении влияния глимепирида у 29 больных СД 2-го типа также отметили умеренное статистически недостоверное снижение содержания липидов в сыворотке крови [14].

В рамках научной работы на кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО Росздрава эффективность применения про-

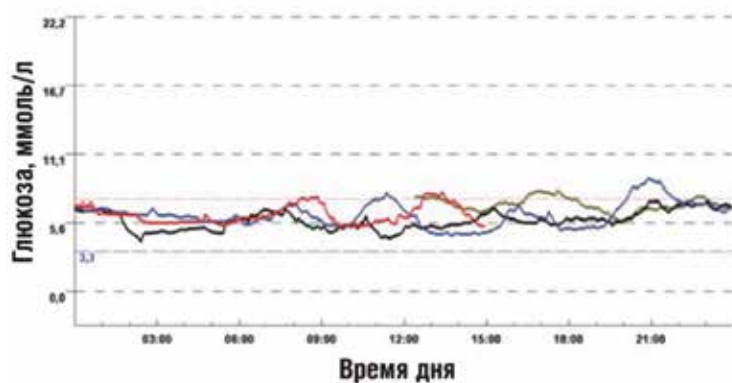
лонгированных сахароснижающих препаратов при терапии СД 2-го типа исследовалась в том числе при помощи непрерывного мониторингирования глюкозы.

### Клинический пример

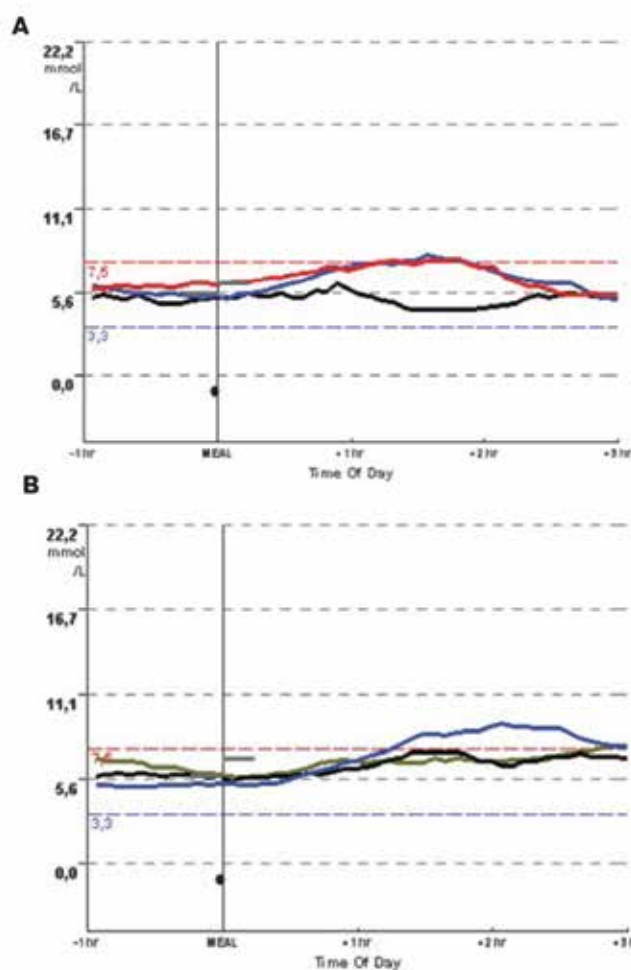
**Пациентка И., 60 лет.** Диагноз: впервые выявленный СД 2-го типа. По данным физикального осмотра: ИМТ – 27 кг/м<sup>2</sup>, объем талии – 88,0 см. По данным лабораторных исследований: HbA<sub>1c</sub> – 7,6% (норма 4-6%), гликемия (ГК) натощак – 8,0 ммоль/л (повышение подтверждено повторным исследованием). Пациентка предъявляет жалобы на сухость во рту, быструю утомляемость. Наследственность отягощена: СД 2-го типа у матери.

С момента установления диагноза рекомендовано соблюдение питания на 1600 ккал/сут. с ограничением приема легкоусвояемых углеводов и жиров. На фоне назначения приема сахароснижающего препарата Амарил® (глимепирид) в дозе 1 мг утром через 3 мес. удалось достичь компенсации диабета: HbA<sub>1c</sub> – 6,1%, ГК натощак – 5,6 ммоль/л, данные 3-дневного исследования CGM (рис. 1) свидетельствуют о хорошем гликемическом контроле в течение суток (нормогликемия – 91%, гипергликемия – 9%, гипогликемия отсутствует), постпрандиальная гипергликемия отсутствует (рис. 2). Жалоб нет.

Однако результаты исследования UKPDS показали, что по мере увеличения длительности СД ухудшается эффективность монотерапии. Так, целевых показателей HbA<sub>1c</sub> <7,0% достигают около 50% пациентов в течение 3 лет, и лишь 25% пациентов – при длительности заболевания 9 лет [15]. Это – не дефект препаратов сульфонилмочевины, это – дефект β-клеток. В связи с этим в рекомендациях ведущих медицинских организаций по лечению СД: Американской диабетологической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению СД (EASD), Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), – имеются положения о необходимости использования у пациентов с СД 2-го типа комбинированной сахароснижающей терапии, направленной на достижение целевых показателей гликемии и пред-



**Рисунок 1.** Данные 72-часового мониторингирования глюкозы пациентки И., 60 лет на фоне терапии СД 2-го типа при помощи диеты и приема Амарила 1 мг/сут.



**Рисунок 2.** Данные мониторингирования гликемии до и после основных приемов пищи (А – завтрак; В – ужин)

упреждение развития поздних диабетических осложнений.

Основное преимущество существующих сахароснижающих препаратов – это оптимальное соотношение силы сахароснижающего действия и частоты развития побочных эффектов (рис. 3). С увеличе-

нием дозы препарата и сочетанным усилением сахароснижающего эффекта возрастает и частота возникновения побочных эффектов, которые носят общий и незначительный характер только на фоне применения рекомендованных доз.

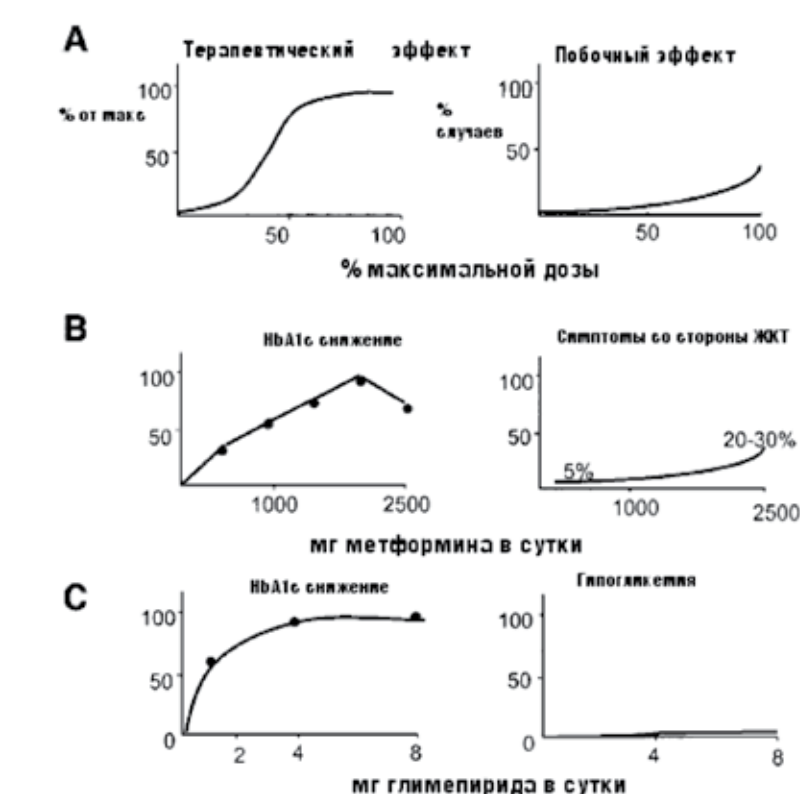


Главный побочный эффект глимепирида – гипогликемия – встречался, главным образом, на фоне приема максимальных доз, в то время как меньшая доза не всегда приводила к желаемому снижению уровня  $HbA_{1c}$  (рис. 3С).

Предоставленная информация позволяет сделать важные выводы. Более выраженного сахароснижающего эффекта можно достичь комбинированным применением двух или более средств с различными механизмами действия. Соответственно, второй лекарственный препарат рекомендуется добавлять, когда средняя доза первого средства становится неэффективной, для получения максимальной пользы от увеличения стоимости лечения и затрачиваемых усилий. Более того, при применении антигипергликемических средств в дозах, не достигающих максимальных, побочные эффекты будут менее выражены.

Инсулинотерапия уменьшает токсичность глюкозы и тем самым повышает эффективность действия пероральных средств [18]. Комбинированную терапию инсулином и пероральными сахароснижающими средствами можно проводить в амбулаторных условиях и при необходимости адаптировать к потребностям больного путем изменения дозы инсулина на основании самостоятельного измерения гликемии.

А. Fritsche и соавт. (2002) изучали влияние гларгина (введение утром или на ночь) или НПХ (введение на ночь) на суточную гликемию на фоне однократного приема глимепирида у 695 больных СД 2-го типа, у которых не удалось достичь компенсации углеводного обмена на различных пероральных сахароснижающих препаратах. У больных всех трех групп отмечено достоверное улучшение углеводного обмена. Частота



**Рисунок 3.** Соотношение силы сахароснижающего действия и частоты развития побочных эффектов пероральных сахароснижающих препаратов. Субмаксимальная доза обеспечивает желаемый терапевтический эффект, нивелируя при этом побочные. А. показывает теоретическую кривую действия сахароснижающих препаратов в целом. В и С показывают данные, взятые из опубликованных исследований [16, 17]

ночных гипогликемий у пациентов, получавших инсулин гларгин утром или вечером, была ниже, чем у тех, кто принимал препарат НПХ. Однако статистически достоверная разница частоты гипогликемии была установлена лишь в группе больных, которым инъекцию гларгина выполняли утром, по сравнению с группой НПХ. Хорошая компенсация и улучшение качества жизни больных отмечены в группе исследуемых, получавших комбинированную терапию глимепирид + гларгин (утром) [19].

Таким образом, комбинация производного сульфонилмочевины глимепирида (Амарил®) и аналога инсулина пролонгированного действия гларгина хорошо себя зарекомендовала в качестве практической реализации концепции базис-ораль-

ной терапии в практике лечения СД 2-го типа. В исследовании Fritsche [19] было доказано, что терапия комбинацией этих препаратов позволяет большинству пациентов (около 60%) достичь целевых значений гликемии и сопровождается низким риском гипогликемии. Кроме того, лечение глимепиридом обладает благоприятным влиянием на содержание липидов в сыворотке крови [13, 14], что является важным аргументом в выборе лекарственных средств при лечении СД 2-го типа, так как он не только обладает выраженным сахароснижающим действием, но и способствует коррекции дислипидемии – одного из компонентов патогенеза сосудистых осложнений диабета.

Список литературы находится в редакции

Публикуется с разрешения Администрации Русского медицинского журнала, ТОМ 18, № 23, 2010

# Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа



Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В.  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр», г. Москва

**В Российской Федерации, как и во всех странах мира, сохраняются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), в основном за счет больных СД 2 типа (СД2). По данным Государственного регистра больных СД, за последние 10 лет численность больных СД2 по обращаемости выросла в 2 раза и достигла 3,029 млн человек (январь 2009 г.). Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр в период с 2002 по 2009 гг., показали, что приблизительно еще 6 млн россиян имеют СД2, но не знают об этом и, следовательно, не получают лечения [1]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.**

Критериями успешного лечения СД2 являются: безопасное снижение параметров гликемии, контроль уровня липидов и АД. Стабильное поддержание указанных параметров в пределах целевых значений – залог профилактики развития микро- и макрососудистых осложнений. Для большинства больных СД2 эта задача труднодостижима. По данным крупного эпидемиологического исследования, только 12,2% пациентов достигают всех целевых показателей терапии [2].

Традиционные пероральные сахароснижающие препараты нацелены на основные дефекты, лежащие в основе развития СД2. Однако они не имеют идеального профиля эффектив-

ности и безопасности и, следовательно, не обеспечивают длительный контроль гликемии даже при комбинированном применении без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, негативного влияния на сердце, почки, печень, сохранения секреторной функции бета-клеток. Регулярные пересмотры рекомендаций по ведению больных СД2 призваны минимизировать риск развития и прогрессирования осложнений, определяющих общий прогноз [3, 4, 5].

С поиском оптимальных средств контроля диабета связана активная разработка нового направления терапии СД2, основанная на гормонах желудочно-кишечного тракта – инкретинах. Они высвобож-

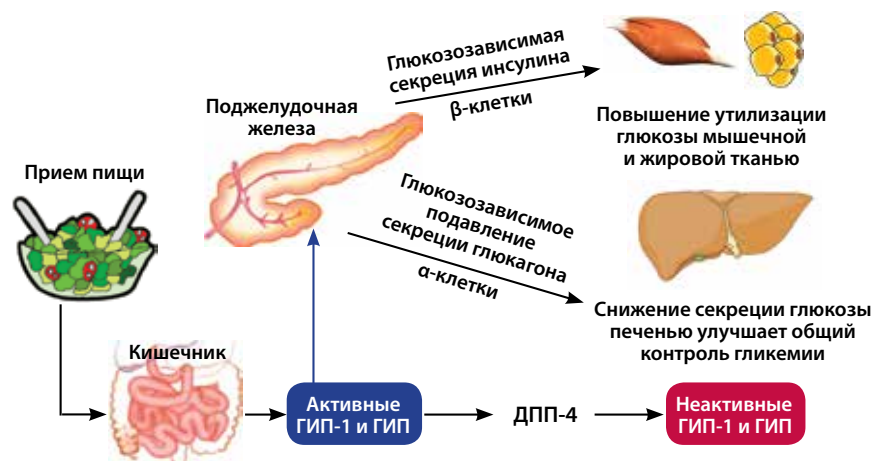
даются после приема пищи из L-клеток, находящихся преимущественно в дистальном отделе (подвздошная и ободочная кишка), и K-клеток проксимального отдела (двенадцатиперстная кишка) желудочно-кишечного тракта, усиливая инсулиновый ответ панкреатических бета-клеток и подавляя секрецию глюкагона альфа-клетками на пероральную гликемическую нагрузку (рис. 1). Гормоны-инкретины быстро разрушаются (2-6 минут) ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) [6, 7].

Успехи в изучении особенностей действия инкретинов привели к созданию двух групп препаратов: агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингиби-

торов ДПП-4 (ИДПП-4).

Обладая рядом преимуществ (улучшение функции бета-клеток, физиологический механизм секреции инсулина «по потребности» с низким риском гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, способность контролировать массу тела), они заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2 (табл. 1) [8].

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (ИДПП-4) – новый класс препаратов этой группы, приобретающий все большую популярность в лечении больных СД2. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин)



ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1-го типа

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

**Рисунок 1.** Механизмы влияния гормонов-инкретинов на секрецию инсулина и глюкагона

при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц с СД2 [9, 10, 11].

В 2012 г. в РФ зарегистрирован новый препарат группы

ИДПП-4 для лечения больных СД2 – Тражента (линаглиптин). Этот препарат имеет уникальную химическую структуру на основе ксантина, что обеспечивает идеальное соответствие

**Таблица 1. Сахароснижающие средства при СД2 [8]**

Класс	Снижение $HbA_{1c}$	Гипогликемии	Влияние на массу тела	Влияние на факторы сердечно-сосудистого риска	Кратность введения	Противопоказания
Метформин	1,5	–	Нейтральное	Минимальное	2	Почечная, печеночная, сердечная недостаточность, гипоксия
Инсулин	1,5–2,5	+	↑	Триглицериды	1–4	Нет
Препараты сульфонилмочевины	1,5	+	↑	Нет	1	Нет
Тиазолидиндионы	0,5–1,4	–	↑	Неоднозначно	1	Сердечная, печеночная недостаточность
Глиниды (репаглинид)	1–1,5	+	↑	Нет	3	Нет
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	0,5–0,8	–	Нейтральное	Минимальное	3	Нет
Миметики амилина	0,5–1,0	–	↓	Снижение веса	3	Нет
а-ГПП-1	0,5–1,0	–	↓	Снижение веса	1–2	Терминальная почечная недостаточность
ИДПП-4	0,6–0,8	–	Нейтральное	Нет	1–2	Нет
Секвестранты желчных кислот	0,5	–	Нейтральное	Липопротеиды низкой плотности	1–2	Высокий уровень триглицеридов
Бромкриптин	0,7	–	Нейтральное	Минимальное	1	Нет

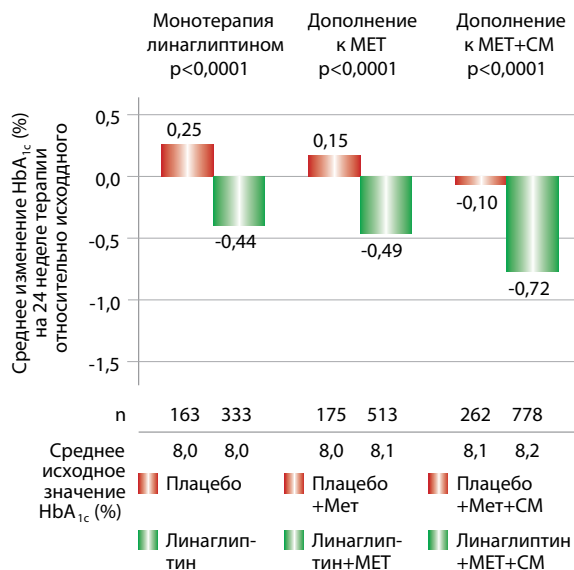


активному центру фермента ДПП-4 (по типу «ключ-замок») и конкурентное, но обратимое ингибирование фермента [12]. Линаглиптин активно и селективно связывается с ферментом ДПП-4, что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинных гормонов и длительное сохранение их активности. Такой механизм действия обеспечивает физиологическую глюкозозависимую секрецию инсулина, снижение секреции глюкагона и последующую нормализацию уровня глюкозы в крови.

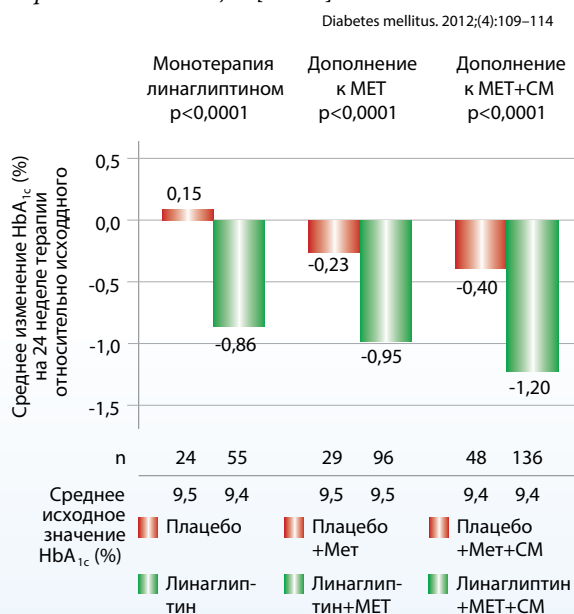
Линаглиптин обладает высокой селективностью к ферменту дипептидилпептидаза-4: селективность по отношению к ДПП-4 в 40000 раз больше по сравнению с ДПП-8 и в 10000 раз больше по сравнению с ДПП-9. Высокая селективность является важным фактором, поскольку «нецелевое» ингибирование пептидаз (т.е. подавление активности других родственных ферментов, в частности ДПП-8 или ДПП-9), в доклиниче-

ских исследованиях приводило к развитию тяжелой токсичности [13].

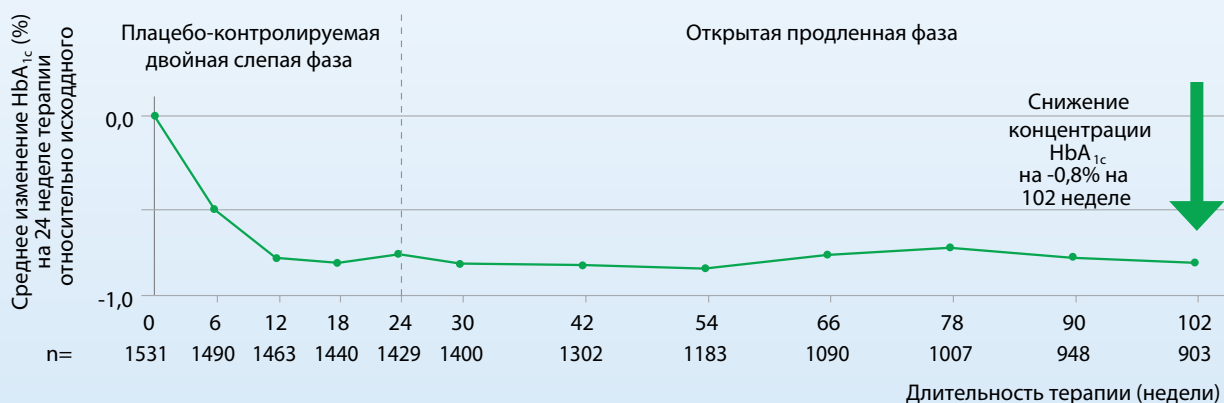
По данным многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований, линаглиптин в дозе 5 мг 1 раз в день эффективно снижает все три показателя гликемического контроля (гликированный гемоглобин  $HbA_{1c}$ , глюкоза крови натощак, постприандальная гликемия) как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами – метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами [14–17]. Препарат обеспечивал значимое снижение  $HbA_{1c}$  в крови относительно исходного уровня у больных СД2, ранее не получавших терапии пероральными гипогликемическими средствами или получавших таковую, но не достигших адекватного контроля гликемии. У пациентов с исходным значением  $HbA_{1c}$  8,0–8,2% терапия линаглиптином в режиме монотерапии сопро-



**Рисунок 2.** Динамика  $HbA_{1c}$  на фоне лечения линаглиптином в базовых исследованиях монотерапии, двойных и тройных комбинаций [14–16]



**Рисунок 3.** Динамика уровня  $HbA_{1c}$  у пациентов с исходным показателем  $HbA_{1c}$  (%)  $\geq 9\%$  на фоне лечения линаглиптином в режиме монотерапии, в составе двойной и тройной комбинации [14–16]



**Рисунок 4.** Динамика уровня  $HbA_{1c}$  в течение 2 лет терапии линаглиптином [18]

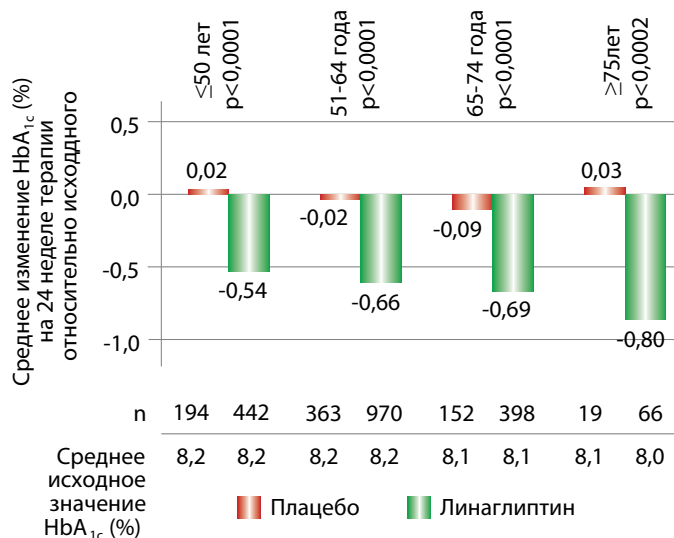
## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

вождалась значимым снижением этого показателя на 0,44%, при двойной комбинации с метформином снижение составило 0,49%, а при его использовании в составе тройной комбинации – 0,72% (рис. 2).

У пациентов с уровнем  $HbA_{1c} > 9\%$  наблюдалось максимальное улучшение гликемического контроля при комбинированной терапии линаглиптином с метформином и препаратом сульфонилмочевины на -1,20% (рис. 3).

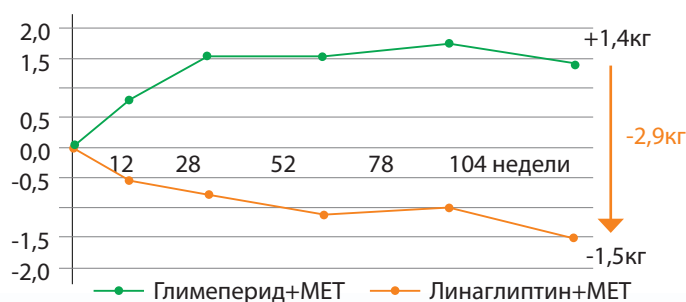
В рамках открытых продленных фаз четырех клинических исследований было показано статистически значимое снижение  $HbA_{1c}$  (на 0,8%) на фоне терапии линаглиптином, сохранявшееся в течение периода длительностью не менее 102 недель (примерно 2 года) (рис. 4) [18]. Общее число пациентов, включенных в полный анализ четырех первичных плацебо-контролируемых исследований длительностью 24 недели и рандомизированных для получения линаглиптина, составило 1876 человек. Из них 1531 (82%) были включены в открытую продленную фазу. Применялось четыре режима терапии линаглиптином: монотерапия ( $n=296$ ), терапия в комбинации с метформином ( $n=457$ ), терапия в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины ( $n=544$ ) и в комбинации с пиоглитазоном ( $n=234$ ). С течением времени число участников сокращалось за счет пациентов, досрочно исключенных из исследования, не завершивших исследование, а также тех, кому в течение исследования потребовалась экстренная терапия; 60% пациентов, завершивших двойную слепую фазу длительностью 24 недели, полностью завершили терапию длительностью 102 недели.

Результаты подгруппового анализа объединенных данных 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы показали, что терапия линаглиптином сопровождалась значимым снижением уровня  $HbA_{1c}$ , независимо от времени, прошедшего с постановки диагноза СД2 и возраста пациента. Снижение  $HbA_{1c}$  у пациентов с течением заболевания менее 1 года с момента постановки диагноза составило 0,66%, а у пациентов с продолжительностью СД2 более 5 лет – 0,67%.



**Рисунок 5.** Динамика уровня  $HbA_{1c}$  в различных возрастных группах на фоне лечения линаглиптином в сравнении с плацебо [19]

Скорректированное изменение массы тела по отношению к исходному значению кг, за 104 недели



**Рисунок 6.** Изменение массы тела при добавлении линаглиптина и глимепирида к метформину по данным 104-недельного прямого сравнительного исследования [21]

Терапия линаглиптином ассоциировалась со статистически значимым снижением  $HbA_{1c}$  вне зависимости от возраста пациента: -0,54% у пациентов в возрасте 50 лет или моложе и - 0,69% у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет. Важно отметить, что в число пациентов входили и пожилые люди в возрасте  $\geq 75$  лет, у которых снижение составило -0,8% (рис. 5) [19].

Безопасность линаглиптина изучалась более чем у 4000 пациентов с СД2, принимавших участие в клинических исследованиях. В объединенном анализе данных

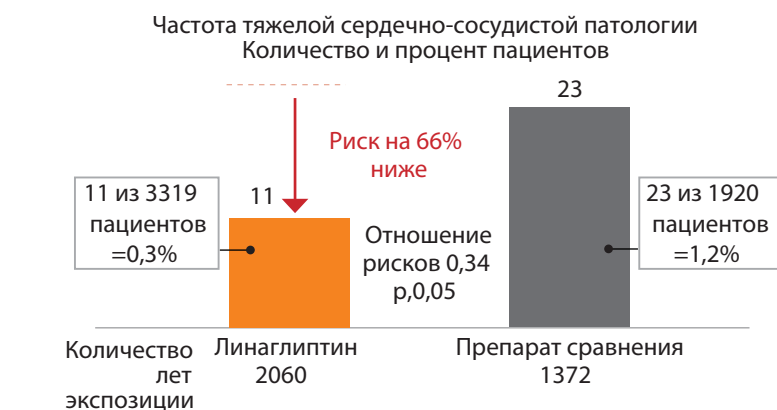
8 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых проводилось лечение линаглиптином в дозе 5 мг, принимаемой один раз в день в режиме монотерапии, в дополнение к метформину или в составе тройной комбинации с метформином и сульфонилмочевинной, были определены профили и частота нежелательных явлений (включая серьезные), сопоставимые с плацебо [20]. При этом о нежелательных явлениях у участников исследований не сообщалось в случае режима монотера-

пии и в комбинации с метформином. Прекращение терапии из-за нежелательных явлений было выше в группе пациентов, получавших плацебо (3,6%), чем в группе получавших линаглиптин в дозе 5 мг (2,3%).

Частота развития легкой симптоматической гипогликемии в объединенном анализе была сопоставима в группах линаглиптина и плацебо (8,2% и 5,1% соответственно). На долю 38% пациентов, получавших базовое лечение препаратами сульфонилмочевины, приходилось 96% гипогликемических событий на фоне применения линаглиптина. У пациентов, не получавших лечение сульфонилмочевинными препаратами, частота гипогликемических событий на фоне лечения линаглиптином была <1%, в том числе у пожилых, лиц с ожирением и у больных с почечной недостаточностью.

Согласно результатам 104-недельного прямого сравнительного исследования с глимепиридом на фоне базовой терапии метформином, частота гипогликемий была в 4,8 раз ниже при лечении линаглиптином по сравнению с лечением препаратом сульфонилмочевины [21]. При оценке влияния проводимой терапии на массу тела было продемонстрировано снижение этого параметра в группе линаглиптина (-2,9 кг) в сравнении с группой глимепирида (рис. 6).

Мета-анализ восьми рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований фазы III не показал повышения сердечно-сосудистого риска на фоне лечения линаглиптином [22]. В этих исследованиях 3319 пациентов получали терапию линаглиптином (в режиме монотерапии или в комбинации с метформином) и 1920 пациентов входили в группу срав-



**Рисунок 7.** Результаты мета-анализа рисков развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии линаглиптином и препаратом сравнения

нения (получали плацебо или глимепирид, или воглибоз) в таком же режиме. Экспертной оценке были подвергнуты нежелательные явления: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. О сердечно-сосудистых событиях сообщалось у 11 из 3319 пациентов, получавших линаглиптин (0,3%), и у 23 из 1920 пациентов (1,2%), получавших препараты сравнения: плацебо (n=977), глимепирид (n=781) и воглибоз (n=162) (p<0,05). Отношение шансов и относительный риск достижения основной конечной точки на фоне терапии линаглиптином были значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями для препарата сравнения (рис. 7).

На основании этих результатов было начато большое проспективное сравнительное исследование CAROLINA (Cardiovascular safety of linagliptin or glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus at high CV risk), призванное определить влияние линаглиптина и глимепирида на кардиоваскулярные исходы у больных СД2 [23].

Линаглиптин является первым ИДПП-4, который выводится преимущественно с желчью и через кишечник, поэтому коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется. Кроме того, перед началом лечения линаглиптином не нужно проводить дополнительного контроля функции почек и/или печени [24]. В условиях нарастающего числа больных СД2 с патологией почек линаглиптин может стать препаратом выбора для оптимального контроля гликемии в комплексной терапии всех пациентов с риском развития данного осложнения.

Таким образом, высокая эффективность линаглиптина, благоприятный профиль безопасности и переносимости позволяют применять препарат без необходимости коррекции дозы в различных клинических ситуациях. Появление нового препарата в группе ИДПП-4 повысит терапевтические возможности диабетолога в контроле прогрессирующего заболевания, отягощенного серьезными осложнениями, определяющими выбор лечения.

Список литературы  
находится в редакции



# Варианты атипического течения аддисонического криза



Власенко М.В.<sup>1</sup>, Чернобровая Е.И.<sup>1</sup>, Литвинова С.В.<sup>2</sup>, Гурина Н.И.<sup>2</sup>, Мандрык Л.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,

<sup>2</sup>Винницкий областной эндокринологический диспансер

**Наиболее частой причиной острого гипокортицизма является декомпенсация или острая манифестация хронических форм надпочечниковой недостаточности (ХНН). Диагноз аддисонического криза, как правило, базируется исключительно на данных клинической картины, определенное значение имеет выявление характерных электролитных нарушений. В последнее время все чаще регистрируются случаи стертого атипического течения острого гипокортицизма.**

Приводим 2 случая собственного наблюдения атипического течения острого гипокортицизма на фоне ХНН, которые должны насторожить и заинтересовать практикующего врача.

## Клинический случай №1

Больная И., 55 лет, поступила в терапевтическое отделение №2 Винницкого областного эндокринологического диспансера с жалобами на сердцебиение в покое и при незначительной физической нагрузке; частые приступы резкого выраженного сердцебиения; ортостатическое головокружение; умеренную мышечную слабость; похудение на 3 кг за последние 3 месяца на фоне анорексии; тошноту; однократную рвоту съеденной пищи; голодные, ночные, поздние (через 2 и больше часа после еды) боли в эпигастральной области; пристрастие к соленой и сладкой пище; тремор верхних конечностей; диффузную потливость, раздражительность; тревогу; боли в костях.

По данным *anamnesis morbi*, болезнь Аддисона диагностирована в 1989 году, когда впервые вы-

явлены диффузная гиперпигментация кожи, мышечная слабость, артериальная гипотензия, потеря веса на 15 кг, анорексия. Получала преднизолон 7,5 мг утром *per os* постоянно и кортинеф 0,05 мг утром *per os* нерегулярно (поскольку отмечала выраженные отеки нижних конечностей при приеме более 2-3 недель). Восемь раз заболевание осложнялось аддисоническим кризом. В течение последних 2 месяцев беспокоят сердцебиение, тремор, раздражительность, диффузная потливость. Указанные жалобы постепенно нарастают. За последнюю неделю без видимой причины состояние больной резко ухудшилось, возникла астения (не могла даже подняться с постели), резкое ортостатическое головокружение, хотя артериальное давление (АД) было 90/50 мм рт.ст. Больная госпитализирована в терапевтическое отделение центральной районной больницы, где дополнительно получала гидрокортизон 50 мг/сутки и бисопролол 2,5 мг/сутки. Но состояние больной не улучшилось, и она была переведена в Винницкий областной эндокринологический

диспансер. По данным *anamnesis vitae*, у пациентки выявлены сопутствующие заболевания: двусторонний деформирующий коксартроз (стаж – 25 лет, передвигается на костылях), ревматоидный полиартрит мелких суставов кистей (стаж – 15-20 лет, специфического лечения не получала). Наследственность по аутоиммунным и эндокринологическим заболеваниям не отягощена. Медикаментозная аллергия на милдронат. Не работает (инвалид 2-й группы по поводу коксартроза). Замужем, имеет двух дочерей (34 и 30 лет). Аменорея 5 лет. Вредных привычек не имеет.

**Объективно:** общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение в постели пассивное из-за резкого сердцебиения и мышечной слабости. Пациентка астенической конституции. Рост – 151 см, вес – 49 кг, ИМТ – 21,49 кг/м<sup>2</sup>, подкожная жировая клетчатка развита слабо. Кожа влажная, диффузно гиперпигментирована (цвет загара), особенно в природных складках кожи (ладонные складки и т.д.), локально пятнами витилиго; эластичность и тургор кожи снижены.

Пятнистая гиперпигментация радужной оболочки глаз. Атрофия мышц верхних и нижних конечностей. Волосной покров на конечностях скудный. Тонус мышц умеренно снижен. Гиперкератоз ногтей стоп, онихомикоз ногтей правой стопы. Отеков нет. Тремор пальцев рук, который усиливается при волнении. Деформация кистей рук по типу плавников моржа. Отмечается ограничение сгибательных движений и приведение в обоих тазобедренных суставах. Экзофтальм отсутствует, глазные симптомы Грефе, Мебиуса, Кохера, Дальримпля, Штельвага, Розенбаха отрицательные, симптомы Еллинека и Краузе положительные. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна и подвижна при пальпации и глотании, мягко-эластичной консистенции, поверхность ее гладкая. Дополнительные шумы в проекции железы не определяются. Дыхание над легкими везикулярное, частота дыхания — 18 в 1 мин. Пульс — 120 уд/мин, ритмичный, слабого наполнения и напряжения. АД лежа — 85/50 мм рт.ст., сидя — 80/40 мм рт.ст. (ортостатическая гипотензия). Сердечный толчок ослаблен, нормальной высоты и площади (1,5 см в диаметре), смещен вправо и вниз и локализуется в 6-м межреберье на 2 см медиальнее *l. medioclavicularis sinistra*. Границы абсолютной тупости сердца смещены внутрь: левая — на 2 см медиальнее *l. medioclavicularis sinistra*, верхняя — 4-е межреберье по *l. parasternalis sinistra*, правая — у правого края грудины. Ширина относительной тупости сердца и сосудистого пучка уменьшена и составляет 9 и 4 см соответственно. Тоны сердца на верхушке ослаблены, акцент 2-го тона на *a. pulmonalis*, мягкий дующий систолический шум на верхушке, периодически прослушивается патологический 3-й тон на верхушке и над мечевидным отростком (по типу ритма галопа). Язык сухой, обложен белым налетом. Субтотальная адентия. Живот запавший, несколько чув-

ствительный и напряженный в эпигастрии и пилорoduodenальной зоне. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги по *l. medioclavicularis dextra*, край ее мягкий, закругленный, безболезненный. Симптом Пастернацкого негативный с обеих сторон. Диурез — 1,8 л.

#### Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Общий анализ крови — железодефицитное преданемическое состояние: Hb — 126 г/л, эритроциты —  $5,31 \cdot 10^{12}$ /л, MCV — 71 фл, тромбоциты —  $209 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты —  $8,3 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 16 мм/час; диастаз мочи — 16 ЕД, оральный глюкозотолерантный тест — уплощенная сахарная кривая (натощак — 3 ммоль/л, через 2 часа после глюкозной нагрузки — 5,4 ммоль/л), натрий — 125,5 ммоль/л (норма 135-146), калий — 6,09 ммоль/л (норма 3,5-5,3), кальций — 1,17 ммоль/л (норма 1,1-1,35), рН крови — 7,28 ЕД (норма 7,35-7,45), холестерин — 5 ммоль/л (норма < 5,2), триглицериды — 1,6 ммоль/л (норма 0,5-1,67), билирубин общий — 18,8 ммоль/л (норма 8,6-25,5), АЛТ — 46 МЕ/л (норма 4-36), АСТ — 63 МЕ/л (норма 5-34), тимоловая проба — 4,8 ЕД (норма 0-4), мочевины — 2,38 ммоль/л (норма 1,52-3), креатинин — 0,082 ммоль/л (норма 0,035-0,124), С-реактивный протеин — < 6 мг/л, АКГГ — 116,7 пг/мл (норма 8,3-57,8), свободный  $T_4$  — > 6 нг/дл (норма 0,54-1,24), ТТГ — 0,38 мМЕ/мл (норма 0,34-5,6), титр антител к ТПО — 2,9 МЕ/мл (норма 0-9).

ЭКГ — пароксизмальная синусовая тахикардия (ЧСС — 125-130 в 1 мин), ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии обоих желудочков, систолическая перегрузка правого предсердия.

УЗИ: печень, селезенка, почки, желчные протоки без особенностей; правый надпочечник размером 12x8 мм, левый — 12x6 мм, дополнительных образований в их проекции не выявлено; щитовидная железа расположена типично,

не увеличена (объем железы по методу Brunn: правая доля — 6,14 см<sup>3</sup> x 8 мм, левая доля — 3,84 см<sup>3</sup>), ткань железы изоэхогенная, эхоструктура неоднородная за счет чередования гипо- и гиперэхогенных участков, кровоток в железе несколько усилен, регионарные лимфоузлы без особенностей; сердце — признаки умеренного атеросклероза, минимальная недостаточность митрального клапана (до 1-й степени), сократительная функция миокарда сохранена (фракция выброса 58%). Рентгенограмма костей таза и тазобедренных суставов в прямой проекции — признаки системного остеопороза, коксартроза, остеохондроматоза, патологических переломов головок бедренных костей, вальгусной деформации бедренных костей.

#### Клинический диагноз

Основной: первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона), тяжелая форма, стадия декомпенсации.

Осложнения: острый гипокортицизм (аддисонический криз).

Сопутствующий: диффузный токсический зоб 0-й ст., средней степени тяжести, впервые выявленный. Дисметаболическая кардиомиопатия (тиреотоксическая, гипокортикоидная) с приступами пароксизмальной тахикардии. Недостаточность митрального клапана I ст. СН 0-I ст. Хронический гиперацидный гастродуоденит, субтотальная адентия, системный остеопороз с патологическими переломами головок бедренных костей на фоне длительной глюкокортикостероидной терапии. Двусторонний коксартроз, остеохондроматоз тазобедренных суставов, НФС II-III ст. Ревматоидный полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей, низкой активности, медленно прогрессирующее течение. НФС 0-I ст.

На фоне проведенной заместительной глюко- и минералокортикоидной, а также тиреостатической терапии был

купирован аддисонический криз (на 6-е сутки лечения: натрий – 132,6 ммоль/л (норма 135-146), калий – 4,7 ммоль/л (норма 3,5-5,3), рН крови – 7,37 ЕД (норма 7,35-7,45)), симптомы тиреотоксикоза и гипокортицизма постепенно регрессировали. Больная выписана из стационара на 16-е сутки в удовлетворительном состоянии.

У пациентки были выявлены симптомы, которые не вкладывались в диагноз аддисонического криза, а именно: сердцебиение в покое и при незначительной физической нагрузке; частые приступы резко выраженного сердцебиения; тремор верхних конечностей; диффузная потливость, раздражительность; тревога; положительные глазные симптомы Еллинека и Краузе, влажная кожа, пароксизмальная синусовая тахикардия (пульс – 120 уд/мин), отсутствие шокового состояния (АД лежа – 85/50 мм рт.ст., сидя – 80/40 мм рт.ст.). Несмотря на то что, по данным литературы, сочетание гипокортицизма и тиреотоксикоза встречается крайне редко, у больной было заподозрено сопутствующее заболевание – диффузный токсический зоб, диагноз которого был подтвержден гормональными и ультра-звуковыми исследованиями. У больной с хроническим гипокортицизмом сопутствующий тиреотоксикоз с присущими ему симптомами повышенного основного обмена (диффузная потливость) и гиперфункцией всех систем (систолическая артериальная гипертензия, синусовая тахикардия, тахиспихизм) спровоцировал и обусловил нетипичное течение аддисонического криза (отсутствие шокового состояния, наличие нехарактерной пароксизмальной синусовой тахикардии, менее выраженный дегидратационный и астенодинамический синдром).

#### Клинический случай №2

Больная Л., 69 лет, поступила в реанимационное отделение Вин-

ницкого областного эндокринологического диспансера с жалобами на выраженную общую слабость, которая доходила до адинамии, тошноту, двукратную рвоту, головокружение, снижение памяти, потерю веса на 5 кг на фоне анорексии, сонливость, пристрастие к соленой и сладкой пище.

По данным *anamnesis morbi et vitae*, ХНН диагностирована в 1969 году, когда впервые появились выраженная общая слабость, анорексия, потеря веса на 10 кг, гипотония, головокружение, гиперпигментация кожи. Больная лечилась стационарно, получала препарат докса в/м, при выписке переведена на таблетированную форму данного препарата. По месту жительства через 2 месяца больная переведена на дексаметазон 8 мг/сутки, который она получала нерегулярно, с ее слов – 4 мг/неделю в летний период, а в зимний вообще не принимала. Аддисонических кризов не было. В Винницкий областной эндокринологический диспансер ни разу не обращалась. С 1979 года отмечает периодическое повышение АД до 140/90 мм рт.ст. Последние 7 лет наблюдает стойкое повышение АД до 170-180/90-100 мм рт.ст. Регулярно получает гипотензивные препараты (липрид 20, тенорик). Около 3-4 лет отмечает сонливость, прибавку веса на 20-25 кг при сниженном аппетите. В течение последней недели состояние резко ухудшилось, появились тошнота, рвота, повышение АД до 180/100 мм рт.ст., больная приняла 3 таблетки тенорика (100 мг атенолола и 12,5 мг хлорталидона) и 1 таблетку липрида 20, но состояние не улучшилось, был вызван участковый терапевт. При осмотре терапевтом АД было уже 75/40 мм рт.ст., температура 37,0°C, однократный понос. От предложенной госпитализации в центральную районную больницу женщина отказалась. Лечение на протяжении 9 дней получала амбулаторно: кордиамин, милдронат, аскорбиновая кислота

внутривенно и *per os*, дексаметазон внутривенно и *per os* (дозу не помнит), кофеин, лоперамид, активированный уголь. Однако состояние больной не улучшилось. Доставлена в реанимационное отделение Винницкого областного эндокринологического диспансера. В 1979 году выполнена левосторонняя сальпингэктомия (внематочная беременность), в 2000 году – правосторонняя мастэктомия (рак правой молочной железы T1N1M0). Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность по аутоиммунным и эндокринологическим заболеваниям не отягощена, у матери наблюдалось стойкое повышение АД. Не работает (на пенсии). Замужем, имеет одного сына (42 года). Аменорея 19 лет. Вредных привычек не имеет.

**Объективно:** общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение в постели пассивное, адинамия. Пациентка гиперстенической конституции. Рост – 152 см, вес – 80 кг, ИМТ – 34,63 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная жировая клетчатка развита хорошо, преимущественно по абдоминальному типу. Кожа сухая, диффузно гиперпигментирована (землисто-коричневый цвет), особенно в природных складках кожи (ладонные складки, локтевые сгибы, соски); эластичность кожи снижена, а тургор несколько повышен; гиперкератоз локтей, колен, стоп. Тонус мышц умеренно снижен. Пастозность лица, тыла кистей. Щитовидная железа уменьшена, безболезненна и подвижна при пальпации и глотании, плотно-эластичной консистенции, поверхность ее неоднородная. Дополнительные шумы в проекции железы не определяются. Дыхание над легкими везикулярное, частота дыхания – 22-24 в 1 мин. Пульс – 65-70 уд/мин, ритмичный, слабого наполнения и нормального напряжения. АД лежа – 100/75 мм рт.ст., стоя – 90/70 мм рт.ст. Сердечный толчок ослаблен, нормальной высоты, разлитой (3 см в диаметре),



смещен влево и локализуется в 5-м межреберье на 2,5 см латеральнее *l. medioclavicularis sinistra*. Тоны сердца на верхушке резко ослаблены, акцент 2-го тона на аорте, систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Язык сухой, обложен белым налетом, отпечатки зубов по краю языка. Живот мягкий, несколько чувствительный и резистентный в эпигастриальной области. Печень на 1,5 см выступает из-под реберной дуги по *l. medioclavicularis dextra*, край ее мягкий, закругленный, безболезненный. Симптом Пастернацкого негативный с обеих сторон. Диурез – 2 л.

#### Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Общий анализ крови: Hb – 108 г/л, эритроциты –  $3,35 \cdot 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,9, лейкоциты –  $7,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/час; ОТТГ – уплощенная сахарная кривая (натощак – 3,9 ммоль/л, через 1 час после глюкозной нагрузки – 3,4 ммоль/л, через 2 часа после глюкозной нагрузки – 3,8 ммоль/л); натрий – 134,3 ммоль/л (норма 135-146), калий – 6,0 ммоль/л (норма 3,5-5,3), кальций – 1,3 ммоль/л (норма 1,1-1,35), рН крови – 7,32 ЕД (норма 7,35-7,45), холестерин – 10,0 ммоль/л (норма <5,2), триглицериды – 3,29 ммоль/л (норма 0,50-1,67), АЛТ – 21 МЕ/л (норма 4-36), АСТ – 31 МЕ/л (норма 5-34), мочевины – 4,3 ммоль/л (норма 1,52-3), креатинин – 0,092 ммоль/л (норма 0,035-0,124), общий белок – 76,3 г/л (норма 60-80); АКТГ – 948,5 пг/мл (норма 8,3-57,8), свободный  $T_4$  – 0,59 нг/дл (норма 0,54-1,24), ТТГ – 13,9 мМЕ/мл (норма 0,34-5,6), титр антител к ТПО – 651,4 МЕ/мл (норма 0-9).

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 65 в 1 мин, ось сердца нормальная, признаки гипертрофии левого желудочка.

УЗИ: печень увеличена на 1,5 см, ткань гиперэхогенна за счет умеренной жировой инфильтрации, внутривенные и общие

желчные протоки не расширены, желчный пузырь выгнут в области тела, стенка гиперэхогенная, не утолщена, в просвете имеется несколько конкрементов диаметром 3-9 мм, поджелудочная железа не визуализируется, селезенка и почки без особенностей; правый надпочечник размером 16x12 мм, левый – 16x11 мм, дополнительных образований в их проекции не выявлено; щитовидная железа расположена низко, уменьшена (объем железы по методу Brunp: правая доля – 1,17 см<sup>3</sup>, левая доля – 2,47 см<sup>3</sup>), ткань железы умеренно гипоэхогенная, эхоструктура неоднородная за счет чередования гипо- и гиперэхогенных участков, в обеих долях определяются дополнительные образования – в правой доле одно диаметром 4 мм, в левой доле два диаметром 4 и 6 мм, округлые, с четким ровным контуром, изоэхогенные с неоднородной (за счет фиброза) структурой, кровоток в железе и регионарные лимфоузлы – без особенностей.

Осмотр окулиста: начальная возрастная катаракта обеих глаз, гипертоническая ретинопатия.

Осмотр гинеколога: постменопауза 19 лет, состояние после правосторонней мастэктомии (рак правой молочной железы T1N1M0) (2000 г.).

#### Клинический диагноз

Основной: неполный аутоиммунный полигандулярный синдром Шмидта. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона), тяжелая форма, стадия декомпенсации.

Осложнения: острый гипокортицизм (аддисонический криз).

Сопутствующий: аутоиммунный тиреоидит, атрофическая форма. Гипотиреоз, средней тяжести, впервые выявленный. Ожирение I степени, смешанного генеза (гипотиреодное, алиментарно-конституционное), регрессирующее течение. Дисциркуляторная энцефалопатия I степени, смешанного генеза (гипотиреод-

ная, гипокортикоидная, гипертоническая). Гипертоническая болезнь II стадии (гипертензивное сердце, энцефалопатия и ретинопатия), II степени. СН 0. Возрастная начальная катаракта обеих глаз. Желчнокаменная болезнь.

На фоне проведенной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами, тироксином, гипотензивными средствами состояние больной стабилизировалось.

Пациентка имеет длительный анамнез по гипертонической болезни, находится на постоянной гипотензивной терапии. У нее были выявлены изменения внутренних органов, которые присущи артериальной гипертензии: гипертоническое сердце (гипертрофия левого желудочка, которая была подтверждена объективным осмотром и ЭКГ-исследованием), гипертоническая ретинопатия (при осмотре глазного дна), дисциркуляторная энцефалопатия. Вероятно, что именно гипертонический криз у больной спровоцировал возникновение аддисонического криза. Наличие гипертонической болезни осложняет диагностику острого гипокортицизма на фоне ХНН, поскольку отсутствует самый главный его признак – шоковое состояние.

Выводы: сопутствующая артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз с характерной систолической артериальной гипертензией) маскирует классическое течение острого гипокортицизма (отсутствие шокового состояния). При подозрении на аддисонический криз необходимо выполнить полный объем обследования для ХНН. Однако ведущими в постановке кризового состояния являются не лабораторные показатели, а клиническое течение, положительная динамика на фоне высоких доз парентеральных глюкокортикостероидов. Крайне необходимо тщательно собирать anamnesis morbi et vitae.

# Результаты исследования «ДИНАСТИЯ»

(«Диабетон MR: Наблюдательная программа среди пациентов с Сахарным диабетом 2-го типа в условиях рутинной практики»)



**Шестакова М.В.**, Викулова О.К., Авалиани Д.А., Авдеева С.Н., Айдинян Г.П., Акишина Л.П., Алейникова Н.В., Александрова Е.Г., Александрова О.В.  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, г. Москва

**Оценить возможность достижения целевых параметров контроля гликемии путем поэтапного увеличения дозы Диабетона MR, а также безопасность данной терапии в условиях рутинной клинической практики. В программу были включены 2213 пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2-го типа, получавших ранее Диабетон MR в дозе 30–90 мг/сут (монотерапия или комбинация с максимально переносимой дозой метформина). Проводили титрование дозы Диабетона MR под контролем гликемии в течение 3 мес.**

Комбинированную терапию с метформином получали 70% пациентов; средняя суточная доза Диабетона MR по окончании исследования составила 90,9 мг. Число пациентов, получавших препарат в дозе 90 и 120 мг/сут, составляло 70%. Через 3 мес терапии отмечалось статистически значимое снижение гликемии натощак (ГН) – с  $8,3 \pm 1,6$  до  $6,2 \pm 0,9$  ммоль/л, постпрандиальной гликемии (ППГ) – с  $10,5 \pm 2,1$  до  $7,6 \pm 1,0$  ммоль/л. Целевой уровень ГН ( $<6,5$  ммоль/л) был достигнут у 68,9% пациентов, целевой уровень ППГ ( $<8,0$  ммоль/л) – у 71,5%. Также отмечалось статистически значимое снижение массы тела (в среднем на 1 кг) и АД (САД – 8,4 и ДАД – 3,9 мм рт.ст. соответственно). Тяжелых гипогликемий не было, легкие гипогликемии зарегистрированы у 6,78% пациентов, дру-

гие нежелательные явления – у 0,4%. В условиях рутинной клинической практики тактика поэтапного увеличения дозы Диабетона MR позволяет эффективно достигать целевых параметров гликемического контроля при хорошей переносимости терапии и низком риске гипогликемий.

Значимость завершившейся в последние годы серии исследований по оценке интенсивного гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), получивших название ADVANCE [1], ACCORD [2] и VADT [3], трудно переоценить. Результаты анализа этих масштабных международных проектов инициировали столь же глобальный пересмотр взглядов на стандарты лечения СД2. Приоритет аспектов безопасности сахароснижающих препаратов, индивидуализация целевых кри-

териев гликемического контроля и дифференцированный подход к лечению становятся определяющими принципами терапии данного заболевания [4–6].

Тактика поэтапной интенсификации терапии, направленная на снижение риска гипогликемий, признана оптимальной стратегией лечения СД2 по соотношению эффективность/безопасность. Однако оптимальные подходы к терапии, выработанные с позиций доказательной медицины, не всегда успешно реализуются в обычной практике диабетологов. Возможно ли достижение целевого гликемического контроля при низком риске гипогликемий в условиях, например, рутинного поликлинического наблюдения? В этом плане крайне интересны результаты наблюдательных программ, которые позволяют оценить клинический потенциал

сахароснижающих препаратов в повседневной клинической практике, при стандартных экономических затратах.

Одной из таких программ является исследование «ДИ-НАСТИЯ» (Диабетон MR: Наблюдательная программа среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях рутинной практики) – открытая нерандомизированная наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности терапии Диабетоном MR.

Основной целью программы было оценить возможность достижения целевых параметров гликемии путем поэтапного увеличения дозы Диабетона MR у пациентов с неудовлетворительным контролем СД<sub>2</sub>, ранее получавших Диабетон MR в дозе 30-90 мг/сут (монотерапия или комбинация с максимально переносимой дозой метформина), а также безопасность данной терапии в условиях обычного поликлинического наблюдения.

### Материал и методы

В исследование включались пациенты, уже получавшие Диабетон MR в дозе 30-90 мг/сут отдельно или в комбинации с метформином.

#### Критерии включения:

1) пациенты с СД<sub>2</sub> в возрасте старше 35 лет при любой длительности заболевания; 2) неудовлетворительный контроль углеводного обмена: гликемия натощак (ГН) >6,5 ммоль/л и/или постпрандиальная гликемия (ППГ) >8,0 ммоль/л на предшествующей терапии, неизменной в течение > 4 нед до включения.

Дизайн исследования: многоцентровая открытая нерандомизированная наблюдательная программа. Протокол данного проекта отражал его основную цель – изучение препарата в условиях реальной клинической практики, что определяло максимально простой дизайн и минимум обследований, которые не предусматривали выполнения

каких-либо специальных процедур. Регистрировали демографические (возраст, пол) и антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ), длительность СД, показатели гемодинамики (АД, ЧСС). Оценка диабетических осложнений не предусматривалась. Наличие осложнений (ретинопатии, нефропатии, нейропатии, макроангиопатии), а также сопутствующая патология и терапия фиксировались врачом на основании информации, содержащейся в медицинских картах.

Период наблюдения составил 3 мес и включал 5 визитов с интервалом 2 и 4 нед. При 1-м визите осуществлялось последовательное включение пациентов, уже получавших Диабетон MR, при 3 последующих – титрование дозы препарата в зависимости от показателей гликемии, при 5-м визите – итоговая оценка эффективности терапии. В случае комбинации с метформином рекомендуемая (но необязательная) доза препарата составляла 2000 мг/сут в течение всего наблюдения. Если достигнутый гликемический контроль признавался неудовлетворительным, проводили титрование дозы Диабетона MR. В качестве параметров гликемического контроля оценивали ГН и ППГ (гликемия через 2 ч после завтрака или при его отсутствии, первого основного приема пищи). Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) не являлось обязательным. Исходный и итоговый уровень HbA<sub>1c</sub> зарегистрирован только у 59% участников исследования.

Оценка эффективности терапии: 1) контроль ГН и ППГ в течение всего периода наблюдения, 2) число пациентов, достигших целевого уровня ГН и ППГ, 3) динамика массы тела в течение всего периода наблюдения.

Оценка безопасности терапии проводилась посредством мониторинга и регистрации любых нежелательных явлений (в том числе гипогликемий) в течение

всего периода исследования.

Гипогликемия регистрировалась при уровне глюкозы крови (ГК) <3,9 ммоль/л и/или при развитии типичных симптомов, даже без подтверждения измерением ГК. Легкая гипогликемия – эпизод без потери сознания, который купировался пациентом самостоятельно (прием пищи, глюкозы). Тяжелая гипогликемия – эпизод с потерей сознания или без этого, потребовавший для купирования помощи третьих лиц (инъекции глюкозы или глюкагона).

### Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 2213 пациентов (средний возраст 61,5±9,5 года). Клиническая характеристика пациентов при включении представлена в табл. 1.

Показатели гликемии при включении в исследование были внесены в регистрационную карту не у всех пациентов: ГН – у 2165 (97,83%) пациентов, показатели ППГ после завтрака или первого приема пищи – у 2023 (91,41%). Значения ГН находились в пределах от 4,5 до 22,5 ммоль/л (средний уровень 8,3±1,6 ммоль/л), значения ППГ – от 4,9 до 28,0 ммоль/л (средний уровень – 10,5±2,1 ммоль/л). Следует отметить, что согласно протоколу, показатели ГН и ППГ при включении должны были превышать 6,5 и 8,0 ммоль/л соответственно, однако у 140 (6,33%) и 101 (4,56%) пациентов они были ниже данного уровня.

Уровень HbA<sub>1c</sub> при включении был зафиксирован у 1308 (59,11%) участников исследования и находился в пределах от 5,0 до 13,3% (средний уровень 8,2±1,1%). По исходному уровню HbA<sub>1c</sub> пациенты распределились следующим образом: >8,0% – у 586 (44,80%), 7,5-8,0% – у 322 (24,62%), 7,0-7,5% – у 242 (18,5%), 6,5-7,0% – у 102 (7,8%) и <6,5% – у 56 (4,28%), у которых определялся этот показатель.



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов при включении (n=2213)

Параметр	Среднее значение $\pm$ SD, %
Возраст, годы	61,5 $\pm$ 9,5
Пол, мужчины/женщины, %	30,8/69,0
Длительность СД, годы	5,0 $\pm$ 4,7
ГН, ммоль/л	8,3 $\pm$ 1,6
ППГ, ммоль/л	10,5 $\pm$ 2,1
HbA1c, %	8,2 $\pm$ 1,1
Масса тела, кг	85,6 $\pm$ 14,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 $\pm$ 5,1
САД, мм рт.ст.	139,2 $\pm$ 14,8
ДАД, мм рт.ст.	84,8 $\pm$ 8,6
АГ, %	77,41
Длительность АГ, годы	10,9 $\pm$ 7,4
Диабетическая нефропатия (ДН), %	9,08
Диабетическая ретинопатия (ДР), %	32,85
Диабетическая дистальная нейропатия (ДДН), %	57,12
Диабетическая автономная нейропатия (ДАН), %	4,25
ИБС, %	23,45
Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, %	5,56
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, %	2,62
Заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПА), %	4,52

Более 55% пациентов относились к старшей возрастной группе: 60-69 лет – 754 (34,07%), 70-79 лет – 408 (18,44%), >80 лет – 59 (2,67%) пациентов. Число пациентов в других возрастных группах составило: <40 лет – 21 (0,95%), 40-49 лет – 218 (9,85%), 50-59 лет – 713 (32,22%), у 40 (1,85%) пациентов данные о возрасте в регистрационной карте отсутствовали.

При средней длительности СД 5,0 $\pm$ 4,7 года большинство пациентов имели продолжительность заболевания от 1 года до 5 лет – 963 (43,52%), до 1 года – 363 (16,40%), 5-10 лет – 562 (25,4%), >10 лет – 265 (11,97%), у 60 (2,71%) пациентов не было данных об этом параметре.

По ИМТ пациенты распределены следующим образом: большинство пациентов имели избыточную массу тела (25<ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup>) – 733 (33,12%) и ожирение I степени (30<ИМТ<35 кг/м<sup>2</sup>) – 800 (36,15%), ожирение II и III степени – 359 (16,22%) и 126 (5,69%) пациентов соответственно. Показатели, соответствующие нормальной массе тела (ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>), отмечались у 186 (8,4%) пациентов и у 9 (0,41%) в картах не было данных о массе тела и ИМТ.

Таблица 2. Сахароснижающая терапия до включения в исследование

Метформин			Диабетон MR		
Доза препарата	n	%	Доза препарата	n	%
Не принимали	624	28,20	Не принимали	2	0,09
250 мг	1	0,05	30 мг	888	40,13
500 мг	59	2,67	60 мг	983	44,42
850 мг	102	4,61	90 мг	317	14,32
1000 мг	257	11,61	120 мг	4	0,18
1275 мг	1	0,05	Нет данных	19	0,86
1500 мг	69	3,12			
1700 мг	158	7,14			
2000 мг	807	36,47			
2500 мг	68	3,07			
2550 мг	39	1,76			
3000 мг	28	1,27			
Всего	2213	100,00	Всего	2213	100,00

Артериальная гипертония (АГ) зафиксирована у 77,41% пациентов. Средний уровень систолического АД (САД) при включении составлял  $139,2 \pm 14,8$  мм рт.ст., средний уровень диастолического АД (ДАД) –  $84,8 \pm 8,6$  мм рт.ст. Целевые показатели АД (САД < 130 и ДАД < 80 мм рт.ст.) регистрировались у 5,74% пациентов.

У значительной части пациентов отмечались микрососудистые осложнения: диабетическая ретинопатия (ДР) – у 32,85%, диабетическая нефропатия (ДН) – у 9,08%; из них микроальбуминурия (МАУ) у 5,56%, протеинурия – у 2,12%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) – у 0,23% пациентов. Таким образом, общее число пациентов с ДН превышает суммарное количество пациентов с МАУ, ПУ и ХПН. Как уже отмечалось ранее, как наличие, так и стадия осложнений фиксировались врачами по данным медицинских карт, где стадия ДН указывалась не всегда. Также в исследовании не предусматривалось определение уровня креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что не давало возможности оценить стадию хронической болезни почек (ХБП). Диабетическая макроангиопатия регистрировалась у 28,74% пациентов, в том числе: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 23,45%, инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – у 5,56 и 2,62% соответственно, заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПА) – у 4,52%, цереброваскулярная болезнь – у 0,81% пациентов. Диабетическая дистальная нейропатия (ДДН) и диабетическая автономная нейропатия (ДАН) регистрировались у 57,12 и 4,25% соответственно.

Из сопутствующей терапии пациенты принимали препараты следующих групп – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 46,63%, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 8,86%, диуретики – 31,04%,

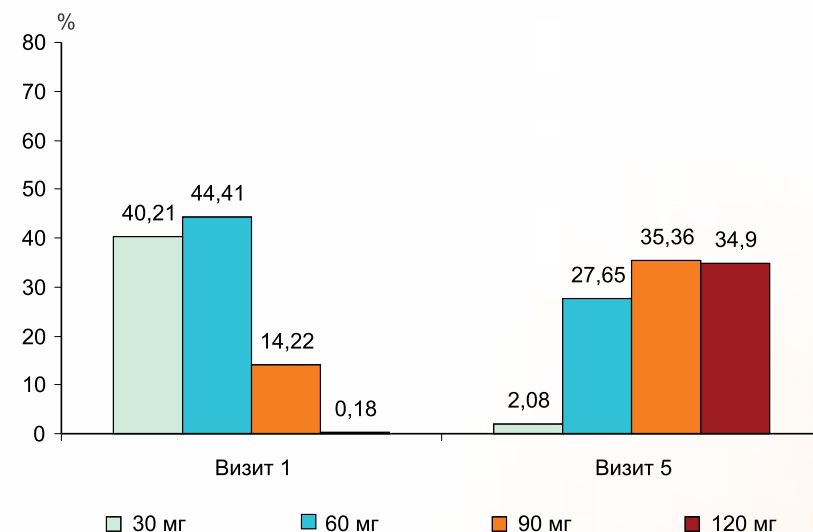


Рисунок 1. Доза Диабетона MR при 1-м и 5-м визитах.

$\beta$ -блокаторы – 20,24%, блокаторы кальциевых каналов (БМК) – 9,9%, моксонидин – 1,31%, нитраты – 2,26%, сердечные гликозиды – 0,54%, статины – 7,32%, фибраты – 0,54%, антиагреганты – 11,16%, антикоагулянты (варфарин) – 0,18%, L-тироксин – 4,43% пациентов.

### Сахароснижающая терапия (ССТ) при включении в исследование

При включении в исследование 0,09% пациентов не принимали Диабетон MR, 40,13% принимали препарат в суточной дозе 30 мг, 44,42% – в дозе 60 мг, 14,32% – в дозе 90 мг, 0,18% – в дозе 120 мг, и у 0,86% пациентов в картах не было данных о дозе препарата (табл. 2). Согласно критериям включения, все пациенты должны были исходно принимать Диабетон MR в дозе 30-90 мг/сут. Таким образом, становится очевидным отклонение от протокола: 1,13% пациентов не соответствовали критериям включения (0,09% – не принимавшие препарат, у 0,86% в карте отсутствовали данные о дозе Диабетона MR и 0,18% пациентов уже получали максимальную его дозу (120 мг)).

Метформин принимали 71,8% пациентов, из них 29,24% в суточной дозе 250-1700 мг и только 42,57% – в рекомендованной по протоколу дозе (не менее

2000 мг/сут). В качестве противопоказаний для назначения рекомендуемой дозы метформина врачи указывали самые разные причины, среди которых, наряду с патологией, сопряженной с высоким риском хронической гипоксии и другими объективными причинами: наличие ИБС, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный ОНМК, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, нефропатия, хронический гепатит, гипотериоз; встречались и такие как ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup> и хронический гастродуоденит.

### Сахароснижающая терапия в ходе исследования Диабетон MR

В течение 3 мес терапии прогрессивно увеличивались как суточная доза Диабетона MR, так и количество пациентов, получавших препарат в более высокой дозе. Так, средняя суточная доза Диабетона MR возросла с 52,2 мг при 1-м визите до 77,7 мг при 2-м, 85,6 мг – при 3-м, 89,5 мг – при 4-м визите и 90,9 мг – в конце исследования. При итоговом визите через 3 мес Диабетон MR в дозе 30 мг получали 2,08%, в дозе 60 мг

– 27,65%, в дозе 90 мг – 35,36% и в максимальной дозе (120 мг) – 34,90% пациентов (рис. 1).

### Метформин

Предполагалось, что в ходе исследования принимаемая пациентами суточная доза метформина должна оставаться неизменной. Тем не менее вопреки протоколу отмечалось увеличение как количества пациентов, получавших метформин (с 71,8% при включении до 73,2% через 3 мес), так и средней его суточной дозы (с  $1228 \pm 900$  до  $1257 \pm 896$  мг). Однако эти изменения не достигали уровня статистической значимости.

### Результаты

#### Контроль ГН

ГН в ходе исследования снижался с высокой степенью достоверности; статистическая значимость изменений отмечалась уже после первых 2 нед терапии. Если при включении среднее значение ГН было  $8,3 \pm 1,6$  ммоль/л, то через 2 нед –  $7,2 \pm 1,2$  ммоль/л, через 1 мес –  $6,7 \pm 1,1$  ммоль/л, через 2 мес  $6,4 \pm 1,0$  ммоль/л и при итоговом визите через 3 мес –  $6,2 \pm 0,9$  ммоль/л.

#### Контроль ППГ

Статистически значимое снижение среднего уровня ППГ также отмечалось через 2 нед терапии. При включении среднее значение этого параметра составило  $10,5 \pm 2,1$  ммоль/л, через 2 нед –  $8,8 \pm 1,5$  ммоль/л, через 1 мес –  $8,2 \pm 1,3$  ммоль/л, через 2 мес  $7,9 \pm 1,2$  ммоль/л и при итоговом визите –  $7,6 \pm 1,0$  ммоль/л (рис. 2).

#### Число пациентов, достигших целевых уровней ГН и ППГ

В качестве целевого показателя ГН был принят ее уровень  $<6,5$  ммоль/л; целевой уровень ППГ составлял  $<8,0$  ммоль/л. Число пациентов, достигших целевых значений ГН, составило: 27,58% – через 2 нед, 47,63% – через 1 мес, 59,14% – через 2 мес и 68,92% через 3 мес терапии (рис. 3). Применительно к целевому уровню ППГ соответствующие показатели составляли: 25,53; 46,18; 59,50 и 71,54% пациентов (рис. 4).

#### НbA<sub>1c</sub>

Динамика НbA<sub>1c</sub> оценивалась среди тех пациентов, у которых этот параметр измерялся дважды за период исследования – в течение 1 мес до включения и 2 нед до итогового визита ( $n=1053$ ). Средний уровень НbA<sub>1c</sub> снизился с  $8,2 \pm 1,1$  до  $6,9 \pm 0,7\%$ . Целевого уровня НbA<sub>1c</sub> ( $<7,0\%$ ) достигли 54,42%, а уровня НbA<sub>1c</sub>  $<6,5\%$  – 23,36% участников исследования.

#### Масса тела

К концу исследования отмечалось статистически значимое снижение массы тела (с  $85 \pm 14,8$  до  $84 \pm 14,4$  кг), а также САД и ДАД.

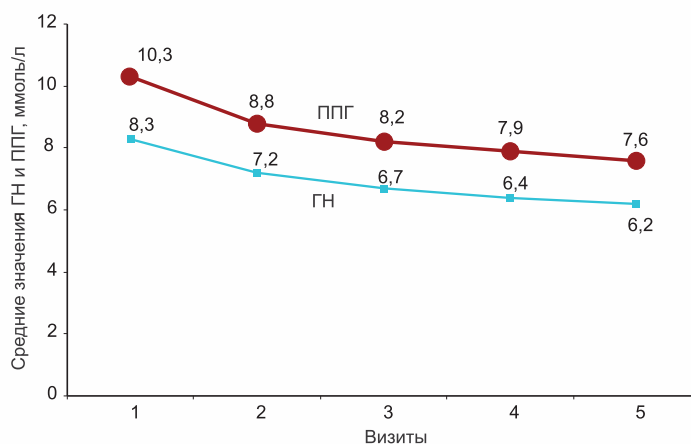


Рисунок 2. Динамика среднего уровня ГН, ППГ в течение 3 мес терапии

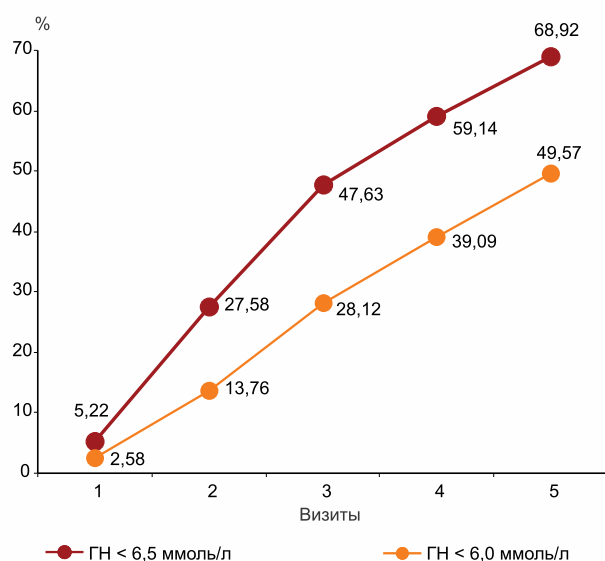


Рисунок 3. Динамика числа пациентов, достигших целевого уровня ГН в течение 3 мес терапии [в % от числа пациентов, у которых ГН измеряли при всех 5 визитах ( $n=1860$ )]

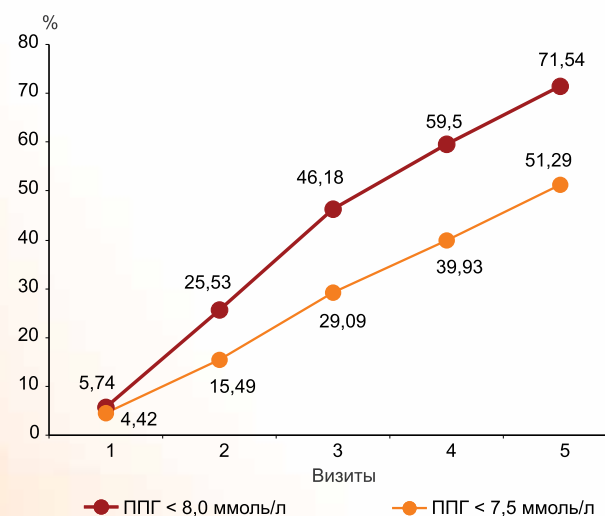


Рисунок 4. Динамика числа пациентов, достигших целевого уровня ППГ в течение 3 мес терапии [в % от числа пациентов, у которых ППГ измерялась при всех 5 визитах ( $n=1743$ )]



Таблица 3. Критерии эффективности терапии

Параметр	При включении	Через 3 мес терапии	Изменения за время терапии	p
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3±1,6	6,2±0,9	-2,1±1,5	<0,000001
ППГ, ммоль/л	10,5 ±2,1	7,6±1,0	-2,7±2,3	<0,000001
HbA1c, %	8,2±1,1	6,9±0,7	-1,3±1,0	<0,000001
САД, мм рт.ст.	139,2±14,8	130,9±10,6	-8,4±12,2	<0,000001
ДАД, мм рт.ст.	84,8±8,6	80,9±6,9	-3,9±8,5	<0,000001
Масса тела, кг	85,6±14,8	84,6±14,4	-1,0±2,3	<0,000001

Таблица 4. Причины преждевременного выбывания пациентов

Показатель	n	% от числа выбывших	% от числа включенных
Заполнение карты прервано без объяснений	26	55,32	1,17
Потеря контакта с пациентом	9	19,15	0,41
Недостаточная эффективность терапии	9	19,15	0,41
Состояние не требует приема Диабетона MR	1	2,13	0,05
Операция по поводу артроза коленного сустава	1	2,13	0,05
Потеря связи с пациентом и несоблюдение пациентом режима питания	1	2,13	0,05
Все преждевременно выбывшие	47	100,00	2,14

Полученные результаты по различным критериям эффективности суммированы в табл. 3.

В 40,43% случаев врачи оценили эффективность терапии как отличную, в 37,12% – как очень хорошую, в 21,04% – как хорошую. Неудовлетворительная эффективность терапии, по мнению врачей, отмечена всего в 1,07% случаев; в 0,34% случаев оценка терапии отсутствовала. После завершения программы 97,95% пациентов выразили желание продолжить терапию Диабетом MR.

#### Преждевременное

#### выбывание из исследования

В программу были включены 2213 пациентов, из них 2166 (97,88%) завершили протокол полностью и 47 (2,14%) преждевременно выбыли из исследования. В большинстве случаев выбывание из исследования было связано с потерей контакта с пациентом и в некоторых случаях

конкретная причина не указывалась. Только у нескольких пациентов выбывание было непосредственно связано с недостаточной эффективностью терапии (0,41% участников) и «состоянием, не требующим приема препарата» (0,05%). В 1 (0,05%) случае выбывание было связано с необходимостью оперативного вмешательства по поводу сопутствующей патологии (табл. 4).

Сравнительный анализ показал, что преждевременно выбывшие участники статистически достоверно отличались от общей группы по следующим параметрам: более высокий уровень ППГ, большее % соотношение пациентов с ожирением II или III степени и пациентов старше 65 лет.

#### Гипогликемии

За период наблюдения развитие гипогликемии зафиксировано у 150 (6,78%) пациентов, из них 1,67% находились на моно-

терапии Диабетом MR и 5,11% – на комбинированной терапии с метформином (рис. 5).

Случаев тяжелой гипогликемии зафиксировано не было. Все эпизоды трактовались как легкие: бессимптомные эпизоды отмечены у 4,16% пациентов, легкие симптоматические – у 3,52%, легкие симптоматические ночные – у 0,32%. У 25 (1,13%) пациентов в связи с гипогликемией – доза Диабетона MR была уменьшена и у 123 (5,53%) – титрование дозы препарата продолжалось.

#### Другие нежелательные явления

За весь период наблюдения другие нежелательные явления зарегистрированы у 8 (0,4%) пациентов: оперативное вмешательство по поводу артроза коленного сустава, гипертонический криз, очаговая пневмония, повышение АД, ОРВИ, «грипп, ангина, боль в эпигастрии», боль в правом подреберье, «голово-

кружение, чувство голода, сердцебиение». Ни одно из указанных явлений не расценивалось врачами как серьезное, однако необходимость оперативного вмешательства, которое послужило причиной выбывания пациента, все же следует отнести к разряду серьезных реакций, хотя и не связанных с исследуемым препаратом.

### Обсуждение

Результаты программы «ДИНАСТИЯ» показали, что терапия Диабетом MR обладает выраженным сахароснижающим эффектом и позволяет достигать целевых показателей гликемического контроля у большинства пациентов (ГН  $<6,5$  ммоль/л у 68,9% и ППГ  $<8,0$  ммоль/л у более чем 70% пациентов) при низкой частоте развития гипогликемий (6,78%) и нежелательных явлений (0,4%). Лишь у 0,41% пациентов выбывание из исследования было связано с недостаточной эффективностью терапии. Зарегистрировано также умеренное снижение массы тела (-1 кг за 3 мес лечения) и АД (САД – 8,4 мм рт.ст. и ДАД – 3,9 мм рт.ст.).

В исследовании была использована тактика поэтапной интенсификации терапии путем постепенного увеличения дозы Диабетона MR под контролем гликемии. Средняя суточная доза препарата возросла с 52,2 мг при включении до 90,9 мг при итоговом визите; через 3 мес терапии 70% пациентов получали субмаксимальную (90 мг) и максимальную (120 мг) дозу Диабетона MR.

К сожалению, не удалось избежать недостатков, характерных для наблюдательных программ, когда при принятии решения о необходимости интенсификации лечения врачи руководствуются преимущественно собственным опытом и знаниями. Так, предполагалось, что в случае комбинированной терапии принимаемая пациентами суточная доза метформина в ходе исследования должна оставаться неизменной. Однако вопреки протоколу отмечалось небольшое увеличение как количества пациентов, получавших метформин (с 71,8 при включении до 73,2% через 3 мес терапии), так и средней суточной дозы метформина (с  $1228 \pm 900$  до  $1257 \pm 896$  мг/сут). Тем не менее, такие изменения вряд ли существенно повлияли на сахароснижающую эффективность терапии, поскольку подавляющее большинство пациентов получали комбинированную терапию исходно, а различия в дозе метформина были минимальными и статистически незначимыми.

Снижение массы тела на 1 кг за 3 мес не столь велико. Однако для пациентов с СД2,

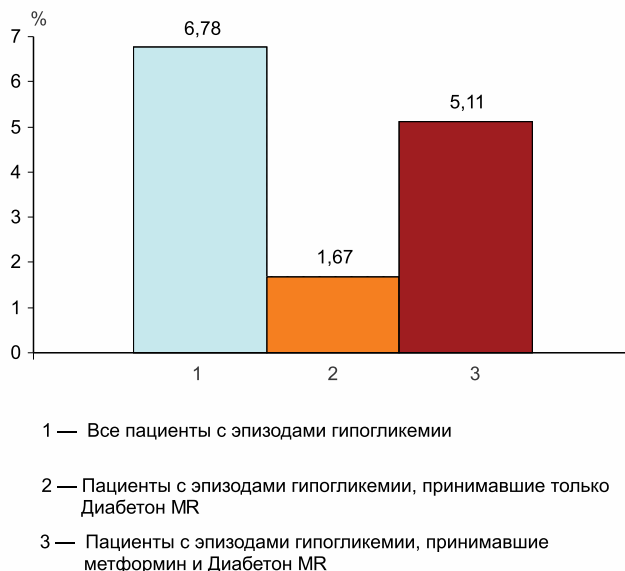


Рисунок 5. Терапия пациентов с эпизодами гипогликемии

большинство которых имеют избыточную массу тела или ожирение, важен сам факт отсутствия повышения массы тела, поскольку интенсивная терапия многими ССП (производными сульфонилмочевины (СМ), глитазонами, инсулином) ассоциируется с риском увеличения массы тела. Вопреки традиционному мнению о повышении массы тела при терапии любыми препаратами СМ, многие исследования свидетельствуют об отсутствии значимой динамики массы тела у пациентов, получающих Диабетон MR или комбинации с одним из пероральных ССП [1, 7, 8]. Более того, в исследовании ADVANCE при анализе подгрупп интенсивного контроля оказалось, что повышение массы тела наблюдалось только у пациентов, получавших гликлазид в комбинации с глитазонами или инсулином, а у других пациентов масса тела снижалась (в среднем на 2 кг), как и в группе контроля [9]. Зарегистрированную динамику массы тела следует рассматривать прежде всего как результат снижения инсулинорезистентности при высокой частоте комбинированной терапии с

метформином. Аналогичные результаты были получены и в наблюдательной программе DIAMOND по оценке эффективности Диабетона MR в условиях рутинной клинической практики, где 70% пациентов получали препарат в комбинации с метформином, и также отмечалось значимое снижение массы тела (-1,9 кг) в течение 6 мес [10]. Непрямые эффекты терапии в отношении снижения массы тела и АД у пациентов с СД2 крайне благоприятны и в плане снижения сердечно-сосудистого риска.

Одним из лимитирующих факторов данной программы стало отсутствие обязательного определения уровня  $HbA_{1c}$  всем пациентам, хотя это в большей степени отражает условия реальной клинической практики.

Сведения об исходном уровне  $HbA_{1c}$  были доступны лишь у 59% включенных пациентов, из них у 4,28% (56) его уровень был  $<6,5\%$ . Хотя формально уровень  $HbA_{1c}$  не являлся критерием включения/исключения, интенсификация лечения целесообразна лишь у тех пациентов, которые не достигли целевого гликемического контроля на

предшествующей терапии. У 56 (2,53%) из 2213 участников исследования уровень  $HbA_{1c}$  при включении составлял  $<6,5\%$ , т.е. находился в пределах самых строгих критериев целевого диапазона. Исходные показатели гликемии у части пациентов (ГН – у 6,33% и ППГ у 4,56%) также были ниже целевого уровня в 6,5 и 8,0 ммоль/л соответственно. Следует подчеркнуть, что значительная часть участников исследования достигла не только целевого уровня гликемии, но и показателей, соответствующих нормогликемии (ГН  $<6,0$  ммоль/л – в 49%, ППГ  $<7,5$  ммоль/л – 51%), что позволяет отнести их в группу повышенного риска гипогликемий. Кроме того, темпы интенсификации терапии в данном исследовании были достаточно высоки и значительно превышали рекомендуемые стандарты ведения пациентов с СД2 [4]; это могло играть дополнительную роль в развитии гипогликемий. Тем не менее, частота гипогликемий была очень низкой.

Гипогликемии развились у 150 (6,78%) участников исследования, из них 5,11% находились на комбинированной терапии с метформином и только 1,67% – на монотерапии Диабетом MR. Все случаи гипогликемий были

легкими и у большинства пациентов (5,53%) титрование дозы продолжалось. Средняя суточная доза Диабетона MR по окончании исследования составила 90,9 мг/сут, число пациентов, получавших препарат в дозе 90 и 120 мг/сут, достигло 70%. Полученные данные о безопасности Диабетона MR (том числе при терапии в суб- и максимальной дозах), согласуются с данными литературы. Низкая частота гипогликемий (у 2,28% пациентов) отмечалась в наблюдательной программе DIAMOND при значимом снижении уровня  $HbA_{1c}$  на 1,6% за 6 мес терапии и достижении его уровня  $<7$  и  $<6,5\%$  у 65 и 31% пациентов соответственно. Число пациентов, получавших препарат в дозе 90 и 120 мг/сут, составило 52% [10]. В исследовании ADVANCE, где Диабетон MR использовался в качестве базового препарата в группе интенсивной терапии, и более 70% пациентов получали максимальную дозу (120 мг), также отмечался наименьший риск гипогликемий по сравнению с исследованиями по оценке интенсивного лечения СД2. При этом большинство пациентов в группе интенсивной терапии достигли очень жестких критериев гликемического

контроля:  $HbA_{1c}$ :  $<7\%$  – 80%, 6,0–6,5% – 43,6% и  $<6,0\%$  – 21,3% пациентов [9]. Исследование ADVANCE убедительно продемонстрировало оптимальность тактики поэтапной интенсификации терапии по соотношению эффективность/безопасность.

Преимущества Диабетона MR в плане меньшего риска гипогликемий перед другими ПСМ подтверждены многими клиническими исследованиями [7, 11, 12]. Так, в исследовании GUIDE [7] при равном влиянии на уровень  $HbA_{1c}$  ( $HbA_{1c} <7\%$  достигли 50% пациентов) терапия Диабетом MR ассоциировалась с 50% снижением риска гипогликемий по сравнению с глимепиридом. Особенно важно, что значимые различия в частоте гипогликемий отмечались у пациентов группы высокого риска – с уровнем  $HbA_{1c} <6,5\%$  (2,1% против 17,5%) и снижением функции почек (3,2% против 12,6%). Низкая частота гипогликемий у пациентов старше 65 лет и с начальным умеренным снижением функции почек (4,8 эпизодов/100 пациентов/лет) отмечалась и в другом исследовании при длительной терапии Диабетом MR в течение 2 лет (при монотерапии или в комбинации с одним пероральным ССП), где 53% пациентов получали препарат в максимальной дозе 120 мг и 49% пациентов достигли уровня  $HbA_{1c} <7\%$  [8].

Таким образом, Диабетон MR может позиционироваться как препарат выбора среди производных СМ, особенно у пациентов с высоким риском развития гипогликемий.

### Заключение

Программа «ДИНАСТИЯ» показала, что тактика поэтапной интенсификации терапии путем постепенного увеличения дозы Диабетона MR под контролем гликемии позволяет достигать целевых параметров контроля СД при низком риске гипогликемий в отсутствие повышения массы тела. Особенно важно, что эти результаты получены в наблюдательной программе, при стандартном объеме обследований и экономических затрат. Исследование еще раз показало, что достижение целевого гликемического контроля в условиях, соответствующих рутинной практике диабетологов, является реально выполнимой задачей.





# Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее



**Аметов А.С.,** Валитов Б.И., Черникова Н.А.  
ГБОУ ДПО Российская медицинская академия  
последипломного образования, г. Москва

**Сахарный диабет – серьезная медико-социальная проблема всех стран. Сегодня мало у кого вызывает сомнение тот факт, что без активного участия в лечебном процессе самого пациента достижение терапевтических целей представляется достаточно сложной задачей. В связи с этим возникает необходимость обучения больных принципам управления своим заболеванием. В настоящее время активно развиваются новые формы терапевтического обучения при помощи интернета и телекоммуникационных систем, электронные дневники самоконтроля, различные «симуляторы», «калькуляторы» доз, «советники» и т.д. Большинство из них показывают высокую клиническую и экономическую эффективность, диктуют необходимость дальнейших разработок и исследований в этой области.**

## История вопроса

Сахарный диабет (СД), являясь, по мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), первой неинфекционной эпидемией XXI века, известен как тяжелое заболевание со времен Древнего Египта. Еще менее 100 лет назад пациенты с СД умирали от симптомов инсулиновой недостаточности. Открытие и начало применения инсулина в 1922 году, бесспорно, является эпохальным событием в истории диабетологии. С момента начала «эры инсулинотерапии» диабетологи всего мира пытались найти оптимальные схемы введения препаратов инсулина. Уже в те годы появилась потребность в обучении больных СД принципам инсулинотерапии. В начале 20-х годов прошлого столетия ряд эндокринологов (Джослин, Рома, Лоуренс) применяли обучение больных в комплексном лечении СД. Однако зачастую обучение сводилось лишь к созданию у больного мотивации к соблюдению предписанной ему схемы лечения. Поистине одним из ключевых моментов в

истории терапевтического обучения стала выполненная в 1972 г. работа Miller L. с соавт. [1], показавшая, что обучение больных может значительно уменьшать вероятность развития как острых, так и поздних осложнений СД. С того времени всерьез заговорили о необходимости привлечения пациентов к активному участию в терапевтическом процессе и обучению принципам управления своим заболеванием. Кажущийся сегодня бесспорным, в те годы этот тезис носил «революционный» характер. При этом важность и необходимость терапевтического обучения больных, как одного из обязательных компонентов комплексного лечения СД, и по сей день не вызывает сомнения ни у кого из мировых лидеров в этой области. Экспертами ВОЗ в 1998 г. терапевтическое обучение было названо важнейшим элементом лечения большого числа хронических заболеваний, и в первую очередь СД [2]. Принцип «командного подхода», где сам пациент становится полноправным участником терапевтического процесса на-

равне с эндокринологом, диетологом, психологом, окулистом, неврологом и другими специалистами, является на сегодняшний день основополагающим принципом безопасного, эффективного и многофакторного управления СД.

## Диабетология сегодня

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается 366 млн больных СД, и их количество составит 552 млн к 2030 г. [3]. Актуальность проблемы определяется также высоким риском развития поздних (макро- и микрососудистых) осложнений СД, приводящих к инвалидизации, повышению смертности, потере трудоспособности, снижению качества жизни пациентов, значительным экономическим затратам. Однако благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения, последствия СД как медицинского, так и психосоциального характера, могут быть сведены к минимуму.

Уже сегодня можно говорить об «эре высоких технологий» в диабе-

тологии. Ведь еще около 20 лет назад наши пациенты кипятили стеклянные шприцы в стерилизаторах, вводили препараты инсулина животного происхождения, не имели возможности в домашних условиях определять уровень гликемии. Сейчас в распоряжении врача-эндокринолога и его пациентов есть широкий выбор средств самоконтроля – глюкометров, систем мониторинга глюкозы в режиме реального времени, современных лекарственных средств для лечения СД, средств введения инсулина – шприц-ручек и инсулиновых помп.

Сегодня мало у кого вызывает сомнение тот факт, что без активного, компетентного и долгосрочного участия самого пациента в лечебном процессе достижение терапевтических целей и стойкая компенсация клинко-метаболических показателей практически невозможны, даже при наличии самых современных препаратов и средств их введения в организм. В связи с этим возникает важнейшая задача – обучение больных методам контроля за заболеванием и привлечение их к регулярному (каждодневному) участию в терапевтическом процессе. Учитывая тот факт, что СД является на сегодняшний день неизлечимым заболеванием, то смело можно говорить о необходимости **пожизненного обучения пациентов**. В настоящее время структурированные программы обучения являются базисным компонентом лечения больных СД в большинстве стран мира и уже имеют собственную историю [4]. Большинство международных исследований убедительно продемонстрировали, что обучение больных основным принципам управления своим заболеванием улучшает компенсацию углеводного обмена [5-8], психологическое состояние пациентов [9, 10], повышает качество их жизни [11], уровень знаний и представлений о СД [12-15] и экономическую эффективность лечения [16]. Таким образом, **терапевтическое обучение больных сегодня – это важнейший и обязательный элемент профилактики, безопасного и эффективного лечения многих хронических заболеваний, в том числе СД, который должен быть**

**интегрирован в алгоритмы многофакторного управления этими состояниями с целью улучшения клинко-метаболических показателей и психолого-эмоционального состояния больных, а также повышения качества их жизни и экономической выгоды проводимой терапии.**

Однако, несмотря на широкую распространенность, сложившуюся организационную систему и достаточную методологическую оснащенность, в области обучения больных СД существует ряд нерешенных проблем [17]. Основной целью обучения больных в «школах СД» является не просто передача суммы знаний и навыков, а также формирование мотивации, новых психологических установок, изменение поведения и привычек. Только в этом случае пациенты смогут грамотно и длительно (на протяжении всей жизни) участвовать в управлении своим заболеванием. Практическое освоение полученных теоретических знаний, новых поведенческих стереотипов, включение в ежедневный график ряда обязательных манипуляций, индивидуализация «усредненных» рекомендаций и алгоритмов действий, необходимый уровень дисциплины и самоорганизации для многих пациентов оказываются той «высотой», которую они самостоятельно взять не могут. Доказательством этому служат данные исследований, когда увеличение частоты измерений гликемии пациентами [18, 19] или повышение уровня знаний и представлений о СД [20-22] не приводили к положительной динамике уровня гликированного гемоглобина. Кроме того, ряд авторов отмечают, что уже через 6 месяцев после прохождения курса обучения у пациентов снижаются уровни мотивации и, как следствие, это влечет за собой ухудшение клинко-метаболических показателей [23]. Эти факты подтверждают необходимость долгосрочного (пожизненного) терапевтического обучения больных с целью поддержания у них достаточного уровня мотивации, знаний и представлений о СД, стойкой компенсации обменных процессов.

Несмотря на результаты многих международных клинических иссле-

дований [24, 25], подтвердивших важность поддержания уровней глюкозы крови у пациентов с СД, максимально приближенных к нормогликемии, стремительное развитие фарминдустрии и научно-технического прогресса, повсеместное распространение обучающих структурированных программ и «школ СД», проблема компенсации углеводного обмена остается актуальной для большинства стран всего мира, в том числе и Российской Федерации. Так, по данным эпидемиологических исследований, в нашей стране доля лиц с СД 1 типа (СД1), у которых достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <7,0%, составляет не более 12,6%, в то время как доля лиц с СД1, у которых уровень  $HbA_{1c}$  >7,5%, достигает 92,6%. У больных СД 2 типа (СД2) эти показатели – 12,6% и 74,8% соответственно [26]. Таким образом, «эпидемический» масштаб распространения СД, отсутствие долгосрочного достижения терапевтических целей, большие экономические затраты на его профилактику и лечение диктуют необходимость разработки и внедрения новых подходов в управлении этим заболеванием.

### Современные тенденции

В последние годы, учитывая быстро увеличивающееся число больных СД и, соответственно, растущие финансовые затраты, ученые, практикующие врачи-диабетологи, организаторы здравоохранения, специалисты в области экономики диабета непрерывно пытаются разрабатывать и внедрять новые подходы профилактики и лечения нарушений углеводного обмена.

Благодаря стремительному развитию научно-технического прогресса также появляется все большее число новых подходов и в области терапевтического обучения больных. Сегодня активно разрабатываются, внедряются и исследуются электронные дневники самоконтроля, различные симуляторы, калькуляторы доз инсулина, дистанционные формы обучения с помощью телекоммуникационных систем и интернета, игровые и интерактивные программы, электронные базы данных и т.д.

Анализ ряда программ для паци-



ентов с СД свидетельствует о достоверной взаимосвязи продолжительности обучения с его эффективностью [23, 27] – чем дольше пациент остается в поле зрения медицинских работников, тем более стойкая компенсация его клинико-метаболических параметров. Эти данные подчеркивают важность длительного (а нередко и пожизненного) обучения пациентов для безопасного достижения долгосрочных терапевтических целей. Обучение больных должно проводиться с учетом их возраста, рабочего и/или учебного расписания, уровня физической активности, пищевых привычек, социального положения, культурологических и национальных особенностей, наличия осложнений СД и сопутствующих заболеваний [28].

### Дистанционные формы обучения

Процент пациентов, имеющих не-удовлетворительный контроль СД, во всем мире остается достаточно высоким, несмотря на достижения науки и фармакологии. Постоянно увеличивающееся количество больных СД делает практически невозможным оказание профессиональной медицинской помощи пациентам на повседневной основе и с учетом всех индивидуальных обстоятельств жизни конкретного человека. Даже в условиях стационара пациент не может находиться под неусыпным контролем медицинского персонала. А врачи поликлинической службы физически не могут уделить достаточного внимания каждому пациенту за 20 минут, отведенных на прием 1 больного. Таким образом, мы нуждаемся в новых подходах к управлению СД, способных показывать клиническую и экономическую эффективность [29]. Использование в качестве такого «инструмента» телекоммуникационных систем и интернета может обеспечить мониторинг данных самоконтроля врачом в режиме реального времени, возможность немедленной «обратной связи» с больным, индивидуализацию терапии, диеты, режима физических нагрузок, долгосрочную мотивацию и психологическую поддержку пациента [30]. Такие формы обучения уже сегодня активно внедряются и исследуются.



Рисунок 1. Принцип работы дистанционных форм обучения: А – интернет-обучение и Б – обучение при помощи телекоммуникационных систем [32]

Интернет и средства мобильной связи становятся все более доступными видами коммуникации, обеспечивающими возможность общения в режиме реального времени. Учитывая это, дистанционные формы обучения могут стать перспективным направлением терапевтического обучения больных в целом. Большинство подобных обучающих программ имеют схожую структуру и принципы функционирования (рис. 1).

**Интернет-обучение** [31-42] проводят с помощью специально разработанных сайтов. Каждому пациенту присваивается индивидуальный пароль и своя «страничка» на портале, доступная также лечащему врачу, куда пациенты периодически заносят данные самоконтроля (причем большинство современных глюкометров, тонометров, электронных весов позволяют передавать данные непосредственно с прибора на персональный компьютер), информацию о принимаемых препаратах и их дозах, приемах пищи, эпизодах гипогликемии, изменениях в образе жизни, болезнях, стрессах. Кроме того, пациенты имеют возможность задавать интересующие их вопросы, например по питанию, физической нагрузке и т.д. После анализа обновленной информации врач отправляет больному сообщение

с комментариями, изменениями в терапии и ответами на вопросы (рис. 1, А).

Обучающие программы, использующие **телекоммуникационные системы** [43-46], также представляют особый интерес. В данном случае в качестве основного средства связи применяются мобильные телефоны со встроенным глюкометром и программой, позволяющей вводить и запоминать данные самоконтроля, информацию о принимаемых препаратах и их дозах, приемах пищи, эпизодах гипогликемии, изменениях в образе жизни, болезнях, стрессах. При каждом повторном вводе данные автоматически передаются на центральный сервер мониторингового онлайн-центра. Вся переданная информация также доступна на индивидуальной «страничке» сайта в виде графиков, таблиц. Специалисты мониторингового центра анализируют получаемые данные и отправляют пациентам смс-сообщения с комментариями по изменению терапии и образа жизни (рис. 1, Б).

Некоторые исследователи проводят индивидуальное обучение по телефону по темам стандартных структурированных программ [47].

Следует подчеркнуть, что дистанционные формы не исключают, а, на-



оборот, дополняют структурированные программы обучения в «школах СД», позволяя индивидуализировать терапевтические воздействия в условиях реальной жизни конкретного пациента с учетом его бытовых, семейных, профессиональных, психологических и других условий между контрольными визитами к лечащему врачу. Таким образом, дистанционные формы обучения могут явиться важным дополнением к традиционной форме оказания медицинской помощи.

### **Электронные дневники самоконтроля и «калькуляторы доз»**

Все пациенты с СД вынуждены непрерывно учитывать большое количество факторов, которые могут повлиять на уровень гликемии, – количество и качество потребляемой пищи, физическую активность, стрессы, сопутствующие заболевания, женщины – фазу менструального цикла. Более того, у больных, получающих лечение в виде инъекций инсулина, дозы препаратов могут значительно отличаться в зависимости от тех или иных обстоятельств жизни. Для многих пациентов самостоятельная коррекция схемы лечения в разных ситуациях представляется достаточно сложной задачей. Для решения этой проблемы разрабатываются электронные дневники самоконтроля [48] и «калькуляторы (помощники, советники, эдвайзеры) доз», которые помогают пациентам в принятии сложных терапевтических решений. Электронные программы такого типа – это определенные математические модели, работающие с несколькими переменными. В программу вводятся определенные параметры, индивидуально подобранные для конкретного человека с учетом его возраста, сопутствующих заболеваний; степени тяжести, уровня компенсации и особенностей течения СД. Более «продвинутые» версии подобных «калькуляторов» учитывают также уровень физической активности, стресса, фазу менструального цикла у женщин. Электронные дневники самоконтроля и «калькуляторы» могут быть установлены на персональный компьютер и/или в мобильный телефон. Калькуля-

торами болюса также оснащено большинство современных инсулиновых помп. Следует отметить, что такие программы лишь помогают пациенту принять то или иное решение, но «последнее слово» все-таки остается за самим больным. Однако внедрение таких программ в широкую медицинскую практику могло бы значительно оптимизировать проводимое лечение, гармонизируя терапевтические воздействия и индивидуальные обстоятельства жизни конкретного пациента.

### **Интерактивные и игровые формы обучения**

Большинство специалистов в области терапевтического обучения сходятся во мнении, что наиболее удачная форма преподнесения информации больным – это интерактивная беседа, диалог, в которых сам пациент принимает активное участие. Игровые формы нередко используются при обучении детей, больных СД. С 2005 г. для обучения больных применяются интерактивные карты, разработанные компанией Healthy Interactions Inc. и Международной диабетической федерацией (IDF). Данные карты представляют собой наглядное пособие, выполненное в виде настольной игры, и предназначены для рассмотрения таких тем, как «Жизнь с сахарным диабетом», «Как развивается сахарный диабет», «Здоровое питание и поддержание физической активности», «Начало лечения инсулином» [29]. Whittemore R. и соавт. [49] проводили обучение подростков посредством виртуальной компьютерной игры с участием виртуальных персонажей, которые попадают в разные моделируемые ситуации, предпринимают те или иные терапевтические решения и получают разные результаты. Авторы проекта отмечают высокую эффективность таких форм обучения.

### **Пути повышения эффективности терапевтического обучения**

Как говорилось выше, одна из задач терапевтического обучения – это создание долгосрочной мотивации у больного к активному участию в терапевтическом процессе, ведению здоро-

вого образа жизни, регулярному самоконтролю, рациональному питанию и т.д. Однако даже после прохождения полного курса обучения в школе СД не все пациенты следуют полученным рекомендациям. Причин тому может быть масса: отсутствие у пациента мотивации, самодисциплины, необходимого уровня самоорганизации; трудности применения конкретным пациентом общих для всех рекомендаций; механизмы психологической защиты и другие. В исследовании Nelson K.M. и соавт. [50], посвященном исследованию комплаентности и приверженности к лечению пациентов, было выяснено, что треть пациентов пропускали прием лекарств чаще чем 2 раза в неделю, 67% придерживались принципов диетотерапии, однако 42% имели диету с высоким содержанием жира, большинство отмечали низкий уровень физической активности. И даже несмотря на то, что многие из респондентов регулярно проводили самоконтроль гликемии, они не могли принять адекватного терапевтического решения и грамотно проанализировать данные самоконтроля. Таким образом, выявление некомплаентных пациентов и активная работа с ними – непростая задача, которую могут облегчить электронные базы данных и алгоритмы. Такие программы [42, 43, 51] способны по заданным исходным критериям (например,  $HbA_{1c}$  более 9%) осуществлять поиск «проблемных» пациентов в имеющемся архиве и предлагать врачу дальнейшую лечебно-диагностическую стратегию в соответствии с существующими алгоритмами (национальными, международными и т.д.) в отношении этих больных. Эти системы позволяют оптимизировать эффективность работы врача в отношении разных контингентов больных.

### **Стратегии будущего**

Недавно Katz D.L. и соавт. [43] представили результаты своей работы по разработке новой формы дистанционного обучения больных СД (рис. 2). На наш взгляд, разработанная авторами модель, которая носит название Confidant system, является перспективной стратегией в области терапевтического обучения в частно-

сти и в подходах к управлению СД в целом. Данная модель – это беспроводная многокомпонентная система, использующая мобильную связь и интернет для передачи данных самоконтроля пациента, их анализа и обеспечения «обратной связи» с больным в режиме реального времени. Данные самоконтроля с различных приборов, которыми пользуется пациент (глюкометр, тонометр, электронные весы) при помощи коннектора или напрямую передаются на мобильный телефон пациента посредством Bluetooth-технологии. В мобильный телефон пациента встроена программа, принимающая данные с электронных средств самоконтроля и пересылающая их на центральный сервер. Кроме того, программа позволяет вводить вручную дополнительную информацию о принимаемых пациентом препаратах, их дозировках, физической активности, эпизодах гипогликемии и т.д. После каждого обновления данных сервер в течение нескольких секунд отправляет пациенту короткое сообщение с комментариями и графическими изображениями только что и недавно переданных результатов (рис. 3). Сервер отправляет информационное сообщение на электронную почту лечащему врачу об обновлении данных пациента. Графическое изображение и результаты статистической обработки всех передаваемых данных доступны также и на индивидуальной страничке сайта, куда пациент и его лечащий врач попадают под защищенным паролем, имея возможность оценить динамику клинико-метаболических показателей. Врач после анализа последних результатов отправляет пациенту более подробные комментарии, рекомендации по изменению терапии и образа жизни. Кроме того, у врача в распоряжении имеется программа, которая автоматически осуществляет поиск «проблемных больных». Причем для этой программы врач сам может задавать те параметры, которые его интересуют – уровень  $HbA_{1c}$  пациентов, частота обновления данных, больные с гипергликемией натощак и т.д. Так система помогает врачу выявить тех больных, в отношении которых



Рисунок 2. Схематичное изображение принципа работы модели Confidant system [43]



Рисунок 3. Пример получаемых сообщений на мобильный телефон пациента [43]

должна быть выбрана более активная тактика наблюдения.

На наш взгляд, внедрение подобных проектов в широкую массовую практику может значительно оптимизировать эффективность современных подходов в лечении СД, повышая клиническую и экономическую эффективность лечения, а также качество жизни пациентов. Разработка и интеграция таких моделей управления хроническими заболеваниями, в том числе СД, может стать началом «эры динамически функционирующих онлайн-систем с «обратной связью» в режиме реального времени». Внедрение таких подходов требует развития новых технических средств самоконтроля и связи, обучения вра-

чей и пациентов, привлечения большого числа специалистов из разных областей, грамотной кадровой, организационной и финансовой политики. Несомненным остается факт, что подобные разработки должны явиться дополнением к традиционной форме оказания медицинской помощи. Структурированные программы обучения в рамках «школ СД», периодические визиты к врачу, регулярные лабораторно-инструментальные обследования должны и впредь оставаться обязательными компонентами комплексного и многофакторного управления СД.

Список литературы находится в редакции



# Сравнение режимов применения инсулина Хумалог Микс 25 в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Горшков И.П., Волынкина А.П., Золоедов В.И.  
ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия  
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

**Сахарный диабет 2 типа (СД2) по-прежнему остается одним из наиболее значимых хронических заболеваний. По уточненным данным, к 2030 г. в мире будет насчитываться более 552 млн больных СД, который будет выявляться у каждого 10-го жителя планеты. Социальная значимость СД объясняется тем, что он ведет к ранней инвалидизации и высокой летальности, обусловленным хроническими осложнениями заболевания. Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных СД2, большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, что требует своевременного начала и интенсификации проводимой гипогликемизирующей терапии. Одним из наиболее современных вариантов интенсификации инсулинотерапии является применение смешанных (миксовых) инсулинов.**

Сахарный диабет 2 типа (СД2) по-прежнему остается одним из наиболее значимых хронических заболеваний [1–3]. В настоящее время в мире не менее 366 млн человек страдают СД, заболеваемость которым продолжает неуклонно увеличиваться [3–5]. Согласно современным прогнозам IDF, к 2030 г. в мире будет насчитываться более 552 млн больных СД, который будет выявляться у каждого 10-го жителя планеты [5–7]. Подобная тенденция характерна и для РФ, где к настоящему моменту насчитывается более 3 млн больных СД, а на одного обратившегося за медицинской помощью приходится 3–4 человека с уровнем глюкозы более 7 ммоль/л, не подозревающих о наличии у них патологии углеводного обмена [3, 8, 9]. Усугубляет ситуацию то, что фактическая распространенность СД в 2–3 раза превышает регистрируемую по обращаемости. Прогнозируемое количество пациентов с диабетом в РФ к 2030 г. составит более 10,3 млн человек [5]. Социальная значимость СД объясняется тем, что он ведет к ранней инвалидизации и высокой

летальности, обусловленным хроническими осложнениями: микроангиопатией, макроангиопатией (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения), нейропатией и синдромом «диабетической стопы» [2, 6, 10, 11]. Совокупная смертность, связанная с диабетом, колеблется от 11% до 12% в европейской популяции и около 15,5% – в США в структуре общей смертности [5, 11].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных СД2, большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, что требует своевременного начала и интенсификации проводимой сахароснижающей терапии [1, 12, 13]. Согласно результатам работы мобильного модуля ФГУ ЭНЦ, в сентябре 2010 г. в Воронежской области доля декомпенсированных ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) больных с СД2 составила 69,8%, и, соответственно, компенсированных – 30,2%.

Лечение пациентов эндокринологического профиля в г. Воронеже осуществляется на базе двух многопрофильных стационаров – МУЗ ГКБ №7 и МУЗ ГКБ СМП

№10. За 2010 г. в эндокринологическое отделение МУЗ ГКБ СМП №10 поступили 1569 больных, что на 3,4% превышает аналогичный показатель 2009 г. Из них доля больных СД составила 62% (974 человека), что на 1,8% больше по сравнению с предыдущим годом. В 2010 г. из всех пролеченных пациентов число лиц в возрасте старше 50 лет, имеющих сопутствующую полиорганную патологию, составило 62,3%.

Ведение больных СД в современных условиях, опираясь на международные и национальные рекомендации, базируется на реализации «ступеней» терапии с использованием высокоэффективных сахароснижающих препаратов, применение которых направлено на достижение стойкого компенсированного состояния у пациентов с диабетом [6, 10, 12]. В исследовании UKPDS было показано, что только максимально «нормальные» параметры углеводного обмена обеспечивают минимальный риск развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений диабета. Так, снижение уровня гли-



кированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  на 1% позволяет уменьшить риск микроваскулярных осложнений на 35%, инфаркта миокарда – на 18%, инсульта – на 15%, всех диабетических осложнений – на 21%, а также смертность, связанную с диабетом, – на 25% [2, 7, 9]. Одним из наиболее современных вариантов интенсификации инсулинотерапии является применение смешанных инсулинов.

Инсулин «Хумалог Микс 25» представляет собой готовую смесь из 75% протаминаовой суспензии инсулина лизпро и 25% инсулина лизпро (хумалог). Протаминизированный компонент, являющийся аналогом инсулина средней продолжительности действия, имитирует базальную секрецию инсулина, а аналог ультракороткого действия – прандиальную секрецию, регулируя постпрандиальную гликемию, что в целом обеспечивает более схожее сахароснижающее действие с профилем физиологической секреции инсулина у здоровых лиц.

**Целью** исследования явилось определение эффективности интенсификации терапии больных СД2 при применении инсулина «Хумалог Микс 25» в режиме 2- и 3-кратных инъекций.

### Материалы и методы

Под наблюдением в отделении эндокринологии МУЗ ГКБ СМП №10 находился 61 человек с СД2: 44 женщины (72%) и 17 мужчин (28%), получавших лечение фиксированной инсулиновой смесью «Хумалог Микс 25» в течение всего срока пребывания в стационаре. Из исследования исключались больные тяжелой формой СД2.

Средний возраст больных был  $61,2 \pm 1,51$  года, средняя продолжительность заболевания –  $11,2 \pm 1,43$  года, средняя продолжительность госпитализации больных составила  $15,3 \pm 0,86$  дня.

Диагноз СД и его типа устанавливался анамнестически, на основании характерной клинической картины. Стадия диабетической ретинопатии (ДР) устанавли-

валась согласно общепринятой классификации [9, 10, 13]. У больных исследовалась суточная экскреция альбумина с мочой, скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле Кокрофта-Голта, ранжирование стадий хронического осложнения осуществлялось согласно принятой в России классификации диабетической нефропатии (ДН) [9, 10, 13]. Для определения выраженности диабетической полинейропатии нижних конечностей (ДПН) применяли стандартные методы [7, 9, 11]. Перед лечением все больные прошли комплексное клиническое обследование, заключающееся в сборе анамнеза, объективном обследовании, консультации специалистов, позволяющее выяснить общее состояние пациентов.

У всех больных исследовали следующие параметры гликемического профиля: уровень пре- и постпрандиальной гликемии, а также значение гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) при поступлении в стационар и по завершению лечения. Биохимические исследования проводились с помощью автоматического биохимического анализатора Vitalab Flexor E (Vital Scientific B.V., Нидерланды) и автоматического хемилюминесцентного анализатора IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). У пациентов определяли содержание в сыворотке крови глюкозы (глюкозооксидазным методом), гликированного гемоглобина  $A_{1c}$  (иммунотурбидиметрическим методом).

До включения в исследование пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию: секретагог в сочетании с метформином в 39 (64%) случаях или секретагог на фоне введения инсулина НПХ у 21 (36%) больного. Хронические осложнения СД2 были представлены: ДР преимущественно непролиферативной стадией у 52 (85%), препролиферативной – 9 (15%); ДН на стадии микроальбуминурии – 56 (92%),

с протеинурией – 5 (8%) больных соответственно; у всех больных выявлялась умеренно выраженная ДНП.

На время стационарного лечения всем пациентам была назначена моноинсулинотерапия в виде 2-кратных инъекций инсулина «Хумалог Микс 25» утром и вечером в 28 (45,9%) случаях – 1 группа либо в режиме 3-кратных инъекций утром, в обед и вечером в 33 (54,1%) случаях – 2 группа. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнена с помощью программ Excel 2010 (Microsoft) и Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), тип распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, исследуемые показатели приведены в виде  $M \pm m$ , для внутригруппового сравнения использовали непараметрический критерий Уилкоксона (W), для межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни (U), степень выраженности признака оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Оценка значений параметров состояния углеводного обмена до начала моноинсулинотерапии «Хумалог Микс 25» показала, что величины пре- и постпрандиальной гликемии соответствовали стадии декомпенсации у всех пациентов, и только у 2 (3,3%) больных СД2 уровень гликированного гемоглобина не превышал 7% (см. табл. 1).

Через 14 дней от начала инсулинотерапии в целом по группе наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторного статуса. Так, уровень препрандиальной гликемии в среднем снизился на  $0,7$  ммоль/л (-9,7%) и составил  $6,5 \pm 0,11$  ммоль/л, постпрандиальной гликемии уменьшился на  $2,8$  ммоль/л (-24,4%),

достигнув среднего  $8,7 \pm 0,24$  ммоль/л, величина гликированного гемоглобина изменилась на 0,5% (-6,2%) и составила  $7,6 \pm 0,09\%$  (см. табл. 1). К окончанию пребывания в стационаре среднее значение вводимого «Хумалог Микс 25» достигало  $54,7 \pm 0,35$  Ед/сут. За весь срок наблюдения у больных отмечалось 3 эпизода гипогликемического состояния легкой и умеренной степени во второй половине дня и ночное время, что сопровождалось коррекцией дозы препарата. Ни у одного из пациентов не отмечалось лекарственной непереносимости «Хумалог Микс 25». Спустя 14 дней от начала применения смешанного инсулина у 26 (42,6%) пациентов были достигнуты целевые значения (менее 7%) гликированного гемоглобина (см. табл. 1).

В группе больных, получавших 2-кратное введение смешанного инсулина ( $n=28$ ), изначально только у одного (3,6%) человека величина гликированного гемоглобина не превышала 7% (см. табл. 2).

Состояние параметров углеводного обмена характеризовалось следующими изменениями: значение препрандиальной гликемии недостоверно снижалось на 0,3 ммоль/л (-4,2%) и составило  $6,8 \pm 0,12$  ммоль/л, постпрандиальной гликемии уменьшалось на 2,1 ммоль/л (-18,8%), достигая  $9,1 \pm 0,26$  ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина изменялся незначительно на 0,15% (-1,9%) и составил  $7,85 \pm 0,11\%$  (см. табл. 2). В конце периода лечения в стационаре у 8 (28,6%) были достигнуты целевые значения гликированного гемоглобина, а средняя доза смешанного инсулина составила  $51,6 \pm 0,32$  Ед/сут. Только у одного пациента отмечался эпизод легкой гипогликемии.

Среди когорты больных, получавших «Хумалог Микс 25» в режиме 3 инъекций ( $n=33$ ), исходно у одного (3,0%) человека отмечалась компенсация углеводного обмена (см. табл. 3).

По окончании стационарного этапа лечения уровень препрандиальной гликемии уменьшался на 1,2 ммоль/л (-16,2%) и составил  $6,2 \pm 0,10$  ммоль/л, постпрандиальной гликемии снижался на 3,4 ммоль/л (-29,1%), достигая  $8,3 \pm 0,23$  ммоль/л. Величина гликированного гемоглобина изменялась на 0,8% (-9,8%) и составляла  $7,35 \pm 0,08\%$

Таблица 1. Изменение параметров углеводного обмена у больных СД при применении «Хумалог Микс 25»

Показатель	Исходные значения параметров	Достигнутые значения параметров	Изменение параметров
HbA1c, %	$8,1 \pm 0,11$	$7,6 \pm 0,09$	-0,5*
Препрандиальная гликемия, ммоль/л	$7,2 \pm 0,18$	$6,5 \pm 0,11$	-0,7*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$11,5 \pm 0,29$	$8,7 \pm 0,24$	-2,8*
Количество компенсированных ( $HbA1c < 7\%$ ) больных, человек (%)	2 (3,3)	26 (42,6)	-24 (39,3)**

Примечание: \* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании критерия Уилкоксона; \*\* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании критерия  $\chi^2$ .

Таблица 2. Изменение параметров углеводного обмена у больных СД при применении «Хумалог Микс 25» в режиме 2 инъекций

Показатель	Исходные значения параметров	Достигнутые значения параметров	Изменение параметров
HbA1c, %	$8,0 \pm 0,10$	$7,85 \pm 0,11$	-0,15
Препрандиальная гликемия, ммоль/л	$7,1 \pm 0,16$	$6,8 \pm 0,12$	-0,3
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$11,2 \pm 0,25$	$9,1 \pm 0,26$	-2,1*
Количество компенсированных ( $HbA1c < 7\%$ ) больных, человек (%)	1 (3,6)	8 (28,6)	-7 (25)**
Доза «Хумалог Микс 25», Ед/сут	-	$51,6 \pm 0,32$	

Примечание: \* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании критерия Уилкоксона; \*\* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании критерия  $\chi^2$ .

Таблица 3. Изменение параметров углеводного обмена у больных СД при применении 3-кратного введения «Хумалог Микс 25»

Показатель	Исходные значения параметров	Достигнутые значения параметров	Изменение параметров
HbA1c, %	$8,15 \pm 0,13$	$7,35 \pm 0,08$	-0,8*
Препрандиальная гликемия, ммоль/л	$7,4 \pm 0,19$	$6,2 \pm 0,10$	-1,2*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$7,4 \pm 0,19$	$6,2 \pm 0,10$	-1,2*
Количество компенсированных ( $HbA1c < 7\%$ ) больных, %	1 (3,0)	18 (54,5)	-17 (51,5)**
Доза «Хумалог Микс 25», Ед/сут	-	$57,8 \pm 0,39$	

Примечание: \* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании критерия Уилкоксона; \*\* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании критерия  $\chi^2$ .

(см. табл. 3). Через 14 дней от начала наблюдения в стационаре целевых значений уровня гликированного гемоглобина достигли 18 (54,5%) человек, среднесуточная доза Хумалог Микс 25 составила  $57,8 \pm 0,39$  Ед/сут. За период лечения у 2 пациентов зарегистрирован эпизод легкой гипогликемии во второй половине дня.

При сравнении значений параметров углеводного обмена у больных СД2 в завершении стационарного этапа лечения выявлено достоверное снижение уровня препрандиальной и постпрандиальной гликемии на 8,8% у больных, получавших 3-кратное введение протаминовой суспензии инсулина лизпро, а также существенного уменьшения величины гликированного гемоглобина на 0,5% (6,4% против 2-кратного применения смешанного инсулина) (см. табл. 4). Также во 2 группе с более частым введением «Хумалог Микс 25» отмечалось увеличение числа лиц (69,2% от общего количества компенсированных больных), достигнувших компенсации углеводного обмена, на фоне более высокой суточной дозы препарата (см. табл. 4). Достоверных разли-

Таблица 4. Состояние параметров углеводного обмена у больных СД в случае различной кратности применения «Хумалог Микс 25» через 14 дней от начала терапии

Показатель	2-кратное введение (n=28)	3-кратное введение (n=33)	Сравнение изменений, Δ
HbA1c, %	$7,85 \pm 0,11$	$7,35 \pm 0,08$	0,5 (6,4%)*
Препрандиальная гликемия, ммоль/л	$6,8 \pm 0,12$	$6,2 \pm 0,10$	0,6 (8,8%)*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$9,1 \pm 0,26$	$8,3 \pm 0,23$	0,8 (8,8%)**
Количество компенсированных (HbA1c < 7%) больных, человек (%)	8 (28,6)	18 (54,5)	-10 (-125%***)
Доза «Хумалог Микс 25», Ед/сут	$51,6 \pm 0,32$	$57,8 \pm 0,39$	-
Число гипогликемических состояний	1	2	-1 (-100%)

Примечание: \* – уровень значимости  $p < 0,005$  при использовании U-критерия Манна-Уитни; \*\* – уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании U-критерия Манна-Уитни; \*\*\* – уровень значимости  $p = 0,074$  при использовании критерия  $\chi^2$ .

чий в частоте и степени выраженности гипогликемических реакций между обеими группами выявлено не было.

### Заключение

Таким образом, применение современных смешанных инсулинов в терапии больных СД2 позволяет эффективно контролировать параметры гликемического статуса

(пре- и постпрандиальный уровень гликемии) несколько лучше в режиме 3-кратного введения, а также длительно поддерживать состояние компенсации метаболизма у большинства больных, обладая при этом хорошим профилем безопасности, что имеет существенное значение в профилактике и лечении хронических осложнений СД.

### ЛИТЕРАТУРА

- Аметов АС, Карпова ЕВ, Иванова ЕВ. Современные подходы к управлению сахарным диабетом 2-го типа. Тер.архив. 2009; 81(10):20-27.
- Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Кремская ВМ. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М: Медицина; 2005. 512 с.
- Древаль АВ, Мисникова ИВ, Барсуков ИА, Пончакова ГВ, Кузнецов АВ. Распространённость сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики. Сахарный диабет. 2010;(1):116-121.
- Демидова ТЮ, Круглова ЕЛ. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа. Русск. Мед. Журн. 2009;17(7): 450-453.
- Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation. 2011. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
- Anderson JE, Buse J, Funnell M, Gabbay R, Inzucchi S, Kadohiro J, Lorber D, Magee M, Mudaliar S, O'Connor P, Reaven P, Braithwaite S, Umpierrez G, Weinzierl S, Wysham C, Youssef G, Fradkin J, Dunbar S, Kirkman S. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. January 2011; 34 (Supplement 1).
- Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1209 p.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: МИА; 2006. 343 с.
- Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова ИИ, Мельниченко ГА. М: «ГЭОТАР-Медиа»; 2008. 1072 с.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова ИИ, Шестаковой МВ. М: Медиа сфера; 2009. 103 с.
- Kronenberg HM, Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1936 p.
- Аметов АС, Смирнова ОМ, Шестакова МВ, Залевская АГ. Бета-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. М; 2005. 121 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практических врачей. Т. 12. Под ред. Дедова ИИ, Мельниченко ГА. М; 2006. 1075 с.



# Практическое руководство Американского общества специалистов по инфекционным болезням по диагностике и лечению инфекционных осложнений, развивающихся на фоне синдрома диабетической стопы (2012 г.)

Benjamin A. Lipsky, Department of Medicine, University of Washington, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle;  
 Anthony R. Berendt, Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford;  
 Paul B. Cornia, Department of Medicine, University of Washington, Veteran Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle;  
 James C. Pile, Divisions of Hospital Medicine and Infectious Diseases, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio;  
 Edgar J.G. Peters, Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands;  
 David G. Armstrong, Southern Arizona Limb Salvage Alliance, Department of Surgery, University of Arizona, Tucson;  
 H. Gunner Deery, Northern Michigan Infectious Diseases, Petoskey;  
 John M. Embil, Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canada;  
 Warren S. Joseph, Division of Podiatric Surgery, Department of Surgery, Roxborough Memorial Hospital, Philadelphia, Pennsylvania;  
 Adolf W. Karchmer, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts;  
 Michael S. Pinzur, Department of Orthopaedic Surgery and Rehabilitation, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois;  
 Eric Senneville, Department of Infectious Diseases, Dron Hospital, Tourcoing, France.

**Инфекционное поражение стоп является широко распространенной и достаточно серьезной проблемой у пациентов, страдающих синдромом диабетической стопы (СДС). Проявления инфекционных осложнений на фоне СДС, как правило, начинаются в очагах изъязвления, вызванных поражением нервных окончаний стопы.**

Несмотря на то, что все очаги поражения колонизированы микроорганизмами, наличие инфекционного процесса определяется выявлением  $\geq 2$  классических признаков воспаления, в том числе и гнойного. В подобных случаях течение инфекции классифицируют по следующему принципу: легкое (поверхностные инфекции, ограниченные в размере и по глубине распространенности), среднетяжелое (более глубокое и обширное поражение) и тяжелое (признаки системного распространения инфекции, сопровождающиеся метаболическими нарушениями). Данный подход к классификации тяжести течения инфекций совместно с оценкой степени поражения сосудов позволяет определить необходимость госпитализации пациента, осуществления методов специализированной лучевой диагностики или хирургического вмешательства, в том числе ампутации. Большинство инфекционных осложнений СДС по своей природе полимикробны, с присутствием грамположительных кокков (ГПК), в особенности стафилококков, наиболее часто являющихся причиной инфекционных осложнений. Аэробные грамотрицательные возбудители часто выступают в

роли копатогенных микроорганизмов и сопровождаются хроническими инфекциями, а также возникают на фоне применения антибактериальных средств; облигатные анаэробы могут выступать в роли копатогенных микроорганизмов при ишемических или некротических поражениях.

Поражения без признаков вовлечения в инфекционный процесс мягких тканей или костей не нуждаются в антибактериальной терапии. При наличии инфицированных очагов необходимо проводить культуральное исследование раневого (желательного тканевого) содержимого на наличие аэробных и анаэробных микроорганизмов. У большинства пациентов с острым течением инфекции вместо эмпирической антибиотикотерапии может быть применена терапия, направленная на эрадикацию ГПК; однако у пациентов с риском инфицирования антибиотикорезистентными штаммами или хронизации процесса, у лиц, ранее получавших антибиотикотерапию, а также у пациентов с тяжелым течением инфекции нередко возникает необходимость применения схем антибиотикотерапии, включающих большее количество препаратов. В боль-

шинстве случаев инфекционных осложнений СДС весьма эффективны в диагностическом плане лучевые методы. Часто бывает достаточно выполнения обзорной рентгенограммы, однако магнитно-резонансная томография является более чувствительным и специфическим методом диагностики. У большинства пациентов с инфекционными осложнениями на фоне СДС возникает остеомиелит, который бывает достаточно сложным как в плане диагностики (оптимальным для диагностики остеомиелита считается культуральное и гистологическое исследование костной ткани), так и в плане лечения (как правило, пациенту необходима хирургическая обработка очага поражения или его резекция и/или длительный курс антибиотикотерапии). Большинство пациентов с инфекционными осложнениями СДС нуждаются в хирургическом вмешательстве, начиная с минимального (хирургическая обработка очага поражения) и заканчивая более серьезными вмешательствами (резекции, ампутации). Очень важными являются правильная перевязка раны (с минимальным давлением на пораженный участок) и регулярное наблюдение за пациентом. В случаях ишемического поражения стопы может возникнуть необходимость в процедуре реваскуляризации; у некоторых пациентов может наблюдаться эффект от дополнительных лечебных мероприятий. Наблюдение за пациентом, осуществляемое специалистами из разных областей, улучшает результаты лечения; очень важным является совместный мониторинг состояния пациента с инфекционными осложнениями СДС.

### Введение

Инфекции стопы у пациентов, страдающих СДС, являются достаточно частой проблемой. Большое количество пациентов поддаются необоснованным ампутациям по причине ошибочной диагностики и неправильного подхода к лечению, хотя этого можно избежать, а пациент может быть эффективно вылечен. Инфекционный процесс в очаге поражения должен быть выявлен клинически путем определения признаков воспаления и нагноения с дальнейшим определением тяжести течения согласно классификации. Данный подход позволяет решить вопрос о необходимости госпитализации пациента, проведения специализированной лучевой диагностики или хирургического вмешательства. Инфекционные осложнения могут быть вызваны разнообразными микроорганизмами, в том числе их комбинациями, однако наиболее часто причиной ИДС становятся грамположительные кокки (ГПК), в особенности стафилококки.

Очаги поражения с наличием клинических признаков инфицирования в отличие от очагов без клинических признаков инфицирования требуют проведения антибиотикотерапии. Режимы эмпирической антибиотикотерапии должны основываться на доступных клинических и эпидемиологических

данных, однако целенаправленная антибиотикотерапия должна учитывать данные культурального исследования инфицированных тканей. Методы лучевой диагностики особенно эффективны в случаях поиска признаков остеомиелита, достаточно сложного для диагностики и лечения. Для успешного лечения инфекционных осложнений и заживления очагов поражения пациенты нередко нуждаются в разных видах хирургического вмешательства и правильной перевязке. Пациентов с инфекционными осложнениями СДС необходимо обследовать на предмет выявления ишемических поражений стопы; для получения эффективных результатов лечения важным является совместный мониторинг состояния пациента специалистами из разных областей.

Ниже представлены рекомендации из нового руководства по ведению пациентов с инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне СДС. Группа экспертов соблюдала процесс, применявшийся в разработке других руководств Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA, Infectious Diseases Society of America) и включающий системное определение степени убедительности и качества доказательных данных, применяя систему Рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций GRADE (GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [1-6] (табл. 1). Детальное описание методов, литературных и доказательных данных, на которых основана каждая из рекомендаций, доступно в полной онлайн-версии руководства.

### Рекомендации по ведению инфекционных осложнений на фоне синдрома диабетической стопы

#### I. В каких случаях необходимо подозревать инфицирование очага поражения на стопе и каким образом необходимо классифицировать течение инфекции?

1. У пациентов с диабетом следует подозревать возможность инфицирования каждого возникающего очага поражения на стопе (убедительная рекомендация, данные низкого качества). Доказательства наличия инфекции, как правило, представлены классическими признаками воспаления (покраснение, повышение температуры пораженного участка, отек, болезненность или боль) или нагноения, однако могут быть представлены и вторичными признаками (например, негнойное выделяемое, хрупкая и/или бледная грануляционная ткань, глубокие/подрытые края раны, гнилостный запах) (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. Практикующему врачу необходимо помнить о факторах, повышающих риск инфекционных осложнений СДС, и обращать внимание на возможность выявления признаков инфекции в случае

Убедительность рекомендаций и качество доказательных данных	Четкость баланса между желательными и нежелательными явлениями	Методологическое качество доказательных данных (примеры)	Применение
Убедительная рекомендация, доказательные данные высокого качества	Желательные эффекты явно превосходят нежелательные эффекты или наоборот	Убедительные доказательства, полученные в хорошо организованных и проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), или исключительно убедительные доказательные данные, полученные в объективных наблюдательных исследованиях	Рекомендации могут быть применены к большинству пациентов в большинстве случаев. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят наше доверие (мнение) при оценке эффекта
Убедительная рекомендация, доказательные данные среднего качества	Желательные эффекты явно превосходят нежелательные эффекты или наоборот	Доказательства, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с серьезными ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, в том числе случайные и косвенные), или исключительно убедительные доказательные данные, полученные в объективных наблюдательных исследованиях	Рекомендации могут быть применены к большинству пациентов в большинстве случаев. Дальнейшие исследования (в случае их проведения) могут значительно изменить силу нашего доверия (наше мнение) по отношению к данным при оценке эффекта и могут повлиять на эту оценку
Убедительная рекомендация, доказательные данные низкого качества	Желательные эффекты явно превосходят нежелательные эффекты или наоборот	Данные минимум одного критического результата, полученного в наблюдательном исследовании, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) допущены серьезные ошибки/погрешности получены косвенные данные	Рекомендации могут измениться в случае получения данных более высокого качества. Дальнейшие исследования (в случае их проведения) могут значительно изменить [наше мнение] силу нашего доверия к данным при оценке эффекта и могут повлиять на эту оценку
Убедительная рекомендация, доказательные данные очень низкого качества (применяются очень редко)	Желательные эффекты явно превосходят нежелательные эффекты или наоборот	Данные минимум одного критического результата, полученного в несистемных наблюдательных исследованиях или получены очень косвенные данные	Рекомендации могут измениться в случае получения данных более высокого качества: каждая оценка эффекта минимум по одному критическому результату очень неопределенная
Неубедительная рекомендация, доказательные данные высокого качества	Значимость желательных эффектов практически сопоставима со значимостью нежелательных эффектов	Убедительные доказательства, полученные в хорошо организованных и проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), или исключительно убедительные доказательные данные полученные в объективных наблюдательных исследованиях	Наилучший эффект может отличаться в зависимости от обстоятельств самого пациента или социальных ценностей. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят [наше мнение] наше доверие при оценке эффекта
Неубедительная рекомендация, доказательные данные среднего качества	Значимость желательных эффектов практически сопоставима со значимостью нежелательных эффектов	Доказательства, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с серьезными ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, в том числе случайные и косвенные), или исключительно убедительные доказательные данные, полученные в объективных наблюдательных исследованиях	Учитывая определенные обстоятельства. некоторые подходы могут быть расценены как лучшие. Дальнейшие исследования (в случае их проведения) могут значительно изменить (наше мнение) силу нашего доверия по отношению к данным при оценке эффекта и могут повлиять на эту оценку



Неубедительная рекомендация, доказательные данные низкого качества	Неопределенность в оценке желательных эффектов, ущерба и осложнений значимость желательных эффектов, ущерба и осложнений может быть сопоставима	Данные минимум одного критического результата, полученного в наблюдательных исследованиях, рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). проведенных с допущением серьезных ошибок/погрешностей или получены косвенные данные	Значимость альтернативных подходов может быть сопоставлена с имеющимися. Дальнейшие исследования (в случае их проведения) могут значительно изменить [наше мнение] силу нашего доверия к данным при оценке эффекта и могут повлиять на эту оценку
Неубедительная рекомендация, доказательные данные очень низкого качества	Значительная неопределенность в оценке желательных эффектов, ущерба и осложнений: значимость желательных эффектов, ущерба и осложнений может быть сопоставима. Может быть несопоставима. может быть очень близко сопоставима	Данные минимум одного критического результата, полученного в несистемных наблюдательных исследованиях или получены очень косвенные данные	

наличия факторов риска. В частности, это случаи положительного теста probe to bone (ПТВ); наличие очага поражения в виде изъязвления на протяжении более 30 дней; указание в анамнезе на рецидивирующие очаги поражения стоп в виде изъязвлений; очаги поражения стоп в виде изъязвлений, связанные с травмой; наличие признаков поражения периферических сосудов пораженной конечности; перенесенная ампутация нижней конечности; потеря защитной чувствительности; наличие признаков почечной недостаточности; указания в анамнезе на перемежающуюся хромоту (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

3. Для классификации инфекционного процесса, в том числе его тяжести, определения комбинации микробных агентов, лежащих в основе процесса, и прогнозирования результатов лечения практическому врачу следует руководствоваться утвержденной системой классификации, например системой, разработанной Международной группой экспертов по изучению синдрома диабетической стопы (IWGDF – International Working Group on the Diabetic Foot) (аббревиатура – PEDIS) или IDSA (см. ниже) (убедительная рекомендация, доказательные данные высокого качества). Шкала оценки очага поражения инфекционных осложнений СДС (DFI Wound Score) может обеспечить дополнительную количественную оценку патологического процесса в ходе обследования пациента (неубедительная рекомендация, доказательные данные низкого качества). Другие утвержденные схемы классификации СДС предоставляют ограниченную оценку состояния инфекционного процесса, поскольку описывают только наличие или отсутствие инфекционного процесса (средняя убедительность рекомендации, доказательные данные низкого качества).

## II. Каким образом необходимо оценивать состояние пациента с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы?

1. Практикующему врачу следует оценивать состояние пациента с инфекционным процессом на фоне СДС по трем критериям: общее состояние пациента, состояние пораженной стопы или конечности, состояние инфицированного очага поражения (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. Диагноз инфекционного процесса подтверждается при обнаружении минимум двух классических признаков воспаления (покраснение пораженного участка, повышение температуры пораженного участка, болезненность, боль или отек в области пораженного участка) или гнойного отделяемого. При диагностировании инфекционного процесса необходимо определить степень тяжести, исходя из размеров и глубины пораженного участка, а также системных проявлений инфекционного процесса (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

3. Мы рекомендуем проводить оценку пораженной конечности или стопы на предмет выявления признаков артериальной ишемии (убедительная рекомендация, данные среднего качества), венозной недостаточности, сохранности защитной чувствительности, а также наличия биомеханических нарушений (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

4. При наличии некротической ткани в любом очаге поражения требуется ее удаление, в том числе удаляется и окружающая очаг поражения омертвевшая ткань. Объем данного вмешательства может варьировать от минимального до значительного (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

### III. Каких специалистов и когда необходимо привлекать для проведения консультации пациента с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы?

1. Как для амбулаторных, так и для стационарных пациентов с инфекционными осложнениями СДС рекомендуется организовать согласованный консультативный подход с учетом возможности привлечения специалистов из разных областей, предпочтительно группы экспертов по ведению пациентов с СДС (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

2. В случае если работа данной группы экспертов в учреждении еще не предусмотрена, лечащему врачу необходимо постараться скоординировать консультацию имеющихся специалистов.

3. Группа экспертов по ведению пациентов с СДС состоит из специалистов из разных областей (или должна быть готова к их включению); особо важную роль в эффективности лечения пациента может сыграть участие в консультативной помощи специалиста по инфекционным заболеваниям или клинической микробиологии, а также хирурга, специализирующегося на инфекционных осложнениях СДС и имеющего опыт лечения таких пациентов (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

4. Практикующим врачам с недостаточным опытом проведения хирургической обработки пораженных очагов с удалением некротических тканей рекомендуется привлекать к консультации опытных клиницистов, особенно если пациент нуждается в проведении большого по объему вмешательства (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

5. В случае обнаружения клинических признаков серьезной ишемии пораженной (в том числе и инфекционным процессом) конечности, а также подтверждения этих данных с помощью лучевых методов диагностики мы рекомендуем лечащему врачу проконсультироваться у сосудистого хирурга по поводу решения вопроса о необходимости проведения процедуры реваскуляризации (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

6. Клиницистам, недостаточно владеющим техникой проведения адекватной процедуры перевязки с минимальным давлением на пораженную конечность, мы рекомендуем консультироваться у специалистов, имеющих непосредственное отношение к проведению вышеуказанной процедуры (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

7. Клиницистам, работающим в учреждениях с ограниченной возможностью получения консультации у смежных специалистов, рекомендуется рассмотреть возможность получения консультации узких специалистов посредством специальных коммутирующих систем (например, с помощью телемедицины) (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

### IV. Какие критерии являются показаниями к госпитализации пациента с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы и каким критериям должен отвечать пациент для выписки из стационара?

1. В первую очередь мы рекомендуем госпитализировать всех пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса, больных с инфекционным процессом средней тяжести при наличии факторов риска (например, серьезное поражение периферических артериальных сосудов (заболевание периферических сосудов, ЗПС; peripheral arterial disease, PAD) или отсутствие адекватной помощи в домашних условиях), а также всех пациентов при наличии подозрения на несоблюдение режима лечения в амбулаторных условиях по психологическим или социальным причинам. Также рекомендуется рассмотреть необходимость госпитализации пациентов, не отвечающих ни одному из вышеуказанных критериев, у которых не наблюдается эффекта от амбулаторного лечения (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. Прежде чем рассматривать выписку пациента с инфекционными осложнениями СДС из стационара, необходимо убедиться в стабилизации его состояния; в осуществлении всех urgentных хирургических процедур, в которых нуждался пациент; достижении и стабилизации приемлемого уровня гликемии; в том, что пациент будет в состоянии самостоятельно ухаживать за собой, либо при условии, что ему будет оказываться сторонняя помощь в домашних условиях; что пациенту будет разработан и предоставлен адекватный план, включающий режим антибактериальной терапии, которого пациент сможет придерживаться, схему снижения дозы/отмены препарата или методику разгрузки пораженной стопы, инструкции по перевязке пораженной конечности/конечностей, а также при условии разработанного плана последующего амбулаторного наблюдения пациента (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

### V. Когда и каким образом необходимо производить забор образца раневого содержимого для культурального исследования у пациента с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы?

1. Мы не рекомендуем производить забор и культуральное исследование образцов раневого содержимого при отсутствии клинических признаков инфекции (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. При наличии признаков инфекционного процесса перед началом эмпирической терапии мы рекомендуем по возможности провести культуральное исследование правильно взятых образцов раневого содержимого. Проведение культурального исследования в случае легкого течения инфекционного процесса у пациентов, ранее не получавших антибактериальную

терапию (убедительная рекомендация, данные низкого качества), не является обязательным.

3. Мы рекомендуем проведение культурального исследования глубоких тканей пораженного очага, полученных с помощью процедуры биопсии после того, как рана очищена и обработана. Мы также поддерживаем рекомендации избегать исследования мазков, в особенности в случаях неадекватной обработки ран, поскольку полученные результаты могут быть недостаточно точными (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

#### VI. Каким образом необходимо определять первоначальный режим антибиотикотерапии и изменять его у пациентов с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы (см. раздел VIII относительно рекомендаций антибиотикотерапии остеомиелита)?

1. Мы не рекомендуем проводить антибактериальную терапию при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. Мы рекомендуем проведение антибактериальной терапии при всех случаях наличия признаков инфекционного процесса, однако необходимо помнить о том, что терапия может быть неэффективной при неадекватной обработке и перевязке раны (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

3. Мы рекомендуем выбор режима эмпирической антибактериальной терапии исходя из тяжести течения и возможного возбудителя инфекционного процесса (убедительная рекомендация, данные низкого качества):

а) мы поддерживаем рекомендации относительного того, что при легкой/средней тяжести течения инфекционного процесса и при условии, что пациент ранее не получал антибактериальной терапии, достаточно применения антибактериальных средств, действие которых направлено на эрадикацию ГПК (убедительная рекомендация, данные низкого качества);

б) в случае тяжелого течения инфекционного процесса мы рекомендуем начинать с применения антибактериальных средств широкого спектра действия, ожидая результатов культурального исследования и данных о лекарственной устойчивости (убедительная рекомендация, данные низкого качества);

в) пациенты, как правило, не нуждаются в применении антибактериальных средств, направленных на эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa*, за исключением больных, у которых имеется риск развития инфекции, обусловленной данным микроорганизмом (убедительная рекомендация, данные низкого качества);

г) рекомендуется принимать во внимание возможность необходимости применения антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*), у пациентов, в анамнезе

которых есть упоминание о перенесенных инфекционных процессах, обусловленных MRSA; в случаях, когда превалирует колонизация MRSA или высок риск развития данной инфекции; при клинически тяжелом течении инфекционного процесса (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

4. Целенаправленная антибактериальная терапия должна основываться на результатах культурального исследования и данных определения чувствительности образцов раневого содержимого, а также исходить из оценки ответа пациента на эмпирическую антибактериальную терапию (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

5. Мы поддерживаем мнение, что путь введения препарата должен зависеть от тяжести течения инфекционного процесса. Мы предпочитаем отдавать предпочтение парентеральному пути введения препаратов во всех случаях тяжелого течения инфекции, а также в некоторых случаях инфекционного процесса средней тяжести (убедительная рекомендация, данные низкого качества), по крайней мере в начале лечения, с дальнейшим переводом пациента на пероральный прием препаратов при условии улучшения его состояния и получения результатов культурального исследования. Также возможно применение пероральных препаратов, обладающих высокой биодоступностью, в качестве монотерапии в большинстве случаев легкого течения инфекционного процесса, а также в ряде случаев инфекционного процесса средней тяжести, местное применение антибактериальных препаратов в случаях поверхностных процессов с легким течением (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

6. Мы также поддерживаем мнение относительно необходимости продолжения курса антибактериальной терапии до исчезновения признаков инфекционного процесса, однако он не должен затягиваться до момента полного заживления пораженного очага (убедительная рекомендация, данные низкого качества). Мы поддерживаем мнение о том, что начальный курс антибиотикотерапии для лечения инфекционного процесса мягких тканей должен продолжаться 1-2 недели в случае легкого течения процесса и 2-3 недели в случае средней тяжести и тяжелого течения инфекции (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

#### VII. В каких случаях рекомендуется рассматривать необходимость обследования с помощью лучевых методов диагностики для оценки инфекционного процесса у пациентов с синдромом диабетической стопы и применение какого метода лучевой диагностики будет самым оптимальным?

1. Мы рекомендуем выполнять обзорную рентгенограмму пораженной стопы всем пациентам с впервые диагностированным инфекционным осложнением СДС с целью выявления костных изменений (дефор-



маций, деструкций), а также с целью выявления газа и рентгеноконтрастных инородных тел в мягких тканях (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

2. Магнитно-резонансную томографию в качестве метода диагностики выбора мы рекомендуем для пациентов, у которых имеется необходимость дальнейшего обследования (например, с помощью более чувствительных или специфических методов) с применением лучевой диагностики, особенно в случаях подозрения на абсцесс мягких тканей, а также при невозможности исключить остеомиелит (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

3. В случаях, когда проведение магнитно-резонансной томографии является недоступным либо имеются противопоказания, врачу рекомендуется рассмотреть возможность комбинированного исследования с помощью радионуклидной остеосцинтиграфии и сканирования с применением меченых лейкоцитов, что является наилучшей альтернативой МРТ (неубедительная рекомендация, данные низкого качества).

#### **VIII. Каким образом необходимо осуществлять диагностику и лечение остеомиелита стопы у пациентов с диабетом?**

1. Врач должен подозревать возможность развития остеомиелита в качестве осложнения любого инфицированного глубокого и массивного очага поражения, особенно если очаг сохраняется на протяжении длительного времени или находится в местах выступов костных краев (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

2. Мы рекомендуем проведение РТВ-теста в любом случае инфекционных осложнений СДС при наличии открытых очагов поражения. В случае правильного проведения и интерпретации тест позволяет диагностировать (в случае высокого риска) или исключить (в случае низкого риска) остеомиелит, сопровождающий СДС (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

3. Мы рекомендуем выполнять обзорную рентгенографию стопы, которая, однако, имеет относительно низкую чувствительность и специфичность для подтверждения или исключения диагноза остеомиелита (неубедительная рекомендация, данные среднего качества). Врачи должны помнить о возможной необходимости выполнения серии обзорных рентгенограмм для диагностики или мониторинга подозреваемого остеомиелита (неубедительная рекомендация, данные низкого качества).

4. Из методов лучевой диагностики для выявления остеомиелита мы рекомендуем МРТ (убедительная рекомендация, данные среднего качества). Однако нужно учитывать тот факт, что МРТ-

исследование не всегда необходимо для диагностики или мониторинга остеомиелита (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

5. В случае отсутствия МРТ или наличия противопоказаний к его применению можно рассматривать возможность выполнения сканирования, желательно в комбинации с остеосцинтиграфией (неубедительная рекомендация, данные среднего качества). Мы не рекомендуем применение других методов лучевой диагностики (неубедительная рекомендация, данные среднего качества).

6. В качестве наиболее эффективного метода диагностики остеомиелита мы рекомендуем выполнение культурального и гистологического исследования костной ткани (убедительная рекомендация, данные среднего качества). В случае хирургической обработки очага костного поражения рекомендуется передача образцов ткани для культурального и гистологического исследования (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

7. В силу определенных обстоятельств у пациентов, которым не выполняется процедура хирургической обработки костной ткани, рекомендуется проведение диагностической биопсии костной ткани (например, необходимо исключить диагноз остеомиелита, противоречащие данные культурального исследования, отсутствие ответа на эмпирическую антибактериальную терапию (неубедительная рекомендация, данные низкого качества)).

8. Учитывая индивидуальный подход к пациенту с остеомиелитом, врач решает вопрос о необходимости начала хирургического или терапевтического лечения (неубедительная рекомендация, данные низкого качества). Согласно данным сравнительных исследований, каждый из методов оказался эффективным в лечении инфекции у большинства пациентов с СДС.

9. В случае проведения радикальной резекции и полного удаления инфицированной ткани мы рекомендуем применение антибактериальной терапии кратким курсом (2-5 дней) (неубедительная рекомендация, данные низкого качества). Более длительные курсы антибактериальной терапии предусмотрены в случаях, когда не представляется возможным полное удаление инфицированной или некротической костной ткани ( $\geq 4$  недель) (неубедительная рекомендация, данные низкого качества).

10. Мы не поддерживаем мнение о необходимости применения дополнительной терапии (например, гипербарической оксигенации), введения ростовых факторов (в том числе гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора), методов биологического очищения раны путем внесения в раневую полость личинок определенных насекомых или местной терапии негативным давлением (например, вакуумные повязки) (неубедительная рекомендация, данные низкого качества).

**IX. Каковы показания к хирургическому вмешательству у пациентов с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы и какой тип хирургического вмешательства следует избрать?**

1. Мы рекомендуем лечащему врачу обращаться за консультацией к хирургу в случае инфекционных осложнений СДС среднетяжелого и тяжелого течения (неубедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. Ургентная консультация хирурга рекомендуется в большинстве случаев инфекционных осложнений на фоне СДС, которые сопровождаются образованием газа в более глубоких мягких тканях, абсцессов, некротизирующего фасциита; менее ургентными можно считать ситуации, при которых в очаге поражения имеются нежизнеспособные ткани, а также в процесс вовлечены кости или суставы (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

3. Ранняя консультация сосудистого хирурга относительно решения вопроса о реваскуляризации необходима в случаях, когда инфекционные осложнения СДС сопровождаются ишемией, особенно у пациентов с критическим уровнем ишемии (убедительная рекомендация, данные среднего качества).

4. Несмотря на то, что большинство квалифицированных хирургов могут провести ургентную хирургическую обработку раны или дренирование, в случаях инфекционных осложнений СДС, требующих более сложных реконструктивных вмешательств, рекомендуется привлечение хирургов, имеющих опыт проведения подобных процедур, а также обладающих хорошими знаниями анатомии стопы (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

**X. Какие процедуры по уходу и техники перевязки рекомендованы у пациентов с инфекционным процессом на фоне синдрома диабетической стопы?**

1. Пациенты с инфекционным процессом на фоне СДС нуждаются в соответствующем уходе за пораженной конечностью, который, как правило, включает в себя (но не ограничен):

а) хирургическую обработку раны, целью которой является удаление нежизнеспособных тканей, струпа, а также окружающей омозололой ткани (убедительная рекомендация, данные среднего качества). Хирургические вмешательства, как правило, являются методом выбора (убедительная рекомендация, данные низкого качества), однако механические и аутолитические методы, а также методы биологического очищения раны путем внесения в раневую полость личинок опреде-

ленных насекомых могут применяться в определенных случаях (неубедительная рекомендация, данные низкого качества);

б) равномерное распределение давления на всю опорную поверхность стопы с одновременной разгрузкой зоны очага поражения. Данные процедуры, будучи крайне необходимыми в случаях локализации очага поражения в области подошвы стопы, достаточно эффективны для уменьшения давления, оказываемого повязками, обувью или ходьбой (убедительная рекомендация, данные высокого качества);

в) выбор повязок, способствующих заживлению влажной раневой поверхности и контролирующих объем экссудации. Выбор повязки должен основываться исходя из размеров, глубины и природы очага поражения (например, очаг поражения без выраженной экссудации (сухой очаг), очаг поражения с выраженной экссудацией, гнойный очаг поражения) (убедительная рекомендация, данные низкого качества).

2. Мы не являемся сторонниками применения местных антибактериальных средств для лечения очагов поражения без клинических признаков инфицирования.

3. Эффективность дополнительных методов лечения инфекционного процесса доказана не была, однако в случаях медленного заживления ран на фоне СДС возможно применение аналогов кожи, полученных путем биоинженерии (неубедительная рекомендация, данные среднего качества), ростовых факторов (неубедительная рекомендация, данные среднего качества), гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (неубедительная рекомендация, данные среднего качества), гипербарической оксигенации (убедительная рекомендация, данные среднего качества) или терапии негативным давлением (неубедительная рекомендация, данные низкого качества).

**Дополнительные примечания**

Целью положений руководства не является предоставление рекомендаций для какихлибо конкретных ситуаций. Цель данных рекомендаций не заключается в намерении изменить мнение врача относительно конкретного пациента в конкретной клинической ситуации. Американское общество специалистов по инфекционным болезням предоставляет возможность руководствоваться данными рекомендациями по желанию и считает, что в конечном итоге информация, содержащаяся в данном руководстве, должна применяться по мере необходимости в каждой конкретной клинической ситуации.

*Оригинал руководства опубликован в Clinical Infectious Diseases. — Volume 54, Issue 12. — P. 16791684.*

**Резюме**

Вниманию читателя предлагается резюме практического руководства Американского общества специалистов по инфекционным болезням по диагностике и лечению инфекционных осложнений, развивающихся на фоне синдрома диабетической стопы за 2012 год, полный текст которого опубликован в журнале Clinical Infectious Diseases.

# Препараты с метаболическим действием (Мильгамма, Мильгамма композитум) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии)



Шилов А.М., Авшалумов А.Ш.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Клиника Московского Института Кибернетической Медицины, г. Москва

**Врачи общей практики в своей повседневной практике часто встречаются с клиническими проявлениями диабетической и алкогольной полинейропатии – заболеваний, характеризующихся диффузным поражением нервных волокон. Поражения периферической нервной системы являются следствием эндокринных заболеваний – сахарного диабета (СД), токсического воздействия избыточного потребления алкоголя, дефицита в организме витаминов группы В. Клинические проявления полинейропатии разнообразны: от нейропатического болевого синдрома, возникающего вне связи с раздражением периферических рецепторов, до парестезий в дистальных отделах конечностей – по типу «перчаток» или «носок».**

Сахарный диабет – заболевание, характеризующееся гипергликемией (после еды и натощак), глюкозурией, которые обусловлены абсолютной или относительной недостаточностью инсулина в организме. Нарушения углеводного обмена приводят к поражению сосудов, развитию полинейропатии и суммарно – к патологическим изменениям в различных органах и тканях. Важно отметить, что у больных СД вследствие гипергликемии имеет место повышенная потребность в тиамине.

Ежегодные отчёты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о распространён-

ности хронических заболеваний в мире свидетельствуют, что СД стабильно занимает третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии. За последние 10 лет заболеваемость СД среди молодых лиц в возрасте 30-39 лет возросла на 70%, что позволило Американской диабетической ассоциации утверждать, что это заболевание принимает масштабы эпидемии. По прогнозам ВОЗ, количество больных СД к 2025 году во всем мире превысит 300 млн человек, причём на долю СД 2 типа будет приходиться от 92 до 97% всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [1, 7, 10].

Предполагается, что чем раньше возникает СД, тем выше вероятность таких грозных осложнений, как слепота и ампутация конечностей. При наличии или отсутствии АГ или СД 2 типа пациенты, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), являются также часто инсулинорезистентными. Согласно данным проспективных исследований, инсулинорезистентность (ИР) в 50% случаев прогнозирует развитие ИБС и её осложнений в ближайшие годы. Изучение данной проблемы в настоящее время является актуальным, так как до сих пор смертность больных от сердеч-

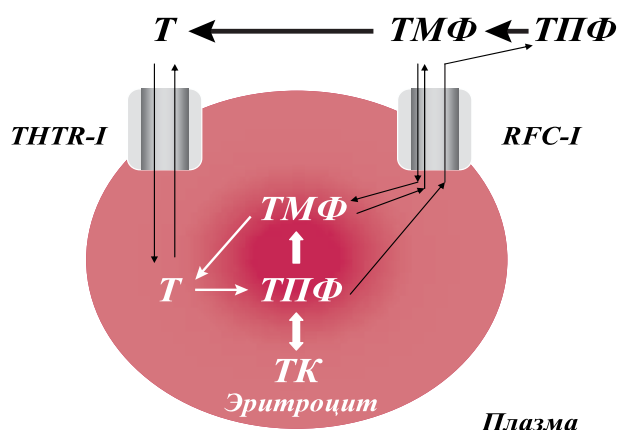


но-сосудистых осложнений составляет наибольший процент летальности в мире [3, 7, 14, 15, 17].

Понимание механизмов развития осложнений при СД невозможно без чёткого представления патофизиологической сущности этой эндокринной патологии. В частности, недостаточность (дефицит) тиамин оказывает существенное влияние на развитие осложнений СД, т.к. тиамин выполняет ключевую функцию в метаболизме глюкозы. В ряде научных исследований показано, что в 80% случаев среди больных СД имеется дефицит (снижение концентрации) тиамин в плазме крови. Причиной развития недостаточности тиамин является его увеличенный клиренс через почки за счёт снижения реабсорбции тиамин эпителием проксимальных канальцев нефрона ответственных за кодирование и воспроизведение белков (THTR-1, THTR-2, RFC-1) переносчиков тиамин гексозаминовым путём – утилизации глюкозы специфичного для СД. Клеточный и внеклеточный обмен тиамин хорошо изучен на модели эритроцита (рис. 1).

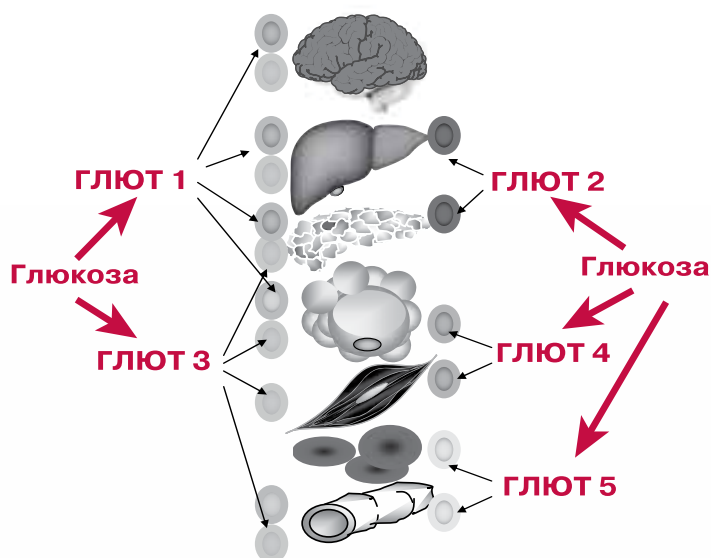
У здорового человека при приёме углеводсодержащей пищи через 20-30 минут в крови начинает увеличиваться уровень глюкозы. Увеличение концентрации глюкозы в крови способствует выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина. Инсулин переносится к клеткам печени, мышечной ткани. При подходе инсулина к гепатоциту на поверхности клетки образуется слой рецепторов, состоящий из гликопротеинов. Инсулин связывается с рецепторами клетки, которые сначала собираются в группы, образуя кластеры, затем кластеры объединяются, создавая так называемые «шапки» [3, 20, 24].

Основное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через мембрану клетки с помощью глюкозных транспортеров (ГЛЮТ). Скорость поступления глюкозы внутрь клетки возрастает в 20-40 раз. Глюкоза является большой молекулой, поэтому она может проходить внутрь клетки только



Примечание. Т – тиамин, ТК – транскетолаза, ТМФ – тиамин монофосфат, ТПФ – тиамин пирофосфат, THTR-1 и RFC-1 – белки

**Рисунок 1.** Схема трансмембранного транспорта тиамин и его метаболизма в эритроците



**Рисунок 2.** Распределение трансмиторов глюкозы (ГЛЮТ) в тканях различных органов

при помощи специальных белков-переносчиков, которые при активации рецептора передвигаются к поверхности клетки, связывают молекулу глюкозы и переносят её через мембрану внутрь клетки. Это происходит за счёт 5-10-кратного увеличения содержания белков-транспортеров глюкозы в мембране при одновременном уменьшении их содержания внутри клетки на 50-60% (рис. 2).

Активация транспорта глюкозы происходит по схеме: «связывание инсулина с рецептором → активация рецепторной киназы (тиро-

зинкиназы) → активация аденилатциклазы → образование цАМФ → активация G-белка → высвобождение инозитол-фосфат-олигосахаридов из липидов мембран → активация переносчика глюкозы ГЛЮТ» [3, 7, 18].

Выделяют 2 класса транспортеров глюкозы: к первому классу относят  $\text{Na}^+$ -глюкозный котранспортер, ко второму – 5 изоферментов непосредственных глюкозных транспортеров (ГЛЮТ) [7, 19, 23].

$\text{Na}^+$ -глюкозный котранспортер (симпортер) экспрессируется в реснитчатых

клетках тонкой кишки и проксимальных канальцев почек. Этот белок осуществляет активный транспорт глюкозы из просвета кишки или нефрона против градиента её концентрации путём связывания глюкозы с теми ионами  $\text{Na}^+$ , которые перемещаются по градиенту концентрации [16, 23].

Второй класс переносчиков глюкозы представлен мембранными белками, находящимися на поверхности всех клеток и осуществляющими транспорт глюкозы по градиенту её концентрации (облегченная диффузия).

В настоящее время выделяют 5 типов транспортеров глюкозы.

ГЛЮТ-1 (эритроцитарный тип) экспрессируется во многих тканях и клетках: эритроцитах, плаценте, почках, толстой кишке.

ГЛЮТ-2 (печёночный тип) синтезируется только в печени, почках, тонкой кишке и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Изменение количества или структурной формы ГЛЮТ-2 вызывает снижение чувствительности  $\beta$ -клеток к глюкозе, это происходит при СД 2 типа.

ГЛЮТ-3 (мозговой тип) экспрессируется во многих тканях: мозге, плаценте, почках, скелетных мышцах плода.

ГЛЮТ-4 (мышечно-жировой тип) содержится в тканях, где транспорт глюкозы быстро и значительно увеличивается после воздействия инсулина (скелетных мышцах, жировой клетчатке, сердце). Основной причиной клеточной резистентности к инсулину при ожирении и СД 2 типа является угнетение синтеза ГЛЮТ-4, а также изменение их функциональной активности с нарушением транслокации.

ГЛЮТ-5 (кишечный тип) находится в тонкой кишке, почках, скелетных мышцах и жировой ткани [3, 4, 6, 18].

Белковые переносчики глю-

козы (ГЛЮТ) практически не зависят от инсулина. Так как инсулин попадает по портальной вене, прежде всего, в печень и только после этого – в общую циркуляцию, печень получает большую дозу инсулина. В клетках печени, мышечной ткани инсулин участвует в переводе глюкозы в гликоген, в результате чего к 60-й минуте уровень глюкозы в крови снижается до нормы.

У здорового человека повышенное содержание глюкозы в крови после приёма пищи приводит к выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина, а он способствует синтезу гликогена из глюкозы, что приводит к снижению уровня глюкозы до нормы.

При голодании, во время дальнейшего снижения глюкозы в крови ниже нормы, из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы выводится глюкагон. Уже с помощью других клеточных рецепторов он транспортируется в клетки печени и мышц, что способствует гидролизу гликогена до глюкозы и выведению глюкозы в кровь. Таким образом, регулируется содержание глюкозы в крови здорового человека.

Роль инсулина в регуляции обмена веществ выходит за рамки регуляции уровня глюкозы в крови. В мышечных клетках инсулин активизирует синтез гликогена. В жировой ткани инсулин, с одной стороны, стимулирует образование жиров – в норме 30-40% поглощённой глюкозы превращается в жир. С другой стороны, инсулин является мощным блокатором распада жиров. Жировая ткань (энергетический «запасник» организма) – одна из самых инсулиночувствительных тканей. В мышцах инсулин способствует переходу аминокислот в клетки и стимулирует синтез белков, одновременно препятствуя их распаду. Инсулин активизирует синтез АТФ, ДНК и РНК и,

таким образом, способствует размножению клеток. В целом, действие инсулина направлено на накопление организмом энергии и структурных материалов для клеточной репарации, одновременно он способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия. Таким образом, инсулин по своим биологическим свойствам относится к анаболическим гормонам.

Нарушения секреции инсулина при СД 2 типа носят количественный и качественный характер. В норме ранний пик секреции инсулина вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя уровень гликемии, подавляет липолиз и секрецию глюкагона, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации ими глюкозы. Утрата ранней фазы секреции инсулина при СД приводит к избыточной компенсаторной продукции инсулина в более позднее время, ухудшению контроля постпрандиальной гликемии, непродуктивной гиперинсулинемии, что в конечном итоге клинически проявляется увеличением массы тела. Всё это сопровождается повышением ИР, усилением глюконеогенеза, снижением утилизации глюкозы периферическими тканями и, как следствие, суммарно приводит к посталиментарной гипергликемии [6, 10, 12, 24].

ИР – снижение количества или афинности рецепторов клеток инсулиночувствительных тканей (мышечной, жировой) с одновременным или изолированным нарушением секреции инсулина.

Известно, что ИР развивается постепенно, в первую очередь, в мышцах и печени. Затем, на фоне накопления большого количества поступающих с пищей глюкозы и жира, происходит увеличение количества

адипоцитов и их размеров. Это сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и развитием ИР в жировой ткани. Наличие ИР жировой ткани способствует возникновению гиперинсулинемии (ГИ), которая развивается компенсаторно для преодоления порога чувствительности к инсулину. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Развивается порочный круг – «ИР – ГИ – ожирение – ИР». Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) [12, 13, 23].

Суммарно СД можно определить как сочетание синдромов: гипергликемии, полинейропатии и микроангиопатии.

Патофизиология диабетических ангиопатий заключается, прежде всего, в повреждении эндотелия и субэндотелия, сопровождающегося адгезией тромбоцитов к субэндотелиальным структурам сосудистой стенки. К повреждённому участку сосудистой стенки форменные элементы доставляются уже подготовленными к адгезии и агрегации, при этом важную роль играют гуморальные факторы, освобождающиеся из повреждённой сосудистой стенки, эндотелия и форменных элементов крови: серотонин, катехоламины, простагландины, кинины, продукты распада фибриногена. Все это приводит к уменьшению просвета сосудов и увеличению проницаемости сосудистой стенки [11, 23, 24].

Гипергликемия через каскад взаимосвязанных нарушений (неферментативное гликозирование, усиление полиольного шунта, перекисного окисления липидов, накопления неэстерифицированных жирных кислот) вызывает дисфунк-

цию эндотелия, который теряет способность к адекватному синтезу вазодилаторов. Наряду со снижением синтеза вазодилаторов (оксида азота, простациклина), происходит повышенный выброс вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что способствует прогрессированию поздних осложнений СД [3, 7, 9, 13].

Основой патогенеза микроангиопатии является гликозилирование белков организма, ведущее к нарушению клеточной функции. В 70-х годах прошлого столетия обнаружено, что у больных с декомпенсацией сахарного диабета увеличивается содержание гликозилированного Hb по сравнению со здоровыми людьми. В настоящее время доказана возможность присоединения глюкозы с образованием кетоамина и А-цепи молекулы Hb. Глюкоза путём неферментного процесса реагирует с N-концевой аминокислотой  $\beta$ -цепи молекулы Hb<sub>A</sub> с образованием кетоамина. Этот комплекс обнаруживается в эритроцитах в течение 2-3 месяцев (период жизни эритроцита) в виде малых фракций Hb<sub>A1c</sub> и Hb<sub>A1ab</sub> (в норме гликозилированный Hb < 7% от общего уровня Hb).

Аналогичный процесс повышенного включения глюкозы в белки сыворотки крови (с образованием фруктозамина), клеточных мембран, ЛПНП, белков периферических нервов, коллагена, эластина и хрусталика глаза обнаружен у большинства больных СД. Изменение белков базальной мембраны, повышенное содержание их в эндотелиальных клетках, коллагене аорты и базальной мембране почечных клубочков не только могут нарушать функцию клеток, но и способствуют образованию антител к изменённым белкам сосудистой стенки (иммунные комплексы), которые могут принимать участие в патогенезе ди-

абетической микроангиопатии [3, 7, 13, 15].

В патогенезе диабетической микроангиопатии, кроме ранее указанных факторов, также участвует нарушение гемостаза. У больных СД наблюдается рост агрегационной активности тромбоцитов с увеличением продукции тромбоксана A<sub>2</sub>, повышением метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и уменьшением периода полураспада биологически активных субстанций арахидоновой кислоты. Кроме того, при СД происходит нарушение синтеза простациклина в клетках эндотелия, уменьшение фибринолитической активности и повышение фактора Виллебранда, что способствует образованию микротромбов в сосудах. Кроме этого, в патогенезе микроангиопатий могут принимать участие повышение вязкости крови, замедление кровотока в капиллярах, а также гипоксия и уменьшение освобождения кислорода из Hb<sub>A1c</sub>, о чём свидетельствует снижение 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

На патогенез диабетической микроангиопатии и нефропатии могут влиять и гемодинамические сдвиги в виде нарушения микроциркуляции. Отмечено, что в начальной стадии СД растёт капиллярный кровоток во многих органах и тканях (почка, сетчатка, кожа, мышечная и жировая ткань). Это сопровождается повышением клубочковой фильтрации в почках при росте трансгломерулярного градиента давления. Было сделано предположение, что указанный процесс может вызывать поступление белка через капиллярную мембрану накопление его в мезангиуме с последующей пролиферацией мезангиума и приводить к интеркапиллярному гломерулосклерозу. Клинически при этом у больных возникает транзиторная микро-, а затем постоянная макроальбуминурия [7, 18].



Глюкоза может выступать в качестве оксиданта, генерируя свободные радикалы (супероксидный анион  $O_2^{\cdot-}$ , перекись водорода, реактивные кетоальдегиды). Именно эти последние продукты участвуют в формировании гликозилированных протеинов, которые сами являются источником свободных радикалов. В последние годы было доказано повышенное выделение малондиальдегида из мембран эритроцитов больных СД. Выявлено также снижение содержания глутатиона в эритроцитах этих больных. Глутатион защищает клетку от свободных радикалов, а снижение его уровня связано с усилением перекисного окисления липидов, что является результатом недостаточного удаления свободных радикалов. У больных СД выявлено также повышение генерации супероксидного аниона  $O_2^{\cdot-}$ . Величина его продукции коррелирует с содержанием глюкозы в плазме крови и уровнем гликозилированных протеинов [23, 24].

Гипергликемия является сама по себе причиной роста концентрации свободных радикалов в плазме крови. Существует предположение, что именно гипергликемия обуславливает развитие ангиопатии в результате «окислительного стресса». Воздействие повышенных концентраций глюкозы на препараты аорты кролика *in vitro* приводило к избирательному нарушению эндотелийзависимой вазорелаксации. Этот эффект снимался антиоксидантами, включая супероксиддисмутазу и каталазу. Можно предположить важную роль кислородсодержащих свободных радикалов в патогенезе ангиопатии при СД, потому что тканевое содержание естественных антиоксидантов (витамин С и Е, коэнзим  $Q_{10}$ , глутатион, каталаза) при СД снижено, в то время как уровень таких свободных радикалов, как супероксидный

анион, повышен. Предполагается, что усиление метаболизма глюкозы по полиоловому пути истощает запасы НАДФ, который необходим для образования оксида азота. Кроме того, повышенное окисление сорбитола до фруктозы может усиливать образование супероксидных анионов посредством уменьшения образования промежуточных продуктов PGC2, PGH2 [2, 12].

На макрофагах и мезангиальных клетках (через неферментативное гликозилирование белков) связывание белка с рецепторами стимулирует продукцию фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-1 (ИЛ-1), инсулинподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и гранулоцитарно-макрофагального колонийстимулирующего фактора (ГМ-КСФ) до уровня, при котором увеличивается пролиферация гладкомышечных клеток и продукция матрикса. На эндотелиальных клетках связывание белков вызывает прокоагуляционные изменения в экспрессии гена и увеличивает экспрессию лейкоцитсвязывающих сосудистых молекул адгезии (ICMA-1) [7].

Известно, что выраженность сосудистых осложнений при СД коррелирует с уровнем коагуляционной активности, хотя механизмы, соединяющие эти два процесса, ещё не ясны, но доказано, что конечные продукты гликозилирования играют в них ключевую роль. Увеличенный приток ЛП к интиму, включая ЛПНП, являются неотъемлемыми компонентами раннего атерогенеза. Оксидантная нагрузка интимы при СД резко ускоряет эндотелиальный транспорт ЛП в субэндотелиальный слой сосудистой стенки. Создавшиеся условия благоприятствуют проникновению частиц ЛПНП в субэндотелиальное пространство, где они окисляются свободно-радикальным кислородом, с образованием ксантомных клеток

и усилением притока моноцитов в интиму и формированием так называемых жировых полосок.

Таким образом, в основе диабетических макроосложнений лежит атеросклероз. Характерными для СД патогенетическими факторами прогрессирования атеросклероза являются неэнзиматическое гликозилирование белков и мембранных структур, гиперфибриногенемия, изменение активности липопротеинлипазы, нарушение функционирования системы простагландинов [5, 23, 24].

В основе всех полинейропатий (токсического – алкогольного, сосудистого – ангиопатии, воспалительного, аутоиммунного генеза) лежит поражение миелиновой оболочки и аксона, что ведёт к нарушению проведения возбуждения по нервной клетке. Основные механизмы повреждения нервной ткани – нарушение (извращение) энергетического обмена и усиление свободнорадикального окисления.

В настоящее время патогенез диабетической нейропатии изучен наиболее полно, по сравнению с другими механизмами поражения периферической нервной ткани, в основе которого – высокое поступление глюкозы в нервную клетку по концентрационному градиенту. Так, при повышении внутриклеточной концентрации глюкозы возрастает образование сорбитола (альтернативный – полиоловый путь утилизации глюкозы).

Нервная ткань, в частности, периферические нервные волокна характеризуются высоким уровнем энергетического метаболизма, основным механизмом которого служит аэробное окисление глюкозы в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса).

Гипергликемия может нарушать метаболизм в нервной ткани различными способами:

1 – гликозилирование внутриклеточных белков за счёт

## ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

усиления связывания их с глюкозой; 2 – повышение внутриклеточной осмолярности за счёт повышения концентрации сорбитола и фруктозы с гипергидратацией клетки; 3 – снижением  $\text{Na}^+$ -зависимого поглощения миоинозита и/или увеличением полиолового пути окисления глюкозы (уменьшение содержания миоинозита в нервной ткани) с нарушением метаболизма фосфоинозиотида и активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы; 4 – развитие окислительного стресса ингибирует синтез глутатиона-антиоксиданта, усиливает эндоперикисные реакции; 5 – снижение кровоснабжения за счёт микроангиопатии в «*vasa nervorum*», 6 – снижение концентрации тиамина в плазме и в нервной клетке. В связи с нарастанием гликозилирования тубулина могут нарушаться микротубулярная функция аксонов и транспорт миоинозита, его внутриклеточное связывание. Указанные явления способствуют уменьшению нервной проводимости, аксонального транспорта, водного клеточного баланса и вызывают структурные изменения нервных тканей [9, 23].

Исходя из вышеперечисленного, становится очевидным, что лечение пациентов с СД должно иметь комплексную направленность с акцентом на коррекцию метаболических процессов. Восстановление энергетического баланса в пораженных клетках при СД на органном уровне можно достичь применением средств, участвующих в цикле Кребса:  $\alpha$ -липоевая кислота и витамины группы В в высоких дозах (тиамин –  $\text{B}_1$ , пиридоксин –  $\text{B}_6$ , цианкобаламин –  $\text{B}_{12}$ ). Альфа-липоевая кислота («витамин N», тиоктовая кислота), открытая ещё в 1948 г., является неотъемлемой частью клеток органов и систем организма и участвует в высвобождении энергии из глюкозы аэробным путем. Альфа-липоевая кислота, входящая в состав Тиогаммы (Worwag Pharma), участвует в утилизации углеводов, белков, липидов, окислении жирных кислот, влияет на основной обмен и потребление кислорода клетками ЦНС, снижает уровень глюкозы и содержание холестерина в крови, играет важную роль как антиоксидант [9].

Основным показанием для применения Тиогаммы является диабетическая полинейропатия. Обычная схема лечения Тиогаммой включает 10-14-дневное внутривенное введение препарата в дозе 600 мг/сутки, с последующим (до 50

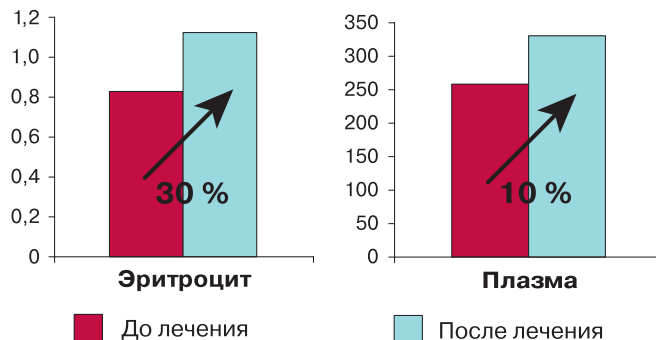


Рисунок 3. Динамика активности супероксиддисмутазы (ед/л) до и после лечения Тиогаммой

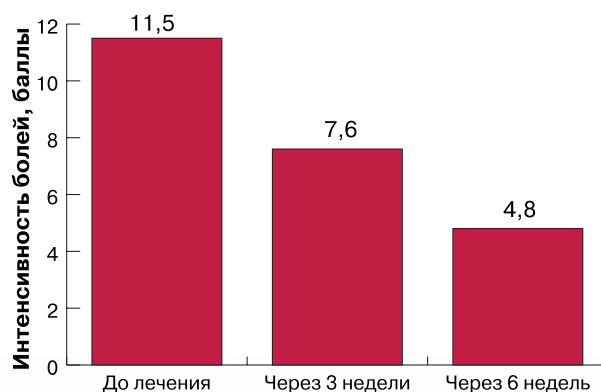


Рисунок 4. Динамика выраженности болевого синдрома у больных с диабетической полинейропатией на фоне приёма Мильгаммы композитум

дней) пероральным назначением таблеток Тиогаммы. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных исследований показал, что клинический эффект отмечается уже к 10 дню лечения, а к концу курса лечения эта динамика становится более выраженной: интенсивность болей в ногах (по шкале McGill) и ощущения жжения, онемения, парестезии, судороги (по шкале NSS) снижались более чем в 4 раза; вибрационная чувствительность возрастала в 2 раза; количество пациентов, способных распознавать тепло и холод (тактильная чувствительность), увеличивается в 3-4 раза [9, 18]. У больных, прошедших курс лечения, отмечено увеличение на 10-20% скорости прохождения волны возбуждения по двигательным

и чувствительным нервам. Тиогамма оказывает благоприятный эффект на состояние антиоксидантной системы: супероксиддисмутаз (ключевой фермент антиоксидантной системы) в плазме крови увеличивается на 10%, в эритроцитах – на 30% (рис. 3).

«Золотым» стандартом в лечении диабетических полинейро- и ангиопатий являются препараты Мильгамма и Мильгамма композитум (Worwag Pharma). Комбинированный препарат Мильгамма содержит нейро- и ангиотропные витамины группы В в высоких дозах: 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианкобаламина. Наличие в составе 20 мг лидокаина и малый объём ампулы (2 мл) делают инъекции практически безбо-

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## Мильгамма® Моно 300

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 07 ноября 2011 г.  
№ 623

Торговое название  
Мильгамма® Моно 300

Международное непатентованное название  
Бенфотиамин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – бенфотиамин 300 мг;

вспомогательные вещества: ядро – кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон 30, тальк, глицериды с частично длинной цепью; оболочка – opadry tm white (07F28588), (гипромеллоза, тальк, титана диоксид E171, полиэтиленгликоль, натрия сахарин).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатой формы, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Витамины Код АТС А11DA03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После всасывания бенфотиамин проходит через желудок в неизменном виде, так как является устойчивым к кислотной среде. Бенфотиамин всасывается в 12-перстной кишке пропорционально дозе, в отличие от водорастворимых производных тиамина, проявляющих кинетику насыщения в тонком кишечнике. Линейность всасывания бенфотиамин объясняется тем, что жирорастворимые вещества всасываются путем диффузии. Липофильность обладает не бенфотиамин, а его первый метаболит, S-бензоилтиамин. Если всосавшаяся доза пропорциональна AUC (площади под кривой «концентрация–время»), то усвоение бенфотиамин становится зависимым от дозы.

Распределение

S-бензоилтиамин, образующийся в стенке кишечника из бенфотиамин в результате отщепления монофосфатной группы, всасывается в кровь пропорционально дозе и распределяется по органам. Количество тиамин в организме здорового человека составляет около 30 мг, из них приблизительно 40% находится в мышечной ткани.

Тиамин распределяется в крови следующим образом: 75% обнаруживается в эритроцитах, 15% – в лейкоцитах и 10% – в плазме крови. В плазме тиамин связывается с альбуминами. В тканях содержится свободная форма тиамин и три фосфорилированные формы: тиаминмонофосфат (ТМФ), тиаминдифосфат (ТДФ) и тиаминтрифосфат (ТТФ). ТДФ составляет 80% от общего содержания, ТТФ – 5-10%, оставшаяся часть представлена ТМФ. Эти четыре формы являются взаимопревращаемыми. Бенфотиамин в большей степени удерживается в липофильных структурах, этим объясняется более высокое содержание бенфотиамин в нервной ткани.

Метаболизм

Около 50% тиамин выводится в неизменном виде или в виде сульфатных эфиров. Также образуется несколько метаболитов, среди них тиаминовая кислота, метилтиазол, уксусная кислота и пирамин.

После перорального приема бенфотиамин активность тиамин быстро повышается в крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости и моче, как у субъектов с нормальным уровнем, так и при недостаточности тиамин в организме. В организме тиамин и его производные, растворимые в жирах, превращаются в биологически активный метаболит, тиамин дифосфат (ТДФ).

При ферментной трансформации бенфотиамин в тиамин также образуются бензойная и гиппуровая кислоты. Образующийся тиамин при этом также может превращаться в тиаминовую кислоту, метилтиазол уксусную кислоту и пирамин.

Выведение

Избыточные количества бенфотиамин выводятся из организма с мочой в неизменном виде, в виде фосфорили-

рованных форм или метаболитов, включая пиримидин и молекулы тиазола. Выведение бенфотиамин происходит в две фазы. Альфа-фаза составляет 5 часов, бета-фаза составляет 16 часов для пероральных форм. После приема внутрь 100 мг бенфотиамин период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет  $4.1 \pm 1.2$  часа на 8-й день.

$T_{1/2}$  альфа-фазы составляет 5 часов, для бета-фазы – 16 часов. Биологический период полувыведения тиамин составляет от 9.5 до 18.5 дней.

После приема внутрь 100 мг бенфотиамин максимальные концентрации (C<sub>max</sub>) в крови, составляющие 102 нг/мл, достигаются в течение 1.2 часа. На 8-й день перорального приема 100 мг/сутки бенфотиамин, достигаемая через 1.5 часа C<sub>max</sub> составляет 140 нг/мл.

Фармакодинамика

Витамин В1 находится в большинстве продуктов питания в виде биологически активной формы, тиамин пирофосфата. При всасывании, при воздействии пирофосфатазы, находящейся в стенке кишечника, фосфатный остаток отщепляется. Всасывание тиамин происходит путем дозозависимого транспортного механизма, при назначении доз до 2 мкмоль происходит активное всасывание, и при назначении более высоких доз – пассивное всасывание. В организме приблизительно 1 мг тиамин в сутки подвергается метаболизму. Избыточное количество тиамин выводится с мочой.

После приема внутрь бенфотиамин, жирорастворимой неактивной формы, в стенке кишечника при участии фосфатазы происходит дефосфорилирование до жирорастворимого S-бензоилтиамин (SBT). В сравнении с водорастворимыми производными тиамин данное вещество всасывается более эффективно и достигает внутриклеточного пространства из циркулирующей крови. Происходит ферментативное дебензоилирование до тиамин и последующее превращение, при воздействии тиаминкиназы, в активный кофермент, тиамин дифосфат. В сравнении с другими пероральными формами водорастворимых производных тиамин прием бенфотиамин позволяет достичь значительно более высоких внутриклеточных концентраций тиамин и активных коферментов.

Всасывание бенфотиамин пропорционально дозе, так как, в отличие от тиамин, благодаря растворимости в жирах, бенфотиамин не подвергается кинетике насыщения. Установлено, что в организме биологически активные коферменты тиамин пирофосфат и тиамин трифосфат образуются в результате метаболизма бенфотиамин. На основании данных радиоавтограммы интактных животных с применением меченного бенфотиамин, самая высокая радиоактивность отмечается в головном мозге, миокарде и диафрагме.

Показания к применению

Лечение и профилактика дефицита витамина В1

- авитаминоз витамин В1, развивающийся при недостаточности питания, длительном парентеральном питании, гемодиализе, синдроме мальабсорбции, хроническом алкоголизме (алкогольная токсическая кардиомиопатия, энцефалопатия Вернике, синдром Корсакова), состояниях, требующие повышенного количества витамин В1

- нейропатии и заболевания сердечно-сосудистой системы, вызванные недостаточностью витамин В1

Способ применения и дозы

Взрослым

Если не предписано иначе, препарат принимают по 1 таблетке в день. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Продолжительность лечения определяется в зависимости от эффективности и реакции организма.

Для лечения нейропатии препарат обычно принимают в течение 3 недель. Далее назначают поддерживающее лечение, длительность которого также определяется в зависимости от ответной реакции организма на терапию. Если после 4-недельного лечения не отмечается улучшения в состоянии, следует отменить препарат.

Пожилым пациентам

Рекомендуется обычная доза для взрослых, коррекции дозы не требуется.

Побочные действия

Очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи)

- крапивница, экзантема  
- тошнота

ВНИМАНИЕ!  
Впервые в Казахстане!

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бенфотиамин/тиамин или другим ингредиентам препарата Мильгамма Моно 300  
- декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения сердечной проводимости  
- беременность и период лактации  
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Тиамин дезактивируется в присутствии 5-фторурацила, так как последний конкурентным образом ингибирует фосфорилирование тиамин до тиамин пирофосфата. Бенфотиамин несовместим с окисляющими веществами, хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, таниновой кислотой, а также фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфитом. Медь ускоряет разрушение бенфотиамин, кроме того, последний утрачивает свое действие при значении pH более 3.

Особые указания

В редких случаях, в ходе клинических исследований при лечении бенфотиамин развивались нарушения со стороны ЖКТ, такие как тошнота и др. Однако, не отмечалось значительного различия в частоте побочных эффектов, отмечавшихся в испытываемой группе и группе, получавшей плацебо. Причинная связь с бенфотиамин не подтверждена и может быть дозозависимой.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортом или потенциально опасными механизмами

Не требуется соблюдения особых мер предосторожности.

Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки препарата.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки ПВХ, покрытой поливинилхлоридом, и фольги алюминиевой с лакированием горячего уплотнения. По 3 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель

Реймзер Спецэлти Продакшн ГмбХ, Германия, для Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия, Кальвер штрассе 7, 71034 Бёблинген.

Владелец регистрационного удостоверения

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Казахстана претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ в Республике Казахстан и Средней Азии, 050022, Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303  
тел./факс: (727) 255 83 48, 255 85 18;  
e-mail: woerwag@mail.ru





лезненными, тем самым, повышая приверженность пациентов к лечению. Драже Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина (уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью) и 100 мг пиридоксина. Фармакологические эффекты Мильгаммы и Мильгаммы композитум обусловлены «нейротропностью» входящих в их состав компонентов [2, 3, 9].

Тиамин в качестве кофермента дегидрогеназных комплексов контролирует образование внутриклеточной энергии из глюкозы. Одновременно тиамин оказывает антиоксидантное действие через обмен глутатиона и блокирует гликозилирование белков, что суммарно блокирует патологические процессы в нервных клетках.

Пиридоксин является кофактором более чем 100 ферментов, регулирует метаболизм аминокислот, блокирует накопление аммиака (продукт обмена белков), увеличивает внутриклеточные запасы магния («цитопротектор»).

Цианокобаламин участвует в анаболических процессах через активацию фолиевой кислоты (нуклеиновый, углеводный, жировой обмен, гемопоэз) с восстановлением структуры миелиновой оболочки.

Наибольшее количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвящённых лечению ангио- и нейропатий, относятся к применению стандартной дозы Мильгаммы композитум у больных с диабетической полинейропатией (по 3 драже в сутки – 300 мг бенфотиамина + 300 мг пиридоксина).

По данным различных авторов, уже через 3 недели приёма Мильгаммы композитум отмечено уменьшение на 30-50% интенсивности болей в нижних конечностях (по шкале McGill), при этом в большинстве случаев

с отказом от ранее принимаемых анальгетических средств [3, 9, 22]. Полное исчезновение болей имело место в 30-60% наблюдений через 6 недель лечения (рис. 4).

У больных СД на фоне перорального применения Мильгаммы композитум происходит редукция субъективных ощущений, характерных для полинейропатии: частота онемения и покалывания в нижних конечностях уменьшается с 50% до 7% для каждого симптома. Аналогичная динамика среди больных СД отмечена в отношении обмороков: после 6-недельного приёма Мильгаммы частота обмороков уменьшалась в 5 раз (до лечения – 71%, после лечения – 14%), что указывает на положительные сдвиги в функции вегетативной нервной системы [9].

По данным М.И. Балаболкина, эффективность Мильгаммы композитум в комплексном лечении СД в 62% – хорошая, в 36% – удовлетворительная и только в 2% наблюдений – без эффекта; с тенденцией к снижению уровня гликемии [3].

Помимо непосредственного участия в углеводном и энергетическом обмене, Мильгамма композитум оказывает выраженное воздействие на оксидативный стресс, документируемое снижением продуктов перекисного окисления липидов и увеличением антиоксидантной активности.

При курсовом лечении периферической полинейропатии на фоне Мильгаммы композитум исчезали усталость, парестезии, боли и судороги в нижних конечностях, оживлялись сухожильные рефлексы, снизились пороги вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Врачи по праву называют Мильгамму композитум «золотым» стандартом лечения нейропатий [2, 12].

В серии работ, посвящённых стоматологии, показано противовоспалительное действие

инъекций Мильгаммы при пародонтозе с улучшением капиллярного кровотока. Причём в условиях СД (неблагоприятный метаболический фон) лечебный эффект Мильгаммы находился в прямопропорциональной зависимости от концентрации тиамин в слюнной жидкости, т.е. от дозы вводимого препарата.

В настоящее время получены предварительные, но весьма обнадеживающие результаты о благоприятном влиянии Мильгаммы и Мильгаммы композитум на состояние нейросенсорной тугоухости.

Все авторы единодушны в том, что препарат переносится хорошо, в редких случаях отмечалось появление кожного зуда или крапивницы, не требующих полной отмены препарата.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что показаниями для применения Мильгаммы, Мильгаммы композитум являются:

- диабетические полиангио- и нейропатии;
- метаболические нарушения углеводного обмена (возможно при МС);
- вертеброгенные радикулопатии любого генеза;
- невриты и невралгии (тригеминит, опоясывающий лишай);
- ночные судороги мышц (особенно у пациентов 60 лет).

Таким образом, при прогрессировании СД происходят метаболические нарушения углеводного обмена с гликозилированием белков, поражением сосудов и нервов. Включение препаратов с первичным метаболическим действием – Мильгамма, Мильгамма композитум является неотъемлемой частью в комплексном лечении СД и метаболического синдрома.

*Список литературы находится в редакции*

*Публикуется с разрешения Администрации журнала «Трудный пациент»*

# Статины и риск развития сахарного диабета



Драпкина О.М., Костюкевич М.В.  
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова, г. Москва

**В настоящее время с целью модификации липидного профиля используются 4 группы препаратов: секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, производные фиброевой кислоты и статины.**

**В течение последних лет активно обсуждается вопрос о возможном увеличении риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) на фоне лечения статинами.**

**Единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие СД не существует. Спорным остается вопрос можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом.**

Статины несомненно являются препаратами первого ряда у пациентов с выраженной дислипидемией, требующей медикаментозного лечения, однако не улучшают чувствительность к инсулину, более того, в ряде исследований применение статинов было связано с повышенным риском возникновения СД2. У пациентов, относящихся к группе риска по развитию СД, целесообразно кроме назначения статинов, также рассматривать возможность комбинированной терапии, в том числе с применением бигуанидов.

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы – ключевого фермента, участвующего в биосинтезе холестерина в печени. Результаты крупных рандомизированных многоцентровых исследований убедительно продемонстрировали эффективность данной группы препаратов в снижении уровня холестерина ЛПНП плазмы на 25-50% от исходного.

Известно, что назначение статинов ведет к снижению риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с коронарной болезнью сердца; в целом наблюдается снижение неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно на 30%. Согласно Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP III – National Cholesterol Education Program III), статины показаны в качестве терапии первой линии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Что касается первичной профилактики, то прием статинов (розувастатина) оправдан у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска (ССР) и с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [1].

В настоящее время статины широко используют у пациентов с гиперхолестеринемией.

Дислипидемия с повышением уровня общего холестерина, ЛПНП и снижением уровня ЛПВП служит

характерной чертой нарушенного метаболизма при сахарном диабете 2 типа (СД2) и неотъемлемым признаком метаболического синдрома у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР).

Атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы служит основной причиной смерти среди пациентов с СД2, поэтому ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы – обязательная составляющая комплексной терапии таких лиц.

У пациентов с дислипидемией на фоне метаболического синдрома (МС) отмечается снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина ЛПНП (а именно, фракции малых плотных частиц, являющихся наиболее атерогенными).

Как правило, у пациентов с СД2 и адекватным контролем гликемии параметры дислипидемии сходны с таковыми у пациентов без СД с ИР. Профиль липидного обмена у пациентов с недостаточно адекватным контролем СД практически не изменяется в ответ на коррекцию уровня гликированного гемоглобина.

Таким образом, ИР служит основным фактором, лежащим в

*Драпкина Оксана Михайловна - д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва*

## ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

основе развития дислипидемии у пациентов с МС, липидный спектр которых характеризуется повышенной секрецией ЛПОНП, апоВ и ТГ.

Уровень холестерина ЛПНП у пациентов с СД, как правило, не отличается или незначительно повышен по сравнению с пациентами без СД; аналогичные данные получены относительно пациентов с ИР без СД. Повышенная продукция ЛПНП может являться следствием повышения выработки ЛПОНП.

При увеличении ИР происходит сокращение количества рецепторов ЛП, которые частично регулируются инсулином, таким образом, уменьшается захват ЛПНП из кровотока, и их содержание в крови повышается.

Даже тогда, когда общее содержание холестерина ЛПНП находится в пределах нормы, у пациентов с СД может наблюдаться увеличение

числа малых частиц ЛПНП. В ряде исследований было показано, что ЛПНП при СД2 или ИР характеризуются малыми размерами и уменьшением содержания эфиров холестерина. Малые плотные ЛПНП образуются под действием белка, переносящего эфиры холестерина. Данный белок опосредует обмен ТГ ЛПОНП (или хиломикронов) на эфиры холестерина ЛПНП, приводя, таким образом, к образованию ТГ-насыщенного ЛПНП с низким содержанием эфиров холестерина. В последующем данная частица взаимодействует с печеночной липазой, расщепляющей жиры с образованием маленьких плотных частиц (sd-LDL), которые служат независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, согласно данным различных исследований и NCEP III [2]. Статины влияют на уровень ЛПНП большого, среднего и малого размера, а снижение уровня sd-LDL плазмы крови для статинов расценивается как класс-эффект.

Повышенная активность печеночной липазы приводит к повышенному клиренсу ЛПВП из кровотока и к низкому содержанию последних в плазме, даже на фоне незначительной гипертриглицеридемии. Также под действием белка, переносящего эфиры холестерина,

пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры, антитромботический эффект, подавление воспаления и др.).

В течение последних лет активно обсуждается вопрос о возможном увеличении риска развития СД2 на фоне лечения статинами. О случаях возникновения СД на фоне лечения статинами впервые стало известно в 2003 г. Развитие СД не было связано с какими-либо изменениями образа жизни и диеты, а прекращение терапии аторвастатином отчетливо ассоциировалось с быстрым разрешением СД. Кроме этого, кратковременное назначение правастатина с его последующей отменой отчетливо коррелировало с уровнем глюкозы крови [3]. В 2001 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study) – первого двойного слепого исследования, направленного на изучение риска возникновения диабета, ассоциированного с терапией статинами [4].

Данное исследование включало в себя 6595 мужчин в возрасте 45-64 лет с гиперхолестеринемией и отсутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний, которые были рандомизированы на 2 группы: получавшие плацебо или правастатин (40 мг/день). В подисследование после рандомизации вошли 5974 мужчин с 2 или более измерениями повышенного уровня глюкозы, которые ранее не обращались к врачу по поводу СД, а уровень глюкозы натощак был  $<7,0$  ммоль/л. При этом СД был диагностирован при выявлении уровня глюкозы натощак  $>7,0$  ммоль/л в двух последовательных измерениях, и одно из измерений должно было превышать исходный нормальный уровень глюкозы  $>2,0$  ммоль/л. В период наблюдения (3,5-6,1 года) у 139 человек был впервые диагностирован СД. После корректировки по ИМТ, уровню ТГ, глюкозы крови и другим начальным характеристикам, у пациентов, которым проводилась терапия правастатином, относительный риск (ОР) составил 0,70 (95% интервал доверия,



числа малых частиц ЛПНП. В ряде исследований было показано, что ЛПНП при СД2 или ИР характеризуются малыми размерами и уменьшением содержания эфиров холестерина. Малые плотные ЛПНП образуются под действием белка, переносящего эфиры холестерина. Данный белок опосредует обмен ТГ ЛПОНП (или хиломикронов) на эфиры холестерина ЛПНП, приво-

происходит их транспорт с ЛПВП на хиломикроны и ЛПОНП.

Кроме общепризнанного доказанного влияния статинов на липидный профиль, они обладают также рядом так называемых плейотропных эффектов, которые могут влиять на различные звенья патогенеза и механизмы развития ИР и СД (снижение экспрессии различных молекул адгезии, ингибирование



0,50-0,98), т.е. терапия правастатином сопровождалась снижением риска возникновения СД на 30% ( $P=0,042$ ). Исследование WOSCOPS – практически единственное двойное слепое исследование, показавшее снижение риска развития СД. Необходимо отметить, что в исследовании WOSCOPS были включены только мужчины.

В ходе ряда других исследований – исследования аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, CARDS – Collaborate Atorvastatin Diabetes Study) и симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS – Heart protection study) не было выявлено значительного влияния данной группы препаратов на риск развития СД или на его клиническое течение.

Так, в исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [5] было включено 19257 пациента с артериальной гипертензией в возрасте 40-79 лет с наличием, по крайней мере, трех других сердечно-сосудистых факторов риска. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали атенолол+тиазидный диуретик или амлодипин+периндоприл. В ходе основного исследования наблюдалось значительное снижение риска развития СД у пациентов, получавших сочетанную терапию амлодипином и периндоприлом, по сравнению с группой, получавшей терапию атенолол+тиазидный диуретик. Для предотвращения одного впервые выявленного случая СД необходимо было пролечить 30 пациентов в течение 5 лет (95%, интервал доверия 23-42). Среди пациентов, включенных в исследование, 10305 больных с уровнем общего холестерина 6,5 ммоль/л и ниже были в дальнейшем рандомизированы на две группы: группа аторвастатина (10 мг/сут) и контрольная группа (ASCOT-LLA) [6]. Исследование было приостановлено досрочно (среднее время наблюдение составило 3,3 года) в связи с развитием значительного количества первичных событий в группе плацебо: ОР 0,64 (95%, CI

0,50-0,83). При этом значительного различия между двумя группами относительно развития СД на фоне терапии статинами выявлено не было – ОР 1,15 (95%, CI 0,91-1,44).

В исследовании PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) впервые оценивали влияние различных статинов на гликемический контроль. 4162 пациента, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), были рандомизированы на две группы, первая получала интенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут, а вторая – стандартную терапию правастатином в дозе 40 мг/сут. Среди всех пациентов с исходным уровнем  $HbA_{1c} < 6,0\%$  и независимо от наличия СД, риск увеличения  $HbA_{1c} > 6,0\%$  был выше среди пациентов, принимавших аторвастатин, чем среди пациентов, принимавших правастатин ОР 1,84 (95%, CI 1,52-2,22). В обеих группах был достигнут рекомендуемый в настоящее время уровень ЛПНП – менее 100 мг/дл ( $< 2,59$  ммоль/л). Было показано, что более выраженное снижение ЛПНП при интенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут ассоциируется с более выраженным снижением частоты первичных конечных точек (ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость в реваскуляризации): 26,3% в группе правастатина и 22,4% в группе аторвастатина, снижение ОР составило 16% ( $P=0,005$ , CI 95%). Наблюдалось существенное снижение риска рецидива нестабильной стенокардии (на 29%) и необходимости в реваскуляризации (на 14%), сокращение частоты смерти от любой причины было пограничным (28%,  $P=0,07$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что более агрессивная липид-снижающая терапия у пациентов, перенесших ОКС, является целесообразной для снижения риска рецидива ишемии миокарда и частоты смертельных исходов [7].

В исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an intervention trial evaluating Rosuvastatin) наблюдалось увеличе-

ние впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих статины, по сравнению с группой, получавшей плацебо (на 25%): ОР 1,25 (95% CI 1,05-1,49). Следует отметить, что у 77% пациентов, включенных в группы статинов, у которых в дальнейшем развился СД, изначально имелось нарушение толерантности к глюкозе. В отличие от более ранних исследований, одним из критериев для участия в исследовании JUPITER являлось наличие повышенного уровня высокоспецифичного СРБ – провоспалительного маркера, увеличение уровня которого ассоциировано с возрастанием риска развития СД [8].

#### **Возможные механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы**

Единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие СД не существует [9]. Спорным остается вопрос, можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом.

В исследовании 345 417 мужчин Sukhija R. и соавт. [10] показали, что снижение чувствительности к инсулину является класс-эффектом для данной группы препаратов, изменение уровня глюкозы натощак у пациентов, принимающих статины без диабета, составило 7 мг/дл (у пациентов, не принимающих статины, – 5 мг/дл,  $P<0,0001$ ), а у пациентов с СД, принимающих статины, изменение составило 39 мг/дл (vs 32 мг/дл среди пациентов, не принимающих статины,  $P<0,0001$ ). Данный эффект был в дальнейшем также подтвержден в плане терапии аторвастатином [11] и розувастатином [12], терапия которыми приводила к дозозависимому повышению ИР. В мета-анализе 13 рандомизированных исследований статинов Sattar N. и соавт. [13] изучали вероятность развития диабета среди 91 140 участников. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. развитие одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение в течение 4 лет. Однако абсолютный риск был низким, 1 случай на 1000

пациентов-лет лечения.

Авторами другого мета-анализа были получены данные об отсутствии влияния статинов на чувствительность к инсулину как класс-эффекта. Правастатин значительно улучшал чувствительность к инсулину по сравнению с группой плацебо (стандартизованная разность средних (CPC) 0,342 (95% CI 0,032-0,621);  $p=0,03$ ), тогда как симвастатин ухудшал чувствительность к инсулину (CPC -0,321 (95% CI -0,526 -0,117);  $p=0,03$ ) [14].

Некоторые побочные эффекты статинов являются прямым результатом ингибирования ГМК-КоА-редуктазы на пути синтеза холестерина из мевалоната и неизбежны. К промежуточным продуктам на пути синтеза относятся, в частности, молекулы *фарнезил пирофосфата* (FPP) и *геранилгеранил пирофосфата* (GGPP), которые участвуют в присоединении изопrenoидной группы более чем к 100 сигнальным молекулам на этапе посттрансляционных изменений (пренилирования). Изопrenoидная группа необходима для функционирования малых ГТФ-аз семейства Rho, таких как Ras, Rho, Rab. Некоторые из этих ГТФ-аз являются молекулярными «переключателями», другие участвуют в процессах внутриклеточного мембранного транспорта [15].

Многие благоприятные плеiotропные эффекты статинов, такие как антиоксидантное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, могут быть связаны со снижением способности пренилирования сигнальных молекул. Менее желательные последствия ингибирования ГМК-КоА-редуктазы связаны с недостаточностью метаболитов мевалоната, таких как убиквинон и долихол. Долихол – это семейство линейных полиизопренолов, содержащих 16-22 изопреновых единиц, являющихся переносчиками и участвующими в N-гликозилировании гликопротеинов, служат сайтами «сборки» олигосахаридов в процессе формирования гликопротеинов и поддерживают текучесть и проницаемость

мембраны, необходимые для созревания и секреции гликопротеинов.

ИР на фоне применения статинов также может возникать за счет влияния на процесс образования мембранного белка-транспортера глюкозы – SLC2A4 (ГЛЮТ-4). Данное предположение подтверждается устранением эффекта статинов под действием предшественника изопреноида – мевалоната [16].

Подавление синтеза убиквинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедленному образованию АТФ в панкреатических

может способствовать дальнейшему нарушению толерантности к глюкозе. Симвастатин и правастатин в меньшей степени влияют на степень дифференцировки адипоцитов. Существует несколько сигнальных ступеней между воздействием на инсулиновый рецептор и транслокацией транспортера глюкозы (ГЛЮТ-4) из внутриклеточных отсеков компартментов на плазматическую мембрану. Разные статины могут влиять на данные ступени по-разному, и в зависимости от этого может реализовываться их различное влияние на толерантность к глюкозе [18].



$\beta$ -клетках, а следовательно, к задержке высвобождения инсулина из клеток. Клетки жировой ткани влияют на метаболизм глюкозы и течение СД посредством выброса адипоцитокинов, в результате чего действие инсулина может изменяться. Влияние адипоцитов на метаболизм глюкозы в значительной степени зависит от степени их дифференцировки. Применение аторвастатина препятствует созреванию адипоцитов и приводит к сокращению экспрессии SLC2A4 (ГЛЮТ-4) и, напротив, ускоряет экспрессию ГЛЮТ-1 в культуре клеток преадипоцитов и на модели мышей [17]. Это приводит к уменьшению инсулин-зависимого потребления глюкозы, вызванной пониженной чувствительностью к инсулину и

Различаясь по степени липофильности, статины могут влиять как на чувствительность к инсулину, так и на миотоксичность.

Механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы могут быть различными в зависимости от их свойств [19].

**Водорастворимые** статины, такие как розувастатин или правастатин, являются гепатоспецифичными и поэтому не так легко проникают в клетки поджелудочной железы и адипоциты. Они образуют слабые связи с ГМК-КоА-редуктазой и обладают ограниченной способностью блокировать путь мевалоната вне клеток печени.

**Жирорастворимые** статины, такие как симвастатин и аторвастатин, с легкостью проникают во вне-

печеночные клетки, ингибируя синтез изопреноида, снижая уровень секреции инсулина и усиливая ИР. Липофильные ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (в т.ч. симвастатин) дозозависимо препятствуют индуцированному глюкозой повышению внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в панкреатических  $\beta$ -клетках посредством блокады  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа, приводя таким образом к снижению секреции инсулина. В то же время розувастатин и правастатин (водорастворимые статины) не оказывают аналогичного действия даже в высоких концентрациях – 100  $\mu\text{g/mL}$  [22].

Все статины значительно снижают уровень общего холестерина, ЛПНП, апоВ, отношение ЛПНП/ЛПВП и ТГ, значительно улучшают эндотелий-зависимую дилатацию сосудов. К плеiotропным эффектам статинов относится также воздействие на уровни адипонектина, лептина и других воспалительных медиаторов, оказывающих влияние на толерантность к глюкозе.

Так, на фоне применения симвастатина происходит заметное повышение уровня инсулина ( $P=0,014$ ) и лептина ( $P=0,028$ ) с одновременным снижением уровня адипонектина ( $P=0,012$ ) и чувствительности к инсулину ( $P=0,007$ ) по сравнению с начальным уровнем. Напротив, правастатин повышает уровень адипонектина ( $P=0,011$ ) и улучшает чувствительность к инсулину ( $P=0,008$ ), не оказывая влияния на уровень инсулина ( $P=0,437$ ) и лептина ( $P=0,822$ ) [20].

Статины могут улучшать ИР и оказывать протективное действие в отношении глюкозы за счет своих противовоспалительных эффектов. Известно, что провоспалительные маркеры связаны с повышенным риском развития СД у взрослых, а провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), вовлечены в процесс развития ИР за счет влияния на инсулиновые рецепторы. Однако, несмотря на способность симвастатина снижать уровень высокоспецифичного СРБ и моноцитарных медиа-

торов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), он не влияет на уровень адипонектина и не улучшает чувствительность к инсулину (индекс НОМА) среди пациентов с МС по сравнению с группой плацебо [21].

Другим возможным объяснением статин-индуцированной непереносимости глюкозы является дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликирования. Кроме этого, за счет стимуляции рецепторов к ЛПНП в печени, большее количество ТГ-насыщенных частиц возвращается в печень, что может вызывать ИР. Ввиду выраженного снижения наиболее серьезных ССО на фоне терапии статинами у пациентов, страдающих СД, незначительное увеличение риска развития диабета или ухудшение его течения в настоящее время не повлияло на принципы терапии в клинической практике и на существующие рекомендации, однако требует отдельного рассмотрения.

Существует лимитированное количество исследований относительно воздействия статинов на ИР в группе пациентов, страдающих МС, т.е. находящихся в группе риска по развитию СД. У таких пациентов с целью уменьшения ИР целесообразно применение таких препаратов, как тиазолидиндионы, метформин. В качестве медикаментозной терапии первой линии в большинстве международных рекомендаций предлагается использование метформина [23, 24]. У больных СД2 метформин снижает уровень глюкозы крови путем улучшения ИР и подавления глюконеогенеза в печени, не повышая при этом уровень секреции инсулина в поджелудочной железе.

На фоне терапии метформином отмечается достоверное улучшение липидного профиля, снижение систолического АД, веса, ИМТ и снижение риска развития ССО в целом [25]. В исследовании UKPDS (United Kingdom. Prospective Diabetes Study) было показано, что использование метформина у

людей с избыточной массой тела приводит к снижению на 1/3 риска комбинированных диабет-ассоциированных конечных точек, смертей, связанных с СД, смертей от любых других причин, а также ИМ независимо от уровня гликемии. Это подразумевает наличие у метформина, кроме основного антигипергликемического эффекта, ряда плеiotропных эффектов, обуславливающих эффективность его применения у пациентов с МС и нормальным уровнем глюкозы: в том числе метформин способствует улучшению эндотелиальной реактивности сосудов [26], уменьшению воспаления, поддержанию уровня адипонектина, замедлению прогрессирования атеросклеротических бляшек, ингибированию пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [27]. Тем не менее, в ряде исследований было показано отсутствие влияния метформина на уровень СРБ и фибриногена по сравнению с группой плацебо [27].

Учитывая высокую распространенность во всем мире МС, ассоциированного с ИР, нарушением липидного профиля, толерантностью к глюкозе (преддиабет), важной проблемой в настоящее время является вопрос о возможности предупреждения развития и прогрессирования СД, а также возникновения микро- и макроваскулярных осложнений. Статины, несомненно, являются препаратами первого ряда у пациентов с выраженной дислипидемией, требующей медикаментозного лечения, однако не улучшают чувствительность к инсулину, более того, в ряде исследований применение статинов было связано с повышенным риском возникновения СД2. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе риска по развитию СД, целесообразно, кроме назначения статинов, также рассматривать возможность комбинированной терапии, в том числе с применением бигуанидов.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 2012;(2):77–82*



# Место статинов в профилактике цереброваскулярных событий



Мищенко Т.С.

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Киев

**На сегодняшний день среди причин смертности лидирует патология сердечно-сосудистой системы. Особую роль в развитии данной группы заболеваний играет атеросклероз. К образованию атеросклеротических бляшек на стенках сосудов приводят повышение уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ); снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Со временем бляшки могут разрываться и становиться причиной атеротромбоза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф – инфаркта миокарда и инсульта.**

Коррекция липидемических нарушений стала возможной благодаря появлению статинов. При использовании этих препаратов можно снизить коэффициент атерогенности и уровень ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и тем самым уменьшить частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф.

Наряду с артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, сахарным диабетом (СД), курением, злоупотреблением алкоголем, каротидным стенозом, метаболическим синдромом, воспалением, апноэ во сне, депрессией и мигренью гиперхолестеринемия является прямым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных исследований показали четкую корреляцию между снижением уровня ХС ЛПНП и снижением риска сердечно-сосудистых событий.

**Согласно исследованиям (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, 2005) снижение ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л уменьшает риск сердечно-сосудистых событий на 23%.**

Однако роль снижения уровня ХС при цереброваскулярных заболеваниях в улучшении прогноза заболевания не однозначна. Гиперхолестеринемия является фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ), в то

же время резкое снижение уровня ХС увеличивает риск развития геморрагического инсульта. При изучении этого феномена было доказано, что назначение статинов нивелирует этот эффект.

Среди представителей класса статинов следует выделить аторвастатин. Этот препарат обладает выраженными плеiotропными свойствами, таковыми как:

- нормализация функции эндотелия;
- торможение пролиферации гладкомышечных клеток;
- влияние на апоптоз;
- противовоспалительная, анти-тромботическая и антиоксидантная активность;
- стабилизация атероматозных бляшек.

**Поэтому аторвастатин может повышать эффективность как первичной, так и вторичной профилактики инсульта.**

Результаты мета-анализа, в котором рассматривались данные 14 рандомизированных исследований эффективности статинов (90 056 пациентов), показали, что роль этих препаратов в профилактике инсультов значительно меньше, чем их влияние на коронарные и другие сосудистые события. Вместе с тем, по данным исследований 4S, MIRACL, CARE, HPS, LIPID, статины значительно снижа-

ют риск развития инсульта при применении их в качестве первичной профилактики мозговых катастроф.

**Особенно эффективно назначение статинов у пациентов с СД в плане снижения риска развития инсульта.** Подобное заявление стало возможным после проведения исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). В нем приняли участие 2838 пациентов с СД 2 типа и повышенным уровнем ХС ЛПНП (>4,14 ммоль/л). Аторвастатин был назначен в дозе 10 мг в сутки в течение 3,9 года. Результаты исследования доказали, что назначение аторвастатина в дозе 10 мг эффективно в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий. На фоне приема аторвастатина отмечалось:

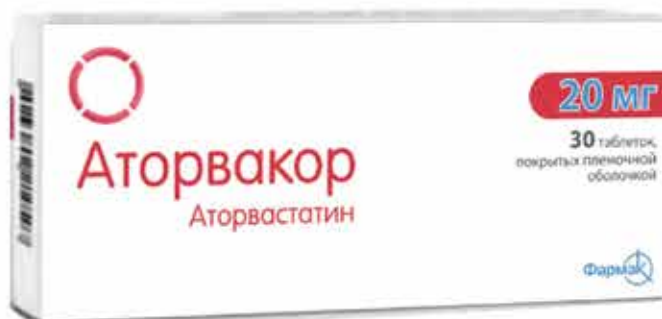
- снижение риска мозгового инсульта на 48%;
- снижение частоты острых коронарных событий на 36%;
- снижение смертности на 27%.

**Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что в настоящее время назначение аторвастатина (например, препарата Аторвакор®) с целью первичной и вторичной профилактики инсультов показано абсолютному большинству пациентов с СД старше 40 лет.**

Особую роль в возникновении сердечно-сосудистых событий, в том

# Аторвакор

Atorvastatin



**Для снижения риска возникновения  
сердечно-сосудистых заболеваний**

## ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

числе и цереброваскулярных, играет воспаление сосудистой стенки. Маркер воспалительного процесса С-реактивный белок является предиктором сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и инсульта) у практически здоровых мужчин.

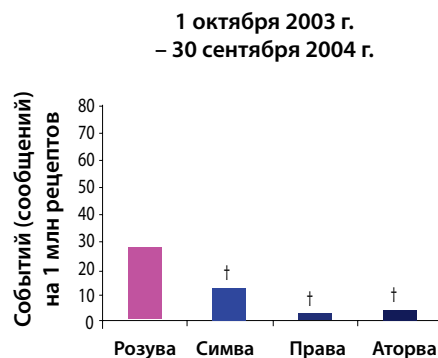
**Снижение уровня С-реактивного белка благодаря плейотропным свойствам статинов значительно улучшает прогноз.**

В 2010 году Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) совместно с Американской ассоциацией инсульта (American Stroke Association, ASA) разработали рекомендации по первичной профилактике инсультов. В этих рекомендациях указано, что для первичной профилактики ИИ у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов или определенными состояниями высокого риска, такими как СД, в дополнение к терапевтическим изменениям образа жизни, нацеленными на снижение уровня ХС ЛПНП, рекомендуется применение статинов. Эти препараты необходимо применять на фоне модификации других факторов риска мозгового инсульта – артериальной гипертензии, курения, СД.

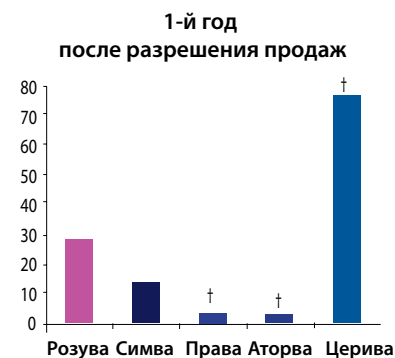
Данные различных исследований по снижению риска развития первичного инсульта представлены в таблице.

Высокая эффективность статинов во вторичной профилактике инсульта была показана в исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором участвовали пациенты (n=4731), перенесшие мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) за 1-6 месяцев до начала исследования. Пациенты получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут или плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 5 лет. Выводы исследования были следующими:

- использование статинов уменьшало частоту повторных цереброваскулярных катастроф;
- средний уровень общего ХС на протяжении исследования у пациентов, получавших аторвастатин, составил 73 мг/100 мл (1,9 ммоль/л) и был гораздо ниже, чем в группе плацебо – 129 мг/100 мл (3,3 ммоль/л);
- абсолютное снижение риска мозгового инсульта за 5 лет составило 2,2%, основных сердечно-сосудистых событий – 3,5%.



†  $p < 0,001$ , сравнение с розувастатином



**Рисунок.** Сообщение в FDA о рабдомиолизе, протеинурии/нефропатии и почечной недостаточности (суммарно), связанных с применением различных статинов

Alsheikh-Ali AA et al, Circulation 2003; 111: 000

**Таблица. Снижение частоты первичных инсультов при лечении статинами (данные рандомизированных исследований)**

ASCOT	–27%
CARDS	–48%
GREACE	–47%
MIRACL	–50%

Полученные данные существенно повлияли на рекомендации по вторичной профилактике инсультов.

**В рекомендациях по применению гиполипидемической терапии Европейской инициативы по инсульту (European Stroke Initiative, 2008) указано, что пациентам с ИИ или ТИА с повышенным уровнем общего ХС и/или сопутствующей патологией коронарных сосудов рекомендовано применение статинов и модификация образа жизни.**

На сегодняшний день проводятся исследования эффективности статинов в остром периоде инсульта. В рекомендациях EUSI указано, что в остром периоде назначение статинов не рекомендовано, если пациенты до цереброваскулярной катастрофы не получали их, так как это может увеличить риск развития геморрагического инсульта. Однако в случае длительного приема статинов до развития инсульта дальнейшее применение липидоснижающей терапии улучшает прогноз заболевания и уменьшает смертность.

Безопасность применения статинов давно беспокоит наших практикующих врачей. Ответом на этот вопрос стали данные FDA о побочных эффектах при применении различных статинов (рис.), в которых четко показана высокая безопасность применения аторвастатина.

Аторвастатин представлен в частности препаратом Аторвакор® (производитель – фармацевтическая компания «Фармак»), который, по нашим данным, занимает лидирующие позиции в назначениях врачей. Приверженность пациентов к лечению препаратом Аторвакор® объясняется высоким качеством препарата, а также приемлемой ценой. Таким образом, использование аторвастатина (Аторвакор®) для первичной и вторичной профилактики инсультов может значительно улучшать прогноз – увеличивать выживаемость пациентов благодаря снижению уровня ХС ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, а также плейотропным свойствам. Высокодозовая терапия аторвастатином у пациентов высокого риска обеспечивает быстрое снижение уровней ХС ЛПНП и С-реактивного белка.

**Высокий профиль безопасности и эффективности обосновывает назначение аторвастатина (в частности, препарата Аторвакор®) всем пациентам с высоким риском развития инсульта в дозах, продемонстрировавших свою эффективность в клинических исследованиях. Использование препарата Аторвакор® (аторвастатина) позволяет снизить стоимость гиполипидемической терапии, а значит – спасти больше жизней.**



# VI Международный конгресс – 2013

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**30-31 октября г. Алматы  
1 ноября г. Шымкент**

**Ведущие ученые  
Казахстана,  
России, Украины**

### **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

### **Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор

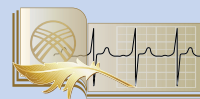
**SANOFI** 

Генеральные информационные партнеры

**Человек и Лекарство –**  
Научно-популярный  
тематический журнал **Казахстан**

**КАЗАХСТАНСКИЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
ВЕСТНИК**

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ  
**КМЖ**  
КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Издательство  
"Здравоохранение  
Казахстана"

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18  
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Лечение невропатической боли при диабетической полиневропатии



Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

В 2007 году экспертами по боли сформулировано новое определение невропатической боли, согласно которому она вызывается первичным повреждением или болезнью соматосенсорной системы. В основе невропатической боли лежит патологическая активация путей проведения боли, что может быть связано с повреждением нервной системы на уровне периферических нервов, сплетений и задних корешков (периферическая невропатическая боль) или спинного и головного мозга (центральная невропатическая боль). Исследования, проведенные в различных странах, показали, что невропатическая боль наблюдается у 6–8% популяции и связана с хроническими болевыми синдромами, женским полом, пожилым возрастом больных и невысоким уровнем социального положения, которые могут рассматриваться как факторы риска. Невропатическая боль, обусловленная широким спектром повреждений и заболеваний, ассоциируется с большей интенсивностью болевого синдрома и частым обращением за медицинской помощью. При наличии невропатической боли снижается качество жизни больных, их социальная адаптация и трудоспособность, а во многих случаях невропатическая боль плохо поддается лечению. Это свидетельствует о высокой социальной и медико-экономической значимости проблемы диагностики и лечения невропатической боли.

У больных сахарным диабетом возможно развитие разнообразных форм болевой **диабетической** невропатии, которые отличаются локализацией болей, остротой возникновения и характером болей, хотя во всех случаях боль является невропатической (табл. 1). Классическим вариантом периферической невропатической боли является болевой синдром при **диабетической** дистальной симметричной сенсорно-моторной **полиневропатии**. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, показали, что невропатическая боль возникает при **диабетической полиневропатии** чаще, чем при всех вместе взятых **полиневропатиях** другой этиологии. По данным российского исследования EPIC, невропатические боли при **диабетической поли-**

**невропатии** по распространенности уступают только болям в спине.

**Диабетическая полиневропатия** (ДПН) наблюдается приблизительно у 50% больных сахарным диабетом, в то время как невропатическая боль отмечается у 11–24% больных с полиневропатией, что зависит от длительности сахарного диабета и полиневропатии, а также типа диабета. Уже при первом описании больного ДПН в 1798 г. английский врач J. Rollo выделил в качестве основных симптомов боль и парестезии. Клинические проявления, частота, выраженность и продолжительность болевого синдрома при ДПН весьма разнообразны, объединяет их общий признак – невропатический характер боли. Среди пациентов, страдающих СД, хроническая боль встречается в 25% случаев, тогда как в популяции

распространенность хронических болевых синдромов составляет около 15%, причем разница формируется в большей степени за счет невропатической боли. Невропатическая боль при ДПН представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулонезависимой) и вызванной (стимулозависимой) болью. Спонтанная боль может беспокоить постоянно (жгучая боль) или возникать пароксизмально с длительностью болей от секунд до часов (стреляющая боль). Спонтанная боль обусловлена эктопической активностью ноцицептивных С-волокон в результате появления на них в условиях патологии большого числа натриевых каналов и изменением возбудимости болевых рецепторов, приводящим к их активации при низкопороговых стимулах, чего не наблюдается в условиях



Таблица 1. Клинические формы болевых диабетических невропатий

Форма невропатии	Локализация боли	Тип болей	Тип СД
<b>Острая болевая пол и невропатия Элленберга</b>	Ноги, дистальные отделы, симметрично	Жгучий, реже стреляющий, аллодиния	1 и 2 тип
<b>Острая болевая невропатия тонких волокон, связанная с нормализацией углеводного обмена</b>	Ноги, дистальные отделы, симметрично	Жгучий, реже стреляющий, аллодиния	1 тип
<b>Диабетическая амиотрофия (проксимальная диабетическая невропатия)</b>	Бедра (обычно ассиметрично) с последующим вовлечением другой стороны	Стреляющие, реже жгучие, редко аллодиния	2 тип
<b>Торако-абдоминальная радикулопатия</b>	Грудная клетка, живот, ассиметрично или опоясывающие	Стреляющие, реже жгучие очень редко аллодиния	2 тип
<b>Тоннельные мононевропатии рук (карпальный синдром)</b>	Кисти, симметрично	Стреляющие, очень редко жгучие с аллодинией	1 и 2 тип
<b>Хронический болевой синдром при ДПН</b>	Ноги, дистальные отделы, симметрично	Жгучие и стреляющие, часто с аллодинией	1 и 2 тип

нормы. Возможно также появление передачи возбуждения с одного волокна на другое – феномен эфаптического возбуждения. Таким образом, усиливается болевая афферентация, приводя в дальнейшем к изменению возбудимости ноцицептивных нейронов ганглия заднего корешка и заднего рога. Процессы нарушения функционального состояния нейронов заднего рога, связанные с механизмами окружающего пре- и постсинаптического торможения, деафферентации, а также механизмы центральной сенситизации при поражении периферических нервов подробно описаны в обзорах зарубежных и отечественных авторов. Ноцицептивные сигналы от нейронов заднего рога поступают в зрительный бутор и далее в соматосенсорную кору, где происходит осознание ощущения боли. Показано, что в отличие от больных сахарным диабетом без болевого синдрома у пациентов с болевой ДПН происходит изменение метаболизма в таламусе. Нейроны центральных сенсорных структур также могут менять свою возбудимость с формированием феномена сенситизации. Все центральные структуры проведения и перцепции боли имеют тесные связи с нисходящими тормозными и активирующими путями. Основные тормозные (антиноцицептивные) влияния связаны с нисходящими путями из околотовпроводного серого

вещества и росто-вентральных отделов продолговатого мозга к заднему рогу. Эти нисходящие тормозные влияния реализуются через норадреналиновую и серотониновую нейротрансмиттерные системы.

В клинической практике диагностика невропатического характера боли часто бывает затруднена. Ощущение боли всегда субъективно, его нельзя точно измерить и не существует абсолютных критериев, позволяющих выделить невропатическую боль. Судить о патофизиологических механизмах, лежащих в основе болевого синдрома, можно только ориентировочно, основываясь на характеристиках болевых ощущений, данных неврологического осмотра и результатах нейрофизиологического исследования. Причем выявление клинических признаков и изменений электрофизиологических показателей, показывающих патологическое изменение состояния ноцицептивной системы, достоверно не доказывает наличие невропатической боли. Невропатическая боль может возникать сразу после повреждения ноцицептивной системы (например, при острой невропатии тонких волокон при сахарном диабете), а может развиваться через годы и даже десятилетия после повреждения (например, при ДПН). Диагностировать невропатический характер боли можно в случае подтверждения нарушения функции

ноцицептивной системы при наличии: 1) спонтанных сенсорных симптомов; 2) результатов клинического осмотра с выявлением симптомов поражения нервной системы: позитивная невропатическая симптоматика (стимулозависимая боль) и негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит); 3) данных нейрофизиологических исследований (ЭМГ, количественное сенсорное тестирование, вызванные соматосенсорные потенциалы). При этом выбор методов исследования определяется результатами неврологического осмотра. Неврологическая симптоматика позволяет определить наличие, степень и локализацию поражения нервной системы. Для диагностики феномена невропатической боли врача в первую очередь интересует состояние сенсорной системы. Понятно, что в зависимости от периферической или центральной локализации патологического процесса большое значение для диагностики имеет исследование общего неврологического статуса, включая двигательную и вегетативную системы. В этом случае к негативной симптоматике будут относиться, например, снижение рефлексов, силы мышц, наличие атрофии мышц, сухость и изменение окраски кожи. При выявлении поражения сенсорной системы для диагностики невропатической боли ориентируются на состояние чувствительности, связанной с ак-



тивацией тонких слабомиелинизированных А- (холодовые стимулы и тупой укол) и тонких немиелинизированных С-волокон (болевые и тепловые стимулы). При этом следует помнить, что невропатическая боль обычно возникает в зоне снижения или отсутствия чувствительности, то есть зона болей и нарушений чувствительности в этих случаях совпадает. В последние годы проведение эпидемиологических исследований по изучению распространенности боли базируется на использовании специальных опросников, которые позволяют с высокой степенью точности определить характер боли.

**Лечение** невропатической боли базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Используются фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической афферентации, поддерживающей изменение возбудимости ноцицептивных структур спинного и головного мозга, препараты, уменьшающие возбудимость ноцицептивных нейронов, и препараты, усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния. В тяжелых случаях используется введение фармакологических препаратов близко к центральным рецепторам (интродурально). Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь проприоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга, и иглорефлексотерапии. Хирургическое **лечение** в случаях, резистентных к фармакотерапии, может включать использование вжив-

ляемых электродов в головной или спинной мозг, освобождение нерва из спаек или его декомпрессию, химическое разрушение или перерезку нерва. В таблице 2 представлены недавно опубликованные российские рекомендации по диагностике и **лечению** нейропатической боли, подготовленные группой ведущих специалистов в области лечения боли и изданные под редакцией академика РАМН, профессора Н.Н. Яхно.

Как видно из таблицы 2, с точки зрения доказательной медицины наиболее оправдано применения 4 классов препаратов для лечения НБ: антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоидные анальгетики и местные анестетики. Применение местных анестетиков приводит к уменьшению невропатической боли, особенно в тех случаях, когда ее развитие обусловлено в первую очередь патологическими изменениями периферических нервов. Однако местные анестетики в виде пластырей не рекомендуется применять длительно и если область поражения достаточно велика. Антидепрессанты широко используются при лечении невропатической боли различной этиологии. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали использоваться с 50-х годов XX века, в первую очередь амитриптилин, высокоэффективны при невропатической боли. При диабетической болевой полиневропатии более чем в 80% случаев их назначение уменьшает боль или приводит к ее исчезновению. Основным механизмом действия ТЦА является блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет действия на натриевые и кальциевые

каналы, что приводит к повышению активности центральных антиноцицептивных структур.

Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) не оказывают действия на постсинаптические рецепторы, имеют в связи с этим меньше побочных эффектов, но их способность уменьшать невропатические боли существенно уступает ТЦА. Амитриптилин изучен в немногочисленных контролируемых исследованиях при болевой диабетической полиневропатии. Стандартная доза амитриптилина, с которой начинают лечение, 25 мг, обычный лечебный диапазон препарата – 75-150 мг. ТЦА ограничены в использовании при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, из-за многочисленных и иногда тяжелых побочных эффектов. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстательной железы являются противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА увеличивает в 2,2 раза риск развития инфаркта миокарда. К дополнительным недостаткам амитриптилина можно отнести нелинейность фармакокинетики, то есть при приеме небольших доз концентрация вещества в плазме может быть больше, чем при приеме больших доз.

Антиконвульсанты стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х годов XX века, когда была показана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. В 1962 г. для лечения невралгии тройничного нерва впервые был ис-

Таблица 2. Рекомендации по лечению невропатической боли

Состояния, сопровождающиеся невропатической болью	Препараты первого ряда терапии	Препараты второго ряда терапии
Постгерпетическая невралгия	Прегабалин, габапентин, лидокаин местно (в случае небольшого участка боли или аллодинии)	Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин, окскарибазепин	Хирургическое лечение
Болевые невропатии	Прегабалин, габапентин, ТЦА	Ламотриджин, опиоиды, СНОЗСН, трамадол
Центральная невропатическая боль	Прегабалин, габапентин, амитриптилин	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды



пользован антиконвульсант карбамазепин близкий по своей структуре к ТЦА, который остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва до настоящего времени. Эффективным препаратом для лечения невропатической боли различной этиологии зарекомендовал себя габапентин, антиконвульсант, появившийся в 90-е годы XX века. Габапентин близок по своей структуре к g-аминоасляной кислоте (ГАМК). Эффективность оригинального габапентина (Нейронтин) показана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в случаях невропатической боли у больных диабетической полиневропатией. Однако следует помнить, что оптимальная терапевтическая доза габапентина для лечения НБ составляет 1800-2400 мг, препарат необходимо титровать в течение 2 недель, что делает его весьма неудобным для приема.

Из антиконвульсантов последнего поколения, которые в последние годы исследованы при лечении невропатической боли, обращает на себя внимание прегабалин («Лирика», фармацевтическая компания «Пфайзер»), который в настоящее время выдвинулся на первое место среди лекарственных средств, применяемых для лечения нейропатического болевого синдрома при ДПН. Прегабалин (Лирика), согласно российским рекомендациям по лечению НБ, является препаратом первого ряда терапии НБ при ДПН. Проведено 10 рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, в основном при болевой диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии, в которых участвовало почти 10000 больных. Показано, что прегабалин высокоэффективен при любой невропатической боли. Достаточно сказать, что прегабалин зарегистрирован в США и России как препарат для лечения всех видов невропатической боли. Прегабалин обладает уникальным механизмом действия – модулирует активность нейронов. Прегабалин связывается с белком  $\alpha 2$ -дельта волтажзависимых кальциевых каналов на пресинаптической мембране и уменьшает вхож-

дение кальция в цитоплазму. Это приводит к уменьшению выделения нейротрансмиттеров, в первую очередь возбуждающего медиатора глутамата, что приводит к уменьшению возбудимости нейронов заднего рога. Причем это действие прегабалина оказывает преимущественно на гипервозбужденные нейроны.

Важным достоинством прегабалина является его фармакокинетика. Он очень быстро всасывается из кишечника с достижением максимальной концентрации в крови уже через один час и длительно сохраняется в крови в высокой концентрации, что позволяет назначать препарат 2 раза в сутки в равных дозах. Во всем диапазоне терапевтических доз (от 150 до 600 мг) прегабалин имеет линейную фармакокинетическую, чего не отмечается у других препаратов, в том числе и у габапентина. Прегабалин имеет очень высокую биодоступность (90%), превосходя в этом отношении габапентин (60%). Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Лечение обычно начинают с дозы 75 мг 2 раза в сутки, затем через 3 дня, дозу необходимо увеличить до 300 мг в сутки. Проведенные исследования показали, что прегабалин существенно уменьшает интенсивность невропатической боли в течение первых трех суток приема препарата. Столь высокая эффективность прегабалина в купировании НБ выгодно отличает его от предыдущего поколения антиконвульсантов, например габапентина. Длительные исследования (15 месяцев) применения прегабалина при невропатической боли показали, что он сохраняет свой обезболивающий эффект весь период приема без развития толерантности к препарату. Прекрасный противоболевой эффект прегабалина подтверждается улучшением у больных показателей сна, настроения и качества жизни. Прегабалин хорошо переносится больными с невропатической болью. Из побочных эффектов наиболее часто наблюдается повышение сонливости и головокружения, которые обычно достаточно быстро (2-4 недели) исчезают, даже если больной

продолжает прием препарата или увеличивает его дозу. В связи с тем что препарат не метаболизируется в печени, не взаимодействует с системой цитохрома P450 и выводится почками в виде неизменной молекулы, он не обладает гепатотоксичностью. Препарат не действует на почечную ткань и не вызывает патологию почек, поэтому он может быть использован у больных с почечной патологией, однако дозу препарата в этом случае следует подбирать согласно инструкции. Прегабалин не взаимодействует с другими препаратами и может быть использован в различных комбинациях, например с противодиабетическими препаратами. В клинических исследованиях прегабалин показал свою высокую эффективность при невропатической боли, обусловленной диабетическим поражением периферических нервов. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 146 больных с болевой ДПН было получено достоверное снижение интенсивности невропатической боли уже в течение первой недели исследования, которое поддерживалось в течение последующих 8 недель приема препарата. В качестве основного критерия в исследовании использовалась градуированная визуально-аналоговая шкала Ликерта. Отмечено также значительное улучшение сна и социальных возможностей больных. В другом исследовании на 81 больном показано, что при неэффективности других фармакологических препаратов при болевой диабетической полиневропатии прегабалин в дозе 150-600 мг был достоверно эффективен.

Таким образом, современные фармакологические препараты, в первую очередь прегабалин, используемые при лечении невропатической боли у больных ДПН, позволяют, используя их в виде монотерапии или в комбинации, уменьшить болевой синдром у большинства пациентов и значительно повысить их качество жизни.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Статья печатается с разрешения Администрации Русского медицинского журнала  
и при финансовой поддержке компании Pfizer*

# Своевременное назначение инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа



**Черникова Н.А.**<sup>1</sup>, Прудникова М.А.<sup>1</sup>, Анциферов М.Б.<sup>2</sup>  
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО<sup>1</sup>, г. Москва  
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы<sup>2</sup>

**Рассматриваются варианты старта инсулинотерапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), которым не удалось достичь целевых показателей гликемического контроля на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов и модификации образа жизни. Рассматриваются особенности применения различных типов базальных инсулинов. Описаны преимущества использования аналога инсулина длительного действия – гларгина – для инициации инсулинотерапии пациентов с СД2. Простота алгоритма титрации доз, удобный режим введения (1 раз в сутки), снижение риска гипогликемий, улучшение гликемического контроля, улучшение самочувствия и качества жизни позволяют рекомендовать инсулин гларгин в качестве старта инсулинотерапии этой категории больных.**

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) приобретает все больший размах. Согласно данным Международной федерации диабета, в 2011 г. в мире насчитывалось 366 млн больных СД; согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. это число вырастет до 552 млн. Кроме того, 183 млн человек имеет недиагностированный диабет. В 2011 г. было зарегистрировано 4,6 млн смертей, причиной которых стал диабет [1]. Из общего числа больных 90-95% страдают сахарным диабетом 2 типа (СД2) [2]. Стремительный рост числа заболевших требует пересмотра мер профилактики и алгоритмов лечения СД.

Микро- и макрососудистые осложнения СД приводят к прогрессирующему росту числа лиц с ограниченными возможностями [18]. Так, примерно 2% больных СД с длительностью заболевания более 15 лет полностью теряют зрение, а у 10% – оно сильно нарушено

[4]. Пациенты с СД в 25 раз чаще подвергаются нетравматическим ампутациям нижних конечностей, чем люди без диабета [3], а 10-20% пациентов с СД умирают от почечной недостаточности [4].

Установлено, что основным фактором патогенеза сосудистых осложнений диабета является хроническая гипергликемия [5], поэтому улучшение показателей углеводного обмена является основной целью лечения СД. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что при снижении уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) всего на 1% риск развития любого осложнения или смерти, связанных с диабетом, снижался на 12%, микроангиопатий – на 25, инфаркта миокарда – на 16% [7].

Согласно современным представлениям о механизмах развития СД2, огромное значение имеет прогрессирующее снижение массы функционирующих  $\beta$ -клеток

(рис. 1) [8]. Именно поэтому больной СД2 рано или поздно испытывает нехватку собственного инсулина. Это подтверждают данные исследования UKPDS, в котором показано, что уже через 6 лет после дебюта СД2 более 50% пациентов не достигают целевых показателей гликемического контроля, несмотря на прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), и нуждаются в инсулинотерапии (ИТ) [10]. Согласно данным Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития России, в 2009 г. в РФ только 25% пациентов достигли целевых уровней  $HbA_{1c}$ . Одновременно с этим ИТ получили только 20% больных СД2, в то время как в странах Европы и США – 40%.

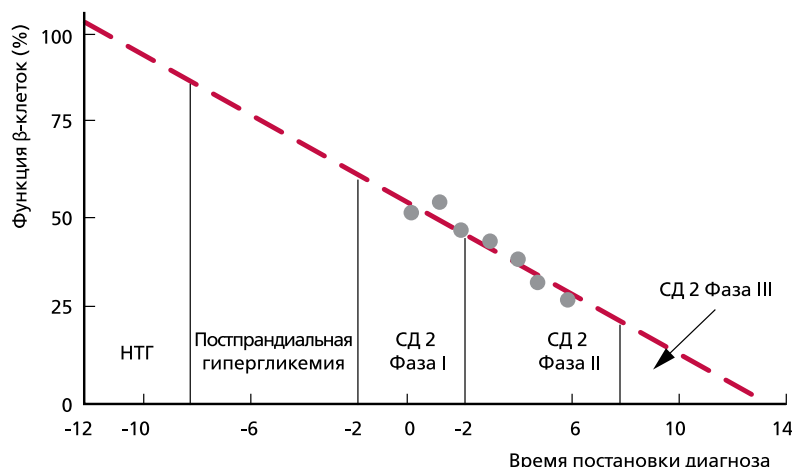
В современных алгоритмах лечения СД2 ИТ отводится значительная роль. В консенсусе Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета



(EASD) рекомендуется назначать инсулин сразу же при высоком уровне  $HbA_{1c}$  или через 3 месяца при неэффективности пероральной сахароснижающей терапии (рис. 2) [9].

В национальных алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД приводятся следующие показания к ИТ:

- впервые выявленный СД2 при уровне  $HbA_{1c} > 9\%$  и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;
- отсутствие достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;
- наличие противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- кетоацидоз;
- необходимость оперативного вмешательства, острые ин-



Пунктирная линия – демонстрирует экстраполяцию во времени (в прошлое и будущее) от 0 до 6 лет на основе данных индекса HOMA из UKPDS.

From Lebovitz H. Reproduced with permission of the American Diabetes Association. Diabetes Rev 1999;7:139-53.

**Рисунок 1.** Изменение функций  $\beta$ -клеток с течением времени. (Исследование UKPDS)

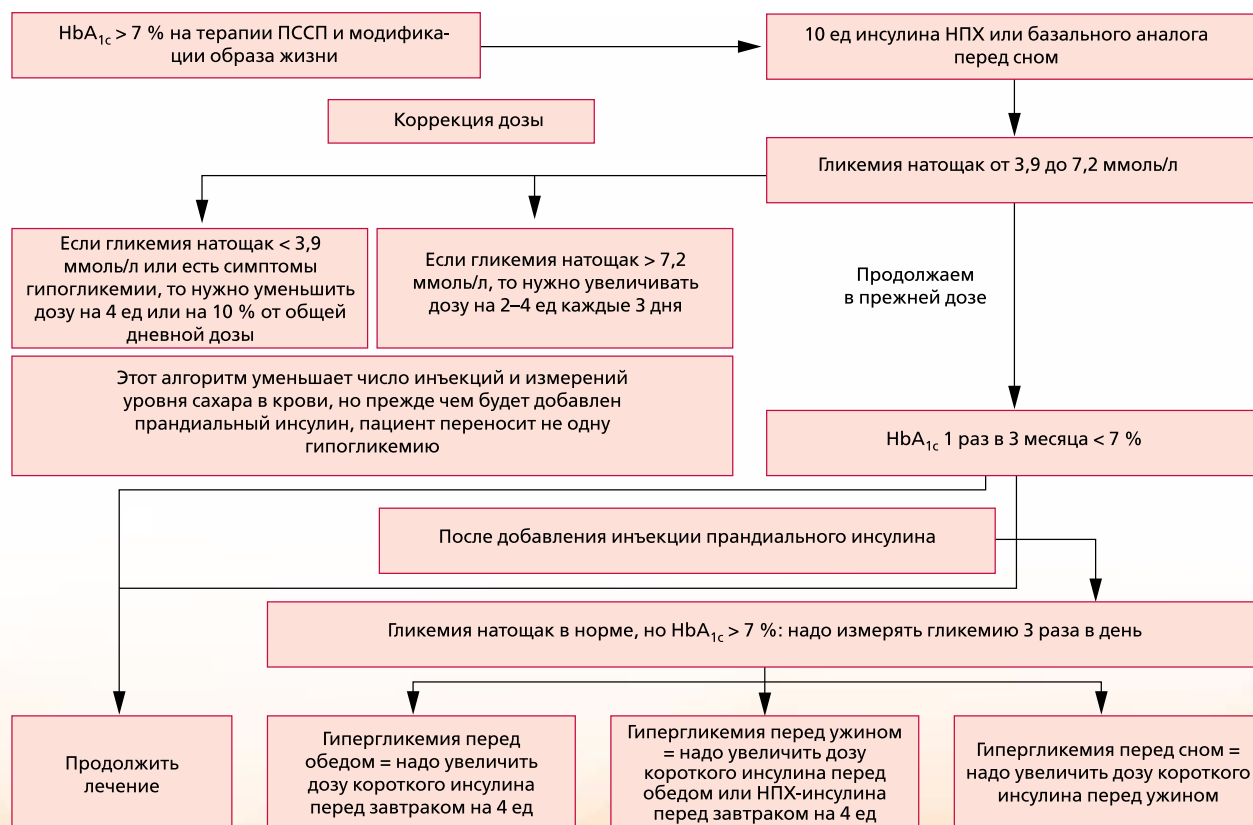
теркуррентные и обострения хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на ИТ) [6].

Однако, несмотря на это, многие эндокринологи длительное вре-

мя оттягивают момент назначения ИТ своим пациентам. Ниже приводятся основные причины, препятствующие своевременному назначению инсулина.

1. Со стороны врача:

- отсутствие времени и возможностей для обучения



Adapted from Nathan DM, et al. Diabetes Care 2009;32:193-20

**Рисунок 2.** Рекомендации AD/ EASD по началу инсулинотерапии у пациентов с СД2

пациента принципам ИТ на приеме;

- отсутствие у пациента мотивации к самоконтролю;
- сомнение в способности пациента самостоятельно осуществлять инъекции и коррекцию дозы инсулина;
- увеличение массы тела на фоне ИТ;
- увеличение риска развития гипогликемий, особенно среди пожилых и одиноких пациентов.

## 2. Со стороны пациента:

- удовлетворительное самочувствие при плохих показателях углеводного обмена (зачем мне колоть себе инсулин, если я себя хорошо чувствую?);
- боязнь инъекций;
- боязнь гипогликемии;
- страх приобретения лекарственной зависимости;
- страх перед ухудшением течения заболевания (для многих пациентов переход на ИТ ассоциируется со значительным утяжелением течения заболевания);
- страх быть привязанным к определенному режиму инъекций и приема пищи.

В связи с этим возникает вопрос: как бороться с инерцией врачей и пациентов? Главным является обучение врачей-эндокринологов и пациентов современным принципам терапии СД. Наличие современных средств самоконтроля, устройств для введения инсулина, простых алгоритмов для инициации и дальнейшей интенсификации ИТ среди пациентов с СД2 упрощают обучение и сокращают время, необходимое для освоения основных принципов лечения. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что применение инсулина при показателях  $HbA_{1c}$  в пределах 7-8% ассоциировано со значительно меньшим числом побочных эффектов, связанных с ИТ [20].

При СД2 можно использовать следующие варианты инициации и интенсификации инсулинотерапии: **Комбинированная терапия**

(ПССП + базальный инсулин):

- 1 инъекция инсулина средней продолжительности действия перед сном;
- 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия: утром и вечером;
- 1 инъекция аналога инсулина длительного действия (гларгин, детемир), чаще перед сном;
- 2 инъекции аналога инсулина длительного действия (детемир).

## Схема «Базал +»:

- 1-2 инъекции аналога инсулина длительного действия + 1 инъекция прандиального (короткого) инсулина перед основным приемом пищи;
- 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия: утром и вечером + 1 инъекция прандиального (короткого) инсулина перед основным приемом пищи.

## Схема «Базал ++»:

- 1-2 инъекции аналога инсулина длительного действия + 2 инъекции прандиального (короткого) инсулина перед завтраком и ужином;
- 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия: утром и вечером + 2 инъекции прандиального (короткого) инсулина перед завтраком и ужином.

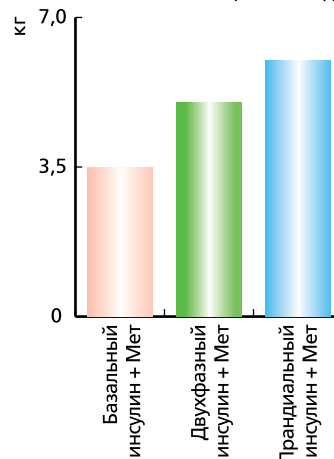
## Базис-болюсная инсулинотерапия:

- 1-2 инъекции аналога инсулина длительного действия + инъекции прандиального инсулина перед каждым приемом пищи;
- 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия: утром и вечером + инъекции прандиального инсулина перед каждым приемом пищи.

## Инсулиновые смеси:

- 2 инъекции смешанного инсулина: утром и вечером;
- 3 инъекции смешанного инсулина: перед завтраком, обедом и ужином;
- 2 инъекции двухфазного ана-

Увеличение веса тела (кг за 3 года)



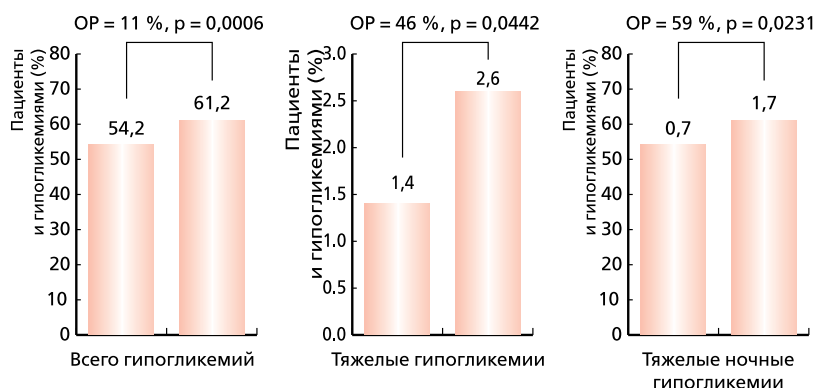
Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. N Engl J Med 2009;361(18):1736-47.

**Рисунок 3.** Преимущества схемы базальный инсулин и ПССП в сравнении с другими возможными режимами начала инсулинотерапии по динамике массы тела при 3-летнем наблюдении за пациентами с СД2

лога инсулина: перед завтраком и ужином.

В ряде исследований было показано, что инициацию ИТ лучше начинать со схемы базальный инсулин + ПССП, чем с базис-болюсной ИТ или смешанных препаратов инсулина. Это обусловлено более низкой частотой гипогликемических состояний при адекватном гликемическом контроле [21]. В журнале «New England of Medicine» R. Holman с соавт. в 2009 г. опубликовал работу с анализом разных режимов старта инсулинотерапии при СД2. У пациентов, которым на фоне пероральной терапии был добавлен базальный или прандиальный инсулин, через 3 года терапии наблюдались лучшие показатели гликемического контроля, чем при добавлении двухфазного инсулина. При применении базального инсулина отмечалось меньшее количество эпизодов гипогликемии и меньшее увеличение массы тела (рис. 3) [25].

Достаточно эффективным в качестве старта ИТ является использование аналога инсулина длительного действия – инсулина гларгин (Лантус). После введения в подкожно-жировую клетчатку раствор в результате своей



Мета-анализ четырех рандомизированных исследований по сопоставлению инсулина гларгин с НПХ, вводимым 1–2 раза в день, у 2,304 пациентов с СД2

Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2005;28:950–55.

**Рисунок 4.** Динамика гипогликемий на фоне терапии базальными инсулинами гларгин и НПХ

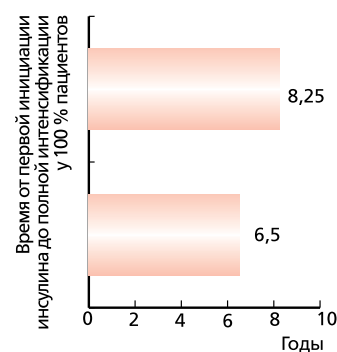
кислотности вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества гларгина, обеспечивая плавный (беспиковый) профиль кривой «концентрация–время», а также большую продолжительность действия препарата. Средняя продолжительность действия Лантуса – 24, максимальная – 29 часов. Это позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. Беспиковый профиль действия помогает наиболее точно имитировать базальную секрецию инсулина у здоровых людей, что достоверно снижает риск гипогликемий в отличие от инсулинов НПХ. Показано, что терапия инсулином гларгин 1 раз в сутки по сравнению с инсулином НПХ 1–2 раза в сутки снижает риск развития гипогликемий (рис. 4): общей симптоматической (54 против 61%;  $p=0,0006$ ), ночной (28 против 38%;  $p<0,0001$ ), любой тяжелой (1,4 против 2,6%;  $p=0,04$ ) и тяжелой ночной (0,7 против 1,7%;  $p=0,02$ ). Уменьшался риск ночных гипогликемий у пациентов, достигших целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  (39 против 49%;  $p<0,01$ ) [24]. При этом следует иметь в виду, что ряд факторов, таких как молодой возраст, низкая масса тела, использование препаратов сульфонилмочевины в составе комбинированной терапии, могут сами

по себе приводить к развитию гипогликемий [19]. Как правило, доза инсулина гларгин меньше суточных доз других препаратов инсулина, включая инсулин детемир [11]. Кроме того, переход с комбинированной терапии гларгином на базис-болюсную ИТ происходит почти на 2 года позже, чем при переходе с комбинированной терапии НПХ инсулином (рис. 5) [22]. Проведенное в Нидерландах исследование показало, что использование инсулина гларгин приводит не только к улучшению гликемического контроля, но и к повышению качества жизни и эмоционального настроя пациентов, которым инсулин был назначен впервые в жизни [12].

К основным преимуществам в использовании аналога инсулина длительного действия можно отнести:

- простой и понятный пациенту алгоритм титрации дозы;
- возможность введения препарата подкожно в любую анатомическую область (бедро, живот, плечо);
- возможность введения 1 раз в любое время суток;
- 24-часовое действие, плоский беспиковый профиль.

Своевременно начатая ИТ продлевает период функциональной активности  $\beta$ -клеток. В результате сравнительного анализа влияния



Лантус® – около 2-х лет в запасе до полной интенсификации терапии

Pfohl M, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48(11):761–66.

**Рисунок 5.** Большая продолжительность терапии на инсулине гларгин по сравнению с НПХ

инсулина гларгин и инсулина НПХ в комбинации с метформином было показано, что оба инсулина значительно снижают нагрузку на  $\beta$ -клетки в завтрак. При этом инсулин гларгин снижает нагрузку на  $\beta$ -клетки еще в обед и в ужин, что, вероятно, связано с его фармакодинамическим профилем [13].

Раннее начало ИТ при СД2 способствует сохранению функции  $\beta$ -клеток и приводит к стойкой компенсации заболевания [23]. При использовании аналога инсулина длительного действия наблюдается более быстрое достижение гликемического контроля по сравнению с усиленной коррекцией образа жизни [14], дополнительным назначением ПССП [15] и другими базальными инсулинами [17]. На фоне лечения гларгином не отмечается существенного набора массы тела в отличие от других препаратов инсулина. Индекс массы тела может даже незначительно снижаться [16]. В связи с вышеизложенным абсолютно случайно в современных алгоритмах ADA/EASD (2009, 2011) и в отечественных алгоритмах (2011) рекомендовано для инициации инсулинотерапии, по возможности, использовать аналоги инсулина длительного действия при СД2.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», №3/2012, с. 58–62



# Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и симптомы, современные подходы к лечению



**Панькив В.И.**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

**Гиперпаратиреоз (ГПТ) – клинический синдром с характерными симптомами и признаками, обусловленными повышением продукции паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ), ПТГ-индуцированной костной резорбции и нарушениями обмена кальция и фосфора.**

Распространенность ГПТ составляет 1:1000, соотношение женщин и мужчин – 2-3:1. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины в постменопаузе страдают ГПТ в 5 раз чаще мужчин.

**Общая классификация** ГПТ по этиопатогенетическому принципу:

- первичный ГПТ;
- вторичный ГПТ;
- третичный ГПТ;
- псевдогиперпаратиреоз.

Классификация ГПТ по степени выраженности клинических проявлений:

- манифестная форма;
- малосимптомная (мягкая) форма;
- бессимптомная форма.

## **Первичный гиперпаратиреоз**

### **Эпидемиология**

Частота встречаемости первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) составляет, по данным разных авторов, от 0,0022 до 0,52%. Существенная разница показателей заболеваемости обусловлена сложностями в диагностике ранних форм ПГПТ, наличием нормо- и гипокальциемических форм, уровнем

диагностики ПГПТ, наличием или отсутствием скрининга среди населения на наличие гиперкальциемии. Средние значения составляют 25-28 на 100 000 населения в год, пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет. При этом ПГПТ в 2 раза чаще встречается у женщин, в возрастной группе старше 60 лет соотношение достигает 1:3 (страдают приблизительно 190 женщин старше 60 на 100 000 в год).

### **Этиология**

ПГПТ развивается вследствие аденомы, гиперплазии или рака ОЩЖ. Установлено, что наиболее частой причиной ПГПТ является аденома ОЩЖ (80-85% случаев), гиперплазия встречается в 15-20%, частота рака ОЩЖ, по различным данным, составляет 1-5%.

### **Патогенез**

При ПГПТ нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. Избыточная продукция ПТГ обуславливает снижение почечного порога реабсорбции фосфатов, что провоцирует развитие гипофосфатемии и гиперфосфатурии. Избыток ПТГ и гиперфосфатурия стимулируют синтез кальцитриола  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почеч-

ных канальцах, который значительно усиливает всасывание кальция в кишечнике.

Помимо вышеописанного пути, избыток ПТГ ускоряет процессы костной резорбции и костеобразования за счет активации остеобластов и опосредованной цитокинами индукции остеокластов. Также считается, что повышенный уровень ПТГ обуславливает усиленную пролиферацию клеток – предшественников остеокластов (несущих рецепторы к ПТГ). В результате длительного воздействия ПТГ процессы костной резорбции преобладают над процессами костеобразования, что приводит к остеопении, генерализованному остеопорозу, фиброзно-кистозной дисплазии, формированию бурых опухолей, остеомалации и остеодистрофии.

В основе формирования многочисленных органных поражений при ПГПТ лежит **гиперкальциемия**, обуславливающая развитие нефролитиаза и нефрокальциноза. В развитии поражения ЖКТ помимо гиперкальциемии, сопровождающейся атеросклерозом и кальцификацией сосудов, имеет значение повышение уровня ПТГ, усиление

секреции соляной кислоты и пепсина.

Наряду с гиперкальциемией, избыточное количество ПТГ влияет на развитие следующих патологических состояний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), клапанных, миокардиальных, коронарных кальцинатов, повышение сократимости сердечной мышцы, аритмий. При длительно существующей гиперкальциемии наблюдается отложение кальцинатов в почках, мышцах, миокарде, стенках крупных артерий, поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке глаза.

#### **Клинические признаки и симптомы**

##### **Начальный период:**

- общая слабость;
- недомогание;
- потеря аппетита;
- диспептические явления;
- полидипсия;
- полиурия, гипоизостенурия;
- адинамия;
- боли в мышцах и костях;
- психические расстройства;
- ухудшение памяти.

##### **Костная форма ПГПТ:**

###### **а) остеопоротическая:**

- прогрессирующее снижение костной массы;
- нарушение микроархитектоники костной ткани;

###### **б) фиброзно-кистозный остеит;**

###### **в) педжетоидная.**

##### **Висцеропатическая форма ПГПТ:**

###### **а) гастроинтестинальная симптоматика:**

- анорексия;
- запоры;
- тошнота;
- метеоризм;
- похудание;
- пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки;
- панкреатит;
- панкреокалькулез;
- панкреокальциноз;

###### **б) поражение сердечно-сосудистой системы:**

- артериальная гипертензия;

- аритмии;
- гипертрофия левого желудочка;

- кальцификация миокарда, сердечных клапанов и коронарных артерий;

###### **в) поражение почек:**

- нефролитиаз;
- нефрокальциноз;
- прогрессирующая почечная недостаточность.

#### **Смешанная форма ПГПТ**

##### **Гиперкальциемический криз (развивается внезапно):**

- тошнота;
- неукротимая рвота;
- жажда;
- острая боль в животе;
- боль в мышцах и суставах;
- высокая лихорадка;
- судороги;
- спутанность сознания, ступор, кома.

##### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования:**

###### **а) осмотр:**

- в тяжелых случаях – деформация скелета;
- «утиная» походка;
- патологические переломы костей;
- расшатывание и выпадение зубов;
- деформация костей грудной клетки, позвоночника;
- корешковые расстройства (симптомы натяжения, параличи мышц тазового пояса, нижних конечностей, парестезии);

###### **б) лабораторная диагностика:**

- определение уровня общего и ионизированного кальция в крови;
- определение уровня фосфора и активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови (гипофосфатемия и повышение активности ЩФ в 1,5-6 раз);
- определение ПТГ в крови;
- анализ мочи: гипер- и нормокальциурия, гиперфосфатурия, повышение экскреции гидроксипролина и повышения уровня цАМФ;
- определение уровня остеокальцина, N- и C-телопептидов,

пиридинолина, дезоксипиридинолина;

###### **в) инструментальные методы:**

- рентгенография различных областей скелета;
- рентгеновская остеоденситометрия;

###### **г) предоперационная топическая диагностика:**

- неинвазивные методы: УЗИ, сцинтиграфия, КТ, МРТ;
- инвазивные методы: пункция ОЩЖ под контролем УЗИ, селективная ангиография, флебография, лимфография, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением уровня ПТГ;
- интраоперационные методы: введение красителей, определение плотности удаленной ткани.

##### **Дифференциальная диагностика:**

- злокачественные новообразования;
- вторичный и третичный ГПТ.

##### **Клинические рекомендации:**

###### **а) метод выбора: хирургическое удаление патологически измененных ОЩЖ;**

###### **б) консервативное разрушение ОЩЖ:**

- введение рентгеноконтрастного вещества в артерию, снабжающую ОЩЖ;
- введение рентгеноконтрастного вещества в паренхиму ОЩЖ;
- чрескожная абляция этанолом;

###### **в) медикаментозная терапия:**

- фосфаты;
- эстрогены (монотерапия/в сочетании с гестагенами) у женщин с «мягкой» формой ПГПТ в ранней постменопаузе;
- бифосфонаты;
- кальцимиметики.

##### **Клинические признаки и симптомы**

Клинические проявления ПГПТ достаточно полиморфны: от почти бессимптомного носительства (по данным исследований, проведенных в странах с развитой системой скрининговых исследований) до тяжелых поражений костной тка-

ни, ХПН, панкреатитов, депрессий, явлений гиперкальциемического криза.

В настоящее время выделяют следующие **клинические формы** ПГПТ:

- а) костная:
  - остеопоротическая;
  - фиброзно-кистозный остеит;
  - педжетоидная;
- б) висцеропатическая:
  - почечная;
  - желудочно-кишечная;
  - нервно-психическая;
- в) смешанная.

Некоторые авторы настаивают на выделении более редких клинических вариантов: суставной, сердечно-сосудистой, миалгической, кожно-аллергической, ревматоидной форм. Отдельно рассматривают гиперкальциемический криз.

**В настоящее время диагноз ПГПТ более чем в 50 % случаев устанавливается при случайно выявленной гиперкальциемии.** Симптоматика ПГПТ в основном складывается из следующих синдромов:

- костного;
- почечного;
- нейромышечного;
- гастроинтестинального;
- сахарного диабета.

В начальном периоде болезни, при атипичном или бессимптомном течении жалобы больных неспецифичны и очень разнообразны, что не позволяет предполагать диагноз ПГПТ лишь на этом основании. Как правило, пациенты, страдающие ПГПТ, предъявляют следующие жалобы:

- на общую слабость;
- недомогание;
- потерю аппетита;
- диспептические явления;
- полидипсию;
- полиурию (часто сопровождающуюся гипозостенурией);
- адинамию;
- неопределенные боли в мышцах и костях;
- психические расстройства, вплоть до депрессивных состояний и суицидальных попыток;
- ухудшение памяти.

В зависимости от клинической

формы преобладать будут жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата (мышечная слабость, боли в костях, нарушения походки), гастроэнтерологического (острые боли в эпигастрии, снижение аппетита, тошнота, иногда картина острого живота) либо урологического характера.

При бессимптомном или малосимптомном ПГПТ клинические и лабораторные признаки ПГПТ не склонны к прогрессированию и имеют незначительную динамику во времени.

Почечная симптоматика является наиболее частым проявлением ПГПТ (встречается в 40–50 % случаев), характеризуется развитием нефролитиаза, значительно реже – нефрокальциноза (последний обычно приводит к прогрессирующей почечной недостаточности).

Такие существенные изменения костной ткани, как фиброзно-кистозный остеит, гигантоклеточные опухоли, кисты и эпюлиды, обнаруживаются в 5–10 % случаев. В рамках костной формы выделяют остеопоротический вариант, фиброзно-кистозный остеит и педжетоидный вариант. Остеопоротический вариант характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и даже без таковой.

Гастроинтестинальная симптоматика выявляется у половины больных с ПГПТ. Больные предъявляют жалобы на анорексию, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10–15 % случаев, панкреатит – в 7–12 %, реже – панкреакультет и панкреакультетоз. Течение язвенной болезни при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной, сопровождающейся частыми обострениями, выраженным болевым синдромом.

В последнее время многие авторы уделяют особое внимание поражению сердечнососудистой системы при ПГПТ. Такие изменения, как АГ, аритмии, гипертрофия ЛЖ и в меньшей степени кальцификация миокарда, сердечных клапанов и коронарных артерий, наблюдаются даже у лиц с минимальным или бессимптомным течением ПГПТ.

**Гиперкальциемический криз** является тяжелым осложнением ПГПТ, возникающим на фоне переломов, инфекционных заболеваний, беременности, иммобилизации, приема всасывающихся антацидов (например, карбоната кальция). Он развивается внезапно, при этом возникают:

- тошнота;
- неукротимая рвота;
- жажда;
- острая боль в животе;
- боль в мышцах и суставах;
- высокая лихорадка;
- судороги;
- спутанность сознания, ступор, кома.

Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60%.

Некоторые авторы обращали особое внимание на особенности течения ПГПТ у женщин в постменопаузе. Выраженность остеопороза значительно выше у женщин, больных ПГПТ, в ранний постменопаузальный период по сравнению с аналогичной группой без ПГПТ.

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

Диагностика ПГПТ начинается прежде всего с определения уровня кальция в крови. В норме содержание общего кальция находится в пределах 2,5–2,85 ммоль/л. При определении общего кальция нельзя забывать о зависимости этого показателя от концентрации общего белка и альбумина. Причиной выявления нормокальциемии при ПГПТ также может быть недостаточная чувствительность методов лабораторного определения кальция в крови, особенно в случае относительно небольшой массы аденомы ОЩЖ, почечной недостаточности, нарушения всасывания кальция в кишечнике, недостаточности вита-



мина D, ранней стадии ПГПТ.

В отличие от общего кальция **уровень ионизированного кальция** меньше подвержен влияниям половых и возрастных факторов. При нормокальциемии, обусловленной гипопроотеинемией, повышение уровня ионизированного кальция будет достоверно свидетельствовать о ПГПТ.

Из общедоступных и информативных лабораторных тестов необходимо отметить определение уровня **фосфора и активности общей ЩФ** в крови. Для ПГПТ характерны гипофосфатемия и повышение активности ЩФ в 1,5-6 раз.

К непосредственным показателям, свидетельствующим о гиперфункции ОЩЖ, относится **определение ПТГ** в крови. ПТГ определяется в плазме крови в виде нескольких фракций: большая часть – около 80 % – представлена биологически инертным иммуногенным С-терминальным фрагментом, 10-15% – интактным ПТГ, 5% – N-терминальным фрагментом. Достоверно важное диагностическое значение имеет прежде всего выявление интактной молекулы ПТГ, чувствительность методов определения которой у больных с аденомой ОЩЖ приближается к 100%. Наиболее высокая диагностическая чувствительность характерна для иммунорадиометрического или иммуноферментного метода оценки ПТГ – 95,9 и 97% соответственно. Также предлагается применять высокочувствительный (более 90%) иммунохемилюминиметрический метод. **В большинстве случаев для постановки диагноза ПГПТ достаточно одновременного определения ПТГ и ионизированного кальция.**

В анализах мочи при ПГПТ, как правило, выявляется гипер- или нормокальциурия, гиперфосфатурия, повышение экскреции гидроксипролина и повышение уровня цАМФ. Однако подобные изменения наблюдаются не во всех случаях.

Значительно повышены при манифестных формах ПГПТ уровни остеокальцина, N- и Стелопептидов,

пиридинолина и дезоксипиридинолина, свидетельствующие о высокой скорости костного обмена.

Для выявления костных нарушений при ПГПТ основными методами являются рентгенография различных областей скелета и рентгеновская остеоденситометрия, необходимая для количественной диагностики ранних потерь массы кости и мониторинга минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в процессе лечения и реабилитации пациентов с ПГПТ.

Выраженные различия в плотности кортикальной и губчатой костной ткани, превышающие 20%, являются характерной чертой ПГПТ и не встречаются при остеопорозе другого генеза. МПКТ при ПГПТ, как правило, снижена в дистальных отделах лучевой кости, проксимальных отделах бедренной кости. Значительно меньшее ее снижение наблюдается в поясничных отделах позвоночника.

ПГПТ характеризуется определенной рентгенологической семиотикой. Потери костной массы в периферическом отделе скелета сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет определяющую роль при ПГПТ. Результатом этого процесса является расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя. **Наиболее общим рентгенологическим признаком является диффузная остеопения, чаще встречающаяся в трубчатых костях – в 65-70% случаев и значительно реже в костях позвоночника – в 10-20%.** При тяжелой форме ПГПТ может выявляться субпериостальная резорбция, особенно характерная для фаланг пальцев кисти, и акроостеолит концевых фаланг (особенно средних и концевых). Другим характерным признаком может быть появление в длинных костях участков просветления, называемых литическими полями или кистами. Кисты в костях таза, сливаясь, могут образовывать рисунок крупнопузырчатой мыльной пены (как правило, в выраженных

поздних стадиях ГПТ).

В тяжелых случаях развиваются деформация скелета, утиная походка, патологические переломы костей. Происходит расшатывание и выпадение зубов, деформация костей грудной клетки, позвоночника, возникают корешковые расстройства, приводящие к появлению симптомов натяжения, параличам мышц тазового пояса, нижних конечностей, парестезиям.

Для предоперационной **топической диагностики** заболеваний ОЩЖ используется множество современных методов, которые условно можно разделить на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивным методам относятся УЗИ, сцинтиграфия, КТ, МРТ. Все эти методы имеют как свои преимущества, так и недостатки. Использование того или иного метода зависит от ситуации: характера патологического процесса (аденома, множественная аденома, гиперплазия ОЩЖ), особенностей локализации измененных ОЩЖ, первичной операции или рецидива ПГПТ.

Чувствительность УЗИ составляет от 34 до 95%, специфичность достигает 99%. Результаты исследования в значительной степени зависят от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике, массы ОЩЖ (при массе железы менее 500 мг чувствительность существенно снижается – до 30%). Метод неинформативен при атипичной локализации ОЩЖ – за грудиной, в позадипищеводном пространстве.

Сцинтиграфия обычно выполняется с таллием  $^{201}\text{Tl}$  или технеция пертехнетатом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , которые накапливаются как в щитовидной железе, так и в увеличенных ОЩЖ. Одним из последних методов является сцинтиграфия с использованием технетрила  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi scintigraphy) – комплекса  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и метоксиизобутилизонитрила. По сравнению с  $\text{Tl201}$  сцинтиграфия с технетрилом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  характеризуется значительно меньшей лучевой нагрузкой и большей доступностью, чувствительность метода достигает 91 %. К настоящему времени сцинтиграфия с технетрилом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  явля-

ется эффективным методом предоперационной локализации аденом с массой более 1 г, локализованных в типичных и атипичных местах.

Чувствительность метода КТ составляет от 34 до 87 % (в зависимости от размеров и локализации ОЩЖ). Недостатками метода являются нагрузка в виде ионизирующей радиации, использование контрастных материалов, хирургические зажимы и другие артефакты, имитирующие ОЩЖ.

Некоторые авторы считают МРТ одним из наиболее эффективных методов визуализации ОЩЖ. Но в связи с высокой стоимостью и длительностью времени, затрачиваемого для получения изображения, он не применяется достаточно широко. Существует мнение, что ОЩЖ, расположенные в тканях щитовидной железы, значительно труднее дифференцировать при МРТ, чем при помощи УЗИ, но, ориентируясь на последние данные, можно сказать, что МРТ является достаточно чувствительным методом (50-90%).

К инвазивным методам диагностики относятся пункция ОЩЖ под контролем УЗИ, селективная ангиография, флебография, лимфо-

графия, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением уровня ПТГ, а также различные интраоперационные методы: введение красителей, определение плотности удаленной ткани. Инвазивные методы используются в случае рецидива ПГПТ или после неудачной ревизии ОЩЖ при сохранении признаков ПГПТ.

#### **Дифференциальная диагностика**

В связи с тем что основным проявлением ПГПТ является гиперкальциемия, дифференциальную диагностику проводят с другими состояниями, сопровождающимися гиперкальциемией (табл. 1). Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются ПГПТ и злокачественные новообразования. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях может быть связана с продукцией опухоли ПТГ-подобного гормона, называемого ПТГ-подобным (или родственным) пептидом (ПТГрП). Дифференциальная диагностика ПГПТ с вторичным и третичным ГПТ представлена в табл. 2. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики болезней костей при ПГПТ представлен на рис. 1.

#### **Лечение**

В настоящее время выделяют хирургические и терапевтические подходы к лечению ПГПТ. Методом выбора является хирургическое удаление патологически измененных ОЩЖ. Эффективность метода составляет 95-98%.

В качестве альтернативы хирургическому лечению предлагалось консервативное разрушение ОЩЖ следующими методами: введением рентгеноконтрастного вещества в артерию, снабжающую кровью ОЩЖ, через ангиографический катетер либо под контролем УЗИ непосредственно в паренхиму ОЩЖ; чрескожной абляцией этанолом. Данные методики не получили широкого распространения из-за высокой частоты осложнений, в частности, из-за невозможности точной дозировки этанола и его выхода в окружающие ткани с формированием паралича голосовой связки, фиброзом вокруг ОЩЖ и достаточно низкой по сравнению с общепринятыми методиками эффективности (66-86 %).

До сих пор обсуждается вопрос о том, всем ли пациентам с диагностированным ПГПТ необходима

Таблица 1. Патологические состояния, характеризующиеся гиперкальциемией

Состояния, сопровождающиеся развитием гиперкальциемии	Причины состояний, сопровождающихся развитием гиперкальциемии
Первичное поражение околощитовидных желез	Первичный гиперпаратиреоз (аденома, рак или гиперплазия парашитовидных желез) Гиперпаратиреоз в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии
Злокачественные новообразования	Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости Псевдогиперпаратиреоз при эктопической секреции ПТГ опухолью Гематологические злокачественные процессы (миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз)
Почечная недостаточность	Адинамическая костная болезнь Третичный гиперпаратиреоз
Заболевания эндокринной системы	Тиреотоксикоз Акромегалия Феохромоцитомы Хроническая надпочечниковая недостаточность
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	–
Медикаментозные гиперкальциемии	Передозировка витаминов D и A Препараты лития Тиазидовые диуретики Молочно-щелочной синдром
Имобилизация	Переломы костей Соматические заболевания, приковывающие больного к постели на длительный срок

Таблица 2. Концентрация ПТГ, кальция и фосфора при различных формах гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз	ПТГ	Кальций	Фосфор
Первичный	↑Н	↑	↓
Вторичный	↑↑	↓Н	↑Н↓
Третичный	↑↑↑	↑	↑Н

Примечания: ↓ – сниженная концентрация; Н – нормальный показатель; ↑ – повышенное содержание; ↑↑ – значительное повышение; ↑↑↑ – резкое повышение (в 10-20 раз).

операция. Остаются спорными показания к удалению ОЩЖ.

В Европе и США выработаны строгие показания для хирургического лечения ПГПТ, так как примерно у 50-60% пациентов с ПГПТ в развитых странах наблюдается мягкое течение этого заболевания. Хирургическое лечение проводится пациентам, у которых имеется соответствие одному и более из указанных критериев:

- уровень общего кальция в крови более 3 ммоль/л;
- экскреция кальция с мочой за сутки более 400 мг;
- наличие нефролитиаза, фиброзного остеита, рециди-

вирующей язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и других висцеральных проявлений ПГПТ;

- снижение МПКТ кортикальных костей более чем на 2 SD по Z-критерию;
- уменьшение клиренса креатинина при отсутствии других причин, кроме ПГПТ;
- возраст менее 50 лет.

Несмотря на безусловное преобладание (95-98 %) одностороннего поражения ОЩЖ и некоторые преимущества одностороннего доступа (снижение частоты послеоперационных осложнений, относительное уменьшение времени

операции), большинство исследователей склоняются к обязательной двусторонней ревизии ОЩЖ, так как существует риск пропустить двусторонние или множественные аденомы, гиперплазию и тем самым подвергнуть пациента повторной операции по поводу персистирующего или рецидивирующего ПГПТ.

В случае постановки диагноза ПГПТ во время беременности паратиреоидэктомия допустима во II триместре беременности.

К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям относятся:

- повреждение возвратного гортанного нерва;

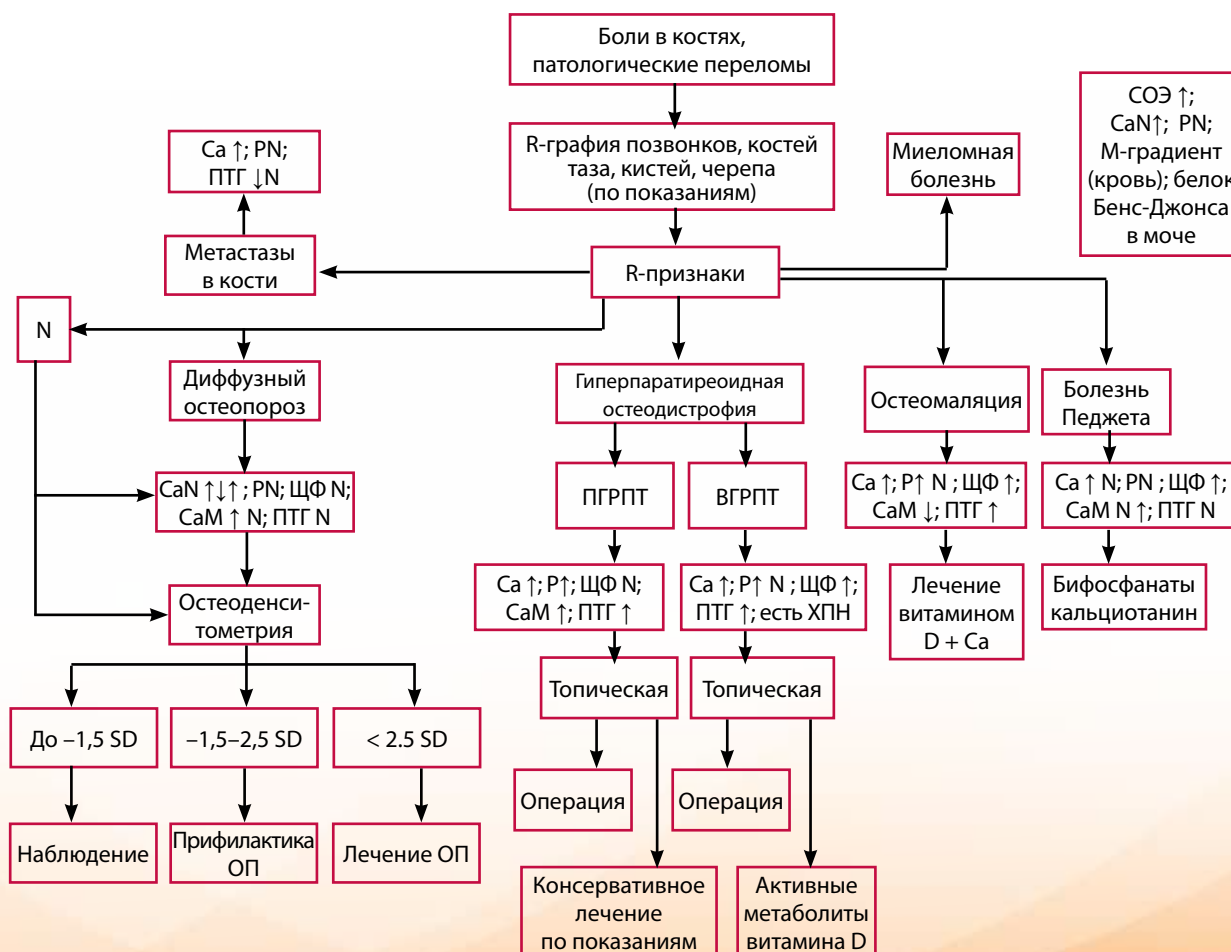


Рисунок 1. Схема алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики костной формы первичного гиперпаратиреоза с другими остеопатиями



- транзиторная или стойкая гипокальциемия;
- гипомagneмия (очень редко);
- «синдром голодных костей» (может развиваться у больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией).

### Консервативное лечение

Медикаментозное лечение, как правило, назначается после безуспешной операции, при противопоказаниях к оперативному вмешательству. Также оно может проводиться больным старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальной или незначительно сниженной костной массой и не существенно нарушенной функцией почек, кроме того – в случае решительного отказа пациента от операции.

При медикаментозном лечении применяются фосфаты, которые могут устранить гиперкальциемию и предупредить образование почечных камней из оксалата кальция и гидроксипатита. Это лечение противопоказано при почечной недостаточности, концентрации общего кальция в сыворотке больше 3 ммоль/л, дегидратации. Использование фосфатов нередко повышает уровень ПТГ и может способствовать образованию камней из фосфата кальция. В Украине фосфаты для коррекции гиперпаратиреоза не применяются.

Эстрогены в сочетании с гестагенами или в качестве монотерапии применяются у женщин с мягкой формой ПГПТ в ранней постменопаузе.

**Бифосфонаты** подавляют резорбцию кости. Так, однократное внутривенное введение памидроновой кислоты позволяет нормализовать уровень кальция на срок до нескольких недель у 80-100% больных. Бифосфонаты (алендроновая кислота внутрь натошак 10 мг 1 р/сут или 70 мг 1 р/нед или памидроновая кислота в/в 60 мг 1 раз в 4-6 нед.) применяются длительно, в течение 2-5 лет, под контролем МПКТ 1 раз в год, биохимических показателей (кальция, фосфора, активности ЩФ, креатинина) 1 раз в

3 месяца. Бифосфонаты не снижают уровень ПТГ, но препятствуют прогрессированию остеопороза и возникновению новых переломов костей.

Относительно недавно в схему медикаментозного лечения ГПТ был введен новый класс лекарственных средств – так называемые кальцимиметики, которые существенно подавляют уровень ПТГ у лиц с первичным и вторичным ГПТ. На поверхности главных клеток ОЩЖ находятся кальций-чувствительные рецепторы, являющиеся основным регулятором секреции ПТГ. Кальцимиметики прямо подавляют уровень ПТГ, увеличивая чувствительность кальцийсенсорного рецептора к внеклеточному кальцию. Проведенные плацебоконтролируемые исследования цинакальцета в дозе от 30 до 180 мг ежедневно на 1000 пациентов с вторичным ГПТ, получающих лечение гемодиализом, и на 10 больных с карциномой ОЩЖ показали существенное снижение уровня ПТГ и кальция в крови. Этот класс лекарственных средств пока не зарегистрирован в Украине для клинического применения.

### Оценка эффективности лечения

**После хирургического лечения.** Исчезновение или уменьшение болей в костях в течение 3-6 месяцев, прирост МПКТ через 6-12 месяцев на 3-20% от исходного уровня, отсутствие рецидивов язвенной болезни и нефролитиаза. Нормализация уровня кальция, ПТГ происходит непосредственно после хирургического лечения, нормализация содержания фосфора и активности ЩФ – в течение 6 месяцев после операции. У 70% пациентов с манифестными формами ПГПТ после удаления параададеном наблюдается гипокальциемия, требующая приема кальция и витамина D, что косвенно служит признаком радикальности проведенной операции.

**На фоне консервативного лечения мягких форм ПГПТ у лиц среднего возраста и пожилых.** Стабилизация уровня каль-

ция до 3 ммоль/л, активности ЩФ до 300 ЕД/л (при норме 0-270), стабилизация МПКТ (допускается снижение за год наблюдения на 3-4 % в различных отделах скелета), отсутствие новых нетравматических переломов костей.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям относятся повреждение возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия. Редко возникают послеоперационные кровотечения.

### Ошибки и необоснованные назначения

Основные ошибки в диагностике ПГПТ связаны с многообразием клинической картины и недостаточной доступностью методов определения уровня ионизированного кальция и фосфора в крови при рецидивирующей язвенной болезни, мочекаменной болезни, синдроме несахарного диабета. Достаточно часто у пожилых больных ПГПТ не диагностируется при наличии диффузного остеопороза, пациенты длительно лечатся по поводу последнего, необоснованно получая препараты кальция и витамина D. У пациентов с костной формой ПГПТ при наличии костных кист и эпюлидов ошибочно предполагают наличие костных опухолей, больных необоснованно подвергают хирургическому лечению.

### Прогноз

Большинство клинических симптомов ПГПТ после успешного оперативного вмешательства подвергается обратному развитию. После хирургического лечения ПГПТ, т.е. после устранения гиперпродукции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей. Так, уровень кальция в крови возвращается к норме через несколько часов (максимум через несколько дней) после операции. После адекватно проведенного хирургического лечения в большинстве случаев в течение 6-12 месяцев (и более) имеет место

гипокальциемия, требующая применения витамина D или его активных метаболитов и препаратов кальция. Гипофосфатемия и высокая активность ЩФ нормализуются в течение 6-8 месяцев. У 90% пациентов, имевших нефролитиаз, камнеобразование прекращается. Значительное улучшение наблюдается со стороны костной системы. В течение года после ликвидации ПГПТ наблюдается значительное увеличение МПКТ (на 14-25%), у трети больных эти показатели нормализуются, а остальные пациенты из разряда больных, имеющих остеопороз, переходят в категорию лиц с остеопенией. Трудоспособность восстанавливается, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к ХПН.

### **Вторичный гиперпаратиреоз**

#### **Эпидемиология**

По данным разных авторов, частота вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) среди пациентов с ХПН, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, составляет от 45 до 70%.

#### **Этиология**

ВГПТ характеризуется избыточной секрецией ПТГ в ответ на гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкий уровень кальцитриола. Все это имеет место при ХПН, которая является наиболее частой причиной ВГПТ. Другие, более редкие причины ВГПТ – мальабсорбция пищевого кальция при патологии ЖКТ, дефицит витамина D или нарушения его метаболизма, высокая экскреция кальция почками.

#### **Патогенез**

Уменьшение массы действующих нефронов при ХПН ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся снижением ионов кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ ОЩЖ. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальциевые рецепторы, представленные в ОЩЖ, количество и чувствительность которых умень-

шается. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Дефицит кальцитриола уменьшает всасывание кальция в кишечнике, ведет к гипокальциемии и развитию остеомалации. Гипокальциемия дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости. Длительная стимуляция ПТГ приводит к гиперплазии ОЩЖ.

#### **Клинические признаки и симптомы**

#### **Вторичный гиперпаратиреоз Формы почечных остео- дистрофий, связанных с развитием ВГПТ:**

- а) Фиброзный остеоит:
  - длительно бессимптомно;
  - боли в костях;
  - кожный зуд;
  - миопатия;
  - диффузная кальцификация;
  - кальцифилаксия;
  - анемия;
  - переломы костей;
  - костные деформации;
  - уровень ПТГ > 500 нг/мл;
  - высокая активность ЩФ;
  - гиперфосфатемия
- б) Остеомалация (при ХПН, гемодиализе):
  - нарушения минерализации;
  - резко замедлено ремоделирование костной ткани;
  - интенсивные оссалгии;
  - частые патологические переломы;
  - поражение ЦНС (вплоть до диализной деменции и угнетения кроветворения).

#### **Третичный гиперпаратиреоз:**

- протекает как выраженная форма ВГПТ.

#### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

#### **Определение в крови уровня**

#### **фосфора, ионизированного кальция, ЩФ, ПТГ:**

а) Определение показателей костного метаболизма:

- маркеры костного образования: остеокальцин, ЩФ;
- маркеры костной резорбции.

б) Методы выявления костных нарушений:

- остеоденситометрия (рентгеновская абсорбциометрия с измерением МПКТ в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья);
- рентгенологическое обследование.

в) Визуализация ОЩЖ:

- УЗИ;
- КТ;
- МРТ;
- радионуклидные методы.

г) Золотой стандарт диагностики почечных остео-дистрофий:

- костная биопсия с морфометрией, тетрациклиновым тестом и окраской на алюминий.

д) Переход ВГПТ в ТГПТ:

- спонтанная смена гипонормокальциемии на гиперкальциемию;
- содержание ПТГ в крови превышает норму в 10-20 раз.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- первичный ГПТ;
- вторичный ГПТ;
- третичный ГПТ.

#### **Клинические рекомендации**

#### **Вторичный гиперпаратиреоз:**

- ограничение потребления фосфора с пищей;
- препараты кальция;
- связывающие фосфат антациды;
- активные метаболиты витамина D;
- кальцимитетики;
- лекарственные средства, связывающие фосфаты.

При неэффективности консервативной терапии:

- хирургическая ПТЭ;
- нехирургическая ПТЭ (чрескожные инъекции кальцитриола/этанол в гиперплазированные ОЩЖ под

контролем УЗИ).

### Третичный гиперпаратиреоз:

- хирургическая ПТЭ.

### Клинические признаки и симптомы

Основными формами почечных остеодистрофий, связанных с развитием ВГПТ, являются фиброзный остит и остеомалация.

**Фиброзный остит.** Заболевание длительное время протекает бессимптомно. С прогрессированием заболевания могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцификация, кальцифилаксия, при тяжелом гиперпаратиреозе усугубляется анемия, обусловленная фиброзом костного мозга, возникают переломы костей, костные деформации. Характерны высокий уровень ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность ЩФ, гиперфосфатемия.

**Остеомалация** характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительное время находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомалации проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия, который попадает туда при приеме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с не очищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. Алюминиевый генез остеомалации в настоящее время встречается редко. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением ЦНС – от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции и угнетения кроветворения.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

#### Определение в крови уровня

**фосфора, общего и ионизированного кальция, ЩФ, ПТГ.** Исследования позволяют оценить тяжесть нарушений фосфорно-кальциевого обмена, их направленность, являются обязательными для выбора лечебной тактики и контроля терапии. При ВГПТ наблюдается умеренная гипокальциемия или нормальный уровень общего кальция. Учитывая возможность гипопроteinемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях, приводящих к ВГПТ (ХПН, синдром мальабсорбции и др.), целесообразно исследовать и уровень ионизированного кальция. Содержание фосфора в крови при ВГПТ, обусловленном ХПН, чаще повышено. При ВГПТ, вызванном патологией ЖКТ, уровень фосфора в крови нормальный или пониженный.

Важным показателем компенсации фосфорно-кальциевого обмена и прогноза ВГПТ является произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора, которое в норме должно быть ниже 4,5 ммоль/л.

Наиболее информативным для прогноза тяжести ВГПТ является определение ПТГ и ЩФ, а также произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора в крови.

#### Определение показателей костного метаболизма:

- **маркеры костного образования** (остеокальцин, ЩФ и ее костный изофермент, пропептид коллагена I типа) всегда повышены при терминальной ХПН. Наиболее информативным маркером, пригодным для оценки динамики костных изменений, является костная ЩФ;
- **маркеры костной резорбции**, определяемые в крови, – кислая тартратрезистентная фосфатаза, карбокси- и аминотерминальный телопептиды коллагена I типа – определяются в значительно повышенных концентрациях у пациентов с терминальной стадией ХПН. Их исследова-

ние пока имеет лишь теоретическое значение.

#### Методы, выявляющие костные нарушения:

- **остеоденситометрия** выявляет снижение костной плотности при потерях массы кости 3-5%, является ранним диагностическим тестом. Наиболее информативна двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с измерением МПКТ в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья, т.е. в участках скелета с преобладанием кортикальной костной ткани;
- **рентгенологическое обследование** – рентгенография кистей, костей таза, позвонков, трубчатых костей – позволяет выявить признаки ГПТ, остеопороза или остеомалации и таким образом помогает при дифференциальной диагностике почечных остеодистрофий в стадии клинических проявлений.

**Визуализация ОЩЖ** при подозрении на их гиперплазию или третичный гиперпаратиреоз проводится с помощью УЗИ, КТ, МРТ, радионуклидных методов.

Поскольку выполнение инвазивного исследования затруднительно, в диагностике нарушений костного обмена радиоиммунным методом определяют **костную фракцию ЩФ**. При ее значении >27 ЕД/л прогностическая ценность повышения ПТГ более чем 260 пг/мл в диагностике высокообменной костной патологии (характерной для ВГПТ) возрастает с 84 до 94%.

#### Цель лечения:

- предотвращение или замедление развития костных осложнений ВГПТ;
- предотвращение или замедление развития сосудистых осложнений ВГПТ;
- достижение нормального (при патологии ЖКТ) или оптимального (при ХПН) уровня ПТГ;



- нормализация содержания кальция и фосфора в крови, произведения концентраций кальция и фосфора до 4,5.

#### **Терапия гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности**

Одной из важных задач является профилактика и лечение гиперфосфатемии.

**Ограничение потребления фосфора с пищей.** К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся молоко и его производные, бобы, соя, фасоль, соевые продукты, сухой горох, чечевица, овощные смеси, белковые продукты, яйца, печень, ливер, лососевые рыбы, сардины, тунец, хлебные и крупяные изделия (кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли, хлеб с отрубями), некоторые напитки (пиво, кола, кофе), шоколад, орехи.

Кроме того, снижению уровня фосфора в крови способствует прием карбоната кальция: внутрь во время или после еды, запивая 200 мл воды, 500-1000 мг 3 р/сут, затем 1250-2500 мг 3 р/сут, длительно. Дозу можно увеличивать каждые 2-4 недели под контролем уровня фосфора до оптимальной дозы – 4 г/сут (максимальная доза – 6 г/сут). Не следует применять цитрат кальция и другие лекарственные средства, в состав которых входит цитрат, т.к. они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике.

Новое лекарственное средство, связывающее фосфаты, – севеламер. Его механизм действия заключается в связывании фосфатов в ЖКТ. За счет этого снижается содержание фосфора в крови пациентов с ХПН, находящихся на лечении гемодиализом. Кроме того, севеламер снижает уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности.

Возможно назначение связывающих фосфат **антацидов** (в настоящее время применяются редко) при выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других лекарственных средств сроком на 1 месяц.

В процессе терапии следует из-

бегать развития гипофосфатемии.

Активные метаболиты витамина D показаны:

- при гипокальциемии;
- ВГПТ;
- остеомалации;
- ХПН у детей;
- ХПН и противосудорожной терапии;
- проксимальной миопатии.

Дозы активных метаболитов витамина D зависят от тяжести ВГПТ, возникновения побочных эффектов и подбираются индивидуально. Применяют как альфакальцидол, так и кальцитриол. Различают следующие режимы введения: ежедневный (постоянный), интермиттирующий, пульс-терапию – недельная доза лекарственного средства вводится 1-2 р/нед. Пульс-терапия может осуществляться с помощью как пероральных форм, так и лекарственных средств для внутривенного введения. По данным разных авторов, постоянная и интермиттирующая схемы лечения одинаково эффективны для снижения уровня ПТГ. Внутривенная пульс-терапия наиболее эффективна при тяжелых формах ВГПТ и уровне ПТГ более 600 нг/мл.

Эффективные недельные дозы для достижения оптимального уровня ПТГ зависят от исходного уровня ПТГ и составляют при ПТГ от 260 до 400 пг/мл 1,5 мкг альфакальцидола, при ПТГ от 400 до 800 пг/мл – 2,5 мкг/нед, при повышении ПТГ более 800 пг/мл – до 4 мкг/нед.

В начале терапии альфакальцидом или кальцитриолом и при подборе дозы необходимо контролировать уровень общего и ионизированного кальция и фосфора плазмы каждые 2 недели, ПТГ – 1 раз в 3 месяца. Подбор дозы обычно занимает 4-8 недель, в течение которых отмечают тенденцию к повышению уровня кальция в плазме.

При возникновении умеренной гиперкальциемии следует снизить дозу активных метаболитов витамина D в 2 раза, при выраженной гиперкальциемии – временно от-

менить. В процессе лечения мониторинг уровня кальция, фосфора, ЩФ в плазме проводят 1 раз в месяц, ПТГ – 1 раз в 6 месяцев.

**Кальцимитетики** – модуляторы кальцийчувствительных рецепторов – эффективно снижают уровень ПТГ при незначительных изменениях уровня кальция и фосфора. В экспериментах на животных было показано, что кальцимитетики через кальциевые рецепторы на клетках кости вызывают обратное развитие фиброзного остеоита. Проведенные плацебо-контролируемые исследования цинакальцета в дозе от 30 до 180 мг ежедневно на 1000 пациентов с ВГПТ, получающих лечение гемодиализом, показали существенное снижение уровня ПТГ и кальция в крови.

#### **Хирургическое лечение**

При неэффективности консервативной терапии ВГПТ применяется как **хирургическая**, так и **нехирургическая паратиреоидэктомия** (ПТЭ). К нехирургической ПТЭ относят чрескожные инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазированные ОЩЖ под контролем УЗИ.

При ВГПТ с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией ОЩЖ хирургическое вмешательство показано в следующих случаях:

- постоянно повышенный уровень кальция в крови (переход вторичного ГПТ в третичный);
- увеличение произведения концентрации кальция на концентрацию фосфора в сыворотке крови до 6-6,9 ммоль/л или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфата;
- прогрессирующее поражение скелета, вызванное ВГПТ;
- постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд;
- кальцифилаксия.

### Оценка эффективности лечения

- оптимальный уровень ПТГ в зависимости от стадии ХПН:
  - а) при снижении СКФ от 50 до 20 мл/мин – повышается в 1-1,5 раза от верхней границы нормы;
  - б) при снижении СКФ <20 мл/мин — повышается в 1,5-2 раза;
  - в) при проведении гемодиализа или перитонеального диализа – повышается в 2-3 раза;
- нормализация уровней кальция, фосфора в крови и производство концентрации кальция на концентрацию фосфора в пределах 4-5;
- ликвидация зуда, уменьшение мышечной слабости;
- стабилизация МПКТ по данным денситометрии и отсутствие новых патологических переломов костей.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

**Побочные проявления терапии солями кальция:** запоры, обострение мочекаменной болезни, редко – гиперкальциемия.

**Побочные проявления терапии препаратами витамина D:** гиперкальциемия, повышение уровня мочевины или креатинина, расстройства стула, тошнота, сонливость.

**Побочные эффекты применения севеламера:** вздутие живота, запоры, боли в животе, тошнота, аллергические реакции.

### Ошибки и необоснованные назначения

ВГПТ может начинаться на достаточно ранних, додиализных стадиях развития ХПН, уже при снижении клиренса креатинина (скорости клубочковой фильтрации) ниже 60 мл/мин; это недооценивается многими интернистами, в связи с чем вовремя не назначается профилактическое лечение активными метаболитами витамина D.

Выявление только гиперплазии ОЩЖ при умеренно повышенных значениях ПТГ, которые могут регулироваться терапией активными метаболитами вита-

мина D, не является показанием к ПТЭ.

Недопустимо назначение **активных метаболитов витамина D** (альфакальцидола и кальцитриола) при гиперфосфатемии и гиперкальциемии. Производство кальция на фосфор не должно превышать 6 ммоль/л, иначе резко возрастает риск метастатической кальцификации.

### Прогноз

Прогноз ВГПТ зависит от течения, длительности и адекватности терапии основного заболевания. Своевременно начатое и адекватное лечение ВГПТ с хорошо организованным мониторингом позволяет улучшить качество жизни пациентов и предотвратить развитие переломов костей.

Прогноз после ПТЭ благоприятный: исчезают боли в костях, зуд, улучшается трофика кожи в местах ишемических некрозов вследствие кальцифилаксии. Осложнения: гипокальциемия, требующая постоянного назначения препаратов кальция, альфакальцидола или кальцитриола; редко – послеоперационное кровотечение, повреждение возвратного нерва, инфекция. Частота рецидивов ВГПТ после ПТЭ колеблется от 15 до 40%, т.к. с помощью операции не устраняется основная причина заболевания и при оставлении даже небольшого объема паратиреоидной ткани возможно повторное развитие гиперплазии ОЩЖ.

### Третичный гиперпаратиреоз

#### Этиология и патогенез

Спонтанная смена низкого или нормального уровня кальция на гиперкальциемию при ВГПТ указывает на переход вторичного ГРПТ в третичный. При третичном ГПТ (ТГПТ) содержание ПТГ в крови превышает нормальное в 10-20 раз.

Изредка у пациентов с ВГПТ, имевших гипокальциемию на фоне ХПН, наблюдается гиперкальциемия, возникающая после трансплантации почки. Хорошо

функционирующая новая почка нормализует концентрацию фосфора, что приводит к повышению уровня кальция. Кроме того, в ответ на повышение уровня ПТГ оставшимися гиперплазированными ОЩЖ и снижение уровня фосфора новая почка активно продуцирует кальцитриол. С течением времени, как правило, происходит инволюция гиперплазированных ОЩЖ. Этот процесс может занять месяцы, а иногда годы.

### Клинические признаки и симптомы

Клинически ТГПТ протекает как выраженная форма ВГПТ.

### Клинические рекомендации

Если повышенные уровни кальция и ПТГ не нормализуются, прогрессируют клинические признаки ВГПТ, а также ТГПТ развился на фоне ХПН, терапии перитонеальным диализом или гемодиализом, тогда единственным методом лечения является ПТЭ.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям относят повреждение возвратного гортанного нерва, транзиторную или стойкую кальциемию. Редко возникают послеоперационные кровотечения.

### Ошибки и необоснованные назначения

Отсутствие тщательного поиска при клинко-лабораторных признаках ТГПТ аденомы или гиперплазии ОЩЖ не позволяет своевременно и адекватно провести необходимую при этом состоянии ПТЭ.

Продолжение терапии активными метаболитами витамина D при стойкой тенденции к гиперкальциемии и гиперфосфатемии (не отслеживается переход ВГПТ в ТГПТ).

### Прогноз

Благоприятный при своевременно проведенной ПТЭ.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации», 6 (450) 2013

# VI Международный конгресс – 2013

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**30-31 октября г. Алматы  
1 ноября г. Шымкент**

**Ведущие ученые  
Казахстана,  
России, Украины**

### **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

### **Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор

**SANOFI** 

Генеральные информационные партнеры

Информационные партнеры

**Человек и Лекарство –**  
Научно-популярный  
тематический журнал **Казахстан**

**КАЗАХСТАНСКИЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
ВЕСТНИК**

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ  
**КМЖ**  
КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Издательство  
"Здравоохранение  
Казахстана"

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18  
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

[www.chil.kz](http://www.chil.kz)



# Апидра (инсулин глулизин) в терапии сахарного диабета 1 типа



Павлова М.Г.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

**В современном мире сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний, характеризующихся хроническим течением и требующих от пациентов ежедневного и пристального внимания к своему здоровью. В первую очередь это относится к больным, находящимся на инсулинотерапии, число которых неуклонно растет.**

Несмотря на внедрение в клиническую практику большого количества таблетированных сахароснижающих препаратов, заместительная инсулинотерапия по-прежнему остается одним из ведущих способов лечения. Она жизненно необходима для всех больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и примерно для 30-40% больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). При этом показания к инсулинотерапии при СД2 с каждым годом расширяются.

Многочисленные клинические исследования убедительно доказали, что терапевтической целью инсулинотерапии является достижение близких к нормальным уровней глюкозы крови на протяжении всего дня, во имя профилактики тяжелых сосудистых и органических осложнений, сохранения работоспособности, а в конечном счете и жизни. Каждому эндокринологу хорошо известны целевые показатели углеводного обмена у взрослых больных СД: уровень глюкозы натощак 5,0-6,0 ммоль/л, через 2 часа после еды 7,5-8,0 ммоль/л, перед сном 6,0-7,0 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – менее 7% [1].

Тем не менее, несмотря на значительные преимущества жесткого гликемического контроля и высо-

кое качество современных препаратов инсулина, достижение стойкой компенсации сахарного диабета (особенно СД1) нередко связано со значительными трудностями.

У здорового человека физиологическая секреция инсулина осуществляется непосредственно в воротную вену и далее в печень с постоянной скоростью около 1 Ед/ч и увеличивается в ответ на прандиальные подъемы гликемии или гипергликемию, вызванную выбросом контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую ситуацию. При этом нормогликемия обеспечивается как быстрой адекватной секрецией инсулина, так и его коротким периодом жизни. Прием содержащей углеводы пищи приводит к немедленной секреции инсулина (1-я фаза), максимум действия которого достигается в течение 10 мин. Затем следует 2-я фаза секреции с максимумом действия через 20 мин. Присутствие более высокой концентрации инсулина в портальной системе по сравнению с периферической циркуляцией обеспечивает активное депонирование глюкозы в печени, которая принимает участие в поддержании гомеостаза глюкозы, выделяя ее в

кровь из депо в перерывах между приемами пищи.

При СД введение даже человеческого генно-инженерного инсулина в режиме интенсифицированной инсулинотерапии не может полностью имитировать физиологическую пульсирующую секрецию эндогенного инсулина. Введенный экзогенно инсулин медленно абсорбируется из подкожного депо, поэтому его концентрация повышается медленно. А длительность действия препарата приводит к нефизиологично высокой концентрации инсулина в системном кровотоке на протяжении нескольких часов. В результате у пациентов наблюдается более выраженная, чем у здоровых, посталиментарная гипергликемия и, напротив – склонность к гипогликемическим реакциям между приемами пищи и ночью [2, 3].

В начале 1980-х гг. началась разработка аналогов инсулина, лишенных вышеперечисленных недостатков и обладающих либо ультракоротким, либо пролонгированным биологическим действием с постепенным и равномерным всасыванием из подкожного депо. Структурные изменения в молеку-

ле человеческого инсулина позволили создать препараты, фармакокинетические свойства которых при подкожном введении отличаются от таковых исходного препарата человеческого инсулина, что позволяет ближе подойти к воссозданию физиологического профиля секреции эндогенного инсулина. Например, инсулин гларгин (Лантус), аналог инсулина продленного действия, не имеет пика концентрации, максимально точно имитирует физиологическую базальную секрецию и значительно снижает риск развития гипогликемий (в первую очередь в ночное время).

Человеческий инсулин короткого действия (ИКД) и его аналоги имеют склонность к образованию фибрилл. Поэтому в препараты инсулина добавляют Zn и фенольный консервант, в присутствии которых образуются стабильные, не склонные к самоагрегации гексамеры. Поскольку всасываться в кровотоки могут только мономерные, скорость абсорбции и профиль действия препарата зависит от скорости диссоциации гексамеров. Аналоги инсулина лизпро и аспарт

состоят из менее стабильных гексамеров, поэтому скорость их диссоциации существенно превышает таковую у препаратов ИКД [4] (рис. 1).

Компанией Санофи-авентис разработан и успешно внедрен в клиническую практику новый ультракороткий аналог инсулина глутизин или Апидра (3B-Lys-29B-Glu-insulin). Замена аспарагина на лизин в 3-м положении В-цепи и лизина на глутамин в 29-м положении В-цепи молекулы инсулина человека привели к стабильности данного препарата в растворе в виде мономеров и димеров (рис. 2). Поэтому препарат не содержит Zn и быстро всасывается из подкожного жирового депо [5].

По сравнению с человеческим ИКД глутизин абсорбируется в 2 раза быстрее и имеет меньшую продолжительность действия. При этом снижение уровня глюкозы отмечается уже через 10-20 мин после его подкожного введения.

Фармакокинетика и фармакодинамика инсулина глутизин сходны с другими ультракороткими аналогами. Препарат начинает действовать практически сразу после

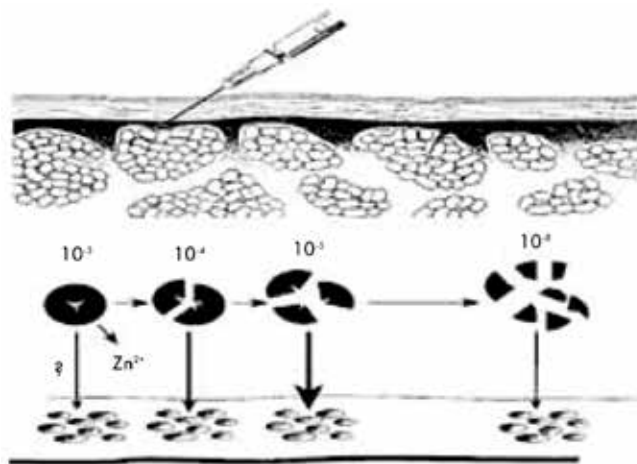


Рисунок 1. Физико-химические особенности препаратов инсулина

инъекции, что позволяет вводить его непосредственно перед, во время или сразу после еды. Это обеспечивает более гибкий подход к лечению больных сахарным диабетом и позволяет устранять некоторые ограничения, существенно улучшая качество жизни. В исследовании, проведенном у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, после подкожного введения инсулина глутизин в дозе 0,15 МЕ/кг  $T_{max}$  (время наступления максимальной концентрации) составляло 55 мин и  $C_{max}$  (максимальная плазменная концентрация) составляла  $82 \pm 1,3$  мЕд/мл по сравнению с  $T_{max}$ , составляющим 82 мин, и  $C_{max}$ , составляющей  $46 \pm 1,3$  мЕд/мл, для растворимого человеческого инсулина. Среднее время пребывания в системном кровотоке у инсулина глутизин было короче (98 мин), чем у обычного человеческого инсулина (161 мин) [6].

Биодоступность глутизина составляет примерно 70% и практически не зависит от места введения препарата (рис. 3). А митогенная и метаболическая активность не отличается от таковой у человеческого ИКД, что позволяет его безопасно и длительно использовать [7, 8].

Существенной проблемой является инсулинотерапия у пациентов с избыточным весом и ожирением, поскольку избыток висцерального жира замедляет скорость всасывания инсулина. Введение препарата Апидра в дозе 0,3 МЕ/кг в группе лиц без нарушения

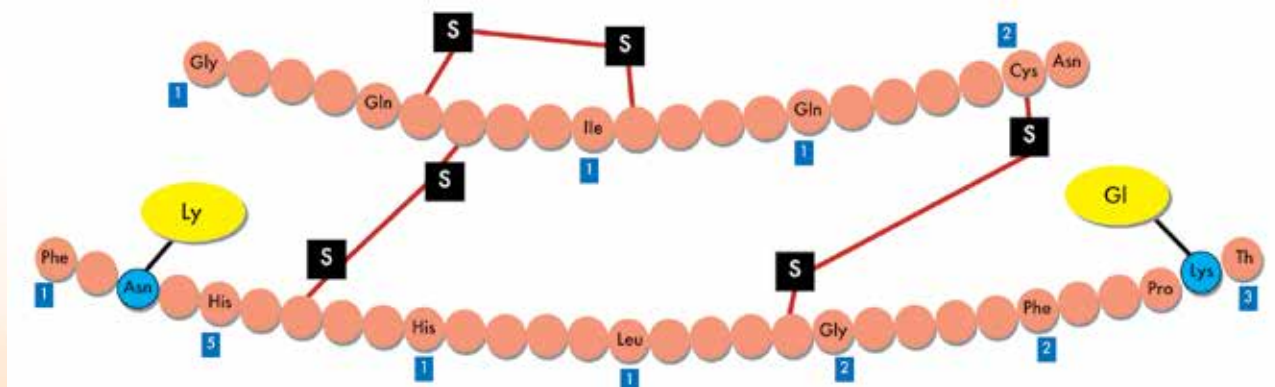


Рисунок 2. Структура инсулина глутизин

углеводного обмена с ИМТ от 30 до 40 кг/м<sup>2</sup> показало более быстрое начало его действия не только по сравнению с ИКД, но даже с инсулином лизпро [5].

Эффективность и безопасность инсулина глулизин у пациентов с СД1 подтверждена многочисленными клиническими исследованиями.

S.K. Garg и соавт. сравнили эффективность инсулина Апидра при введении перед едой (0-15 мин) или через 20 мин после начала приема пищи с ИКД, введенного за 30-40 мин до еды. В качестве базального инсулина использовался гларгин (Лантус). В исследование было включено 860 пациентов с СД1 старше 18 лет со средней продолжительностью заболевания 20 лет и ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>. Уровень HbA<sub>1c</sub> был сходным во всех группах и составлял в среднем 7,7%. Через 12 недель терапии у пациентов, получавших инсулин глулизин перед едой, отмечено более выраженное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> как по сравнению с больными на ИКД (0,26% vs 0,13%,  $p=0,02$ ), так и по сравнению с группой, вводившей глулизин после еды (0,26% vs 0,11%,  $p=0,006$ ) (рис. 4). 7-точечный гликемический профиль к окончанию исследования был сходным во всех группах, однако у пациентов, получавших инсулин Апидра перед едой, наблюдалось более значительное снижение постпранди-

альной гликемии, особенно после завтрака и после обеда. Не было выявлено достоверных различий между группами и в частоте возникновения гипогликемических состояний, в том числе тяжелых и ночных гипогликемий [9].

Существенной проблемой нередко является повышение массы тела на фоне компенсации углеводного обмена и увеличения дозы инсулина. Проведенное исследование убедительно показало отсутствие прибавки веса и даже его достоверное снижение в группе пациентов, получавших инсулин глулизин после еды (в среднем – 0,3 кг,  $p=0,03$ ). В то же время в двух других группах вес пациентов увеличился в среднем на 0,3 кг (рис. 5). По-видимому, это связано с более точным соответствием дозы инсулина количеству съеденной пищи при введении препарата после еды («по факту») и отсутствием у пациента желания съесть побольше для предупреждения гипогликемии, как это нередко происходит при введении инсулина перед едой.

Для воссоздания близкого к физиологическому профиля действия наиболее оптимальной считается комбинация ультракороткого аналога и беспикового пролонгированного аналога инсулина, например Апидра+Лантус. Эффективность интенсифицированной инсулинотерапии данными препаратами

показана в открытом неконтролируемом 6-месячном исследовании LADI с участием 687 пациентов с декомпенсированным СД1. Средний возраст больных составил 42,6±14,7 лет, ИМТ – 25,6±4,7 кг/м<sup>2</sup>, длительность диабета – 17,0±12,7 лет. Перевод на препараты исследования и коррекция инсулинотерапии проводились в условиях обычной клинической практики.

Через 6 месяцев лечения средний уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на 1,5% с 8,3±1,3% до 6,8±0,8%, гликемия натощак с 8,5±2,5 ммоль/л до 6,2±1,5 ммоль/л, а постпрандиальная гликемия с 9,7±2,7 ммоль/л до 7,5±1,6 ммоль/л. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов удалось достичь оптимальных или близких к оптимальным показателей гликемического контроля. При этом гипогликемические состояния отмечены только у 11 из 687 пациентов [10].

M. Dreuer и соавт. сравнили эффективность и безопасность инсулина глулизин и инсулина лизпро в комбинации с Лантусом у 672 пациентов с декомпенсированным СД1 (HbA<sub>1c</sub> 7,60±0,96% и 7,58±0,89% соответственно) [11]. Обе группы оказались идентичны как по уровню снижения гликированного гемоглобина, так и по показателям гликемии в течение суток и частоте развития гипогликемий.

Средние дозы Апидры и лизпро были сходны, в то время как

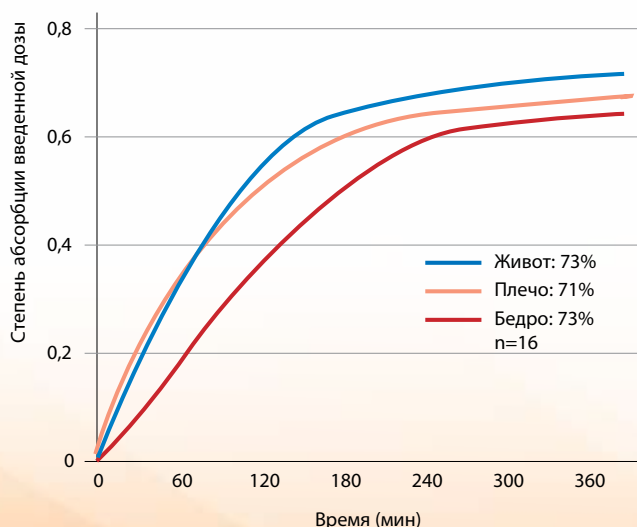


Рисунок 3. Биодоступность инсулина Апидра

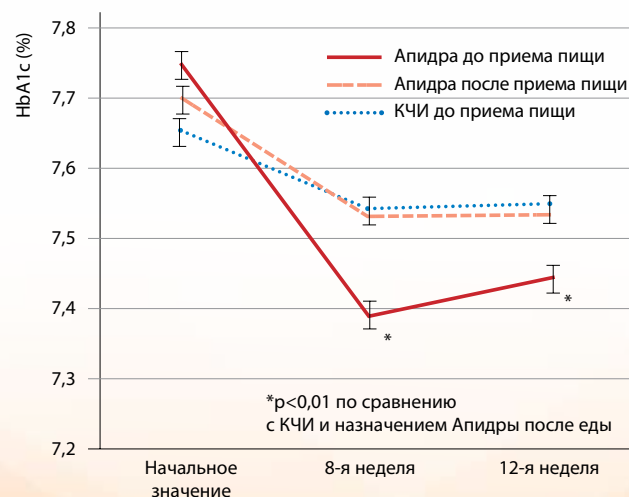
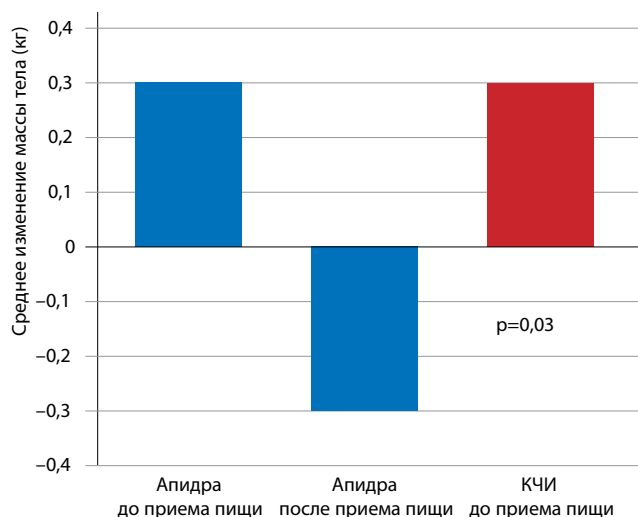
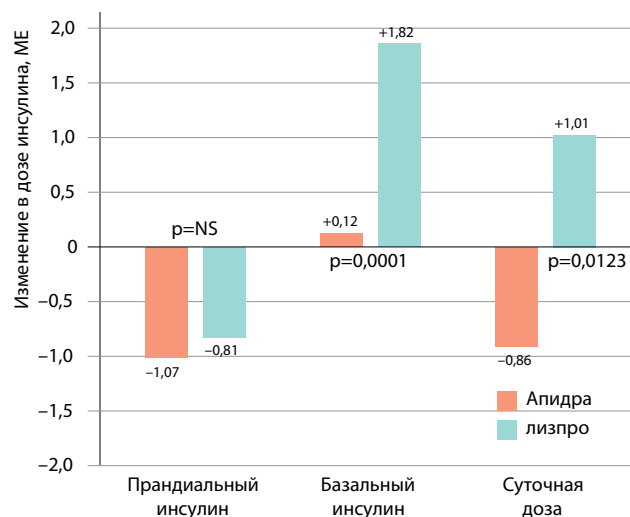


Рисунок 4. Эффективность инсулина Апидра при назначении до и после приема пищи по сравнению с человеческим ИКД перед едой





**Рисунок 5.** Динамика веса при назначении инсулина Апидра до и после еды по сравнению с человеческим ИКД



**Рисунок 6.** Потребность в базальном инсулине при назначении в качестве болюсного препарата инсулина Апидра и лизпро

доза Лантуса оказалась достоверно выше у пациентов, получавших лизпро, в результате чего и суточная доза инсулина в этой группе также была выше (рис. 6).

В настоящее время все большее число пациентов отдают предпочтение непрерывной инфузии инсулина с помощью дозатора (инсулиновой помпы). Такой режим терапии является наиболее физиологичным и позволяет в большинстве случаев добиться оптимальных показателей гликемии. Многие специалисты рекомендуют использовать в помпах ультракороткие аналоги инсулина, причем предпочтение отдается инсулину Аспарт в связи с менее выраженной кристаллизацией препарата внутри катетера и, соответственно, меньшим риском его окклюзии.

R.P. Hoogma и соавт. сравнили безопасность препаратов Апидра и Аспарт у 59 взрослых пациентов с СД1, находящихся на непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы не менее 6 месяцев до включения в исследование [12]. Частота гипогликемических состояний, в том числе тяжелых, была идентична в обеих группах. В то же время у пациентов, получавших Апидру, в 2 раза реже отмечались окклюзии катетера и эпизоды необъяснимой гипергликемии, что возможно свя-

зано с большей стабильностью препарата в растворе и отсутствием в его составе ионов цинка. Данное исследование показало, что новый аналог инсулина – Апидра может эффективно и безопасно использоваться не только у пациентов на базис-болюсной терапии, но и в инсулиновых дозаторах.

Российские диабетологи имеют собственный опыт использования препарата Апидра. В 2006 г. в 7 медицинских центрах Москвы и Санкт-Петербурга было проведено открытое, контролируемое, нерандомизированное 26-недельное исследование эффективности и безопасности инсулина глулизин у пациентов с СД1 [13]. В исследование было включено 142 пациента (72 женщины и 70 мужчин) в возрасте от 17 до 71 года со средней продолжительностью заболевания  $11,9 \pm 8,8$  лет. До включения в исследование все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии ИКД или аналогами (за исключением препарата исследования) в сочетании с НПХ инсулином или Лантусом. 55% больных имели поздние осложнения СД.

Инсулин Апидра вводился подкожно за 0-15 мин до еды. В качестве базального инсулина использовался Лантус – 1 инъекция в сутки. К 26-й неделе лечения отмечалось достоверное снижение уровня  $HbA_{1c}$

на 1,1% с 8,52 до 7,46% ( $p < 0,001$ ). Среднее значение гликемии натощак снизилось с 7,1 до 6,3 ммоль/л ( $p = 0,0005$ ), достоверно улучшились показатели постпрандиальной гликемии и гликемии в 3 часа ночи.

До перевода пациентов на новый аналог инсулина (4-недельный период скрининга) было зарегистрировано 20 эпизодов гипогликемий в различное время суток. После назначения инсулина Апидра частота гипогликемий значительно сократилась и к концу исследования составила всего 2 эпизода. При этом не отмечено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии.

Результаты приведенных исследований убедительно доказывают, что инсулин Апидра обладает высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с СД1, особенно при использовании интенсифицированной схемы инсулинотерапии в комбинации с Лантусом в качестве базального инсулина. Препарат имеет удовлетворительный профиль безопасности, хорошо переносится пациентами и может использоваться как в режиме болюсных инъекций, так и при непрерывной подкожной инфузии с помощью инсулиновой помпы.

Список литературы находится в редакции

# Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему



Молитвослова Н.А., Галстян Г.Р.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

**Взаимосвязь сахарного диабета (СД) с нарушениями костного метаболизма на сегодняшний день до конца не понята. В то время как СД 1 типа (СД1) характеризуется снижением показателей минеральной плотности костей (МПК), при СД 2 типа (СД2) в ряде исследований снижения МПК не отмечается или имеются более высокие показатели по сравнению с контролем. В то же время при СД2, как и при СД1, имеется высокий риск переломов, что указывает на ухудшение «качества» кости при диабете. В настоящей статье рассматриваются различные механизмы повреждения костной ткани при СД, а также возможные причины различий в тяжести костных нарушений при СД1 и СД2. Учитывая высокий риск переломов костей стоп у пациентов с СД, отдельное внимание уделено дистальной нейропатии как возможному фактору, ухудшающему состояние костной ткани.**

В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом (СД), проблема остеопороза у данной категории больных на сегодняшний день является крайне актуальной. Известно, что у пациентов с СД 1 типа (СД1), как у женщин, так и мужчин отмечается снижение минеральной плотности костей (МПК), следствием чего является высокий риск переломов [1, 2, 3]. В то же время у пациентов с СД 2 типа (СД2) данные о состоянии костной ткани и риске переломов являются противоречивыми [4, 5].

Во многих исследованиях отмечается снижение МПК, как у взрослых пациентов с СД, так и у детей [6].

По данным ряда проспективных исследований, у пациентов с СД1 выявляются более низкие показатели МПК в области бедра и поясничном отделе позвоночника по сравнению с контролем [1, 2, 3]. При проведении когортного исследования у женщин с СД1 отмечается увеличение риска перелома бедра в 12 раз по сравнению с женщинами без диабета [7].

Данные о риске переломов у пациентов с СД2, как уже говорилось, неоднозначны. В ряде исследований было выявлено почти 2-кратное увеличение риска перелома бедра у женщин с СД2 по сравнению с контролем [7]. В исследовании у женщин с СД2 старше 65 лет было выявлено повышение риска перелома бедра и плечевой кости, несмотря на высокие показатели МПК у данной группы, а также отмечалась тенденция к увеличению риска перелома позвоночника, предплечья и костей стоп [8]. В исследовании S. Yaturu и соавт. выявили более низкие показатели МПК в проксимальном отделе бедра по сравнению с контролем [5]. А по данным популяционного исследования L.L. Lipscombe и соавт., у пациентов с СД2 обоих полов достоверно отмечается более высокий риск перелома бедра, по сравнению с контролем [9]. Однако, в ряде других исследований были выявлены высокие показатели МПК в позвонках без существенного увеличения риска переломов у мужчин и женщин с СД2 [10]. Также, T. Yamaguchi с соавт.

при обследовании 187 пациентов с СД2 отметили более высокие показатели МПК в области шейки бедра и низкий риск перелома позвонков [4]. При проведении популяционного исследования, в котором участвовали 1964 пациента с СД2, было выявлено возрастание риска переломов только через 10 лет наблюдения, при этом не было выявлено корреляции ни с ожирением, ни с длительностью терапии [11]. К факторам, predisposing к развитию остеопороза у больных с СД2, также были отнесены: возраст, наличие переломов в анамнезе и длительный прием кортикостероидных препаратов, а протективными факторами были названы физическая активность и избыточная масса тела [11].

При сравнении же пациентов с СД1 и СД2 было выявлено, что МПК в области проксимального отдела бедра значительно ниже у пациентов с СД1 [3].

Несмотря на длительное изучение, механизмы, лежащие в основе поражения костной ткани при СД, до конца не поняты. Одним из ведущих



факторов, нарушающих костный обмен, признана гипергликемия.

Однако имеется ряд противоречивых данных. Так, в исследовании ACCORD интенсификация гликемического контроля не увеличивала и не уменьшала как риск переломов, так и частоту падений у пациентов с СД2 [12]. В другом исследовании у детей с СД1 была выявлена корреляция между показателями МПК бедра и средним значением  $HbA_{1c}$  за весь период заболевания, в то время как с последним на момент исследования показателем  $HbA_{1c}$  корреляционной связи получено не было [6]. Подтверждением тому, что гипергликемия может являться ведущим патогенетическим фактором, служат результаты исследований, показавших стабилизацию и даже улучшение показателей МПК у больных с СД1 при достижении и сохранении в течение длительного времени удовлетворительных показателей гликемии [13].

В настоящее время активно изучается влияние гипергликемии на остеобласты и костный обмен в целом. Так, в исследовании на культуре остеобластоподобных клеток MG63 было показано, что высокие концентрации глюкозы замедляют клеточный рост и минерализацию, а также экспрессию различных маркеров, таких как фактор транскрипции Runx-2, коллаген I типа, остеонектин и, наоборот, стимулируют экспрессию адипогенных факторов, а именно: рецептор,

активируемый пролифератором пероксисом- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), адипоцит-специфичный белок aP2, резистин и адипсин [14].

При гистоморфометрическом анализе у мышей со стрептозотозин-индуцированным диабетом отмечалось увеличение числа остеокластов и экспрессии остеокластогенных медиаторов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), макрофагальный колониестимулирующий фактор (MCSF), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа B (RANKL) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)-A [15]. Более того, в костном мозге у мышей отсутствовала регулировка мРНК резистина, PPAR- $\gamma$  и aP2, а также отмечалось увеличение количества адипоцитов, в то время как в других органах и тканях отмечалось уменьшение жировой ткани [16]. Таким образом, можно сделать вывод, что помимо прямого воздействия на функцию остеобластов, гипергликемия стимулирует накопление адипоцитов в костном мозге длинных трубчатых костей, что способствует уменьшению количества остеобластов, приводя в конечном итоге к истончению кортикального слоя.

Имеются данные о воздействии гипергликемии на предшественники эндотелиальных клеток (EPCs), выстилающих стенки сосудов. Так, у мышей со стрептозотозин-индуцированным диабетом отмечалось снижение количества циркулирующих EPCs, полученных из костного моз-

га, по сравнению с контролем [17]. Уменьшение количества циркулирующих EPCs может приводить к замедлению ангиогенеза, являющегося неотъемлемой составляющей восстановительных процессов в местах переломов [17]. Более того, при проведении механического теста на сгибание в трех точках выявили, что СД приводит к уменьшению ригидности кости, резистентности к сгибанию и слому, т.е. тех параметров, по которым принято оценивать прочность кости или ее «качество» [18, 19]. Одним из возможных механизмов, приводящих к снижению прочности костной ткани, является повреждение волокон коллагена конечными продуктами гликирования [18]. Так, в эксперименте на мышцах была установлена обратная корреляционная связь между повышением уровня конечных продуктов гликирования и показателями МПК и прочностью кости [20].

Однако гипергликемия не может являться единственным фактором, объясняющим взаимосвязь СД с остеопорозом. В подобной ситуации мы наблюдали бы схожие показатели встречаемости поражения костной ткани при СД1 и СД2, в то время как большинство исследований указывают на большую распространенность остеопороза среди пациентов с СД1 [3]. Многие факторы рассматривались в качестве объяснений данных различий, в том числе инсулинотерапия, уровень эндогенного инсулина, возраст начала заболевания,



показатели  $HbA_{1c}$ , однако причина так до конца и не установлена. При сравнении пациентов с СД1 и СД2 на инсулинотерапии был сделан вывод, что экзогенный инсулин не является фактором, негативно влияющим на показатель МПК [3]. В то же время, в исследовании С. Eller-Vainicher и соавт. у пациентов с СД1 высокие значения суточной дозы инсулина ассоциировались со снижением МПК [21].

В ряде других исследований у пациентов с СД2 не было выявлено связи между уровнем эндогенного инсулина и МПК [22], что, возможно, объясняется изменчивостью функции бета-клеток в течение заболевания.

Одним из объяснений различий в поражении костной ткани является более ранний дебют СД1, при котором, как правило, пациенты не успевают набрать пиковую костную массу, в отличие от СД2 [23]. Однако по сравнению с пациентами с СД2, пациенты с СД1 с дебютом заболевания после 30 лет все равно имели более низкие показатели МПК [3].

При СД1 важным фактором, влияющим на костный обмен, является дефицит ИРФ-1 и инсулина, который обладает остеогенным эффектом, стимулируя пролиферацию и дифференцировку остеобластов [24].

Были выдвинуты предположения и об аутоиммунном характере поражения костной ткани при СД1, основанные на наблюдении значительного снижения МПК уже в первые месяцы и годы после начала заболевания [25].

Таким образом, имеется значительное количество факторов, которые могут обуславливать различия в характере и степени костных нарушений при СД1 и СД2. Однако степень их участия и значимость требуют дальнейшего изучения.

Помимо гипергликемии, вегетативная дисфункция и нарушение в секреции лептина также опосредованно могут вносить свой вклад в формирование остеопении при СД, так как известно о взаимозависимом влиянии симпатической нервной системы и лептина на костный обмен [26]. Конечный эффект стимулиру-

ющего симпатического воздействия на костную ткань зависит от распределения и активности различных подтипов адренорецепторов, экспрессируемых на поверхности остеобластов [27]. У мышей с модифицированными генами  $\beta_2$ -адренорецептора и рецептора лептина отмечалось увеличение костной массы по сравнению с контролем, в связи с чем было сделано предположение о стимулирующем влиянии  $\beta_2$ -агонистов и лептина на костную резорбцию [28]. В эксперименте на остеобластоподобных клетках UMR106 было продемонстрировано снижение соотношения экспрессии RANKL и остеопротегерина под воздействием  $\beta_3$ -агониста, что указывает на то, что активация  $\beta_3$ -рецепторов оказывает протективный эффект в отношении костной резорбции [27]. Однако требуется дальнейшее изучение и подтверждение негативного влияния автономной нейропатии на костный обмен при СД.

Ряд данных также указывает, что нарушения в кинин-калликреиновой системе усиливают повреждение костной ткани при СД. Так, у диабетических мышей линии Akita, у которых отсутствовали рецепторы к брадикинину 1 и 2 типа, отмечалось выраженное прогрессирование осложнений диабета, таких как нефропатия и нейропатия, а также заметное уменьшение минерализации костной ткани [29].

Дефицит витамина D, наличие которого у больных с СД в настоящее время активно изучается, несомненно, играет роль в развитии остеопороза у данной группы больных. Известно, что витамин D играет крайне важную роль в поддержании костного метаболизма. Дефицит витамина D приводит к снижению показателей МПК, повышает риск переломов, а также приводит к мышечной слабости, увеличивая тем самым риск падений [30]. В исследовании Z.M. An и соавт. была выявлена корреляция между уровнем 25ОН витамина D и показателями МПК в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра у пациентов с СД [31]. Ряд исследований указывает, что у пациентов с СД1 и СД2 отмечается более

низкий уровень витамина D по сравнению с контролем [32, 33], причем по данным исследования D.J. Di Cesar и соавт. у пациентов с СД2 дефицит витамина D более выраженный [34].

Особого внимания заслуживает обсуждение взаимосвязи остеопороза с осложнениями ОД.

Снижение остроты зрения вследствие диабетической ретинопатии и катаракты значительно увеличивает риск падений у больных с СД, что, вероятнее всего, и объясняет выявленную взаимосвязь ретинопатии и риска переломов у пациентов с СД1 и СД2 обоих полов [35].

Диабетическая периферическая нейропатия, особенно осложненная наличием язвенных дефектов и ампутаций в анамнезе, также повышает риск падений вследствие нарушения координации и опорной функции нижних конечностей, а также повышает риск развития остеопороза за счет вынужденного малоподвижного образа жизни [36]. Однако в исследовании Vestergaard P. и соавт. было продемонстрировано, что диабетическая ретинопатия и нейропатия существенно не увеличивают риск переломов у пациентов с СД1 и СД2 [37]. В то же время, в ряде других исследований было подтверждено, что периферическая нейропатия является как значимым фактором риска падений [38], так и достоверно повышает риск низкотравматичных переломов у пациентов с СД2 [39].

Однако помимо увеличения риска падений диабетическая нейропатия, возможно, оказывает и прямое негативное воздействие на костную ткань. Так, у пациентов с СД1 наличие тяжелой нейропатии коррелировало со снижением МПК в трех отделах, по сравнению с группой СД1 без нейропатии и контролем [40]. В другом исследовании Forst T. и соавт. выявили, что у пациентов с СД1 периферическая нейропатия ассоциирована со снижением МПК в проксимальном отделе бедра и еще более выраженным снижением МПК в лучевой кости, в то время как взаимосвязь со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника

была статистически недостоверна [41]. В исследовании Strotmeyer E.S. и соавт. было продемонстрировано наличие корреляции между показателем МПК проксимального отдела бедра и снижением периферической чувствительности [42].

Вопрос о влиянии дистальной диабетической нейропатии на костный обмен в целом остается открытым. Однако, негативное влияние периферической нейропатии на состояние костей стоп не вызывает сомнений. Известно, что у пациентов с СД имеется высокий риск переломов костей стоп, что во многом объясняется наличием нейропатии [8]. Диабетическая остеоартропатия, являющаяся следствием тяжелой периферической деиннервации, сопровождается локальным остеопорозом в костях стоп [43], что еще раз указывает на взаимосвязь нейропатии с костным обменом.

Клеточные и молекулярные механизмы взаимодействия периферической нервной системы с костным метаболизмом до сих пор мало изучены. Вероятнее всего, негативный эффект диабетической нейропатии опосредован через дефицит нейропептидов, участвующих в регуляции костного обмена, из которых наиболее изученным является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP). Известно, что CGRP стимулирует пролиферацию остеобластов, синтез факторов роста, цитокинов и волокон коллагена [44]. Также были выдвинуты предположения о возможном влиянии CGRP на функциональную активность и дифференцировку остеокластов, что подтверждается экспериментальными данными об ингибировании CGRP костной резорбции *in vitro* [45]. В экспериментах на животных моделях СД, осложненного нейропатией, наблюдалось угнетение секреции CGRP в периферических нервных терминалах [46]. В исследовании J. La Fontaine и соавт. было продемонстрировано снижение уровня CGRP в костной ткани у пациентов с диабетической остеоартропатией [47]. Однако требуется проведение дальнейших исследо-

ваний для уточнения роли CGRP и других нейропептидов в развитии и прогрессировании остеопороза у больных ОД.

Учитывая, что гипергликемия на сегодняшний день признана основным патогенетическим фактором, негативно воздействующим на костную ткань при СД, адекватная сахароснижающая терапия может являться одной из мер профилактики остеопороза у пациентов с СД. Изучается также и возможное непосредственное воздействие сахароснижающих препаратов на костный метаболизм. Так, в исследовании *in vitro* на культуре мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (предшественники остеобластов и адипоцитов), находящихся в среде с высоким содержанием глюкозы, введение инсулина вызывало повышение активности алкалин-фосфатазы, свидетельствующей о дифференцировке остеобластов [48]. При добавлении же к инсулину  $17\beta$ -эстрадиола наблюдалось повышение продукции коллагена I типа [48]. Кроме того, инсулин стимулировал синтез протеогликанов, а также ингибировал продукцию оксида азота в хрящевой ткани *in vitro* и *in vivo* [49].

Имеются данные и о положительном влиянии метформина на костный обмен. Так, в исследовании на мышцах со стрептозотоцин-индуцированным диабетом терапия метформином вызывала усиление активности алкалин-фосфатазы, синтеза коллагена I типа, экспрессии остеокальцина и фактора транскрипции Runx2 [50]. В исследовании на культуре мезенхимальных стволовых клеток метформин частично нивелировал адипогенный эффект росиглитазона [50]. Остеогенный эффект выявлен также и у глимепирида, который стимулировал пролиферацию и дифференцировку остеобластов крыс *in vitro* [51]. Обратный эффект наблюдается у препаратов группы тиазолидиндионов, в частности у росиглитазона, который вызывает снижение активности алкалин-фосфатазы, замедление синтеза остеокальцина и

N-терминального пропептида проколлагена I типа и таким образом негативно воздействует на костную ткань [52], что требует осторожного назначения препаратов данной группы.

Помимо сахароснижающей терапии, физическая активность, часто рекомендуемая пациентам с СД, особенно с СД2, возможно также играет роль в профилактике остеопороза. Так, имеются данные об улучшении микроциркуляции костной ткани при физических нагрузках. В исследовании на крысах регулярные физические тренировки привели к значительному увеличению васкуляризации бедренной кости по сравнению с малоподвижным контролем [53]. В исследовании у детей с СД1 регулярная физическая активность способствовала увеличению МПК в целом и в поясничном отделе позвоночника в частности [54]. Кроме того, регулярные тренировки повышают мышечную силу и улучшают координацию, что снижает риск падений и, как следствие, риск переломов [55].

Терапия остеопороза у пациентов с СД должна проводиться по тем же принципам, что и в общей популяции [56], за исключением пациентов с диабетической нефропатией, требующей специального давно и хорошо изученного подхода [57]. Однако следует отметить, что эффективность существующих схем терапии отдельно не изучалась у больных с СД и остеопорозом [56], кроме исследований, оценивавших эффективность бисфосфонатов при диабетической остеоартропатии [58].

Таким образом, на сегодняшний день патогенетические связи СД и остеопороза до конца не установлены. Однако улучшение гликемического контроля, умеренная физическая активность и предупреждение осложнений диабета несомненно являются профилактическими мерами в отношении переломов у пациентов с СД1 и СД2.

Список литературы  
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 2013;(1):57–62

# Применение препарата Ледибон при климактерическом синдроме и хирургической менопаузе



Манушарова Р.А., Черкезова Э.П.

Российская Медицинская Академия Последипломного Образования  
Клиника гинекологии и андрологии, г. Москва

Около 10% женской популяции составляют женщины в постменопаузе. Ежегодно к их числу прибавляется 25 млн, а к 2020 г. эта цифра увеличится до 47 млн. По данным ряда исследований, в различные периоды менопаузы у 50–80% женщин наблюдаются нарушения, связанные с уменьшением образования половых стероидов. Препараты, содержащие только эстрогены, назначают женщинам с удаленной маткой в непрерывном режиме. Женщинам с сохраненной маткой назначаются таблетированные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены в виде монофазных, двухфазных и трехфазных препаратов.

Менопауза – прекращение менструаций в результате угасания функции яичников, закономерный физиологический процесс, характеризующийся возрастной инволюцией репродуктивной системы, приводящий к прекращению менструальной и детородной функций. В настоящее время около 10% женской популяции составляют женщины в постменопаузе. По данным авторов (Samsioe G., 1996), ежегодно к их числу прибавляется 25 млн, а к 2020 г. эта цифра увеличится до 47 млн.

Климактерий – это переходный период от половой зрелости женщины к пожилому возрасту, когда на фоне общего биологического старения организма происходит постепенная инволюция паренхимы яичников, что сопровождается снижением выработки половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и андрогенов). В ответ на снижение функции яич-

ников эстрогены не оказывают ингибирующее влияние на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму обратной связи. В результате происходящих изменений повышается уровень гонадотропинов, причем содержание фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона возрастает раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с лютеинизирующим (ЛГ) гормоном. Угасание функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов, т.к. они образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками. Чем интенсивнее происходит образование эстрогенов в периферических тканях, тем менее выражены проявления климактерического синдрома (КС). Основным эстрогеном, циркулирующим в крови женщин в менопаузе, становится биологически малоактивный эстроген – эстрон, образующийся в результате экс-

трагонадной ароматизации. Андрогены, продуцирующиеся в надпочечниках, ароматизируются в эстрогены вне яичников и надпочечников.

Вследствие нарушения гормонального гомеостаза происходят системные изменения в органах и тканях, обусловленные выраженным дефицитом половых стероидов, прежде всего эстрогенов. Симптомокомплекс, осложняющий физиологическое течение климактерического периода, обозначается как КС (Серов В.Н., 2001). Последний может возникать лишь в климактерическом периоде. Вторичная аменорея, обусловленная прекращением образования эстрогенов в яичниках, с симптомокомплексом, похожим на проявления КС, может развиться в любом возрасте, но это не должно трактоваться как КС. У таких пациенток уровень эстрадиола обычно снижен, а содержание ЛГ и ФСГ повышено. Так, при



синдроме резистентных яичников, развивающемся в молодом возрасте, причиной схожего с климактерическим симптомокомплексом синдрома является дефект в рецепторной системе яичников. Синдром истощенных яичников связан с аутоиммунными эндокринопатиями. Физиологическое прекращение секреции половых стероидов яичниками наблюдается во время лактации, когда в ответ на кормление грудью выделяется большое количество пролактина, подавляющего гонадотропную функцию гипофиза и стероидогенез в яичниках. Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона при лечении миомы матки и эндометриоза приводит к практически полному подавлению секреции стероидов яичниками.

При проведении тотальной овариэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте, поми-

эстрогенных, прогестероновых и андрогенных рецепторов расположены не только в основных органах-мишенях (матке и молочных железах), но и в центральной нервной системе, клетках костной ткани, эндотелии сосудов, миокардиоцитах, фибробластах соединительной ткани, урогенитальном



**Угасание функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов, т.к. они образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками.**

мо необратимой утраты детородной функции наблюдаются сложные реакции нейроэндокринной системы, благодаря которым происходит адаптация женского организма к новым условиям. Удаление яичников уже в первые недели после операции приводит к резкому снижению уровня наиболее активного эстрогена – 17 $\beta$ -эстрадиола, который может снижаться до следовых значений. В ответ на выключение функции яичников повышается уровень гонадотропинов: ФСГ – в 10-15 раз, ЛГ – в 3-4 раза (Манушарова Р.А., 2004). Основным эстрогеном, циркулирующим в крови оперированных женщин, становится эстрон, накапливающийся за счет периферической конверсии (происходящей в печени, коже, жировой ткани) андростендиона, образующегося в коре надпочечников. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что различные типы

тракте, слизистой оболочке рта, гортани, конъюнктивы, толстом кишечнике. В связи с этим резко выраженный дефицит половых стероидов, прежде всего эстрогенов, вызывает изменения во всех этих органах.

Гистерэктомия, произведенная в репродуктивном возрасте, неблагоприятно сказывается на анатомо-функциональном состоянии яичников, приводит к снижению уровня эстрогенов (эстрадиола) и появлению признаков эстрогендефицитного состояния (Доброхотова Ю.Э., 2003). Данный симптомокомплекс, возникающий у значительной части пациенток репродуктивного возраста после удаления матки и характеризующийся развитием специфического психонейровегетативного, сексуального, урогенитального, сосудистого и других эстрогендефицитных состояний, рассматривается как синдром постгистерэктомии.

Климактерический период охватывает три этапа в жизни женщины – пременопаузу, менопаузу и постменопаузу.

Пременопауза начинается с момента нарушения ритма менструаций, повышения уровня ФСГ и заканчивается с последней менструацией (через 12 месяцев аме-

нореи). Пременопаузу также называют менопаузальным переходом.

Перименопауза включает в себя период пременопаузы и 1 год после последней менструации.

Постменопауза начинается после последней менструации и продолжается до окончания жизни женщины.

Для пременопаузы характерны соматические и психологические изменения, обусловленные угасанием функции яичников. Пременопауза предшествует менопаузе, начинается обычно после 45 лет и продолжается около 4 лет. Ее основным проявлением является нарушение менструального цикла. В течение 4 лет, предшествующих менопаузе, этот симптом отмечается у 90% женщин (McKinlay S.M., 1992). Нарушения менструального цикла в период пременопаузы могут протекать по типу олигоменореи, чередующейся с регулярным циклом, или в виде постоянной олигоменореи, когда менструальное кровотечение становится более коротким и скудным. Олигоменорея также может чередоваться полименореей или маточ-

ными кровотечениями. В период пременопаузы менструальный цикл может быть овуляторным и ановуляторным, и возможность беременности сохраняется. В связи с этим женщины в этот период должны предохраняться от нежелательной беременности. В период пременопаузы содержание ФСГ в крови повышается, а эстрадиола и прогестерона – снижается (Нее J. et al., 1993). Чувствительность к гонадотропинам постепенно убывает. В начальном периоде пременопаузы повышение уровня ФСГ не сопровождается возрастанием концентрации ЛГ, причем причины этого фактора неизвестны. Не исключено, что с возрастом уменьшается продукция яичниками «ингибина» – вещества, тормозящего продукцию гонадотропинов, преимущественно ФСГ. По-видимому, ослабление, а затем и прекращение активности фолликулов яичника являются основными эндокринными процессами в пременопаузальный период. Снижение продукции эстрогенов яичниками снимает тормозящее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи и приводит к повышению уровня гонадотропинов. При этом содержание ФСГ увеличивается раньше и достигает более высокого уровня, чем уровень ЛГ. В 1980 г. ВОЗ было предложено разделение климактерического периода на 2 временных промежутка: пременопауза и постменопауза, разделенных менопаузой. В настоящее время в связи с проявлением системных изменений, обусловленных постепенным угасанием функции яичников, дополнительно выделен период перименопаузы, объединяющий пременопаузу, менопаузу и 2 года после самостоятельной менструации либо 1 год после менопаузы.

Следующим этапом климактерического периода является менопауза. Естественной менопаузой считается вторичная

аменорея длительностью более 6 месяцев у женщин старше 45 лет. В экономически развитых странах средний возраст начала менопаузы – 51 год (Кемпбелл С. и Монг Э., 2003). Он зависит от наследственных факторов и не зависит от особенностей питания и национальности. О менопаузе можно говорить при аменорее на фоне снижения уровня эстрогенов и повышении содержания ФСГ в крови.

Постменопауза следует за менопаузой. В этот период постепенно начинается и развивается большинство симптомов менопаузы, возникающих в ответ на относительно низкое содержание эстрогенов, которые могут наблюдаться у женщин до того, как абсолютное его содержание в сыворотке крови достигает уровня, характерного для постменопаузы (менее 100 пмоль/л). Период постменопаузы проявляется в виде вазомоторных нарушений, которые могут возникать еще в пременопаузе: приливы, потливость по ночам, утомляемость, бессонница, сухость влагалища, учащенное мочеиспускание. В этот же период могут наблюдаться психические проявления постменопаузы: частая смена настроения, тревожность, ухудшение памяти, трудности сосредоточения, неуверенность в себе, депрессия. Последствия гипоестрогении не у всех женщин выражены одинаково, т.к. процесс угасания функции яичников происходит постепенно и не сопровождается абсолютным дефицитом эстрогенов. В постменопаузе эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками и яичниками.

Клиническая картина КС характеризуется многообразием проявлений. В сочетании с различными заболеваниями переходного возраста это создает значительные трудности в постановке диагноза. Часто имеет место гипердиагностика, когда многие проявления экстрагени-

тальных заболеваний объясняют КС. В то же время клиническая картина климактерического синдрома и синдрома овариэктомии сходна и многообразна. Их различия можно объединить в 3 группы: нейropsychические, вегетативно-сосудистые и эндокриннообменные (Серов В.Н. и соавт., 2001). Симптомы недостатка эстрогенов могут появиться до прекращения менструаций. У 72,3-89,6% пациенток вазомоторные симптомы, как правило, возникают уже в первые дни после овариэктомии (Сущевич Л.В. и соавт., 2000). Наиболее ранними и специфическими симптомами выключения функции яичников являются приливы жара с обильным потоотделением. У 42-68% пациенток уже в первые недели после тотальной овариэктомии возникают головные боли, головокружение, приступы сердцебиения в покое, парестезии, общая слабость и быстрая утомляемость. Нервно-психические расстройства проявляются в виде эмоциональной лабильности с раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна, аппетита, снижением или утратой либидо (Юренева С.В., 1999; Сметник В.П. и др., 2000). Клиническая картина психических нарушений, развивающихся у женщин при КС и синдроме постовариэктомии, также характеризуется полиморфизмом и представлена большим спектром депрессивно-тревожных нарушений и разнообразными проявлениями психовегетативных компонентов соматизации (Каменецкая Г.Я. и соавт., 2001). Продолжительность СПТО может значительно колебаться. Лишь у 20% пациенток вазомоторные симптомы имеют тенденцию к обратному развитию в течение первого года после операции, а у большинства женщин эти симптомы сохраняются в течение 3-5 и более лет. Соматические проявления постменопаузы включают в себя классические вазомоторные симптомы – приливы

и потливость по ночам. В практическом плане одной из удобных классификаций КС является классификация Вихляевой Е.М. (2006), по которой тяжесть КС определяется количеством «приливов». К легкой форме КС относится частота приливов до 10 в сутки при общем удовлетворительном состоянии больной и сохранении работоспособности. При среднетяжелом течении заболевания наблюдается 10 «приливов», ухудшение общего состояния пациентов, головные боли, снижение работоспособности, боли в области сердца. При тяжелой форме КС «приливы» очень частые (более 20 раз в сутки), сопровождающиеся рядом других симптомов, приводящих к частичной или полной утрате трудоспособности. Приливы не совпа-

шает его продолжительность. Тяжесть КС Сметник В.П. (1988) связывает с уменьшением индекса ЛГ/ФСГ. Чем ниже индекс, тем тяжелее протекает КС. Установлены определенные закономерности между степенью тяжести КС и изменениями в системе АКГГ – кора надпочечников. При некоторых состояниях, таких как синдром гиперпролактинемии, болезнь Иценко-Кушинга, ожирение (Манушарова Р.А., 1992; Сметник В.П., 1992), успех лечения КС зависит от назначения дофаминиметиков.

Дефицит эстрогенов является причиной атрофических изменений в мочеполовой системе,

ре в этом возрасте закономерно, но иногда наблюдаются тяжелые атрофические или язвенные процессы. При выраженной атрофии эпителия мочевого пузыря и уретры могут наблюдаться цисталгии, вызванные тригонитом.

Клетки мочеиспускательного канала и влагалища имеют большое количество рецепторов к эстрогенам, оказывающим выраженное влияние на состояние мочеполовых органов. Снижение уровня эстрогенов во время КС приводит к постепенному развитию мочеполовых нарушений. Частота мочеполовых нарушений увеличивается с возрастом. Если в первые годы после менопаузы

**Пременопауза начинается с момента нарушения ритма менструаций, повышения уровня ФСГ и заканчивается с последней менструацией (через 12 месяцев аменореи).**



дают по времени с выбросом ЛГ и представляют собой сосудистую реакцию на центральные нарушения терморегуляции (Ravnikar V., 1990). Функция центра терморегуляции гипоталамуса при менопаузе снижается, в связи с чем температура тела часто бывает повышенной. Это приводит к расширению кожных сосудов и потоотделению, которые повышают теплоотдачу за счет излучения и испарения. Ночью вазомоторные нарушения могут сопровождаться частым пробуждением, что ухудшает качество сна и умень-

развивающихся у большинства больных с КС. Женщины нередко жалуются на частое мочеиспускание, дизурию, императивные позывы. Недержание мочи при физическом напряжении часто сопровождают КС. Из многообразных гинекологических заболеваний, осложняющих течение КС, следует отметить гиперплазию и предрак эндометрия, дистрофические поражения наружных половых органов, мастопатию. Истончение слизистой оболочки влагалища, а также мочепузырного треугольника в мочевом пузы-

мочеполовые нарушения беспокоят только одну женщину из десяти, то к 60 годам указанные нарушения наблюдаются у каждой второй. Больные при этом в основном предъявляют жалобы на дискомфорт, сухость, зуд в области наружных половых органов, гнойные выделения из половых путей, диспареунию, нарушение мочеиспускания (никтурию), недержание мочи, частые позывы. Одним из важных симптомов КС является сухость влагалища. Толщина и увлажненность эпителия влагалища зависит от эстрогенов, поэтому снижение их концентрации в сыворотке крови приводит к истончению и сухости его слизистой оболочки. Диспареуния в сочетании со снижением или утратой либидо ведет к сексуальной дисгармонии, а в некоторых случаях – к невозможности половой жизни. Недержание мочи является объективным подтверждением непроизвольного отхождения мочи без позывов к мочеиспусканию и социальной и гигиенической проблемой. Основными симптомами недержания мочи являются следующие:

- недержание мочи при напряжении;



- внезапно возникший позыв к мочеиспусканию;
- императивный позыв – непроизвольное выделение мочи;
- учащенное мочеиспускание – 7 и более раз днем или чаще 2 раз ночью.

Основной целью консервативного лечения недержания мочи является устранение факторов, ухудшающих состояние больных, таких как ожирение, курение или избыточное употребление жидкости, и увеличение компенсаторных возможностей (укрепле-



**Дефицит эстрогенов при КС приводит к ускорению процессов увядания, снижению тургора и истончению кожи, быстрому появлению морщин, усилению сухости и ломкости волос, ногтей.**

ние мышц тазового дна), а также заместительная гормональная терапия (ЗГТ), причем наиболее эффективно применение эстрогенсодержащих препаратов.

Дефицит эстрогенов при КС приводит к ускорению процессов увядания, снижению тургора и истончению кожи, быстрому появлению морщин, усилению сухости и ломкости волос, ногтей.

С увеличением продолжительности жизни женского населения особое медико-социальное значение приобретают вопросы профилактики, диагностики и лечения патологических состояний, развивающихся на фоне дефицита эстрогенов. По данным ряда исследований, в различные периоды менопаузы у 50-80% женщин наблюдаются нарушения, связанные с уменьшением образования половых стероидов. К наиболее значимым последствиям и клиническим проявлениям постменопаузы, существенно ухудшающим качество жизни и увеличивающим расходы здравоохранения для этой возрастной группы, относятся сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, психоэмоциональные нарушения и урогенитальные расстройства.

Женщины в постменопаузаль-

ном периоде относятся к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность преждевременной смерти от ИБС у женщин старше 50 лет в 10 раз выше, чем от рака молочной железы, переломов шейки бедра, и в 20 раз – от рака эндометрия (Маличенко С.Б., 2007). В эпидемиологическом исследовании по изучению артериальной гипертензии (АГ) в Москве были выявлены существенные, связанные с полом различия в возрастной динамике распространенности АГ – прогрессирующий рост частоты случаев АГ у женщин после 50 лет.

У женщин с КС возникает нарушение процессов костного ремоделирования: 1) постепенного замещения старой кости новой, механически более прочной, что обеспечивает поддержание механической прочности кости, 2) минерального обмена, пополняющего запасы кальция в кости.

Таким образом, ремоделирование костной ткани является интегральной частью кальциевого обмена. В теле взрослого человека содержится примерно 1 кг кальция, 99% из которого приходится на скелет. В связи с тем, что основное количество кальция находится в костной ткани, последняя является главным органом

минерального обмена. Физиологической активностью обладает не весь кальций, содержащийся в плазме, а только его ионизированная форма, концентрация которой тщательно регулируется гормональными механизмами, направленными на сохранение его стабильных концентраций. Уровень ионизированного кальция в крови регулируется тремя гормонами – паратиреоидным, кальцитриолом и кальцитонином. Обновление костной ткани и минеральный обмен регулируются системными гормонами (эстрогенами, глюкокортикоидами и соматотропином), а также местными факторами, продуцируемыми самими костными клетками – простагландинами, остеокластактивирующим фактором, интерлейкином, инсулиноподобным фактором роста 1 и 2 (ИПФР 1, 2), фактором тромбоцитарного происхождения и фактором роста фибробластов.

Различают 2 типа костной ткани: компактное вещество (80%) и губчатое вещество (20%). Из компактного вещества состоят, например, диафизы трубчатых костей. Компактное вещество малочувствительно к эстрогенам. Губчатое вещество находится в позвонках, дистальном эпифизе лучевой кости, шейке бедра и пяточной кости. Губчатое вещество высокочувствительно к эстрогенам, и его состояние зависит от них. Эстрогены сдер-

живают перестройку кости и поддерживают баланс между резорбцией и образованием новой костной ткани. Для того чтобы костная ткань оставалась неизменной, эти процессы должны быть уравновешенными или взаимосвязанными. У больных с КС уровень эстрогенов в крови падает, и над образованием костной ткани начинает преобладать ее резорбция, т.к. на поверхности кости активизируются новые участки перестройки. Особому риску подвергается губчатое вещество вследствие большой площади поверхности. Перелом кости может произойти даже после минимальной или умеренной травмы, поэтому у больных с КС риск переломов губчатых костей прогрессивно возрастает. Перелом шейки бедра и дистального эпифиза лучевой кости происходит в результате травмы, а позвонки более подвержены спонтанным переломам. В период постменопаузы эти изменения костного метаболизма наиболее выражены. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдается в течение длительного времени, что приводит к развитию остеопороза и увеличению риска переломов. Эстрогены могут остановить или замедлить разрежение костной ткани, развивающееся в период менопаузы. Данные долгосрочных клинических исследований показали, что применение ЗГТ приводит к стабилизации массы костной ткани предплечья и позвоночника на срок не менее чем 10 лет. Дополнительный положительный эффект могут оказывать и прогестагены, особенно если они обладают андрогенным действием. Прием ЗГТ приводит к снижению риска возникновения переломов костей почти на 50%. Эстрогены связываются с высокоафинными рецепторами и, действуя на костные клетки, снижают развитие остеопороза. В дальнейшем это может привести к повышению плотности как трабекулярного, так и кортикаль-

ного компонентов костной ткани. Следует отметить, что полностью восстановить костную массу при утрате значительной ее части невозможно. При снижении плотности костной ткани на каждые 10% риск переломов костей увеличивается в 2-3 раза. Наиболее уязвимыми частями скелета являются позвоночник, шейка бедра и запястье.

В настоящее время для терапии КС чаще применяют препараты, специально предназначенные для ЗГТ. В состав этих препаратов входит активный эстроген – этинилэстрадиол или эстрадиола валерат, представленный в различных дозах. Прогестагенный компонент большинства из этой группы препаратов представлен производными 19-нортестостерона: 1 поколение прогестагенов (эстраны) – нортинедрол, норэтистерон, менэстренон; 2 поколение (гонаны) – левоноргестрел, норгестрел; 3 поколение (гонаны) – дезогестрел, гестоден, норгестимат, а также производные 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона – ципротерона ацетата, хлормадинона ацетата. В последние годы появились новые соединения с гестагенной активностью: диеногест – производное 19-норстероидов и дроспиренон – производное 17 $\alpha$ -спиронолактона.

Кроме гестагенного эффекта, прогестагены различаются частичной андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. Прогестагены последнего поколения – дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест обладают минимальной андрогенной активностью, не нарушают метаболизм липидов, не оказывают влияния на массу тела. В современных препаратах, применяемых для ЗГТ, содержание эстрогенного компонента снижено до 20-35 мкг, прогестагенов – до 50-150 мг, что в сравнении с первыми комбинированными оральными контрацептивами (КОК), применяемыми для ЗГТ, составляет 1/5-1/10. Препараты, содер-

жащие менее 35 мкг эстрогена, называют низкодозированными, а менее 30 мкг – микро- и ультрамикродозированными. В зависимости от вида и дозы эстрогена и прогестагена КОК оказывают преимущественно эстрогенное, гестагенное, андрогенное и анаболическое действие. Существуют различные способы введения ЗГТ в организм женщины: пероральные таблетки, трансдермальная ЗГТ, влагалищные свечи и крем, подкожные имплантаты. Наиболее распространен прием гормонов внутрь в виде таблеток, эффективных как для лечения, так и для профилактики ранних и поздних проявлений КС. Оральное применение препаратов имеет положительные и отрицательные стороны. Положительные стороны применения указанных препаратов: лечение можно остановить в любое время, при появлении побочных действий можно снизить дозу, а при отсутствии эффекта – увеличить. Прежде чем попасть в кровяное русло, пероральные препараты проходят через печень, причем их концентрация в печени в 4-5 раз выше, чем в периферической крови, что стимулирует происходящие в ней метаболические процессы. Оральные эстрогены повышают синтез свертывающих агентов и ангиотензиногена. Препараты, содержащие только эстрогены, назначают женщинам с удаленной маткой в непрерывном режиме (Прогинова, Schering, Германия; Эстрофем, Novo Nordisk, Дания; Премарин, Wyeth Group, США; Овестин, Organon, Голландия). Женщинам с сохраненной маткой назначаются таблетированные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены в виде монофазных, двухфазных и трехфазных препаратов.

Монофазные препараты содержат одинаковое количество эстрогенов и прогестагенов в каждой таблетке (Клиогест, Novo Nordisk, Дания; Индивина, Orion, Финляндия; Фемостон 1/5, Solvay Pharma, Нидерланды; Ледибон,

Zentiva; Овестин, Organon, Голландия; Анжелик, Schering, Германия).

Двухфазные препараты содержат в первых 14 таблетках только эстрогены, а в последних 7 таблетках эстрогены в сочетании с прогестагенами, что имитирует двухфазный менструальный цикл (Климонорм, Климен, Schering, Германия; Циклопрогенова, Schering, Германия; Дивина, Orion, Финляндия).

Одним из наиболее изученных препаратов для ЗГТ является Ледибон, соответствующий всем современным требованиям к препарату ЗГТ. Мы назначали его 32 женщинам в возрасте от 45 до 52 лет, находящимся в постменопаузальном периоде. Всем больным были проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. До лечения и через 6 месяцев после его начала всем женщинам было назначено радиоиммунологическое исследование уровня гормонов в крови (ЛГ, ФСГ, пролактин, прогестерона, инсулина, тестостерона, ДГЭА-С и эстрадиола в крови). Всем больным определяли гликемию натощак и проводили ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным и трансабдоминальным методами.

Через 6 месяцев после проведенной терапии определяли изменения клинического статуса больных, уровень гормонов в сыворотке крови и толщину эндометрия. Исследования проводились на базе Клиники гинекологии и андрологии (Москва).

На основании гормональных исследований было установлено повышение уровня ЛГ до  $38,9 \pm 1,2$  нг/л, ФСГ до  $79,1 \pm 5,3$  нг/л. Уровень тестостерона превышал 5,1 при норме до 4 нмоль/л. Также отмечалось незначительное повышение уровня ДГЭА-С ( $10,9 \pm 1,2$  мкмоль/л). У всех больных отмечались нормальные уровни глюкозы натощак. У 12 больных была выявлена гиперпролактине-

мия (17-19 нг/л), что, возможно, стимулирует выработку андрогенов надпочечниками.

Препарат Ледибон обладает эстрогенной, гестагенной, анаболической и слабовыраженной андрогенной активностью, способствует снижению секреции гонадотропных гормонов, тормозит резорбцию костной ткани в постменопаузальном периоде, снижает концентрацию фосфатов и кальция в сыворотке крови, смягчает такие проявления КС, как приливы к коже лица, повышенное потоотделение, головные боли. Препарат положительно влияет на либидо и настроение, повышает концентрацию центральных и периферических опиоидов, оказывает трофическое действие на слизистую оболочку влагалища, не стимулируя пролиферацию эндометрия.

Через 6 месяцев после проведенного лечения содержание ФСГ достигло  $34,1 \pm 1,3$  нг/л, а ЛГ –  $12,6 \pm 1,1$  нг/л. Уровень тестостерона не изменился и практически остался таким же, что и до применения Ледибона. Концентрация пролактина достоверно снизилась до 8-10 нг/л. Уровень глюкозы натощак остался в пределах нормальных значений. Толщина эндометрия после проведенного лечения находилась в пределах 4-5 мм.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что Ледибон:

- Эффективно устраняет КС.
- Защищает от остеопороза.
- Незначительно влияет на метаболизм.
- Надежно защищает эндометрий.
- Повышает качество жизни.

Отлично переносится при длительном применении. При изучении действия препарата было установлено, что Ледибон:

- не оказывает существенного влияния на массу тела;
- стабилизирует артериальное давление;
- не нарушает функцию сосу-

дистой стенки и гемостаз;

- не повышает уровень печеночных ферментов;
- не вызывает нарушений липидного и углеводного обмена у женщин с исходно нормальными показателями;
- не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез при использовании в течение 3-5 лет;
- хорошо переносится больными.

Ледибон является аналогом тиболона. Препарат метаболизируется в печени с образованием гидрофильных продуктов, часть из которых фармакологически активна. Выводится с мочой, а метаболиты также и с калом. Препарат назначают больным с КС через 1 год после прекращения месячных и сразу же после хирургической менопаузы. Ледибон применяют для лечения симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузальном периоде и профилактики осложнений у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов, и при непереносимости других средств для профилактики остеопороза. В отдельных случаях прием препарата может сопровождаться побочными эффектами.

Учитывая противопоказания к применению препарата (период менее 1 года после последней менструации; гормонозависимые опухоли; беременность и лактация; тяжелые нарушения функции печени; цереброваскулярные расстройства; сердечно-сосудистая недостаточность и некоторые другие), его следует с осторожностью назначать при лейомиоме, эндометриозе, гиперплазии эндометрия в анамнезе, почечной недостаточности, нарушениях углеводного обмена, гиперхолестеринемии, эпилепсии, при мигрени или сильных головных болях, системной красной волчанке, бронхиальной астме.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11-12, 2011



## Наслаждение зрелостью...

# ЛЕДИБОН

тибобон

Тканеселективный регулятор  
эстрогенной активности

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

### ЛЕДИБОН

Тканеселективный модулятор эстрогенной активности

### Торговое название

Ледибон

### Международное непатентованное название

Тибобон

### Лекарственная форма

Таблетки

Одна таблетка содержит: активное вещество — тибобон 2,5 мг

### Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны. Производные эстрогена. Код АТХ G03DC05

### Показания к применению

- восполнение дефицита эстрогена у женщин через 1 год и более после наступления менопаузы
- профилактика остеопороза и переломов костей у женщин в постклимактерическом периоде при непереносимости или противопоказаниях для применения других лекарственных средств, применяемых для профилактики остеопороза.

### Способ применения и дозы

Ледибон применяют по 1 таблетке ежедневно.

### Начало лечения препаратом Ледибон

В случае естественной менопаузы женщинам следует начинать лечение препаратом Ледибон, через 12 месяцев после последнего естественного кровотечения. В случае хирургической менопаузы лечение препаратом Ледибон можно начинать немедленно.

Последовательное переключение или непрерывное сочетание с препаратом заместительной гормональной терапии (ЗГТ)

При последовательной смене препарата ЗГТ лечение препаратом Ледибон следует начать немедленно на следующий день после окончания предыдущего курса лечения другим гормональным препаратом. В случае продолжительного сочетания приема препарата Ледибон с препаратом ЗГТ лечение может быть начато в любое время.

### Пропуск приема таблетки

Пропущенную таблетку следует принять как можно скорее, если не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, этот прием следует пропустить и принять следующую

дозу в обычное время. Пропуск приема таблетки может увеличить вероятность кровянистых выделений из влагалища.

### Побочные действия

- боль в животе или в груди, увеличение массы тела вагинальные кровотечения или кровянистые выделения, белес, генитальный зуд, генитальный кандидоз, вагинит, гипертрихоз

Другие побочные эффекты при применении препаратов, содержащих эстроген и гестаген:

- эстрогензависимые опухоли, как доброкачественные, так и злокачественные
- венозная тромбоземболия (глубокий венозный тромбоз нижних конечностей или таза, эмболия легочной артерии у женщин, пользующихся ЗГТ)
- инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения
- нарушения функции желчного пузыря
- поражение кожи: хлоазма, полиморфная или узловатая эритема, геморрагическая сыпь
- деменция

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- беременность и период лактации
- подтвержденный или предполагаемый, а также в анамнезе рак молочной железы
- подтвержденная или предполагаемая эстрогензависимая злокачественная опухоль (например, эндометриальная карцинома)
- вагинальное кровотечение неясной этиологии
- нелеченная гиперплазия эндометрия
- идиопатическая тромбоземболия в анамнезе или венозная тромбоземболия в настоящее время, (глубокий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии)
- артериальное тромбоземболическое заболевание (например, стенокардия, инфаркт миокарда)
- острое заболевание печени в настоящее время или заболевание печени в анамнезе, в случае если функциональные пробы печени не нормализовались
- порфирия
- продукт содержит лактозу: пациенты с редкими наследственными нарушениями непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать препарат.

### Особые указания

- Прежде чем начать или возобновить ЗГТ терапию, необходимо собрать подробный анамнез. Физическое (включая

органы малого таза и грудь) обследование должно быть проведено в соответствии с историей болезни и с учетом противопоказаний и предупреждений по применению.

- Во время лечения, рекомендуется проводить периодическое обследование с такой частотой и такого характера, которые подходят каждой отдельной женщине.
- Опыт лечения женщин старше 65 лет — ограничен.

### Беременность и период лактации

- Применение препарата Ледибон во время беременности и в период кормления грудью противопоказано. Если беременность возникает во время лечения препаратом Ледибон, лечение должно быть немедленно прекращено. Клинические данные о безопасности препарата Ледибон во время беременности отсутствуют. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами  
Не установлены.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика

РК-ЛС-5-№017377 от 17 января 2011 г.  
Разрешение на рекламу №32-99 от 10.02.2012 года



**SANOFI**

За более подробной информацией  
обращайтесь в ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б  
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96  
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

**ZENTIVA**  
компания группы санofi

# Ранняя диагностика и лечение начальных стадий нарушений углеводного обмена



Демидова И.Ю., Боева В.В.

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ РГМУ, г. Москва

**Одним из самых распространенных и опасных заболеваний современности является СД 2 типа. Число больных этим заболеванием на Земле в 2011 г. достигло 366 млн, а к 2030 г. оно увеличится до 552 млн. Около 183 млн человек на планете живут с недиагностированным СД 2 типа. По оценке экспертов Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в России количество больных СД 2 типа в 2011 г. составило 12,6 млн человек. В том же году это заболевание унесло жизни 4,6 млн жителей Земли [6].**

Очень серьезной проблемой современной диабетологии является высокая распространенность случаев, когда больные СД 2 типа не достигают индивидуальных целей терапии заболевания, а следовательно, живут в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена. Широко распространена абсолютно справедливая точка зрения, что хроническая декомпенсация углеводного обмена, являющаяся последствием неадекватной коррекции гликемии и неудовлетворительного самоконтроля заболевания, служит причиной прогрессирования осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти больных СД 2 типа [9, 11]. Однако существует еще один очень серьезный фактор, затрудняющий достижение цели терапии СД 2 типа, – позднее выявление этого заболевания [6].

СД 2 типа, за редчайшим исключением, не сопровождается клинической симптоматикой, кроме избыточной массы тела, т.е. в подавляющем большинстве слу-

чаев долгие годы протекает бессимптомно [5]. По этой причине во всем цивилизованном мире, включая Россию, существует необсуждаемая рекомендация выявлять СД 2 типа активно – путем скрининга. Скрининг СД 2 типа должен проводиться всем лицам, достигшим 45-летнего возраста, независимо от наличия или отсутствия у них факторов риска развития СД 2 типа. Лицам моложе указанного возраста в обязательном порядке надо проводить скрининг, если у них имеются факторы риска развития этого заболевания. Однако в реальной практике данный рутинный диагностический стандарт далеко не всегда выполняется; распространенный скрининг гипергликемии (нередко с помощью глюкометра) постепенно подменил скрининг СД, не являясь альтернативой последнему.

Скрининг гипергликемии, будучи, несомненно, полезным исследованием, чаще всего позволяет выявить болезнь только на поздних стадиях. Такое выявление СД 2 типа лучше, чем обнаруже-

ние болезни уже во время острого инфаркта или инсульта, но следует осознавать, что подобная диагностическая тактика позволяет увидеть лишь выступающую над поверхностью вершущку айсберга и исключает возможность выявления предиабета и ранних стадий СД 2 типа. Доказано, что при отсутствии правильно проводимого скрининга перечисленные состояния углеводного обмена никогда своевременно не диагностируются. Следовательно, нарушение  $\beta$ -клеточной функции прогрессирует, и поздно начатое лечение оказывается мало- или неэффективным. Поздняя диагностика СД 2 типа во многом определяет тяжелый прогноз у этих больных [8].

**Целью** данного исследования явилось изучение влияния модификации образа жизни и применения метформина на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена – при развитии нарушенной гликемии натощак (НГН) – на процесс конверсии НГН в нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и в СД 2 типа.



## Материал и методы

С целью раннего выявления любых нарушений углеводного обмена в 2007 г. среди взрослого населения Тамбовского района Тамбовской области был проведен скрининг СД с использованием золотого стандарта в виде глюкозы венозной плазмы натощак (ГВПН). В дальнейшем в рамках программы дополнительной диспансеризации в поликлиническом отделении ТОГ БУЗ «Тамбовская центральная районная больница» был организован амбулаторный прием всех лиц, скринированных на предмет СД 2 типа. Всего было обследовано 1137 человек. Благодаря скринингу у одной женщины был выявлен СД 1 типа. Немедленное назначение инсулинотерапии позволило ей избежать манифестации заболевания в состоянии кетоацидоза или кетоацидотической комы.

Таким образом, нами было обследовано 1136 человек (267 мужчин и 869 женщин в возрасте от 22 до 76 лет), не предъявлявших жалоб эндокринологического характера.

У 73 человек уровень ГВПН

составил 7,0 ммоль/л и более. Всем им было проведено повторное исследование ГВПН, после которого у 37 пациентов подтвердили диагноз СД 2 типа. У остальных 36 гликемия оказалась в пределах 6,1–6,9 ммоль/л. Этим лицам и еще 181 обследованному с выявленной при скрининге НГН назначили пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы.

У 882 обследуемых уровень ГВПН оказался ниже 6,1 ммоль/л, что в соответствии с действующими критериями ВОЗ (1999) является нормой и не требует диагностики СД в ближайшее время. Однако после многолетних исследований Американская диабетологическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) в 2003 г. утвердила в США в качестве нормальных значения ГВПН менее 5,6 ммоль/л [4]. Соответственно, в США диагностические мероприятия в виде проведения ПТТГ рекомендуются при показателе ГВПН 5,6 ммоль/л и более. IDF, которая не приняла американские стандарты, в 2005 г. в качестве компромисса предложила прово-

дить ПТТГ всем лицам с метаболическим синдромом, у которых уровень гликемии натощак равен или превышает 5,6 ммоль/л. Среди обследованных нами лиц у 430 человек значения ГВПН оказались в пределах 5,6–6,0 ммоль/л. В их числе признаки метаболического синдрома были выявлены у 39,3% обследованных (169 из 430). Им, в соответствии с рекомендациями IDF, был назначен ПТТГ. У 261 обследуемого не было полной картины метаболического синдрома, однако в 108 случаях имелись факторы риска развития СД 2 типа, при которых тоже был выполнен ПТТГ. Таким образом, формально 430 участников с исходными значениями ГВПН в пределах 5,6–6,0 ммоль/л не нуждались в дальнейшем исследовании, однако тем, у кого имел место метаболический синдром или были выявлены факторы риска развития СД 2 типа (277 из 430), был проведен ПТТГ с 75 г глюкозы (рис. 1).

У 452 человек ГВПН, в соответствии критериями ВОЗ и ADA, была в абсолютно нормальных значениях (<5,5 ммоль/л). Важно подчеркнуть, что именно



**Рисунок 1.** Распределение пациентов по результатам скрининга для дальнейшей диагностики сахарного диабета 2 типа (2007).

Примечание. ГВПН — глюкоза венозной плазмы натощак; МС — метаболический синдром; ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе; ФР — факторы риска сахарного диабета 2 типа



в этой группе обследуемых метаболический синдром наблюдали лишь у 10,8% (49 из 452) против 39,3% среди лиц с более высокой гликемией. Лицам с метаболическим синдромом и без него, но с наличием факторов риска СД 2 типа ретест ГВПН был назначен через год. Остальным обследуемым, без метаболического синдрома и факторов риска развития СД 2 типа, ретест ГВПН назначали через три года.

В целом ПТТГ с 75 г глюкозы с целью оценки состояния углеводного обмена был проведен у 494 обследуемых.

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 6.0. Статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты признавали статистически значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Данные проведенного в 2007 г. ПТТГ с 75 г глюкозы представлены на рис. 2.

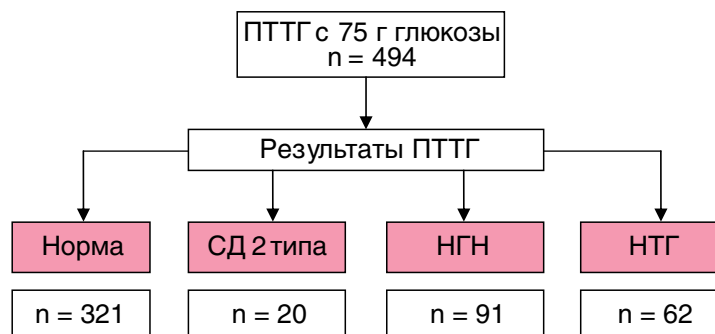
С целью коррекции гликемии натощак и предотвращения развития СД 2 типа лица с НГН прежде всего мотивировались на изменение образа жизни (соблюдение диеты и расширение режима физических нагрузок) [2, 3].

В качестве медикаментозного лечения в дополнение к модификации образа жизни всем лицам с НГН назначали метформин (Сиофор) и обязательную коррекцию всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 7, 10, 12, 13]. Так, у пациентов с гиперхолестеринемией наряду с ограничением животных и термически обработанных жиров применяли гиполипидемическую терапию. Лицам с артериальной гипертензией назначали или корректировали гипотензивную терапию.

Противопоказание к применению метформина в виде наличия хронической сердечной недостаточности II ФК со сниженной фракцией выброса по данным ЭхоКГ имело место лишь в одном случае. Всем остальным лицам с НГН ( $n=90$ ) был назначен метформин в дозе 500 мг (перед сном). Таким образом, группу наблюдения составили 90 человек с НГН.

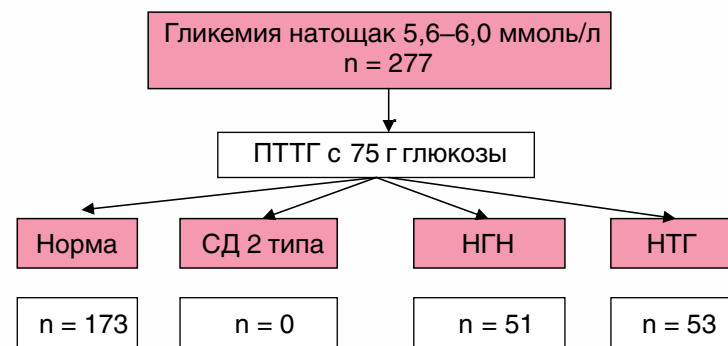
Результаты ПТТГ среди пациентов с исходным уровнем ГВПН в пределах 5,6–6,0 ммоль/л представлены на рис. 3.

Сравнение результатов ПТТГ в за-



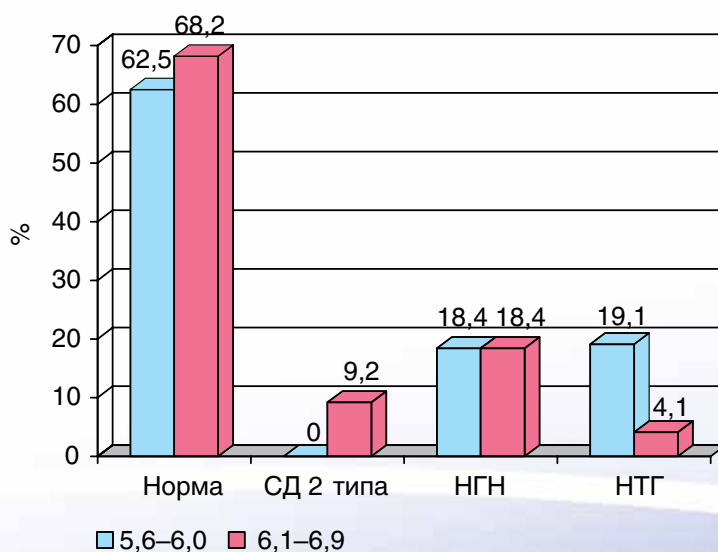
**Рисунок 2.** Распределение пациентов по результатам перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы (2007).

Примечание. НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет



**Рисунок 3.** Распределение пациентов с исходным уровнем глюкозы натощак 5,6–6,0 ммоль/л по результатам перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы.

Примечание. НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет



**Рисунок 4.** Распределение пациентов с исходными уровнями глюкозы натощак 5,6–6,0 и 6,1–6,9 ммоль/л по результатам перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы, %.

Примечание. НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД — сахарный диабет

Таблица 1. Результаты повторных пероральных тестов толерантности к глюкозе (с 75 г глюкозы) в 2008 и 2009 гг. среди лиц с нарушенной гликемией натощак, получавших метформин (Сиофор)

Параметры	2008 г.		2009 г.	
	абс.	%	абс.	%
Обследовано	81	90,0	87	96,7
Норма	40	49,4	53	60,9
Нарушенная гликемия натощак	38	46,9	31	35,6
Нарушенная толерантность к глюкозе	1	1,2	2	2,3
Сахарный диабет 2 типа	2	2,5	1	1,1

висимости от исходного уровня ГВПН представлено на рис. 4.

Результаты диагностики нарушений углеводного обмена в группе лиц с метаболическим синдромом или без такового, но с факторами риска развития СД 2 типа, имеющих гликемию натощак 5,6-6,0 ммоль/л, доказали абсолютную необходимость проведения им диагностических мероприятий (ПТТГ с 75 г глюкозы). Следует особо отметить, что среди них распространенность нарушений углеводного обмена оказалась даже выше, чем среди лиц с исходно нарушенной гликемией натощак: 37,5 против 31,8% ( $p>0,05$ ). НГН была идентичной (18,4 и 18,4%), в то время как НТГ преобладала в группе с исходно нормальной гликемией (19,1% против 4,1%). Однако следует подчеркнуть, что в этой группе не было выявлено ни одного случая СД 2 типа, тогда как среди лиц с ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л – 20 случаев.

Таким образом, среди 1136 обследованных, в соответствии с критериями ВОЗ (1999), нарушения углеводного обмена выявили у 210 (18,5%) человек, среди них у 57 человек был диагностирован СД 2 типа, а у 153 – предиабет. У лиц с предиабетом НГН встречалась в 91 случае.

Больным СД 2 типа была назначена соответствующая сахароснижающая терапия.

В начале исследования наблюдаемые с НГН вызывались на осмотр ежемесячно. Нами детально оценивались результаты само-

контроля гликемии и АД, при необходимости корректировались диета, режим физических нагрузок, доза метформина и антигипертензивная терапия. При каждом визите оценивали динамику веса и окружности талии. У 10% пациентов (9 из 90), учитывая отсутствие целевой гликемии натощак, доза метформина перед сном была увеличена до 1000 мг. Эта доза препарата оказалась абсолютно достаточной для нормализации уровня гликемии натощак. При достижении целевых показателей гликемии натощак ( $<5,5$  ммоль/л) кратность визитов уменьшалась до 1 раза в 3 месяца.

В последующие 2008 и 2009 гг. осуществляли контроль состояния пациентов (ПТТГ с 75 г глюкозы). На обследование пациенты вызывались заблаговременно по телефону с напоминанием правил проведения теста.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, несмотря на проводимую терапию, у трех пациентов НГН трансформировалась в СД 2 типа, еще у трех – в НТГ. В 46,9% (2008 г.) и в 35,6% случаев (2009 г.) прием метформина (Сиофор) позволил удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НГН. И, наконец, в 49,4% (2008 г.) и в 60,9% случаев (2009 г.) проводимые мероприятия привели к нормализации углеводного обмена. Пациентам с трансформацией НГН в НТГ к лечению добавляли ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз (акарбоза) с постепенным титрованием суточной

дозы до 150 мг/сут. Пациентам с развитием СД была назначена сахароснижающая терапия.

Важно отметить, что группа лиц с НГН изначально была разнородна: в ней оказались и те, кому по общепринятым критериям можно было бы не проводить ПТТГ. Учитывая данное обстоятельство, мы проанализировали динамику углеводного обмена в зависимости от исходной гликемии.

Согласно результатам ретестов ПТТГ группы НГН с ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л в 2008 и 2009 гг., на фоне постоянного приема метформина и изменения образа жизни у трех пациентов НГН трансформировалась в СД 2 типа, а у двух – в НТГ (табл. 2). В 45,7% (2008 г.) и в 22,9% случаев (2009 г.) прием метформина (Сиофор) позволил удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НГН. Нормализация углеводного обмена на фоне проводимых мероприятий достигнута в 47,8% (2008 г.) и в 72,9% случаев (2009 г.).

При проведении контрольных ПТТГ группы НГН с ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л в 2008 и 2009 гг. на фоне постоянного приема метформина НГН подтвердилась у 48,6 и 51,3% человек соответственно (табл. 3). Нормализация углеводного обмена отмечена у 51,4% в 2008 г. и у 46,1% пациентов в 2009 г. Трансформация НГН в НТГ зарегистрирована у 2,6% обследованных в 2009 г. Конверсии НГН в СД за период

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 2. Результаты повторных пероральных тестов толерантности к глюкозе в группе нарушенной гликемии натощак с показателем глюкозы венозной плазмы натощак 5,6–6,0 ммоль/л в 2008 и 2009 гг.

Параметры	2008 г.		2009 г.	
	абс.	%	абс.	%
Обследовано	46	90,2	48	94,1
Норма	22	47,8	35	72,9
Нарушенная гликемия натощак	21	45,7	11	22,9
Нарушенная толерантность к глюкозе	1	2,2	1	2
Сахарный диабет 2 типа	2	4,3	1	2,1

Таблица 3. Результаты повторных пероральных тестов толерантности к глюкозе в группе нарушенной гликемии натощак с показателем глюкозы венозной плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л в 2008 и 2009 гг.

Параметры	2008 г.		2009 г.	
	абс.	%	абс.	%
Обследовано	35	89,7	39	100
Норма	18	51,4	18	46,1
Нарушенная гликемия натощак	17	48,6	20	51,3
Нарушенная толерантность к глюкозе	0	–	1	2,6
Сахарный диабет 2 типа	0	–	0	–

наблюдения зарегистрировано не было.

При рассмотрении динамики углеводного обмена в данных группах (см. табл. 2, 3) обращает на себя внимание стойкое уменьшение количества лиц с НГН в группе с исходным уровнем ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л, чего нельзя сказать о второй группе обследованных, с исходно более высоким уровнем ГВПН (6,1–6,9 ммоль/л). Отчетливая положительная динамика за период наблюдения отражается также в увеличении числа лиц с нормализацией углеводного обмена именно в группе с изначально меньшими значениями ГВПН.

Однако, следует отметить, что в группе НГН с исходной ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л конверсий НГН в СД за период наблюдения не было. В группе же с исходно меньшей ГВПН (5,6–6,0 ммоль/л) имели место случаи трансформации НГН как в НТГ, так и в СД 2 типа в каждом году наблюдения. Данный факт диктует необходимость

своевременного выявления, лечения и наблюдения любых категорий нарушения углеводного обмена не только среди лиц с ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л, но и у обследованных с ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л.

### Заключение

Для своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена должен проводиться скрининг СД 2 типа в соответствии со стандартами ВОЗ (1999) и «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2011) [1].

С целью уточнения состояния углеводного обмена необходимо проведение диагностических мероприятий (пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы) всем лицам с метаболическим синдромом или без такового, но с факторами риска развития СД 2 типа, у которых уровень глюкозы венозной плазмы натощак превышает либо равен 5,6 ммоль/л.

Нормализация состояния углеводного обмена в 49,4% (2008 г.) и в 60,9% случаев (2009 г.) у лиц с нарушенной гликемией натощак (НГН), подтвержденная результатами ПТТГ с 75 г глюкозы, доказывает необходимость модификации образа жизни, коррекции всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и приема метформина (Сиофор) с целью профилактики развития СД 2 типа. При отсутствии противопоказаний всем лицам с НГН необходимо назначение метформина в стартовой дозе 500 мг перед сном с последующим титрованием дозы до достижения гликемии не более 5,5 ммоль/л.

Все лица с выявленной НГН должны находиться под динамическим наблюдением с ежегодным проведением контрольных ПТТГ с 75 г глюкозы на фоне медикаментозной терапии.

Список литературы  
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», №1 (79), 2013



# Механизмы развития, принципы диагностики и современные методы лечения метаболического синдрома



Плутенко И.М., Звягинцева Т.Д.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

**Метаболический синдром (МС)** является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено тремя обстоятельствами. Во-первых, его распространенностью в популяции взрослого населения. Мета-анализ эпидемиологических исследований показывает, что в индустриально развитых странах 15–25% лиц в возрасте 40–70 лет имеют все основные компоненты метаболического синдрома. По прогнозам, в 2025 году ожидается увеличение числа больных с метаболическим синдромом на 50% [1, 7]. Во-вторых, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом и сахарным диабетом (СД), в 2–3 раза выше по сравнению как с отдельно взятыми факторами риска, так и их сочетанием [2]. И в-третьих, метаболический синдром имеет причинно-следственную связь и ассоциацию с другими часто встречающимися заболеваниями (гипертоническая болезнь, ожирение, жировая дистрофия печени, синдром поликистозного яичника, эректильная дисфункция, подагра и др.) [3, 8].

Метаболический синдром – понятие, объединяющее ряд факторов сердечно-сосудистого риска, а именно: артериальную гипертензию (АГ), абдоминальное ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность.

Эксперты Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III) из США выделяют следующие критерии МС, при этом диагноз может быть установлен при наличии по крайней мере трех или более перечисленных признаков:

- уровень глюкозы в плазме крови –  $> 6,1$  ммоль/л;
- гипертриглицеридемия – уровень триглицеридов –  $> 1,7$  ммоль/л;

- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): у мужчин –  $< 1,0$  ммоль/л, у женщин –  $< 1,0$  ммоль/л;
- артериальное давление (АД) –  $> 135/85$  мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;
- центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение – окружность живота (талии): у мужчин –  $> 102$  см, у женщин –  $> 88$  см.

Ориентировочно можно диагностировать МС при наличии не менее трех следующих симптомов:

- объем талии –  $> 88$  см у женщин и  $102$  см у мужчин;
- АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст.;
- уровень сахара в крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л;
- повышение уровня триглице-

ридов крови  $\geq 1,7$  ммоль;

- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): –  $> 1$  ммоль/л у мужчин,  $> 1,3$  ммоль/л у женщин.

Для оценки избыточной массы тела предлагается использовать показатель окружности талии, а не индекс массы тела (ИМТ) – отношение массы тела к росту в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), на котором базируется классификация массы тела и степени ожирения. Это связано с тем, что клиническим признаком метаболического синдрома является именно центральное ожирение, а показатель окружности талии, тесно коррелируя с ИМТ, отражает тип распределения жировой ткани в организме. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск сердечно-сосудистых забо-

лений зависит не только от ИМТ, но и от типа отложения жира в организме: он выше при центральном (мужском) типе ожирения, нежели при нижнем (женском).

Основу МС составляет инсулинорезистентность (ИР), то есть снижение реакции инсулиночувствительных тканей (жировой, мышечной, печени) на физиологические концентрации инсулина. Показано, что инсулинорезистентность – результат взаимодействия генетических и внешних факторов. Среди последних наиболее важные – избыточное потребление жира и гиподинамия [6, 10].

Американский комитет по выявлению, диагностике и лечению повышенного артериального давления в своем VII докладе предлагает использовать в клинической практике критерии диагностики метаболического синдрома, предложенные национальными институтами здоровья США в 2001 году. В рекомендациях ВОЗ (1998) предложены несколько иные критерии для установления диагноза «метаболический синдром» [12].

**В соответствии с этими рекомендациями метаболический синдром диагностируется при наличии двух из перечисленных факторов у пациента:**

- с сахарным диабетом;
- нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ);
- нормальной толерантностью к глюкозе при наличии инсулинорезистентности, которая определяется по НОМА-индексу.

Приемлемыми для использования в практической работе врача представляются клинические критерии МС, рекомендованные Американским комитетом по выявлению, диагностике и лечению повышенного артериального давления, представленные выше. Распространенность метаболического синдрома, по данным американских исследователей, составляет 23,7%. У мужчин с МС в 4 раза возрастает риск фатальной ишемической

болезни сердца, в 2 раза – cerebro-васкулярных заболеваний и смерти от всех причин. МС у женщин сопровождается повышением риска ишемической болезни сердца. Кроме того, у пациентов с МС в 5-9 раз чаще возникает сахарный диабет [15, 16].

Развитие метаболического синдрома во многом зависит от массы тела и коррелирует с ИМТ как у мужчин, так и у женщин. Среди лиц с избыточной массой тела распространенность МС варьирует в пределах 22-28%, среди лиц с ожирением – 50-60%. В ближайшее время ученые прогнозируют увеличение количества больных с метаболическим синдромом, прежде всего за счет лиц с ожирением. Распространенность этого синдрома имеет четкую возрастную зависимость: среди лиц в возрасте от 20 до 29 лет она составляет 7%, а среди людей старше 60 лет достигает 40%.

До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе МС. Выявлено, что наследственная предрасположенность к ИР и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяют развитие ожирения, тканевой инсулинорезистентности и, как следствие, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) с последующим развитием НТГ и формированием МС [9]. То есть пусковым моментом в развитии МС является возникновение инсулинорезистентности.

У больных с ИР после приема углеводосодержащей пищи через 20-30 минут в крови начинает повышаться уровень глюкозы, что приводит к повышению уровня ее метаболизма, в том числе к синтезу маннозы. Увеличение концентрации глюкозы активизирует выведение инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Инсулин переносится с кровью к клеткам печени, мышечной ткани, но вступить во взаимодействие с неправильно построенными рецепторами клеток печени, мышечной ткани он не может, поскольку рецепторы, которые отвечают за распознавание инсули-

на, имеют другую углеводочувствительную структуру, где в гликопротеинах происходит замена маннозы и фруктозы на другие моносахариды. В результате этого избыток глюкозы в крови не может превратиться в гликоген. Поэтому увеличение содержания глюкозы в крови при ожирении продолжается, и к 60-й минуте превышает нормальные показатели. Чтобы не было гипергликемии, организм вынужден метаболизировать глюкозу в жирные кислоты с последующим синтезом жира и отложением его в жировых клетках (адипоцитах) больного организма. Очевидно, что метаболические процессы в организме больных с ИР могут отличаться от таковых у здорового человека. Таким образом, в 90% случаев увеличение жировой ткани образуется из-за избыточного поступления углеводов, а не из-за употребления жиров. Отложение жира в клетках организма – это вынужденный энергетический резервный запас глюкозы при нарушении рецепции инсулина в организме человека. Так, в жировой ткани, особенно в адипоцитах висцерального жира, при пониженной чувствительности к инсулину возрастает липолиз. Некоторые исследователи существенное место в развитии ИР адипоцитов отводят туморнекротизирующему фактору, который тормозит тирозинкиназную активность рецепторов [4, 11].

Таким образом, формируется ИР, которая представляет собой неспособность инсулинозависимых тканей усваивать часть глюкозы при нормальном содержании инсулина в организме. Она может быть обусловлена дефектом рецепторов к инсулину, синтез которых находится под контролем гена INSR, и нарушением механизмов пострецепторного транспорта глюкозы в клетку через клеточную мембрану генетически запрограммированными дефектами, а также внутриклеточного ее метаболизма. Среди других причин, вызывающих ИР, можно назвать нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и наличие в крови антагонистов инсулина. Поэтому существует

значительное число лиц с врожденной резистентностью мышечной и жировой ткани к действию инсулина. В большинстве случаев при достаточной физической активности, оптимальном питании состояние выраженной ИР либо вообще не проявляется в течение жизни, либо проявляется в глубокой старости и является одной из причин смерти. Считается, что ИР связана с генотипом, возрастом, массой тела, физической активностью, наличием АГ, других заболеваний сердечно-сосудистой системы и т.д. Наиболее выражена ИР в скелетных мышцах, и адекватная физическая активность может ее уменьшить. Низкая физическая активность способствует раннему проявлению сопротивляемости клеток к инсулину.

Основными причинами ИР могут быть: гормональные и метаболические факторы; антитела к инсулину; антитела к рецепторам; измененная молекула инсулина; измененная структура рецептора. Существует ряд заболеваний и состояний, при которых возможно снижение количества рецепторов к инсулину (ожирение, акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, СД 2-го типа, глюкокортикоиды и др.). При СД 2-го типа уменьшается количество не только рецепторов к инсулину, но и транспортеров глюкозы. Основными инсулиночувствительными органами-мишенями являются скелетные мышцы, жировая ткань и печеночные клетки. Экспериментальные исследования выявили также достаточно высокую чувствительность к инсулину миокарда и гладких мышц сосудов. Известно, что ИР развивается постепенно, в первую очередь в мышцах и печени, а на фоне накопления большого количества поступающих с пищей глюкозы и жира происходит увеличение размеров и количества адипоцитов, что сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и развитием ИР в жировой ткани. Уже после 30 лет клетки начинают терять чувствительность к инсулину. Наличие ИР жировой ткани

способствует ГИ, необходимая для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину. Так как в условиях ИР усвоение глюкозы (в комплексе с инсулином и переносчиком) нарушено, то клетки, для функционирования которых необходимо присутствие инсулина, посылают сигналы в головной мозг о недостатке инсулина и организм начинает его вырабатывать в еще больших количествах, что поддерживает ГИ. При МС количество инсулина в крови больного ожирением может повышаться до 90-100 мкЕД/мл при норме у здорового человека 5-15 мкЕД/мл, то есть в десятки раз. Это позволяет утверждать, что нарушение рецепции инсулина у больных ожирением связано с нарушением углеводного обмена в организме. Возникшая ГИ некоторое время поддерживает нормогликемию. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Развивается порочный круг: ИР – ГИ (способствующая ожирению за счет подавления распада жиров) – ожирение – ИР и т.д. Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию НТГ.

Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения является причиной развития ИР, ГИ и других метаболических нарушений. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют ряд веществ, в том числе неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), цитокины, ингибитор активатора плазминогена (РАИ-1) и адипонектин, непосредственно в воротную вену печени. При повышении содержания НЭЖК в плазме наблюдается избыточное поступление липидов в мышечную ткань и печень, которое усиливает инсулинорезистентность. Высокие концентрации НЭЖК подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к ГИ и относительной ИР. Высокие уровни С-реактивного белка, наблюдающиеся при ожирении, могут отражать секрецию цитокинов и наличие воспаления, в то вре-

мя как РАИ-1 участвует в развитии протромботического состояния. Тесная связь ожирения с факторами риска позволяет рассматривать метаболический синдром как сочетание метаболических осложнений ожирения [9, 13, 14].

По последним данным, ИР является задолго (минимум за 15 лет) до появления клиники СД. Следует иметь в виду, что гликированный гемоглобин натошак, ГИ, нарушение инсулинового ответа, ИР, дислипидемия, абдоминальное ожирение, АГ, макроангиопатия, микроальбуминурия, протеинурия и ретинопатия появляются задолго до клиники и установления диагноза СД 2-го типа.

Основной принцип терапии при метаболическом синдроме – это коррекция модифицируемых причинных факторов данного состояния, которая заключается в изменении образа жизни.

**В соответствии с рекомендациями Американского общества по выявлению, диагностике и лечению повышенного АД к основным направлениям в терапии метаболического синдрома относятся:**

- снижение избыточной массы тела и лечение ожирения;
- повышение физической активности;
- лечение АГ;
- коррекция НТГ и лечение СД 2-го типа;
- лечение дислипидопротеемии.

**Латиноамериканское соглашение по лечению сахарного диабета при АГ, принятое в сентябре 2003 года в Буэнос-Айресе, рекомендует следующий подход к терапии при метаболическом синдроме.**

**Немедикаментозное лечение:**

- аэробные упражнения продолжительностью не менее 150 мин/нед;
- отказ от курения;
- план питания: снижение массы тела на 5% в течение первых 6 мес.; ограничение в рационе жиров животного происхож-



# НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 1. Динамика биохимических показателей и углеводного обмена при МС

Показатель	До лечения	После лечения
Холестерин, ммоль/л	7,6 ± 0,4	6,5 ± 1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,7 ± 0,2	1,2 ± 0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2
ЛПНП, ммоль/л	5,7 ± 0,5	4,4 ± 0,3
ЛПОНП, ммоль/л	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1
α-липопротеиды, ед.	62,1 ± 3,8	51,7 ± 2,4
Коэффициент атерогенности	5,1 ± 0,4	3,8 ± 0,3
АТФ, ммоль/л	0,92 ± 0,04	0,68 ± 0,03
АСТ, ммоль/л	0,67 ± 0,03	0,45 ± 0,04
Глюкоза, ммоль/л	6,3 ± 0,3	5,2 ± 0,4

дения (менее 10% от общего калоража);

- уменьшение потребления соли до 6 г в день и алкоголя до 30 г в день.

Медикаментозное лечение применяют для предотвращения развития сахарного диабета в случае неэффективности нелекарственной терапии у пациентов с метаболическим синдромом и нарушенной толерантностью к глюкозе: метформин, акарбоза, орлистат.

Антигипертензивную терапию следует начинать с приема антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензина II.

В настоящее время первым препаратом выбора для достижения хорошего метаболического контроля глюкозы при недостаточной эффективности диеты и расширения физических нагрузок у больных метаболическим синдромом с избыточной массой тела и ожирением является метформин.

Положительные эффекты метформина отражены в многочисленных научных исследованиях [12–17]. Он обладает анорексигенным действием в отношении легкоусвояемых углеводов. Замедляя всасывание углеводов, метформин не приводит к резкому увеличению сахара в крови после еды и увеличению массы тела, а, напротив, способствует ее стабилизации. Лечение метформином больных с избыточной массой тела приводит к умерен-

ному снижению веса в среднем на 5–7 кг за 3–4 месяца.

Метформин не стимулирует выброс инсулина из β-клеток поджелудочной железы, поэтому не приводит к гиперинсулинемии, не вызывает гипогликемий, которые особенно опасны у больных СД 2-го типа за счет возможного развития острой сердечно-сосудистой патологии – инфаркта или инсульта. Замедленное всасывание глюкозы в кровь под влиянием метформина облегчает функционирование поджелудочной железы и предохраняет ее от перенапряжения и истощения. Установлено, что метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствует стабилизации и/или снижению массы тела. При длительном применении он приводит к выравниванию суточной гликемической кривой, снижению среднего суточного уровня гликемии, уменьшению уровня гликемии натощак, а также снижению и нормализации уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), что способствует профилактике поздних осложнений сахарного диабета.

Метформин снижает уровень сахара в крови не за счет стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, а за счет увеличения поглощения глюкозы клетками периферических тканей, прежде всего мышцами, где он повышает уровень глюкозных

транспортёров 4-го типа. То есть метформин действует на основное звено патогенеза метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа – на инсулинорезистентность, что имеет особое значение. Снижая постпрандиальную гипергликемию, метформин уменьшает риск развития атеросклероза у больных с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Проведенные научные исследования показали, что метформин эффективно снижает аппетит, массу тела и инсулинорезистентность уже на стадии только избыточной массы тела, предотвращая или значительно уменьшая риск развития нарушения толерантности к глюкозе и перехода предиабета в СД 2-го типа.

Поскольку при МС страдает и печень, то назначение α-липоевой кислоты, благодаря ее свойствам восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли, нашло широкое применение в гастроэнтерологии, эндокринологии, кардиологии.

Свойства α-липоевой кислоты подавлять некротические реакции в печени и антиоксидантный эффект способствуют торможению развития фиброза и снижают риск злокачественной трансформации гепатоцитов.

Гистохимические исследования показали, что введение α-липоевой

кислоты увеличивает содержание гликогена в печени, не изменяя его содержания в мышцах. Изучение влияния  $\alpha$ -липоевой кислоты на печеночный кровоток показало, что ее применение способствует повышению внутрипеченочного кровотока на 10-20%, в то время как под влиянием других веществ не наблюдалось улучшения кровообращения в печени.

К основным биологическим свойствам  $\alpha$ -липоевой кислоты относят:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликозилирования белка;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- подавление процессов липолиза;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- увеличение уровня протеинов в сыворотке крови;
- радиопротекторное действие (за счет антирадикальных свойств);
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO;
- потенцирование противовоспалительного действия глюкокортикоидов;
- желчегонный, детоксицирующий и спазмолитический эффекты;
- способность к обратимому связыванию молекул ДНК.

Благодаря этому  $\alpha$ -липоевая кислота нашла широкое применение при лечении заболеваний печени, атеросклероза, гипертонической болезни, диабетических поражений органов и тканей, интоксикаций.

Нами было проведено обследование пациентов с целью выявления МС и его коррекции. У 28 пациентов (из них 18 женщин и 10 мужчин в возрасте  $45,0 \pm 1,4$  года)

диагностирован МС при наличии трех и более из пяти нижеперечисленных компонентов: 1) абдоминальное ожирение – окружность талии у мужчин  $>102$  см, у женщин  $>88$  см; 2) гипертриглицеридемия  $>1,6$  ммоль/л; 3) низкий уровень ЛПВП  $<1$  ммоль/л у мужчин и  $<1,3$  ммоль/л у женщин; 4) артериальная гипертензия – уровень АД  $>130/85$  мм рт.ст.; 5) НТГ – уровень сахара в венозной плазме натощак  $5,6-6,5$  ммоль/л.

В клинической картине исследуемых преобладали слабость (42,6%), утомляемость (85,7%), снижение работоспособности (71,4%), нарушение сна (64,3 %), головная боль (53,6%), лабильность настроения (100%), боли ноющего и колющего характера по ходу толстой кишки (60,7%), вздутие и урчание в животе (39,3 %), запоры или чередование запоров и поносов (78,6 %), снижение аппетита, отрыжка, плохая переносимость жирной и жареной пищи, продуктов, содержащих растительную клетчатку (67,9 %), горечь во рту (35,7%), периодически – тошнота (60,7%). Также было отмечено изменение размеров печени, у 22 пациентов она была умеренно увеличена, край гладкий, безболезненный.

Диагноз был верифицирован во время ультразвукового исследования, по данным которого у пациентов было выявлено повышение эхогенности ткани печени, носившее диффузный характер и расцененное как стеатогепатоз.

У всех больных было выявлено нарушение липидного обмена, толерантности к глюкозе, установлено наличие астеноневротического, болевого и диспептического синдромов.

С целью коррекции МС больным был назначен метформин в дозе 500 мг/сут и  $\alpha$ -липоевая кислота в дозе 300 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора на протяжении трех недель в составе комплексной терапии.

В результате проведенного лечения состояние больных улуч-

шилось: значительно уменьшилась выраженность клинических симптомов, а также показатели липидного и углеводного обмена. В частности, на фоне проводимого лечения отмечалось статистически достоверное увеличение содержания ЛПВП от исходного уровня с  $1,2 \pm 0,2$  до  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . Наблюдалась общая тенденция к снижению уровня холестерина (с  $7,6 \pm 0,4$  до  $6,5 \pm 1,0$  ммоль/л), триглицеридов (с  $1,7 \pm 0,2$  до  $1,2 \pm 0,1$  ммоль/л) и ЛПНП (с  $5,7 \pm 0,5$  до  $4,4 \pm 0,3$  ммоль/л). Уровень глюкозы в крови также достоверно снизился (с  $6,3 \pm 0,3$  до  $5,2 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Комплексная терапия с включением  $\alpha$ -липоевой кислоты и метформина привела к улучшению качества жизни пациентов с метаболическим синдромом. Так, у 25 пациентов улучшилось общее самочувствие, у 21 улучшился сон, у 15 повысилось настроение; 14 больных отмечали значительное снижение слабости, 8 – уменьшение физического истощения и слабости.

### Выводы

Комплексная терапия метаболического синдрома с использованием метформина и  $\alpha$ -липоевой кислоты приводит к достоверному снижению уровня гликемии до нормальных цифр у всех обследуемых больных. Уровень сахара натощак снижается незначительно, случаи гипогликемии не зарегистрированы.

Выявлено достоверное снижение концентрации триглицеридов, уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности.

Применение комплексной терапии привело к повышению качества жизни лиц с метаболическим синдромом: улучшилось общее самочувствие, сон, снизилась частота приступов головной боли, диспептического и болевого синдромов.

Список литературы находится в редакции

Опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 3 (444) 2013

## У диабетиков повышается скорость пульсовой волны даже при правильном лечении

Скорость пульсовой волны у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом 2 типа была выше, чем у пациентов контрольной группы. Она ассоциировалась с поражением белого вещества головного мозга, согласно исследованию, опубликованному в *Diabetes Care*.

Эсбен Лаугесен из Госпиталя Университета Ааруса (Дания) совместно с коллегами измерил жесткость артерий и скорость каротидно-феморальной пульсовой волны, а также поражение белого вещества головного мозга при помощи МРТ у 89 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и 89 пациентов из группы контроля. Авторы отметили, что жесткость артерий была связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и поражением белого вещества, связанного с развитием инсульта.

Ученые пришли к выводу, что в группе диабетиков отмечался превосходный гликемический контроль и более низкое артериальное давление, чем у пациентов контрольной группы.

Однако, даже после подстройки результатов по таким критериям, как пол, возраст, масса тела, су-



точные колебания артериального давления, прием лекарств, у них была более высокая скорость проведения каротидно-феморальной пульсовой волны, что в значительной мере связано с поражением белого вещества головного мозга.

«Скорость пульсовой волны была выше у пациентов с хорошим контролем диабета по сравнению с контролем, и она была независимо от этого связана с поражениями белого вещества. Скорость пульсовой волны представляет клинически значимый параметр в оценке риска развития сердечно-сосудистых болезней», - сообщили ученые.

## Определены еще 14 биомаркеров сахарного диабета II типа

Исследовательская группа под руководством Анны Флогель (Anna Floegel) из Германского института питания человека (German Institute of Human Nutrition, DIFE) и Тобиаса Пищенко (Tobias Pischon) из Центра молекулярной медицины имени Макса Дельбрюка (The Max Delbrück Center for Molecular Medicine, MDC) идентифицировала 14 новых биомаркеров сахарного диабета II типа.



Для проведения биохимических анализов были использованы образцы крови участников трех крупных исследований: EPIC-Potsdam (27500 человек), Tuebingen family и KORA. Для последующего анализа было отобрано 4 тысячи замороженных в жидком азоте пробирок. Важной особенностью является тот факт, что на момент забора крови ни один участник не страдал диабетом, однако за 7 лет наблюдения у 891 человека было диагностировано это заболевание. В каждом образце в мюнхенском институте экспериментальной генетики Гельмгольца было выполнено определение 163 различных метаболитов. Изменения в концентрации продуктов обмена веществ могут непосредственно отражать изменения в метаболизме и пролить свет на патогенез болезни. 14 из них показали сильную корреляцию с развитием диабета. Среди маркеров оказались различные белковые субстанции и холин-содержащие фосфолипиды, являющиеся компонентами клеточных мембран и принимающие участие в транспорте липидов. Связь фосфолипидов с развитием диабета показана впервые.

Таким образом, новые биомаркеры диабета могут служить основой для разработки новых методов лечения и профилактики этого заболевания, а также использованы для определения риска развития диабета на самых ранних стадиях, поскольку исследование основано на проспективных данных.

Источник: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)