

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 5 (36), 2014

Эндокринология. Тиреодология

Учредитель:
ТОО «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)
Дущанова 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)
Кайшибаева Г.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 Нуртолкын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков 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
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые коллеги!



Сахарный диабет входит в тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения и смерти. Актуальность проблемы обусловлена масштабностью распространения сахарного диабета, все больше приобретающего характер пандемии. На сегодняшний день во всем мире зарегистрировано около 200 млн случаев, но реальное число заболевших примерно в 2 раза выше (не учтены лица с легкой, не требующей медикаментозного лечения, формой).

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен эндокринологии и тиреодологии, где размещен ряд статей о новых методах по диагностике и лечению сахарного диабета.

Гость номера доцент кафедры эндокринологии АГИУВ Ш.С. Абубакирова рассказала о возможных причинах развития тиреоидных патологий и их последствиях.

В статье «Инновации в эндокринологии: от теории к практике» предлагаем вашему вниманию материал о прошедшем 4–5 апреля 2014 г. заседании «Алматинской школы эндокринолога». В научно-практическом форуме приняли участие ведущие ученые из Гонконга, Украины, России и Казахстана, казахстанские эндокринологи, диетологи, терапевты, кардиологи, врачи общего профиля, специалисты смежных специальностей со всех регионов Казахстана.

Кроме того, врачам-эндокринологам будут полезны обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диетология).

Ряд материалов посвящен женскому здоровью.

Мы выражаем огромную признательность всем авторам от редакции и наших читателей.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Уважаемые коллеги! В журнале №14 (30), 2013 допущена ошибка в статье «Помощь приходит с помпой», на стр. 13, колонка 3, со второй строки следует читать: Дети, пользующиеся инсулиновой помпой должны измерять уровень гликемии 5–6 раз в день. (Уровень гликированного гемоглобина – это средний уровень гликемии в течение 3 месяцев).

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Шолпан Абубакирова: «Маленькая железа – большие проблемы»6

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Нейропатическая боль: взгляд с позиции доказательной медицины9

Инновации в эндокринологии: от теории к практике 14

Современные подходы к патогенетической терапии диабетической полинейропатии..... 20

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология). *Аметов А.С., Камынина Л.Л.*..... 26

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Александров Ан.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С., Шацкая О.А., Абдалкина Е.Н.* 38

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Гормональная терапия климактерических расстройств у женщин с миомой матки в постменопаузе. *Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Горенкова О.С., Колесникова В.А.* 48

Повышение эффективности управления сахарным диабетом 2-го типа путем добавления аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида к стандартной терапии. *Панькив В.И., Кехиопуло К.Ф.* 52

Патогенетические и терапевтические аспекты применения препарата Ксилат® при декомпенсированном сахарном диабете. *Ильченко И.А.* 55

Влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. *Кравчун П.Г., Крапивко С.А., Кравчун П.П., Кадыкова О.И.*61

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аутожель в контроле биохимических маркеров активности акромегалии: представление клинического случая. *Дзеранова Л.К., Гиниятуллина Е.Н., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Далантаева Н.С.* 66

ОБЗОРЫ

Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Дедов И.И.* 70

Воздействие на факторы риска – реальный путь профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *Кононенко И.В., Смирнова О.М.* 78

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешённые проблемы. *Стаценко М.Е., Туркина С.В.* 84

Биосимиляры инсулинов: как будет развиваться эта история? *Лутц Хайнеманн* 89

Сахарный диабет и патология почек: преимущества терапии, основанной на инкретинах. *Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш.* 93

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горелышев А.С.* 98

Применение метформина (препарат Сиофор®) в лечении больных с сахарным диабетом 2 типа. *Демидова И.Ю., Таклас Н.М.* 110

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Использование препарата «Ледибон» при менопаузальном метаболическом синдроме. *Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф.* 115

НОВОСТИ 120

I ЕВРАЗИЙСКИЙ СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ И VI КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



Глубокоуважаемые коллеги!

Имеем честь сообщить Вам, что в соответствии с Планом основных организационных мероприятий Министерства здравоохранения РК на 2014 год, **3-6 июня 2014 года в г. Алматы состоится I Евразийский Съезд Терапевтов и VI Конгресс Кардиологов Республики Казахстан.**

Организаторы:

- Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
- РГП на ПХВ «НИИ Кардиологии и Внутренних болезней» МЗ РК
- Евразийская Ассоциация терапевтов
- Ассоциация терапевтов Республики Казахстан
- Ассоциация кардиологов Республики Казахстан

Тематика I Евразийского Съезда терапевтов, VI Конгресса кардиологов Республики Казахстан:

- Вопросы организации терапевтической и кардиологической службы.
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и профилактике терапевтических заболеваний.
- Новые подходы к диагностике, терапии и профилактике основных сердечно-сосудистых заболеваний.
- Оказание лечебно-диагностической помощи на уровне ПМСП.
- Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и пульмонологии.
- Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии.
- Актуальные вопросы нефрологии.
- Актуальные вопросы ревматологии.
- Актуальные вопросы эндокринологии.
- Проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний.
- Инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

Мероприятия в рамках конференции:

- Лекции ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран.
- Проведение мастер-классов ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран по основным проблемам терапии и кардиологии (с выдачей сертификата).
- Секционные научные заседания.
- Конкурс молодых ученых.
- Стендовая сессия.

Место проведения конференции:

г. Алматы, отель «**RIXOS**», проспект Сейфуллина, 506/99.

Формы участия:

- Устный доклад и публикация тезисов в материалах конференции.
- Стендовый доклад и публикация тезисов в материалах конференции.
- Публикация тезисов в материалах конференции.
- Конкурс молодых ученых.
- Для подачи тезиса необходимо перейти на: <http://kzcardio.org/congress/2014.html>
- Для регистрации необходимо перейти на: <http://kzcardio.org/congress/2014.html>

Информация о I Евразийском Съезде Терапевтов и Конгресса Кардиологов Республики Казахстан размещена на сайте ОО «Ассоциация кардиологов»

www.kzcardio.org

Контактная информация:

Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

Почтовый адрес: 050000, г. Алматы, ул. Айтеке би, 120, НИИ Кардиологии и Внутренних болезней, каб. 211, оргкомитет.

Контактное лицо: ответственный секретарь – Жарылкасынова Раушан Каналбековна, координатор по БСК НИИ К и ВБ

Телефон: рабочий: 8(727) 233-00-52; **мобильный:** 8701-725-72-29; **Факс:** 8(727) 279-98-38;

Электронный адрес: org-comitet@ncvb.kz

Маленькая железа – большие проблемы

Щитовидная железа – важная часть гормональной системы организма, участвующая практически во всех процессах жизнедеятельности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), среди эндокринных нарушений заболевания щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета. Более 665 млн человек в мире имеют эндемический зоб или страдают другими тиреоидными патологиями; 1,5 млрд человек сталкиваются с риском развития йододефицитных заболеваний. При этом согласно статистике, прирост числа заболеваний щитовидной железы в мире составляет 5% в год. О возможных причинах развития тиреоидных патологий и их последствиях мы попросили рассказать Ш.С. Абубакирову, кандидата медицинских наук, доцента кафедры эндокринологии АГИУВ.



– Уважаемая Шолпан Сейдуллаевна, практически каждое выступление на прошедшей Алматинской школе эндокринолога ведущие специалисты начинали с напоминаний о том, что распространенность сахарного диабета уже приобрела характер глобальной эпидемии, а также подчеркивали, что заболевание наносит современному обществу колоссальный урон. Масштабы проблемы действительно поражают. И всего один семинар, проведенный д.м.н., профессором И.Ю. Демидовой (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва), был посвящен патологиям щитовидной железы (АИЗЩЖ). Скажите, пожалуйста, какую долю в структуре эндокринных заболеваний занимает

патология функции щитовидной железы и актуальны ли АИЗЩЖ для нашего региона?

– По данным литературы, заболевания щитовидной железы в структуре патологии эндокринных органов занимают второе по частоте место после сахарного диабета. В последние годы отмечается неуклонный рост тиреопатии, суммарная частота которых даже вне зон зобной эндемии достигает 20% общей заболеваемости. В эндемичных по зобу регионах, где проживает около трети населения Земли, эта цифра превышает 50%.

По данным ВОЗ, патологией щитовидной железы страдает более 200 млн человек. Только за последние 5 лет абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний в экономически развитых странах составил 51,8% среди женщин и 16,7% среди мужчин. Повсеместно увеличивается число

больных не только доброкачественными узловыми образованиями или нарушениями функции щитовидной железы, но и злокачественными опухолями.

Действительно, семинар, проведенный Ириной Юрьевной по теме «Современные подходы к диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита», был полезен для наших специалистов, поскольку в последние годы наблюдается значительный рост выявления и первичной регистрации заболеваний щитовидной железы. Большинство больных, попадающих на амбулаторный прием эндокринолога, обращаются в связи с необходимостью обследования щитовидной железы, выявления АИТ-заболевания очень актуального для Казахстана.

– Что провоцирует аутоиммунный тиреоидит?

– Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – гетерогенная группа воспалительных заболеваний щитовидной железы аутоиммунной этиологии, в основе патогенеза которых лежит различной выраженности деструкция фолликулов и фолликулярных клеток щитовидной железы. Распространенность АИТ колеблется от 0,1 до 1,2% у детей и до 6–11% у женщин старше 60 лет, частота клинически выраженных форм АИТ составляет 1%. Субклинический тиреоидит и циркулирующие антитела обнаруживаются у 10–15% практически здоровых лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии.

– Чем коварен аутоиммунный тиреоидит?

– Аутоиммунный тиреоидит относится к числу таких заболеваний, которые могут иметь серьезные последствия для многих систем организма, в том числе, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Особенно разрушительными могут быть последствия воздействия дефицита тиреоидных гормонов на репродуктивную систему у подростков, что позволяет отнести аутоиммунный тиреоидит к числу социально значимых заболеваний.

Научный и клинический интерес к АИТ обусловлен его причастностью к развитию гипотиреоза. С состоянием гипотиреоза, уже на субклинической стадии, нередко ассоциированы проблемы женского бесплодия, врожденные аномалии развития, болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, психосоматические расстройства, что определяет высокую социальную значимость проблемы рассматриваемого заболевания.

– Какие же особенности имеет субклинический гипотиреоз?

– Субклинический гипотиреоз (СГ) – довольно распространенная патология, особенно в йододефицитной местности. «Коварство» этого состояния в том, что явных признаков при нем нет, пациенты предъявляют только общие жалобы, не позволяющие клинически заподозрить патологию щитовидной железы. Для того чтобы поставить диагноз, необходим анализ крови на гормоны щитовидной железы.

– Каковы потенциально негативные последствия субклинического гипотиреоза?

– Наличие СГ существенно повышает риск развития клинически выраженного гипотиреоза. Так, среди лиц старше 65 лет с бессимптомным повышением уровня ТТГ симптомы гипотиреоза развиваются у 80% больных в течение 4 лет наблюдения. Риск развития явного гипотиреоза также выше у лиц, имеющих не только повышение уровня ТТГ, но и высокий титр антител к тиреопероксидазе. Прогноз больных также зависит от давности гипотиреоза, адекватности терапии и развития осложнений.

– Насколько актуальна роль субклинического гипотиреоза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний?

– Многочисленными исследованиями показано, что при субклиническом гипотиреозе у пациентов чаще встречаются нарушения липидного обмена, приводящие к развитию атеротромбоза. В связи с этим, у пациентов с субклиническим гипотиреозом чаще, чем у лиц без патологии щитовидной железы, встречаются ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт.

– Какие нарушения липидного спектра крови характерны для пациентов с СГ и АГ?

– Показано, что маркеры атеросклероза чаще выявляются у лиц с повышенным уровнем ТТГ, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ. Причем, даже незначительное повышение ТТГ (как у лиц с субклиническим гипотиреозом) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При субклиническом гипотиреозе часто выявляется повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, LDL-холестерина, что в свою очередь, ведет к повышению индекса атерогенеза.

– АИТ – одно из частных проявлений нарушенного иммунитета, при котором

страдают различные органы и системы. Возможно ли нормализацией показателей Т-клеточного иммунитета добиться стойкой ремиссии АИТ и нормализовать функции ЦНС, костно-мышечной системы, иммунитета и т.д.?

– В последние годы проведены серьезные исследования, установившие характер изменений иммунитета при АИТ, влияние различных методов лечения на течение заболевания. В настоящий момент общепризнанного, доказанного метода медикаментозной терапии АИТ не существует. Главное – поддержание нормальной функции щитовидной железы при развитии гипотиреоза.

Очень важны при АИТ немедикаментозные методы, улучшающие состояние иммунитета: правильное питание, регулярные дозированные физические нагрузки, прогулки на свежем воздухе, закаливание и т.д. Однако значение этих методов часто недооценивается пациентами. Эти же методы помогают улучшать и функции ЦНС, и состояние сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем.

– У больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипотиреоза, в период беременности порой наблюдается спонтанная ремиссия. Каков прогноз для женщины после родов и ее ребенка в отношении патологии ЩЖ?

– Как известно, во время беременности часто наступает ремиссия аутоиммунных заболеваний, в том числе и АИТ, после родов, наоборот, часто течение аутоиммунных заболеваний может ухудшиться. Тактика при беременности такая же: поддержание нормальной функции щитовидной железы, что является залогом нормального течения беременности и родов, нормальной функции щитовидной железы и ребенка. А в дальнейшем, необходимо обследование и наблюдение эндокринологом.

– Новообразования щитовидной железы по данным статистики наблюдаются у 5% населения мира. Чем объяснить, что у женщин «узлы» встречаются значительно чаще, чем у мужчин?

– Действительно, у женщин в силу особенностей функционирования эндокринной системы, беременностей, родов, многие эндокринные заболевания, в том числе и патология щитовидной железы, встречаются чаще, чем у мужчин.

– Существует мнение, что неинвазивный метод диагностики структуры и функции ЩЖ – «Сцинтиграфия ЩЖ», является альтернативой методу тонкоигольной

аспирационной пункционной биопсии узлов щитовидной железы (ТАПБ). А как считаете Вы?

– Оба метода очень важны для точной диагностики заболеваний щитовидной железы. Выбор метода определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

– В каких случаях больные с заключением «узловой зоб» нуждаются в оперативном лечении, а при каких обстоятельствах – достаточно наблюдения?

– Трудно ответить в общем, не зная конкретных данных пациента. В случае обнаружения узла щитовидной железы пациент нуждается в комплексном обследовании, которое поможет эндокринологу определить верную тактику. Очень важен при этом, помимо рутинных методов обследования щитовидной железы, тест на модификацию BRAF гена.

– Шолпан Сейдуллаевна, какие меры профилактики заболеваний ЩЖ вы посоветуете нам, алматинцам, проживающим на территории с йододефицитом?

– Мы не обращаем внимания на свои болезни, пока они не дадут о себе знать острыми последствиями. Болезни щитовидной железы чаще всего становятся следствием других, менее заметных и более затяжных процессов. Будьте внимательны к своему здоровью и не пренебрегайте мерами профилактики. Это убережет вас от неприятных последствий, устранять которые довольно сложно.

Главное, конечно же, стараться вести здоровый образ жизни, что является профилактикой многих заболеваний. Кроме того, по рекомендации экспертов ВОЗ в нашей местности необходима массовая йодная профилактика (использование и правильное хранение йодированной соли), а также групповая и индивидуальная йодопрофилактика, которая проводится под контролем эндокринолога.

Алматинкам хотелось бы напомнить: заболевания щитовидной железы у женщин встречаются гораздо чаще. Виною тому – гормональные колебания (в критические дни, во время беременности, при менопаузе). Не забывайте регулярно посещать эндокринолога и делать УЗИ щитовидной железы. Особенно важна диагностика гипотиреоза у беременных женщин, так как недостаток гормонов щитовидной железы у матери чреват нарушениями формирования центральной нервной системы у ребенка.

Будьте здоровы!

– Спасибо большое за интервью.

Беседовала Айгуль Рахметова

Нейропатическая боль: взгляд с позиции доказательной медицины



В настоящее время проблема нейропатической боли приобретает все большую актуальность для клиницистов различного профиля вследствие повышения распространенности патологии и трудностей в достижении терапевтического эффекта.

Целый ряд самых различных заболеваний может стать причиной повреждения центральных или периферических отделов нервной системы с последующим развитием синдрома хронической НБ. Об эпидемиологических и патофизиологических аспектах нейропатической боли, о современных подходах в диагностике и фармакотерапии данной патологии в контексте современных клинических рекомендаций и результатов рандомизированных клинических исследований с нашим корреспондентом согласился побеседовать доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова А.Б. Данилов.

– Андрей Борисович, что представляет собой нейропатическая боль и каковы масштабы проблемы по поводу НБ?

– Нейропатическая боль – это болевой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы вследствие самых разных причин. Клинически этот тип боли характеризуется комплексом специфических чувствительных расстройств, которые можно разделить на две группы. С одной стороны, это позитивные симптомы (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии), с другой – негативные симптомы (гипестезия, гипалгезия). Этот тип болевого синдрома бывает трудно лечить, и не всегда удается полностью купировать болевой синдром. Нередко у таких пациентов нарушается сон, развивается депрессия и тревога, снижается качество жизни. Многие из них долго мучаются, прежде чем получают адекватную помощь. Большинство пациентов (около 80%) более года испытывают боль до своего первого обращения к специалисту. Лечение основного заболевания (что естественно является безусловным) не всегда приводит к редукции боли. Нередко мы наблюдаем диссоциацию между выраженностью боли и степенью поражения нервной системы. Увы, многие пациенты с нейропатической

болью ошибочно принимают НПВП, которые при этом типе боли неэффективны.

Что касается масштабов проблемы – это действительно медико-социальная проблема. По данным официальной статистики, каждый 5-й взрослый европеец страдает от выраженной хронической боли, и лишь 2% из них получают квалифицированную медицинскую помощь. Распространенность нейропатического болевого синдрома в Европе значительно превосходит распространенность хронической боли без нейропатических характеристик.

Частота встречаемости в популяции составляет 6–7%, а на неврологических приемах пациенты с нейропатической болью составляют 10–12%. Вместе с тем в Рекомендациях по оценке нейропатической боли 2011 г. Группы специального интереса по нейропатической боли (Special Interest Group on Neuropathic Pain – NeuPSIG) отмечают недостаточную чувствительность и специфичность многих скрининговых инструментов и их неспособность выявить истинную распространенность данной патологии в общей популяции.

Согласно данным обсервационного исследования эпидемиологии и лечения нейропатической боли в общей популяции Великобритании, проведенного с использованием электронной базы данных первично-

го уровня медицинской помощи за период 2006–2010 гг., распространенность постгерпетической невралгии составляет в среднем 3,4 на 10 тыс. населения, болезненной диабетической нейропатии – 3,1 на 10 тыс. населения, фантомной боли в конечностях – 0,1 на 10 тыс. населения. Частота выявления указанных состояний повышается с возрастом. Фантомная боль в конечностях преобладает у мужчин, в то время как постгерпетическую невралгию чаще выявляют у женщин.

Наиболее высокие показатели зарегистрированы в отношении распространенности нейропатической боли в спине – в среднем 53 на 10 тыс. населения. Стоит подчеркнуть, что в структуре обращений населения за первичной медицинской помощью по поводу хронической боли в спине 16% случаев обусловлены нейропатическим болевым синдромом. Отмечена также клиническая актуальность послеоперационной нейропатической боли. Так, 11–57% женщин с перенесенной мастэктомией испытывают хроническую боль в области грудной клетки или послеоперационного рубца, 13–24% – фантомную боль в молочной железе, 12–51% – хроническую боль в верхней конечности и плечевом суставе.

Эпидемиологические данные указанного обсервационного исследования свидетельствуют о стабильно невысоком уровне распространенности фантомной нейропатической боли в конечностях (в среднем 0,11 на 10 тыс. населения), умеренном повышении распространенности постгерпетической невралгии (с 3,2 до 3,8 на 10 тыс. населения) и заметном росте распространенности болезненной диабетической нейропатии (с 2,7 до 3,8 на 10 тыс. населения).

– Каковы основные факторы, приводящие к возникновению нейропатической боли?

– К основным факторам риска относят сахарный диабет, герпе-

тическую инфекцию, перенесенный инсульт, рассеянный склероз, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекцию, а также посттравматические и послеоперационные поражения периферической нервной системы.

– Каков патогенез развития НБ?

– Вследствие поражения сенсорных нервных волокон в органах и тканях возникает эктопическая болевая импульсация, в центральной нервной системе формируется очаг патологического возбуждения. Возникающие при этом стойкие и часто мучительные болевые ощущения резистентны к медикаментозному лечению обычными анальгетиками, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Это обусловлено тем, что при нейропатической боли главными патогенетическими механизмами являются не процессы активации периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация.

Возможные механизмы боли включают спонтанную эктопическую активность поврежденных аксонов, сенситизацию болевых рецепторов, патологические взаимодействия периферических сенсорных волокон, гиперчувствительность к катехоламинам.

Гетерогенный характер нейропатической боли подтверждается данными анамнеза и клинического обследования больных. Независимо от этиологических факторов и уровня повреждения нервной системы, клинические проявления нейропатической боли во многом схожи. Болевой синдром, как правило, представлен самой разнообразной болевой симптоматикой, в том числе спонтанной болью (продолжительной или приступообразной) и различными типами индуцированной боли (аллодинией, гипералгезией, дизестезией, гиперпатией).

– Андрей Борисович, боль – это субъективное понятие и чувствительность к ней зависит от множества факторов, в том числе – психологических. Расскажите, пожалуйста, о дифференциальной диагностике НБ.

– Диагностика нейропатической боли нередко представляет для лечащих врачей сложную задачу. Трудности могут быть связаны с различными факторами, включая разноплановую клиническую картину и отсутствие четких диагностических критериев.

Клиническое обследование больного, в том числе тщательное исследование сенсорных функций (тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности), – основа правильной диагностики нейропатической боли. Для более точной оценки сенсорного профиля в отдельных клинических случаях (в том числе при диагностике нейропатий малых нервных пучков), а также в научных целях проводят количественные сенсорные тесты.

Повторюсь, полиморфная клиническая картина нейропатической боли создает существенные трудности в дифференциальной диагностике данной патологии. В связи с этим особенно актуальным является понимание различий в патогенезе двух совершенно разных болевых феноменов – физиологической (ноцицептивной), являющейся защитной реакцией организма на повреждение, и нейропатической боли. Правильная дифференциальная диагностика указанных состояний необходима для формирования адекватных терапевтических подходов.

– На чем основаны адекватные терапевтические подходы лечения больных с НБ?

– В последнее время в терапии нейропатической боли чаще всего предлагается использовать комплексный подход. Даже в рам-

ках амбулаторной помощи может быть начато лечение несколькими разными методами. На сегодняшний день существует недостаточное количество доказательных данных о пользе применения консервативных немедикаментозных методов лечения (например, физиотерапии, физических упражнений, чрескожной электростимуляции). Однако, учитывая относительную безопасность этих методов, при отсутствии противопоказаний не следует исключать возможность их применения.

Наиболее признанной в лечении нейропатической боли на сегодняшний день является фармакотерапия.

Эксперты Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по терапии некоторых состояний провели поиск всех клинических исследований по нейропатической боли, зарегистрированных в Кокрановской библиотеке (база данных доказательных клинических исследований), начиная с 1966 года. В результате были отобраны исследования с высоким уровнем доказательности, и на их основании построены европейские рекомендации по фармакотерапии НБ.

При постгерпетической невралгии может быть назначено местное лечение 5%-ным лидокаином в виде пластыря.

В литературе опубликованы данные исследования эффективности и безопасности применения комбинации 5% лидокаина и прегабалина. Было показано, что у пациентов с диабетической полинейропатией и тригеминальной невралгией и недостаточным ответом на монотерапию комбинация прегабалина (300–600 мг/сут.) и 5%-ного лидокаина значительно улучшает результаты лечения боли.

При тригеминальной невралгии препаратами первого выбора являются карбамазепин и окскарбазепин. В случае неэффективности монотерапии карбамазепином и окскарбазепином возможна за-

мена на другой антиконвульсант или рациональная комбинация антиконвульсантов с различными механизмами действия. Так, например, было проведено годовое открытое исследование прегабалина у пациентов с тригеминальной невралгией. Прегабалин (Лирика) в этом исследовании показал высокую эффективность (средняя доза составила 270 мг/сут.) при невысокой частоте побочных эффектов: две трети пациентов ответили на терапию препаратом, а 25% полностью избавились от боли через 8 недель терапии.

При нейропатической боли другого происхождения рекомендуется начать пероральную монотерапию прегабалином или габапентином, трициклическим антидепрессантом или смешанным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Из перечисленных препаратов наилучшей переносимостью обладают прегабалин и габапентин. Эти препараты характеризуются практически полным отсутствием лекарственных взаимодействий и сравнительно невысокой частотой развития нежелательных явлений. Однако по сравнению с габапентином прегабалин, обладая линейной фармакокинетикой и значительно более высокой биодоступностью (90%), оказывает быстрый положительный дозозависимый эффект: в проведенных исследованиях достоверное снижение боли более 60% от исходного уровня было достигнуто в течение 1–3 дней лечения и сохранялось на протяжении всего курса терапии. Быстрота редукции боли напрямую коррелирует с улучшением сна и настроения. Удобный режим дозирования прегабалина повышает комплаентность пациентов при лечении и способствует ускоренному улучшению качества жизни. Дозировка прегабалина от 300 до 600 мг/сут. показала себя наиболее эффективной по сравнению с плацебо, значительно уменьшая боль и нарушения сна. Препарат можно принимать до, во время или после

еды. При лечении нейропатической боли стартовая доза может составлять 150 мг/сут. в 2 приема. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут. через 3–7 дней. При необходимости дозу повышают до максимальной (600 мг/сут.) через 7-дневный интервал. В соответствии с опытом применения препарата, при необходимости прекращения приема рекомендуется постепенно снижать дозу в течение недели.

Описан также широкий опыт применения препарата в условиях реальной клинической практики. В ходе проведенного в Германии открытого несравнительного исследования эффективности применения Лирики у пациентов с нейропатической болью наблюдалось 15 300 пациентов. Среди них более 4 тыс. больных с болями в спине с нейропатическим компонентом, более 5 тыс. пациентов с диабетической полинейропатией и другими болевыми нейропатическими синдромами. Препарат назначался в дозах 150–600 мг в сутки. На фоне приема Лирики отмечалось значительное, более 60% от исходного уровня, снижение интенсивности болевого синдрома.

На сегодняшний день имеются результаты исследований, посвященных возможности применения прегабалина у пациентов с болями центрального происхождения (в частности при поражении спинного мозга и центральной постинсультной боли), болевыми синдромами сочетанного происхождения.

К сожалению, лечение пациентов с нейропатической болью представляется гораздо более сложной задачей, чем с другими клиническими вариантами хронической боли. Качество жизни, ассоциирующееся со здоровьем (health-related quality of life – HR-QOL), у больных с нейропатической болью значительно снижено, что выражается в ограничении их трудоспособности и мобильности вследствие болевого синдрома.

– Как же повысить эффективность лечения пациентов с нейропатической болью?

– Необходим выбор оптимальной фармакотерапии. В Рекомендациях EFNS 2010 г. указано, что, несмотря на попытки разработать более рациональные терапевтические подходы, лечение пациентов с данной патологией остается достаточно сложной задачей вследствие непредсказуемости терапевтического эффекта при применении большинства лекарственных препаратов (Attal N. et al. 2010).

Эксперты федерации провели анализ всех клинических исследований по фармакотерапии нейропатической боли, зарегистрированных в Кокрановской библиотеке в период с января 2005 г. по сентябрь 2009 г.

По результатам экспертной оценки 64 рандомизированных контролируемых клинических исследований и 3 post hoc анализов подготовлены клинические рекомендации по оптимальной фармакотерапии большинства состояний, ассоциированных с нейропатическим болевым синдромом. Эффективность фармакотерапевтических групп препаратов рассмотрена в отношении терапии центральной нейропатической боли и наиболее часто встречающихся форм периферической нейропатической боли – болезненной полинейропатии (в том числе диабетической), ВИЧ-ассоциированной нейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, а также радикулопатий и нейропатии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями.

На основании пересмотра материалов исследований выделены основные классы препаратов, достоверно эффективные при лечении различных видов нейропатической боли, – антидепрессанты, антиконвульсанты и опиоидные анальгетики.

Финальные выводы Рекомендаций EFNS подтверждают высокую эффективность применения трициклических антидепрессан-

тов (ТЦА) (в суточной дозе 25–150 мг), противоэпилептических препаратов габапентина (в суточной дозе 1200–3600 мг) и прегабалина (в суточной дозе 150–600 мг) в качестве препаратов 1-й линии (уровень доказательности А) в терапии различных видов нейропатической боли.

В Рекомендациях EFNS отмечена сопоставимая эффективность и переносимость двух антиконвульсантов – габапентина и прегабалина. Для этих же препаратов регистрируют достоверный благоприятный эффект в отношении улучшения качества жизни больных и нормализации их сна, при этом применение габапентина ассоциировалось с положительным воздействием на психоэмоциональный статус больных. Указанный терапевтический аспект является особенно важным вследствие формирования у больных с нейропатической болью различного рода стойких психоэмоциональных нарушений и в целом низкого качества жизни.

Терапевтический выбор в пользу применения какого-либо класса препаратов из рекомендованных в качестве 1-й линии должен базироваться на оценке соотношения эффективность/безопасность и клинического состояния пациента (коморбидные состояния, противопоказания, сопутствующая терапия).

В структуре применяемых антиконвульсантов отмечены существенные динамические изменения – от преимущественного назначения карбамазепина к назначению габапентина и прегабалина.

Примечательно, что полученные данные о фактическом применении препаратов у пациентов с нейропатической болью согласуются с действующими Европейскими рекомендациями EFNS 2010 г., в рамках которых в качестве препаратов 1-й линии рекомендовано применение габапентина, прегабалина, лидокаиновых пластырей и ТЦА при лечении постгерпетической невралгии и дулоксетина, габапентина, ТЦА и венлафаксина

при лечении болезненной диабетической нейропатии, а также рекомендациями Национального института повышения квалификации врачей Великобритании (National Institute for Clinical Excellence – NICE) (Hall G.C. et al., 2013).

По мнению авторов исследования, произошедшие изменения в терапевтических подходах в лечении пациентов с нейропатической болью обусловлены сочетанным эффектом нескольких факторов – существенным накоплением данных клинических исследований, образовательными мероприятиями среди практикующих врачей и появлением на фармацевтическом рынке соответствующих сертифицированных лекарственных препаратов (Hall G.C. et al., 2013).

– Согласно АТХ-классификации прегабалин (Лирика) относится к противосудорожным средствам. Чем обусловлен обезболивающий эффект Лирики в терапии нейропатической боли?

– Антиконвульсанты в лечении хронического болевого синдрома начали применять достаточно давно – с 60-х годов прошлого столетия. Известно, что первоначально противоэпилептический препарат карбамазепин был внедрен в 1968 г. в клиническую практику для лечения при невралгии тройничного нерва. Накопленный клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности применения данного класса препаратов в терапии нейропатической боли, особенно при таких вариантах, как стреляющая или жгучая боль. Антиконвульсанты нового поколения (прегабалин), лишённые множества тяжёлых побочных эффектов, присущих их предшественникам, открыли новую эру в фармакотерапии нейропатических болевых синдромов.

Прегабалин (Лирика) является структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и изначально был зарегистрирован как противоэпилептическое сред-

ство. Со временем было установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α -2-дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС и тормозит релизинг болевых медиаторов (глутамат, субстанция Р). Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению его анальгетического эффекта.

– А насколько перспективен прегабалин (Лирика) при лечении диабетической полинейропатии?

– Уже в первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина при болевой ДПН, проведенных в начале века, было отмечено, что по сравнению с плацебо препарат достоверно уменьшает болевой синдром.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании японские специалисты в 2011 г. изучили эффективность доз 300 и 600 мг прегабалина по сравнению с плацебо у более трехсот больных с болевой ДПН (Bril V. et al. 2011). Длительность курса лечения составила 14 недель, достоверное уменьшение болевого синдрома при обеих дозах препарата отмечено уже с первой недели лечения. К окончанию исследования снижение боли на 50% и более отмечено при приеме 300 мг прегабалина у 29,1% больных, при приеме 600 мг препарата – у 35,6% больных, а при использовании плацебо – у 21,5% пациентов. Кроме уменьшения болевого синдрома в группах, получавших прегабалин, отмечено также улучшение сна, уменьшение онемения и парестезий.

Исследований, в которых сравнивается эффективность различных препаратов для лечения болевой ДПН, крайне мало. В рандомизированном исследовании сопоставление эффективности в отношении уменьшения болевого

синдрома габапентином, дулоксетином и Лирикой проведено у полторасотни пациентов с болевой ДПН. Прегабалин более выраженно, чем габапентин и дулоксетин, уменьшал боль и улучшал сон, при этом мягкие побочные эффекты отмечены у 9,2% больных.

Известно, что прием прегабалина можно сочетать с назначением антидепрессантов, например дулоксетина, для уменьшения боли при ДПН. В открытом исследовании 2012 г. предпринята попытка использовать для уменьшения болевого синдрома при ДПН у 1327 больных СД 1-го и 2-го типов комбинации витамина В12 (метилкобаламина 750 мкг) и прегабалина (75 мг). Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование такой лекарственной комбинации для лечения болевой ДПН.

– На каком этапе лечения мы можем говорить об эффективности – когда боль снижена или когда ее нет вообще?

– Об эффективности можно говорить, когда боль снижена не менее чем вдвое. Но, конечно, лечение в этом случае не отменяют. Оно продолжается пока боль не исчезнет. Сами пациенты считают значимым снижение боли на 30%.

Очень важно, чтобы врач, назначая препарат, подробно объяснил пациенту зачем и почему выбран именно этот препарат, как он действует, сроки ожидаемого эффекта, возможные побочные действия.

– Каков профиль безопасности Лирики?

– Побочных эффектов у Лирики немного, к основным относятся сонливость и головокружение, реже наблюдаются периферические отеки и повышение веса. Тяжесть побочных эффектов незначительна, а их длительность не превышает 2–3 недели даже при продолжении приема препарата

в прежней дозе. Препарат не метаболизируется в печени и выводится в виде целой молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими препаратами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек, т.к. может происходить накопление избыточного содержания вещества в крови. Препарат может назначаться больным с поражением почек, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови. Для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов необходимо титровать дозы прегабалина.

Прием пищи не влияет на биодоступность прегабалина.

– Андрей Борисович, в завершении беседы, что вы посоветуете нашим докторам?

– Существует значительная инерция в мышлении врачей, когда традиционно назначаемые ранее фармакологические препараты остаются во врачебном арсенале при лечении нейропатической боли и требуются значительные усилия, в первую очередь направленные на повышение уровня знаний врачей, для преодоления этой ситуации.

Повышение уровня знаний врачей о патофизиологических механизмах нейропатической боли, принципах ее диагностики и лечения позволят значительно улучшить качество медицинской помощи больным с нейропатическими болевыми синдромами.

Безусловно, врачи должны строго придерживаться европейских и отечественных рекомендаций по лечению нейропатической боли, что позволит обеспечить современный уровень терапии болевых синдромов.

– Спасибо за интервью.

Беседовала Айгуль Рахметова

Размещается при финансовой поддержке компании Pfizer

Инновации в эндокринологии: от теории к практике



4–5 апреля 2014 г. в санатории «Алатау» прошла «Алматинская школа эндокринолога», организованная Министерством здравоохранения Республики Казахстан, Алматинским государственным институтом усовершенствования врачей МЗ РК и РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана». В научно-практическом форуме приняли участие ведущие ученые из Гонконга, Украины, России и Казахстана, казахстанские эндокринологи, диabetологи, терапевты, кардиологи, врачи общего профиля, специалисты смежных специальностей со всех регионов Казахстана. В программе конференции – лекции и семинары ведущих специалистов, научные доклады по проблемам эндокринологии, в которых рассмотрены и обсуждены современные методы диагностики и терапии эндокринных заболеваний и возможностей профилактики их осложнений.

Открывая конференцию, ректор АГИУВ, д.м.н., проф. Г.А. Тоғызбаев поприветствовал собравшихся, отметив, что главным итогом ежедневной практической и научной деятельности ученых кафедры эндокринологии АГИУВ является совершенствование эндокринологической помощи населению. Он также подчеркнул, что основными направлениями деятельности кафедры являются осуществление учебной, методической, лечебной работы, а также помощь органам здравоохранения страны. Именно такой симбиоз позволил внедрить в практику и новые препараты, и новые методы оказания специализированной эндокринологической помощи населению нашей страны. Ученые института не только предлагают собственные решения при лечении тех или иных заболеваний органов эндокринной системы, но и пристально отслеживают рекомендации мировых школ и доносят участникам все современные тенденции терапии таких патологий. Галымжан Асылбекович поблагода-

рил лекторов из ведущих эндокринологических центров Украины и России, а также госпожу Juliana Chan, профессора Китайского университета Гонконга, директора Института диабета и ожирения Гонконга за участие в данном форуме.

С началом работы очередной Школы эндокринологов всех присутствующих поздравила Главный эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан проф. А.А. Нурбекова.

Акмарал Асылевна представила вниманию участников анализ текущей ситуации по эндокринной заболеваемости в мире, и в первую очередь по сахарному диабету (СД).

По данным IDF от декабря 2013 г. в мире насчитывается 382 млн больных СД (7% от всего взрослого населения). Однако в РК выявляемость заболевания намного ниже, чем во многих других странах. Так, на 31.12.2013 г. по данным Национального регистра в Казахстане зарегистрировано 240 531 больных СД, что составляет 1,4%.

В то же время по данным исследования «Диаскрин» (2010 г.), реальная распространенность СД 2 типа среди взрослого населения в Казахстане гораздо выше: 15% – в популяции, 39% – в группах риска.

Большая часть территории Казахстана подвержена йодному дефициту. Велика распространенность болезней системы гипоталамус-гипофиз, эндокринных заболеваний половых желез.

Главный эндокринолог страны обеспокоена недостаточным уровнем подготовки в вопросах эндокринологии врачей первичного звена.

Для повышения качества специализированной медицинской помощи эндокринным больным до уровня международных стандартов проф. А.А. Нурбекова считает необходимым решить следующие задачи:

- создание системы обязательного постдипломного обучения по вопросам эндокринологии врачей общей практики, терапевтов и педиатров;
- внедрение в практическую де-

тельность врачей всех специальностей Консенсуса по диагностике и лечению сахарного диабета, разработанного Ассоциацией врачей-эндокринологов Казахстана в 2011 г.

Проф. Р.Б. Базарбекова, зав. кафедрой эндокринологии обеспокоена проблемами детской эндокринологии: «Особую тревогу вызывает низкая выявляемость эндокринной патологии у детей, что в первую очередь, связано с тем, что согласно Приказу МЗ РК №145 от 16.03.2011 г. «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения» первый скрининговый осмотр детей эндокринологом должен производиться в 10 лет.

Нерациональна также рекомендация о том, что начиная с 10 лет, абсолютно все дети должны подвергаться периодическому определению уровня глюкозы крови, хотя по этому вопросу имеются специальные рекомендации казахстанского Консенсуса по сахарному диабету (2011 г.)».

Римма Базарбековна подчеркнула, что, к сожалению, детским заболеваниям уделяется недостаточно внимания, а ведь проблем в данной сфере не меньше, чем во взрослой эндокринологии. Общеизвестно, что истоки многих заболеваний у взрослых следует искать в детстве. Важно знать, что ребенок не является «взрослым в миниатюре». В детском возрасте имеется целый ряд анатомо-физиологических особенностей, которые не могут не отразиться и на структуре заболеваемости, и на течении болезней, и на подходах к их лечению.

Профессор А.С. Аметов, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования поблагодарил Оргкомитет Школы за приглашение и поздравил проф. Р.Б. Базарбекову, однокурсницу по аспирантуре, с юбилеем, вручив памятный подарок.

Сахарный диабет 2 типа – прогрессирующее заболевание, характеризующееся постоянным ухудшением гликемического контроля, причиной которого являются инсулинорезистентность и нарушение

функции бета-клеток. Многочисленные исследования показывают, что во время установления диагноза СД 2 типа функция бета-клеток снижена на 50–70%!

Алгоритмы лечения должны служить ориентирами при выборе путей, посредством которых сахароснижающие средства могут быть использованы по отдельности или в составе комбинированного лечения.

В сообщении «Алгоритмы управления СД 2 типа. Наука и практика» проф. А.С. Аметов ознакомил участников Школы с рекомендациями по профилактике и лечению СД 2 типа Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), где определен выбор препаратов и приводится общий алгоритм, предназначенный для адаптации с целью использования в каждой конкретной стране.

В докладе «Сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра» Александр Сергеевич совершил экскурс в историю и напомнил о подходах к лечению этого заболевания в прошлом, а также представил самые современные данные по вопросам медикаментозной и немедикаментозной профилактики сахарного диабета 2 типа, инновационным методам лечения этого заболевания, а также перспективные разработки в области сахароснижающей терапии диабета. В настоящее время на вооружении эндокринологов имеются препараты с принципиально новым сахароснижающим механизмом действия, новые препараты аналогов инсулинов, новые средства введения инсулинов, новые средства контроля гликемии.

Появление новой группы таблетированных сахароснижающих препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) существенно расширило возможности в проведении эффективного и безопасного лечения СД 2-го типа. Препараты хорошо зарекомендовали себя как в монотерапии, так и в комбинации с другими таблетированными средствами и инсулином.

Этот класс препаратов уже широко представлен в разных странах мира, накоплен и определённый клинический опыт. Практикующие врачи осознали все достоинства ин-

гибиторов ДПП-4 и обширные возможности использования.

Профессор Juliana Chan в своем выступлении рассказала об опыте применения иДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа в мире, и в Тихоокеанском регионе в частности. Главной целью лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа было и остается достижение стабильной и длительной компенсации углеводного обмена. Ни у кого не вызывает сомнений, что хроническая гипергликемия лежит в основе развития поздних осложнений СД. Спикер акцентировала внимание на клинических данных, которые легли в основу современных рекомендаций, согласно которым целью сахароснижающей терапии является снижение всех параметров гликемии до уровня, максимально близкого к нормальному и безопасному для каждого конкретного пациента. Безопасность проводимой терапии не менее чем эффективность, определяет тактику назначения того или иного препарата. А при подборе сахароснижающей терапии под безопасностью в первую очередь понимают риск развития гипогликемий.

Гипогликемии в свою очередь могут повышать сердечно-сосудистый риск. Поэтому практическим врачам интересна разработка противодиабетических препаратов, основанных на абсолютно новых принципах действия. Наряду с высокой терапевтической эффективностью, они имеют более совершенный профиль безопасности, а также способность оказывать благоприятное влияние на сопутствующие факторы, способствующие дальнейшему прогрессированию сахарного диабета 2 типа и развитию его осложнений. Именно к таким средствам относятся ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Применяемые в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими средствами, данные препараты способствуют улучшению характеристик углеводного обмена, причем это происходит без увеличения массы тела пациентов и без повышения риска развития гипогликемий.

Профессор Ю.Ш. Халимов, заместитель начальника кафедры терапии усовершенствования врачей, ВМА



проф. А.А. Нурбекова



проф. Р.Б. Базарбекова



проф. А.С. Аметов



проф. Juliana Chan

им. Кирова (г. Санкт-Петербург, Россия) представил опыт применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа при лечении сахарного диабета 2 типа в группах пожилых пациентов, лиц с артериальной гипертензией, умеренным нарушением функции почек, а также у пациентов группы сердечно-сосудистого риска.

О месте ИДПП-4 в современных алгоритмах лечения сахарного диабета 2 типа, о мифах и реальностях рассказал д.м.н. Ф.М. Мкртумян, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Россия).

«Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» – является шестым, обновленным и дополненным изданием (2013 г.). Руководство базируется на международном и отечественном опыте лечения СД, включая рекомендации Международной Диабетической Федерации (IDF, 2005), Американской Диабетической Ассоциации (ADA, 2011), Американской Ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2009), Международного общества по детскому и подростковому диабету (ISPAD, 2009), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ, 2011), а также результатах завершенных международных (ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS и др.) и отечественных рандомизированных клинических испытаний у больных СД, в которых участвовали многие российские клиницисты.

В новом издании Алгоритмов сделан акцент на персонализирован-

ный подход к выбору целей терапии контроля углеводного обмена, уровня артериального давления, обновлены позиции, касающиеся лечения сосудистых осложнений сахарного диабета, внесены новые положения Консенсуса Российской ассоциации эндокринологов, принятые совместно с ассоциацией акушеров-гинекологов по диагностике и лечению гестационного сахарного диабета.

В настоящее время пересматриваются многие традиционные представления о фармакотерапии СД 2 типа, включая инсулинотерапию, которая относится к одному из наиболее востребованных фармакологических подходов. Однако не было полной ясности в отношении влияния инсулина на процессы атерогенеза, тем более при ранней инсулинотерапии. В докладе проф. Е.В. Бирюковой сделан акцент на ключевых вопросах инсулинотерапии СД 2 типа, представлен практический опыт и даны рекомендации нашим врачам.

Известно, что инсулин оказывает противовоспалительный и кардиопротективный эффекты, подавляющие прогрессирование атеросклероза. А внедрение в клиническую практику препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами позволит эффективно и безопасно достигать компенсации углеводного обмена, осуществлять базальный контроль гликемии, а «беспииковый» предсказуемый профиль действия препарата позволит максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снизит риск гипогликемий и вариабельность концентрации

глюкозы в течение суток.

О применении аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) при СД II типа шла речь в докладе Е.В. Брежневой, кандидата медицинских наук (г. Москва, Россия).

Последние два десятилетия ознаменовались трансформацией представлений о патогенезе СД типа 2 и подходов к его лечению. К сожалению, большинство используемых терапевтических подходов не замедляют потерю функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы и, следовательно, со временем неизбежно требуют интенсификации терапии. Комбинированная терапия усложняет процесс лечения, увеличивает риск гипогликемий и увеличения массы тела, а также других побочных эффектов. В результате более чем у 2/3 пациентов с СД типа 2 не удается достичь целевого уровня гликемии. Открытие и изучение роли инкретиновых гормонов в поддержании гомеостаза глюкозы и патогенезе СД типа 2 привело к разработке и внедрению в клиническую практику принципиально нового класса сахароснижающих препаратов на основе эффекта инкретинов. Последние национальные рекомендации и международные алгоритмы лечения СД типа 2 (Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации сахарного диабета/Европейской ассоциации по изучению диабета) рекомендуют использовать препараты на основе инкретинового эффекта, в частности агонисты рецептора к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), уже на ранних этапах лече-

ния как альтернативу традиционно используемым сахароснижающим препаратам, поскольку их глюкозозависимое влияние на продукцию инсулина и глюкагона позволяет не только эффективно, но и безопасно (с минимальным риском развития гипогликемии) контролировать уровень гликемии в течение длительного времени. Лираглутид (Виктоза®) – единственный одобренный к клиническому применению первый аналог человеческого ГПП-1, зарегистрированный в большинстве стран Европы, Северной Америки и Азии, Мексике, России и Японии. Высокая

ска развития микрососудистых осложнений на 37%, смертности от СД на 21%.

В последнее время количество больных, получающих инсулин, увеличивается, что сказывается не только на возрастающем качестве лечения, но и на расходах государства.

Интенсификация лечения неминуемо ведёт к возрастанию затрат на него, вместе с тем очевидно, что вложение средств в эффективные методы лечения СД 2 типа замедлит появление более затратных осложнений. Чем раньше начинается инсулинотерапия, тем большей экономической

атаксия и обусловленные ею падения и переломы.

Б.Н. Маньковский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев, Украина), представил данные проспективных исследований, где четко показана взаимосвязь между наличием диабетической полинейропатии и ростом инвалидизации и смертности пациентов.

Основными задачами терапии больных с диабетической полинейропатией являются устранение ее симптомов и уменьшение неврологического дефицита. Известно, что наличие неврологического дефицита, проявляющегося нарушениями со стороны чувствительной, двигательной сфер, снижением или выпадением рефлексов, не всегда четко коррелирует с наличием симптомов полинейропатии, но может приводить к развитию ее поздних осложнений. С другой стороны, применяемые в клинической практике у больных с диабетической полинейропатией препараты могут оказывать как чисто симптоматическое действие, уменьшая выраженность болевого синдрома (препараты центрального действия – трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, ингибиторы обратного захвата серотонина), так и патогенетическое воздействие. Блокирование основных путей патогенеза диабетической полинейропатии представляет собой большие сложности, поскольку в настоящее время нет единой точки зрения о механизмах развития этого осложнения сахарного диабета. Предполагается патогенетическая роль таких факторов, как активация полиолового пути обмена глюкозы, нарушение выработки нейротропных факторов, активация оксидативного стресса и ряд других.

В настоящее время представления об эффективности любого терапевтического воздействия должны базироваться на данных доказательной медицины, т.е. основываться на результатах крупных исследований. В этом плане доказательная база пре-



эффективность и безопасность терапии лираглутидом на разных стадиях СД типа 2 как в монотерапии, так и в комбинации с одним или несколькими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), подтверждена результатами многочисленных клинических исследований. Однако данные об эффективности ранней терапии с использованием лираглутида в условиях повседневной клинической практики еще ограничены.

В лекции «Фармакоэкономические аспекты лечения осложнений сахарного диабета» проф. Ю.Ш. Халимов акцентировал внимание на необходимости оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования поздних осложнений СД: при снижении уровня HbA1c всего на 1% было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14%, поражения периферических сосудов на 43%, ри-

эффективности можно достичь.

Рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета, отмечаемый в последние годы практически во всех странах мира, приводит также к возрастанию числа людей, у которых развиваются хронические осложнения болезни, в числе которых диабетическая нейропатия и ее наиболее клинически манифестная форма – дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия. Частота встречаемости диабетической полинейропатии составляет 24–33%.

Диабетическая полинейропатия – это осложнение, которое не только существенно ухудшает качество жизни пациентов в силу болевого синдрома и других клинических проявлений, но и лежит в основе развития еще более грозных «третичных» осложнений, таких как синдром «диабетической стопы», диабетическая остеоартропатия и сустав Шарко,

паратов, используемых в лечении диабетической полинейропатии, не столь велика и в ряде случаев противоречива.

Наиболее важными и убедительными исследованиями в области лечения диабетической полинейропатии были исследования, в которых была показана клиническая эффективность назначения альфа-липоевой кислоты и актовегина. В результате было отмечено уменьшение симптомов данного осложнения, выраженность которых оценивалась с помощью специальных шкал, а также уменьшение неврологического дефицита.

Принимая во внимание все вышеуказанные факты, в настоящее время особую актуальность приобретают вопросы о том, до каких значений следует уменьшать уровень гликемии, чтобы снизить риск развития осложнений сахарного диабета, в том числе и макрососудистых, как интенсивно следует снижать содержание глюкозы в крови и все ли сахароснижающие препараты одинаково эффективны и безопасны в этом плане.

Традиционными компонентами лечения сахарного диабета было принято считать диету, таблетированные сахароснижающие препараты, инсулин. В последние десятилетия получил развитие еще один полноценный компонент лечения – обучение больных. В 1998 г. ВОЗ официально признала терапевтическое обучение методом лечения хронических заболеваний, и в настоящее время оно стало неотъемлемой частью организации диабетологической помощи. Во многом это было возможно благодаря техническому прогрессу, в частности появлению доступных средств самоконтроля (СК) обмена веществ.

На необходимости своевременного самостоятельного контроля больных СД II типа с помощью глюкометров и тест-полосок акцентировал внимание слушателей в своем выступлении д.м.н. А.Ю. Майоров, зав. отделением программного обучения и лечения ФГБУ ЭНЦ (г. Москва, Россия).

Александр Юрьевич подчеркнул, что пациентов нужно обучать кон-

тролю гликемии в домашних условиях и нельзя основываться лишь на субъективных ощущениях самочувствия. В частности, он отметил необходимость мониторинга гликемии в крови минимум 4 раза в сутки у пациентов при СД I типа и 2–3 раза – при СД II типа. Мониторинг уровня сахара в крови у беременных с СД и у детей с СД (в том числе у подростков) должен проводиться не менее 3 раз в сутки.

В настоящее время разработаны четкие целевые показатели углеводного обмена, к которым следует стремиться с целью профилактики сосудистых и органных осложнений у взрослых больных с СД.

При выборе глюкометра особенно важна точность измеренной концентрации глюкозы и воспроизводимость, именно эти показатели приняты Международной организацией по стандартизации для систем СКГ, от этого будут зависеть алгоритм поведения пациента и его жизнь. Точность измерения зависит также от вида тест-полосок, условий их хранения, срока годности и навыков больного.

По мнению А.Ю. Майорова, наиболее подходящим для тестирования уровня сахара являются глюкометры марки «One Touch ultra».

Метформин является наиболее изученным и широко используемым препаратом на протяжении многих десятилетий. На сегодняшний день многочисленные клинические испытания позволили оценить его терапевтическую значимость и расширить круг показаний к назначению.

Профессор И.Ю. Демидова, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия) очень подробно рассказала о механизме действия метформина, его воздействии на выраженность компенсаторной гиперинсулинемии (базальной, стимулированной), продукцию глюкозы печенью, а также усиление утилизации глюкозы, преимущественно, жировой и мышечной тканями. Ирина Юрьевна перечислила достоинства Метформина: анорексигенное действие; способность замедлять всасывание белков

и жиров, что приводит к снижению массы тела, некоторое усиление анаэробного гликолиза в тонком кишечнике. Значительный вклад в кардиопротективное действие метформина вносит его влияние на метаболизм СЖК и липидов. Подтверждено положительное воздействие на функцию эндотелия и диастолическую дисфункцию. Кроме того, есть данные, что метформин снижает гликацию, реактивный окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, а также замедляет дифференциацию моноцитов в макрофаги в сосудистой стенке. Описаны свойства метформина улучшать релаксацию сосудов и оказывать гипотензивное действие. Кардиопротективный эффект препарата объясняется также его способностью снижать риск тромбообразования за счет уменьшения уровня PAI-1, фактора свертывания VII, угнетения агрегации тромбоцитов и различных молекул адгезии сосудистых клеток, включая молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1). А безопасность, доказанная многолетним успешным применением и клиническими исследованиями, делает метформин препаратом выбора в лечении СД 2 типа.

Проф. Ю.П. Успенский (ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова г. Санкт-Петербург, Россия) в презентации «Неалкогольная жировая болезнь печени – клинический и прогностический кластер метаболического синдрома» указал на связь патогенеза НАЖБП с синдромом инсулинорезистентности (снижение чувствительности тканей к инсулину), в развитии которого имеют значение не только особенности образа жизни (избыточное питание, гиподинамия), но и генетические факторы, обусловленные полиморфизмом генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg, который выявляется у 28,7% и 18,1% пациентов соответственно. У пациентов с полиморфизмом указанных генов имеет место нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи сигнала инсулина и отмечается повышенный риск ожирения, СД 2 типа, МС, фиброза и более тяжелого течения заболевания.



НАЖБП – один из наиболее важных факторов развития дислипидемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны, печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии. «Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что НАЖБП является одним из факторов риска сердечно-сосудистой патологии, СД и способна приводить к развитию осложнений, в том числе и со стороны печени, а также увеличивать риск смерти. В связи с этим терапия данного состояния должна быть комплексной, учитывающей патогенетические механизмы НАЖБП, стадию заболевания и индивидуальные особенности пациента», – резюмировал Юрий Павлович.

Одной из важнейших проблем детской эндокринологии является низкорослость, нарушающая не только медицинскую, но и социальную адаптацию детей.

Наиболее выраженные клинические проявления и наиболее тяжелый прогноз заболеваний имеют пациенты с дефицитом выработки гормона роста. В связи с этим тема, связанная с лечением соматотропной недостаточности у детей в современных условиях, вызвала огромный интерес. Данное сообщение предложила слушателям ведущий научный сотрудник, руководитель Центра Роста ФГБУ ЭНЦ РАМН (Москва), к.м.н. Е.В. Нагаева.

Современным аспектам диагностики и лечению акромегалии было посвящено выступление д.м.н. Л.К. Дзерановой (Эндокрино-

логический научный центр МЗ РФ, г. Москва, Россия).

Акромегалия ассоциируется с прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Половина больных, не получающих лечение, умирают в возрасте до 50 лет. Кроме того, неадекватный контроль заболевания увеличивает смертность больных акромегалией в 2–3 раза. В большинстве случаев причиной смерти больных акромегалией являются заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, злокачественные новообразования. Как правило, диагностика акромегалии не вызывает особых трудностей, когда сформированы типичные проявления данной патологии, к сожалению, это происходит на поздней стадии заболевания. В лечении акромегалии применяют хирургический, медикаментозный методы лечения и лучевую терапию.

Разработанные в последнее десятилетие высокоспецифичные препараты, избирательно подавляющие секрецию или действие СТГ, значительно облегчают терапию больных акромегалией.

Современные стандарты терапии сахарного диабета у детей и подростков отражают необходимость достижения и длительного поддержания контроля гликемии, как можно более близкого к нормальным показателям. Аналоги инсулина имеют улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а также сниженную вариабельность действия по сравнению с человеческими инсулинами. Это определяет их более физиологичный и предска-

зуемый профиль действия и, следовательно, возможность достижения оптимального гликемического контроля при низком риске гипогликемии. Е.В. Брежнева, к.м.н. (г. Москва, Россия) в своем сообщении продемонстрировала преимущества базис-болюсной терапии аналогами человеческого инсулина детемир (Левемир) у детей 2–5 лет и беременных женщин с сахарным диабетом в сравнении с терапией человеческими инсулинами.

С огромным интересом было встречено выступление заведующей кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессора И.Ю. Демидовой (г. Москва, Россия). Ирина Юрьевна представила вниманию слушателей доклад на тему «Современные подходы к диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита», заболевания очень актуального для Казахстана. В связи с недостаточной ясностью патогенетических механизмов, отсутствием объективных и надежных методов диагностики участникам Школы было интересно узнать о новых аспектах этой проблемы и перенять опыт известного российского эндокринолога.

Сообщение Заместителя директора Регионального онкологического диспансера г. Семей к.м.н. Б.Ж. Атантаевой вызвало оживленный интерес у аудитории. Ее выступление было посвящено скintiграфии щитовидной железы и диагностическим возможностям данного метода.

В завершении работы Школы была принята Резолюция.

Традиционно во время проведения конференции работала выставка фармацевтических фирм, во время которой участники смогли ознакомиться с продукцией компаний в области эндокринологии, узнать о преимуществах и недостатках новых препаратов, диагностических систем для оценки и применения в своей дальнейшей научной и клинической деятельности.

На этом работа Алматинской школы диабета была завершена.

Подготовила Айгуль Рахметова

Современные подходы к патогенетической терапии диабетической полинейропатии

5 апреля в рамках Алматинской Школы эндокринолога профессором Б.Н. Маньковским (НМА им. П.Л. Шупика, г. Киев) был проведен семинар «Диабетическая полинейропатия» для казахстанских врачей. Интерес к обсуждаемой теме вызван тем, что диабетическая нейропатия – это одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих осложнений сахарного диабета, которому подвержены пациенты как с 1-м, так и со 2-м типом заболевания, ведущим к ухудшению качества жизни больных, нарушению трудоспособности, являющегося причиной развития такого тяжелого осложнения, как синдром диабетической стопы. В настоящее время диабетическая полинейропатия представляет собой мультидисциплинарную проблему, которая близка как эндокринологам, так и неврологам и хирургам

В соответствии с San Antonio Consensus Statement (1988 г.), «Диабетическая нейропатия – описательный термин, под которым понимается клиническое или субклиническое поражение нервной системы, которое развивается на фоне сахарного диабета при исключении других причин развития периферической нейропатии. Проявляется симптомами со стороны соматической и/или вегетативной нервной системы».



Согласно различным исследованиям, диабетическая нейропатия (ДН) выявляется у 20–55% больных СД. При этом, чем выше чувствительность методов, применяемых для диагностики (например, электромиография), тем выше показатель ее распространенности. Так, через 5 лет после начала заболевания ДН выявляется у 12,5–14,5% больных, а через 25 лет данный показатель уже достигает 55%.

На сегодняшний день предложено несколько клинических классификаций диабетической нейропатии. Наиболее полной является следующая:

Полинейропатии

- Острая сенсорная
- Хроническая сенсорно-моторная

Мононейропатии

- Изолированная периферическая
- Mononeuritis multiplex

Вегетативная

- Кардиоваскулярная
- Гастроинтестинальная
- Мочеполовая
- Проксимально-моторная (амиотрофия)
- Другие.

В патогенезе развития ДН предполагается участие следующих механизмов: активация полиоло-

вого пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола, активация протеинкиназы C, оксидативный стресс, активация неэнзиматического гликозилирования белков, нарушение продукции различных нейротрофических и ростовых факторов, нарушение обмена эссенциальных жирных кислот, эндоневральная микроангиопатия.

Однако ключевым фактором, запускающим весь этот каскад реакций, является гипергликемия, которая в конечном итоге приводит к развитию поражения нервов на всех уровнях функционирования нервной системы.

Патогенез ДН является сложным и многофакторным. Многообразие клинической картины дает основание предположить о существовании нескольких механизмов развития нейропатии, которые, по всей видимости, связаны между собой. Концепции патогенеза последних лет сводятся к двум наиболее разработанным направлениям – сосудистой и метаболической теориям, причем немаловажное значение придается микроангиопатии, генетическим факторам. Однако неоспоримое место в развитии ДН по-прежнему принадлежит хронической гипергликемии, которая запускает каскад биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервного волокна.

Морфологические изменения нервной системы при ДН являются следствием распространенного поражения нейронов и их отростков, часто необратимого характера, в силу нарушения при СД процессов регенерации.

Наиболее часто в практике врачам приходится сталкиваться с диабетической периферической нейропатией (ДПН), проявляющейся чувствительными, двигательными, а также вегетативно-трофическими нарушениями. Нередко проявлениями данной формы поражения являются парадоксальные или «положительные» симптомы, возникающие

или усиливающиеся в ночное время суток или в покое: жжение, покалывание, аллодиния (появление боли в ответ на неболевые стимулы), гипералгезия. «Отрицательная» симптоматика – онемение, шаткость походки свойственна тяжелым стадиям нейропатии. Неврологический статус при данной патологии характеризуется нарушением всех видов чувствительности: вибрационной, болевой, тактильной, температурной; снижением или выпадением ахиллового и коленных рефлексов. Снижение проприоцептивной чувствительности в сочетании с повторяющейся травматизацией могут привести к формированию остеоартропатии (стопа Шарко).

Наиболее тягостной формой нейропатии для пациента является, без сомнения, болевая форма, наиболее неблагоприятной же формой в плане прогноза развития так называемых третичных осложнений является безболевая форма, на которую от пациентов жалоб не поступает.

Диабетическая нейропатия – это осложнение диабета, которое не только ухудшает качество жизни больного, но и является механизмом развития еще более тяжелых, третичных осложнений СД, а именно синдрома диабетической стопы, развития сустава Шарко, нарушений походки вследствие атаксии, что предрасполагает к падениям, переломам и может иметь фатальные последствия.

Имеются четкие эпидемиологические данные о том, что у людей с наличием как периферической, так и вегетативной нейропатии значительно повышен риск развития инфаркта миокарда, инсульта и в целом общей кардиоваскулярной смертности. Кроме того, в последние годы показано, что головной мозг является еще одной мишенью для осложнений СД. Стоит также учитывать, что у больных СД поражение головного мозга менее клинически выражено по срав-

нению с периферической нейропатией, кроме того, существуют определенные методические сложности исследования метаболических, функциональных и структурных изменений головного мозга *in vivo*.

Современные методы диагностики головного мозга больных СД позволяют выявить следующие морфологические изменения ЦНС:

- при аутопсии – выраженную диффузную дегенерацию серого и белого вещества, псевдокальциноз, фиброз оболочек, ангиопатию;
- при нейровизуализационных исследованиях – атрофические изменения и очаговые поражения белого вещества мозга.

К каким же проявлениям поражения ЦНС приводит СД?

У больных СД отмечаются нарушения когнитивных функций. Причем у больных СД отмечается повышение риска развития деменции (в 1,6 раза); болезни Альцгеймера (в 1,2–2,87 раза); наблюдается более высокая частота встречаемости депрессии и тревожных расстройств во всех возрастных категориях, но наиболее выражены у больных пожилого и старческого возраста.

В мета-анализе, посвященном изучению риска депрессии у больных СД (2008 г.), проведено 42 исследования, в результате которых установлено повышение частоты встречаемости депрессии у больных СД на 15%, а повышение риска развития сахарного диабета 2 типа у лиц с депрессией – на 60%.

В настоящее время четко установлено, что сахарный диабет является фактором риска:

- развития острых нарушений церебрального кровообращения. Заболеваемость инсультом у мужчин в 1,5–4,0 раза и у женщин, болеющих СД, в 2–6 раз выше, чем у лиц аналогичного возраста в общей популяции.

У больных СД старше 65 лет инсульт является вторым по частоте встречаемости осложнением заболевания (после ИБС).

- ишемического инсульта. Соотношение ишемический/геморрагический инсульт у больных СД – 11:1, в то время как в общей популяции – 5:1.
- развития «немых» острых нарушений церебрального кровообращения.
- повышенной летальности у больных с инсультом.

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь: Сахарный диабет – Когнитивные расстройства – Деменция (тонкие механизмы неизвестны)!

В связи с этим актуальным является проведение комплексного лечения, направленного на стабилизацию и регресс неврологических проявлений диабетических невропатий, симптомы, нормализацию уровня гликемии (HbA1c <7,0%) с целью улучшение качества жизни больного СД.

Несомненно, симптоматическая терапия имеет важное значение. Постоянные жгучие боли, боли стреляющего характера требуют назначения анальгетиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, антиаритмических ЛС, симпатолитиков, топических агентов, антагонистов рецепторов к NMDA, опиоидов и других средств.

Патогенетически обоснованная терапия (с учетом механизмов развития ДПН) предполагает использование лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии, а именно: нормализующих метаболические процессы, уменьшающих оксидативный стресс, улучшающих реологические свойства крови и перфузию тканей, восстанавливающих энергетический баланс в нейроне и участвующих в процессах ремиелинизации нервных волокон. Это – ингибиторы аль-

дозоредуктазы, гамма-линолевая кислота, ингибиторы протеинкиназы C, витамины группы B, альфа-липоевая кислота (АЛК), Актовегин.

С позиции доказательной медицины в многоцентровых исследованиях рекомендовано использовать только два препарата в качестве патогенетической терапии диабетической нейропатии с целью воздействия на механизмы заболевания – это альфа-липоевая кислота, воздействующая на оксидативный стресс, и Актовегин.

В ряде экспериментальных работ показано, что Актовегин оказывает метаболический эффект:

- способствует утилизации глюкозы внутрь клеток за счет входящих в состав Актовегина инвазитолфосфолигосахаридов (ИФО);
- повышает усвоение и утилизацию кислорода, что ведет к повышению выживаемости клеток ЦНС в условиях ишемии и снижению лактата;
- в 3,5 раза увеличивает доставку кислорода клеткам головного мозга;
- усиливает окислительное фосфорилирование, тем самым улучшая клеточное дыхание в митохондриях и повышая уровень АТФ в 19 раз;
- способствует улучшению транспорта глюкозы через ГЭБ;
- положительно влияет на переносчики GLUT-1 и GLUT-4;
- на фоне лечения Актовегинном концентрация глюкозы в головном мозге возрастает на 32%.

Нейропротективный эффект Актовегина обусловлен:

- антиапоптотическим действием (снижает уровень Каспазы-3 и амилоидных β -пептидов $\alpha\beta$);
- повышением активности факторов NF- $\kappa\beta$, которые

опосредованно влияют на провоспалительные цитокины;

- дозозависимым снижением выраженности оксидативного стресса;
- снижением активности PARP.

Вышеуказанные эффекты подтверждены многочисленными исследованиями в сравнении с плацебо у пациентов с диабетической полинейропатией.

В недавно завершившемся наиболее крупном международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 567 пациентов с СД 2-го типа, имевших симптомы полинейропатии, показано, что курс лечения Актовегином в течение 160 дней приводит к достоверному уменьшению выраженности как субъективных (в первую очередь болевых), так и объективных (прежде всего сенсорных) симптомов полинейропатии (как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к плацебо), а также к улучшению ментального компонента качества жизни. Курс лечения Актовегином включал внутривенные инфузии по 2,0 г в сутки (20% раствор препарата в 250 мл 0,9% физиологического раствора) в течение 20 дней с последующим переходом на пероральный прием по 600 мг (3 таблетки по 200 мг) 3 раза в день.

На фоне лечения отмечено снижение порога восприятия вибрации, что может в перспективе снижать риск развития трофических язв на стопе.

Доля респондентов с более чем 50% уменьшением выраженности невропатических симптомов (оцениваемой по шкале TSS) на фоне введения Актовегина составила 73%, тогда как на фоне введения плацебо – 61%. Эффект Актовегина проявлялся уже на 1–2-й неделе лечения и продолжал нарастать до самого конца исследования.

Результаты данного исследования послужили основанием для включения Актовегина в схему лечения пациентов с ДПН.

Международными экспертами предложены схемы лечения ДПН, основанные на принципах доказательной медицины с учетом данных проведенных многоцентровых клинических исследований, в которых была показана достоверная эффективность препаратов АЛК и Актовегина в качестве патогенетической терапии диабетической нейропатии, что объективизировалось достоверным улучшением оценки по шкалам TSS и NISS-LL. При этом отмечено, что только Актовегин показал достоверное улучшение показателя вибрационной чувствительности (по данным VPT), что является индикатором развития диабетической стопы. При этом следует обратить внимание на дозозависимый характер лечебных эффектов Актовегина, который для достижения позитивного эффекта следует назначать в адекватных дозах.

Во всех проведенных исследованиях Актовегин по безопасности был сопоставим с плацебо. Положительное действие Актовегина при диабетической нейропатии может быть связано как с улучшением энергетического метаболизма нервных волокон, так и с противодействием их гипоксии и ишемии, что особенно важно, учитывая важную роль в развитии диабетической нейропатии не только метаболических нарушений, но и снижения эндоневрального кровотока и ишемии нервов. Актовегин обладает выраженной антиоксидантной активностью, так как в состав препарата входит фермент супероксиддисмутаза (СОД). В клетке Актовегин (его компонент СОД) активно участвует в каскадах ферментативных метаболических реакций, уменьшая проявления окислительного стресса и спо-

собствуя регенерации тканей.

Вазотропное и реологическое действие Актовегина реализуется за счет активации ангиогенеза и капиллярного кровотока, улучшения метаболизма и энергообмена в эндотелии сосудов.

Нормализация эндотелиальной функции сопровождается высвобождением эндогенных вазодилаторов – простаглицина и оксида азота, уровень которых у больных СД значительно снижен, в результате чего улучшается перфузия органов и тканей и снижается периферическое сосудистое сопротивление.

Актовегин может применяться и для наружной терапии, что очень важно при синдроме диабетической стопы. При этом Актовегин в виде лекарственной формы 20% геля очищает раневую поверхность без склеивания, проявляет гидрофильные свойства, снижает болевой синдром, стимулирует грануляцию, имеет высокий осмотический потенциал.

Актовегин обладает выраженным инсулиноподобным действием. При этом не удалось обнаружить фосфорилирование инсулиновых рецепторов, что дало основание предположить наличие механизма действия, отличного от такового инсулина. Благодаря инозитолфосфат-олигосахаридам, содержащимся в Актовегине, активируются переносчики глюкозы в плазматической мембране, что увеличивает перенос ее внутрь клетки более чем в 5 раз. Отсутствие влияния Актовегина на рецепторы инсулина обеспечивает его эффективность у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Так, результаты исследования S. Jacob и соавт. (2002) показали, что после лечения Актовегином больных СД в течение 10 дней захват глюкозы увеличился на 85%, а уровень глюкозы в крови снизился без

изменения уровня инсулина.

Таким образом, Актовегин показал себя как эффективный антигипоксикант, антиоксидант и препарат, улучшающий микроциркуляцию у пациентов с ДПН.

Кроме того, было замечено, что к концу исследования психическое здоровье пациентов улучшилось в большей степени в группе, получавших Актовегин, чем в группе с плацебо. Также наблюдалось улучшение физического состояния.

Таким образом, лечение Актовегином привело к значительному снижению неврологического дефицита и улучшению вибрационной чувствительности, статистически достоверному в сравнении с плацебо. Среди вторичных точек (Качество жизни) было отмечено значительное улучшение ментальных функций у пациентов, принимавших Актовегин. Что немаловажно, Актовегин хорошо переносился и показал аналогичный профиль безопасности в сравнении с плацебо у больных с диабетической полинейропатией.

Результаты проведенных исследований позволили сделать следующие выводы:

- Актовегин эффективен как при в/в приеме, так и при длительном пероральном.
- Эффективность Актовегина нарастает в зависимости от длительности приема.
- Актовегин влияет не только на субъективный показатель (шкалу TSS), но и на объективные конечные точки – вибрационную чувствительность (VPT), улучшая ее на 3,5 балла (V).
- Улучшая вибрационную чувствительность на 3,5 V, Актовегин снижает риск развития язв стопы на 24%.
- Актовегин улучшает когнитивные функции у пациентов с СД 2 типа.

Патогенетически обоснованным является сочетание Актовегина и Альфа-липоевой

кислоты. В литературе имеются данные, что сочетанное назначение Актовегина и АЛК приводило к статистически достоверному уменьшению выраженности всех проявлений диабетической нейропатии, составляющих показатель TSS.

Учитывая вышеизложенное, Актовегин внесен в Национальные рекомендации Украины патогенетической терапии ДПНП (утверждены 29.01.2013 г. №1118).

Также с целью патогенетической терапии ДПН назначается препарат Келтикан (Takeda, Япония), под влиянием которого увеличивается толщина миелиновой оболочки, плотность и диаметр нервного волокна, оптимизируется аксональный транспорт, восстанавливается проводимость нерва.

Что же собой представляет препарат Келтикан?

Келтикан является комбинацией двух нуклеотидов – цитидинмонофосфата и уридинмонофосфата. Данные субстанции играют важную роль в синтезе фосфолипидов и гликолипидов нейронных мембран – веществ, содержащихся в большом количестве в периферических нервах и влияющих на синтез нуклеиновой кислоты и миелиновых оболочек, а также на метаболические пути, продуцирующие энергию, ускоряя регенерацию нервных волокон. Так, цитидин-5-монофосфат участвует в синтезе сложных липидов – сфингомиелина, главного составляющего миелиновой оболочки, а также в клеточном метаболизме и синтезе белка. В свою очередь, уридин-5-трифосфат, дополняя действие цитидина, играет роль кофермента в синтезе гликолипидов нейронных мембран и миелиновой оболочки.

В литературе имеются данные исследований, подтверждающие, что введение уридинатрифосфата и цитиди-

намонофосфата способствовало быстрой регенерации миелиновых оболочек и аксонов, а также увеличивало скорость проведения нервных импульсов по чувствительным и двигательным волокнам.

Единственным препаратом, не относящимся к группе НПВС, не влияющим на гликемический профиль, содержащим данные активные составляющие физиологических пиримидиновых нуклеотидов и показанным для лечения поражений периферической нервной системы, является Келтикан. Эффективность Келтикана в терапии ДН оценивалась в контролируемом двойном слепом нейрофизиологическом исследовании (V. Galaietal, 1992), по результатам которого выявлена способность Келтикана улучшать показатели электромиографии на 120-й день после проведенного курса лечения по сравнению с плацебо. Поэтому применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов можно отнести к одному из новых подходов к терапии периферической нейропатии.

Интересные данные получены в исследованиях, проведенных на базе кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», находящейся в ГУ «Днепропетровская городская клиническая больница №9» ДООС.

1-й группе пациентов с СД (1, 2 типов) была назначена ступенчатая терапия препаратом Актовегин 1200 мг/сут. внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 6 недель, а также Нейробион 3 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в день ежедневно в течение 10 дней с переходом на таблетированный прием по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 6 недель.

Келтикан пациенты 1-й группы получали в режиме 1 капсула 3 раза в сутки в течение 8 недель. Пациенты 2-й группы с СД (1, 2 типов) получали α-липоевую кислоту, витамины группы В в стандартных дозировках, а также симптоматическую терапию (преимущественно НПВС) при болевом синдроме.

Все пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию, основанную на рекомендациях МЗ Украины.

При оценивании интенсивности и частоты встречаемости основных симптомов ДПН по шкале TSS выявлен лучший эффект схемы терапии в 1-й группе в сравнении со схемой, применяемой во 2-й группе.

Данный анализ показал, что неврологическая симптоматика более значительно регрессировала в 1-й группе пациентов на фоне сочетанного приема препаратов Актовегин, Келтикан, Нейробион по сравнению со 2-й группой больных ДН, получавших α-липоевую кислоту, витамины группы В, симптоматическую терапию.

Следует подчеркнуть, что ни у одного из больных 1-й группы не наблюдалось побочных эффектов, которые являются следствием применения нуклеотидов. Это позволило отнести Келтикан к нейротропам с благоприятным профилем риска и рекомендовать Келтикан для лечения невропатических болевых синдромов у пациентов с ДПН.

Таким образом, примененная нами стратегия комплексного лечения ДН препаратами Актовегин, Келтикан, Нейробион является примером простой и одновременно результативной терапии болевого синдрома при диабетической нейропатии, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и может быть рекомендована в повседневной врачебной практике.

Подготовила Айгуль Рахметова

АКТОВЕГИН®

Депротеинизированный гемодериват

энергия жизни

Мощный антигипоксикант, обеспечивает энергетические потребности клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии

Торговое название

Актовегин®

Международное непатентованное название

Нет

Показания

метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе инсульты, черепно-мозговые травмы и их последствия)
гипоксические состояния органов и тканей различного генеза
периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (затвердевшая ангиопатия, трофические язвы)
заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения, пролежни, эрозивные поражения слизистой ЖКТ, нарушение процессов заживления ран)
профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии
диабетическая полинейропатия

Способ применения и дозы

Актовегин® - раствор для инъекций применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриаартериально, совместно с изотоническим раствором хлорида натрия или 5% раствором декстрозы. В зависимости от тяжести клинической картины, начальная доза составляет 5-20 мл внутривенно или внутриаартериально, в дальнейшем по 5 мл в/в или медленно в/м ежедневно или несколько раз в неделю.

При применении в качестве инфузий 10-50 мл разводят в 200-300 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% растворе декстрозы (базовый раствор), скорость введения: около 2 мл/мин.

Раствор Актовегина® для инфузий вводят в/в капельно или внутриаартериально струйно. Перед началом инфузии необходимо убедиться в целостности флакона. Скорость инфузии составляет около 2 мл/мин.

При нарушениях кровоснабжения и метаболизма головного мозга в начале вводят 250-500 мл/сут в/в в течение 2-4 недель.

При остром нарушении мозгового кровообращения вводят 250-500 мл в/в ежедневно или несколько раз в неделю в течение 2-3 недель.

При артериальной ангиопатии вводят 250 мл в/в и в/а ежедневно или несколько раз в неделю; продолжительность терапии - около 4 недель.

При диабетической полинейропатии 250-500 мл в/в ежедневно или несколько раз в неделю в течение 3 недель.

При трофических и других язвотекущих язвах, ожогах вводят 250 мл в/в ежедневно или несколько раз в неделю в зависимости от скорости заживления, в дополнение к местной терапии Актовегином.

С целью профилактики и лечения радиационных поражений кожи и слизистых оболочек вводят в среднем 250 мл в/в за день до начала и ежедневно во время лучевой терапии, а также в течение 2 недель после ее окончания.

Таблетки. Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания. Внутрь назначают по 1-2 таблетки 3 раза в день перед едой. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды.

Продолжительность лечения от 4 до 6 недель.

Побочные действия: аллергические реакции, крапивница, внезапное повышение жара, повышение температуры, анафилактический шок.

Противопоказания: аллергическая предрасположенность к компонентам препарата Актовегин®. **Лекарственные взаимодействия:** не установлены. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций 40 мг/мл - 2, 5 и 10 мл; раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида) 10 % - 250 мл; раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида) 20 % - 250 мл; раствор для инфузий (в растворе декстрозы) 10 % - 250 мл; таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. **Особые указания:** внутримышечно желательно вводить медленно не более 5 мл, так как раствор является гипертоническим. Ввиду возможности возникновения анафилактических реакций, рекомендуется перед началом терапии проведение пробной инъекции. **Беременность и лактация:** применение препарата Актовегин® допускается. **Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или другими видами деятельности:** не влияет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.**



РК-ПД-5-№-005814 от 29 февраля 2012 года
РК-ПД-5-№-005836 от 29 февраля 2012 года
РК-ПД-5-№-005852 от 29 февраля 2012 года
РК-ПД-5-№-015809 от 21 апреля 2010 года
РК-ПД-5-№-015810 от 21 апреля 2010 года
РК-ПД-5-№-015811 от 21 апреля 2010 года
РК-ПД-5-№-009996 от 29 февраля 2012 года
Регистрация № 4271 от 18.04.2013 г.



Представительство в РК:
Takeda Otsuka Holdings GmbH
г. Алматы, ул. Бейбітшілігі 136-а
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444006

Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология)



Аметов А.С.*, Камынина Л.Л.
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

В статье рассмотрены основные положения обновленного Алгоритма лечения сахарного диабета типа 2, опубликованного Американской ассоциацией клинических эндокринологов ААСЕ в 2013 г. Данный алгоритм представляет персонифицированный профилактический подход к терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2, а также лиц с высоким риском развития диабета – страдающих ожирением, предиабетом и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Расширенное использование инкретинов (инкретиномиметиков и ингибиторов ДПП-4) и аналогов инсулина – новое направление в сахароснижающей терапии.

22 апреля 2013 г. в журнале «Endocrine Practice», издаваемом под эгидой Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов ААСЕ/ACE, опубликованы **Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (СД 2)** [1]. Данный документ заменил два прежде действующих документа: Клинические рекомендации по диагностике и лечению предиабета (2008) и Клинические рекомендации по диагностике и лечению СД 2 (2009), которые были сфокусированы главным образом на снижении уровня гликемии. Необходимо отметить, что сфера влияния Обновленных клинических рекомендаций по ведению СД 2 не ограничивается только вынесенным в заглавие заболеванием, она значительно расширена. Впервые клинические рекомендации по терапии диабета предполагают не только изменение образа жизни, диетотерапию и фармакологическую терапию уже стра-



дающих СД 2 пациентов, а включают алгоритм терапии состояний, являющихся патогенетической преамбулой диабета: ожирения, предиабета и сердечно-сосудистых факторов риска. Таким образом, Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 ААСЕ (2013) позиционируют приоритет профилактического подхода в управлении СД 2: первичную (профилактику возникновения СД 2), вторичную (раннюю диагностику и своевременное выявление заболевания) и третичную профилактику (предотвращение осложнений СД 2).

*Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов

Рабочая группа (19 ведущих клинических экспертов-эндокринологов под руководством профессора Алана Гарбера, главы ААСЕ) представила 7 цветных графических схем-алгоритмов, рассматривающих следующие аспекты ведения пациентов с СД 2:

1. Ориентированная на осложнения модель по ведению пациентов с избыточной массой тела/ожирением.
2. Алгоритм управления предиабетом.
3. Цели гликемического контроля.
4. Алгоритм гликемического контроля.
5. Алгоритм инициации/интенсификации инсулинотерапии.
6. Алгоритм модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
7. Характеристика сахароснижающих препаратов.

Детали, не включенные в графы, описаны в тексте.

На последней странице Документа представлены 16 основных принципов, положенных в основу Обновленных клинических рекомендаций. Декларируется первостепенная важность изменения образа жизни, персонализация целевых значений, минимизация риска развития гипогликемий, необходимость усилий, направленных на снижение массы тела.

Ориентированная на осложнения модель по ведению пациентов с избыточной массой тела/ ожирением

Управление ожирением должно стать первой преградой для развития предиабета и первой линией те-

рапии пациента с предиабетом и диабетом.

Управление ожирением предполагает поэтапный подход. На первом этапе оценивается наличие сердечно-сосудистых и биомеханических осложнений, а также степень их тяжести. При отсутствии осложнений пациент может ограничиться изменением образа жизни: консультированием в специальных службах психологической поддержки MD-consulting, RD-consulting, помогающих пациентам с избыточной массой тела и ожирением; использованием интернет-программ; включением в структурированные программы коррекции массы тела под наблюдением мультидисциплинарной команды.

Управление ожирением (шаг 2) предполагает достижение терапевтических целей для коррекции осложнений, рассматривает методы терапии, а также предусматривает интенсификацию терапии, направленной на снижение массы тела в зависимости от степени тяжести осложнений. Если пациент имеет ИМТ > 27 кг/м² в сочетании с осложнениями, изменение образа жизни в случае низкого и среднего риска должно быть дополнено медикаментозной терапией (фентермин, орлистат, лоркасерин, фентермин/томирамат с контролируемым высвобождением). В случае высокого риска у пациентов с ожирением 2 класса и выше предполагается использование методов бариатрической хирургии (бандажирование желудка, вертикальная гастропластика, гастрощунтирование).

Если терапевтические цели в лечении осложнений не достигнуты, последний (третий шаг) предполагает



дальнейшую интенсификацию образа жизни и фармакологических (или хирургических) способов лечения для достижения более значительного снижения массы тела.

Лекарственные средства, внесенные в Алгоритм, позволяют снизить массу тела на 6–12%, что подтверждено при проведении рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Вследствие этого достигается и снижение уровня гликемии, ассоциированной с ожирением, а в ряде случаев – трансформация предиабета в состояние нормогликемии. К рекомендуемым лекарственным средствам для терапии ожирения относятся симпатомиметик фентермин, специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз орлистат, секвестрант жирных кислот лоркасерин и фентермин/томирамат с контролируемым высвобождением.

Алгоритм управления предиабетом

Термин «предиабет», традиционно используемый в англоязычной литературе, объединяет такие состояния, как нарушение гликемии натощак (5,5–6,9 ммоль/л), нарушенная толерантность к глюкозе (7,8–11,0 ммоль/л) и метаболический синдром, согласно критериям Третьей Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program) NCEP и АТPIII (Adult Treatment Panel) 2001 [2]. Диагноз «метаболический синдром» устанавливается при сочетании трех и более критериев, к которым относятся:

- висцеральное ожирение, отмечаемое при превышении окружности живота (талии) у мужчин >102 см, у женщин >88 см;
- гипертриглицеридемия (>1,7 ммоль/л);
- снижение холестерина ЛПВП (у мужчин <1,0 ммоль/л, у женщин <1,2 ммоль/л);
- уровень артериального давления >135/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- уровень гликемии венозной плазмы >6,1 ммоль/л.

Управление предиабетом (и ожирением) имеет первостепенное значение, так как позволяет замедлить трансформацию ранних нарушений углеводного обмена в СД 2 (первичная профилактика СД 2), а также своевременно установить диагноз СД 2 (его вторичная профилактика), так как лица с предиабетом и ожирением длительное время, предшествующее манифестации СД 2, находятся под наблюдением врачебного персонала и получают своевременно и в полном объеме всю необходимую помощь. Выявление новых случаев СД 2 приобретает плановый характер, и необходимость в проведении эпидемиологического скрининга значительно снижается.

Первой линией терапии предиабета является изменение образа жизни, включающее терапевтические или хирургические вмешательства для снижения массы тела. Вслед за изменением образа жизни предполагается:

- управление ожирением, позволяющее снизить

как массу тела, так и уровень гликемии;

- управление другими сердечно-сосудистыми факторами;
- назначения сахароснижающей терапии (при ГН >5,5 ммоль/л и ППГ (через 2 ч.) >7,8 ммоль/л).

Рассматривая выбор между управлением ожирением и использованием сахароснижающих препаратов, необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о преимуществе какого-либо одного из этих способов управления предиабетом.

Рекомендуется стратификация сахароснижающей терапии в зависимости от наличия одного или нескольких факторов предиабета. У пациентов с одним критерием предиабета рассматривается интенсификация управления ожирением или прием сахароснижающих препаратов с низким риском развития нежелательных побочных явлений – метформина и акарбозы, доказательная база которых накоплена в классических РКИ STOP-NIDDM [3] и DPP (Diabetes Preventional Program) [4]. В случае недостижения целевых значений гликемии рассматривается вариант переключения на прием агонистов рецепторов к ГПП-1 или тиазолидиндионов. Возможно также их стартовое назначение. В настоящее время имеются данные об эффективности использования инкретиномиметиков в экспериментальных моделях предиабета, однако данные об их применении у пациентов с предиабетом ограничены. В случае подтверждения безопасности инкретины могут рассматриваться как эффективное направление по предотвращению прогрессирования предиабета [5]. Однако уже подтверждено (РКИ BEGAMI – Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction), что ингибитор ДПП-4 ситаглиптин улучшает функциональную активность β-клеток поджелудочной железы даже у пациентов с острым коронарным синдромом и впервые диагностированной нарушенной толерантностью к глюкозе, достоверно значимо снижая уровень постпрандиальной гликемии [6]. Использование тиазолидиндионов в терапии предиабета требует тщательной оценки риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, трансформация предиабета в диабет осуществлялась в замедленном темпе при использовании троглитазона (РКИ TRIPOD), однако дальнейшие исследования были прекращены в связи с отмеченными побочными явлениями.

Цели гликемического контроля

Декларируется индивидуализация целей гликемического контроля. Для пациентов без сопутствующих заболеваний и имеющих низкий риск развития гипогликемий уровень гликированного гемоглобина HbA1c не должен превышать 6,5%.

Вопрос об индивидуализации целей гликемического контроля у пациентов, имеющих коморбидные заболевания и высокий риск развития гипогликемий, решается индивидуально. К пациентам с риском развития гипогликемии относятся пожилые, пациенты с аритмией, сердечно-сосудистой патологией, проводя-

АЛГОРИТМ УПРАВЛЕНИЯ ПРЕДИАБЕТОМ

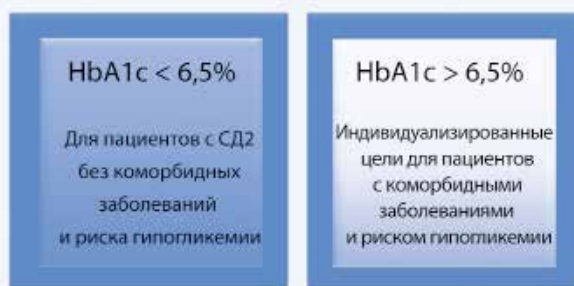


щие инсулинотерапию или принимающие препараты сульфонилмочевины и глиниды. Между тем в предшествующей редакции целевой уровень $HbA1c < 6,5\%$ был рекомендован для большинства пациентов с СД 2. Обновленные клинические рекомендации по ведению диабета ААСЕ-2013 ограничиваются лаконичной фразой о том, что уровень гликированного гемоглобина $HbA1c$ в данной группе пациентов с СД 2 может превышать $6,5\%$, при этом детальная стратификация целевых значений $HbA1c$, устанавливаемых в зависимости от возраста, риска гипогликемий, наличия коморбидных заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни, отсутствует.

Алгоритм гликемического контроля

Первый основополагающий шаг гликемического контроля – приоритет изменения образа жизни (включая медицинские вмешательства по снижению массы тела). Стратегия сахароснижающей терапии стратифицирована в зависимости от уровня $HbA1c$: $< 7,5\%$, $> 7,5\%$ или $> 9,0\%$. Стартовый уровень $HbA1c < 7,5\%$ предполагает использование монотерапии, $HbA1c > 7,5\%$ – двойной комбинации, $HbA1c > 9\%$ – двойной или тройной сахароснижающей терапии в отсутствии симптомов, а при наличии симптомов предписывается инсулинотерапия (инсулин или комбинация «инсулин + другие препараты»).

ЦЕЛИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ



В схемах Алгоритма сахароснижающие препараты расположены в иерархической последовательности. Зеленым цветом выделены препараты с доказанной безопасностью. Желтое поле свидетельствует об отсутствии требуемой доказательной базы или о небезопасном профиле препарата. Если же не были проведены соответствующие РКИ или не получено разрешение Управления по контролю продуктов и лекарств США (FDA) на использование лекарственных препаратов в клинической практике, клинические эксперты ААСЕ основывались на своих взглядах и опыте.

При недостижении поставленных целей предполагается интенсификация терапии с интервалом 3 мес.



Стартовый уровень HbA1c < 7,5% предполагает использование монотерапии. Препаратом первого выбора является метформин. Для стартовой монотерапии также могут быть использованы еще 6 классов сахароснижающих препаратов. Важным отличием Обновленных рекомендаций ААСЕ-2013 стало расширенное использование инкретинов – инкретиномиметиков и ингибиторов ДПП-4. В качестве безопасного рассматривается и использование ингибиторов α-глюкозидазы.

Возможен прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера SGLT-2 (III фаза РКИ), тиазолидиндионов, препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и глинов. Необходимо отметить, что секретagogи отодвинуты на последнее место вследствие высокого риска развития гипогликемических состояний и нефизиологичного механизма действия.

Если через 3 мес. монотерапии целевые значения гликемии не достигнуты, рекомендуется переход к двойной терапии. Стартовая двойная терапия назначается и при HbA1c > 7,5%. Лидирующую позицию занимает комбинация «метформин + инкретин». Можно использовать базальный инсулин. Безопасным считается прием колесевелама, бромкриптина быстрого высвобождения и ингибиторов α-глюкозидазы. Лишь

последнее место отведено ПСМ.

В случае недостижения целевых значений гликемии через 3 мес. пациенту назначается тройная терапия. Набор сахароснижающих препаратов, находящихся в распоряжении эндокринолога, остается прежним.

Следующим этапом является назначение инсулинотерапии и ее интенсификация.

У пациентов с исходным уровнем HbA1c > 9,0% в отсутствие клинических симптомов СД 2 назначается двойная (или тройная) комбинированная терапия или инсулинотерапия. Клиническая симптоматика СД 2 свидетельствует о необходимости стартового назначения инсулинотерапии.

Алгоритм инициации/интенсификации инсулинотерапии

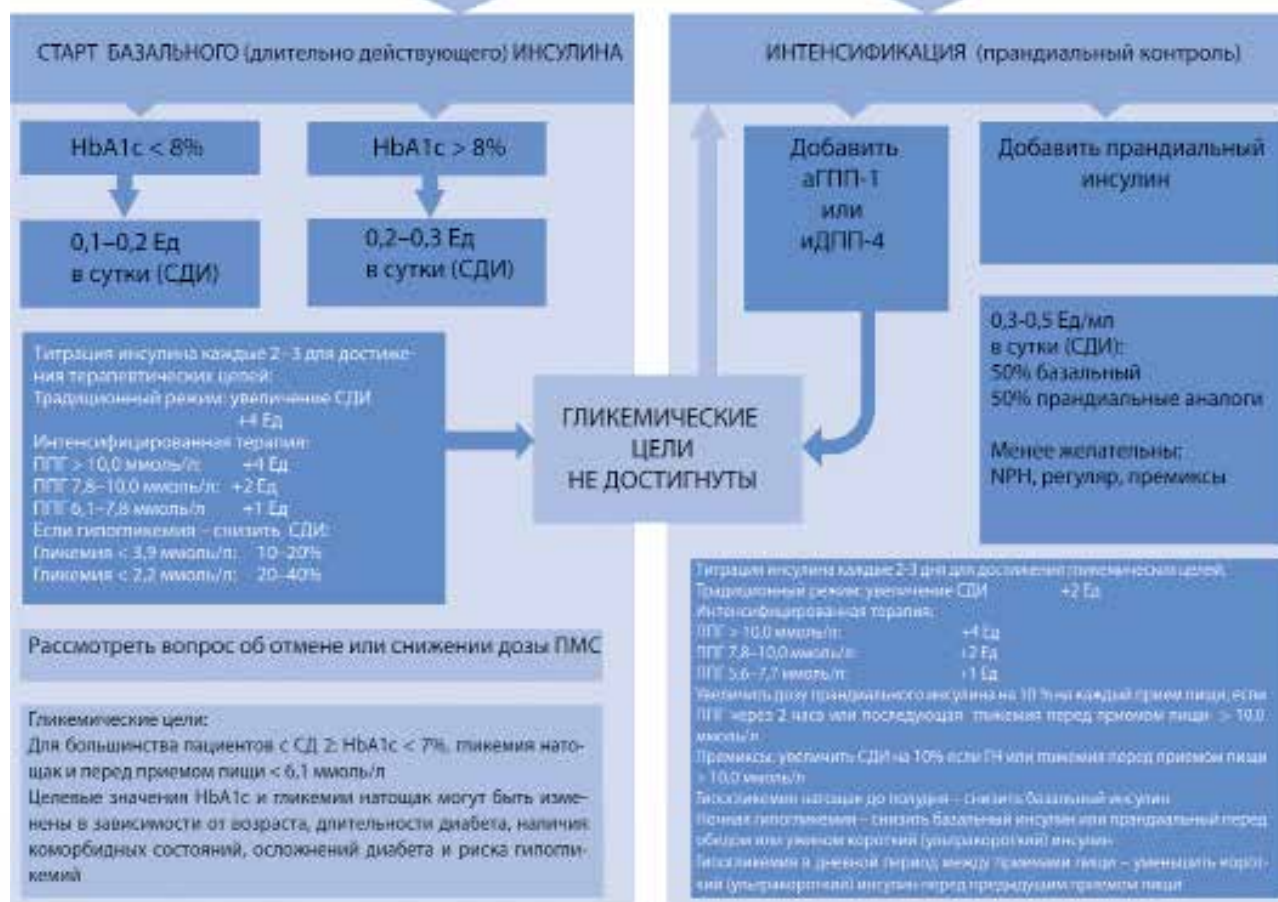
Проведение инсулинотерапии предполагает последовательное использование двух блоков:

- оптимизация базальной инсулинотерапии;
- оптимизация прандиального контроля (с помощью инкретинов или прандиального инсулина).

Стартовое назначение базального инсулина предполагает стратификацию расчета суточной дозы в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина:

- 0,1–0,2 Ед/кг при HbA1c < 8% и

АЛГОРИТМ ИНИЦИАЦИИ/ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ



- 0,2–0,3 Ед/кг при НbA1c > 8%.

В качестве гликемических целей для большинства пациентов с СД 2 рекомендован составной критерий:

- НbA1c < 7%;
- ГН и препрандиальная гликемия < 6,1 ммоль/л;
- отсутствие гипогликемий.

При проведении инсулинотерапии предполагается индивидуализация целевых значений гликемии в зависимости от:

- возраста пациента;
- длительности СД 2;
- имеющихся коморбидных состояний;
- осложнений диабета;
- риска развития гипогликемий.

В обновленной редакции впервые представлен алгоритм титрования дозы инсулина в зависимости от развития гипер- и гипогликемий.

Титрование базального инсулина проводится каждые 2–3 дня в соответствии со схемой:

- традиционный режим инсулинотерапии + 2 Ед;
- режим с правом коррекции дозы инсулина по результатам самоконтроля гликемии:
 ГН > 10,0 ммоль/л + 4 Ед;
 ГН = 7,8–10,0 ммоль/л + 2 Ед;
 ГН = 6,1–7,8 ммоль/л + 1 Ед;

- в случае развития гипогликемии:

гликемия < 3,9 ммоль/л – снизить дозу на 10–20%;
 гликемия < 2,2 ммоль/л – снизить дозу на 20–40%.

Если при использовании всех возможностей базального инсулина цель не достигнута, необходимо интенсифицировать прандиальный контроль гликемии.

Впервые в качестве первого шага гликемического контроля предложено использовать инкретины – агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. Иными словами, предпочтительным решением проблемы достижения хорошего гликемического контроля является использование инкретинов, так как прандиальный инсулин ассоциируется с высоким риском развития гипогликемических состояний и способствует набору массы тела.

Если целевые значения гликемии при использовании инкретинов не достигнуты, необходимо перейти к введению прандиального инсулина.

В обновленной редакции впервые представлен алгоритм титрования дозы инсулина. Суточная доза составляет 0,3–0,5 Ед/кг, при этом 50% дозы приходится на базальный аналог и 50% на ультракороткий инсулин (аналог). Подчеркивается, что менее предпочтительно использовать инсулин Регулар, инсулин NPH и премиксы инсулина.

Впервые представлен алгоритм титрации схемы инсулина, проводимой каждые 2–3 дня до достижения целевых значений гликемии, в соответствии со схемой:

- увеличение дозы базального инсулина:
 - традиционный режим инсулинотерапии + 2 Ед;
 - режим с правом коррекции дозы инсулина по результатам самоконтроля гликемии:
 - ГН > 10,0 ммоль/л + 4 Ед;
 - ГН = 7,8–10,0 ммоль/л + 2 Ед;
 - ГН = 5,6–7,7 ммоль/л + 1 Ед;
- увеличение прандиальной составляющей на 10% на каждый прием пищи, если уровень гликемии через 2 ч. после приема пищи или следующим приемом пищи превышает 10,0 ммоль/л;
- при использовании премиксов суточная доза инсулина увеличивается на 10%, если ГН или препрандиальная гликемия превышает 10,0 ммоль/л;
- в случае развития гипогликемии натошак уменьшают дозу базального инсулина;
- в случае развития гипогликемий в ночное время снижают дозу базального инсулина или прандиального (короткого или ультракороткого) инсулина перед ужином;
- если гипогликемия развивается в дневное время (между приемами пищи), снизить дозу прандиального инсулина, вводимого перед предшествующим приемом пищи.

Алгоритм модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Включение данного параграфа отражает концептуальную взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обмена. Не случайно предложено считать сахарный диабет эквивалентом ИБС. В качестве основных сердечно-сосудистых факторов риска рассматриваются дислипидемия и артериальная гипертензия. Изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела, – основа модификации кардиальных факторов риска.

Управление дислипидемией. Показатели липидного спектра позволяют оценить степень сердечно-сосудистого риска и перейти к приему статинов. Если уровень триглицеридов превышает 1,7 ммоль/л, терапия статинами должна быть дополнена приемом фибратов, ω -3-препаратов, ниацина. В случае непереносимости статинов требуется снизить дозу статина или кратность приема, а также решить вопрос о назначении препаратов, снижающих уровень ЛПНП и не относящихся к классу статинов. Контрольный липидный профиль требуется для оценки адекватности и переносимости терапии статинами. При необходимости проводится интенсификация терапии статинами до достижения целевых значений, стратифицируемых в зависимости от уровня риска. Средний риск имеют пациенты с СД 2 моложе 40 лет, не имеющие других сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная



Параметр липидного спектра	Целевые значения параметров липидного спектра	
	средний риск	высокий риск
ЛПНП, ммоль/л	<2,6	<1,8
Не-ЛПВП, ммоль/л	<3,4	<2,9
ТГ, ммоль/л	<1,7	<1,7
ТГ/ЛПНП	<3,5	<3,0
Апо-В, ммоль/л	<2,3	<2,1
Ремнанты, нмоль/л	<1200	<1000

гипертензия, отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез, низкий уровень ЛПВП, курение). Пациенты, имеющие кардиальные факторы риска или страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, относятся к категории высокого риска, и им предписываются более жесткие целевые значения параметров липидного спектра.

В случае недостижения целевых значений предписывается интенсифицировать образ жизни (снижение массы тела, увеличение физической активности, диетотерапия) и оптимизировать гликемический контроль. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о проведении дополнительной терапии:

- для снижения уровня ЛПНП: интенсификация терапии статинами + (эзетимиб +/-или колесевелам +/-или ниацин);
- для снижения уровня Не-ЛПВП: интенсификация терапии статинами +/-или ω -3 +/-или фибраты +/-или ниацин;
- для снижения уровня Апо-В, ремнантов: интенсификация терапии статинами +/-или эзетимиб +/-или колесевелам +/-или ниацин.

Рекомендации предписывают необходимость постоянной оценки адекватности и переносимости проводимой липидоснижающей терапии.

Управление артериальной гипертензией является первостепенной задачей и предусматривает достижение следующих целевых значений уровня артериального давления:

систолическое артериальное давление – 130 мм рт.ст.;
диастолическое артериальное давление – 80 мм рт.ст.

В качестве препаратов первой линии антигипертензивной терапии рассматриваются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). В случае недостижения целевых значений артериального давления при проведении монотерапии в продолжение 2–3 мес. необходимо назначение двойной гипотензивной терапии – ИАПФ или БРА в сочетании с тиазидом, блокаторами кальциевых каналов или β -блокаторами. Недостижение целевых значений в последующие 2–3 мес. свидетельствует о необходимости проведения тройной терапии, предполагающей сочетание выше-

перечисленных препаратов. Дальнейший шаг – включение в комбинацию ω -блокаторов, препаратов центрального действия, нитратов, спиронолактона.

Особенностью назначения гипотензивной терапии при выявлении начального уровня артериального давления, превышающего 150/100 мм рт.ст., является стартовое назначение двойной гипотензивной терапии.

Характеристика сахароснижающих препаратов

Заключительный параграф представляет таблицу, в которой суммируется безопасность применения разных классов сахароснижающих препаратов в отношении риска развития гипогликемических состояний, динамики массы тела, возможности использования при нарушении функции почек, их потенциального влияния на мочеполовую систему и вероятности развития нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также использования у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В заключение оценивается влияние на минеральную плотность костной ткани. Голубой цвет свидетельствует о нейтральном действии, зеленый означает «мало побочных эффектов или возможная польза», желтый предостерегает: «использовать с осторожностью», а красный предопределяет «вероятность развития побочных эффектов».

Кратко рассмотрим некоторые аспекты клинической характеристики препаратов, наиболее часто назначаемых в нашей стране: метформина, секретогогов, инкретинов и инсулина.

Метформин, препарат первой линии сахароснижающей терапии, обладающий антигипергликемическим эффектом и, соответственно, низким риском развития гипогликемий, может способствовать снижению массы тела. Препарат не разрешен к применению при СКФ <45 мл/ч./1,78м² (этот же диапазон соответствует и российским алгоритмам [7]). У ряда пациентов могут развиваться нежелательные гастроинтестинальные явления. Прием препарата разрешен при хронической сердечной недостаточности, возможна польза при назначении пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Секретагоги представлены препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) и глинидами. Использование ПСМ ассоциируется с высоким и умеренным риском развития гипогликемических состояний. Меньшим риском охарактеризовано применение глинидов. Прием препаратов характеризуется набором массы тела. У пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией возможно развитие гипогликемий на фоне приема секретогогов, также обсуждается вопрос о целесообразности их использования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Инкретины. Ингибиторы ДПП-4 – единственный класс сахароснижающих препаратов, обладающий

	МЕТ	иДПП-4	аГПП-1	ТЗД	иАГ	Колесевелам	Бромокриптин QR	ПСМ Глинид	Инсулин	SGLT-2	Прамлин-тид
Гипогликемия	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умер-тяж** Легкие**		Нейтр	Нейтр
Масса тела	Малое снижение*	Нейтр	Снижение*	Набор***	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Набор***	Набор***	Снижение*	Снижение*
Осложнения: Ренальные/ Мочеполовая система	Противопоказан при ХБП 3b-5***	Может понизить доброту кор-рекция (кроме линагл)	Эксенатид проти-вопоказан (при СКФ <20)***	Может ухуд-шить ретен-цию жидко-сти ***	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Большой риск гипо-гликемий ***	Большой риск гипо-гликемий и ретен-ции жид-кости***	Инфек-ции***	Нейтр
Гастроинтестинальные явления	Умерен**	Нейтр	Умерен**	Нейтр	Умерен**	Легкие**	Умерен**	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умерен**
ЗСН	Нейтр	Нейтр	Нейтр		Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр
ССЗ	Польза*	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Безопасно*	?**	Нейтр	Нейтр	Нейтр
Костная ткань	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умеренная потеря**	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	? Потеря**	Нейтр

Примечание. * - Нет побочных явлений или польза, ** - Использовать с осторожностью, *** - Вероятны побочные явления

нейтральностью в отношении развития нежелательных побочных явлений. Безопасность использования предопределяется физиологическим воздействием на β -клетки (инкретиновый эффект) и α -клетки (устранение гипергликемии). Агонисты рецепторов ГПП-1, инкретиномиметики, характеризуются положительной динамикой массы тела, однако вместе с тем их введение ассоциируется с потенциальными нежелательными гастроинтестинальными явлениями. Кроме того, как отмечено в Рекомендациях, прием эксенатида противопоказан при клиренсе креатинина <30 .

Инсулин. Обладает мощным сахароснижающим эффектом и доказанным при проведении РКИ снижением риска макро- и микрососудистых осложнений. Противопоказания к назначению инсулина отсутствуют, ограничений в дозе не существует. Требуется частый контроль уровня гликемии. Возможна комбинация инсулина с большинством препаратов (исключение составляют, например, тиазолидиндионы, нерациональность комбинации с которыми обусловлена развитием периферических отеков). Назначение базального инсулина может быть рекомендовано в двойной комбинации с метформином уже при старте сахароснижающей терапии ($HbA_{1c} > 7,5\%$). При увеличении длительности СД 2 квота пациентов, использующих инсулинотерапию, неуклонно увеличивается. Оптимизация инсулинотерапии заключается в последовательном изменении сначала схемы введения базального инсулина, а затем прандиального контроля (как альтернатива использованию инкретинов). В Об-

новленных рекомендациях акцентируется внимание на необходимость использования инсулина с осторожностью, что обусловлено возможным развитием при его введении нежелательных явлений: гипогликемий (средней тяжести и тяжелых, требующих помощи посторонних лиц), набора массы тела, гипогликемических состояний при снижении СКФ, появлением отеков. Риск развития данных явлений значительно снижается при использовании базальных и прандиальных аналогов инсулина, а также премиксов, изготовленных на основе аналогов, что обусловлено их лучшим фармакологическим профилем и более предсказуемым действием в разные дни у одного и того же пациента или разных пациентов с СД 2.

Основные принципы, положенные в основу Обновленных клинических рекомендаций по ведению сахарного диабета типа 2 ААСЕ (2013)

1. Оптимизация образа жизни необходима для всех пациентов с диабетом; она представляет многогранный непрерывный процесс, предполагающий командный подход. Однако подобные усилия не отменяют необходимости в фармакотерапии, которая может проводиться одновременно и корректироваться в зависимости от ответа на изменение образа жизни. Необходимость в фармакотерапии не может быть интерпретирована как несостоятельность в управлении образом жизни, но рассматривается как дополнение к нему.

2. Целевой уровень HbA1c должен быть индивидуализирован в зависимости от многочисленных факторов, таких как возраст, коморбидные состояния, длительность диабета, риск гипогликемий, мотивация пациента и его приверженность к лечению, ожидаемая продолжительности жизни и т.д. Уровень HbA1c < 6,5% по-прежнему рассматривается как оптимальный, если может быть достигнут безопасно и экономически доступно. Однако может быть установлен и более высокий целевой уровень HbA1c, который со временем может изменяться у одного и того же индивидуума.
3. Цели гликемического контроля включают гликемию натощак и постпрандиальную гликемию, определяемые при самоконтроле гликемии.
4. Выбор терапии должен быть индивидуализированным в зависимости от характеристик пациента (как сказано выше) и самих медикаментов (см. «Характеристика сахароснижающих препаратов»). Характеристики лекарственных препаратов, определяющие выбор, включают риск развития гипогликемии, риск набора массы тела, простоту использования, стоимость, безопасное использование при заболеваниях почек, сердца и печени. В Алгоритм включены утвержденные FDA классы сахароснижающих препаратов. Алгоритм предполагает стратификацию выбора в зависимости от исходного значения HbA1c.
5. Минимизация риска гипогликемии является приоритетом и затрагивает вопросы безопасности, приверженности и стоимости лечения.
6. Минимизация риска набора массы тела является приоритетом и также затрагивает вопросы безопасности, приверженности и стоимости лечения.
7. Алгоритм представляет руководство по инициации и интенсификации терапии, однако учитывает индивидуальные обстоятельства, согласно которым может быть сделан другой выбор.
8. Препараты с взаимодополняющим механизмом действия должны, как правило, использоваться в комбинации для достижения оптимального гликемического контроля.
9. Эффективность терапии до стабилизации должна оцениваться часто (например, каждые 3 мес.) с использованием многочисленных критериев, включающих HbA1c, записи дневников самоконтроля (гликемия натощак и постпрандиальная гликемия), зарегистрированные и предполагаемые гипогликемии, а также мониторинг других потенциальных побочных явлений (набор массы тела, задержка жидкости, заболевания печени, почек, сердца), мониторинг коморбидных состояний, релевантные лабораторные данные, прием сопутствующих препаратов, осложнения сахарного диабета и психосоциальные факторы, оказывающие влияние на выбор терапии.
10. Безопасность и эффективность должны быть более приоритетными по сравнению со стоимостью

препаратов *per se*, так как цена препарата является только малой составляющей общей стоимости лечения диабета. При определении стоимости медикаментов во внимание должны быть приняты также необходимость в мониторинге, риск гипогликемии, набора массы тела и т.д.

11. Алгоритм должен быть как можно более простым, для того чтобы получить одобрение практикующих клиницистов и улучшить его полезность и простоту использования в клинической практике.
12. Алгоритм должен использоваться для обучения практикующих врачей, а также как руководство для проведения фармакотерапии.
13. Алгоритм должен наиболее точно соответствовать действующим в настоящее время стандартам практики оказания медицинской помощи, составленным экспертами-эндокринологами, которые специализируются в области управления СД 2 и имеют наиболее широкий опыт амбулаторной клинической практики.
14. Алгоритм должен быть как можно более специфичным и являться руководством для клиницистов при оценке приоритетности и рациональности выбора какого-либо частного режима.
15. Быстродействующие аналоги инсулина предпочтительны перед регулярными, так как они обладают более предсказуемым действием.
16. Длительнодействующие аналоги инсулина предпочтительны перед инсулинами NPH, так как обеспечивают плато в продолжение приблизительно 24 ч. и лучшую воспроизводимость и соответствие как у разных пациентов, так и у одного и того же пациента и в соответствии с этим уменьшают риск гипогликемии.

Заключение (краткий комментарий)

Основная черта современной диабетологии – персонализированный подход к пациенту. Однако персонализированная стратегия и тактика не ограничиваются только индивидуализацией целей и выбором наиболее оптимальной схемы сахароснижающей терапии. Основой для индивидуализированного рассмотрения пациента является понимание СД 2 как прогрессирующего заболевания в рамках континуума «ожирение-предиабет-диабет». Длительность периода трансформации зависит от генетической предрасположенности, оказывающей влияние на процесс секреции инсулина и инсулинорезистентность. Однако конкретный фенотип пациента и темп прогрессирования патологического процесса, реализация генетического материала определяются образом жизни – степенью физической нагрузки, пищевыми предпочтениями, калоражем питания, распорядком дня. Нарушение любого из этих компонентов может привести к усугублению патологического процесса. Важно отметить, что «продвижение по ступеням» не является строго поступательным в одном направлении, возможна регрессия: трансформация ранних нарушений углеводного

обмена в состояние нормогликемии и соответственно «ускользание» от явного СД 2.

СД 2 характеризуется высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и обусловленной ими высокой летальностью и смертностью. Между тем пациенты с ожирением без нарушения углеводного обмена, но с сопутствующими дислипидемией и артериальной гипертензией также имеют высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, который закономерно возрастает при повышении индекса массы тела.

Поэтому современное управление СД 2 не ограничивается лишь достижением целевых значений гликемического контроля, а предполагает комплексный подход к одновременному устранению различных метаболических нарушений. Управление ожирением интегрировано в управление СД 2 и становится неотъемлемой его частью, так как оказывает влияние на все те же стороны метаболических нарушений, с единственным отличием в отношении углеводного обмена, заключающимся в профилактике развития его ранних нарушений.

Управление ожирением (изменение образа жизни, терапевтическое и при их неэффективности хирургическое) становится первой линией терапии предиабета и СД 2. И осознание этого медицинским сообществом нашло отражение в Обновленных клинических рекомендациях по ведению СД 2 типа ААСЕ (2013). Кроме того, в Рекомендациях постулируется комплексный подход к пациенту, заключающийся в одновременной комплексной терапии нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых факторов риска, включая висцеральное ожирение – управление артериальной гипертензией и дислипидемией интегрировано в управление СД 2. Клинический опыт подтверждает, что у большинства пациентов нормализация углеводного обмена способствует снижению уровня артериальной гипертензии и устранению вторичной дислипидемии (диабетической липидной триады), а комплекс мер, направленных на устранение негликемических диабетологических нарушений, способствует улучшению гликемического контроля. И это приводит не только к более быстрой нормализации метаболического статуса, но и позволяет избежать избыточной фармакологической полипрагмазии, улучшить комплаентность пациента и его активное отношение к управлению своим заболеванием. Кроме того, устранение негликемических факторов риска позволяет снизить сердечно-сосудистый риск, прямо не ассоциированный с СД 2. Так, например, повышение уровня диастолического давления на 6 мм рт. ст. способствует повышению сердечно-сосудистого риска на 25%, а последующая терапевтическая коррекция этих нарушений до исходного уровня снижает этот риск на 16% (рис. 1).

Важно, что Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 типа ААСЕ (2013) предполагают курацию всех случаев ожирения, что означает плановое выявление патологического процесса еще на стадии ранних нарушений углеводного обмена. В клинической практике реализуется своевременное предупреждение развития,

а также своевременное выявление СД 2, его первичная и вторичная профилактика. Все это предопределяет увеличение квоты пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и пациентов с СД 2, не имеющих ранних и поздних осложнений данного заболевания. Соответственно должна измениться и структура сахароснижающей терапии. Так, пациент с СД 2, не имеющий метаболических осложнений, может иметь индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина $HbA_{1c} < 6,5\%$, и достижение этого уровня происходит максимально физиологично и безопасно.

Таким образом, цели гликемического контроля индивидуализированы в зависимости от наличия коморбидных заболеваний, риска развития гипогликемий и возраста пациента. Интервал, в продолжение которого оценивается эффективность и необходимость интенсификации сахароснижающей терапии, составляет 3 месяца.

Схема сахароснижающей терапии стратифицируется в зависимости от начального уровня гликированного гемоглобина. В связи с увеличением числа пациентов с близким к целевым значениям HbA_{1c} возрастает роль пероральной сахароснижающей терапии. Препаратом первого выбора является метформин, однако уже на стадии монотерапии предусматривается использование других 6 классов препаратов и прежде всего инкретинов.

Таким образом, успешное применение сахароснижающей терапии предусматривает назначение адекватной фармакологической схемы, подобранной в соответствии с правильным образом жизни пациента и при условии максимального устранения сопутствующих факторов риска.

Изданные в первом десятилетии консенсусы и рекомендации по ведению пациентов с СД 2 предписывали назначение таблетированных сахароснижающих препаратов, круг которых был ограничен прежде всего метформином, препаратами сульфонилмочевины/глинами, тиазолидиндионами и ингибиторами α -глюкозидазы. Между тем в это время FDA уже были зарегистрированы препараты инкретинового ряда – инкретиномиметик эксенатид (2005) и ингибитор ДПП-4 ситаглиптин (2006). Эти препараты если и были включены в гайдлайны, то с разъяснением о недостаточной изученности при долгосрочном применении, так как на момент выпуска консенсусов постмаркетинговый опыт их использования не превышал 3-х лет. Рассматривая Обновленные рекомендации ААСЕ-2013, необходимо отметить, что успешный опыт использования инкретинов связан прежде всего с доказательной базой ситаглиптина и эксенатида.

Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 ААСЕ (2013) в качестве наиболее перспективной двойной терапии рассматривают комбинацию «метформин + ингибитор ДПП-4». Наиболее благоприятный профиль безопасности отмечен у ингибиторов ДПП-4. В США зарегистрированы следующие ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин (в 2006 г.; 292 РКИ), саксаглиптин (в 2009 г.; 70 РКИ), линаглиптин (в 2011 г.; 51 РКИ) и алоглиптин (в 2013 г.; 35 РКИ). Учитывая хронологическую

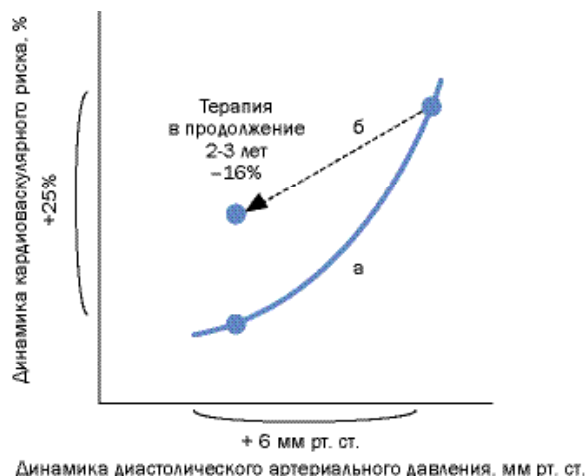


Рисунок 1. Артериальное давление как фактор сердечно-сосудистого риска (а – повышение риска, б – снижение риска на фоне терапии). Адаптировано согласно Yudkin J.S. и соавт. [8].

последовательность появления линейки ингибиторов ДПП-4, включение ингибиторов ДПП-4 в Обновленные рекомендации связано прежде всего с доказательной базой, накопленной при многолетнем использованием ситаглиптина.

Таким образом, особенностью данных рекомендаций является расширенное использование инкретинов – в виде монотерапии, комбинации их с метформином и другими пероральными сахароснижающими препаратами, комбинации с инсулинотерапией, а также в виде альтернативы назначению прандиального инсулина при улучшении прандиального контроля гликемии.

Важно, что использование ингибиторов ДПП-4 позволяет предотвратить набор массы тела и дальнейшую ятрогенную эскалацию сахароснижающей терапии, свойственных прежде всего использованию секретаго-

гов и нефизиологически высоких доз инсулина: плохой гликемический контроль – интенсификация сахароснижающей терапии – набор массы тела и ассоциированное с ним ухудшение гликемического контроля – эскалация сахароснижающей терапии и ее последующие витки.

Необходимо отметить, что ингибиторам ДПП-4 свойствен максимальный физиологический профиль, обусловленный антигипергликемическим действием вследствие инкретинового эффекта и устранения гипергликемии, что устраняет проблему развития гипогликемий и связанных с ними нарушений – от банального перекармливания до развития аритмий и других сердечно-сосудистых событий.

Рассматривая проблему полипрагмазии при терапии коморбидного пациента с СД 2, следует отметить, что одним из возможных ее решений является использование фиксированных комбинаций наиболее часто используемых препаратов, первой из которых стал комбинированный препарат ситаглиптина и метформина ЯНУМЕТ. Актуальность подобной комбинации увеличивается в связи с расширением границ использования метформина до ХБП3б (>45 мл/ч./1,78м²).

Необходимо отметить, что успех использования комбинации инсулина и неинсулиновых сахароснижающих препаратов обусловлен предсказуемым фармакологическим профилем инсулина. Вследствие этого Обновленные рекомендации позиционируют использование, во-первых, аналогов инсулина, а во-вторых, титрование инсулина, начиная с не вызывающих набора массы тела физиологических доз.

Учитывая все возрастающую квоту пациентов с предиабетом и своевременно выявленным СД 2, необходимо понимать, что доля инкретиновой терапии будет неуклонно возрастать.

Важно, что при рассмотрении использования сахароснижающих препаратов декларируется приоритет безопасности над стоимостью лекарственных средств.

Список литературы

1. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 // J. Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, N2. – P.327–336.
2. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection and evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 25. – P.829–834.
3. Chiasson J.L. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial // Endocr. Pract. – 2006. – Vol. 12, suppl. 1. – P.25–30.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, N4. – P.977–980.
5. Holst J.J., Deacon C.F. Is there a place for incretin therapies in obesity and prediabetes? // Trends Endocrinol. Metab. – 2013. – Feb. 13. pii: S1043-2760(13)00016-7. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.004. [Epub ahead of print]
6. Hage C., Brismar K., Efendic S. et al. Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities – the BEGAMI study // J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 273, N4. – P.410–421.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Вып.6. – М., 2013. – 120 с.
8. Yudkin J.S., Richter B., Gale E.A. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N10. – P.2079–2085.

Впервые опубликовано в журнале «Эндокринология», 2/2013, с. 42-54
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке



Александров Ан.А., Ядрихинская М.Н.,
Кухаренко С.С., Шацкая О.А., Абдалкина Е.Н.
ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

Эпидемия застойной сердечной недостаточности, эпидемия сахарного диабета и увеличение числа больных, страдающих мерцательной аритмией (МА), – три важнейшие сердечно-сосудистые эпидемии, определяющие судьбу человечества в XXI веке.

МА в настоящее время является наиболее часто встречаемым нарушением сердечного ритма и характеризуется потерей способности предсердий миокарда к координированному сокращению.

По мнению выдающегося современного кардиолога Е. Braunwald, три важнейших сердечно-сосудистых эпидемии определяют судьбу человечества в XXI веке (1997 г.). Это: эпидемия застойной сердечной недостаточности, эпидемия сахарного диабета (СД) и увеличение числа больных, страдающих мерцательной аритмией (МА), приобретшее в последнее время характер эпидемии.

Первым современным исследованием, обратившим внимание на МА как на один из важнейших сердечно-сосудистых показателей, определяющих результаты ин-

тенсивной терапии больных СД 2 типа (СД2), стало исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN – MR Controlled Evaluation).

МА, впервые описанная в 1909 г., в настоящее время является наиболее часто встречаемым нарушением сердечного ритма. МА характеризуется потерей способности предсердий миокарда к координированному сокращению.

Значимость МА как проблемы общественного здравоохранения определяется ее тесной взаимосвязью с увеличенным риском воз-

никновения нарушений мозгового кровообращения и развитием тяжелой сердечной недостаточности – двух наиболее тяжелых и экономически-затратных сердечно-сосудистых осложнений, определяющих продолжительность жизни подобного рода лиц.

По данным Фремингемского исследования, пациенты с МА имеют в 1,5–2 раза более высокий риск годовой смертности по сравнению с общей популяцией. Ежегодно у 5% лиц с диагностированной МА «неклапанного происхождения» возникают нарушения мозгового кровообращения. Это в 2–7 раз чаще, чем у лиц без МА. В результате МА является причиной от 75 000 до 100 000 эмболических инсультов в год [1].

Начиная с 2001–2004 гг. в работах, посвященных изучению МА, начинают описывать эту патологию как новую сердечно-сосудистую эпидемию [2, 3, 4]. Указывается, что за последние 50 лет

Александров Андрей Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. лечебно-диагностическим отделением функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва.

Ядрихинская Мария Николаевна – к.м.н., ст. научный сотрудник лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва.

Кухаренко Светлана Семеновна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва.

частота распространения МА возросла в 2,5 раза.

В настоящее время МА страдают около 2,3 млн человек в США или около 1% всего населения страны. Ее частота увеличивается с возрастом, и среди лиц старше 80 лет ею страдают не менее 9% населения. Основываясь на данных переписи США, прогноз роста количества больных, страдающих так называемыми «неклапанными» формами МА представляется следующим: в 2004 г. с подобным диагнозом было зафиксировано 2,3 млн человек, к 2020 г. прогнозируется рост до 3,3 млн человек и к 2050 г. – 5,6 млн человек (рис. 1) [2].

Исследователи из клиники Мауо считают, правда, что этот прогноз существенно недооценивает интенсивность реального роста этого заболевания. По данным этой знаменитой клиники, расположенной в г. Рочестере штата Миннесота, реальная заболеваемость «неклапанными» формами МА в этой местности за последние 30 лет возросла в три раза, если учитывать ее уровень в конкретных возрастных категориях.

При этом отмечается непрерывное нарастание клинической тяжести этого заболевания. За последние 15 лет частота госпитализаций по поводу МА возросла примерно в 2–3 раза. Так, по поводу собственно МА госпитализация возросла с 154 086 до 376 487 случаев, и с 787 750 случаев до 2 283 673 случаев по поводу МА на фоне других заболеваний (рис. 2) [5].

Анализируя проблему роста заболеваемости МА, A.S. Go с соавт. указали на причины, по которым величина роста данной патологии может недооцениваться [6].

Хорошо известно, что идентификация МА наиболее часто происходит при наличии ее устойчивых клинически явных форм, а транзиторные и асимптоматические случаи часто не диагностируются из-за отсутствия ясных клинических симптомов. Так, у 30% больных в исследовании

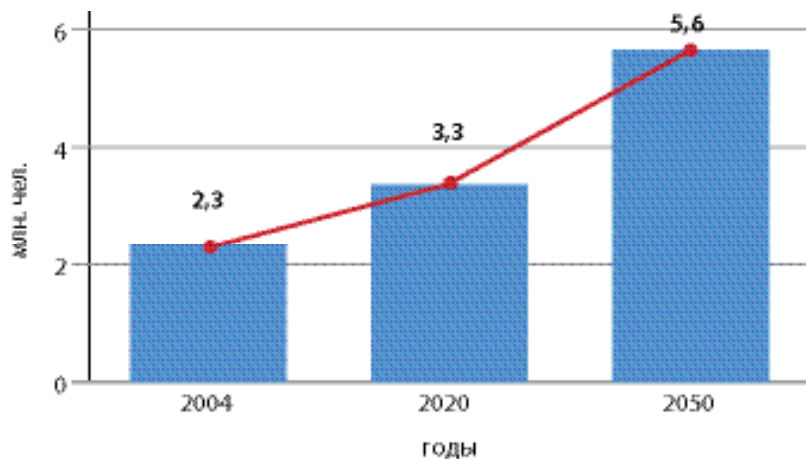


Рисунок 1. Прогнозируемое количество больных с «неклапанной» МА в США с 2004 по 2050 гг. [2]

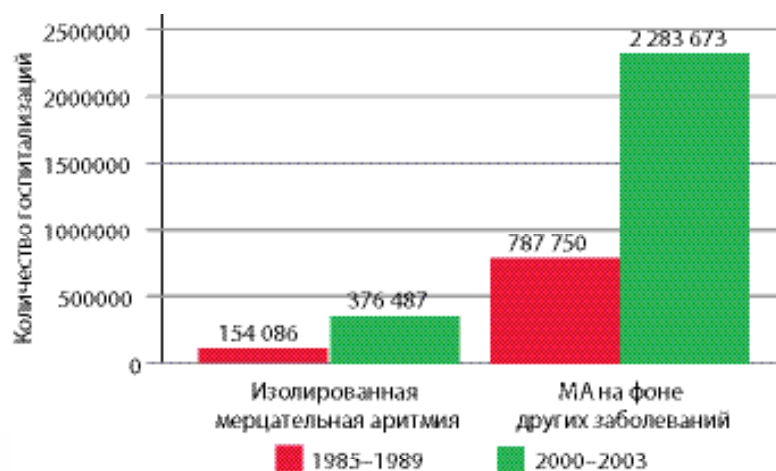


Рисунок 2. Частота госпитализаций в США по поводу МА в период с 1985–1989 гг. по 2000–2003 гг. [5]

Cardiovascular Health Study и у 45% больных в исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials диагноз МА был поставлен при случайном снятии ЭКГ. По другим данным, соотношение асимптоматических пароксизмов и пароксизмов, сопровождающихся клинической симптоматикой у больных с пароксизмальной МА, доходит до 12:1.

В большом популяционном исследовании типа случай-контроль, основанном на анализе впервые зафиксированной МА у 1410 больных и 2203 лиц контрольной группы, обследованных в Сиэтле за период с октября 2001 г. по декабрь 2004 г. в интегрированной системе здравоохранения Group Health (США), было обнаружено, что соотношение различных форм МА, выявленных у этих больных, выглядит следующим образом: у 39%

больных МА имела транзиторный характер, у 45% – персистирующий/интермиттирующий характер, носила устойчивый характер у 15% лиц, и ее характер не мог быть точно установлен у 1,7% больных (рис. 3).

Использованная классификация МА основывалась на материалах American College of Cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology (2006 г.).

Транзиторная МА определялась как эпизод длительностью до 7 дней и отсутствием повторного приступа в последующие 6 месяцев. Персистирующая/интермиттирующая форма диагностировалась при длительности приступа более 7 дней или если приступ имел повторный характер, но в дальнейшем в течение 6 мес. сохранялся синусовый ритм. Об устойчивой МА говорили в тех

случаях, когда аритмия сохранялась не менее 6 мес. без признаков появления синусового ритма (аналогична термину ACC/ AHA/ESC – перманентная).

Совершенно очевидно, что имеющиеся у исследователей возможности фиксации различных форм МА предопределяют результаты оценки распространенности данной патологии в конкретной популяции и позволяют оценить факторы риска, влияющие на возникновение МА.

Одной из основных общепризнанных причин нарастания частоты МА является хорошо известный факт старения населения индустриально развитых стран мира. Показано, что частота МА увеличивается с возрастом населения. Приблизительно 1/3 всех больных с МА находится в возрастной группе 80 лет и старше. В то же время восьмидесятилетние лица являются наиболее быстро растущей группой населения в индустриально развитых странах. Существующие прогнозы на 2050 г. подчеркивают тот факт, что к этому времени большинство больных с МА будут иметь возраст 80 лет и старше (рис. 4).

К сожалению, в настоящее время пожилые люди – это чаще всего лица с большим количеством сопутствующих заболеваний, включая ожирение, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет.

Для всех этих состояний имеется одна общая характерная черта – развитие диастолической дисфункции левого желудочка сердца, одним из последствий которой является увеличение размеров левого предсердия. Выраженность диастолической дисфункции левого желудочка сердца определяет прогноз жизни этих больных (рис. 5) [3].

Увеличенный объем левого предсердия, напряжение стенки предсердия, снижение способности к расслаблению стенки левого желудочка сердца, нарастание фиброзных и воспалительных изме-

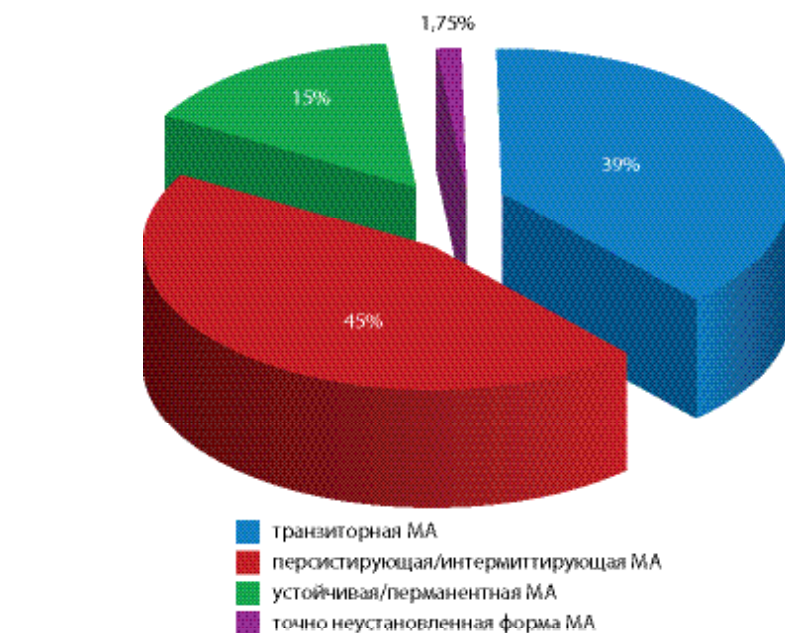


Рисунок 3. Частота различных форм МА [7]

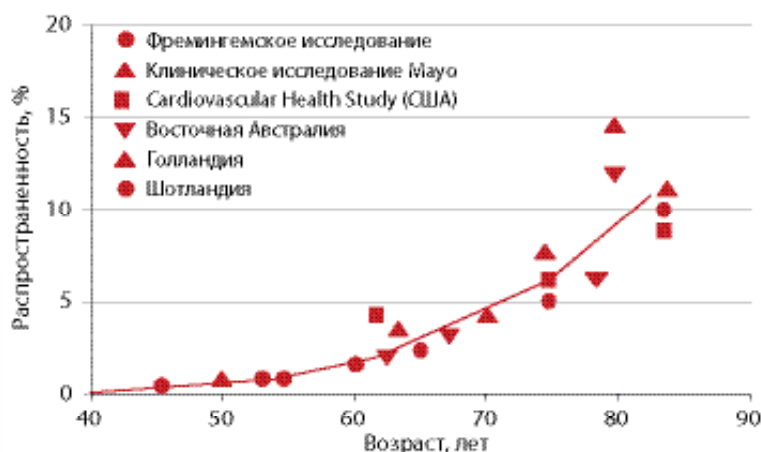


Рисунок 4. Распространенность МА в различных возрастных группах

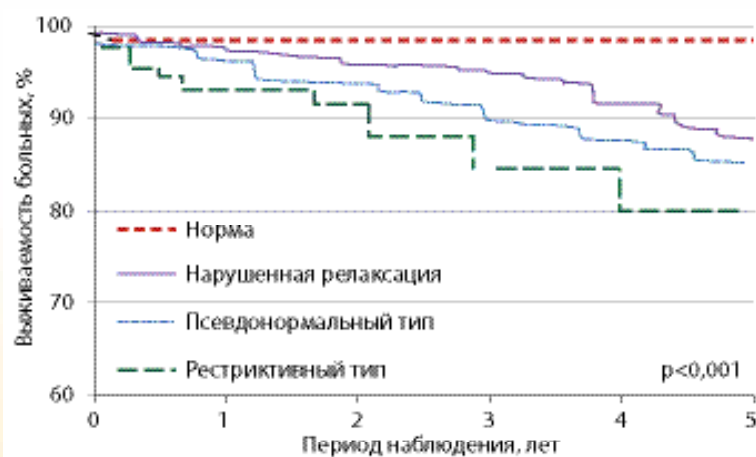


Рисунок 5. Выживаемость больных в зависимости от исходного состояния диастолической функции левого желудочка [3]

нений миокарда, обусловленные выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка, являются морфологической основой

развития МА и тромбоэмболических осложнений (рис. 6).

Если взаимосвязь между увеличением заболеваемости СД2 и

ростом застойной сердечной недостаточности хорошо известна, то специфическая взаимосвязь между СД и МА именно в последние годы стала привлекать к себе особо пристальное внимание.

Взаимосвязь СД и МА описывалась уже в течение нескольких десятилетий.

Еще в 1990-х гг. Фремингемское исследование обнаружило, что СД, как и артериальная гипертензия, является независимым фактором риска развития МА с относительным риском для мужчин 1,4, а для женщин – 1,6. Эта закономерность сохранялась и после учета влияния возраста и других сопутствующих факторов риска развития МА.

МА встречается у больных СД, по крайней мере, вдвое чаще, чем у людей без СД [8], и в три раза чаще, если больной СД страдает к тому же артериальной гипертензией (рис. 7) [9].

МА встречается примерно у 4% больных СД, наблюдаемых в поликлинических условиях, и у 15% госпитализированных больных [8, 9].

Однако не все эпидемиологические исследования, оценивая взаимосвязь МА и СД, дали однозначный положительный ответ на вопрос о независимом причинно-следственном характере данной взаимосвязи: 10 исследований подтвердили подобную взаимосвязь, в то время как 9 исследований не обнаружили таковой (табл. 1).

В первую очередь подобной независимой взаимосвязи не обнаружили те исследователи, которые изначально специально не планировали в своих работах анализировать наличие этой взаимосвязи. Поэтому в дизайне их работ зачастую не учитывались такие показатели, как различный характер приступов МА, длительность существования СД и степень его гликемического контроля.

В 2005 г. были опубликованы данные крупномасштабного исследования, проходившего в Калифорнии, США на базе Административного госпиталя ветеранов, специально поставившего перед собой цель оценить значимость СД как фактора риска развития МА [8]. Исследование включало в себя данные 293 124 больных



Рисунок 6. Патофизиология МА [2]

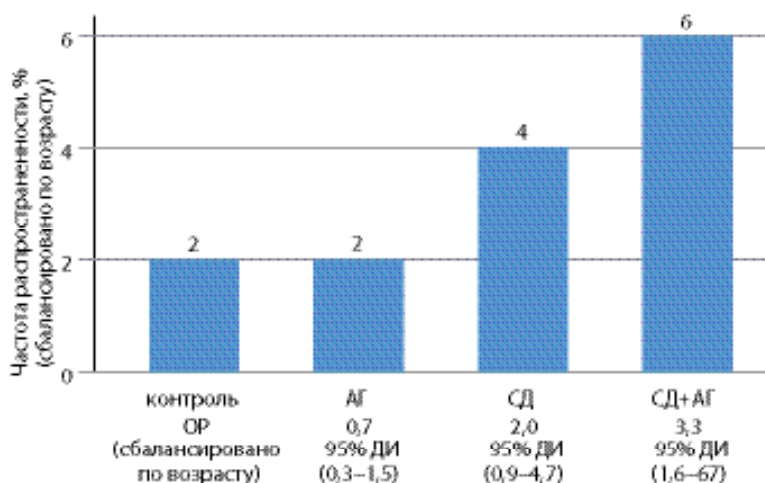


Рисунок 7. Частота распространённости МА у больных с различным состоянием факторов риска ее развития [9]

Таблица 1. Исследования, оценивающие взаимосвязь СД и МА

СД – фактор риска развития МА	СД – не связан с развитием МА
Aviles R.J. et al., 2003 [10]	Krahn A.D. et al., 1995 [19]
Psatty B.M. et al., 1997 [11]	Frost L. et al., 2005 [20]
Aksnes T.A. et al., 2008 [12]	Ostergren C.J. et al., 2004 [9]
Nichols G.A. et al., 2009 [13]	Rul Gomez A. et al., 2002 [21]
Benjamin E.J. et al., 1994 [14]	Rul Gomez A. et al., 2005 [22]
Johansen O.E. et al., 2008 [15]	Wilhelmsen L. et al., 2001 [23]
Movahed M.R. et al., 2005 [8]	Jeong J.H., 2005 [24]
Stewart S. et al., 2001 [16]	Smith J.G. et al., 2010 [25]
Watanabe H. et al., 2008 [17]	Zhou Z., Hu D., 2008 [26]
Iguchi Y. et al., 2008 [18]	

СД2, выписанных из этого госпиталя с 1990 по 2000 гг. В качестве контрольной группы были использованы данные 552 624 больных с артериальной гипертонией, не страдающих СД и отобранных на основании данных таких же историй болезни, как и больные основной группы. Исследователи учитывали наличие у больных МА, трепетания предсердий, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда левого желудочка сердца.

При проведении многомерного анализа было обнаружено, что СД является независимым фактором риска развития МА с относительным риском (ОР) равным 2,13 (95% ДИ: 2,10–2,16; $p < 0,0001$), а также трепетания предсердий (ОР=2,20, 95% ДИ: 2,15–2,26, $p < 0,0001$).

В результате этого специализированного крупномасштабного исследования было однозначно доказано, что СД сам по себе является мощным и независимым фактором риска развития МА и трепетания предсердий.

Дополнительные сведения о взаимосвязи СД и МА были получены в уже упоминавшемся ранее исследовании в Сиэтле [7].

Авторы этого исследования исключили из анализа всех больных СД, не получавших фармакологического лечения. Это было сделано по той причине, что подобных больных было очень немного и потому, что ранее какой-либо взаимосвязи между «не леченным» СД и приступами МА ими обнаружено не было. По данным этих исследователей, ОР развития МА у лиц с фармакологически не леченным СД не отличался достоверно от ОР лиц без нарушений углеводного обмена и составлял всего 1,04 (95% ДИ 0,75–1,45). Возможно, это связано с тем, что фармакологически не леченный СД имел более мягкое течение, и длительность нарушений углеводного обмена у подобных больных была довольно короткой.

Оценивая взаимосвязь «фармакологически леченного» СД с

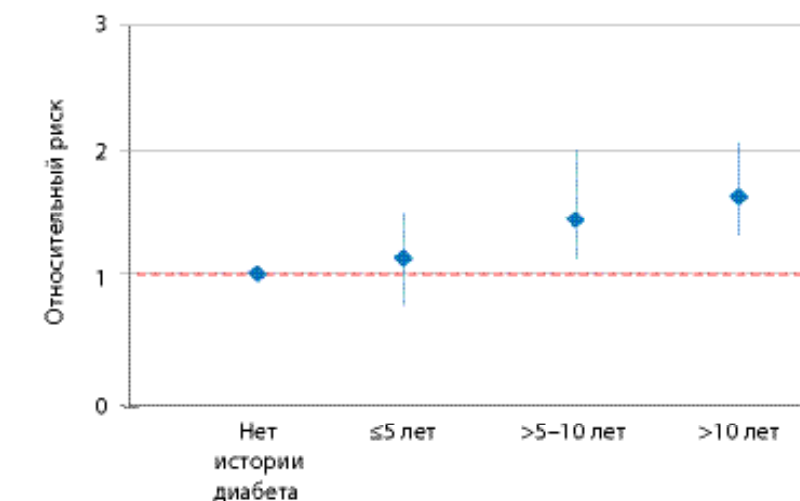


Рисунок 8. МА в зависимости от длительности леченного диабета [7]

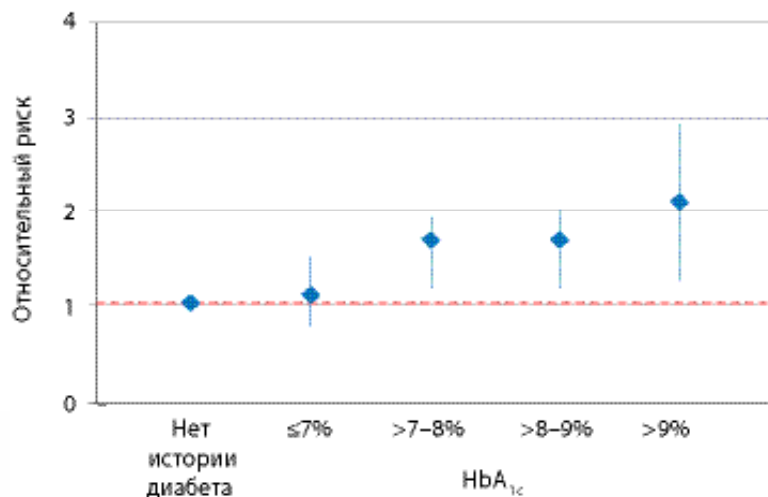


Рисунок 9. Риск развития вновь возникшей МА в зависимости от среднего уровня HbA_{1c} (%) [7]

приступами МА, исследователи обнаружили следующее. Среди 1410 лиц с МА, 252 (17,9%) имели фармакологически леченный СД, в то время как среди 2203 лиц контрольной группы без МА подобных больных было только 311 (14,1%).

ОР МА у больных с «фармакологически леченным» СД составлял 1,40 (95% ДИ 1,15–1,71) по сравнению с лицами без диабета. Кроме того, среди лиц с «фармакологически леченным» СД риск развития МА повышался на 3% с каждым годом увеличения длительности СД (95% ДИ 1–6%) (рис. 8).

ОР развития МА у лиц с «фармакологически леченным» СД возрастал по мере увеличения декомпенсации показателей их углеводного обмена.

Так, у больных со средним уровнем HbA_{1c} ≤7% ОР=0,6 (95% ДИ 0,74–1,51); при HbA_{1c} >7, но ≤8 ОР=1,48 (1,09–2,01); HbA_{1c} >8, но ≤9 ОР=1,46 (1,02–2,08) и при HbA_{1c} >9 ОР=1,96 (1,22–3,14) (рис. 9) [8].

Было отмечено, что взаимосвязь между «фармакологически леченным» СД и МА была достоверно сильнее выражена ($p=0,02$) у лиц с ожирением (ОР=1,64; 95% ДИ 1,27–2,12), чем у лиц без повышенного веса (ОР=1,0; 95% ДИ 0,80–1,52). При этом не было отмечено существенного влияния пола, возраста, наличия артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца или застойной сердечной недостаточности (во всех случаях $p > 0,10$).

Относительный риск возникновения транзиторной МА у больных «фармакологически лечен-

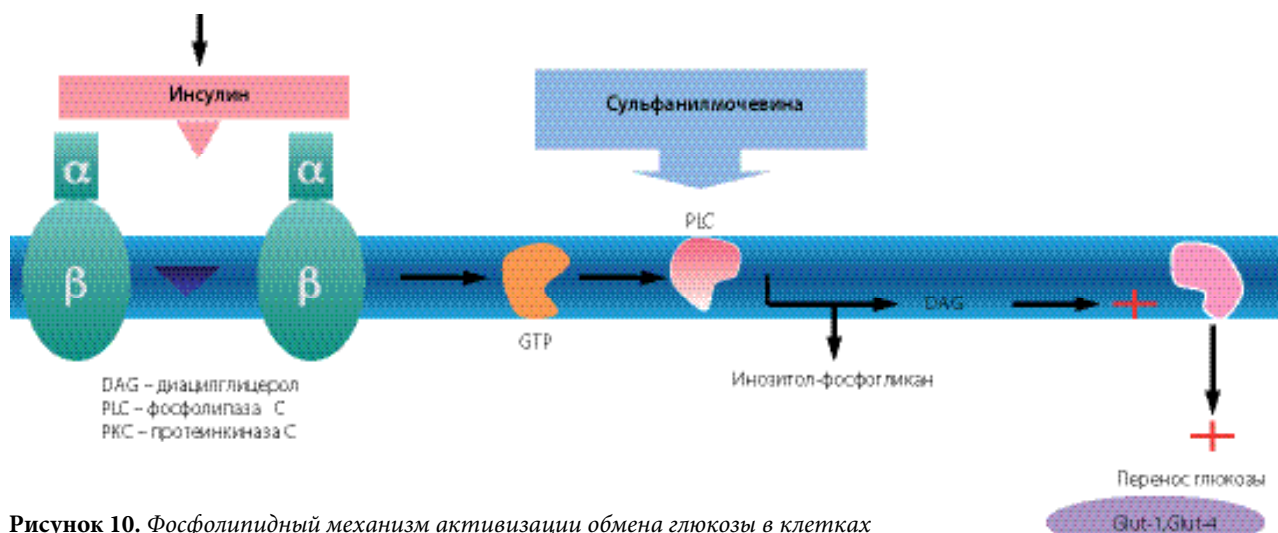


Рисунок 10. Фосфолипидный механизм активизации обмена глюкозы в клетках

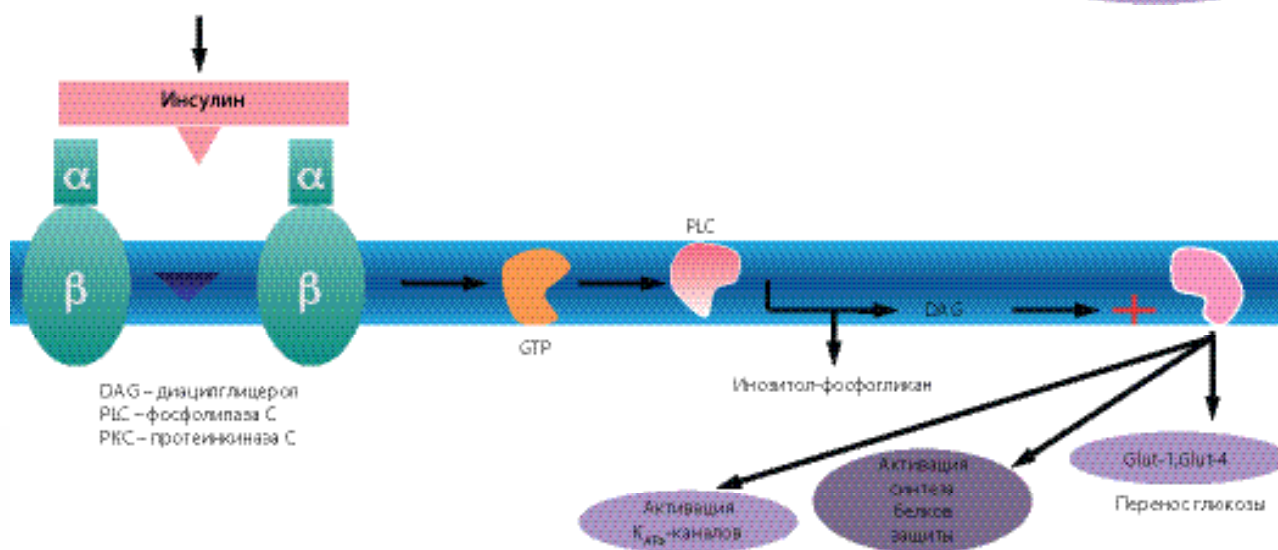


Рисунок 11. Фосфолипидный механизм активизации обмена глюкозы в клетках

ным» СД составлял 1,35 (95% ДИ 1,03–1,78); для персистирующей/интермиттирующей формы – 1,36 (1,06–1,76); и для устойчивой формы – 1,71 (1,17–2,49). Достоверных различий при этом обнаружено не было ($p=0,5$).

В результате исследования было подтверждено, что «фармакологически леченный» СД ассоциируется с 40% повышением риска развития МА, и этот риск тем выше, чем более длительно протекает СД и чем хуже осуществляется контроль гликемических показателей.

Ряд физиологических механизмов может лежать в основе взаимосвязи СД и МА. Некоторые из них откровенно бросаются в глаза. Во-первых, это характерное для СД развитие диастолической дис-

функции левого желудочка, сопровождающейся значительным увеличением размеров левого предсердия, со стимуляцией фиброза сердечной стенки и ранним появлением признаков застойной сердечной недостаточности [27]. Во-вторых, наличие у большинства больных СД2 артериальной гипертензии еще более провоцирует развитие диастолической дисфункции с соответствующими последствиями. В-третьих, ускоренное развитие коронарного атеросклероза с его мощным ишемизирующим воздействием на миокард с формированием очаговых зон фибросклероза как морфологической основы феномена «re-entry».

Кроме того, для больных СД характерен высокий уровень С-реактивного протеина, маркера

системного воспаления, который в свою очередь ускоряет развитие миокардиального фиброза и диастолической дисфункции. Хорошо известно также, что диабет вызывает перестройку (ремоделирование) иннервации предсердий, включая парасимпатическую и гетерогенную симпатическую деиннервацию. Более того, часто имея сопутствующее ожирение, лица с диабетом имеют высокую частоту развития обструктивного апноэ, которое, в свою очередь, способствует развитию МА.

И, тем не менее, все вышеописанные механизмы в том или ином сочетании могут присутствовать и у лиц без нарушения углеводного обмена.

В то же время, оказалось, что именно механизмы, формирую-

шие нарушения углеводного обмена, наиболее тесно связаны с механизмами формирования ритма сердца как в норме, так и при его патологии. Возможно, именно это и определяет особенности течения и прогноза МА при СД.

В последнее десятилетие XX века было обнаружено, что наружная сарколеммальная мембрана миокардиоцита включает в себе сложный комплекс медиаторов, одновременно участвующих как в регуляции поступления глюкозы в клетку, так и формировании электролитных потоков, исходящих и проникающих внутрь кардиомиоцита и формирующих как потенциал действия миокардиальной клетки, так и периоды ее электрической рефрактерности. Этот сложный комплекс включает в себя ряд рецепторов, ионных каналов, а также внутримембранные структуры, важнейшим из которых является фосфоинозитоловый механизм.

Этот своеобразный глюкозотранспортный механизм может активироваться или при связи инсулина с клеточным рецептором, или при воздействии определенных препаратов сульфонилмочевины с клеточным компонентом фосфолипазы С (ФЛС). Возникающий при этом диацилглицерол (ДАГ), стимулируя пируват-киназу С (ПКС), увеличивает в клетке доступность транспортных переносчиков глюкозы и таким образом способствует поступлению глюкозы внутрь кардиомиоцита (рис. 10).

Активация этого медиаторного пути, кроме того, влечет за собой изменение состояния ряда ионных каналов сарколеммы. В первую очередь, это K_{ATP} -зависимые каналы, играющие важнейшую роль в правильном формировании потенциала действия миокардиальной клетки (рис. 11). От состояния фосфоинозитолового обмена сарколеммальной мембраны зависит также состояние внутриклеточного Ca -баланса, Na/H -обмена, определяющих способность миокарда к сокращению и расслаблению и

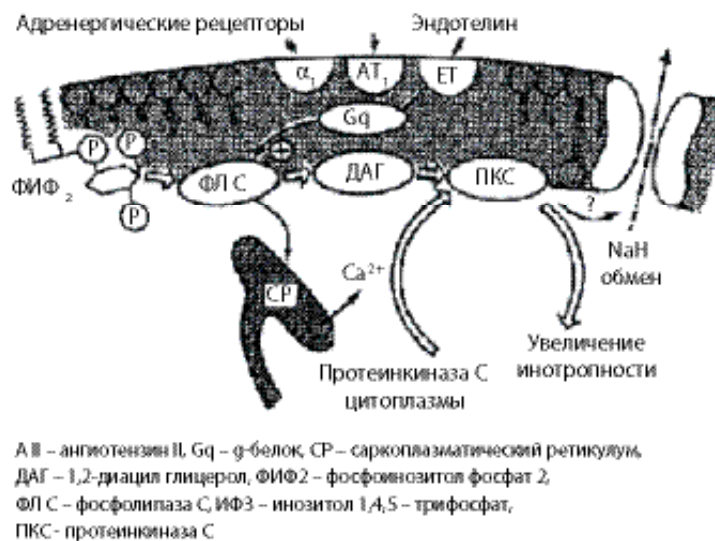


Рисунок 12. Рецепторная регуляция внутриклеточного фосфоинозитолового пути регуляции электролитного обмена [(Orie, 1998)]

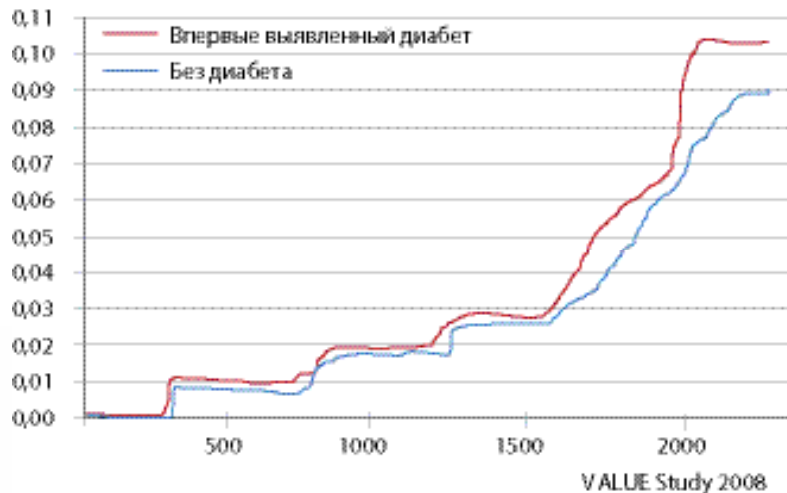


Рисунок 13. Частота развития МА у больных с впервые выявленным СД2 [28]

таким образом его способность к переходу из состояния рефрактерности к состоянию возбуждения и проведению электрического импульса. Отсутствие инсулина или состояние инсулинорезистентности резко нарушает не только поступление глюкозы внутрь миоцита, но и дезинтегрирует электрофизиологическую деятельность его ионных каналов.

Этот процесс получил название электрофизиологического ремоделирования ионных каналов.

Некоторые исследователи называют СД болезнью внутриклеточного обмена кальция. При СД отмечается нарушение мембранного транспорта Ca^{2+} , изменение Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, снижение ак-

тивности Na^+/K^+ -АТФазы сарколеммы, с дисбалансом между Na^+/K^+ -АТФазой, Na^+/Ca^{2+} - и Na^+/H^+ -обменами и со сниженной способностью митохондрий большого СД аккумулировать ионы Ca^{2+} .

Гиперинсулинемия, свойственная СД2, воздействуя на механизмы регуляции внутриклеточного Ca^{2+} , создает внутриклеточную кальциевую перегрузку в большинстве тканей больного, в том числе и в его сердечной мышце. Гипергликемия и дефицит инсулина усугубляют нарушения внутриклеточной регуляции ионов Na^+ и Ca^{2+} . У больных с длительным и тяжелым течением СД на этапе абсолютного дефицита инсулина внутриклеточное содержание ионов Na^+ и Ca^{2+} значительно повышено,

что создает высокий риск развития электрофизиологических нарушений, в том числе и развитие МА. Не удивительно поэтому, что при СД антиаритмические свойства препаратов, регулирующих эти ионные потоки, значительно изменены. В первую очередь, это относится к таким препаратам, как флекаинид и верапамил.

Торможение фосфоинозитолового пути сарколеммы, возникающее при относительном или абсолютном дефиците инсулина, и связанные с ним нарушения электрофизиологических свойств

миокардиоцита могут быть модифицированы применением ряда медикаментов, изменяющих состояние и других рецепторов, влияющих на активность фосфоинозитолового пути (рис. 12). Особенно интересны с этой точки зрения рецепторы, регулирующие воздействие на клетку ангиотензина II, в первую очередь блокаторы рецепторов АТ1, активизирующие фосфоинозитоловый путь регуляции ионных каналов сарколеммы.

Так, в условиях клинического исследования VALURE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use

Evaluation) было обнаружено, что среди гипертоников с впервые выявленным СД частота развития МА была достоверно выше, чем среди лиц без нарушений углеводного обмена (рис. 13) [28].

Интересно, что среди лиц, участвовавших в этом исследовании и получавших в качестве основной терапии валсартан (блокатор АТ1 рецепторов), частота вновь возникшей МА, особенно персистирующей, была достоверно меньше ($p=0,004$), чем у больных, получавших амлодипин (антагонист Ca^{2+} -каналов).

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СД2 с наличием и без мерцательной аритмии, включенных в исследование ADVANCE [29]

	С мерцательной аритмией		Без мерцательной аритмии		Р
	перинд/индапам (n=5137)	плацебо (n=5156)	перинд/индапам (n=432)	плацебо (n=415)	
Возраст (годы)	66 (6)	66 (6)	68 (7)	68 (7)	<0,0001
Женщины, n (%)	2185 (42)	2183 (42)	181 (42)	186 (45)	0,61
САД (mmHg)	145 (22)	145 (21)	148 (22)	145 (21)	0,02
ДАД (mmHg)	81 (11)	80 (11)	82 (12)	81 (12)	0,03
ИМТ (кг/м ²)	28 (5,2)	28 (5,1)	30 (5,5)**	29 (5,2)	<0,0001
Нб А _с (%)	7,6 (1,6)	7,5 (1,6)	7,5 (1,5)	7,4 (1,5)	0,06
Креатинин в плазме крови (мкмоль/л)	86 (25)	86 (26)	90 (27)	89 (25)	0,0001
Скорость клубочков, фильтр, (мл/мин/1,73 м ²)	78 (25)	78 (25)	74 (22)	74 (21)	<0,0001
Соотношение альбумин/креатинин (мг/ммоль)	15 (7–39)	15 (7–39)	19 (8–56)	18 (8–52)	0,0002
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2 (1,2)	5,2 (1,2)	5,1 (1,3)	5,1 (1,1)	0,005
ХС ЛПВП (ммоль/л)	3,1 (1,0)	3,1 (1,0)	3,1 (1,2)	3,0 (1,0)	0,20
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,03
Триглицериды (ммоль/л)	1,63 (1,20–2,30)	1,62 (1,20–2,34)	1,60 (1,10–2,30)	1,60 (1,11–2,20)	0,03
Длительность диабета (годы)	7 (3–11)	7 (3–11)	7 (2–12)	6 (3–11)	0,37
Лечение АГ в анамнезе, n (%)	3460 (67)	3541 (69)	342 (79)	312 (75)	<0,0001
Макрососудистые заболевания, n (%)	1607 (31)	1631 (32)	191 (44)	161 (39)	<0,0001
Госпитализации с сердечной недостаточностью, n (%)	120 (2)	121 (2)	65 (15)	50 (12)	<0,0001
Гиполипидемическое лечение, n (%)	1770 (34)	1846 (36)	168 (39)	150 (36)	0,16
Антитромбоцитарные препараты, n (%)	2379 (46)	2391 (46)	218 (50)	210 (51)	0,02
Пероральные антикоагулянты, n (%)	93 (2)	95 (2)	111 (26)	109 (26)	<0,0001
ГЛЖ и патологические зубцы Q на ЭКГ, n (%)	726 (14)	736 (14)	118 (27)	114 (28)	<0,0001
Продолжающееся курение, n (%)	755 (15)	827 (16)	49 (11)	51 (12)	0,01
Продолжающийся прием алкоголя, n (%)	1542 (30)	1555 (30)	162 (38)	137 (33)	0,002

Учитывая то, что блокада АТ1 рецепторов, активизируя фосфоинозитоловый обмен сарколеммы, может положительно воздействовать на электрофизиологические свойства миокарда, подобный результат клинически подтверждает значимость вышеописанных сарколеммальных механизмов в формировании МА.

В исследовании ADVANCE было проанализировано, насколько МА влияет на смертность и сердечно-сосудистый риск у больных с СД [29]. Напомним, что ADVANCE является рандомизированным факторильным исследованием, включающим в себя 11 140 больных СД2 в возрасте 55 лет и старше, имеющих по крайней мере 1 дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Больные основной группы получали фиксированную дозу периндоприла и индапамида, которая постепенно увеличивалась до максимальной дозы периндоприла в 8 мг/сут.

Среди 11 140 больных, включенных в исследование, было выявлено 847 человек, страдавших МА. Клинические параметры этих больных представлены в таблице 2.

Больные с МА были несколько старше, имели больший индекс массы тела, более высокий уровень артериального давления, худшие показатели деятельности почек и чаще имели признаки сердечно-сосудистых заболеваний.

При наблюдении за больными в течение 4,3 года умерли 879 человек, и 15% этих больных составили больные с МА.

При сравнении общей и сердечно-сосудистой смертности больных с и без МА было обнаружено, что она ассоциируется с увеличением на 61% общей смертности и значительно более высоким риском сердечно-сосудистой смертности, инсульта и недостаточности кровообращения (рис. 14).

После учета влияния сопут-

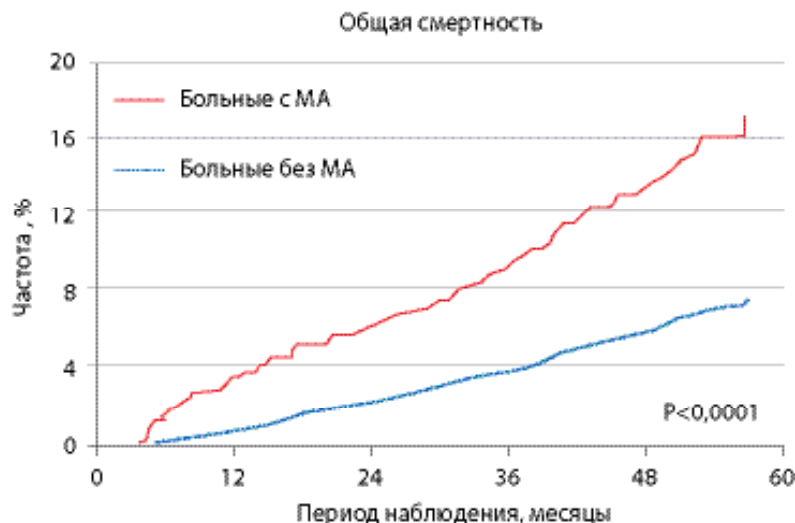


Рисунок 14. Влияние МА на общую смертность у больных СД2 по результатам исследования ADVANCE [29]

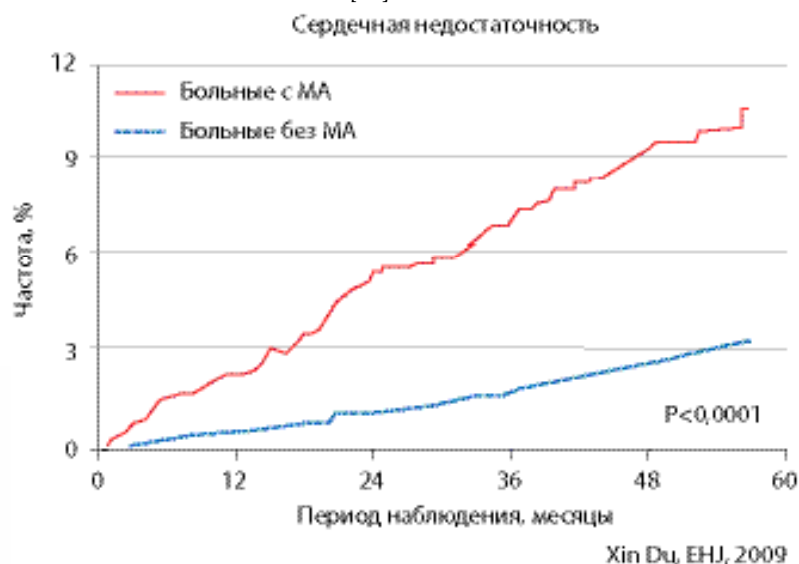


Рисунок 15. Влияние МА на частоту сердечной недостаточности у больных СД2 по результатам исследования ADVANCE [29]

ствующих факторов при многовариантном анализе группы достоверно различались по показателям общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоте хронической сердечной недостаточности (рис. 15).

Различия в уровне коронарных осложнений и церебрососудистых событий при многовариантном анализе не подтвердились.

Взаимосвязь между развитием общей смертности, коронарных осложнений и церебрососудистых событий у женщин была выражена больше, чем у мужчин, но эти различия не достигали статистически значимого уровня.

В исследовании ADVANCE при активном лечении МА впервые возникла у 3,3% больных, а при приеме плацебо в 3,6% (ОР=0,92; 95% ДИ: 0,74–1,13; p=0,41).

Активное лечение привело к одинаковому снижению ОР у больных с и без МА. Однако, учитывая больший исходный сердечно-сосудистый риск, у больных МА абсолютная величина благоприятного влияния была значительно более выражена. Особенно отчетливо это видно из следующего (табл. 3).

Так, среди больных с МА 5-летнее активное лечение предотвращало одну смерть среди 39

Таблица 3. Клиническая характеристика больных СД2 с наличием и без мерцательной аритмии, включенных в исследование ADVANCE [29]

	Кол-во событий (частота в год, %)		Нескорректированные		Скорректированные		Р по гомо- генности
	пациенты с МА (n=847)	пациенты без МА (n=10 293)	отношение рисков (95% ДИ)	Р	отношение рисков (95% ДИ)	Р	
Общая смертность							
Мужчины	83 (4,2)	517 (2,0)	2,06 (1,63–2,60)	<0,0001	1,48 (1,15–1,91)	0,003	
Женщины	53 (3,5)	226 (1,2)	2,93 (2,17–3,96)	<0,0001	1,86 (1,33–2,60)	0,0003	0,23
Всего	136 (3,9)	743 (1,7)	2,33 (1,94–2,79)	<0,0001	1,61 (1,31–1,96)	<0,0001	
Сердечно-сосудистая смертность							
Мужчины	46 (2,3)	273 (1,1)	2,16 (1,58–2,96)	<0,0001	1,49 (1,06–2,10)	0,02	
Женщины	37 (2,4)	112 (0,6)	4,10 (2,83–5,95)	<0,0001	2,30 (1,51–3,49)	0,0001	0,04
Всего	83 (2,4)	385 (0,9)	2,73 (2,15–3,46)	<0,0001	1,77 (1,36–2,30)	<0,0001	
Большие коронарные события							
Мужчины	45 (2,3)	358 (1,4)	1,62 (1,19–2,21)	0,002	1,20 (0,87–1,68)	0,27	
Женщины	24 (1,6)	132 (0,7)	2,25 (1,46–3,48)	0,0003	1,39 (0,86–2,26)	0,18	0,46
Всего	69 (2,0)	490 (1,1)	1,78 (1,39–2,29)	<0,0001	1,27 (0,97–1,66)	0,09	
Большие цереброваскулярные события							
Мужчины	31 (1,6)	229 (0,9)	1,75 (1,21–2,55)	0,003	1,57 (1,06–2,32)	0,03	
Женщины	25 (1,7)	148 (0,8)	2,21 (1,39–3,24)	<0,0001	1,80 (1,13–2,88)	0,01	0,75
Всего	56 (1,6)	377 (0,9)	1,90 (1,43–2,51)	<0,0001	1,68 (1,24–2,26)	0,0008	
Сердечная недостаточность							
Мужчины	46 (2,4)	190 (0,8)	3,18 (2,30–4,38)	<0,0001	1,76 (1,22–2,54)	0,002	
Женщины	33 (2,3)	127 (0,7)	3,33 (2,27–4,88)	<0,0001	1,68 (1,10–2,55)	0,02	0,92
Всего	79 (2,3)	317 (0,7)	3,23 (2,53–4,14)	<0,0001	1,68 (1,27–2,21)	0,0002	

больных, а среди больных без МА – 1 смерть у 89 больных. Еще больше это было выражено при оценке сердечно-сосудистой смертности. У больных с МА удавалось предотвратить 1 смерть среди 42 больных, в то время как у больных без МА – только среди 120 человек.

В заключение авторами исследования был сделан вывод о том, что:

- МА является сильным, независимым маркером общей, сердечно-сосудистой смертности, тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом;
- что снижение артериального давления приводит к больше-

му абсолютному благоприятному эффекту у больных СД с МА;

- что выявление МА у больных СД является показанием к наиболее агрессивной коррекции у них сердечно-сосудистых факторов риска.

Безусловно, это только первые шаги в изучении данной проблемы. Впереди еще вопросы о влиянии сахароснижающих препаратов на механизмы развития МА, вопросы о взаимодействии гипогликемических и антитромбоцитарных препаратов, детализация тактики применения антикоагулянтов в спектре полифармации СД и многое другое.

По мнению профессора Anushk'i Patel, директора отдела сердечно-сосудистых заболеваний Георгиевского института международного здоровья (Университет Сиднея, Австралия), при нарастании количества больных СД к 2025 г. до 380 млн человек, количество больных МА возрастет среди них до 40 млн человек. Пожалуй, именно это в ближайшем будущем и определит ведущую роль СД в формировании контингента, страдающего МА во всем мире.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 1/2011, с. 53–60

Гормональная терапия климактерических расстройств у женщин с миомой матки в постменопаузе



Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Горенкова О.С., Колесникова В.А.
Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, г. Москва

Проведено комплексное обследование (клиническое, лабораторное, УЗИ органов малого таза, цветное доплеровское картирование) 21 пациентки с миомой матки малых размеров в постменопаузе, страдающей климактерическим синдромом, до проведения гормональной терапии и на ее фоне. Установлено, что у больных с миомой матки малых размеров в постменопаузе на фоне лечения климактерического синдрома ледибоном (тиболоном) объем матки и миоматозных узлов, а также параметры маточного и внутриопухолевого кровотоков остаются стабильными. Гормональная терапия ледибоном – высокоэффективный метод лечения климактерических расстройств, не оказывающий пролиферативного воздействия на эндометрий и миометрий у больных с миомой матки малых размеров в постменопаузе.

Гормональная терапия (ГТ), эффективность которой доказана в крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, широко используется при лечении климактерического синдрома (КС) у женщин [2, 11]. Вместе с тем существуют определенные ограничения для назначения половых гормонов женщинам в постменопаузе с КС и различными гинекологическими заболеваниями [1, 4, 12]. В частности, вопрос – использовать ли ГТ у больных с миомой матки – до настоящего времени остается дискуссионным [3, 6, 13].

Согласно данным литературы [5, 8, 10], на фоне проведения ГТ стандартными дозами имеется риск роста миоматозных узлов, что ограничивает применение данной терапии у больных с миомой матки.

Поскольку распространенность миомы матки среди женщин в постменопаузе составляет

10–15%, оценка безопасности ГТ в данной когорте пациенток имеет большое значение для клинической практики [7, 9, 14].

Таким образом, ряд нерешенных вопросов и высокая распространенность миомы матки у женщин в постменопаузе делает актуальной проблему разработки клинико-диагностических критериев, на основании которых будут обоснованы принципы дифференцированного подхода к назначению ГТ, предназначенной для коррекции климактерических расстройств у больных в постменопаузе с миомой матки малых размеров.

Материал и методы

Основу работы составили результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования и лечения 21 женщины с КС и миомой матки малых размеров в постменопаузе, возраст которых колебался от 40

до 65 лет ($53,8 \pm 5,2$ года), а длительность постменопаузы – более 1 года.

На этапе отбора пациенток был тщательно проанализирован анамнез, исключены противопоказания к ГТ.

Учитывая направленность воздействия препаратов, применяемых в качестве ГТ в постменопаузе, проводили исследование гормонального профиля больных до лечения и на фоне лечения.

Программа обследования пациенток включала общеклиническое и гинекологическое обследование, оценку гормонального статуса: определение содержания ФСГ, ЛГ, E_2 , ПРЛ, ТТГ в периферической крови радиоиммунологическим методом. УЗИ органов малого таза в сочетании с цветным доплеровским картированием и доплерометрией сосудов матки и внутриопухолевых сосудов осуществляли с использованием мультимодального трансва-

гинального датчика на аппаратах ACCUVIX V-20, V-10 и MEDISON. Для определения объема тела матки и узлов лейомиомы производили вычисление по предложенной G. Healy (1989) формуле для эллипсоидных опухолей, включающей данные ультразвукового сканирования, с определением (в см) продольного, поперечного и передне-заднего размеров (R. Shaw, 1998). Для изучения состояния гемодинамики матки предпочтительным считался трансвагинальный доступ, проводили доплерометрическое измерение кривых скоростей кровотока (КСК) по стандартной методике. Проводилось измерение показателей в правой и левой маточной артериях, а также в артериях, кровоснабжающих миоматозный узел (или наибольший из миоматозных узлов при множественной миоме матки).

Исходно объем тела матки не превышал $43,1 \times 18,2$ см³. Количество миоматозных узлов колебалось от 1 до 3, диаметр миоматозных узлов варьировал от 0,5 до 3,0 см, а объем наибольшего не превышал $3,7 \pm 2,7$ см³, $\frac{2}{3}$ узлов являлись субсерозными, $\frac{1}{3}$ – узлами, расположенными межмышечно. Большинство узлов были гипоехогенными по структуре.

Для оценки клинических проявлений КС в исследовании использовали оценочную шкалу его симптомов The Greene Climacteric Scale, разработанную в 1998 г. проф. J. Greene, которая позволяет определить степень выраженности каждого из симптомов отдельно, оцененную в баллах. У всех пациенток оценка выраженности КС проводилась в динамике, т.е. до и на фоне проводимой терапии (через 12 мес.).

Показанием для назначения гормональной терапии (ледибон) явилось наличие климактерических расстройств у женщин в постменопаузе.

Среди широкого спектра лекарственных средств, предназначенных для гормональной терапии климактерических расстройств у женщин в постменопаузе, при наличии у больных миомы матки

малых размеров рекомендуется назначение ледибона (тиболона) в таблетках 2,5 мг. В отличие от других препаратов, применяемых для ГТ, ледибон представляет собой молекулу гестагена, относящегося к классу норстероидов. При приеме внутрь ледибона образуются три метаболита (3 α -ОН-tibolone, 3 β -ОН-tibolone, Δ 4-изомер), которые избирательно связываются с андрогенными, прогестероновыми и эстрогенными рецепторами в тканях-мишенях. Так, Δ 4-изомер связывается в матке только с рецепторами прогестерона, оказывая антипролиферативный эффект.

Согласно дизайну исследования, контроль эффективности и безопасности лечения больных осуществляли при динамическом обследовании пациенток исходно и через 12 мес.

Статистический анализ полученных данных производили с использованием статистического пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 6.0, Stat Soft Inc (США).

Результаты и обсуждение

Длительность постменопаузы у обследованных больных в среднем составила $3,3 \pm 1,5$ года. Количество миоматозных узлов колебалось от 1 до 3, объем доминантного узла в среднем составлял $3,7 \pm 2,7$ см³.

Длительность климактерического синдрома в среднем составила $4,8 \pm 3,0$ года, при этом у 2 пациенток отмечено атипичное течение КС в течение 10 лет.

У всех пациенток были жалобы на нейровегетативные нарушения (приливы «жара», ночную потливость, головные боли), психоэмоциональные расстройства (депрессия, раздражительность, изменение ритма сна, плаксивость, слабость, нарушение концентрации внимания), нарушения со стороны урогенитального тракта (диспареуния, атрофические вагиниты) различной степени выраженности, снижение либидо. Наиболее частыми жалобами были приливы «жара», потливость, головные боли, повышенная утом-

ляемость, изменение настроения, снижение работоспособности, ухудшение памяти.

Длительность заболевания, по первому посещению, при котором был установлен диагноз миомы матки малых размеров, была в среднем $10,9 \pm 6,5$ года.

На момент обследования перед началом лечения у всех больных ($n=21$) менструации отсутствовали от 1 года до 5 лет; ни в одном случае не выявлено сопутствующих гинекологических заболеваний, за исключением миомы матки малых размеров.

Анализ результатов лечения проводился на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Оценивалось влияние терапии на симптомы КС, гормональный профиль, содержание биохимических показателей в плазме крови, показатели гемостаза и клинического анализа крови, а также характер ответной реакции органов-мишеней и, в частности, миомы матки – по ультразвуковым биометрическим параметрам и доплерометрическим показателям кровотока в артериях матки и миоматозных узлов.

При анализе клинических данных распределения женщин по степени тяжести КС, согласно оценке по шкале J. Greene, установлено, что у 54% больных имела место тяжелая степень, у 28% – средняя степень тяжести и только в 18% случаев – легкие клинические проявления КС. Средний показатель для всей группы исходно составил $21,9 \pm 8,3$ балла. Через 12 мес. приема ледибона средний показатель снизился до $8,6 \pm 1,7$ балла.

Уже к концу 6-го месяца терапии значительно снизилась частота и интенсивность приливов «жара», уменьшилась потливость, достигнув 90%, отмечено достоверное улучшение сна у каждой второй пациентки и полное отсутствие нарушений сна у другой половины обследованных ($p < 0,05$). Уменьшились симптомы со стороны центральной нервной системы – слабость, головокружение, снижение эмоционального фона,

депрессия, раздражительность; трофические изменения в урогенитальном тракте, наблюдавшиеся до лечения у каждой четвертой пациентки и проявляющиеся диспареунией после 6 мес. лечения, уменьшились наполовину. Через 12 мес. терапии указанная выше положительная динамика сохранялась. Клиническая эффективность лечения климактерических расстройств у женщин с миомой матки малых размеров в постменопаузе тиболоном (ледибоном) составила 83%.

Таким образом, достигнутые результаты лечебного эффекта убедительно свидетельствуют об эффективности ледибона в нормализации общего состояния больных, повышении качества жизни женщин в постменопаузе. Анализ клинических данных на фоне лечения ледибоном показал отсутствие и кратковременность выраженных побочных эффектов и хорошую переносимость препарата.

Наряду с вышеуказанными положительными изменениями клинического состояния больных получены объективные данные лабораторных и инструментальных исследований, подтверждающие отсутствие отрицательного влияния ГТ на органы-мишени: ни в одном случае роста узлов миомы не выявлено.

Полученные результаты гормонального обследования до лечения показали, что у всех больных имелись однотипные изменения содержания половых гормонов, характерные для периода постменопаузы: повышенный уровень ФСГ (80,7±33,0 МЕ/л), а также сниженный уровень эстрадиола (в среднем 27,25±14,8 пмоль/л).

На фоне проводимой терапии имела тенденция к снижению уровня ФСГ (64,8±22,2 МЕ/л) и достоверное повышение уровня эстрадиола (78,3±12,1 пмоль/л). Содержание всех остальных исследуемых гормонов не выходило за рамки возрастных нормативных значений как до, так и на фоне 1 года лечения.

Также произведена оценка содержания яичникового онкомар-

кера СА-125, уровень которого не превышал нормативного значения (в среднем 7,5±1,6 ед/мл). При контроле гормональных показателей и онкомаркера СА-125 через 12 мес. лечения значимых изменений не отмечено (7,1±1,2 ед/мл).

Полученные результаты показателей биохимического и клинического анализов крови, а также показателей гемостаза как до, так и через 12 мес. после лечения свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на данные показатели.

Контроль за состоянием органов малого таза (в том числе эндометрия, матки и миомы) осуществлялся у всех больных до начала лечения ледибоном и спустя 12 мес. после его начала. В процессе первичного обследования

и динамического наблюдения вычислялись размеры и объем матки, доминантного миоматозного узла, яичников, срединного М-эха (табл. 1).

Согласно полученным результатам, у всех обследованных пациенток до начала лечения отражение эндометрия (М-эхо) колебалось от «линейного» до 0,5 см, т.е. соответствовало возрастной норме при отсутствии патологических очагов гиперэхогенности. Картина яичников характеризовалась уменьшением их размеров и отсутствием фолликулярного аппарата у всех обследованных пациенток. Описанные изменения в яичниках являются характерными для женщин в постменопаузе.

Динамическое наблюдение за состоянием органов малого таза

Таблица 1. Эхографические показатели органов малого таза до начала терапии и через год на фоне ее проведения у обследованных больных

Показатель	До лечения	Через 12 мес.
Матка, V, см ³	43,1±18,2	42,1±16,8
Миоматозный узел, V, см ³	3,7±2,7	3,2±2,6
Эндометрий, М-эхо, см	0,21±0,12	0,34±0,11
Правый яичник, V, см ³	1,74±0,8	1,98±0,9
Левый яичник, V, см ³	2,19±0,6	2,4±0,7

Таблица 2. Допплерометрические показатели кровотока в маточных артериях и сосудах миоматозных узлов до начала лечения и через год после его начала у обследованных больных

Показатель	До лечения	Через 12 мес.
Правая маточная артерия		
ПСС, см-5/с	20,45±13,3	20,1±12,8
ПИ	4,95±2,24	5,0±2,26
ИР	0,77±0,07	0,8±0,07
Левая маточная артерия		
ПСС, см-5/с	22,5±11,5	21,8±11,3
ПИ	6,25±4,2	6,4±4,23
ИР	0,74±0,28	0,78±0,3
Артерия, питающая лейомиому		
ПСС, см-5/с	13,25±4,46	13,1±3,42
ПИ	2,63±1,16	2,9±1,1
ИР	0,92±0,75	0,95±0,6

не выявило различий в размерах матки и яичников, толщины эндометрия по сравнению с исходными данными. Как средний показатель толщины эндометрия, так и индивидуальные значения находились в рамках нормальных показателей и соответствовали периоду постменопаузы. Структурных изменений и изменений в размерах яичников за период наблюдения не отмечено. Объем доминантного миоматозного узла существенно не менялся. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [8, 9].

В целях визуального контроля безопасности лечения при динамическом наблюдении детальному изучению доплерографических параметров подвергались доминантные миоматозные узлы и восходящие ветви маточных артерий. При проведении исследований с помощью цветовой доплерографии, несмотря на то что миоматозные узлы изменяли сосудистую архитектуру матки, кровотока во

внутриматочных сосудах можно было определить как умеренный у 100% больных. Допплерометрические показатели периферического сосудистого сопротивления (ПСС), пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) в восходящих ветвях маточных артерий у всех больных не отличались от исходных значений при незначительном нарастании сосудистого сопротивления в маточных артериях. Значения показателей ПИ и ПСС в миоматозных узлах не претерпели значимых изменений в сравнении с исходными показателями (табл. 2).

Таким образом, анализ эхографических и доплерографических показателей, полученных при обследовании больных до гормональной терапии ледибоном и на ее фоне, свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния препарата на объем матки и миоматозных узлов, параметры кровоснабжения матки и узлов, а также интенсивность кровотока в

миоматозных узлах при клиническом успехе ГТ в отношении климактерических расстройств.

Выводы

Результаты комплексного обследования пациенток с миомой матки малых размеров в постменопаузе на фоне ГТ ледибоном (тиболоном) с использованием УЗИ, цветового доплерографического картирования для оценки состояния матки и миоматозных узлов, маточного и внутриопухолевого кровотока дают основание рассматривать ГТ как высокоэффективное лечебное средство, не оказывающее пролиферативного воздействия на эндометрий и миометрий у больных с миомой матки малых размеров в постменопаузе.

Полученные результаты позволили расширить возможность проведения гормональной терапии для коррекции климактерических расстройств у пациенток с миомой матки малых размеров в постменопаузе.

Список литературы

1. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников. Пособие для врачей. Под ред. В.И. Кулакова. М. 2000; 23.
2. Сметник В.П. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль: ООО Изд-во Литера 2006; 848.
3. Archer D.F. Endometrial bleeding during hormone therapy: The effect of progestogens. Maturitas 2007; 57:71–76.
4. Bergeron C., Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 β -oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. Maturitas 2001; 37:191–199.
5. Bodner-Adler B. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. Gynec Oncol 2005; 96:1:62–66.
6. Cardoso E.B. Transvaginal Doppler sonography: is it advantageous in the differentiation of endometrial lesions. Obstet Gynec Infertility 2007; 65.
7. Cesaus I., Rahimian H., Ciulcu A. Pipelle and direct hysteroscopic biopsy in evaluation of the endometrium in postmenopause. Maturitas 2006; 5:4: Suppl 1: 13–16.
8. Dixon D., Flake G.P., Moore A.B., He H., Haseman J.K., Risinger J.I., Lancaster J.M., Berchuck A., Barrett J.C., Robboy S.J. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. Virchows Arch 2002; 441: 53–62.
9. Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M., Taipale P., Perola M., Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort study. Maturitas 2000; 37:15–26.
10. Magali A. A dynamic shift of VEGF isoforms with a transient and selective progesterone-induced expression of VEGF189 regulates angiogenesis and vascular permeability in human uterus. Cell biology. PNAS 2002; 99:9: 6023–6028.
11. Pines A. Postmenopausal hormone therapy: the way ahead. Maturitas 2007; 57:1: 3–5.
12. Sturdee D.W. Endometrial cancer and HRT. Reviews. Gynecolog Pract 2005; 5: 51–56.
13. Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. Drugs Aging 2004; 21:13: 865–883.
14. Van de Weijer P.H., Mattsson L.A., Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56:3: 231–248.

Впервые опубликовано в журнале «Российский вестник акушера-гинеколога», 3, 2012, с. 88-91

Повышение эффективности управления сахарным диабетом 2-го типа путем добавления аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида к стандартной терапии



Панькив В.И., Кехиопуло К.Ф.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Сахарный диабет (СД) 2-го типа занимает важнейшее место в профилактических, лечебных и реабилитационных программах здравоохранения во всем мире. Это объясняется не только эпидемическими масштабами распространения СД 2-го типа в популяции, но и высокой социально-экономической значимостью данной патологии, учитывая риск развития микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка новых, более эффективных, патогенетически обоснованных подходов к терапии данной патологии [4, 5].

По современным представлениям при СД 2 типа имеется два основных дефекта – инсулинорезистентность и нарушение функции β-клеток островков поджелудочной железы. Инсулинорезистентность, как правило, предшествует развитию СД 2-го типа в течение многих лет, являясь первичным дефектом [2]. Генетически обусловленная инсулинорезистентность по своей сути является положительным завоеванием эволюции, позволившим человечеству выжить в условиях голодания и стрессов. Однако, в современных условиях жизни, когда энергозатраты снижаются, а потребление пищи возрастает, инсулинорезистентность стала не благоприятным, а отрицательным фактором, ведущим к прогрессированию распространенности ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Принципиально новым подхо-

дом к лечению СД 2-го типа явилось открытие инкретинового эффекта и разработка препаратов, обладающим инкретиновым эффектом, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют секрецию глюкагона, снижают потребление пищи и регулируют процесс опорожнения желудка [3].

Большой интерес в связи с вышеизложенным представляет проведение анализа терапии СД 2-го типа комбинацией метформина с аналогами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Углубленное изучение комбинированного лечения, оценка показателей обмена веществ позволят уменьшить инсулинорезистентность, сохранить функцию β-клеток поджелудочной железы, уменьшить риск развития осложнений СД 2-го типа.

Цель исследования – оценить влияние аналога ГПП-1 лираглути-

да в комбинации с метформином на показатели углеводного и липидного обмена, динамику выраженности инсулинорезистентности и индекса функциональной активности β-клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 28 больных СД 2-го типа и ожирением, которые получали комбинированное лечение метформином (от 1000 до 2500 мг/сут.) и лираглутидом (1,2 мг).

Критериями включения пациентов в исследование являлись СД 2-го типа, диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ; возраст от 42 до 65 лет; показатель гликозилированного гемоглобина (HbA1c) не выше 11%; индекс массы

тела (ИМТ) от 29,5 кг/м² до 45 кг/м².

На первом этапе исследования было произведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование: гликемия натощак и постпрандиальная, HbA1c, показатели липидного спектра крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, триглицериды – ТГ, коэффициент атерогенности), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), содержание лептина крови, показатели для оценки инсулинорезистентности и секреторной активности β-клеток.

На втором этапе исследования больным в течение 18 недель была проведена терапия метформином и лираглутидом. На третьем этапе через 18 недель врачебного наблюдения больные повторно проходили контрольное обследование в том же объеме, что и на первом этапе. На этом этапе анализировали эффективность проведенной терапии.

В исследуемой группе больных было 8 мужчин (28,6%) и 20 женщин (71,4%). Возраст больных находился в диапазоне от 42 до 65 лет, в среднем составив 56,1±1,3 лет. Длительность СД 2-го типа составляла 7,82±1,21 лет. В состоянии декомпенсации углеводного обмена находилось 23 (82,1%) больных, в состоянии субкомпенсации – 5 (17,9%) больных. Уровень систолического артериального давления (САД) составлял при первичном обследовании 138,6±2,7 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – 88,2±1,7 мм рт.ст. Таким образом, большинство больных при первичном обследовании находилось в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Исходно уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял 9,27±0,51 ммоль/л, HbA1c имел средний уровень 8,72±0,29%. Все пациенты страдали ожирением. ОТ у пациентов превышал во многих случаях ОБ, что привело к высоким значениям отношения ОТ/ОБ и свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения.

Состояние функциональной активности β-клеток оценивали по индексу НОМА-β, индекс инсулино-

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у 28 больных СД 2-го типа исходно и на фоне 18 недель лечения (М±m)

Показатель	До лечения	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	9,27±0,51	7,21±0,42*
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	11,82±0,39	8,59±0,36*
HbA1c, %	8,72±0,29	7,34±0,27*

Примечание. * – достоверность различий до и после лечения при p<0,05

Таблица 2. Показатели содержания в крови базального инсулина, С-пептида, индексов функциональной активности β-клеток и инсулинорезистентности у 28 больных СД 2-го типа

Показатель	До лечения	После лечения
ИРИ, мкЕД/мл	14,72±3,68	13,72±3,24
С-пептид, нг/мл	4,02±0,37	3,76±0,28
НОМА-IR	5,56±0,31	4,48±0,19*
НОМА-β	62,71±5,08	81,39±5,28*

Примечание. * – достоверность различий до и после лечения при p<0,05

резистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле, предложенной Matthews D.R. с соавт. (1985). При этом учитывали содержание глюкозы крови натощак и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови больных. Содержание ИРИ в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода. С целью получения дополнительных данных о функциональной активности β-клеток на фоне терапии проводили определение содержания С-пептида в сыворотке крови. Уровень лептина крови определяли с использованием стандартных наборов для иммуноферментного анализа.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели углеводного обмена в группе обследования исходно и на фоне 18 недель лечения метформином и лираглутидом представлены в таблице 1.

Через 18 недель лечения параметры углеводного обмена достоверно снижались. Так, постпрандиальная глюкоза в конце наблюдения снижалась до 8,59±0,36 ммоль/л с исходного уровня 11,82±0,39 ммоль/л

на 3,23 ммоль/л (37,6%). Уровень HbA1c достоверно уменьшился до 7,34±0,27% (на 18,8%).

Показатели содержания в крови базального инсулина, С-пептида, индексов функциональной активности β-клеток и инсулинорезистентности у обследованных больных до и на фоне 18 недель лечения представлены в таблице 2.

Через 18 недель терапии у больных СД 2-го типа с ожирением содержание базального инсулина в крови и С-пептида достоверно не изменялось. В то же время нами установлено значимое повышение индекса НОМА-β в процессе лечения при одновременном достоверном снижении индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Известно, что ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Увеличенные уровни внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата стимулируют протеинкиназу А, что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из β-клеток [6]. Кроме того, в экспериментальных работах показано, что ГПП-1 воздействует на массу β-клеток, стимулируя их пролифера-

цию и неогенез и блокируя апоптоз [7]. Все это позволяет предположить, что ГПП-1 может стимулировать образование новых β -клеток у пациентов с СД 2-го типа и недостаточным количеством функционирующих клеток. Анализ полученных клинических результатов позволил заключить, что комбинация метформина и лираглутида позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития СД 2-го типа – инсулинорезистентность, секреторный дефект β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью.

В таблице 3 обобщены данные по динамике показателей липидного обмена через 18 недель лечения метформином и лираглутидом.

У обследованных больных под влиянием лечения показатели общего холестерина крови, холестерина ЛПНП, ТГ крови и коэффициент атерогенности эффективно и достоверно снижались.

Важнейшим клиническим признаком, занимающим центральное место в патогенезе инсулинорезистентности, является абдоминально-висцеральное ожирение. Открытия последних лет в физиологии жировой ткани показали, что она выполняет функцию не только энергетического депо, но и является своеобразным секреторным органом, производящим более 90 цитокинов (адипокинов), включающих лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, резистин, ангиотензиноген [8]. Нами изучены показатели содержания в крови лептина исходно и на фоне 18 недель лечения метформином и лираглутидом. К началу лечения содержание лептина составляло $25,8 \pm 2,6$ нг/мл, а при использовании метформина и лираглутида наблюдалось достоверное снижение лептина крови до $14,9 \pm 3,2$ нг/мл. Следовательно, при терапии метформином и лираглутидом в регуляции инсулинорезистентности и распределении висцерального жира активно участвовали адипокины – гормоны жировой ткани.

Изменения гормональной секреции жировой ткани при лечении метформином и лираглутидом сказались на эффективности коррек-

Таблица 3. Показатели липидного обмена у 28 больных исходно и на фоне 18 недель лечения ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Общий холестерин, ммоль/л	$6,22 \pm 0,38$	$5,37 \pm 0,31^*$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,05 \pm 0,06$	$1,07 \pm 0,06$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$4,11 \pm 0,05$	$3,14 \pm 0,08^*$
ТГ, ммоль/л	$2,75 \pm 0,07$	$1,86 \pm 0,17^*$
Коэффициент атерогенности	$3,94 \pm 0,05$	$3,14 \pm 0,16^*$

Примечание. * – достоверность различий до и после лечения при $p < 0,05$

ции веса больных и количестве абдоминального жира. Наблюдалось достоверное снижение веса больных и уменьшение ОТ при терапии метформином и лираглутидом. Так, комбинированное лечение привело к снижению веса с $114,6 \pm 1,4$ кг до $107,1 \pm 1,8$ кг ($p < 0,05$), ИМТ – с $38,2 \pm 0,6$ кг/м² до $35,6 \pm 0,8$ кг/м² ($p < 0,05$). При этом снижалось и количество абдоминального жира, поскольку показатель ОТ достоверно уменьшился с $118,2 \pm 3,4$ см до $109,6 \pm 2,1$ см. Таким образом, вес больных СД 2-го типа и ожирением снижался на 7,5 кг, а ОТ – на 8,6 см.

Нами обнаружена достоверная тесная корреляционная связь между индексами инсулинорезистентности, функциональной активности β -клеток и гормонами жировой ткани при применении метформина и лираглутида.

Таким образом, нормализация углеводного обмена при назначении комбинации метформина и лираглутида достигается не только за счет глюкозозависимой стимуляции синтеза инсулина, но и за счет реализации таких важных эффектов, как снижение липотоксичности, продукции жировой тканью лептина, веса тела, количества абдоминального жира, что способствовало снижению выраженности инсулинорезистентности и повышению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Выводы

У больных СД 2-го типа и ожирением на фоне терапии лираглутидом в комбинации с метформином происходит улучшение показателей углеводного обмена в виде снижения

гликемии натощак на 28,6% ($p < 0,05$), постпрандиальной гликемии на 37,6% ($p < 0,01$), гликозилированного гемоглобина на 18,8% ($p < 0,05$) относительно исходных уровней. Улучшение компенсации углеводного обмена на фоне лечения лираглутидом в комбинации с метформином сопровождается снижением инсулинорезистентности (на 24,1%; $p < 0,05$ по индексу HOMA-IR), повышением функциональной активности β -клеток поджелудочной железы (на 29,8%; $p < 0,05$ по индексу HOMA- β).

Гиполипидемический эффект лираглутида в комбинации с метформином у больных СД 2-го типа и ожирением проявляется снижением общего холестерина крови на 15,8% ($p < 0,05$), холестерина ЛПНП на 30,9% ($p < 0,05$), триглицеридов на 47,8% ($p < 0,05$) и коэффициента атерогенности на 25,5% ($p < 0,05$) относительно исходных уровней.

Терапия лираглутидом в комбинации с метформином ведет к снижению веса тела на 7,5 кг ($p < 0,05$), индекса массы тела на 7,3% ($p < 0,05$), окружности талии на 8,6 см ($p < 0,05$), что является дополнительным фактором повышения клинической эффективности сочетания аналога глюкагоноподобного пептида-1 с метформином при лечении больных СД 2-го типа и ожирением.

Гормональная активность жировой ткани при лечении больных СД 2-го типа и ожирением лираглутидом и метформином изменяется в виде снижения лептина на 73,2% ($p < 0,01$) относительно исходных уровней.

Список литературы находится в редакции

Патогенетические и терапевтические аспекты применения препарата Ксилат® при декомпенсированном сахарном диабете



Ильченко И.А.

Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков

Сахарный диабет (СД) продолжает занимать лидирующие позиции среди наиболее распространенных заболеваний. Огромная социальная значимость СД определяется не только быстрым развитием осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти больных, но и достаточно высокой стоимости лечения.

Патогенетически декомпенсация СД происходит через ряд последовательно сменяющих друг друга стадий: кетоз, кетоацидоз, прекома и кома.

Диабетический кетоз сопровождается повышенным образованием и накоплением в организме кетоновых тел. Однако на этой стадии еще не отмечаются значительные токсические проявления и дегидратация организма. Диабетический кетоз может развиваться при различных типах СД, но наиболее характерен он для СД 1 типа (СД-1) [1].

При диабетическом кетоацидозе в результате быстрого накопления в крови кетоновых тел развивается метаболический ацидоз, т.е. в организме происходят более значительные метаболические нарушения. В последующем прогрессирование диабетического кетоацидоза может привести к развитию прекомы и комы.

Патогенетические аспекты инсулиновой недостаточности, лежащей в основе декомпенсации

СД, достаточно сложны: происходит уменьшение утилизации глюкозы в печени, мышечной и жировой тканях; одновременно с этим увеличивается концентрация контринсулярных гормонов, что приводит к стимуляции процессов глюконеогенеза в печени, усиливающих гипергликемию; активируются процессы липолиза и кетогенеза, приводящие к избытку и накоплению продуктов распада свободных жирных кислот (СЖК), кетоновых тел. В то же время в условиях дефицита инсулина скорость образования кетоновых тел значительно превосходит их утилизацию и экскрецию почками, что ведет к резкому повышению их концентрации в крови. Образующиеся кислые продукты распада активно связываются буферными системами организма, что приводит к метаболическому ацидозу [1, 5].

В результате развивающейся гипергликемии и осмотического диуреза организм теряет большое количество жидкости – объем

циркулирующей плазмы может уменьшаться до 25%, вызывая гиповолемическую недостаточность кровообращения. Дегидратация сопровождается абсолютной недостаточностью воды и электролитов Na, K, Mg, хлоридов, фосфатов, гидрокарбоната. В результате таких нарушений компенсаторно развивается реакция, направленная на поддержание объема циркулирующей плазмы, повышение секреции катехоламинов и альдостерона, что приводит к задержке Na и усилению экскреции K с мочой. Недостаточность кровообращения нарушает почечную перфузию, снижает мочеобразование, повышает концентрацию глюкозы и кетоновых тел в крови. При этом наступает резкое снижение pH крови [5].

Основными направлениями терапии при декомпенсации СД являются адекватная инсулинотерапия, восстановление объема потерянной жидкости, коррекция минерального и электролитного обменов и лечение провоцирую-

щих кому заболеваний и осложнений кетоацидоза [1, 5].

Одним из основных элементов терапии является восстановление объема жидкости. Довольно часто дефицит жидкости может достигать 3–5 л, который должен быть полностью восстановлен. Замещение объема жидкости, наряду со стабилизирующим гемодинамическим действием, способствует снижению гликемии (даже без введения инсулина) путем уменьшения содержания катехоламинов и кортизола в плазме крови, выброс которых происходит в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови.

Инфузионные препараты, которые применяются для лечения декомпенсированного СД должны отвечать ряду требований, а именно: восполнять объем циркулирующей крови и способствовать ликвидации гиповолемии; восстанавливать водно-электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие; улучшать микроциркуляцию; устранять нарушения реологических и коагуляционных свойств крови; уменьшать расстройства обмена веществ; обеспечивать эффективный транспорт кислорода; способствовать дезинтоксикации. Необходима также коррекция содержания минералов и электролитов, потерянных вследствие осмотического диуреза, особенно калия и магния [3, 6, 8].

Становится очевидным, что от выбора инфузионного препарата в значительной мере зависит полнота и скорость коррекции метаболических нарушений, а также прогноз заболевания в целом.

Несмотря на кажущееся разнообразие имеющихся средств, в клинической практике часто ограничиваются использованием небольшого числа плазмозаместителей, и совсем немного имеется инфузионных препаратов, которые можно было бы использовать для коррекции метаболических нарушений.

Весьма перспективным средством, отвечающим необходимым требованиям, является инфузионный препарат Ксилат® («Юрия-Фарм», Украина).

Принципиальное отличие Ксилата® от иных инфузионных средств заключается в том, что он может использоваться не только для коррекции объема циркулирующей крови, ликвидации гиповолемии, восстановления водно-электролитного баланса и реологических свойств крови, а что особенно ценно, для улучшения обмена веществ, эффективного транспорта кислорода, энергетических потребностей организма, обеспечения деятельности ферментных систем, восстановления основных гомеостатических показателей.

Основными действующими веществами препарата являются пятиатомный спирт ксилит и натрия ацетат. Ксилит быстро включается в процессы метаболизма, обладает более выраженным по сравнению с глюкозой антикетогенным и азотсберегающим действием, является энергетическим субстратом с независимым от инсулина метаболизмом. Он усиливает поглощение кислорода и подавляет образование ацетоуксусной кислоты тканью печени, уменьшает образование в печени ацетил-КоА, являющегося источником кетоновых тел, уменьшает окисление СЖК, которое повышено при СД из-за снижения интенсивности метаболизма углеводов. Антикетогенный эффект ксилита обусловлен усилением гликогенообразования в печени, что снижает распад жиров и их поступление с периферии [3, 4].

Натрия ацетат относится к ошелачивающим средствам замедленного действия. Он способствует накоплению оснований за счет метаболизации препарата и показан в случаях метаболического ацидоза, при которых накопление избытка H^+ идет медленно. В таких случаях использование натрия ацетата в отличие от натрия гидрокарбоната способствует постепенной коррекции метаболического ацидоза и не приводит к резким колебаниям рН [2].

Ксилат® содержит основные катионы – Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и анион Cl^- , что существенно расширяет лечебный спектр его действия.

При декомпенсации СД, особенно при прекоматозных и коматозных состояниях уровень микроэлементов сыворотки крови значительно нарушается, т.к. некроз гепатоцитов ведет к выходу из клетки белков, сахаров, липидов и увеличивает количество соответствующих ферментов, которые содержат микроэлементы, что соответственно повышает их содержание в сыворотке крови. В дальнейшем происходит истощение ферментных реакций и уменьшение содержания микроэлементов в крови [7, 9].

Нормализация микро- и макроэлементного состава сыворотки крови необходима для осуществления функций многих ферментных систем и способствует восстановлению основных гомеостатических показателей.

Поскольку метаболические нарушения являются первой ступенью в развитии ишемии, особенно при СД, были разработаны новые стратегии лечения с использованием метаболически активных препаратов.

Цель работы

Изучение эффективности применения инфузионного препарата ксилат при лечении больных СД в стадии декомпенсации заболевания.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 32 больных СД-1 в возрасте 25–39 лет (17 мужчин и 15 женщин) в стадии декомпенсации заболевания, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Харькова.

Программа обследования включала определение:

- состояния углеводного обмена (гликемический профиль с определением амплитуды колебаний гликемии в течение суток (АКГ), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), глюкозурия, определение кетоновых тел в крови и моче);
- гемограммы, коагуляционных свойств и рН крови;

Таблица 1. Результаты дополнительных исследований у больных СД-1 до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=14)	Больные СД-1 (n=32)
АКГ (ммоль/л)	1,45±0,32	5,24±0,59
HbA1c (%)	4,72±0,15	11,64±0,42
Эритроциты (1012/л)	3,58±0,22	4,22±0,32
Лейкоциты (109/л)	6,34±0,16	10,45±0,64
Тромбоциты (109/л)	215,54±4,88	388,65±6,34
СОЭ (мм/ч)	7,25±0,12	18,94±3,28
Ht	0,40±0,08	0,54±0,09
Креатинин (мкмоль/л)	82,42±2,08	128,44±3,24
Мочевина (ммоль/л)	6,14±0,5	8,8±0,49
Фибриноген (г/л)	2,8±0,04	4,8±0,08
Калий (ммоль/л)	4,82±0,24	2,64±0,12
Натрий (ммоль/л)	134,6±1,84	158,4±1,82
Хлор (ммоль/л)	102,2±1,6	104,6±1,8
Магний (ммоль/л)	2,84±0,15	0,72±0,04
Кетоновые тела (ммоль/л)	0,12±0,04	1,68±0,08
pH крови	7,39±0,02	5,38±0,06
Стандартный гидрокарбонат (ммоль/л)	22,4±0,8	15,8±0,6
АСТ (ммоль/л)	0,42±0,02	0,68±0,08
АЛТ (ммоль/л)	0,46±0,04	0,73±0,08

- электролитного баланса;
- кислотно-щелочного состояния (КЩС);
- уровня урикемии, креатинемии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- трансаминаз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ);
- эхокардиоскопических (ЭхоКС) гемодинамических показателей: ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), конечный систолический (КСОЛЖ), конечный диастолический (КДОЛЖ) объем левого желудочка.

Полученные результаты сравнивали с показателями группы контроля (14 человек) и оценивали в динамике лечения. Статистическая

обработка полученных результатов проводилась с учетом t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Наиболее частыми клиническими симптомами у больных СД-1 до лечения, были: значительная полидипсия (100% больных), полиурия (100% больных), снижение аппетита (98% больных), головные боли (93% больных), тошнота (100% больных), рвота (78% больных), повышение температуры тела до субфебрильных цифр (72% больных), головокружение (100% больных), сердцебиение (86% больных), боли в животе (48% больных), снижение работоспособности (100% боль-

ных), выраженная общая слабость (100% больных).

Значительные изменения были выявлены при оценке соответствующих лабораторных показателей (табл. 1). Имевшая место гипергликемия носила длительный характер (повышение HbA1c) и сопровождалась гиперкетонемией, кетонурией, глюкозурией и протеинурией. Были повышены показатели креатинемии и урикемии.

При анализе показателей системы гемостаза отмечались признаки сгущения крови. Практически у всех больных (100% случаев) были выявлены изменения электролитного баланса, а у 43% больных отмечались повышенные показатели гепатоиндикаторных тестов (АСТ, АЛТ, ЩФ).

Таблица 2. Показатели гемодинамики у больных СД-1 до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=14)	Больные СД-1 (n=32)
ЧСС (уд/мин)	68,4±1,4	112,8±4,2
УО (мл)	44,8±1,92	36,8±1,56
ФВ (%)	71,5±5,5	60,4±3,8
СВ (л/мин)	4,6±0,16	3,2±0,12

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у больных СД-1 в зависимости от способа лечения ($M \pm m$)

Показатель	Сутки лечения					
	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е	7-е
АКГ (ммоль/л)	5,22±0,37 5,36±0,18	5,18±0,42 5,08±0,12	4,42±0,42 3,88±0,38	4,22±0,18 3,68±0,18	4,08±0,16 3,34±0,18	3,86±0,14 3,12±0,12
Кетоновые тела (ммоль/л)	1,66±0,08 1,70±0,06	1,32±0,08 1,04±0,06	1,04±0,08 0,46±0,06	0,68±0,06 0,14±0,08	0,44±0,04 0,13±0,04	0,13±0,06 0,12±0,02
Мочевина (ммоль/л)	8,64±0,42 8,66±0,48	8,32±0,44 8,16±0,42	8,12±0,24 7,86±0,42	7,96±0,48 7,29±0,44	7,62±0,48 6,98±0,42	7,28±0,68 6,88±0,48
Креатинин (мкмоль/л)	127,68±3,12 130,52±3,26	116,52±4,28 118,45±3,42	108,38±3,2 104,24±2,4	102,22±3,5 102,16±2,4	100,24±3,82 96,82±3,18	98,68±4,24 92,68±3,26
Калий (ммоль/л)	2,68±0,04 2,56±0,11	2,88±0,08 3,06±0,06	3,08±0,04 3,28±0,06	3,24±0,04 3,42±0,04	3,32±0,04 3,64±0,08	3,44±0,08 3,82±0,06
Магний (ммоль/л)	0,72±0,04 0,70±0,02	- -	0,73±0,06 1,26±0,06	- -	- -	0,76±0,06 2,18±0,02
СОЭ (мм/ч.)	18,84±2,26 19,22±2,42	16,28±2,08 17,45±2,62	15,66±2,34 15,54±2,44	13,88±2,22 12,12±2,08	12,65±2,34 10,25±2,08	12,12±2,08 8,24±2,04
pH	5,36±0,04 5,28±0,06	5,92±0,06 5,74±0,08	6,94±0,06 6,68±0,06	7,08±0,05 6,92±0,08	7,26±0,08 7,03±0,06	7,29±0,08 7,18±0,06
Ht	0,55±0,06 0,54±0,04	0,52±0,06 0,52±0,02	0,50±0,08 0,50±0,06	0,49±0,02 0,48±0,06	0,45±0,06 0,46±0,04	0,42±0,04 0,42±0,04

Примечания: Числитель – показатель у больных СД-1 1-й группы; Знаменатель – показатель у больных СД-1 2-й группы.

При исследовании показателей кислотно-щелочного равновесия у всех больных (100% случаев) отмечался метаболический ацидоз.

Показатели гемодинамики, оценивавшиеся при ЭхоКС обследовании, характеризовались уменьшением ФВ, УО, СВ (табл. 2).

Всем больным СД-1 проводилась интенсивная инсулинотерапия, инфузионно-трансфузионная терапия, препараты калия, антиагреганты, метаболическая терапия, бета-адреноблокаторы. В зависимости от проводившейся инфузионно-трансфузионной терапии пациенты были произвольным способом распределены на 2 группы: 1-я (14 пациентов) получала физиологический раствор

хлорида натрия, раствор Рингера, 5% раствор глюкозы (при снижении гипергликемии), 4% гидрокарбонат натрия; 2-я группа (18 пациентов) получала физиологический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, Ксилат®, 5% раствор глюкозы.

Учитывая, что Ксилат® относится к группе многоатомных гиперосмолярных растворов, а также имеющиеся указания в литературе о том, что для ксилитола характерен дозозависимый эффект (при назначении очень высоких доз ксилитола (более 100 г в сутки) возможно возникновение цереброренального алкалоза), нами применялись суточные дозы Ксилата®, не превышавшие 400–600 мл раствора внутривенно

капельно, что соответствовало 20–30 г ксилитола в сутки.

Динамика клинико-лабораторных показателей оценивалась ежедневно в обеих группах больных. Показатели гемодинамики, полученные при ЭхоКС, оценивались дважды – до и после лечения.

Под влиянием проводимой терапии состояние больных обеих групп улучшилось: значительно уменьшились общая слабость, полиурия, полидипсия, нормализовалась температура тела, исчезли тошнота, рвота, тахикардия, абдоминальные боли.

Положительная динамика отмечалась также среди изучавшихся лабораторных параметров. Однако были выявлены определенные раз-

личия в зависимости от способа проводившейся терапии. Динамика показателей представлена в таблице (табл. 3).

Применение Ксилата® способствовало стабилизации углеводного баланса у больных СД-1 и сопровождалось на фоне снижения показателей гипергликемии уменьшением ее колебаний в течение суток.

Кроме того, положительный терапевтический эффект ксилата проявлялся в его способности достаточно быстро устранять кетонемии и положительно влиять на электролитный баланс сыворотки крови. При этом нормализация калиемии происходила без дополнительного применения других калийсодержащих препаратов.

Имевшая место у больных с декомпенсированным СД-1 гипомagneмией значительно уменьшалась под влиянием проводимого лечения только в группе больных, получавших Ксилат®.

Положительная динамика кислотно-щелочного состояния в группе больных СД-1, получавших Ксилат®, происходила постепенно, без резких колебаний рН.

В результате проводимой терапии происходило уменьшение признаков гиперкоагуляции кро-

ви, связанное как с эффектом разведения внутрисосудистой жидкости, так и с положительным влиянием проводимого лечения на состояние гемокоагуляции.

Положительные изменения отмечались также при исследовании гемодинамических параметров. Отмечалось снижение ЧСС, что свидетельствовало об улучшении вolemических показателей. Позитивные гемодинамические изменения проявлялись увеличением УО, ФВ и СВ, которые происходили у больных СД-1 обеих групп.

Все больные переносили проводимое лечение хорошо. Каких-либо побочных эффектов, требовавших отмены препарата, зарегистрировано не было.

Выводы

Использование в комплексной терапии больных с декомпенсированным СД-1 инфузионного препарата Ксилат® является патогенетически обоснованным.

Ксилат® способствует быстрому устранению кетонемии, оказывает положительное влияние на углеводный баланс, способствуя снижению гипергликемии и стабилизации ее колебаний в течение суток.

Ксилат® эффективно устраняет проявления метаболиче-



ского ацидоза, не вызывая при этом резких колебаний рН крови, уменьшает явления гиперкоагуляции крови.

Терапия с использованием Ксилата® оказывает положительное влияние на биоэлементный состав сыворотки крови, способствует нормализации уровней калиемии и магнемии, которые значительно снижаются при декомпенсации СД.

Способность Ксилата® оказывать комплексный терапевтический эффект при лечении декомпенсированного СД-1 делают весьма перспективным его дальнейшее широкое применение для лечения таких больных.

Список литературы

1. Боднар П.М. Эндокринологія /К.: Здоров'я – 2002. – 512с.
2. Георгиянц М.А., Корсунов В.А., Шилова Е.В. Недиабетические кетоацидозы в детском возрасте: клиника, диагностика и инфузионная терапия. Метод. рекомендації. Киев–2006. – 23с.
3. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. – Киев: Книга плюс – 2004. – 208с.
4. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – Киев: Книга плюс – 2004. – 320с.
5. Маньковский Б.Н. Неотложные состояния при сахарном диабете. /Мистецтво лікування. Київ, – 2004. – №9. – С.86–91.
6. Молчанов И.В., Косаченко В.М., Горбачевский Ю.В. Современные методы применения коллоидных растворов в инфузионно-трансфузионной терапии //Вестник службы крови. – 1999. – С.35–40.
7. Ульяновченко И.В. Магний в патогенезе системных метаболических нарушений и средствах для их коррекции /Новые медицинские технологии, 2006. – №4. – С.26–28.
8. Черний В.И., Шлапак И.П., Хижняк А.А. и др. Место современных многоатомных спиртов (реосорбилакт, сорбилакт, ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание) Метод. рекомендації. Киев – 2006. – 42с.
9. Levy J., Gavin J.R.III, Sowers J.R. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism //Am. J. Med. 2004. Vol. 96. P.260–273.

Впервые опубликовано в Украинском химиотерапевтическом журнале, 1-2 (22)/2008, с. 156-159

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клиничко-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа



Кравчун П.Г., Крапивко С.А., Кравчун П.П., Кадыкова О.И.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
Кафедра внутренней медицины №2, клинической иммунологии и
аллергологии Харьковская городская клиническая больница №27

С целью подбора эффективного комплексного лечения сердечной недостаточности изучено влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Выявлен положительный эффект терапии. Доказана целесообразность назначения препарата магния оротата больным хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа.

В последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме дефицита магния и его роли при различных патологических состояниях. Магний относится к числу важнейших минеральных веществ, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов. Магний активно регулирует кальцийсвязывающую способность большинства биологических мембран, участвуя в управлении трансмембранным движением кальция, защищая клетку от избыточного захвата его митохондриями. Все это позволяет рассматривать магний в качестве естественного физиологического природного антагониста кальция. Как результат кальцийблокирующего действия, проявляется дозозависимое вазодилатирующее влияние магния вследствие снижения тонуса гладких мышц. Также магний вызывает уменьшение выделения катехоламинов и снижение чувствительности сосудов к этим

прессорным агентам; способен усиливать натрийурез, повышая почечный кровоток посредством активации простаглицлина [1–3].

Магний оказывает профилактическое действие на развитие атеросклеротических процессов в сосудах, в том числе коронарных. Дефицит магния всегда сопровождается гиперлипидемией, увеличением содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), накоплением триглицеридов (ТГ) [4], поэтому можно говорить и о гиполипидемических возможностях магния при лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Недостаток магния при сердечной недостаточности свидетельствует о прогрессировании этого заболевания и его осложнений [5].

Кроме того, магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина. Он является активатором более чем 300 ферментов в организме человека и основным ко-

фактором большинства ферментов углеводного обмена. Установлено, что при сахарном диабете (СД) вне зависимости от уровня секреции инсулина нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. Дефицит магния, напротив, способствует усилению резистентности к инсулину, причем даже у здоровых лиц. Помимо этого, клеточный захват Mg^{2+} , который обычно стимулируется инсулином, снижается при СД. В целом эти процессы образуют порочный круг, в котором низкий уровень содержания магния формирует резистентность к инсулину, которая, в свою очередь, ослабляет захват магния в тканях [6].

Коррекция магниевого дефицита в ряде случаев требует назначения препаратов магния, которые в адекватных терапевтических дозах могут вызывать диарею. В то же время было показано, что соединение магния с оротовой кислотой повышает абсорбцию ионов магния в

кишечнике и не вызывает раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Таким образом, стало возможным использовать меньшие дозы магния с большим терапевтическим эффектом. Использование оротовой соли магния оправданно в связи с тем, что оротовая кислота нужна для фиксации магния в клетке на АТФ. Оротовая кислота принимает участие в магниевом обмене и обладает самостоятельным метаболическим действием: поступает в организм с пищевыми продуктами, главным образом с молочными, образуется самостоятельно и стимулирует синтез АТФ. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что оротовая кислота является кардиопротектором, ускоряет регенерацию миокарда, повышает устойчивость к ишемии и выживаемость при инфаркте. Она оказывает защитное действие на ЦНС при гипоксии, травме, интоксикации, радиационном поражении, облегчает обучение и обработку информации, восстанавливает нормальный ответ на допамин [15].

В последние годы все чаще клиницисты обращают внимание на «новые-старые» препараты, проверенные длительным клиническим опытом и временем. К таким препаратам относится препарат Магнерот® (500 мг магния оротата в 1 таблетке) производства немецкой компании «Верваг Фарма».

Цель исследования

Оценить влияние магния оротата в виде препарата Магнерот® на липидный обмен в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 98 больных ХСН ишемического генеза, среди которых 68 пациентов с СД 2-го типа. Артериальная гипертензия отмечалась у 98% больных, 29,6% больных перенесли инфаркт миокарда. Средний возраст составил $63,7 \pm 1,0$ года; средний индекс массы тела – $27,9 \pm 0,4$. Среди всех обследованных 41,8% мужчин, 58,2% женщин. В 1-ю группу вошли 38 пациентов с ХСН и СД 2-го типа, получавшие Магнерот®; во 2-ю группу – 30 пациентов с ХСН и СД 2-го типа, не получавшие Магнерот®; 3-ю группу составили 30 пациентов с ХСН без СД 2-го типа, получавшие Магнерот®.

Диагноз ХСН устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования. В исследование включались больные I–III функционального класса (ФК) ХСН. Функциональный класс ХСН определяли согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1997).

По данным ВОЗ (1999), диагностическим критерием СД является повышение концентрации глюкозы в плазме венозной и капиллярной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг%) или в цельной венозной или капиллярной крови $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг%); через 2 ч. после нагрузки 75 г глюкозы уровень глюкозы в плазме венозной крови $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг%) и

в плазме капиллярной крови $\geq 12,2$ ммоль/л (≥ 220 мг%); в цельной венозной крови $\geq 10,0$ (180 мг%) и в цельной капиллярной крови $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг%). Диагноз СД 2-го типа устанавливался при определении гликемии натощак 6,1 ммоль/л и выше (при условии предшествующего голодания не менее 8–12 часов) или случайно в течение суток выше 11 ммоль/л (при наличии клинических симптомов заболевания). Для подтверждения результатов анализы проводились неоднократно.

Всем больным проведены электрокардиография, количественная эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, тест с 6-минутной ходьбой и исследование уровня эндотелина-1 и метаболитов азота (NO_2 , NO_3), R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay, липидов крови, уровня магния в сыворотке крови, Kone LabSystems, уровня гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови.

Больные получали базисную терапию согласно стандартам лечения ХСН и СД 2-го типа, а также рекомендациям Европейского общества кардиологов: ингибитор АПФ – рамиприл в виде препарата Рамигамма®, АРА II, ксипамид в виде препарата

Ксипогамма®, аспекард, статины, антидиабетическую терапию. Лечение продолжалось в течение 10–12 недель. Пациентам 1-й и 3-й групп при отсутствии противопоказаний назначался дополнительно к стандартной терапии магния оротат 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней, потом по 500 мг 2 раза в сутки. Повторное обследование проводили через 12 недель.

Результаты исследования обработаны с помощью метода вариационной статистики на IBM PC Pentium-433 с расчетом средней величины M , среднеквадратичного отклонения σ , средней ошибки средней величины m , критерия достоверности t , значения достоверности P .

Результаты и их обсуждение

В исходном состоянии у всех пациентов было проведено определение количественных показателей магниеми, гликемии и липидов крови в группах больных ХСН с СД и без него. На втором этапе результаты оценивали в динамике лечения магния оротатом.

Сравнительный анализ полученных данных при обследовании пациентов свидетельствует: достоверной разницы уровня магния в

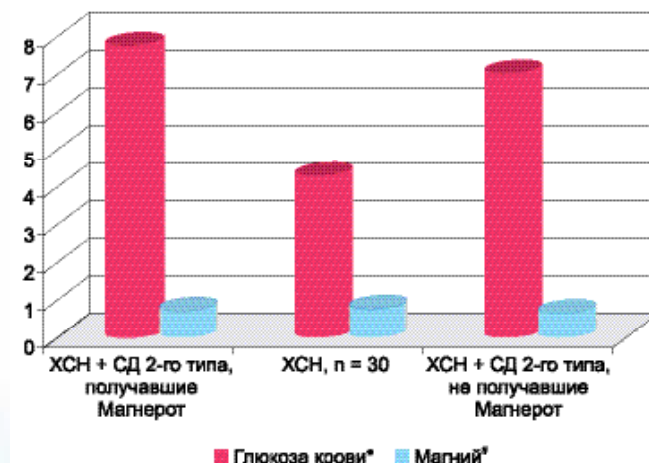


Рисунок 1. Показатели уровней магния и глюкозы в крови в группах обследованных больных

Примечания: * — $p < 0,01$; # — $p > 0,05$.

крови не установлено ($p>0,05$) (рис. 1). Вместе с тем у пациентов 1-й и 3-й групп отмечалась гипомагниемия – $0,71\pm0,02$ ммоль/л и $0,64\pm3,10$ ммоль/л соответственно, а у пациентов 2-й группы содержание магния было в пределах нормы – $0,74\pm1,20$ ммоль/л [7], при этом уровень глюкозы в крови достоверно ($p<0,01$) повышался – $7,75\pm0,33$ ммоль/л у больных 1-й группы и $7,02\pm0,12$ ммоль/л у больных 3-й группы, а у пациентов 2-й группы глюкоза крови была в пределах нормы ($3,3\text{--}5,5$ ммоль/л).

Согласно результатам табл. 1, все показатели липидного обмена были достоверно ($p<0,01$) выше у пациентов с СД 2-го типа. Так, уровень общего холестерина (ОХС) выше на 27%, ТГ выше на 34%, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже на 47,2%, ЛПНП выше на 45% по сравнению с пациентами без СД 2-го типа. Полученные данные согласуются с данными литературы о том, что у больных ХСН ишемического генеза с сопутствующим СД 2-го типа имеются выраженные изменения липидного обмена.

Установлено, что после лечения отмечается снижение показателей ОХС на 37%, ТГ на 28%, ЛПНП на 36% и повышение уровня ЛПВП на 21% у пациентов с ХСН в сочетании с СД 2-го типа, а у больных ХСН без СД вышеперечисленные показатели снижались в меньшей степени (табл. 2).

Результаты многочисленных проспективных исследований подтверждают, что увеличение содержания ТГ достоверно увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 14% у мужчин и на 37% у женщин [8]; у больных СД 2-го типа уровень ТГ в крови имеет большую прогностическую значимость, чем у лиц без СД 2-го типа. При этом риск возникновения ИБС коррелирует с уровнем ТГ в крови больше, чем с уровнем общего холестерина. У больных СД 2-го типа уровень ТГ ассоциируется с двукратным увеличением числа коронарных событий [9].

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии магния оротата на снижение показателей липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа.

Другим фактором отрицательного влияния показателей липидного спектра на СН является обратная кор-

Таблица 1. Показатели липидного спектра крови у больных ХСН с СД 2-го типа и без него

Показатель, ммоль/л	Больные ХСН+СД 2-го типа, n=68	Больные ХСН, n=30
ОХС	$5,70\pm0,07^*$	$4,44\pm0,09$
ТГ	$2,27\pm0,15$	$0,98\pm0,04^*$
ЛПВП	$0,51\pm0,03^*$	$1,47\pm0,08^*$
ЛПНП	$2,93\pm0,05^*$	$1,70\pm0,13$

Примечание: * – $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Показатели липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа в динамике лечения

Показатель, ммоль/л	Больные ХСН+СД 2-го типа, n=68		Больные ХСН, n=30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС	$5,70\pm0,07$	$4,30\pm0,01^*$	$4,44\pm0,09$	$3,20\pm0,06^*$
ЛПВП	$0,51\pm0,03$	$1,02\pm0,30^*$	$1,47\pm0,08$	$0,80\pm1,02^*$
ЛПНП	$2,93\pm0,05$	$2,04\pm0,70$	$1,70\pm0,13$	$1,4\pm0,2$
ТГ	$2,27\pm0,15$	$1,3\pm0,6^*$	$0,98\pm0,04$	$0,7\pm1,2$

Примечание: * – $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Степень изменения показателей липидного обмена

Показатель, Δ%	Больные ХСН+СД 2-го типа, n=68	Больные ХСН, n=30
ОХС	$24,50\pm1,12$	$28,00\pm1,07^*$
ХС ЛПВП	$-100,00\pm1,37$	$45,50\pm1,12^*$
ХС ЛПНП	$30,40\pm1,06$	$17,60\pm1,19^{**}$
ТГ	$42,70\pm1,56$	$28,50\pm1,06^*$

Примечания: * – $p<0,01$; ** – $p<0,005$ по сравнению с первой группой.

реляционная зависимость уровня эндотелина-1 и ХС ЛПВП: чем ниже ХС ЛПВП, тем выше уровень эндотелина.

Так, у больных ХСН и СД 2-го типа ($n=26$) при уровне эндотелина $<3,7$ ХС ЛПВП= $1,55\pm0,04$, а при уровне эндотелина $\geq 3,7$ ХС ЛПВП= $1,39\pm0,04$ (достоверность $p=0,0166$).

Скорость прогрессирования атеросклероза у больных СД 2-го типа зависит от содержания ОХС [10]. В исследовании MRFIT было установлено, что при одинаковом уровне ОХС смертность больных СД 2-го типа вследствие ИБС была в 3–4 раза выше в сравнении с пациентами без СД 2-го типа. Уровень ХС у них коррелировал с риском сердечно-сосудистой смертности.

При распределении больных в зависимости от функционального класса СН отмечено, что показатели липидного обмена повышаются с увеличением функционального класса СН (табл. 4).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что наличие СД отягощает течение СН, увеличивает риск развития осложнений, повышая риск смертности от СН. Любой из вариантов дислипидемии при СД 2-го типа ухудшает прогноз у этих больных и требует длительной липидоснижающей терапии.

Анализ корреляционных связей позволил выявить прямую корреляцию между уровнем магния в крови и ЛПНП ($r=0,45$; $P<0,01$) и КА ($r=0,64$; $P<0,01$).

Таблица 4. Значение показателей липидного обмена в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности

Показатель	I ФК, n=22	II ФК, n=56	III ФК, n=20
ОХС, ммоль/л	4,98±0,17	5,20±0,18*	5,97±0,10
ТГ, ммоль/л	1,16±0,19	1,45±0,09	2,4±1,8*
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,07	0,79±0,34*	0,55±1,70*
ЛПНП, ммоль/л	2,03±0,06	2,67±0,08	2,82±0,01*
КА	1,92±0,13	1,98±0,06	2,04±0,09*

Примечания: * – $p < 0,01$ по сравнению с I-й группой; КА – коэффициент атерогенности.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные результаты свидетельствуют о связи между уровнем магнемии, липидемии и гликемии у больных ХСН, что совпадает с данными ряда авторов [11, 12], а высокий уровень ХС ЛПНП имеет четкую связь с повышенным уровнем развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и атеросклероза (снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск СССР на 23%), повышение же уровня ХС ЛПВП на 1% снижает риск СССР на 3%. Существует также тесная связь между повышением уровня триглицеридов и развитием ИБС. В течение последних лет было доказано, что именно гипертриглицеридемия играет ключевую роль в атерогенезе [13].

Таким образом, анализ данных литературы [14] и собственные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных ХСН на фоне СД 2-го типа имеется системный дефицит магния, при этом отмечается дислипидемия.

Следовательно, препарат Магнерот® можно рекомендовать всем больным ХСН, дислипидемией и с повышенным уровнем глюкозы в крови.

Выводы

Магнерот® оказывает положительное влияние на снижение показателей липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа.

Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем эндотелина и ХС ЛПВП.

С увеличением функционального класса СН повышаются показатели липидного спектра крови – ОХС, ТГ, КА, ЛПНП и снижается уровень ЛПВП.

Комбинированная терапия у больных ХСН с СД 2-го типа на фоне дислипидемии является более эффективной при дополнительном назначении магния оротата.

Список литературы

1. Коломиец В.В., Боброва Е.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния // Укр. кардтл. журн. – 1998. – №4. – С.54–58.
2. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертензии // Терапевтический архив. – 1999. – №12. – С.67–69.
3. Шилов А.М., Рабинович Ж.Г., Мельник М.В. и др. Дефицит магния и артериальная гипертензия (терапевтическая коррекция) // Российские медицинские вести. – 2000. – №2. – С.62–65.
4. Delva P.T., Pastori C., Delan M. et al. Intralymphocyte free magnesium in a group of subjects with essential hypertension // Hypertension. – 1996. – Vol. 3. – P.433–439.
5. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives // Heart Fail Rev. – 2006. – Vol. 11, №1. – P.65–74.
6. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P.1143–1148.
7. Терапия магнием. Таблетки Магнерот. Научный обзор. – М.: Медпрактика, 2001. – С. 31.
8. Austin M.A. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor / Austin M.A., Horanson J.E., Edwards K.L. // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 81. – P.7B–12B.
9. Fontbonne A. Hypertriglyceridaemia as a risk factors of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 1-year follow up of the Paris Prospective Study / Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F. et al. // Diabetologia. – 2009. – Vol. 32. – P.300–304.
10. Kannel W.B. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease The Framingham Study / Kannel W.B., McGee D.L. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 2. – P.120–126.
11. Шилов А.М., Святлов И.С., Чубаров М.В., Санодзе И.Д. Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемии // Клиническая медицина. – 1998. – №4. – С.35–37.
12. Haffner S.M. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P.17F–21F.
13. Steiner G. Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. Classik lipid abnormalities / Steiner G. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 22 (Suppl.3). – P.18–23.
14. Явелов И.С., Сметанина И.И., Аверков О.В., Грацианский Н.А. Влияние внутривенной инфузии сульфата магния на общую систолическую функцию левого желудочка и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с подозрением на ОИМ. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Кардиология. – 1996. – №9. – С.28–39.
15. Новикова О.В. Магнерот® в лечении неврологических заболеваний // Международный неврологический журнал. – 2009. – №1(23).

МАГНЕРОТ®

комбинация
МАГНИЯ и ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ
улучшает сократительную функцию
и энергетический статус миокарда

Сделано
в Германии

Показания к применению:

В комплексном лечении
и для профилактики

- ♥ инфаркта миокарда
- ♥ аритмий сердца
- ♥ хронической сердечной недостаточности
- ♥ ночных судорог икроножных мышц

ШИРОКО ПРИМЕНЯЕТСЯ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ

Отпускается без рецепта врача



Вёрваг Фарма
Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма GmbH и Ко, КГ
в Республике Казахстан и Средней Азии
Тел/факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 89

Аутожель в контроле биохимических маркеров активности акромегалии: представление клинического случая



Дзеранова Л.К.,¹ Гиниятуллина Е.Н.,² Пигарова Е.А.,¹ Рожинская Л.Я.,¹ Далантаева Н.С.¹
¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Москва
²ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, г. Москва

Акромегалия (от греч. «акрос» – конечность и «μεγας» – большой) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызываемое избыточной продукцией гормона роста – соматотропина (СТГ) аденогипофизом [2], которая приводит к изменению внешности: увеличению размеров конечностей и костей лицевого скелета, отеку мягких тканей, увеличению размеров внутренних органов; развитию нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, половой функции и др.

Наиболее часто акромегалией заболевают пациенты среднего возраста. В год регистрируется порядка 3–4 новых случаев заболевания на 1 млн. населения. Распространенность акромегалии в популяции составляет 60 случаев на 1 млн. [1, 15]. В Российской базе данных по пациентам с опухолями гипоталамо-гипофизарной области с января 2005 г. зарегистрировано более 2500 больных с акромегалией.

Особенностью заболевания является медленно прогрессирующее течение и довольно поздняя диагностика, поскольку пациенты сами, как правило, не замечают изменений в своей внешности. В среднем, от появления первых признаков заболевания до момента постановки диагноза акромегалии проходит около 6–10 лет [13].

Акромегалия – это не только проблема внешнего облика пациента. Гиперсекреция СТГ приводит к ряду тяжелых проявлений, снижению качества и продолжительности жизни пациентов, как правило, за счет развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, основные из которых представлены в таблице 1 [9]. При этом своевременная диагностика и адекватное лечение данного заболевания позволяют сократить смертность в 2–5 раз [6].

Основными целями лечения акромегалии являются снижение продукции СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) до уровня возрастной нормы, уменьшение давления растущей опухоли гипофиза на окружающие ткани головного мозга, сохранение нормаль-

ных функций гипофиза, уменьшение проявлений симптомов акромегалии [14]. В настоящее время варианты лечения акромегалии включают:

- оперативное удаление опухоли;
- медикаментозную терапию;
- лучевую терапию.

Таблица 1. Осложнения акромегалии

Сильные головные боли
Компрессия перекреста зрительных нервов
Повышенная потливость
Артрит и синдром запястного канала
Увеличение размеров сердца
Сердечная недостаточность
Артериальная гипертензия
Сахарный диабет
Почечная недостаточность

Как правило, методом выбора является оперативное лечение, поскольку именно этот метод предо-

ставляет возможность полного излечения. Но все же, результаты хирургического вмешательства значительно варьируют и определяются множеством факторов, в частности, размерами и взаимоотношением опухоли с соседними жизненно важными структурами [7].

Так, у пациентов с эндоселлярной соматотропиномой после аденэктомии ремиссия заболевания наступает в 78–88% случаев, а при экстраселлярной и особенно гигантской аденоме гипофиза вероятность полной ремиссии заболевания после операции очень низка [13]. Хирургический метод также таит в себе опасность развития гипопитуитаризма.

Лучевая терапия может быть применена лишь у небольшого количества пациентов – при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, если предыдущие методы лечения были безуспешны. При этом следует учитывать возможность развития отдаленных эффектов – постепенное развитие гипопитуитаризма, вторичные опухоли головного мозга, послелучевой некроз и нейропсихологические нарушения [22, 23].

При отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению методом выбора является медикаментозная терапия акромегалии длительно действующими аналогами соматостатина (октреотид, ланреотид), гормона гипоталамуса, снижающими продукцию СТГ. Кроме того, аналоги соматостатина эффективно снижают уровни ИФР-1 у 40–60% пациентов [16, 18, 19, 20, 21].

Шагом вперед в лечении акромегалии стала разработка длительно

действующих форм аналогов соматостатина, одна из которых – препарат ланреотида – Lanreotide SR (Соматулин). Особенностью данного препарата является то, что активное вещество заключено в специальные микросферы, обеспечивающие более медленное и равномерное высвобождение препарата при внутримышечном введении.

Одним из важных требований к лекарственному препарату, помимо его эффективности и переносимости, является удобство его применения, что значительно повышает приверженность пациента к лечению. В начале 2000-х гг. была создана особая форма ланреотида – Lanreotide® Autogel® (Соматулин® Аутогель®) в виде готового перенасыщенного водного раствора в специальном шприце для глубоких подкожных инъекций в трех концентрациях, которая позволила сократить количество инъекций и упростить их проведение [10, 17, 25].

Мы представляем клинический случай лечения препаратом Соматулин® Аутогель® пациентки с акромегалией.

Пациентка Ш., 37 лет, считает себя больной в течение 9 лет, когда впервые отметила задержку менструаций, отеки кистей, носа, губ, изменение внешности. Диагноз акромегалии выставлен через 3 года от появления клинических симптомов на основании повышения уровня СТГ до 25,4 нг/мл (норма до 10) и ИФР-1 до 590 нг/мл (возрастная норма до 307), в качестве референсных значений использовались данные локальной лаборатории ФГУ ЭНЦ. При проведении МРТ головного мозга

была выявлена микроаденома гипофиза.

В течение 6 лет получала лечение длительным аналогом соматостатина, Сандостатином ЛАР, в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. На фоне лечения наблюдалась нормализация уровней СТГ и ИФР-1 (СТГ – 2,39 нг/мл, ИФР-1 – 214 нг/мл), а также отсутствие динамики размеров микроаденомы гипофиза по данным МРТ-исследования головного мозга.

Через 28 дней от последней инъекции Сандостатина ЛАР пациентке в связи с ее пожеланием получать подкожные инъекции был назначен Соматулин® Аутогель® в дозе 120 мг 1 раз в 42 дня. В течение 36 недель больной проводились инъекции препарата через каждые 6 недель. На протяжении всего времени наблюдения самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным. Субъективно она отмечала значимое уменьшение отеков носа и губ, пальцев кистей рук, улучшение общего самочувствия.

Объективными показателями эффективности терапии были уменьшение размера окружности IV пальца с 17,5 до 17,0 мм, а также изменения в виде более выраженного подавления СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) (табл. 2) и благоприятные изменения липидного спектра крови (табл. 3).

По данным специфического валидизированного опросника качества жизни больных акромегалией (AcroQoI), заполненного пациенткой до начала лечения и на фоне 9-месячного лечения препаратом Соматулин® Аутогель®, наблюда-

Таблица 2. Биохимические маркеры активности акромегалии на фоне медикаментозной терапии: ИФР-1 и СТГ на фоне ОГТТ с 75 г глюкозы

Параметр	Результат на фоне Сандостатина ЛАР	Результат на фоне Соматулина® Аутогель®	Единицы измерения	Норма
ИФР-1	171	169	нг/мл	63–330
СТГ 0'	0,535	0,410	нг/мл	0,01–3,607
СТГ 30'	0,465	0,265	нг/мл	<1
СТГ 60'	0,257	0,087	нг/мл	<1
СТГ 90'	0,342	0,231	нг/мл	<1
СТГ 120'	0,406	0,342	нг/мл	<1

лось повышение суммарно набранных баллов с 82 до 87 соответственно.

Инъекции Соматулина® Аутожель® больной переносились лучше: отсутствовали местные реакции и системные побочные эффекты. Мониторировавшиеся показатели безопасности биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, глюкоза) и состояние желчного пузыря, желчных протоков и печени на фоне терапии Соматулином® Аутожель® были без значимых изменений.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует эффективность препарата Соматулин® Аутожель® в контроле клинических проявлений и биохимических маркеров активности акромегалии при отличной местной и общей переносимости инъекций препарата.

Эффекты лечения Соматулином® Аутожель® изучались как в краткосрочных (до 1 года) [4, 7, 11, 12], так и длительных (до 3 лет) исследованиях в сравнении с Соматулином продленного действия и Сандостатином ЛАР, в которых он показал равнозначную эффективность с препаратами сравнения [4, 24, 26], что в целом также наблюдалось на примере представляемой нами пациентки.

Нормализация уровней СТГ менее 2,5 нг/мл и ИФР-1 при лечении Соматулином продленного действия (микросферы) наблюдалась у 48–49% и 47–59% пациентов, а при лечении Соматулином® Аутожель®

у 56–70% и 45–62% пациентов соответственно, что показало превосходство препарата в виде геля для подкожного введения пролонгированного действия над препаратом в виде микросфер [10].

Назначение Соматулина® Аутожель® 120 мг с интервалом 6 недель основывалось на данных исследования Ronchi C.L. и соавт., показавшего эффективность применения этой дозировки препарата у пациентов с увеличенным интервалом от 6 до 8 недель [24].

У нашей пациентки мы не наблюдали каких-либо изменений размеров микроаденомы гипофиза при проведении МРТ-исследования через 24 месяца от начала лечения, но способность препаратов ланреотида вызывать эффект сжатия опухоли гипофиза заслуживает особого внимания [4, 7]. В исследовании Alexopoulos O. и соавт. у 22 отслеженных пациентов с акромегалией объем аденомы гипофиза на фоне лечения уменьшился по сравнению с исходным на 44% [3].

В литературе описан случай полного исчезновения макроаденомы гипофиза у 61-летней пациентки с акромегалией на фоне лечения Соматулином® Аутожель® 120 мг каждые 4 недели [5]. Целевые значения СТГ и ИФР-1 были достигнуты через 3 месяца терапии, после чего промежутки между инъекциями были увеличены до 8 недель. Объем аденомы гипофиза через 6 месяцев снизился на 90%, через 12 месяцев опухоль не визуализировалась. Примечательно, что после отмены Соматулина® Аутожель® у пациент-

ки еще в течение 24 месяцев наблюдения сохранялась биохимическая ремиссия акромегалии и не было признаков роста опухоли гипофиза.

Положительным свойством, которое отметила наша пациентка, было практически безболезненное введение препарата, что связано с малым объемом инъекции (до 0,4 мл) и подкожным введением. Для введения Соматулина® Аутожель® не требуется предварительной подготовки препарата – это готовая форма. Препарат может вводиться самим пациентом или его родственниками без необходимости посещения медицинских учреждений. Специально проведенное исследование показало, что при введении Соматулина® Аутожель® самостоятельно пациентами и/или их родственниками не отмечается снижения эффективности лечения [8].

По данным большинства исследований, местные реакции встречаются редко (до 7–11%) и включают кратковременные болезненные ощущения, зуд или покраснение в месте инъекции. По сравнению с внутримышечной формой препарата, местные побочные явления встречаются намного реже – 20% против 80% [22, 24].

При оценке профиля безопасности аналогов соматостатина проводится оценка уровня выраженности групповых системных побочных эффектов: функциональные расстройства ЖКТ и состояние сердечно-сосудистой системы. Известно, что ланреотид в форме геля для подкожного введения пролонгированного действия продемонстрировал мень-

Таблица 3. Результаты биохимического анализа крови пациентки Ш. до и после 9-месячного лечения Соматулином® Аутожель®

Параметр	Результат на фоне Сандостатина ЛАР	Результат на фоне Соматулина® Аутожель®	Единицы измерения	Норма
Общий билирубин	4,5	4,0	мкмоль/л	3,4–20,5
Общий холестерин	5,31	4,63	ммоль/л	3,63–6,27
ЛПНП	4,53	3,45	ммоль/л	1,94–4,45
ЛПВП	0,76	1,02	ммоль/л	0,88–2,12
ГГТ	15	18	Ед/мл	<32
АСТ	34	28	Ед/л	<31
АЛТ	25	24	Ед/л	<31
Глюкоза	3,5	4,4	ммоль/л	4,1–5,9

шую способность потенцировать диарею (29%), боли в животе (17%) и тошноту (19%), чем ланреотид в форме микросфер (29, 17 и 9% соответственно). Показано, что выраженность и частота побочных эффектов значительно снижаются по мере увеличения длительности лечения ланреотидом [18]. В нашем клиническом примере пациентка отмечала исчезновение системных побочных эффектов, в сравнении с предыдущей терапией, что сохранялось на протяжении всех 9 месяцев лечения.

Камнеобразование в желчевыводящих путях также является групповым побочным эффектом аналогов соматостатина и на фоне терапии Соматулином® Аутожель® может встречаться у 22–39% [10]. Но у описываемой нами пациентки с практически 7-летним стажем лечения препаратами данной группы признаков патологии желчевыводящих путей выявлено не было.

Дополнительное положительное влияние терапии препаратом на липидный спектр может быть про-

явлением снижения общего сердечно-сосудистого риска на фоне контроля активности акромегалии, но истинность этого предположения может быть подтверждена только в исследованиях с большим количеством пациентов.

Таким образом, Соматулин® Аутожель® является эффективным препаратом для контроля активности клинических и биохимических симптомов акромегалии, обладающим хорошей переносимостью.

Список литературы

1. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. / Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Москва, 2009, 118.
2. Acromegaly – pathology, diagnosis and treatment // Taylor and Francis group, LLC. USA, 2005: 151.
3. Alexopoulou O., Abranis P., Verhelst J. Efficacy and tolerability of deep subcutaneous injections of lanreotide Autogel in acromegalic patients previously treated with octreotide Lar. // ENDO 2003. The Endocrine Society's 85th Annual Meeting June 19–22, Philadelphia.
4. Attanasio R., Lanzi R., Losa M. Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulin-like growth factor 1, and tumor size in Acromegaly: a 1-year prospective multicenter study // Endocrine practice, 2008; 14(7): 846–855.
5. Auriemma R.S., Galdiero M., Grasso L.F., Vitale P., Cozzolino A., Lombardi G., Colao A., Pivonello R. Complete disappearance of a GH-secreting pituitary macroadenoma in a patient with acromegaly: effect of treatment with lanreotide Autogel and consequence of treatment withdrawal // Eur J Endocrinol. 2010; 162(5): 993–9.
6. Bates A., Van't Hoff W., Jones J. Does treatment of acromegaly affect life expectancy // Metabolism, 1995; 44: 1–5.
7. Beckers A. Does Preoperative Somatostatin Analog Treatment Improve Surgical Cure Rates in Acromegaly? A New Look at an Old Question // J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93(8): 2975–2977.
8. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., Atkin S.L., Bouloux P.M., Chapman J., Davis J.R., Howlett T.A., Randeva H.S., Stewart P.M., Viswanath A. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective // Clin Endocrinol (Oxf), 2008; 68(3): 343–9.
9. Brada M., Ashley S., Ford D. et al. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma // Clinical Endocrinology, 2002; 57: 713–717.
10. Caron P. Lanreotide Autogel in acromegaly and neuroendocrine tumors // Therapy 2007; 4 (1): 9–29.
11. Chanson P., Borson-Chazot F., Kuhn J. et al. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly // Clinical Endocrinology 2008; 69: 299–305.
12. Croxtall J., Scott L. Lanreotide Autogel®. A Review of its Use in the Management of Acromegaly // Drugs, 2008; 68(5): 1–13.
13. Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreutzer J. et al. Surgical management of acromegaly // Handbook of acromegaly/ed. J. Wass. Published by Bioscientifica, Brostol, UK, 2001: 41–47.
14. Giustina A., Chanson P., Bronstein M., Klibanski A. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010; 95(7): 3141–3138.
15. Holdaway I., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly // Pituitary 1999; 2(1): 29–41.
16. Lucas T., Astorga R. Efficacy of lanreotide Autogel® administered every 4–8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial // Clinical Endocrinology, 2006; 65: 320–326.
17. Marianne Andersen. The role of lanreotide Autogel® in the treatment of acromegaly // Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2007; 2(4): 433–441.
18. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F., et al. Guidelines for management // J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87(9): 4054–8.
19. Muller A.F., van der Lely A.J. Pharmacological therapy for acromegaly: a critical review // Drugs, 2004; 64 (16): 1817–38.
20. Newman C.B., Melmed S., George A., et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly // J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83: 3034–40.
21. Pascale A. et al. Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly // European Journal of Endocrinology, 2007; 157: 571–577.
22. Powell J.S., Wardlaw S.L., Post K.D., et al. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor-1 to define cure // J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85: 2068–71.
23. Roberts B. New formulation helps nurses treat acromegaly // Practice Nursing 2002; 13(4): 179–181.
24. Ronchi C.L., Boschetti M., Degli Uberti E.C. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel®120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study // Clin Endocrinol (Oxf), 2007; 67 (4): 512–9.
25. Somatuline Depot (lanreotide) injection US prescribing information. Paris: Tercica, 2007.
26. Tolis G., Angelopoulos N.G., Katounda E., et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs // Neuroendocrinology, 2006; 83 (3–4): 249–57.

Впервые опубликовано в журнале «Ожирение и метаболизм», 4/2010, с. 44–47

Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений



Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

В ряду пандемий хронических заболеваний особое место занял сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. Сложная природа СД предполагает дальнейшее погружение в ее изучение и поиск средств своевременного воздействия. Бурное развитие биомедицинской науки уже сейчас делает возможным внедрение фантастических инноваций в способах лечения, методах диагностики и профилактики заболевания.

В ряду пандемий хронических заболеваний особое место занял сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. За три последних года еще 86 млн дополнили ряды больных диабетом. Сегодня это 371 млн больных, а к 2025 году ожидается 552 млн [1]. Данные за 2012 год весьма драматичны: более 50% больных не знают о своем заболевании, умерли 4,8 млн больных СД, затраты достигли 471 млрд долларов США. Диабет не только причиняет боль и страдания миллионам больных, но и ложится тяжелым финансовым бременем на их семьи и на систему здравоохранения государств в целом.

Распространенность СД в Российской Федерации тоже продолжает расти, прежде всего за счет больных СД 2 типа (СД2) (рис. 1). Сегодня, по данным ГосРегистра, мы имеем 325 743 больных СД 1 типа (СД1), в том числе почти

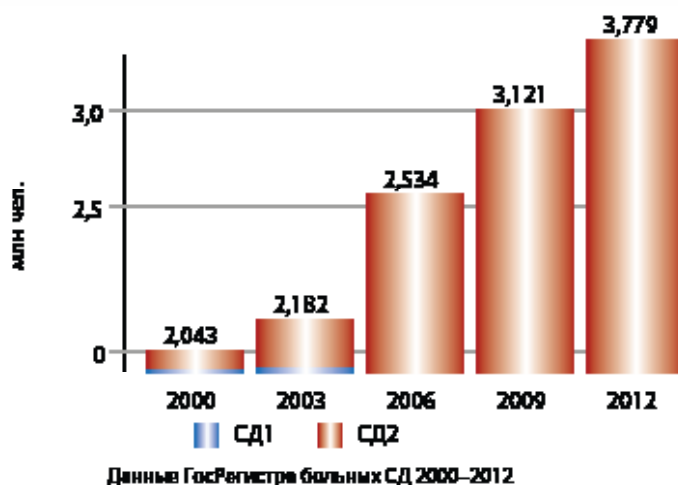


Рисунок 1. Рост численности больных сахарным диабетом в России по обращаемости за период 2000–2012 гг.

20 000 детей и более 9000 подростков (рис. 2). Численность больных СД2 достигла 3 452 954 человека, и среди них 394 детей и 332 подростка [2]! А ведь только недавно это были единичные случаи заболеваемости СД2 в таком юном возрасте. И как не вспомнить мудрые слова Василия Гавриловича Бара-

нова, что деление СД на 1 и 2 тип по возрасту может быть только условно.

Однако фактическая распространенность СД, по данным серьезных исследований, в 3–4 раза выше.

Это показали Национальный проект «Здоровье» и Общерос-



Рисунок 2. Численность больных СД в России по данным ГосРегистра на 01.01.2013 г. по обращаемости

сийский проект «Диабет – узнай вовремя». Эксперты ВОЗ предположительно насчитывают в России порядка 12 млн больных СД и включают нашу страну в число 10 стран мира с их наибольшей численностью. Когда сегодня стоит вопрос о всеобщей диспансеризации, нам надо ориентироваться именно на эти цифры. Необходимо помнить и о том, что у больных СД2, составляющих основную массу, уже при диагностике заболевания в 40% случаев имеются осложнения. Все это требует серьезных кадровых и финансовых ресурсов, нового программного обеспечения для формирования регистра, реального планирования расходов на лекарственные средства.

Каковы же сегодня расходы на лечение 1 больного в России? По данным IDF – 650 долларов США в год. Несмотря на то что это заниженные цифры, мы от-

стаем от США, Японии и стран Западной Европы. Впечатляет опыт Финляндии, где затраты на 1 больного в 2012 году составили почти 5000 долларов США. Это страна с высокой заболеваемостью СД1, требующей энергичных иммуногенетических исследований с большими финансовыми вложениями, направленными на индивидуальную профилактику.

Действительно, 21 век – это время молекулярно-генетического анализа в диагностике СД с последующим персонализированным, индивидуальным подходом в лечении. Стало очевидным, что СД в детском и подростковом возрасте не ограничивается аутоиммунным 1 типом. Все чаще у них удается идентифицировать диабет 2 типа, MODY тип (более 10 подтипов), а также более редкие синдромальные формы диабета. Истинная распространенность «диабета не

1 типа», предположительно, может достигать 10%. Развитие молекулярной биологии в наш век открывает широкие возможности для определения различных симптомокомплексов в нозологически самостоятельные формы. Важность диагностики этих синдромов для детей – грамотная идентификация и лечение составляющих синдрома проявлений, а для родителей – возможность медико-генетической консультации и соответствующих рекомендаций.

Неонатальный СД – редкое гетерогенное заболевание, дебютирующее в первые 6 мес. жизни с выделением двух клинических групп: транзиторный неонатальный СД и перманентный неонатальный СД [3]. Кроме того, определены клинические синдромы, связанные с перманентным неонатальным СД: IPEX синдром (диффузные нарушения аутоиммунитета), митохондриальные заболевания, тяжелая гипоплазия поджелудочной железы, связанная с *IPF1* (*POX1*)-мутацией, гомозиготная мутация глюкокиназы, синдром Уолкотт-Роллисона (сочетающийся с гипопитарной недостаточностью) и др. Для большинства больных с неонатальным СД молекулярная этиология в настоящее время может быть определена. Выявлено более 10 генов, ответственных за разви-

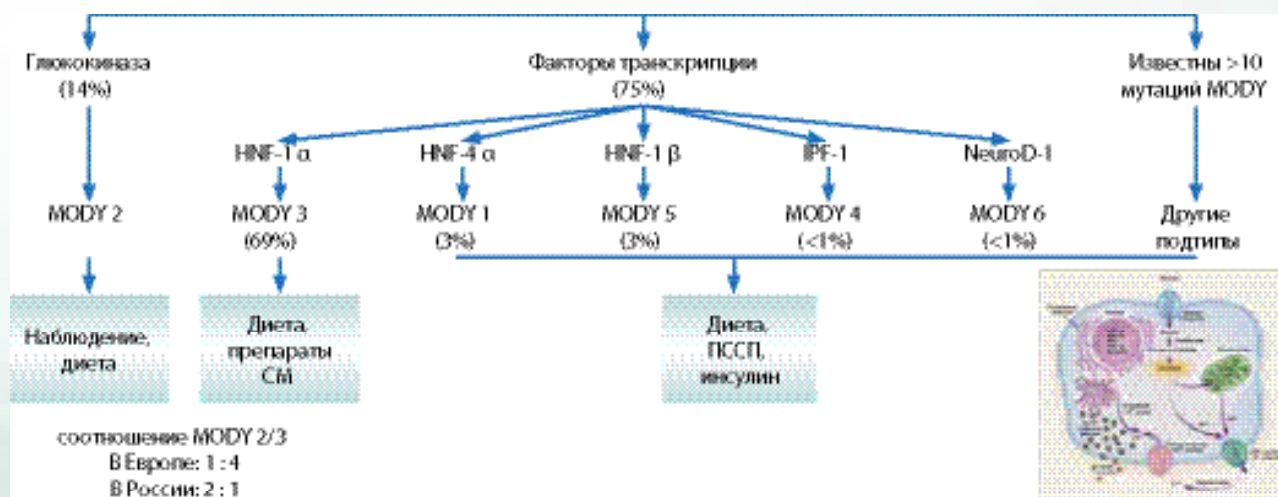


Рисунок 3. Варианты MODY

тие заболевания, из которых наибольшее практическое значение имеют активизирующая мутация в *KCNJ11* и *ABCC8* (рецептор к сульфонилмочевине-1 – SUR1). До 80% детей с неонатальным СД, вызванным мутацией в *KCNJ11*, могут быть переведены с инсулина на сульфонилмочевинные препараты с улучшением гликемического контроля, независимо от длительности заболевания. Вот почему необходимо генетическое тестирование всех детей с манифестацией диабета до 6-месячного возраста. В перспективе реален тот момент, когда дети с нарушениями углеводного обмена будут проходить такой же тотальный скрининг, какой сегодня проходят на адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз. Это и другие перспективы, и другой прогноз!

Вопрос гетерогенности MODY в большей степени был решен с прояснением генетической основы заболевания [4]. Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992 году. К настоящему времени известно более 10 генов, мутации которых приводят к развитию MODY (рис. 3). У 15% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODY-X. Большинство генов кодирует глюкокиназу, катализирующую фосфорилирование глюкозы, 5 факторов транскрипции, инициирующих продукцию белков, необходимых для развития поджелудочной железы. Каждый генотип производит уникальный фенотип.

В странах Европы (Великобритания, Норвегия, Германия) и в ряде азиатских стран до 60% всех случаев MODY составляет MODY-3 (мутация ядерного фактора гепатоцитов HNF-1 α). В России, как в Италии и Франции, наибольшую распространенность имеют мутации в гене глюкокиназы (MODY-2). Обычно у детей с MODY-2 наблюдается хорошая компенсация углевод-

Таблица 1. Изменение парадигмы СД у детей и подростков с внедрением молекулярно-генетического анализа

СД у детей	XX век	XXI век
Тип СД	Всегда 1 тип	Не всегда 1 тип
Патогенез	Аутоиммунная деструкция β -клеток	Не всегда аутоиммунный
Наследование	Полигенное	Может быть моногенное
Течение	Прогрессирующее	Возможна ремиссия
Лечение	Всегда инсулин	Возможно таблетированными препаратами

ного обмена при соблюдении диеты и соответствующем наблюдении. Дети с MODY-3 особенно чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. При других генных мутациях ухудшение функции β -клеток прогрессирует быстрее, что может потребовать лечение инсулином. Сейчас нам необходимо набирать статистику, входить в Еврорегистр, обмениваться данными с учетом нашей высокой этнической разнородности.

Особого внимания заслуживает синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром) – редкий аутосомно-рецессивный синдром, ассоциированный с инсулинзависимым СД, прогрессирующей атрофией зрительного нерва и нейросенсорной тугоухостью, несахарным диабетом, дисфункцией автономной нервной системы, мозжечковой атаксией, атрофией ствола мозга. Развитие синдрома – следствие инактивирующей мутации в гене *WES1*, продуктом экспрессии которого является трансмембранный транспортный белок Wolframin в эндоплазматическом ретикулуме. Белок играет важную роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в клетках поджелудочной железы и лимбической системы, что и определяет симптомокомплекс синдрома. Трудно поверить нам – клиницистам в то, что мутация одного гена ведет к генерализованному

процессу, к поражению ключевых органов и систем. Необходимо намного шире и глубже рассматривать такую вроде бы установленную клиническую картину заболевания. А для этого мы закладываем солидные «площадки» для геномных исследований моногенных заболеваний и, как и во всех странах, создаем биобанки, чтобы потом в дальнейшем вернуться вновь к этим вопросам и подвергнуть анализу на основе новых технологий.

Итак, меняется парадигма СД у детей и подростков с внедрением молекулярно-генетического анализа (табл. 1). Считалось, что у детей СД – всегда 1 тип, патогенез – аутоиммунный, наследование – полигенное, течение – прогрессирующее, лечение – всегда инсулин. А мы с вами перешагнули из 20-го в 21-й век, и оказывается, что диабет может быть неиммунным, может быть моногенным, и возможна ремиссия, и возможно, конечно, лечение таблетированными препаратами. Мы обращаем на это особое внимание, потому что будем создавать в регионах как минимум 7 «площадок» солидных геномных исследований (пока у детей) для идентификации генов, мутации в которых приводят к развитию неиммунных форм СД с разработкой соответствующих специфических методов терапии.

Прогнозирование СД – первый этап разработки профилак-

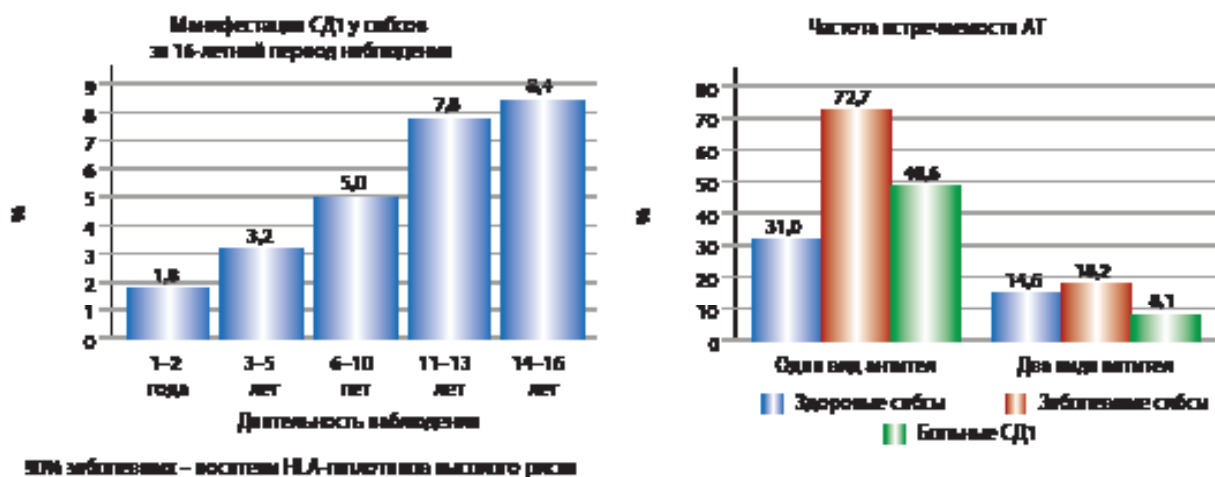


Рисунок 4. Прогнозирование и доклиническая диагностика ранних стадий СД1 (N=223 из 189 семей) в ФГБУ ЭНЦ [5]

тических мероприятий, наиболее эффективных на ранних доклинических стадиях. Большинство случаев СД1 развивается спорадически без отягощенного семейного анамнеза. Риск развития СД1 в популяции составляет 0,2–0,4%. Максимальный риск имеют родственники первой степени родства больных СД1: братья, сестры, дети, родители. В среднем он составляет 5%. Риск заболевания зависит от количества больных и здоровых родственников, возраста манифестации диабета у членов семьи, возраста обследуемого. При наличии предрасполагающих HLA-гаплотипов риск развития СД1 составляет 18–50%. На основе молекулярно-генетических исследований, проведенных в ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ), выделены предрасполагающие и протективные гаплотипы в отношении развития СД1 и рассчитаны относительные риски в зависимости от носительства того или иного гаплотипа в российской популяции. Для диагностики ранней доклинической фазы важно иммунологическое обследование. При появлении положительных аутоантител (ICA, IAA, GAD, IA-2A) риск развития СД1 повышается до 40–70% (рис. 4). При развитии сниженной инсулиновой секреции риск развития заболевания составляет 70–90%

в течение 10-летнего периода наблюдения. Мы много лет наблюдаем «ядерные» семьи и, естественно, можем говорить, что сегодня есть возможности снизить и даже нивелировать риски. Первые 2 года – это всего 1,8%, т.е. ниже, чем риск предсказанный, но по мере взросления риски возрастают. Вот это надо понимать и, конечно, организовать мониторинг таких детей – это настоящая индивидуальная работа с семьей, и тогда можно получить результат – отсрочить и нивелировать риски.

Мы разработали и неоднократно издавали программы прогнозирования рисков развития СД1. Они, конечно, меняются. Мы их критично оцениваем. Когда-то мы были увлечены, но сегодня больше информации, все это оказалось сложнее, чем нам представлялось. Тем не менее, мы продолжаем работать совместно с Институтом иммунологии и Центром генетики. Призываем наших коллег из регионов к совместным исследованиям.

Цели профилактики: предотвратить развитие аутоиммунной реакции против β-клеток у лиц с высоким генетическим риском СД1; замедлить или блокировать уже начавшуюся аутоиммунную реакцию. Первичная профилактика при наличии HLA-рисков – исключение коровьего молока у

детей до 6–8 месяцев, борьба за грудное вскармливание, исключение глютена у детей до 1 года, интраназальный, пероральный инсулин у детей 1,5–7 лет, омега 3 ПНЖК для беременных и детей до 6 месяцев, витамин D для новорожденных.

Вторичная профилактика при наличии аутоантител – ведутся исследования по эффективности применения перорального и интраназального инсулина.

Исследования по третичной профилактике при впервые выявленном СД1 – вакцинация GAD, DiaPer 277, «IBC-VS01»; иммуномодуляторы Анти-CD3, Анти-CD20 (Ритуксимаб), антагонист рецептора IL-1 (Анакинра), ингибитор TNF-α, антимоноклональный глобулин; комбинированная терапия Анти-CD3+назальный/оральный инсулин, Анти-CD3+Эксенатид, Эксенатид+Даклизумаб.

В лабораториях мира идет энергичный поиск. В настоящее время еще не разработаны такие специфические профилактические средства, которые могли бы быть рекомендованы для широкого внедрения в практику. В перспективе – клеточные технологии, тем более, что именно диabetологи первыми ставили вопрос о воссоздании массы β-клеток или поджелудочной железы.

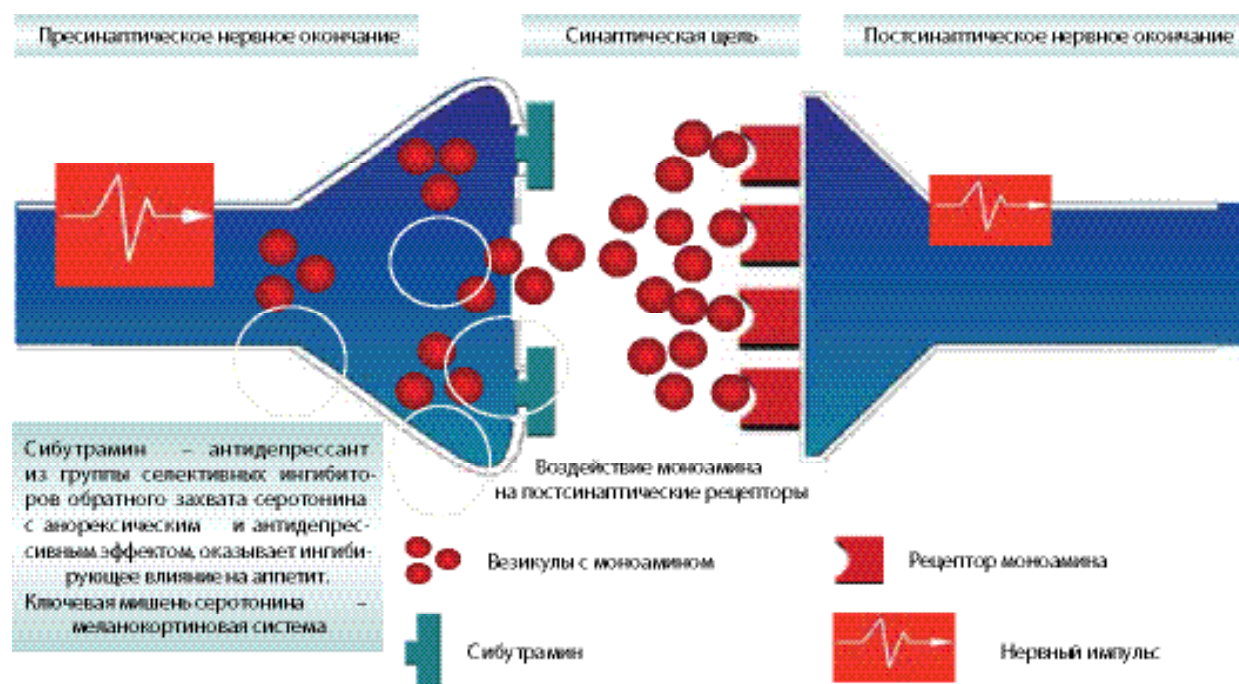


Рисунок 5. Механизм действия сибутрамина

Важнейший вопрос современной диабетологии – прогнозирование риска развития СД2. Генетическая детерминированность подтверждается семейной агрегацией СД2 и исследованиями на гибридных популяциях с очень высокой частотой заболевания. Наиболее оправдан поиск генетических маркеров, определяющих основные патогенетические механизмы развития СД2: инсулинорезистентность и секрецию инсулина. В ФГБУ ЭНЦ совместно с ФГУП «ГосНИИ Генетика» проводился поиск полиморфных маркеров указанных генов-кандидатов и их связи с риском развития СД2. Удалось выявить несколько генов-кандидатов, полиморфизм которых был значимо сцеплен с риском развития заболевания. Согласно полученным данным, предрасполагающим или протективным эффектом обладали гены-кандидаты, регулирующие синтез и секрецию инсулина, а не гены, определяющие инсулинорезистентность.

Генетические или эволюционные факторы могут присутствовать у любого человека, однако реализация этих факторов

в болезнь происходит только при воздействии внешних факторов – калорийного питания, низкой физической активности и др., ведущих к развитию ожирения. Ожирение – прелюдия всех этих метаболических процессов. В мире стремительно растет число людей с избыточным весом. К сожалению, в России тоже число людей с излишней массой тела нарастает. Жировая ткань – удивительная, просто фантастическая ткань, к которой мы как-то небрежно относимся, а без нее невозможна реализация генотипа в фенотип. Сегодня известно, что жировая ткань бывает как минимум трех вариантов: белая, бурая и бежевая. В онтогенезе человека 2 периода, когда закладывается жировая ткань. Это эмбриогенез и пубертат. В другие периоды жизни человека размножение клеток-предшественников не происходит. Накопление жира происходит только путем увеличения размеров жировых клеток. Жировая ткань – это практически неограниченный спектр гормонов, цитокинов и, безусловно, рецепторов. Практически все жизненно важные клеточные

и тканевые факторы, через которые реализуются регуляторные сигналы нервной, эндокринной и иммунной систем, жировая ткань несет в себе. Причины нарушения пищевого поведения – это нарушение функциональных регулирующих систем. Их очень и очень много. Мы должны с вами управлять жировой тканью, а не бороться с ней. Пока у нас есть единственный препарат, модулирующий пищевое поведение – сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (рис. 5). Как сегодня борются с жировой тканью, конечно, это недопустимо – зверски уродуя свой организм, корректируя с помощью скальпеля и «пылесоса» свой фенотип.

Эпидемические масштабы распространенности СД2 требуют колоссальных расходов на лечение, включая осложнения. Это делает проблему профилактики СД2 приоритетной задачей здоровья общества. Проведенные проспективные контролируемые исследования по эффективности изменения образа жизни в профилактике СД2 (DPP, DPS, Da Qing) дали впечатляющие ре-

зультаты. Эффективность и безопасность немедикаментозных способов профилактики СД2 не вызывают сомнений и требуют более широкого внедрения не только в группах высокого риска, но и в рамках популяционных мероприятий. Однако, к сожалению, приходится констатировать, что этот способ профилактики характеризуется крайне низкой степенью приверженности к лечению. Поэтому так важно обучение и поддержание мотивации.

Медикаментозная профилактика СД2 (метформин, глитазоны, ингибиторы альфа-глюкозидазы, орлистат) не может рекомендоваться столь однозначно. Возникают вопросы этичности лечения, возможности маскировки уже существующего диабета, соотношения риска/пользы с учетом побочных эффектов препаратов.

Что же мы с вами сегодня можем предложить нашим пациентам? Потрясающий арсенал лекарственных средств, отражающий развитие мировой диабетологии, поиска новых препаратов от первых инсулинов до аналогов и инкретинов. Когда мы 10 лет назад получили аналоги инсулина, это казалось фантастикой, открывающей новые перспективы проведения интенсифицированной инсулинотерапии. Мы участвовали во 2-й фазе исследований аналогов инсулинов и продолжаем дальнейший поиск в надежде прийти к оптимальным лечебным средствам. Продолжается поиск в направлении сверхкороткого действия после введения инсулина. Но надо взвешенно оценить возможности природной контринсулиновой системы с позиций рисков гипогликемий.

Сейчас идет очень серьезная, фундаментальная работа по разработке интраназального и перорального инсулина. Это героические усилия ученых. Как найти такой транспортер, который бы мог «протащить» в кровь инсулин через альвеолы легких или слизистую и желудочно-кишечного тракта? Это непростая «история». Для всего живого на Земле, и прежде всего высших позвоночных, включая человека, такой способ поступле-

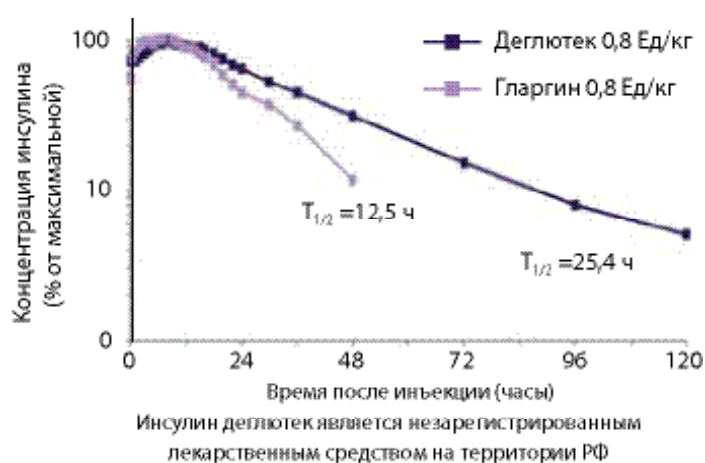


Рисунок 6. Период полужизни ($T_{1/2}$) у аналогов человеческого инсулинов длительного действия

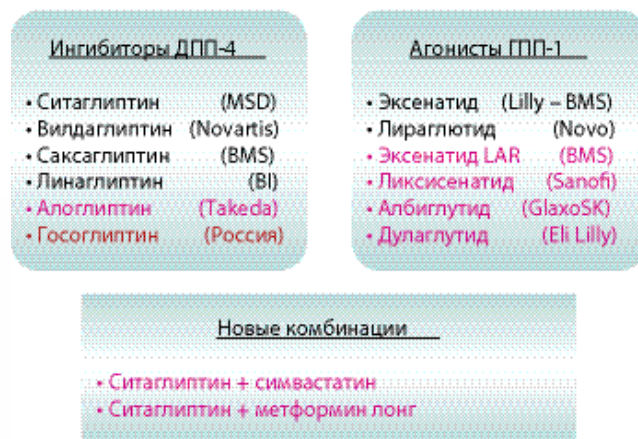


Рисунок 7. Инкретины: сегодня и завтра

ния инсулина исторически, эволюционно Природой не предусмотрен.

Ожидается завершение 3 фазы исследования сверхбыстрого ингаляционного инсулина по технологии *Technosphere®* на основе рекомбинантного человеческого инсулина, который может открыть новые перспективы терапии диабета.

Одновременно продолжаются исследования и инсулинов сверхдлительного и длительного действия, необходимость которых определяется неудовлетворенностью фармакокинетического профиля имеющихся препаратов и стремлением достичь постоянной концентрации ин-

сулина плазмы, аналогичной физиологическому уровню (рис. 6). Но для нас очень важно учесть циркадные ритмы нашего организма и возможность отсроченных гипогликемических состояний.

Поиск оптимального лечения СД2, основанный на изучении принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы, привел к созданию препаратов, основанных на действии инкретинов (гормонов желудочно-кишечного тракта). Популярность этих препаратов растет. Мы имеем впечатляющую линейку средств этой направленности, которая пополняется новыми комбинациями (рис. 7). Это уже не тренд, это уже бренд.



Рисунок 8. Российский консенсус выбора сахароснижающей терапии в дебюте СД2 (2011 г.) [6]

Каково же место инкретинов в лечении СД2? Международные рекомендации предлагают применять их на всех этапах развития болезни, начиная с дебюта болезни как монотерапию, либо в составе комбинированной терапии. Позиции ведущих эндокринологов России, оформленные в Российском консенсусе, также рассматривают инкретины в первом ряду медикаментозной терапии вместе с метформином, секретагогами, глитазонами. Но при этом – максимально индивидуальный подход к терапии на основе изменения образа жизни (рис. 8). Ведь мы лечим больного, а не болезнь по алгоритмам! Вспомним Майкла Бергера с его заявлением о «потере времени на таблетированные препараты» и призывом начинать лечить сразу инсулином. Конечно, это был вызов, чтобы привлечь внимание к запущенным больным с высоким уровнем гликированного гемоглобина, дебютирующим с осложнений. Наша отечественная школа нацеливает врачей на результат с творческим, персонифицированным подходом к каждому конкретному больному.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, – селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозины). Применение этих препаратов связано со снижением массы тела при усилении глюкозурии, влиянием на натрийурез с последующим умеренным

Таблица 2. Индивидуальные целевые значения HbA_{1c} при СД2

Возраст	Молодой	Средний	Пожилым и/или ОПЖ < 5 лет
Нет осложнений Нет риска ГИПО	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Тяжелые осложнения и/или риск ГИПО	<7,0%	<7,5%	<8,0%

снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Представляется сомнительным использование такого механизма с позиций физиологичности и высокого риска побочных эффектов. Это, прежде всего, высокая частота мочевого и генитальной инфекции, крайне опасных для больных диабетом.

Но мы ждем новых достижений в разработке препаратов для лечения СД.

И здесь, конечно, препараты, воздействующие на «бедную» β-клетку: агонисты ГПП-1, активаторы глюкокиназы, агонисты рецепторов G-связанных белков (GPR 40(TAK875) – фазиглифам, GPR 119 – каннабиноидные рецепторы, GPR 120 – рецепторы СЖК.

Препараты, воздействующие на печень, как орган-мишень – антагонисты рецепторов глюкагона, ингибиторы гликоген-фосфоорилазы, агонисты PPARα; желудочно-кишечный тракт – агонисты TGR 5 (рецепторов, активируемых желчными кислотами); жировую ткань – агонисты PPARα/γ; белки сиртуины – активаторы сиртуи-

нов.

Этот перечень свидетельствует об очень сложной природе СД, предполагающей дальнейшее погружение в ее изучение и поиск средств своевременного воздействия.

Нам посчастливилось быть современниками фантастических инноваций в способах доставки инсулина в организм пациента. Современные помпы стали еще более компактными, многофункциональными и удобными; появились помпы без катетеров, помпы с функцией глюкометра, интегрированная система «помпа+монитор гликемии». В помпы последнего поколения заложены возможности самостоятельного реагирования на изменения концентрации глюкозы в крови и др. В обозримом будущем можно ожидать создания носимого индивидуального прибора, полностью выполняющего функцию поджелудочной железы и способного без участия пациента поддерживать идеальный уровень компенсации углеводного обмена.

Несмотря на высокое качество используемых при лечении СД препаратов, разработку но-

вых технологий его лечения, создания эффективной системы диабетологической службы, уровень инвалидизации и смертности больных существенно не снижается вследствие развития тяжелых сосудистых осложнений. Это фактор депопуляции наших пациентов. Гипергликемия запускает целый каскад биохимических преобразований, ведущих к повреждению сосудистой стенки. Поэтому основным принципом профилактики развития и прогрессирования любого сосудистого осложнения СД служит достижение и поддержание гликемии, близкой к нормальным значениям. Но насколько близкой? Согласно консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов, индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина должны учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие тяжелых осложнений, риск развития тяжелых гипогликемий (табл. 2). Это очень важный вопрос, поскольку убедительно доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и смер-

тельные исходы более часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно тяжелыми). И тогда риски интенсивной сахароснижающей терапии, имеющей целью предупредить развитие сосудистых осложнений диабета, могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения длительности заболевания, возраста пациента, наличия уже имеющихся осложнений. Согласно данным наших коллег из США, основанным на большом количестве наблюдений (более 26 000), риск развития первого сердечно-сосудистого осложнения при длительном течении СД2 наименьший при уровне гликированного гемоглобина 7–8%. Представляется, что это наиболее комфортный диапазон, когда минимизированы риски гипосостояний и нет значительных гипергликемий.

Внедрение новых технологий в диагностике и лечении сосудистых осложнений идет очень бурно. И мы здесь не отстаем. Внутрисосудистое УЗИ, «виртуальная гистология», неинвазивная методика оценки немиелинизированных нервных волокон, оптическая когерентная томография, полная визуализация сосудов, гибридные

сосудистые операции, додиализная трансплантация почек с последующей полной реабилитацией пациентов, современные средства воздействия на медиаторы воспаления и фиброза – это только часть наших возможностей. Успех работы во многом будет определяться содружественностью усилий диабетологов, кардиологов, нефрологов, неврологов, офтальмологов и других специалистов.

Сейчас ведется очень много международных программ. Мы подписали и начали большой проект по эпидемиологии СД с нашими коллегами из Франции, скоро стартует проект по моногенным орфанным заболеваниям (Франция, ФРГ). Германская академия наук развивает направления обучения и международного обмена. Планируем создать совместный с Германией новый реабилитационный центр в Подмоскowie и центр клеточных технологий.

Общими усилиями вполне возможно реализовать наш оптимистический девиз «Сахарный диабет – это не болезнь, а особый образ жизни!»

Автор декларирует отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2011;(3):6–11.
3. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета. Сахарный диабет. 2009;(3):10–15.
4. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008;(4):18–23.
5. Дедов И.И., Титович Е.В., Кураева Т.Л., Атаманова Т.М., Зверева Я.С., Прокофьев С.А. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2008;(4):46–49.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 3/2013, с. 4–10

Воздействие на факторы риска – реальный путь профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа



Кононенко И.В., Смирнова О.М.
ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

Настоящая статья посвящена проблеме профилактики сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и необходимости мультифакторного подхода в лечении данной категории больных. Представлены результаты самого масштабного в диабетологии исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) о сочетанном влиянии гипотензивной терапии и интенсивной сахароснижающей терапии на риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД2.

Многочисленные эпидемиологические данные указывают на то, что такие факторы, как уровень гликемии, артериального давления, липидов являются факторами риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД). Анализ результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показал наличие независимой позитивной взаимосвязи между уровнем гликированного гемоглобина HbA_{1c} и сосудистыми осложнениями, включая сердечно-сосудистые [1]. Данные исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) также подтвердили влияние гипергликемии на сердечно-сосудистые события, заболевание почек и показатели смертности [2]. Европейская организация Emerging Risk Factors Collaboration с целью оценки рисков (HRs) заболеваемости и

смертности, связанных с СД, провела анализ 102 проспективных исследований, включавших в общей сложности 698 782 пациента без инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии и инсульта в анамнезе на момент начала наблюдения [3]. Объединенные данные этих исследований в виде отношения шансов представлены в таблице 1.

В наибольшей степени наличие СД повышало риск развития заболеваний почек, инфекционных заболеваний и сосудистых катастроф.

При этом было показано, что взаимосвязь между гликемией натошак и сосудистым риском имеет нелинейную зависимость (U-образную), которая прогрессивно увеличивается при уровне гликемии натошак более 5,59 ммоль/л.

Вместе с тем, данные, полученные в исследовании Finnish observation study, указывают на

то, что влияние гипергликемии на сердечно-сосудистую смертность у больных СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) различно: увеличение на 1% уровня HbA_{1c} у больных СД1 увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности более чем на 50%, в то время, как при СД2 всего лишь на 7,5% [4]. Эти данные указывают на то, что значительное, а может быть и доминирующее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД2 имеют другие факторы риска: артериальная гипертензия и гиперлипидемия.

В связи с этим становятся понятными необходимость и актуальность проведения клинических исследований для оценки влияния тактики интенсивной сахароснижающей терапии, направленной на достижение уровня гликемии, близкого к нормальному, на риск сердечно-сосудистой смертности, различных исходов ССЗ и про-

Таблица 1. Риск развития сердечно-сосудистых событий и заболеваний, связанных с СД

Сердечно-сосудистые события/ заболевания	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Патология почек	3,02	2,39–3,82
Инфекции	2,39	1,95–2,93
Смерть от сосудистых причин	2,32	2,11–2,56
Коронарная смерть	2,31	2,05–2,60
Заболевание печени	2,28	1,90–2,74
Ишемический инсульт	2,27	1,95–2,65
Ишемическая болезнь сердца	2,00	1,83–2,19
Умственные расстройства	1,64	1,45–1,92
Геморрагический инсульт	1,56	1,19–1,61
Смерть от онкологической патологии	1,25	1,19–1,3

грессирование микрососудистых осложнений.

Результаты исследования UKPDS доказали неоспоримую пользу интенсивного контроля гликемии в отношении уменьшения количества микрососудистых осложнений СД – ретинопатии и нефропатии при длительном периоде наблюдения (12 лет). Необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании участвовали пациенты с впервые выявленным СД2, практически не имевшие осложнений диабета.

Анализ взаимосвязи степени компенсации углеводного обмена с развитием и прогрессированием макрососудистых осложнений по-прежнему остается актуальной задачей. Известные сегодня результаты носят противоречивый характер. Результаты проведенного мета-анализа, включавшего в себя данные 13 рандомизированных контролируемых исследований, позволили авторам прийти к заключению, что интенсивная терапия не оказывала влияние на уровень общей смертности, смертности от ССЗ, однако ассоциировалась с уменьшением риска нефатального ИМ (0,85; 0,74–0,96, $p < 0,001$) и микроальбуминурии (0,90; 0,85–0,96, $p < 0,001$). При этом на фоне интенсивной терапии, более чем в 2 раза увеличивался риск тяжелой гипогликемии (2,33; 1,62–3,36, $p < 0,001$) [5].

В связи с этим представляют особый интерес результаты возможно самого масштабного в диабетологии исследования ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation [6].

Целью исследования ADVANCE было: изучить эффективность режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ), а также эффективность антигипертензивной терапии с помощью современной комбинации индапамид + периндоприл (Нолипрел А) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2.

Учитывая, что помимо гипергликемии артериальная гипертензия также является значимым фактором риска развития ССЗ, в исследовании были поставлены три основных вопроса.

- Какие преимущества могут быть получены в результате жесткого контроля (более выраженного снижения) АД у пациентов с СД2, включая нормотензивных?
- Какие преимущества могут быть получены в результате более интенсивного гликемического контроля ($HbA_{1c} < 6,5\%$) в сравнении со стандартным?

- Какие преимущества могут быть получены в результате комбинации первых двух?

Всего было рандомизировано 11 140 пациентов с СД2. Медиана периода наблюдения составила 5,0 лет. Необходимо подчеркнуть, что в исследование были включены больные СД2 с длительным анамнезом заболевания, при этом 32% как в группе стандартной терапии, так и в группе интенсивного контроля уже имели макрососудистые заболевания. Пероральные сахароснижающие препараты принимали 91% пациентов уже на исходном этапе исследования. Учитывая все это, становятся понятными трудность и актуальность поставленной задачи.

Группы интенсивного и стандартного контроля гликемии были сопоставимы по базовым клинико-демографическим характеристикам: средний возраст составил 66 ± 6 лет, женщин было 42%, средняя длительность СД составила $7,9 \pm 6,3$ и $8,0 \pm 6,4$ лет соответственно; макрососудистые заболевания в анамнезе были зарегистрированы у 32% в обеих группах, микрососудистые осложнения – у 10%. Исходный средний уровень HbA_{1c} был практически одинаковым: $7,48 \pm 1,65$ и $7,48 \pm 1,63\%$ соответственно.

По окончании исследования оценивались первичные и вторичные конечные точки. К первичным конечным точкам были отнесены

комбинации микро- и макрососудистых осложнений. Из макрососудистых осложнений учитывали: нефатальный инсульт, нефатальный ИМ или смерть по причине сердечно-сосудистого осложнения (включая внезапную смерть); из микрососудистых – впервые возникшую или прогрессирующую нефропатию, диабетическое поражение глаз. При оценке вновь развившейся или прогрессирующей нефропатии оценивали развитие макроальбуминурии (>300 мкг/мг) – соотношение альбумин-креатинин [$33,9$ мг/ммоль], удвоение креатинина плазмы, возникновение необходимости заместительной почечной терапии или смерть по причине патологии почек [7].

О прогрессировании ретинопатии судили по развитию пролиферативной ретинопатии, макулярного отека, слепоты по причине диабета или проведению ретиальной фотокоагуляции.

Исследование ADVANCE изначально было разработано таким образом, чтобы обеспечить статистическую мощность не менее 90% для обнаружения снижения относительных рисков основных макрососудистых и микрососудистых событий на 16%. Однако в середине периода наблюдения (приблизительно через 3 года) стало очевидным, что общая частота регистрируемых событий значительно меньше, чем ожидалось. С целью повышения статистической мощности для достоверного выявления эффектов лечения ввели объединенный анализ основных первичных точек, а также продлили период наблюдения в антигипертензивной ветви исследования на 12 месяцев, а в сахароснижающей – на 18 месяцев.

В исследовании ADVANCE для интенсивного контроля уровня глюкозы использовался гликлазид МВ (модифицированного высвобождения), который после титрации до максимальной дозы (120 мг/сут.) комбинировали с другими препаратами, по усмотрению врача для достижения целевых значений HbA_{1c} – $6,5\%$ и ниже. Ин-

тенсивная стратегия лечения также предполагала более частые визиты к врачу, мотивацию больного на изменение образа жизни и обязательное проведение самоконтроля гликемии.

На момент завершения исследования 74% пациентов принимали Диабетон МВ в комбинации с метформином, 19% – с глитазоном и 40% – с инсулином.

Стандартный контроль гликемии подразумевал достижение целевого уровня HbA_{1c} в соответствии с местными рекомендациями по лечению СД.

Важной особенностью исследования ADVANCE являлся постепенный темп снижения показателей гликемии. Снижение HbA_{1c} в группе интенсивного контроля составило лишь $0,5\%$ в первые 6 месяцев лечения и достигло целевого уровня $6,5\%$ только через 36 месяцев исследования.

Стратегия лечения в группе интенсивного контроля гликемии привела к достижению следующих результатов. Отмечалось достоверное снижение:

- основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p=0,013$);
- микрососудистых осложнений на 14% ($p=0,01$);
- уровня микроальбуминурии на 9% ($p=0,018$);
- уровня макроальбуминурии на 30% ($p<0,001$);
- развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования на 21% ($p=0,006$).

В исследовании ADVANCE эффект замедления прогрессирования нефропатии был обнаружен у пациентов как с высоким, так и низким уровнем систолического АД. В группе интенсивного контроля при применении Диабетона МВ впервые была продемонстрирована регрессия альбуминурии и даже ее нормализация.

Главным фактором, внесшим существенный вклад в снижение на 10% относительного риска комбинированной конечной точки в группе интенсивного контроля, являлось снижение на 21% отно-

сительного риска возникновения и прогрессирования нефропатии. Что касается общей частоты макрососудистых событий, то в исследовании ADVANCE было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности на 12% , которое не достигало порога статистической значимости. Однако благоприятные эффекты интенсивного гликемического контроля на риск основных макрососудистых событий не могут быть полностью исключены. По результатам обсервационных исследований, характеризующих зависимость между уровнем HbA_{1c} и риском сердечно-сосудистых событий, а также по данным мета-анализа рандомизированных исследований [8, 9], следовало бы ожидать, что уменьшение уровня HbA_{1c} на $0,7\%$ приведет к снижению частоты макрососудистых событий приблизительно на одну шестую. Недостаточная статистическая мощность исследования ADVANCE не позволила с достоверностью подтвердить наличие такого эффекта. В данном исследовании ежегодная частота макрососудистых событий была меньше ($2,2\%$), чем ожидалось на основании анализа проведенных ранее исследований ($3,0\%$) [10, 11], что, вероятно, связано с более широким применением статинов, гипотензивных и антитромбоцитарных средств.

В исследовании ADVANCE было показано, что взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и риском макрососудистых и микрососудистых событий, а также общей смертности носит нелинейный характер. Были установлены так называемые пороговые значения гликированного гемоглобина: так, ниже уровня $7,0\%$ риск макрососудистых событий и смертности не изменялся, а ниже уровня $6,5\%$ – не наблюдалось достоверно значимого изменения риска микрососудистых осложнений.

Однако выше этих значений риск сосудистых осложнений увеличивался значительно: каждый 1% повышения уровня HbA_{1c} ассоциировался с увеличением риска макрососудистых событий на 38% ,

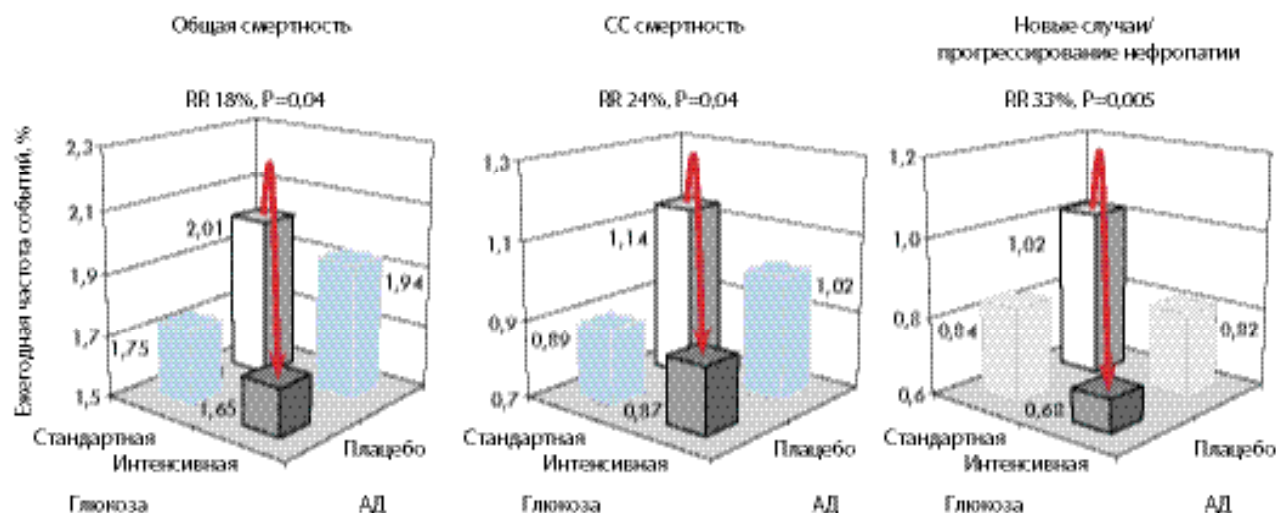


Рисунок 1. Сочетанный эффект снижения АД и гликемии в исследовании ADVANCE [14]

микрососудистых – на 40%, смертности – на 38% (во всех случаях $p < 0,0001$) [12].

Результаты сахароснижающей и гипотензивной ветвей исследования ADVANCE анализировались как независимо друг от друга, так и одновременно [13, 14]. Изначально пациенты были рандомизированы в соответствии с дизайном исследования на следующие группы: с постоянным приемом комбинации периндоприл/индапамид или плацебо и независимо от этого в группы стандартной и интенсивной сахароснижающей терапии. Всего было сформировано 4 группы, не отличающиеся по основным клинико-демографическим характеристикам.

В среднем через 4,3 года наблюдения в группе больных, получавших интенсивную гипогликемизирующую и гипотензивную терапию, средний уровень систолического АД был ниже на $7,1 \pm 0,3$ мм рт. ст. и диастолического на $2,9 \pm 0,2$ мм рт. ст. по сравнению с группой больных, получавших плацебо и стандартную сахароснижающую терапию ($p < 0,001$). Различия по уровню HbA_{1c} в этих группах составило $0,61 \pm 0,02\%$ ($p < 0,001$).

Результаты наблюдения показали, что в отношении влияния на конечные клинические точки исследования не наблюдалось взаимодействия между данными терапевтическими эффектами, что указывало на их независимость

друг от друга. Однако оба проводимых вмешательства дополняли друг друга, причем данный аддитивный эффект в наибольшей степени был выражен в снижении риска прогрессирования нефропатии и в отношении показателя смертности от любых причин (рис. 1).

Всего за весь период наблюдения у 1799 пациентов были зарегистрированы основные макро- и микрососудистые события: 431 (15,5%) в группе, получавшей сочетанную терапию, и 498 (17,9%) в группе, получавшей плацебо и стандартную сахароснижающую терапию. Общий относительный риск макро- и основных микрососудистых событий в первой группе был ниже на 15% (95% ДИ 3–25%, $p = 0,02$), микрососудистых событий – на 19% (95% ДИ 3–32%, $p = 0,02$), и для макрососудистых событий изменения были статистически не значимы.

Анализ комбинированного влияния интенсивного контроля гликемии и гипотензивной терапии на макро- и микрососудистые осложнения показал неоспоримую эффективность и необходимость многофакторного подхода в профилактике осложнений СД. При сравнении результатов (конечных точек) в группе больных с интенсивной тактикой снижения гликемии и получавших фиксированную комбинированную гипотензивную терапию (периндоприл/индапамид) с группой больных, получав-

ших стандартную сахароснижающую терапию и плацебо, было установлено:

- снижение относительного риска развития всех случаев нефропатии на 28% ($p < 0,0001$, 95% ДИ 19–35%);
- уменьшение относительного риска развития новых случаев или прогрессирования нефропатии на 33% (12–50%, $p = 0,005$);
- уменьшение относительного риска появления новых случаев макроальбуминурии на 54% (35–68%, $p < 0,0001$);
- снижение относительного риска появления новых случаев микроальбуминурии на 25% (16–33%, $p < 0,0001$);
- снижение относительного риска смерти от любой причины на 18% (1–32%, $p = 0,04$).

Таким образом, было показано, что воздействие на два фактора риска ССЗ привело к более значимым эффектам, причем наблюдаемым уже через 5 лет от начала терапии. Эффективность многофакторного подхода в предотвращении прогрессирования сосудистых осложнений СД была продемонстрирована и ранее в исследовании UKPDS и STENO-2, однако исследование ADVANCE явилось самым масштабным, и наблюдаемые эффекты отмечались уже через 5 лет наблюдения. На основании прямого сравнения, через 6 лет наблюдения в исследовании UKPDS все еще не было

статистически значимых различий по риску развития как микро-, так и макроальбуминурии, в то время как исследование ADVANCE к этому времени уже подтвердило статистически значимое снижение риска как микро-, так и макроальбуминурии.

Чтобы понять важность полученных результатов исследования ADVANCE, необходимо вспомнить, что:

- альбуминурия – это доказанный предиктор смерти от любой причины, особенно от ССЗ;
- сахарный диабет – это ведущая причина терминальной почечной недостаточности. Распространенность почечной недостаточности составляет 6 на 1000 человек в год, из них: 1/3 – умирают, 2/3 – нуждаются в диализе и 50% умирают в течение 3 лет.

Одной из ветвей ADVANCE было исследование AD-REM Project, целью которого являлась оценка эффективности гипотензивной терапии и интенсивного контроля гликемии на возникновение и прогрессирование ретинопатии. В исследовании наблюдалась четкая позитивная тенденция к снижению новых случаев и прогрессирования ретинопатии, однако не достигшая статистической достоверности: в части интенсивного контроля АД – на 22%, в части интенсивного снижения гликемии – на 15%.

В 2014 г. ожидаются первые результаты исследования ADVANCE ON, которое предназначено для оценки влияния интенсивного контроля гликемии на основные сосудистые исходы в течение более длительного периода наблюдения.

Больные СД имеют высокий риск сердечно-сосудистой патологии. Во многих странах разработана и используется система оценки сердечно-сосудистых рисков для выявления пациентов с высоким риском ССЗ. СД сам по себе рассматривается в качестве значимого фактора риска ССЗ. Результаты

многих исследований показали, что по влиянию на дальнейший прогноз жизни пациента СД может быть приравнен к перенесенному ранее ИМ.

Существующие системы оценки рисков развития ССЗ разработаны как для больных СД, так и для общей популяции. Однако для больных СД их значительно меньше. Несмотря на убедительные положительные данные, полученные при использовании мультифакторного подхода в лечении больных СД (помимо компенсации углеводного обмена, проводилась гиполипидемическая и гипотензивная терапия), многие страны используют нормированный подход к назначению терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска. Национальные руководства предполагают, что для каждого пациента должен быть рассчитан индивидуальный сердечно-сосудистый риск, и лечение по стандартам страховой медицины будет проводиться пациентам с высоким абсолютным риском ССЗ.

Системы оценки рисков ССЗ были разработаны в результате анализа крупных популяционных исследований. Всего с этой целью было проведено 17 исследований (15 в США и Европе, 2 в Китае). Численность анализируемой когорты составляла от 1500 до 205 178 человек, продолжительность от 4,7 до 25 лет. Среди больных СД было проведено 8 исследований. Большинство систем оценки рисков включало такие классические факторы, как возраст, пол, курение, артериальное давление и уровень холестерина.

Для больных СД были выделены следующие факторы риска ССЗ: возраст на момент диагностики СД, длительность СД, показатели компенсации СД (гликированный гемоглобин и уровень гликемии натощак).

Дизайн и результаты исследования ADVANCE позволили разработать современную модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Была предложена модель для оценки 4-летнего риска ССЗ у

7168 участников, не имевших ранее ССР [14]. По мнению авторов, представленная модель может использоваться для количественной оценки рисков ССЗ и определять интенсивность лечения пациентов с диабетом. Возраст на момент постановки диагноза, длительность диабета, пол, пульсовое артериальное давление, наличие гипотензивной терапии, мерцательная аритмия, ретинопатия, уровень HbA_{1c}, соотношение альбумина/креатинина в моче и холестерин ЛПВП в исходном состоянии были выявлены в качестве значимых предикторов сердечно-сосудистых событий.

Абсолютно очевидно, что воздействие на модифицируемые факторы позволяет снизить риск развития ССЗ.

Данные исследования ADVANCE доказывают эффективность интенсивной стратегии сахароснижающей терапии с применением гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ) в профилактике микро- и макрососудистых осложнений, что наиболее выражено при мультифакторной тактике лечения.

Успех интенсивной сахароснижающей терапии, основанной на применении гликлазида МВ, в определенной степени связан с особыми уникальными характеристиками препарата: доказанными антиоксидантными свойствами, отсутствием влияния на апоптоз бета-клеток, отсутствием влияния препарата на механизмы ишемического preconditionирования (селективность по отношению к бета-клетке), низким риском развития гипогликемий (безопасность).

Результаты исследования ADVANCE послужили основанием для вынесения решения Минздравсоцразвития России о внесении дополнительных показаний к применению Диабетона МВ. Было внесено дополнение №4 в инструкцию к препарату от 14.02.2011 г., согласно которому этот препарат рекомендуется в качестве средства профилактики осложнений СД, для снижения риска макрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и

макрососудистых (ИМ, инсульт) осложнений у пациентов СД2 путем интенсивного контроля гликемии.

Согласно последним рекомендациям IDF, EASD/ADA, препараты сульфонилмочевины рекомендованы в качестве альтернативных препаратов при непереносимости или

неэффективности монотерапии метформином и на сегодняшний день наряду с метформином являются лидирующим классом сахароснижающих препаратов. Данный класс препаратов неоднороден. Уникальные свойства Диабетона МВ, убедительная доказательная база, примером которой является

исследование ADVANCE, указывают на несомненные его преимущества и должны быть приняты во внимание при выборе лечения больных СД2.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observation study. *BMJ*. 2000 Aug 12; 321(7258):405–412.
2. Gerstein H.C., Pogue J., Mann J.F., Lonn E., Dagenais G.R., McQueen M., Yusuf S.; HOPE investigators. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia*. 2005 Sep; 48(9):1749–1755. Epub 2005 Jul 30.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26; 375(9733):2215–2222.
4. Juutilainen A., Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care*. 2008 Apr; 31(4):714–719. Epub 2007 Dec 14.
5. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26; 343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Zeeuw D., Joshi R., Travert F. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12; 358(24):2560–2572. Epub 2008 Jun 6.
7. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001 Sep; 44(9):1118–1120.
8. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F.L., Powe N.R., Golden S.H. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21; 141(6):421–431.
9. Stettler C., Allemann S., Juni P., Cull C.A., Holman R.R., Egger M., Krahenbuhl S., Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jul; 152(1):27–38.
10. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131):854–865.
11. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet*. 2000 Jan 22; 355(9200):253–259.
12. Zoungas S., Chalmers J., Ninomiya T., Li Q., Cooper M.E., Colagiuri S., Fulcher G., de Zeeuw D., Harrap S., Hamet P., Heller S., MacMahon S., Marre M., Poulter N., Travert F., Patel A., Neal B., Woodward M.; ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012 Mar; 55(3):636–643. Epub 2011 Dec 21.
13. Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan; 14 Suppl 1:20–9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01509.x.
14. Zoungas S., de Zeeuw D., Ninomiya T., Grobbee D., Hamet P., Heller S., MacMahon S., Marre M., Neal B., Patel A., Woodward M., Chalmers J.; ADVANCE Collaborative Group, Cass A., Glasziou P., Harrap S., Lisheng L., Mancia G., Pillai A., Poulter N., Perkovic V., Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macro-vascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32(11):2068–2074. Epub 2009 Aug 3.
15. Kengne A.P., Patel A., Marre M., Travert F., Lievre M., Zoungas S., Chalmers J., Colagiuri S., Grobbee D.E., Hamet P., Heller S., Neal B., Woodward M.; ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun; 18(3):393–398. Epub 2011 Feb 28.

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 2012 (4):103–108

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешённые проблемы



Стаценко М.Е., Туркина С.В.

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, г. Волгоград

Хорошо известно, что АКН является неблагоприятным прогностическим фактором при СД, увеличивающим показатель смертности пациентов. Возможно, АКН негативно влияет на течение СД даже в большей степени, чем часто обсуждаемые факторы риска сердечно-сосудистых событий. Это может быть связано с вегетативным дисбалансом регуляции кардиальных функций симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. В настоящем обзоре представлены данные эпидемиологии, патофизиологии, клинической картины и диагностика АКН при СД 2 типа, приводятся современные подходы к профилактике и лечению АКН.

АКН – автономная кардиальная нейропатия, СД – сахарный диабет, ДК – диабетическая кардиомиопатия, АГ – артериальная гипертензия, ВСР – вариабельность сердечного ритма, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, МИБГ – метайодбензилгуанидин.

Появление эффективных методов лечения СД 2 типа привело к увеличению продолжительности жизни пациентов. Сегодня она составляет около 65 лет, лишь на 5–7 лет уступая среднестатистическому показателю для общей популяции [2]. Потому всё большее значение приобретают вопросы профилактики и лечения поздних осложнений СД 2 типа, в первую очередь макрососудистых, частота встречаемости которых очень велика. Поражение сердца у больных СД 2 типа проявляется, прежде всего, АГ, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью [9, 14]. Однако часто присутствует и ДК.

Термин «диабетическая кардиомиопатия» был предложен S. Rubier в 1972 г. [23] и подразумевает развитие систолической и диастолической сердечной недостаточности без наличия АГ, коронарной, клапанной или врожденной патологии. ДК является патологией сердечной мышцы, проявляющейся широким спектром биохимических и структурных нарушений, опосредованных инсулинорезистентностью, гипергликемией, нарушением обмена свободных жирных кислот и увеличением числа свободных радикалов [6, 16]. Кроме того, у 16,6–20% больных СД 2 типа присутствует диабетическая АКН [34], частота встречаемости ко-

торой увеличивается с возрастом (до 44% в возрасте 40–70 лет), длительностью заболевания (до 65%) [30]. Кардиоваскулярная нейропатия является наиболее частым вариантом автономной дисфункции у больных СД 2 типа, с одной стороны, а с другой, наиболее прогностически неблагоприятным. Проведённые эпидемиологические исследования продемонстрировали, что наличие АКН значимо ассоциируется с высокой ожидаемой кардиальной смертностью (56% в течение 5 лет с момента появления первых клинических симптомов нарушения автономной иннервации), причинами чего служит внезапная остановка сердца, аритмии, апноэ во

сне, 5-кратным увеличением риска общей смерти в ближайшие 5 лет [18, 20, 30, 34]. Кроме того, отмечена достоверная корреляция с частотой безболевой ишемии миокарда (38% vs 5% у больных СД без АКН) [17, 29, 33], патологии коронарных сосудов, смертности после перенесённого инфаркта миокарда, ишемическим инсультом, высоким риском интра- и периоперационных осложнений [32], присутствием диабетической нефропатии и ретинопатии [5], формированием как систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка [11]. Отмечено, что именно наличие симпатической дисфункции способствует формированию диастолической дисфункции у больных СД 1 и 2 типов даже в отсутствие АГ и коронарной болезни сердца [21, 24].

Классификация и диагностика АКН

Частота встречаемости АКН у больных СД 2 типа высока. По данным мультицентрового исследования, проведённого D. Ziegler и соавт. [1993], у 22% пациентов диагностируются явные клинические проявления этого осложнения, у 12% – проводимые тесты показывают пограничные

значения [34]. К факторам риска развития АКН относят большую длительность заболевания, отсутствие стойкой компенсации нарушений углеводного обмена, периферическую полинейропатию, ретинопатию, микроальбуминурию или диабетическую нефропатию, почечную недостаточность, АГ, курение, высокий рост, высокий индекс массы тела [8, 19, 26, 28, 30].

Патогенез АКН (как и диабетической нейропатии в целом) сложен и, как все поздние осложнения СД, является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических, средовых факторов [10] (рис. 1).

Несмотря на высокую распространённость и столь серьёзный прогноз, о кардиоваскулярных нарушениях при АКН практические врачи знают достаточно мало. По данным эпидемиологического исследования А.Л. Вёрткина, О.Н. Ткачёвой, распространённость АКН у стационарных больных с СД 1 и 2 типов в г. Москве составила 47,6%: на субклинической стадии 28%, а на клинической стадии – 19,6%. При этом АКН была указана в диагнозе лишь у 2,7% от общего числа пациентов с этим осложнением СД [3]. Таким образом, в боль-

шинстве случаев АКН не диагностируется. Между тем ранняя диагностика этого осложнения необходима не только в связи с тяжёлым прогнозом. Показано, что лечение АКН наиболее эффективно на ранних стадиях, пока сохранена функциональная активность нервных волокон. Поэтому знание ранних клинических признаков АКН, а также её активное выявление с помощью простейших методов диагностики является важным моментом в обследовании каждого больного СД [31].

Современная классификация АКН [4], принятая на конференции в Сан-Антонио в 1988 г., посвящённой вопросам диагностики диабетической нейропатии, предполагает деление стадий диабетической нейропатии на субклиническую и клиническую. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA), к клиническим проявлениям АКН относят тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, интраоперационную лабильность



Рисунок 1. Патогенез диабетической нейропатии (по А.А.Ф. Слма, К. Sugimoto, 1999, адаптировано В.Н. Кравчун, 2008)

кардиоваскулярных параметров, безболевого ишемии миокарда [8]. Р. Kempler (2003), помимо этого, выделяет аритмии, инфаркт миокарда, АГ, сосудистую гиперчувствительность к катехоламинам, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъём сегмента ST), кардиореспираторную остановку, дисфункцию левого желудочка, отёчный синдром, внезапную смерть [18]. По мнению ADA, основными и признаками АКН является тахикардия покоя >100 /мин, что проявляется отсутствием изменений частоты сердечных сокращений в ответ на нагрузки, а также появление ортостатической реакции – снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. при вставании [8].

Снижение ВСР – самый ранний симптом, который определяется на субклинической стадии и чётко выявляется во время глубокого дыхания. Развитие тахикардии покоя связывают с поражением, в первую очередь, блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. По мере прогрессирования автономной нейропатии угнетается активность и симпатического отдела, что сопровождается уменьшением или исчезновением тахикардии; она в этом случае отсутствует и в ответ на стрессовые ситуации, а также не изменяется в процессе тестов по оценке функционального состояния сердца. Последующие симптомы, такие как непереносимость физических нагрузок, ортостатическая гипотензия и нарастающее ограничение ВСР, представляют собой признаки прогрессирующего нарушения автономного баланса.

Еще в начале 80-х гг. D. Ewing и соавт. предложили пять простых «прикроватных» кардиоваскулярных тестов [12], которые в дальнейшем были дополнены количественными методами, и, пре-

Таблица. Диагностика автономной кардиальной нейропатии. Нормативные показатели кардиоваскулярных проб [3, 18] ($M \pm m$)

Проба	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
Kr-r (дыхательная проба)	$\geq 1,21$ или ≥ 15 уд./мин	1,11–1,20 или 11–14 уд./мин	$\leq 1,10$ или ≤ 10 уд./мин
K30:15	$\geq 1,04$	1,01–1,03	$\leq 1,00$
КВальсальва	$\geq 1,21$	1,11–1,20	$\leq 1,10$
Ортостатическая проба (снижение)	≤ 10	11–29	≥ 30
Проба с изометрической нагрузкой (повышение)	≥ 16	11–15	≤ 10

жде всего, показателями оценки ВСР (временными, частотными), а также визуализационными методами. В настоящее время рекомендуется использовать пять кардиоваскулярных тестов (КВТ-тесты), оценивающих состояние парасимпатической и симпатической иннервации сердца.

Для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца применяются три ЧСС-теста: 1-й ЧСС-тест – отношение максимально удлиненного кардиоинтервала RR во время выдоха к максимально укороченному интервалу RR во время вдоха (Kr-r) (дыхательная проба); 2-й ЧСС-тест – реакция ЧСС на вставание (ЧСС-ортопроба) – изменение частоты сердечных сокращений при вставании из положения лёжа (соотношение 30:15) (K30:15); 3-й ЧСС-тест – изменение ЧСС при проведении пробы Вальсальвы (коэффициент Вальсальвы – отношение удлиненного интервала RR в первые 20 с. после пробы к укороченному RR во время пробы) (КВальсальва).

АД-тесты применяются с целью оценки состояния симпатического эфферентного пути: 1-й АД-тест – тест Шелонга (АД-ортопроба) изменение систолического АД, связанного с переходом в вертикальное положение; 2-й АД-тест – изменение АД на изометрическую нагрузку (изменение диастолического АД на

длительное рукопожатие, АД-тест с динамометром). Критерии оценки основных клинических тестов представлены в таблице.

В 2005 г. ADA в своих рекомендациях [8] отметила целесообразность использования следующих методов диагностики АКН: измерение ЧСС в покое; оценка сердечного ритма при глубоком дыхании; оценка изменения ЧСС при вставании; измерение сердечного ритма в пробе Вальсальвы; изменение систолического АД при принятии ортостатического положения; реакция со стороны диастолического АД на изометрическую нагрузку; оценка QT интервала; спектральный анализ ВСР, исследование нейроваскулярного потока.

Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2011) в качестве основных методов диагностики АКН предлагают использовать ортостатическую пробу (снижение АД >30 мм рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное), отсутствие ускорения ЧСС на вдохе и его урежение на выдохе более чем на 10 уд./мин, пробу Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании) более 10 уд./мин [1]. Дополнительные методы включают суточное мониторирование АД (отсутствие ночного снижения), холтеровское мониторирование ЭКГ (разница

между максимальной и минимальной ЧСС в течение суток <14 уд./мин), ЭКГ в пробе Вальсальвы (отношение максимального RR к минимальному $RR < 1,2$) [1].

Вопросы классификации АКН окончательно не решены. В 1988 г. в Сан-Антонио на конференции по диабетической нейропатии предложено выделить 3 стадии кардиальной нейропатии: 1-я – стадия ранних проявлений, характеризующаяся изменением реакции сердечного ритма на глубокое дыхание; 2-я – кардиальная нейропатия средней тяжести – изменения, выявленные в тесте Вальсальвы; 3-я – тяжёлая кардиальная нейропатия – наличие постуральной гипотензии [4]. D.J. Ewing и соавт. (1985) предлагают оценивать тяжесть АКН по следующим критериям:

- АКН отсутствует, если результаты всех 5 клинических тестов отрицательные или результаты одного теста пограничные;
- начальная АКН: результаты одного из 3 ЧСС-тестов положительные или результаты двух тестов пограничные;
- несомненное поражение: результаты 2 или более ЧСС-тестов положительные;
- грубое поражение: положительные результаты двух или более ЧСС-тестов плюс положительные результаты одного или двух АД-тестов, или пограничные результаты обоих АД-тестов;
- атипичный вариант: любая другая комбинация положительных результатов тестов [13].

В последнем консенсусе Американской ассоциации эндокринологов 2010 г. подчёркивается, что вопросы диагностики и оценки степени тяжести АКН продолжают обсуждаться [27]. Так, по мнению экспертов, выявление изменений одного кардиовегетативного теста свидетельствует о наличии возможной или ранней АКН, присутствие нарушений в двух кардиоваскулярных тестах – об опреде-

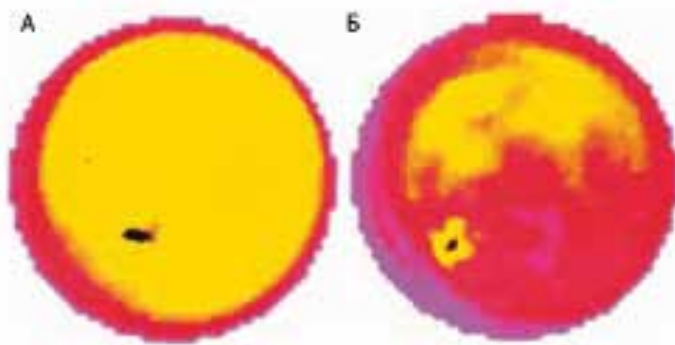


Рисунок 2. Снижение уровня поглощения или патологическое распределение поглощаемого MIBG служит ранним признаком поражения адренергической иннервации миокарда [18]

лённой или подтверждённой АКН, а симптомная или асимптомная ортостатическая гипотензия в сочетании с нарушенными кардиоваскулярными тестами трактуется как «тяжёлая, прогрессирующая стадия» АКН [19, 28], что ассоциируется с прогрессивным ухудшением прогноза для больных СД [32]. Кроме того, в консенсусе ADA (2010) отмечается, что диагностические возможности пополнились методами визуализации: поражение симпатического отдела вегетативной нервной системы выявляется при радионуклидном сканировании адренергических нейронов миокарда. Для сканирования используется аналог гуанетидина – MIBG, который участвует в поглощении норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах (рис. 2) или [11C]-гидроксиэфедрин (HED). Их место и роль в диагностике и оценке степени тяжести АКН продолжают обсуждаться [25]. Один из последних обзоров, посвящённых оценке методов исследования кардиальной автономной функции при проведении клинических исследований у человека, был опубликован международной рабочей группой International Neuropathy Workshop of 2009, Торонто, в конце 2011 г. [7] (рис. 3).

Рекомендации ADA предусматривают обязательное проведение скрининга на наличие признаков АКН при постановке диагноза СД 2 типа и через 5 лет после диагностирования СД 1 типа с последую-

щим ежегодным обследованием в случае отрицательного результата тестирования [8]. Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2011) выделяют следующие группы риска по развитию диабетической нейропатии: больные СД 1 типа с декомпенсацией углеводного обмена спустя 3 года от дебюта патологии, а также больные СД 2 типа с момента диагностики заболевания [1].

Дискуссионные вопросы лечебной тактики при АКН

Проведённые исследования DCCT/EDIC показали важную роль достижения гликемического контроля в предупреждении формирования и прогрессирования АКН у больных СД 1 типа [22]. У больных СД 2 типа эффект достижения гликемического контроля был менее значим. В исследовании VA Cooperative Study показано, что достижение жёсткого контроля уровня гликозилированного гемоглобина в течение 2 лет не сопровождалось уменьшением риска развития и прогрессирования АКН. Лишь мультифакторная стратегия, включающая изменение образа жизни в сочетании с фармакологической коррекцией гликемии, АГ, дислипидемии и микроальбуминурии у больных СД 2 типа уменьшила распространённость АКН в этой популяции больных на 63% [15].

Согласно рекомендациям ADA (2011) в настоящее время отсут-

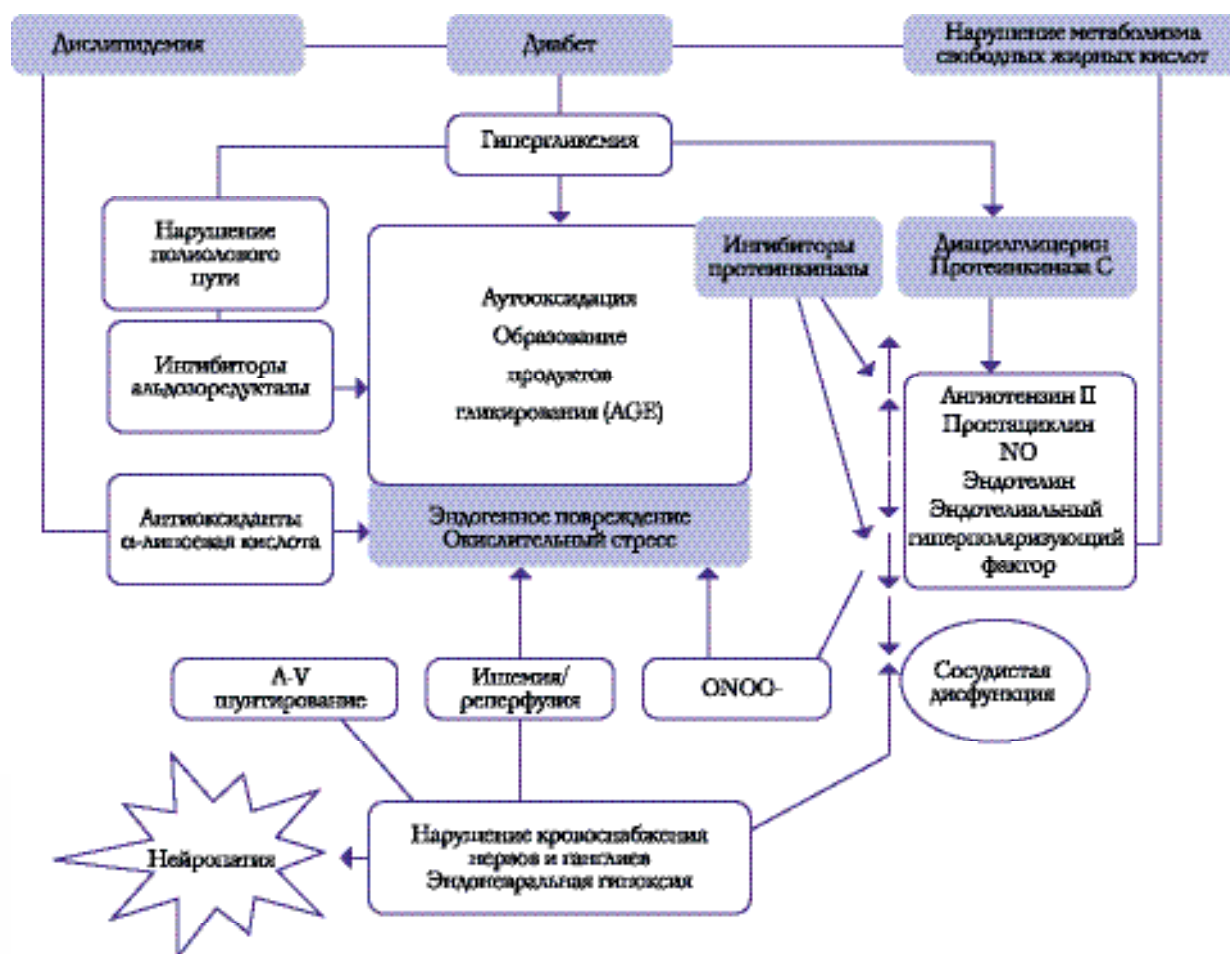


Рисунок 3. Возможные точки приложения препаратов при лечении АКН [9, адаптировано авторами]

ствуется стандарт патогенетического лечения АКН в связи с наличием сложного патогенеза её развития, проводимая терапия носит симптоматический и рекомендательный характер и не валидизирована (мидодрин, флуорокортизон ацетат, эритропоэтин, клонидин, октреотид при ортостатической гипотензии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы при снижении толерантности к физической нагрузке) [31]. По мнению A.L. Vinic и соавт. (2011), парадигма патогенетического лечения лежит в плоскости снижения активности воспаления и оксидантного/нитрозативного стресса [31]. Наиболее изученным препаратом патогенетического действия при АКН является α-липоевая кислота, показавшая эффективность при лечении диабетической периферической ней-

ропатии (исследования ALADIN, ALADIN-2, ORPIL, SIDNEY). В исследовании DECAN продемонстрировано достоверное улучшение состояния больных при лечении α-липоевой кислотой, увеличение ВСР по сравнению с исходными данными, отмечена положительная динамика интервала QT [35]. Эффективность других патогенетических средств – ингибиторов альдозоредуктазы, протеинкиназы C-β, и т.д. также показана в ряде исследований и продолжает изучаться. Точки приложения этих препаратов продемонстрированы на рис. 3.

Таким образом, АКН – частое и серьезное осложнение СД, имеющее клиническую, медицинскую и социально-экономическую составляющую с учётом формирующихся последствий её развития и неблагоприятной прогностической роли в отношении выжи-

ваемости этой группы пациентов. Несмотря на клиническую важность АКН, вопросы ранней диагностики и оценки её тяжести остаются предметами дискуссии, а скрининг АКН, к сожалению, остаётся редким явлением. Лечение АКН, по-прежнему, является сложной задачей. Предстоит определить не только место и роль различных методов в исследованиях в качестве критериев установления диагноза АКН, но и разработать стандарт её лечения с учётом основных патогенетических механизмов развития этого позднего осложнения СД.

Список литературы находится в редакции

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Впервые опубликовано в журнале «Архив внутренней медицины», №3(11) 2013

Биосимиляры инсулинов: как будет развиваться эта история?



Лутц Хайнеманн, Ph.D. Science & Co., Дюссельдорф, Германия

В выпуске журнала «Diabetes Technology & Therapeutics» опубликован обзор, посвященный биосимилярам человеческого инсулина и инсулина гларгина, подготовленный одним из выдающихся деятелей в области исследований инсулина (David Owens) и его знаменитыми коллегами из компании «Sanofi» и из научного сообщества Германии. Надеюсь, что моя редакция добавит дополнительную информацию и аспекты, которые обычно не рассматриваются в обзоре.

Почему многие компании работают над разработкой биосимиляров инсулинов (БИ)? Просто потому, что инсулины – это большой рынок; например, объемы продаж датской компании «Novo», производителя инсулина, в 2011 году составили почти 5 миллиардов долларов, при этом годовой темп роста составил 12,8%. Всемирный рынок инсулинов составляет почти 16,5 миллиардов долларов (http://webmedia.novonordisk.com/nocom/images/investors/investor_presentations/2012/IR_presentations/Q2_2012_Investor_presentation_London.pdf). Основную долю этого огромного рынка занимают аналоги инсулина длительного действия, такие как инсулин гларгин, рыночная доля которого составляет 36% в Европе и 48% в Соединенных Штатах. Объем продаж препарата Лантус® (Санофи, Париж, Франция) за второй квартал 2012 года составил свыше 1,5 миллиарда долларов.

Учитывая это, можно считать, что рынок, относительно стабильный на протяжении многих лет (основными участниками по-

прежнему остаются классические производители инсулина – компании «Novo», «Sanofi» и «Eli Lilly») – находится в центре внимания других фармацевтических компаний. В какой степени и насколько динамично изменится данный рынок, будет также зависеть от разницы в цене, которую смогут предложить производители «копий», к примеру, копий инсулина гларгина, по сравнению с препаратом производителя оригинального продукта. Понятно сразу же, что цена на препарат будет снижена не в той же степени, в которой она снижена на генерические средства (непатентованные препараты); вероятнее всего, цены на БИ будут ниже на 20–40%. Это относительно небольшое превосходство по цене отражает тот факт, что производство биологических препаратов связано не только с дорогостоящим технологическим процессом, но и с затратными процессами утверждения, маркетинговой деятельности и создания каналов распространения. Возможно, по этой причине производители инсулина из Китая

или Индии (или Кореи/Украины/Польши/Израиля), которые являются движущей силой истории БИ, ищут соответствующих партнеров в Соединенных Штатах или Европейском Союзе. В связи с этим, было бы интересно узнать, почему крупнейшая международная фармацевтическая компания (Pfizer) прекратила свое сотрудничество с одним из фармацевтических гигантов Индии (Biocon), несмотря на несколько лет сотрудничества, и инвестиций, исчисляющихся сотнями миллионов долларов. Тем не менее, также возможно то, что утвержденные производители инсулинов будут предлагать на рынке биосимиляры инсулинов, разработанные их конкурентами, сразу же по окончании срока соответствующего патента. Например, возможно это очень хорошо, что компания «Eli Lilly» является одной из первых компаний, выходящей с воспроизведенной копией инсулина гларгина на рынок в Соединенных Штатах или Европейском Союзе. В настоящее время они находятся на стадии проведения испытаний

Фазы III воспроизведенной формы инсулина гларгина (с формулой, отличной от формулы препарата Лантус®). Это, в свою очередь, может также означать, что Eli Lilly не применяет нормативный путь, который используют другие производители с целью получения статуса биосимиляра для производимого им инсулина гларгина. Компания пытается получить статус производителя оригинального инсулина гларгина; в противном случае непонятно, почему они проводят испытания Фазы III (по крайней мере, в Европейском Союзе это не требуется).

Несмотря на тот факт, что инсулины представляют огромный рынок, а также на определенные ценовые преимущества биосимиляров, неясно, будут ли указанные препараты пользоваться большим успехом на рынке после получения данными компаниями разрешения на их реализацию. На примере других препаратов мы наблюдали, что в течение нескольких недель после даты истечения срока патента, рынок более или менее, полностью заменялся генерическими версиями оригинального препарата. Примечательно рассмотреть эту ситуацию в Индии. На сегодняшний день в этой стране в течение нескольких лет доступны препараты человеческого инсулина и инсулина гларгина, выпускаемые не производителем оригинального продукта. Имея ценовое преимущество, их доля на рынке составляет менее 10%. Также в Индии в прошлом имел место отзыв из обращения партии воспроизведенного инсулина по требованию регуляторного органа по причинам, связанным с вопросом безопасности. Понятно, что опыт, полученный на одном рынке, сложно применить к другим рынкам; однако, очевидно, что пациенты (а также врачи) склонны сохранять приверженность к инсулинам (или, скорее к торговым наименованиям?), к которым они привыкли. Кроме того, классические производители инсулина предлагают дополнительную поддержку пациентам и врачам в разных аспектах;

они также «гарантируют» соответствующую стабильность свойств препарата от серии к серии и надежность поставок.

Очевидно, что основной причиной отсутствия биосимиляров инсулинов (БИ) на рынке в США и ЕС являются нормативные требования, установленные регуляторными органами (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств [FDA]/Европейское агентство по лекарственным средствам [EMA], соответственно). Понятно, что БИ никогда не будут являться 100% копией инсулина производителя оригинального продукта; в связи со специфическими особенностями («отпечатки») технологического процесса каждый инсулин имеет свои характерные свойства. Существует ключевой вопрос – являются ли данные отличия значимыми с клинической точки зрения или нет?

Для того чтобы доказать, что они не имеют клинического значения, необходимо продемонстрировать биоэквивалентность фармакокинетических и фармакодинамических параметров наряду с хорошей иммунологической переносимостью. Для подтверждения биоэквивалентности (статистические методы, описанные в Руководстве Европейского Союза по биоэквивалентности, распространяются на БИ), например, с инсулином гларгином, необходимо, чтобы размер выборки составлял >100 лиц (с двумя гликемическими клэмп-тестами) из-за известной существенной вариабельности в вызванном метаболическом эффекте. Однако существует интересный вопрос, подходят ли статистические требования, установленные для инсулина кратковременного действия (и выполнимы ли они вообще?), для оценки инсулина длительного действия. Вопрос (который в клиническом плане является преимуществом), связанный с аналогами инсулина длительного действия, заключается в отсутствии явного пика их действия. Примечательно, что до настоящего времени ни в од-

ном научном журнале не были опубликованы данные, с какими бы то ни было результатами оценки гликемического клэмп-теста, представленные какой-либо компанией с целью получения одобрения ее инсулина в качестве БИ в Европейском Союзе или Соединенных Штатах. Единственная публикация, в которой были представлены данные клэмп-теста, сравнивала индуцированные метаболические эффекты, вызванные инсулином гларгином, произведенным китайской компанией, с метаболическими эффектами оригинального инсулина гларгина; в данном исследовании имеется несколько недостатков (например, малый размер выборки) и оно, вероятнее всего, не соответствует требованиям EMA/FDA в отношении таких клэмп-тестов [2]. Однако, согласно пресс-релизу компании «Bioscop», представляется возможным доказать биоэквивалентность в отношении фармакодинамических параметров; в то же время, проведение фармакокинетического анализа затрудняется фактом отсутствия в продаже специфического теста для гларгина.

EMA утвердило тщательно разработанные нормативные правила о биосимилярах уже в 2004 году, которые включает в себя приложение для растворимого человеческого инсулина. Ожидалось, что проект для пересмотра данного приложения появится в первом квартале 2012 года, однако EMA не опубликовало его до настоящего времени. Одной из причин пересмотра стал тот факт, что действующая версия рассматривает положения только для растворимого человеческого инсулина, EMA получило много вопросов по поводу надлежащего обращения с аналогами инсулина, в особенности, с аналогами инсулинов длительного действия. В Соединенных Штатах нормативные правила по биосимилярам биологических препаратов введены относительно недавно. Интересно, что в них не рассматривают биосимиляры инсулина в ближайшем будущем [3]. Руководства Евро-

пейского Союза в отношении биосимиляров и биосимиляров инсулинов применяются в ряде стран в качестве образца для разработки собственных нормативных правил, однако, следует отметить, что все еще существуют страны, в которых отсутствуют утверждённые руководства.

Отличия между оригинальным инсулином и его копией могут существовать не только из-за различий в применяемом технологическом процессе в общем смысле, но и из-за вариабельности в сериях произведенного инсулина. Показатель стабильности характеристик каждой серии может показаться простым для неосведомлённых; тогда как на практике существует множество факторов, способных повлиять на конечный продукт, произведенный в данной серии («Процесс есть продукт»). Так, в отличие от генерических препаратов, это не просто – производить инсулин в больших объемах отличного качества в каждой отдельной серии (= Надлежащая Производственная Практика). Определенные различия между характеристиками препарата разных серий обнаруживаются в каждом препарате инсулина (также в препаратах инсулина, одобренных в Соединенных Штатах и Европейском Союзе). До тех пор пока такие различия остаются малыми и не выходят за пределы, установленные регуляторными органами, службы контроля качества от компаний будут выпускать инсулин и он будет разрешен к реализации. Нет данных о том, как часто партии конечного продукта из-за слишком значимых различий изымаются службами контроля качества (или на более ранней стадии производственного процесса). В компаниях, начинающих применять сложный производственный процесс, это может происходить чаще, чем в компаниях, применяющих данный процесс на протяжении нескольких лет. Ввиду определенных правил существующие доступные методы лабораторного анализа должны обеспечить оценку свойств серий инсулина (это

одна из причин необходимости исследований гликемического клэмп-а во время процесса одобрения). Возникает вопрос, какого размера должны быть различия между сериями, чтобы иметь клиническое значение; каковы приемлемые критерии качества серий. Учитывая данное положение, можно предвидеть случаи задержки поставки препарата определенных серий или случаи заявлений об отсутствии необходимого запаса препарата. Как результат, пациенты будут вынуждены перейти с лечения одним брендом инсулина на другой. Факт проведения компанией «Bioscon» исследования инсулина гларгина в Германии (www.bioscon.com/bioscon_press_release_details.asp?subLink=news&Fileid=443) указывает на то, что, по крайней мере, этот производитель выполнял требования Надлежащей производственной практики.

Несмотря на описанные выше трудности, производители потенциальных БИ имеют хорошую перспективу, а несколько из них уже подали или будут подавать документы в регуляторные органы для одобрения своих препаратов инсулина в качестве биосимиляров, однако, нет официальных данных о том, какие именно компании находятся в настоящее время на данной стадии. Мы располагаем только информацией двухлетней давности о процессе одобрения, которое не было получено – это случай с компанией «Marvel». Эта индийская компания пыталась получить одобрение трех препаратов инсулина в странах Европейского Союза в 2007 году. Однако, имело место не только неудовлетворительное качество подготовки заявок, но также обнаружение значимых отличий между характеристиками эталонных и исследуемых препаратов инсулина в ходе исследований методом гликемического клэмп-а [4]. Как результат, в начале 2008 года компания «Marvel» отозвала свои заявления. Интересно отметить, что дизайн и выполнение многих исследований Фазы I и Фазы III, проводимых в мире производителями инсули-

на, такими как компания «Bioscon», не соответствовали требованиям, установленным для подачи заявления на получение разрешения на продажу на рынках с высоким уровнем контроля, таких как Соединенные Штаты и Европейский Союз [5].

Ввиду продолжения разработок новых инсулинов сверхбыстрого действия и аналогов инсулина сверхпродолжительного действия (некоторые из них находятся на последних стадиях клинической разработки, например, препарат деглюдек компании «Novo» находится на рассмотрении FDA, а новый базальный инсулин компании «Lilly» находится на стадии исследований Фазы III) усовершенствование препаратов инсулина определенно не завершено. Напротив, можно сказать, что с наступлением времени, когда станут доступными биосимиляры инсулинов лизпро, аспарта, глулизина, гларгина и детемира, усилится интерес к инсулину и к его дальнейшему усовершенствованию [6]. Есть надежда, что это позволит нам еще лучше воспроизводить секрецию эндогенного инсулина путем подкожного введения инсулина.

В заключение хочется отметить, что одобрение первого биосимиляра инсулина и его выход на рынок – это только вопрос времени. Таким образом, вероятнее всего, биосимиляры инсулинов станут частью арсенала инсулинов в ближайшем будущем и в Соединенных Штатах и в странах Европейского Союза. Однако, сейчас еще непонятно, что означает слово «в ближайшем будущем»: 1 год или 5 лет?

Одна из проблем заключается в том, что такое изменение ситуации на рынке препаратов инсулина будет ассоциироваться с чрезмерным увеличением уже существующего изобилия препаратов инсулина, что, в свою очередь будет приводить в замешательство пациентов и врачей. Представьте ситуацию, когда, к примеру, на рынке представлен не один препарат инсулина гларгина, а 10 подобных препаратов. Если пациент переходит с лечения одним препаратом инсулина гларгина на другой, а потом, воз-

можно это повторится, и если затем будет выявлено внезапное увеличение антител к инсулину, как мы получим ответ на вопрос – какой именно препарат вызвал такой иммунный ответ? Возможность отслеживания – вопрос высокой важности для ситуации, когда переход с одного препарата на другой был осуществлен фармацевтом (= замещение) на основании инструкции, которую он или она могли получить от определенной страховой компании с целью обеспечения больных препаратами по самой низкой цене. Такой переход может произойти без уведомления лечащего врача. Возникает вопрос, насколько надежной в такой ситуации является соответствующая деятельность системы фармаконадзора (т.е. в состоянии ли она выявить относительно тонкие, едва различимые изменения, которые могут проявиться в виде иммунных или метаболических реакций). Отличия в индуцированных реакциях могут быть обусловлены определенными различиями между молекулами инсулина, поскольку нам известно, что биосимиляры инсулинов никогда не будут идентичными препарату производителя оригинального продукта, но будут более или менее подобны ему как следствие использования разных производственных процессов (см. обзор Owens et al. [1]). Следует признать при этом, что высокоочищенные инсулины, которые мы используем, не вызывают иммунологическую реакцию

вообще, или вызывают умеренно выраженную иммунологическую реакцию. Даже в тех случаях, когда обнаруживалось повышение уровня антиинсулиновых антител, как например, при применении ингаляционного инсулина, клинически значимые изменения в метаболическом контроле или в потребности в инсулине отсутствовали. По этой причине можно было бы утверждать, что таким относительно небольшим отличиям придается чрезмерное внимание со стороны компаний, желающих защитить свою рыночную долю/бизнес; однако, с учетом ранее полученного опыта использования биосимиляров других биологических препаратов (в одном случае к серьезным последствиям привело всего лишь одно изменение в производственном процессе), существуют веские причины для проведения тщательного процесса одобрения и получения определенных данных многолетних наблюдений.

Призыв к действию со стороны автора данного обзора, посвященного биосимилярам инсулинов автора [1], в отношении необходимости проведения четко определенных и приведенных в соответствии с глобальным уровнем доклинических и клинических исследований каждого биосимиляра инсулина во всем мире в интересах безопасности и эффективности лечения пациентов с диабетом, должен быть поддержан диабетическим сообществом (см. руковод-

ство ВОЗ от 2010 г.: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf). Приведение к некой стандартной форме сделало бы возможным сравнение результатов различных клинических исследований, проведенных в разных странах мира, тем самым снижая необходимость в повторном проведении более или менее идентичных исследований. Одним из препятствий для реализации такого подхода – определенно является тот факт, что эталонный препарат для проведения соответствующих исследований должен быть одобрен на рынке США/ЕС (т.е. для исследования, проводимого в США, эталонный инсулин должен быть приобретен в США). Интересно, что при этом, инсулин, входящий в состав данного препарата инсулина, мог быть произведен централизованно в одном месте и затем распространен по всему миру.

Одним из основных вопросов, связанных с биосимилярами инсулинов, является отсутствие истинно научных публикаций по данному вопросу; на сегодняшний день обзоры по данному вопросу (в том числе редакционные статьи) публикуются чаще, чем данные клинических исследований. По этой причине, такие обзоры в основном отражают мнение авторов (подкрепленное какими-либо не опубликованными данными) и основаны больше на уровне известности автора, а не на доказательствах.

Список литературы

1. Owens DR., Landgraf W., Schmidt A., Bretzel RG., Kuhlmann MK: The emergence of biosimilar insulin preparations – a cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:989–996.
2. Cheng SW., Lu JM., Pan CU., Wang BA., Wang YZ., Li YJ., Yang G., Yan W.: Studies of pharmacokinetic, pharmacodynamic properties and bioequivalence of recombinant insulin glargine injection in healthy man. *Chin J Diabetes* 2010; 18:387–393.
3. Heinemann L.: Biosimilar insulins. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:1009–1016.
4. Heinemann L., Hompesch M.: Biosimilar insulins: how similar is similar? *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5:741–754.
5. Verma M., Hazra P., Iyer H., Arun A., Akundi S., Dixit MN., Eswaraiah A., Prasanna CG., Atignal A.: Basalog is similar to Lantus in producing glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin regimens. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2011; 31:26–21.
6. Heinemann L., Muchmore D.: Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6:728–742.

Источник: *Diabetes Technology & Therapeutics*. November 2012, 14 (11): 986–988. doi: 10.1089/dia.2012.0247.

©MARY ANN LIEBERT, INC.

KZ.GLA.14.04.02.A

Сахарный диабет и патология почек: преимущества терапии, основанной на инкретинах



Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, г. Москва

Сахарный диабет (СД) последние 10–15 лет стабильно занимает лидирующую позицию в развитых странах мира среди причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и потребности в лечении диализом [1, 2]. По данным российского Государственного регистра больных СД от 2010 г., частота развития диабетической нефропатии составляет 28,8% при СД типа 1 и 8,7% при СД типа 2 [3]. Однако активный скрининг осложнений СД, выполненный в ходе контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр с выездом в 20 регионов страны, показал, что фактическая распространенность диабетического поражения почек приблизительно одинакова при СД типа 1 и 2 и составляет около 40% (рис. 1).

Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике диабетического поражения почек получило признание надпочечное понятие хронической болезни почек (ХБП), введенное в 2002 г. Национальным почечным фондом США и закрепленное в рекомендациях NKF-K/DOQI (2002 г.) [4]. Согласно концепции ХБП оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая признана наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов (табл. 1).

СКФ наряду с альбуминурией, отражающей проницаемость клубочкового фильтра и реабсорбционную способность канальцев, необходима для оценки фильтрационной функции почек, скорости прогрессирования патологического процесса и определения прогноза, а также для контроля эффективности и безопасности терапии, в том числе сахароснижающей.

Хорошо известно, что снижение СКФ сопровождается угрозой кумуляции введенного препарата и, соответственно, усугублением его побочных действий. В случае кумуляции сахароснижающих препаратов наибольшую опасность будет вызывать возможность развития неуправляемой гипогликемической реак-

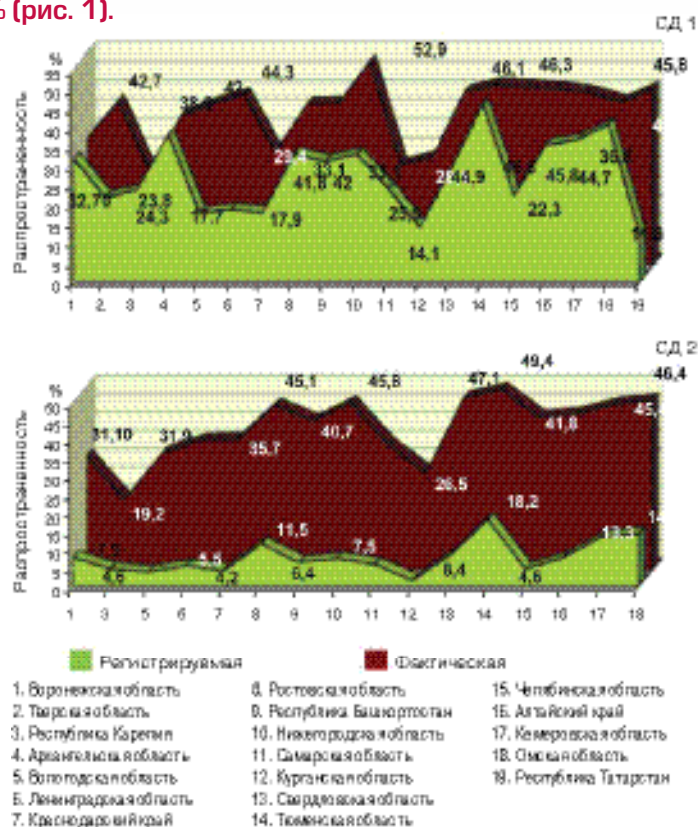


Рисунок 1. Фактическая и регистрируемая распространенность диабетического поражения почек

Таблица 1. Стадии ХБП по уровню СКФ

Стадия	Определение		СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Примечание
I	Высокая и оптимальная		>90	Диагностируется только при наличии лабораторных или визуализирующих признаков поражения почек
II	Незначительно сниженная		60–89	
III	a	Умеренно сниженная	45–59	Диагностируется как при наличии, так и при отсутствии лабораторных или визуализирующих признаков поражения почек
	b	Существенно сниженная	30–44	
IV	Резко сниженная		15–29	
V	ТПН		<15	

ции. В исследовании, проведенном М. Моен и соавт. [5], было показано, что при сочетании СД и ХБП частота гипогликемических состояний возрастает в 2 раза по сравнению с таковой у больных СД с нормальной фильтрационной функцией почек (рис. 2).

Риск гипогликемий может превысить преимущества гликемического контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих состояний). Тем не менее необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна. Это убедительно было показано в крупном канадском исследовании [6], в котором более чем у 20 тыс. пациентов с СД и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 46 мес. были изучены 5 исходов: смерть, удвоение креатинина, развитие ТПН, сердечно-сосудистые события, госпитализация. Независимо от уровня СКФ показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) значимо ассоциировался с риском развития всех исходов, а его связь со смертностью носила U-образный характер. Смертность существенно возрастала при значениях HbA_{1c} менее 6,5% и более 8%. Примечательно, что у лиц с некритичным снижением СКФ (30–59 мл/мин/1,73 м²) при показателе HbA_{1c} 7–9% и более 9% риск развития ТПН увеличивался на 22 и 152% соответственно по сравнению с лицами, имевшими HbA_{1c} менее 7%. Аналогичные показатели у преддиализных пациентов (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²) составили 3 и 13% соответственно. Эти результаты подчеркивают необходимость постоянного внимания к контролю гликемии у больных СД и ХБП на любой ее стадии.

Особенно сложно контролировать гликемию пациентам с СД, получающим диализную терапию.

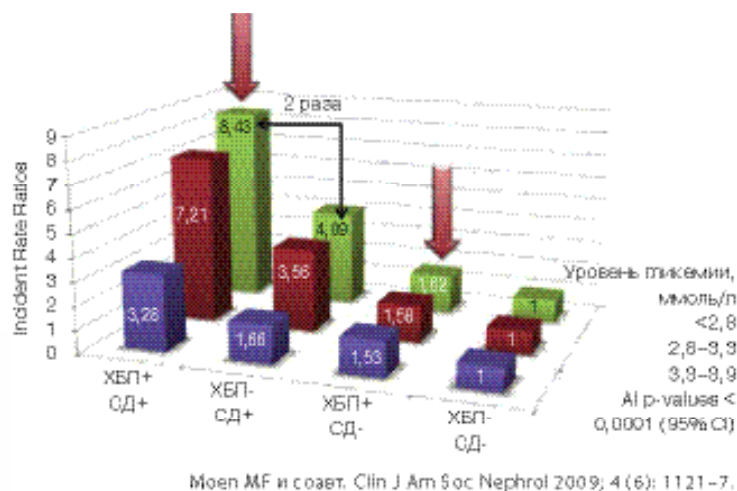


Рисунок 2. Риск гипогликемии в зависимости от наличия ХБП и СД

Результаты 4-летнего исследования 4D в Германии [7] показали, что риск внезапной смерти был в 2 раза выше у больных на гемодиализе с уровнем HbA_{1c} более 8%, по сравнению с группой, имевшей этот показатель на уровне 6%. В такой сложной клинической ситуации целесообразным представляется индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД типа 2 с учетом имеющихся ограничений.

Таким образом, диabetолог сталкивается с непростой задачей выбора оптимальной сахароснижающей терапии, соответствующей современным требованиям эффективности и безопасности, с учетом ограничений, имеющихся у больного СД типа 2 с ХБП.

Из имеющегося спектра сахароснижающих препаратов достаточно сложно выбрать средства, которые можно без опасений назначать при наличии ХБП. Так, метфор-

мин – препарат 1-го ряда для лечения СД типа 2, противопоказан при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², выраженной сердечной и легочной недостаточности, анемии, что значительно сужает возможности его применения при развитии патологии почек. Кроме того, метформин требует обязательной отмены при проведении контрастных методов исследования (ангиография) в связи с опасностью развития контрастиндуцированной нефропатии. Глитазоны не кумулируют при ХБП, но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома) сужают показания по их применению [8, 9]. Препараты сульфонилмочевин ассоциированы с риском гипогликемий вследствие замедления элиминации самих средств и их метаболитов при снижении СКФ. Исключение составляют гли-

видон (Глюренорм), который выводится преимущественно желудочно-кишечным трактом (на 95%) и, следовательно, не кумулирует при ХБП, а также гликлазид МВ (Диабетон МВ), который выводится преимущественно почками, но в виде неактивных метаболитов, и оказывает нефропротективное воздействие (согласно результатам международного исследования ADVANCE) [10]. Из *меглитинидов* безопасным на любой стадии ХБП является репаглинид, поскольку его выведение с мочой составляет лишь 8%. Однако в условиях анорексии, нередко сопровождающей тяжелую ХБП, репаглинид, будучи исключительно прандиальным регулятором, не является препаратом выбора. Наконец, инсулины, являющиеся препаратами бесспорного выбора при тяжелых стадиях ХБП, сопровождаются высокими рисками развития гипогликемии, поскольку их метаболизм и выведение резко снижены при почечной патологии.

В такой ситуации представляется необходимым обсудить возможности современных инновационных препаратов *инкретинового* ряда, дополняющих терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции β -клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Возможно, это бурно развивающееся направление терапии диабета позволит приблизиться к решению проблемы эффективности и безопасности контроля гликемии уязвимой категории больных СД типа 2 с почечной патологией.

К сахароснижающим средствам инкретинового ряда относятся препараты, стимулирующие глюкозозависимую секрецию инсулина путем имитации действия глюкагоноподобного пептида-1 (агонисты ГПП-1), а также препараты, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы типа 4 (ДПП-4), т.е. фермента, разрушающего ГПП-1, – ингибиторы ДПП-4.

Агонисты ГПП-1

Эксенатид (Баета) – первый препарат группы агонистов рецепторов ГПП-1, начал применяться с 2005 г. Он продемонстрировал сахароснижающие возможности при монотерапии (с минимальным риском гипогликемий) и в комбинации у лиц с нормальной почечной функцией [11]. Применение эксенатида ассоциируется со снижением веса, позитивным влиянием на факторы сердечно-сосудистого риска – артериальное давление, липидный спектр, С-реактивный белок. Наиболее частые побочные эффекты этого препарата – тошнота и рвота, редко – случаи острого панкреатита, однако этиологическая роль эксенатида в развитии последнего не установлена. Эксенатид выводится посредством клубочковой фильтрации с соответствующей протеолитической деградацией в почках. При изучении фармакокинетики, безопасности и переносимости введенной подкожно 1 дозы эксенатида (5 или 10 мкг) у лиц с ХБП, включая ТПН (на гемодиализе), была установлена зависимость периода полувыведения от СКФ: при СКФ > 80 мл/мин/1,73 м² – 1,5 ч., при 51–80 мл/мин/1,73 м² – 2,1 ч., при 31–50 мл/мин/1,73 м² – 3,2 ч. и у лиц с ТПН, получающих гемодиализ, – 6,0 ч. [12]. Соответственно аккумуляция препарата в группе больных на гемодиализе отмечались тошнота и рвота. Таким образом, у пациентов с СКФ 30–50 мл/мин требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² эксенатид противопоказан.

Лираглутид (Виктоза) – первый аналог ГПП-1 человека, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1, применяется в лечении больных СД типа 2 с 2010 г. Он демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и с большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. В отличие от эксенатида лираглутид метаболизируется под действием эндогенных пептидаз. Исследование фармакокинетики, безопасности и толерантности 1 дозы препарата (0,75 мг) у пациентов с ХБП, включая ТПН, показало изменение площади под кри-

вой (AUC – Area Under the Curve) на 20–30% по сравнению с контролем. Применение лираглутида у лиц с ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов [13]. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови. В то же время опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в том числе у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, противопоказано вследствие недостаточного количества данных.

Ингибиторы ДПП-4

Ингибиторы ДПП-4 (ИДПП-4) – новый класс препаратов инкретинового ряда, приобретающих все большую популярность в лечении СД типа 2. Определены эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. Исследования подобного рода для пациентов с ХБП пока немногочисленны. В сравнении с другими сахароснижающими средствами ИДПП-4 демонстрируют при монотерапии минимальный риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии.

Ситаглиптин (Янувия) – первый одобренный к применению и наиболее изученный (260 клинических испытаний) высокоселективный ИДПП-4. Приблизительно 87% препарата выводится с мочой (79% в виде активного препарата), что требует коррекции дозы при выраженной почечной дисфункции [14]. Фармакокинетика однократного введения ситаглиптина (50 мг) 30 больным СД типа 2 с ХБП, включая ТПН, и 145 здоровым добровольцам (контрольная группа) показала четкую связь периода полувыведения препарата с СКФ [15, 16]. В настоящее время ситаглиптин в США разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы:

при СКФ 30–50 мл/мин – снижение суточной дозы на 50% (50 мг/сут.), при СКФ < 30 мл/мин, включая пациентов на гемодиализе, – снижение суточной дозы на 75% (25 мг/сут.).

Вилдаглиптин (Галвус) – второй препарат группы ИДПП-4, зарегистрированный в РФ для лечения больных СД типа 2. Препарат распадается путем гидролиза, почечная экскреция вилдаглиптина составляет 85%, при этом в неизмененном виде – 25% [17]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности подключения вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки к текущей сахароснижающей терапии в течение 24 нед. у 515 пациентов с СД и ХБП показало возможность применения препарата при снижении почечной функции [18]. Большинство больных получали базовую терапию инсулином, и тем не менее динамика HbA_{1c} в группе пациентов, получавших вилдаглиптин с СКФ от ≥ 30 до < 50 мл/мин/1,73 м², составила 0,7%, в группе с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – 0,9% со значимой разницей с соответствующими группами на плацебо. Между группами лечения в основном не было значимых различий в частоте нежелательных явлений (касающихся функций почек, сердечно-сосудистых расстройств, частоты гипогликемий). Таким образом, были показаны хорошая переносимость, эффективность и безопасность присоединения вилдаглиптина к текущей терапии больных СД типа 2 с умеренной и выраженной почечной дисфункцией. Поэтому, согласно инструкции, при СКФ > 50 мл/мин этот препарат назначается без изменения дозы, при умеренной и тяжелой почечной недостаточности доза должна быть снижена до 50 мг 1 раз в день.

Саксаглиптин (Онглиз) – высокоэффективный селективный обратимый ИДПП-4. Метаболизм саксаглиптина в основном опосредован цитохромом P450 3A4/5 (CYP 3A4/5), активность которого снижается при ТПН (данные о более ранних стадиях ХБП пока не получены). В связи с этим требуется определенная осторожность при его применении у больных с ХБП, получающих ингибиторы (кетоназол, циметидин) или активаторы (рифампин) CYP 3A-системы. Около 60% препарата экскретируется через почки (тубулярная секреция) в неизмененном виде (24%) и в виде активных метаболитов (36%). Инструкция по применению саксаглиптина содержит информацию об отсутствии влияния нарушения функции почек на максимальную концентрацию (C_{max}) препарата и его основного метаболита [19]. У пациентов с легкой почечной недостаточностью значения площади под кривой (AUC) саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1,2 и 1,7 раза выше, чем значения AUC у лиц с нормальной функцией почек. Повышение этих величин не является клинически значимым [20]. У пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, величины AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раза выше, чем величины AUC у лиц с нормальной функцией почек [20]. Таким образом, саксаглиптин может быть рекомендован пациентам с любой степенью нарушения функции почек. При умеренной и тяжелой степени нарушения функции почек необходимо снижение дозы препарата в 2 раза – до 2,5 мг/сут.

Линаглиптин (Тражента) – новый одобренный к применению и зарегистрированный в России в апреле 2012 г. представитель класса ИДПП-4. Он обладает высокой селективностью в отношении ингибирования именно фермента ДПП-4. Данное свойство препарата является важным фактором, поскольку «нецелевое» подавление активности других родственных ферментов, в частности ДПП-8 или ДПП-9, может приводить к развитию тяжелой токсичности.

Фармакокинетика линаглиптина не зависит от функции почек. Как показало исследование U. Graefe-Mody и соавт. [21], при любой стадии почечной недостаточности экскреция линаглиптина, введенного в полной дозе, не превышала 7%. Период полужизни препарата колебался от 14–15 ч. у больных СД типа 2 с нормальной функцией почек до 18 ч. у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Эти колебания не имеют клинически значимого эффекта. Препарат экскретируется преимущественно с желчью через кишечник, в связи с чем наличие печеночной недостаточности также не влияет на его фармакологические свойства и выбор дозы. Препарат разрешен на любой стадии печеночной недостаточности без коррекции дозы.

Линаглиптин продемонстрировал свои сахароснижающие свойства в режиме монотерапии и в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины при общих классовых преимуществах (низкий риск гипогликемии, стабильность массы тела пациентов) [22]. Предварительно проведенные исследования М. Соорег и соавт. [23] показали высокую эффективность линаглиптина у больных СД типа 2 с любой степенью тяжести почечной недостаточности. При этом уровень

Таблица 2. Сравнительная характеристика ИДПП-4: применение на разных стадиях ХБП [25]

Ингибитор ДПП-4	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
	≥ 50	≥ 30 –<50	<30
Ситаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/4 дозы
Вилдаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/2 дозы
Саксаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/2 дозы
Линаглиптин	Полная доза	Полная доза	Полная доза

HbA_{1c} снижался на 0,6–0,7% вне зависимости от тяжести ХБП. Исследование L. Sloan и соавт. [24] показало полное отсутствие нефротоксичности препарата при его назначении в полной терапевтической дозе на I–IV стадиях ХБП. В 2012 году к перечню показаний к назначению линаглиптина добавилось применение в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии в комбинации с инсулином или многокомпонентной терапии с инсулином и метформином и/или пиоглитазоном и/или производными сульфонилмочевины.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика ИДПП-4 в отно-

шении их применения при нарушении функции почек у больных СД типа 2.

Из представленных данных складывается мнение, что из группы ИДПП-4 линаглиптин обладает наилучшим профилем безопасности у пациентов с заболеваниями почек при достаточно высокой сахароснижающей эффективности.

Таким образом, препараты инкретинового ряда являются перспективными и многообещающими средствами метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД типа 2 и ХБП. Очевидна насущная необходимость масштабных, дли-

тельных исследований, включающих больных с разной выраженностью почечной патологии и соответствующих ей осложнений для оценки потенциальных возможностей нового тренда терапии диабета. Такие проспективные многолетние международные исследования с применением ИДПП-4 по оценке сердечно-сосудистых исходов проводятся уже сейчас: TECOS (ситаглиптин), SAVOR-TIMI 53 (саксаглиптин), CAROLINA (линаглиптин). Субанализ этих исследований позволит в том числе оценить и долгосрочную почечную безопасность терапии инновационными препаратами.

Список литературы

1. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: МИА, 2009.
2. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, М.: МИА, 2011.
3. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. Клин. нефрология. 2010; 3:45–50.
4. NKF-K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl. 1): S17–S31.
5. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Clin J Am Soc Nephrol; 2009. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease; Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(6):1121–7.
6. Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M. et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2011; 171:1920–7.
7. Drechsler C., Krane V., Ritz E. et al. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. Circulation 2009; 120:2421–8.
8. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular disease. N Engl J Med 2007; 356:2457–71.
9. Ramirez S.P., Albert J.M., Blayney M.J. Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2009; 20:1094–101.
10. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560–72.
11. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008; 24:275–86.
12. Linnebjerg H., Kothare P.A., Park S. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:317–27.
13. Jacobsen L.V., Hindsberger C., Robson R. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue li-raglutide. Br J Clin Pharmacol 2009; 68:898–905.
14. Januvia (sitagliptin) prescribing information. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co, Inc 2009.
15. Bergman A.J., Cote J., Yi B. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor. Diabetes Care 2007; 30:1862–4.
16. Chan J.C.N., Scott R., Arjona Ferreira J.C. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008; 10:545–55.
17. He H., Tran P., Yin H. Absorption, metabolism and excretion of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos 2009; 36:436–44.
18. Lukashevich V., Schweizer A., Shao Q. et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13:947–54.
19. Onglyza (saxagliptin) prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company and Wilmington, DE: Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP 2009.
20. Nowicki M., Rychlik I., Haller H. et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in type 2 diabetes and renal impairment. Diabetes Obes Metab 2011; 13:523–32.
21. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diabetes Obes Metab 2011; 13 (10):939–46.
22. Freeman M.K. Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type 2 diabetes. Pharmacy and Therapeutics 2011; 36:807–12.
23. Cooper M., von Eynatten M., Emser A. et al. Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes with or Without Renal Impairment: Results From a Global Phase 3 Program. American Diabetes Association, 71th Sci Sessions, San Diego 2011; p. 1068.
24. Sloan L., Newman J., Sauce C. et al. Safety and Efficacy of Linagliptin in Type 2 Diabetes Patients with Severe Renal Impairment. American Diabetes Association, 71th Sci Sessions, San Diego 2011; p. 413.
25. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13:7–18.

Впервые опубликовано в журнале CONSILIUM MEDICUM | 2013 | ТОМ 15 | № 4 | с.10-14 | www.consilium-medicum.com |

BILLY.TRA.KZ.2014.15

Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию

«В медицине нет конфликта интересов, укорененного глубже, чем нежелание менять свои представления».

Джон С. Юдкин

Левит Ш.,¹ Филиппов Ю.И.,² Горелышев А.С.²

¹Институт эндокринологии и метаболизма, Медицинский центр Шеба, г. Тель-Авив, Израиль

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет – гетерогенная группа заболеваний, объединяемая многими характерными чертами, но, очевидно, требующая различных терапевтических подходов к лечению. В настоящем обзоре обсуждаются ключевые патогенетические особенности сахарного диабета 2 типа, обуславливающие выбор целей лечения и определяющие формирование оптимальной терапевтической тактики. Сформулирована и патогенетически обоснована новая «гравичесентрическая» концепция лечения сахарного диабета 2 типа, во многом отличающаяся от принятого в настоящее время подхода.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, масса тела, ожирение, инсулин, инкретины, бариатрическая хирургия, сердечно-сосудистая смертность, ремиссия.

Type 2 diabetes mellitus: time to change the concept

¹Levit S., ²Philippov Yu.I., ²Gorelyshev A.S.

¹Institute of Endocrinology and Metabolism, Sheba medical center, Tel-Aviv, Israel

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Diabetes mellitus is a heterogeneous group of diseases that, although unified by a number of characteristics, require a differential therapeutic approach. Current review discusses key pathogenic features of type 2 diabetes mellitus that determine therapy goals and options in management. We further enunciate and pathogenetically substantiate a new "gravicentric" concept for treatment of type 2 diabetes mellitus that differs in many ways from the common contemporary approach.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, body mass, obesity, insulin, incretins, bariatric surgery, cardiovascular mortality, remission

Поразительно, но сегодня, спустя уже более века с момента разработки первых методов лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), это заболевание не только остается одной из крупнейших всемирных проблем, но эпидемия его приобретает все большее распространение и характер пандемии.

Парадокс очевиден: с одной стороны, государства и крупные игроки фармацевтического рынка тратят миллиарды долларов ежегодно, ведя «войну с диабетом», с другой стороны, эта болезнь становится лишь тяжелее, моложе и активно распространяется по всему миру [1].

С учетом традиционного представления о СД как о прогрессирующем

и неизлечимом заболевании, трудно понять степень фрустрации клиницистов и обывателей, с точки зрения которых нет никакого «света в конце туннеля».

«Что-то не так с нашим представлением о СД?» – в наши дни эта мысль становится все более очевидной. В противном случае, как объяснить отсутствие существенных успехов? Множество исследований, особенно последнего времени (например, ACCORD, ADVANCE, VADT) заставляют нас задуматься о том, что сама современная концепция СД2 несостоятельна. В самом деле: ни одно из этих исследований не выявило существенных преимуществ агрессивного гликемического контроля

с позиций сердечно-сосудистого прогноза, несмотря на снижение рисков микрососудистых осложнений [2–5].

Более того, недавно опубликованный масштабный мета-анализ [6] убедительно показал: интенсивное снижение HbA_{1c} не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность в сравнении с обычным режимом компенсации углеводного обмена. Вместо этого было продемонстрировано снижение риска микрососудистых осложнений на фоне увеличения риска гипогликемии.

Остается вопрос: возможно ли некое альтернативное представление и иной подход к лечению этого сложнейшего синдрома под названием «СД2»?



История проблемы

Вторая половина XX века, несомненно, является «историческим» периодом в развитии диабетологии. Примечательно, что всего столетие назад единственным методом лечения СД2 было длительное голодание (т.е. ограничение потребляемых калорий) в сочетании с употреблением чистого алкоголя (с целью блокады глюконеогенеза печени). И как бы это ни звучало, но складывается впечатление, что старые клиницисты понимали патогенез СД2 намного лучше нас.

Сахарный диабет 1 типа

Современному поколению врачей трудно в это поверить, но вплоть до 1993 г., когда были опубликованы результаты исследования DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) [7], не существовало консенсуса относительно интенсифицированного лечения СД 1 типа. Во многих странах, включая Европу и США, эндокринологи не осознавали преимуществ строгого гликемического контроля и, соответственно, не предпринимали попыток достичь его у своих пациентов. Заметим, что российская (советская) эндокринологическая школа была пионером концепции строгого контроля при СД 1 типа [8].

Сахарный диабет 2 типа

Эйфория, связанная с торжеством глюкоцентрической теории («победи сахар – спаси пациента») и концепции жесткого гликемического контроля, вскоре привела к экстраполяции этих представлений на правила лечения СД2. К большому удивлению, результаты исследования UKPDS (U.K Prospective Study), опубликованные в 1998 г., оказались весьма скромными: несмотря на существенное снижение риска микро-сосудистых осложнений, значимого улучшения кардиоваскулярного прогноза в группе пациентов с хорошим гликемическим контролем выявлено не было [9]. Результаты UKPDS и других исследований, опубликованных с конца XX века, наводят на мысль о том, что правила ведения СД 1 типа некорректно использовать для СД2. Тем не менее, в последние 10 лет многие авторитетные специ-

алисты в области диабетологии продолжают с упорством настаивать на «интенсификации» лечения СД2. Довольно трудно понять глубинную мотивацию коллег, продолжающих по сей день как заклинание твердить о необходимости «интенсификации» во всех возможных случаях. Говоря словами Д. Юдкина, их упорство приобретает «религиозный» оттенок ввиду накапливающихся свидетельств несостоятельности «теории интенсификации» [10].

Сахарный диабет 2 типа: мифы и реальность

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной высокой смертности пациентов с СД2, однако до сих пор неясно, имеет ли интенсивный гликемический контроль преимущества перед традиционным подходом с точки зрения снижения сердечно-сосудистой смертности при СД2 [6, 11].

Сегодня мы можем наблюдать настоящий «переворот» в методиках лечения СД и в понимании глубинных процессов, определяющих его патогенез. Современная диабетология преобразилась вследствие трех событий:

- развития инкретин-ориентированной терапии;
- внедрения систем непрерывного мониторингирования гликемии (CGM – Continuous Glucose Monitoring);
- зарождения бариатрической хирургии.

Однако, глядя на последний консенсус EASD по лечению СД2, можно подумать, что время остановилось – в нем слишком мало подлинной новизны, и слишком многое остается неясным [12]. Создается впечатление, что авторы пытаются понемногу отойти от глюкоцентрической теории и заменить ее концепцией «персонифицированной медицины». «Данные, которыми мы можем руководствоваться, весьма ограничены во всем, кроме применения метформина» – может ли такая фраза быть достаточной для формирования лечебной тактики у практикующих эндокринологов в XXI веке? Еще одна позиция из этого же консенсуса

гласит: «Комбинированная сахароснижающая терапия, включающая 1–2 пероральных или инъекционных препарата, представляется целесообразным подходом, направленным на минимизацию побочных эффектов в тех случаях, когда это возможно». Какой же вывод должен сделать практикующий врач из подобной рекомендации?

Чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим ключевые мифы, бытующие о СД2.

ПЕРВЫЙ МИФ: «подчинение терапии потребностям пациента»

По рекомендациям консенсуса EASD, «в идеале, программа лечения должна быть построена индивидуально для каждого пациента, чтобы обеспечить соответствие инсулинотерапии его (или ее) диетическим предпочтениям и привычной физической нагрузке, а также преобладающим, по данным CGM, гликемическим трендам; ожидаемый сахароснижающий эффект должен быть сбалансирован таким образом, чтобы оставаться удобным для пациента». Однако СД2 во многом и является следствием неадекватных пищевых предпочтений и неактивного образа жизни пациента. Разумно ли подчинять лечебную программу и, в том числе, инсулинотерапию нездоровому образу жизни?

«Участие пациента в принятии решений может помочь в выборе оптимального метода лечения» – гласит консенсус. К сожалению, информация, предоставляемая пациентом, не всегда полна и вполне способна ввести лечащего врача в заблуждение [13].

Какие же объективные данные имеются в нашем распоряжении? Содержание HbA_{1c} является суррогатным показателем, не способным помочь в оценке ситуационной ситуации. К сожалению, показатели самоконтроля гликемии также не вполне надежны, поскольку пациенты далеко не всегда следуют предписанному режиму самоконтроля, а в некоторых случаях нельзя исключить и преднамеренное искажение результатов [14]. При этом очевидно, что любое

решение, принятое в отсутствие достоверных данных, в большинстве случаев окажется ошибочным. При таких обстоятельствах активное влияние пациента на тактику лечения может лишь ухудшить результат.

Реальность: большинство пациентов с СД2 не осведомлены о своих истинных потребностях – а некоторые из них и не стремятся исправить это положение. UKPDS доказало ценность обучения пациентов на примере группы традиционной терапии, показавшей неудовлетворительные результаты компенсации углеводного обмена.

Не вызывает сомнений необходимость адаптации терапии к образу жизни пациентов с СД 1 типа. В то же время, при СД2 ситуация диаметрально противоположна. Таким образом, позволяя пациенту с СД2 вмешиваться в тактику лечения, мы рискуем поместить его в порочный круг непрерывно интенсифицирующейся терапии, направленной на лечение непрерывно утяжеляющихся последствий неправильного образа жизни, в котором ятрогенные осложнения могут представлять серьезную или даже фатальную опасность (исследование ACCORD – печальный пример такого явления) [5].

ВТОРОЙ МИФ:

«диабет – это неизлечимое прогрессирующее заболевание»

Современные данные говорят нам, что это не совсем так: на самом деле, процесс обратим. Еще интереснее то, что как теоретически, так и практически обратить его вспять можно на любой стадии. Например, назначив пациенту, пребывающему в состоянии глюкотоксичности, краткий курс интенсивной инсулинотерапии, мы поместим его β -клетки в состояние относительного «покоя» с высокой вероятностью восстановления их функции и ремиссии СД. Опять-таки, если с помощью агонистов рецепторов к глюкозоподобному пептиду-1 (ГПП-1) удастся добиться похудения, существует вероятность ремиссии или, во всяком случае, ликвидации зависимости от экзогенного инсулина (явление, которое можно описать как «отлучение от инсулина»).

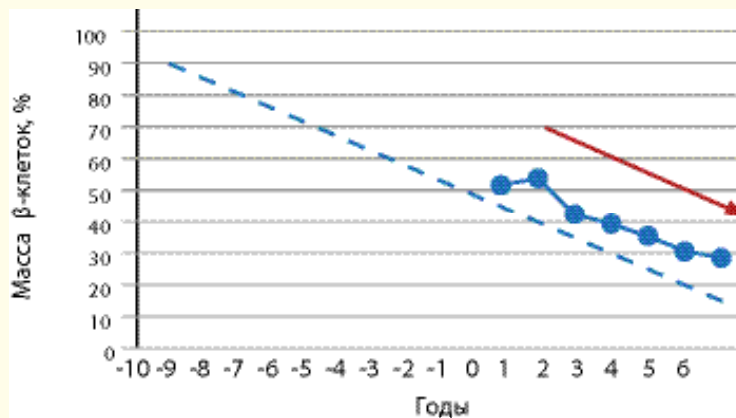


Рисунок 1. Прогрессирующее снижение функции β -клеток, по данным исследования UKPDS (адаптировано) [15]

Более того, в 80% случаев бариатрическая хирургия способна полностью избавить пациента от СД2. Говоря другими словами, СД2 не только «медленно прогрессирующее» заболевание, но еще «быстро регрессирующее», и вектор этого процесса целиком зависит от тактики лечения. С одной стороны, мы можем рекомендовать своему пациенту секретагоги, способствуя апоптозу β -клеток и увеличению массы тела, превращая его состояние в «неизлечимый инсулинозависимый СД». С другой стороны, мы можем, используя современные способы диагностики и лечения, защитить его поджелудочную железу и восстановить толерантность к глюкозе.

Прогрессирующее снижение функции β -клеток в исследовании UKPDS

В 1995 г. были опубликованы результаты шестилетнего исследования UKPDS, из которых следовало, что, несмотря на лучший гликемический контроль в группе интенсивного лечения, во всех исследованных группах гипергликемия прогрессировала в течение всего периода наблюдения, что сопровождалось снижением функции β -клеток (рис. 1). За шесть лет секреция инсулина заметно сократилась у пациентов в группе изолированной диетотерапии (с 53% до 26%; $p < 0,0001$). На фоне лечения препаратами производных сульфонилмочевины в течение первого года исследования наблюдался подъем функциональной активности β -клеток (с 46% до 78%)

с последующим падением до 52% к шестому году ($p < 0,0001$). Аналогичная схема наблюдалась у пациентов в группе метформина, однако, конечное функциональное состояние было близким к таковому в группе диетотерапии (с 66% до 38%) [15].

Возможности улучшения функции β -клеток

Одно из потенциальных преимуществ лечения препаратами агонистов инкретинных рецепторов заключается в возможности их влияния на функцию и, вероятно, массу β -клеток. Так, в экспериментальных исследованиях на мышах подтверждено стимулирующее влияние аналогов ГПП-1 в отношении β -клеток [16].

К настоящему времени хорошо изучена роль ГПП-1 в поддержании гомеостаза глюкозы у людей (рис. 2) [17–20]. ГПП-1 выделяется L-клетками тонкого кишечника в кровоток после приема пищи [17–20], снижает функциональную нагрузку на β -клетки и улучшает их секреторный ответ на стимуляцию глюкозой [17, 19]. ГПП-1 снижает потребность в инсулине (а, следовательно, и нагрузку на β -клетки):

- регулируя скорость опорожнения желудка, обеспечивая более равномерное поступление и всасывание пищи в кишечнике, что позволяет снизить пиковую концентрацию глюкозы в крови [17, 19];
- подавляя постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками островков Лангерганса, способствуя поддержанию регуляторного баланса



между эффектами инсулина и глюкагона [20];

- уменьшая секрецию глюкагона, что также косвенно облегчает работу β -клеток благодаря снижению постпрандиального выделения глюкозы печенью [20];
- способствуя насыщению (укрепляя чувство удовлетворения от еды) путем воздействия на ЦНС, что ведет к сокращению объема потребляемой пищи [18].

Реальность

Прогрессирующее ожирение у многих пациентов с СД2 имеет ятрогенные причины. Но при этом, в настоящее время СД2 – отнюдь не «билет в один конец». Пациент имеет полное право знать о том, что СД2 может быть не только «медленно прогрессирующей», но еще и «быстро регрессирующей» болезнью.

Ремиссия сахарного диабета

Достижение ремиссии СД2 – приоритетная задача современной диабетологии, в реализации которой продвинулись многие научные коллективы, в том числе в Израиле. Так в одном из недавно опубликованных исследований показано, что краткосрочная помповая инсулиноterapia у 9 из 13 пациентов (69,2% случаев) с впервые выявленным СД2, не ответившим на диетотерапию, вызвала ремиссию заболевания и полное восстановление показателей углеводного обмена [21]. Нормальные показатели углеводного обмена были достигнуты в течение нескольких дней от начала помповой инсулинотерапии (суточная доза была в пределах $0,6 \text{ ЕД/кг массы тела} \pm 0,06$) и сохранялись от 9 до 50 месяцев и более (в среднем, $26 \pm 4,8 \text{ мес.}$) после ее завершения. Масса тела у всех пациентов на протяжении исследования оставалась неизменной, а показатели углеводного обмена сохранялись в пределах нормальных значений без какой-либо сахароснижающей терапии, за исключением диеты. У четырех пациентов (30,8%) в данном исследовании с помощью помповой инсулинотерапии не удалось достичь желаемого терапевтического эффекта. В целом результаты проведенного пилотного исследования

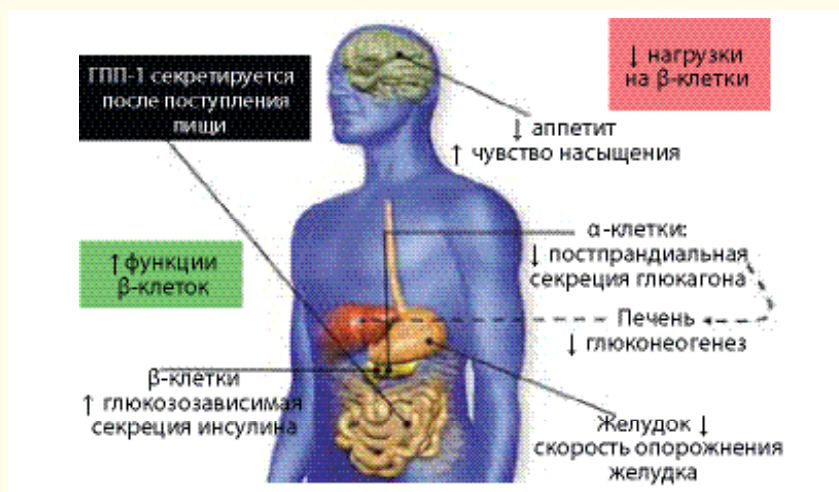


Рисунок 2. Роль ГПП-1 в регуляции гомеостаза глюкозы у человека

говорят о потенциальной возможности краткосрочной интенсифицированной инсулинотерапии индуцировать ремиссию СД у пациентов с впервые выявленным СД2, не ответившим на диетотерапию.

ТРЕТИЙ МИФ: «если показатели гликемического контроля не соответствуют целям лечения, необходимо интенсифицировать терапию» – к вопросу о полипрагмазии

Согласно предложенному EASD консенсусу, после назначения метформина «целесообразно дополнить терапию 1–2 препаратами (пероральными и/или инъекционными), стремясь, по возможности, минимизировать нежелательные эффекты» [22]. Следуя подобным рекомендациям, врачи неизбежно сталкиваются с необходимостью назначать множество лекарственных препаратов каждому пациенту, что резко противоречит принципам минимизации рисков нежелательных лекарственных взаимодействий в связи с полипрагмазией.

В качестве яркой иллюстрации значимости полипрагмазии в практике диабетологов можно привести отчет, опубликованный сотрудниками Кафедры антропологии Мичиганского государственного университета [23]. Группа исследователей проанализировала тактику ведения пациентов с СД2 и артериальной гипертензией в 44 клинических центрах Мичигана за период с 2009 по 2010 гг. При подготовке публикации проинтервьюированы 58 врачей,

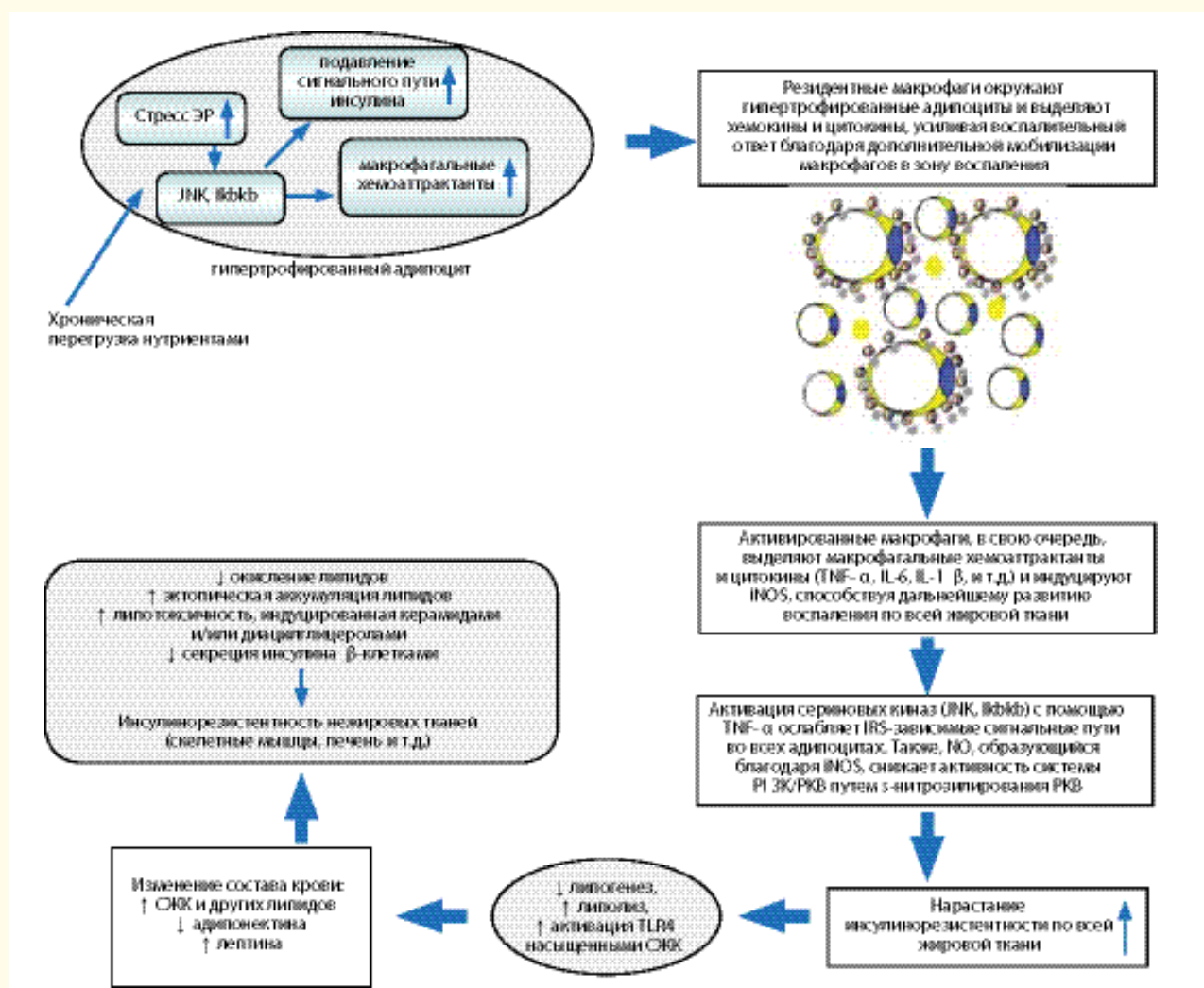
медицинских сестер и фельдшеров, проведено наблюдение 107 медицинских консультаций с участием 12 врачей из 6 клиник, а также опрошены 70 пациентов этих докторов. Шестьдесят два пациента (89%) из этой когорты сообщили, что принимают одновременно несколько лекарств, причем 36 из 70 (51%) заявили, что получают ежедневно 5 препаратов и более, что полностью отвечает современным критериям полипрагмазии. Подобная практика назначения медицинских препаратов отражает общий мировой тренд: только в США объем назначений возрос в шесть раз с 1990 года. В то же время, число зарегистрированных FDA (Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) побочных эффектов утроилось за период между 1995 и 2005 гг. Наконец, ужесточение диагностических критериев, приводимых в клинических рекомендациях, увеличило популяцию, получающую лечение по поводу хронических заболеваний, в том числе и СД (и даже преддиабета), а также артериальной гипертензии.

Уместно процитировать фрагмент из интервью с семейным врачом, иллюстрирующий данную проблему: «Большинству из своих пациентов с впервые выявленным СД я объясняю, что с этого момента они должны будут принимать до 5 препаратов одновременно... С этим ничего нельзя сделать, ведь у таких пациентов действуют более жесткие нормы холестерина и артериального давления» [23].

«Да не преумножишь ты полипрагмазию. Нехорошо давать больному второе лекарство, когда тот уже получает одно, ибо тем ты увеличишь опасность нежелательных взаимодействий. Сие также смущает ум больного, еще более умножая риски. Посему новое лекарство грозит не только тем, что сказано в сопроводительной бумаге, но и взаимодействием с другими лекарствами – те же, кто принимает их много, часто совершает ошибки».

О роли ожирения в развитии сахарного диабета 2 типа

Распространенность ожирения среди взрослого населения США составляла 15% в 1980 г., с тех пор этот показатель увеличился в два раза, среди детей – в три раза. Ожирение –



В условиях хронической перегрузки питательными веществами, жировая ткань пребывает в состоянии стресса эндоплазматического ретикулума и выделяет хемоаттрактанты (MPC-1, M-CSF-1, MIF), что привлекает резидентные макрофаги к гипертрофированным адипоцитам. С ходом развития апоптоза последних, резидентные макрофаги усиливают воспалительный ответ, привлекая в жировую ткань другие макрофаги, секретирующие (а) новые хемоаттрактанты, цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1 β и др.), а также (б) индуцирующие iNOS. Сочетание этих факторов стимулирует воспалительный процесс во всей жировой ткани. Активация сериновых киназ (Ikbkb и JNK) под воздействием TNF- α ведет к подавлению IRS-опосредованного сигнального пути во всех адипоцитах. Кроме того, монооксид азота (NO), синтезируемый iNO, в результате S-нитрозилирования PKB снижает активность сигнального пути PI 3K / PKB. Совокупность этих процессов приводит к распространению инсулинорезистентности на всю массу жировой ткани с последующим усилением липолиза и подавлением синтеза липидов. Выделяемые в результате свободные жирные кислоты (СЖК) также способны стимулировать TOLL-подобные рецепторы 4 типа, индуцируя хемокиновый и цитокиновый ответ, в свою очередь, усугубляя инсулинорезистентность, липолиз и воспаление. Повышение концентрации СЖК, других липидов и лептина в плазме крови в сочетании с падением концентрации адипонектина ведет к отложению жиров, развитию липотоксичности и инсулинорезистентности уже в нежировой ткани [28].

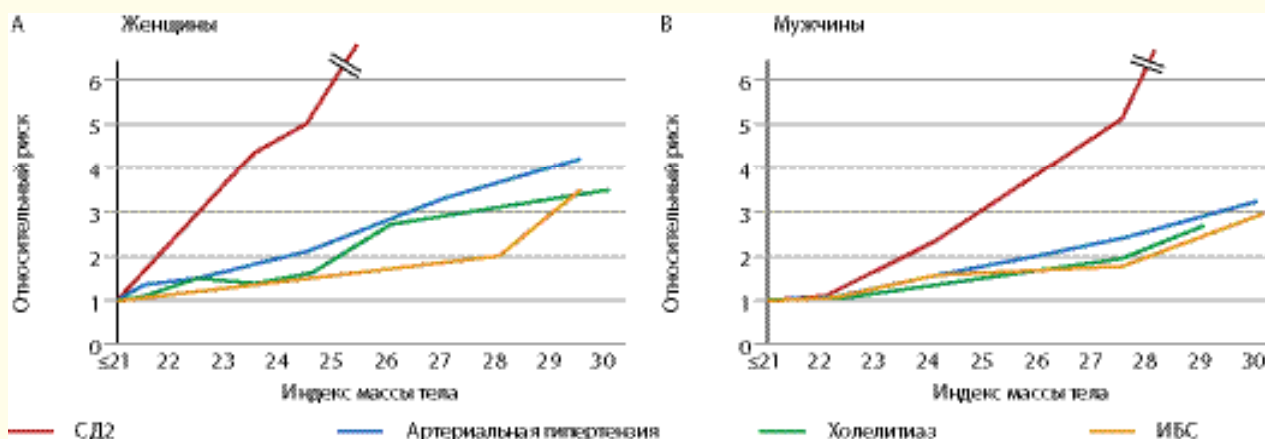


Рисунок 4. Индекс массы тела и риск развития СД2 [30]

Увеличение ИМТ даже в пределах нормальных значений (21–24,9) ассоциируется с увеличением риска развития СД2, артериальной гипертензии, ИБС и холелитиаза. График А демонстрирует результаты наблюдательного исследования «Изучение здоровья медсестер» (Nurses' Health Study, женщины в возрасте от 30 до 55 лет) продолжительностью до 18 лет. На графике Б приведены данные аналогичного «Исследования здоровья медицинских работников» (Health Professionals Follow-up Study, мужчины в возрасте от 40 до 65 лет, наблюдавшиеся в течение 10 лет).

спутник нищеты: треть американцев, зарабатывающих менее \$15 000 в год, имеют проблему с избыточным весом, которая встречается лишь у четверти населения с достатком более \$50 000 в год. Несомненно, существует отчетливая параллель между ожирением нации и эпидемией диабета [24].

Ожирение приобретает пандемический размах среди всех возрастных категорий. Оно ассоциируется с множеством сопутствующих заболеваний: кардиоваскулярной патологией, СД2, артериальной гипертензией, некоторыми видами злокачественных новообразований, а также синдромом апноэ во сне. Как уже было отмечено выше, ожирение является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний, – добавим, что не только у взрослых,

но и у детей. Ожирение увеличивает заболеваемость и смертность и сокращает ожидаемую продолжительность жизни. За последние годы обращаемость за медицинской помощью и стоимость лечения заболеваний, ассоциированных с ожирением, резко возросли, но прогнозируется и дальнейший рост. Даже в отсутствие явной сопутствующей патологии, ожирение связано с целым рядом изменений в структуре и функции сердца, происходящих ввиду разрастания жировой клетчатки. Также ожирение поражает сердечно-сосудистую систему вследствие развития дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе, провоспалительной и протромботической предрасположенности, а также синдрома апноэ/гиповентиляции во сне.

В целом, избыток массы тела и ожирение являются predisposing или причинными факторами целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ИБС, сердечная недостаточность и внезапная смерть. Не удивляет решение Американской кардиологической ассоциации утвердить ожирение как независимый фактор риска смерти. Этот шаг должен повысить клиническую настороженность в отношении значимости избыточного веса и способствовать более решительному подходу к профилактике и лечению ожирения [25–27].

Ожирение обуславливает возникновение и прогрессирование инсулинорезистентности. Патогенетическая связь инсулинорезистентности и ожирения в настоящее время подробно изучена (рис. 3).

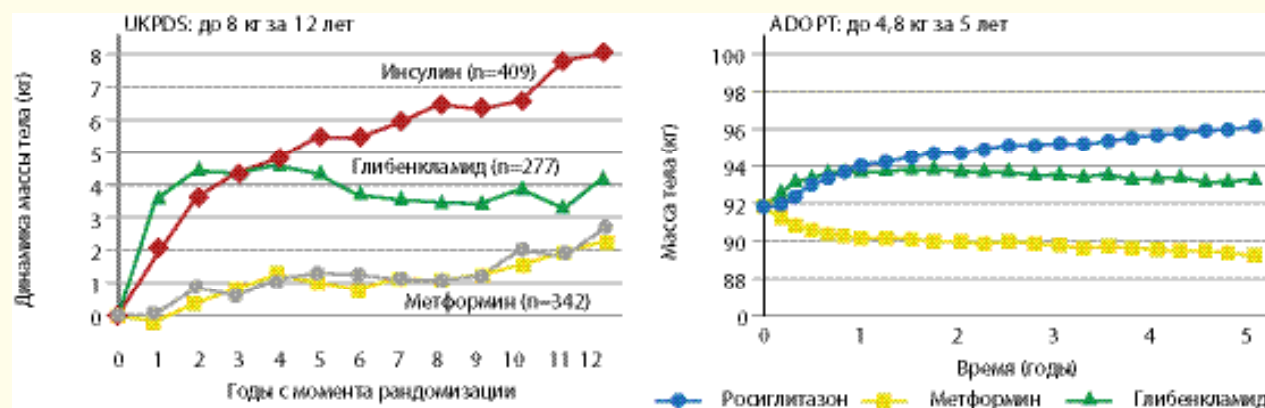


Рисунок 5. Пациенты с сахарным диабетом набирают массу тела независимо от состава терапии [32, 33]

Традиционная терапия (n=411): диетотерапия с сульфонилмочевниной в последующем, далее инсулин и/или метформин при гликемии натощак >15 ммоль/л

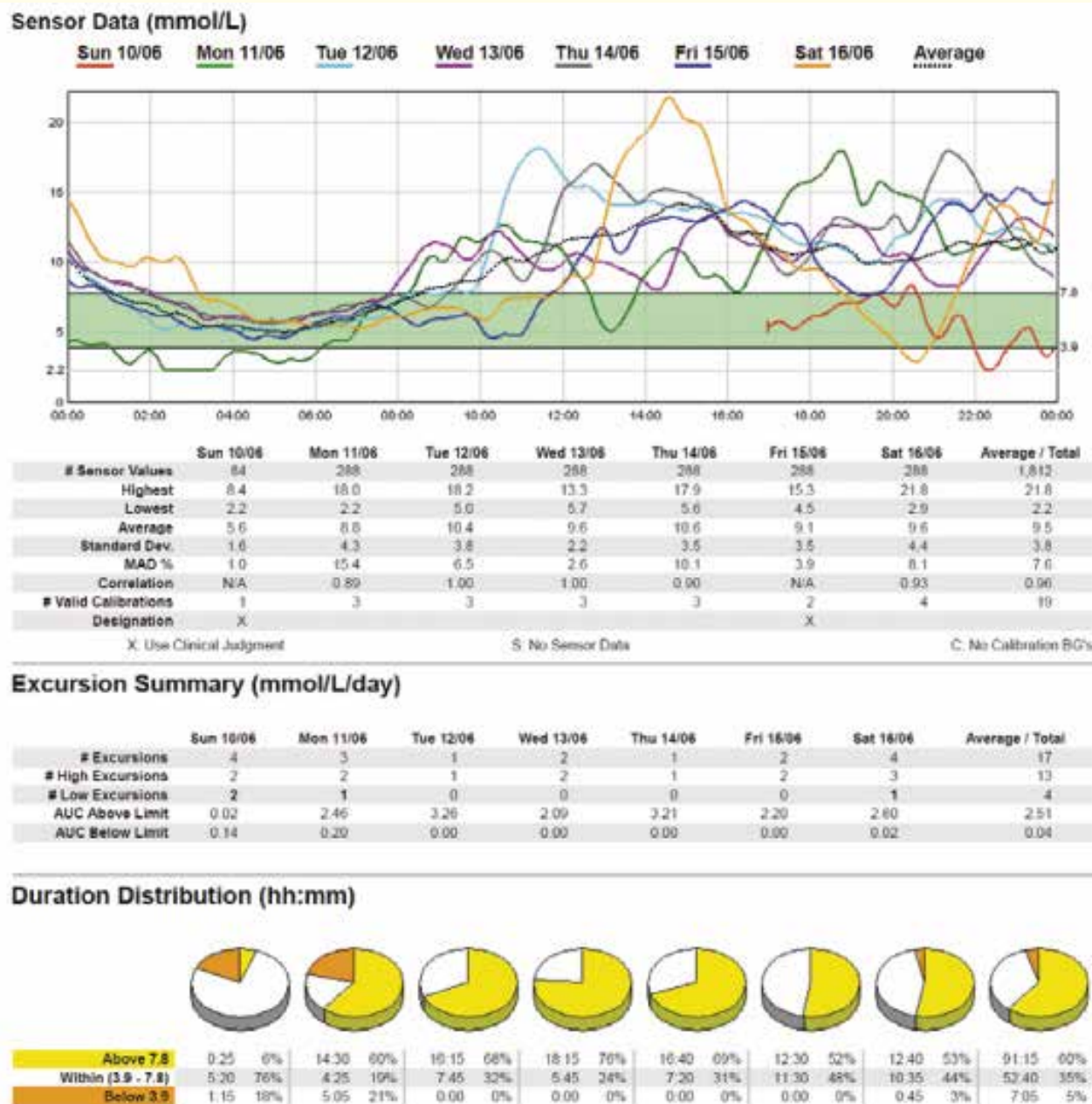


Рисунок 6. Отчет профессионального непрерывного мониторинга гликемии 46-летнего пациента с тягостным семейным анамнезом по сахарному диабету и тяжелыми поздними осложнениями

У пациента ожирение 2 степени (ИМТ=33 кг/м²). Проводимое лечение: метформин по 1700 мг/сут.; ситаглиптин по 100 мг/сут.; репаглинид по 6 мг/сут.; инсулин гларгин по 30 ЕД/сут. Последний известный показатель HbA_{1c} 9,6%. Совершенно очевидно, что этот пациент страдает от гипогликемий вследствие передозировки сахароснижающей терапии в вечерние и ночные часы и, напротив, значительных постпрандиальных подъемов гликемии в течение дня. Он не придерживается диеты и продолжает набирать вес.

Ожирение влияет и непосредственно на риск развития СД2 (рис. 4). Доказано влияние увеличения массы тела как независимого фактора риска развития СД2 у женщин [29].

Роль ожирения при лечении сахарного диабета 2 типа

Искусство лечения СД2 состоит в способности поддерживать шаткое равновесие между снижением HbA_{1c}

и увеличением массы тела. Важно помнить, что снижение HbA_{1c} на 1% сокращает кардиоваскулярный риск на 16–20%. В то же самое время, каждые 5 баллов по шкале ИМТ соответствуют увеличению этого риска почти на 30%. Таким образом, увеличение веса является ключевым элементом метаболического синдрома, а не простым «побочным эффектом» лечения, и удержание стабильной массы тела (или снижение веса)

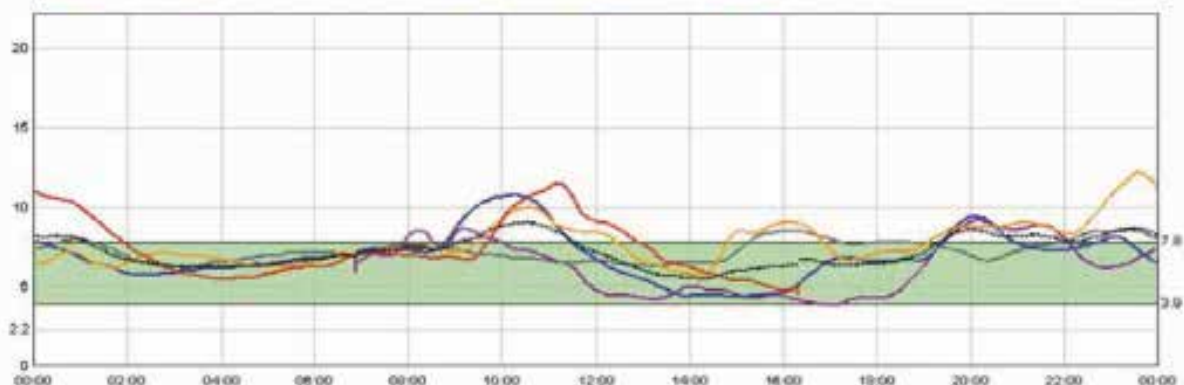
следует рассматривать как принципиально важную терапевтическую задачу при СД [31].

Необходимо подчеркнуть, что причиной увеличения массы тела у пациентов с СД2 является не какая-то специфическая терапия, а абсолютно неадекватный образ жизни данной категории пациентов. Не корректно утверждать, что «большинство видов медикаментозного лечения СД2 со временем приводит



Sensor Data (mmol/L)

Tue 17/07 Wed 18/07 Thu 19/07 Fri 20/07 Sat 21/07 Sun 22/07 Average



	Tue 17/07	Wed 18/07	Thu 19/07	Fri 20/07	Sat 21/07	Sun 22/07	Average / Total
# Sensor Values	0	205	288	288	205	195	1,206
Highest	N/A	9.2	8.5	10.8	12.2	11.5	12.2
Lowest	N/A	3.8	6.2	4.3	5.7	4.8	3.8
Average	N/A	6.3	7.2	6.0	7.7	7.3	7.1
Standard Dev.	N/A	1.7	0.7	1.5	1.4	1.8	1.5
MAD %	N/A	20.4	4.8	6.6	6.1	0.9	8.9
Correlation	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
# Valid Calibrations	0	3	4	2	2	1	13
Designation	5	X		X	X	X	

X: Use Clinical Judgment

S: No Sensor Data

C: No Calibration BG's

Excursion Summary (mmol/L/day)

	Tue 17/07	Wed 18/07	Thu 19/07	Fri 20/07	Sat 21/07	Sun 22/07	Average / Total
# Excursions	0	3	3	3	3	1	13
# High Excursions	0	2	3	3	3	1	12
# Low Excursions	0	1	0	0	0	0	1
AUC Above Limit	N/A	0.18	0.08	0.29	0.54	0.61	0.33
AUC Below Limit	N/A	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Duration Distribution (hh:mm)



	Tue 17/07	Wed 18/07	Thu 19/07	Fri 20/07	Sat 21/07	Sun 22/07	Average / Total
Above 7.8	N/A	4:15 25%	4:25 18%	4:45 20%	10:00 42%	5:00 31%	28:25 27%
Within (3.9 - 7.8)	N/A	12:20 72%	19:35 82%	19:15 80%	14:00 58%	11:20 60%	76:30 72%
Below 3.9	N/A	0:35 2%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:35 1%

Рисунок 7. Отчет профессионального непрерывного мониторинрования гликемии 58-летнего пациента, страдающего СД в течение 12 лет

За 4 года до исследования одновременно получал 2 препарата инсулина (суммарная суточная доза >150 ЕД), метформин, росиглитазон, глимепирид. Показатель HbA1c 11,8% (невзирая на эту сверхинтенсивную терапию). В течение последних трех лет пациент не получает инсулин, принимая лишь метформин по 2500 мг/сут. и аналоги ГПП-1 курсами. HbA1c 6,1% на момент исследования.

к увеличению веса». Намного точнее сказать следующее: «какой бы ни была терапия СД2, пациент будет полнеть» (рис. 5).

Взаимосвязь лечения и динамики массы тела очевидна: по данным исследования UKPDS, какое бы лечение не получали пациенты, они неуклонно полнели [32]. Пациенты в группе инсулинотерапии показали наибольшую динамику, набрав, в среднем, на 4 кг больше, чем все остальные. Последующие исследования подтвердили масштабы прибавки веса у пациентов на инсулинотерапии. Примером может послужить шести-

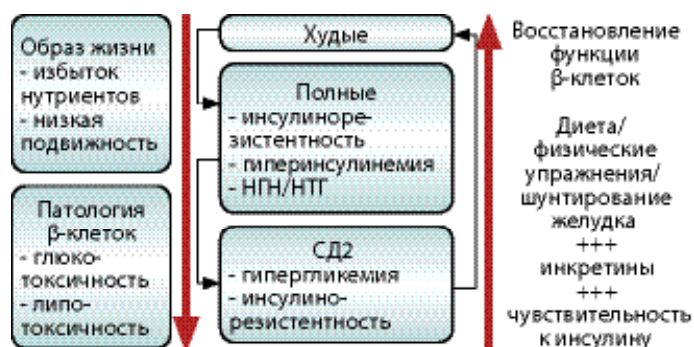


Рисунок 8. Похудение «излечивает» СД2

месячное исследование, сопоставившее инъекции инсулина гларгин и инсулина НПХ один раз в день перед сном (в обоих случаях инсулинотерапия добавлялась к ПССП с целью дальнейшей компенсации СД). На момент своего завершения оно выявило прибавку массы в 3,0 и 2,8 кг, в группе инсулина гларгин и инсулина НПХ соответственно [34].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ADOPT (4360 пациентов) было посвящено сравнительному анализу росиглитазона, метформина и глибенкламида, как препаратов стартовой терапии при СД2. Период наблюдения каждого пациента, в среднем, равнялся 4 годам. По итогам исследования было установлено, что на фоне приема росиглитазона чаще развивается отечный синдром и в большей степени увеличивается масса тела, нежели на фоне приема метформина или глибенкламида [33].

В целом, набор массы тела происходит в результате увеличения потребления калорий или сокращения их расхода. Конкретных причин может быть несколько.

Нарушение углеводного обмена усиливает катаболизм, соответственно, улучшение степени компенсации СД приводит к снижению его интенсивности; если диету при этом должным образом не скорректировать, масса тела будет нарастать.

Улучшение углеводного обмена устраняет глюкозурию, в результате чего организм теряет меньше калорий с мочой.

В здоровом организме нарастание концентрации инсулина в крови подавляет аппетит благодаря воздействию на ЦНС. Вероятно, у пациентов с СД этот регуляторный механизм утрачен.

Страх перед развитием гипогликемии может подталкивать пациента к дополнительным приемам пищи, что ведет к увеличению суточного потребления калорий.

Кроме того, инсулин может приводить к увеличению безжировой массы тела в силу своих анаболических эффектов. Реальность же такова, что из-за слепо наращиваемого объема терапии пациенты с СД2 ста-

новятся жертвами порочного круга: «повышение дозы – переедание – повышение дозы» (рис. 6 и 7).

Благоприятные эффекты похудения

Сегодня, в эпоху распространения бариатрической хирургии, имеются свидетельства несомненной пользы похудения для лечения всех компонентов метаболического синдрома. Так, исследование, проведенное на 100 000 медицинских сестер в возрасте от 30 до 55 лет, показало, что снижение массы тела более чем на 5 кг ассоциируется с пропорциональным снижением риска развития СД2. В Шведском Исследовании Ожирения (Swedish Obesity Study, SOS) шунтирование желудка и последующее похудение позволили добиться излечения СД2 у 69% пациентов: диагноз СД2 был снят у 72% пациентов спустя два года после операции [35]. В целом, по результатам проведенных исследований, ремиссия СД2 была достигнута у 76,8% пациентов, подвергшихся бариатрическим операциям [36].

Тем не менее, даже бариатрическая хирургия в настоящее время не дает идеальных результатов: «только» 36% (что, тем не менее, немало!!!) страдавших от СД2 на момент вмешательства сохранили нормальный углеводный обмен спустя 10 лет, в то время как в группе традиционной терапии эти цифры составили лишь 21% и 13%, соответственно (по данным исследования DPT) [37]. Таким образом, обусловленные СД2 нарушения функций β -клеток и чувствительности к инсулину обратимы при условии снижения массы тела (рис. 8) [38].

Современные представления о сахарном диабете

Пылкий глюкозоцентризм современной диабетологии

«СД2 – это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся гипергликемией и постепенно угасающей функцией β -клеток». Как ни удивительно, но эта фраза – единственное популярное и широко известное определение СД2. Но что если поискать

другую точку зрения? Все мы хорошо знаем, на каком фоне развивается СД2: хроническое переедание и низкая физическая активность, порой граничащая с полной неподвижностью. И то, и другое заставляет людей полнеть. Мы также понимаем, что характерные для СД2 патологические изменения, а именно, инсулинорезистентность, гипергликемия, глюкозурия и метаболический синдром, «направлены» на снижение массы тела, во всяком случае, снижение темпов ожирения.

С этих патофизиологических позиций СД выглядит не более чем естественной реакцией организма на пищевую перегрузку. Другими словами, это способ, которым наше тело пытается защитить себя от «отравления» калориями. Действительно, наиболее эффективным решением проблемы набора веса «с точки зрения природы» является формирование инсулинорезистентности (если жировая ткань «не чувствует» инсулин, то он не усиливает липогенез) и постепенное снижение секреции инсулина β -клетками (меньшее количество инсулина меньше стимулирует липогенез). И это как раз то, что происходит с человеком, идущим по пути от нормогликемии к НТГ, нарушению гликемии натощак и, наконец, СД.

Таким образом, природа, «вынужденная выбирать» между ожирением с одной стороны, и гипергликемией – с другой, отдает «предпочтение» гипергликемии как «меньшему из двух зол». В ситуации переедания быстро растущая масса тела оказывается для организма более губительной, чем гипергликемия. И в таком случае гипергликемия является скорее маркером, нежели фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Сосредоточив все средства на компенсации гипергликемии, одновременно способствуя увеличению массы тела наших пациентов, мы, в конечном итоге, подталкиваем их к гибели, или, по крайней мере, поддерживаем среди них рост сердечно-сосудистой заболеваемости (см. ACCORD, ADVANCE и VADT).



Таблица 1. Влияние сахароснижающей терапии на степень сердечно-сосудистого риска

Лечение	Масса тела	Сердечно-сосудистая заболеваемость и/или смертность
Антигипергликемические препараты		
Метформин	↓ или не изменяется	↓↓
Ингибиторы α-глюкозидаз	не изменяется	↓
Тиазолидиндионы	↑	↑ или не изменяется
Ингибиторы ДПП-4	↓ или не изменяется	↓ (исследования продолжаются)
Аналоги ГПП-1	↓	↓ (исследования продолжаются)
Инсулин в физиологических дозах	не изменяется	↓
Гипогликемизирующие препараты		
ПСМ	↑	↑
Инсулин в сверхфизиологических дозах	↑↑↑	↑↑
Глиниды	↑	Недостаточно данных

↓ означает снижение. ↑ означает увеличение.

*Инсулин может быть классифицирован и как антигипергликемический, и как гипогликемизирующий агент в зависимости от дозы.

Таблица 2. Сравнение «глюкозоцентрической» и «гравичесентрической» концепций лечения СД2

	«Глюкозоцентрическая» концепция	«Гравичесентрическая» концепция
Девиз	«Победа над гипергликемией – спасение пациента»	«Устранение ожирения – излечение от СД2»
Взгляд на ключевые механизмы патогенеза	Первичный дефект – гипергликемия и инсулинорезистентность; все прочие явления вторичны	Первичен избыток калорий в организме; все прочие явления вторичны
Определение «СД2 – это ...»	Медленно прогрессирующее неизлечимое заболевание	Реакция на хроническую пищевую перегрузку, следовательно, быстро регрессирующее и потенциально излечимое заболевание
Общий терапевтический подход	Общие принципы лечения СД 1 типа могут быть использованы для СД2	Правила ведения СД1 неприменимы при СД2
Взгляд на роль инсулинотерапии в лечении СД2	С учетом неуклонно прогрессирующего характера СД2, большинству пациентов, в конечном итоге, потребуется лечение инсулином	Инсулин не требуется большинству пациентов с СД2, во всяком случае – пожизненно
Обучение пациентов	Программа «как жить с СД»	Программа «как расстаться с СД»
«Главный враг»	Гипергликемия (HbA _{1c})	Ожирение (ИМТ)
Взаимосвязь тактики лечения и образа жизни	Подбор лечения в соответствии с привычками пациента	Коррекция образа жизни пациента сообразно оптимальному лечению
Взгляд на динамику ИМТ	Увеличение ИМТ – неизбежный побочный эффект лечения, не требующий изменения сахароснижающей терапии	За редким исключением, увеличение ИМТ в ходе лечения абсолютно неприемлемо и является поводом для коррекции сахароснижающей терапии

От чего умирали пациенты в исследовании ACCORD?

Группа интенсивной терапии набирала массу тела в два раза быстрее группы традиционного лечения (27,8% против 14,1% – прибавка более 10 кг в сравнении с исходным значением), что сопровождалось по-

вышением кардиоваскулярного риска и смертности [5].

Таблица 1 отчетливо демонстрирует, что только антигипергликемические препараты, способствующие похудению или не влияющие на массу тела, способны улучшить прогноз по сердечно-сосудистой за-

болеваемости и смертности. Обращает внимание корреляция между снижением веса и сердечно-сосудистой заболеваемостью/смертностью. Гипогликемизирующие средства, напротив, вызывают параллельное увеличение массы тела и сердечно-сосудистых рисков.

Гравитационная концепция

Таким образом, продолжает расширяться массив данных в поддержку тезисов Д. Юдкина и соавт. о недостаточной эффективности применения только «глюкозоцентрического» подхода для лечения СД2. Вместе с ним (в дополнение или в качестве альтернативы) мы предлагаем использовать «гравитационную» концепцию (от лат. Gravis – «тяжелый»), основанную на теоретических, экспериментальных и клинических доказательствах эффективности использования современных фармакотерапевтических и хирургических средств лечения ожирения и СД2, а также принципов максимально возможного снижения рисков нежелательных лекарственных реакций в результате полипрагмазии.

Тезисно сформулировать основные принципы гравитационной концепции лечения СД2 можно следующим образом.

Правило «5 отрицаний».

«Нет»:

- каскадному наращиванию фармакотерапии у полнеющих пациентов;
- набору массы тела при любой разновидности лечения;
- гипогликемизирующим пре-

паратам и ТЗД (предпочтение антигипергликемическим средствам);

- хронической инсулинотерапии у пациентов с морбидным ожирением;
- сверхфизиологическим дозам инсулина (более 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела в сутки).

Стратегические ориентиры

Таким образом, использование «гравитационной» концепции в клинической практике предполагает следование следующим целям:

- добиваться нормализации ИМТ у всех пациентов, особенно с впервые выявленным СД2;
- сокращать объем медикаментозной терапии у тех, кто уже получает несколько препаратов;
- использовать антигипергликемические, а не гипогликемизирующие препараты;
- в итоге – свести фармакотерапию к минимуму вплоть до ремиссии СД.

При этом врач должен разъяснить пациенту план лечения и смысл каждого действия. То, насколько удастся приблизиться к намеченной цели, целиком зависит от желания пациента и врача.

Заключение

Сегодня каждый эндокринолог – участник разгорающейся диабетологической «революции», которая расставит на надлежащие места все существующие ныне терапевтические подходы. С помощью современных фармакотерапевтических (инкретин-ориентированное лечение) и хирургических (бариатрические операции) методов, а также способов оценки качества лечения (CGM), мы, наконец-то, не только приближаемся к пониманию сути событий, происходящих с больными СД, но и имеем возможность влиять на них наиболее эффективно и безопасно. Безусловно, практическая эффективность «гравитационного» подхода в сравнении с «глюкозоцентрическим» должна быть проверена в ходе длительных больших клинических рандомизированных исследований. В то же время, «гравитационный» подход к лечению СД2, который, вероятно, в итоге придет на смену «глюкозоцентрическому», уже сейчас способен помочь многим практикующим врачам значительно улучшить результаты лечения своих пациентов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с настоящей статьей.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas, Fifth Edition. 2011.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2545–2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2009; 360(2):129–139. DOI: doi:10.1056/NEJMoa0808431.
5. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2630–2633. DOI: 10.1056/NEJMoa0804182.
6. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub2.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
8. Баранов ВГ. Руководство по внутренним болезням. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы МЕДИГИЗ; 1955.
9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317(7160):703–713.
10. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose control in type 2 diabetes—whose agenda? *The Lancet.* 2011; 377(9773):1220–1222. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61112-9.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009; 373(9677):1765–1772. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60697-8.



12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364–1379. doi: 10.2337/dc12-0413.
13. Garg S, Hirsch IB. Self-monitoring of blood glucose. *Int J Clin Pract Suppl*. 2010(166):1–10. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02271.x.
14. Филиппов ЮИ, Ибрагимова ЛИ, Майоров АЮ. Визуализация данных самоконтроля гликемии – ключ к повышению эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2012; 14(12):92–98.
15. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; 44(11):1249–1258.
16. Stoffers D.A., Kieffer T.J., Hussain M.A., Drucker D.J., Bonner-Weir S., Habener J.F., Egan J.M. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. // *Diabetes*. 2000; 49(5):741–748.
17. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 1998; 47(2):159–169.
18. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998; 101(3):515–520. DOI: 10.1172/jci990.
19. Nauck MA, Wollschlaeger D, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Willms B. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7–36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996; 39(12):1546–1553.
20. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand*. 1997; 160(4):413–422.
21. Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, Bağrıaçık N, Cerasi E. Induction of Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients by Transient Intensive Insulin Treatment. *Diabetes Care*. 1997; 20(9):1353–1356. DOI: 10.2337/diacare.20.9.1353.
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55(6):1577–1596. DOI: 10.1007/s00125-012-2534-0.
23. Hunt LM, Kreiner M, Brody H. The Changing Face of Chronic Illness Management in Primary Care: A Qualitative Study of Underlying Influences and Unintended Outcomes. *The Annals of Family Medicine*. 2012; 10(5):452–460. DOI: 10.1370/afm.1380.
24. Fat and getting fatter: U.S. obesity rates to soar by 2030. 2012 [cited 2012 26.10.2012]; Available from: <http://www.reuters.com/article/2012/09/18/us-obesity-us-idUSBRE88H0RA20120918>.
25. Eckel RH, Committee FtN. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96(9):3248–3250. DOI: 10.1161/01.cir.96.9.3248.
26. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113(6):898–918. DOI: 10.1161/circulationaha.106.171016.
27. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1998; 98(14):1472–1476. DOI: 10.1161/01.cir.98.14.1472.
28. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: The role of fatstoring capacity and inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19(2):146–152. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.10.010.
29. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122(7):481–486.
30. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for Healthy Weight. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(6):427–434. DOI: doi:10.1056/NEJM199908053410607.
31. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(3):360–372. DOI: 10.1001/jama.287.3.360.
32. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131):854–865.
33. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(23):2427–2443. DOI: doi:10.1056/NEJMoa066224.
34. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26(11):3080–3086. DOI: 10.2337/diacare.26.11.3080.
35. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in Incidence of Diabetes, Hypertension and Lipid Disturbances after Intentional Weight Loss Induced by Bariatric Surgery: the SOS Intervention Study. *Obesity Research*. 1999; 7(5):477–484. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00436.x.
36. Bult MJF, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158(2):135–145. DOI: 10.1530/eje-07-0145.
37. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(26):2683–2693. DOI: doi:10.1056/NEJMoa035622.
38. Kashyap SR, Louis ES, Kirwan JP. Weight loss as a cure for Type 2 diabetes: fact or fantasy? *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2011; 6(4):557–561. DOI: 10.1586/eem.11.42.
39. Yudkin JS, Richter B, Gale EAM. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia*. 2010; 53(10):2079–2085. DOI: 10.1007/s00125-010-1864-z.

Левит Шмюэль MD, PhD, Институт эндокринологии и метаболизма, Медицинский центр Шеба, Тель-Авив, Израиль.
E-mail: shlevit@gmail.com

Филиппов Юрий Иванович научный сотрудник, отделение программного обучения и лечения, Институт диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Россия. E-mail: yurijivanovich@gmail.com

Горелышев Александр Сергеевич аспирант, отделение программного обучения и лечения, Институт диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Россия. E-mail: sathandi@gmail.com

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 1/2013, с.91–102

Применение метформина (препарат Сиофор®) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа



Демидова И.Ю., Таклас Н.М.

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Когда невозможно достичь компенсации нарушений углеводного обмена у больного СД 2 типа (путем чего – соблюдения диеты и физ. активности? при назначении других сахароснижающих препаратов?) – почему бы не назначить Сиофор®?

У большинства больных сахарным диабетом (СД) 2 типа постоянно существующее состояние декомпенсации углеводного обмена ускоряет темпы развития макро- и микро-сосудистых осложнений, приводящих к снижению качества жизни, к преждевременной инвалидизации и смерти. Анализ показал, что при подборе терапии далеко не всегда учитываются все известные звенья патогенеза СД 2 типа. Однако именно воздействие на все эти звенья позволяет значительно улучшить течение метаболических процессов у больных и добиться компенсации заболевания.

Как известно, центральным механизмом в развитии и течении СД 2 типа является инсулинорезистентность (ИР), которая развивается до манифестации заболевания и длительно компенсируется гиперинсулинемией. Причинами ИР являются как генетическая предрасположенность, так и гиподинамия и ожирение. В основе ИР лежит нарушение рецептор-

ных и пострецепторных механизмов действия инсулина – снижается скорость передачи инсулинового сигнала внутрь клетки и замедляется синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию транспортеров глюкозы. Развившаяся гиперинсулинемия носит компенсаторный характер, обеспечивая нормогликемию.

В настоящее время известны четыре патогенетических звена, играющих важную роль в развитии СД 2 типа, воздействие на которые в процессе терапии является обязательным. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) в основном стимулируют нарушенную секрецию инсулина, а также, в сочетании с диетотерапией, способствуют снижению продукции глюкозы печенью, но не всегда приводят к нормализации гликемии натощак. С учетом этого в последние годы возрос интерес к применению метформина – препарата из группы бигуанидов (БГ).

БГ позволяют не только значительно снизить гликемию натощак, но и обеспечивают улучшение гликемического профиля в целом. Данный эффект обусловлен повышением под воздействием БГ чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза. Доказано, что БГ уменьшают продукцию глюкозы печенью в среднем на 30%, что и при-

водит к снижению ее уровня в крови натощак. Основным механизмом, обуславливающим снижение продукции глюкозы печенью, является подавление печеночного глюконеогенеза вследствие торможения поступления аланина, пирувата, лактата, глутамина и глицерола в гепатоциты и ингибирования пируваткорбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Антигипергликемический эффект БГ также связан со снижением периферической ИР и замедлением интестинальной абсорбции глюкозы.

Под действием БГ повышается аффинность инсулиновых рецепторов, изменяется их конформация, стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала. БГ усиливают киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов (в том числе 3-субъединицы), а также такие эффекты инсулина, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану. Это приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Данный механизм является важным звеном в антигипергликемическом действии БГ.

В настоящее время в России метформин широко известен практи-



ческим врачам как Сиофор® 500, 850 и 1000 мг («Берлин-Хеми АГ»). Сиофор® значительно снижает всасывание глюкозы в кишечнике как в состоянии насыщения, так и натощак, чем вносит существенный вклад в предотвращение постпрандиального подъема гликемии. На фоне терапии препаратом Сиофор® гликемия после приема пищи снижается в среднем на 20–45%. Особенности метаболизма лактата в процессе анаэробного гликолиза глюкозы на фоне терапии этим препаратом снижают риск возникновения гипогликемии.

Метформину присущи и другие свойства. Так, немаловажное значение при СД 2 типа имеет его способность снижать концентрацию липидов в плазме и образование ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (ИАП-1), что повышает фибринолитическую активность крови. В результате при длительном применении препарата снижается риск развития атеросклероза.

Обращаясь к существующим сегодня противопоказаниям к применению метформина, следует обратить внимание, что лактат-ацидоз регистрируется на фоне терапии метформином лишь в 6,3 случаях на 100 000 пациентов/год, что по результатам анализа, проведенного представителем Food and Drug Administration (США) Misbin R.I. и опубликованного в 2004 г., свидетельствует о том, что повышение риска лактат-ацидоза при применении метформина в отсутствие противопоказаний приближается к нулю.

Исследования, проведенные нами, показали, что при длительном наблюдении за больными, получающими Сиофор® в дозе от 500 до 2500 мг/сут., при соблюдении режима приема и учете всех противопоказаний для назначения БГ не было зарегистрировано случаев, в которых уровень лактата превысил бы норму.

В числе побочных эффектов БГ следует назвать диарею и другие диспепсические явления (металлический привкус во рту, тошноту, анорексию), которые в начале терапии наблюдаются почти у 20% больных, а через несколько дней самостоятельно проходят. Эти желудочно-кишечные расстройства связаны с замедляющим влиянием БГ на всасывание глюкозы в тонкой кишке. Для постепенной адап-

тации больного к препарату его начинают принимать с минимальных доз (500 мг) сначала перед сном, а потом во время еды или после нее, запивая таблетки стаканом воды. Крайне редко при применении БГ отмечается снижение всасывания витамина В12 и фолиевой кислоты, что в исключительных случаях (!) может привести к развитию мегалобластной анемии. Крайне редко прием метформина может сопровождаться кожными реакциями (зуд, аллергическая сыпь, покраснение кожи). В целом его переносимость наблюдается менее чем у 5% больных.

Противопоказанием для назначения метформина является нарушение функции почек – в этом случае возможна кумуляция препарата даже при соблюдении рекомендаций по его дозированию. В качестве оценки почечной функции используется клиренс эндогенного креатинина: при уровне его менее 50 мл/мин препарат не назначают. К другим противопоказаниям относятся гипоксические состояния любой этиологии (сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, анемия различного генеза, инфекционные заболевания, приводящие к развитию лактацидоза, а также наличие последнего в анамнезе), злоупотребление алкоголем.

Перед исследованиями с применением внутривенных йодконтрастных веществ метформин временно отменяют. Полостные и обширные хирургические вмешательства являются абсолютным показанием для перевода больного на инсулинотерапию (временно). С учетом ведущей роли ИР в патогенезе СД 2 типа, а также повышенной продукции глюкозы печенью для поддержания гипергликемии, препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний является метформин (Сиофор®), который назначают перед основными приемами пищи и на ночь. Если на фоне лечения препаратом Сиофор® не удается обеспечить адекватную гликемию через 2 ч. после приема пищи, это свидетельствует о значительном нарушении секреции инсулина и его относительном дефиците. В этом случае с целью стимуляции эндогенной секреции гормона необходимо включить в комплекс терапии производные сульфонилмочевины (ПСМ).

Под нашим наблюдением нахо-

дились 79 больных СД 2 типа, которым был назначен Сиофор® 500 или 850. У 32,9% пациентов компенсация заболевания была достигнута при применении препарата Сиофор® в качестве монотерапии (1-я группа); 27,8% больных получали Сиофор® в комбинации с инсулином (2-я группа); 39,2% – в комбинации с ПСМ (3-я группа). Противопоказаниями для назначения препарата Сиофор® являлись состояния, перечисленные выше. Исходный уровень лактата в крови составлял $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л, через 1 нед. от начала приема препарата – $1,5 \pm 0,5$ ммоль/л, через 3 мес. он достигал $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,05$) и далее не повышался (норма – 3,0 ммоль/л).

Через 3 мес. терапии препаратом Сиофор® отмечалось снижение уровня HbA1c; лучшие результаты наблюдались у больных 3-й группы ($HbA1c = 6,8 \pm 1,2\%$), у которых комбинированная терапия оказывала воздействие на все звенья патогенеза СД 2 типа. Пациентам 1-й группы, у которых через 3 мес. терапии уровень HbA1c превышал 6,5%, для стимуляции эндогенной секреции инсулина были добавлены ПСМ, что способствовало быстрому достижению компенсации заболевания.

Через полгода терапии препаратом Сиофор® у пациентов 1-й группы отмечалось достоверное снижение индекса массы тела (с $30,9 \pm 0,4$ до $28,9 \pm 0,3$); у больных 2-й группы отсутствовала типичная для инсулинотерапии прибавка массы тела.

В качестве побочных эффектов препарата пациенты отмечали незначительные диспепсические явления, которые самостоятельно проходили через несколько дней после начала терапии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что в случае соблюдения режима приема и учета противопоказаний при назначении метформина опасность развития у больных лактацидоза практически отсутствует. Применение препарата Сиофор® в виде моно- или комбинированной терапии способствует достижению компенсации СД 2 типа, снижению массы тела и препятствует ее увеличению при комбинированной инсулинотерапии. Рекомендуемая доза препарата Сиофор® – от 500 до 2500 мг/сут. в 2–4 приема.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Сиофор® 1000

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 15.08.2012 г. №616

Торговое название

Сиофор®1000

МНН

Метформин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 1000 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – метформина гидрохлорида 1000 мг (что соответствует 780 мг метформина),

вспомогательные вещества:

состав ядра: гипромеллоза, повидон (K25), магния стеарат,

состав оболочки: гипромеллоза (5 мПа с), макрогол 6000, титана диоксид (E171).

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, продолговатой формы с клиновидным углублением «snap-tab» на одной и риской на другой стороне, почти без запаха.

Таблетку можно разделить на две равные части.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема.

Бигуаниды

Код АТХ A10BA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема метформина гидрохлорида внутрь t_{max} составляет 2,5 часа. Абсолютная биодоступность равна 50-60%. После приема внутрь неабсорбированная фракция, выделяемая из кала, составила 20-30%.

Всасывание метформина после приема внутрь имеет насыщаемый и неполный характер. Предполагается, что фармакокинетика всасывания метформина нелинейна.

При стандартных дозах и схемах применения метформина гидрохлорида равновесная концентрация в плазме достигается в течение 24-48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальный уровень метформина в плазме (C_{max}) не превышал 4 мкг/мл при использовании максимальных доз.

Пища сокращает степень и немного скорость всасывания метформина. После применения метформина гидрохлорида в дозе 850 мг наблюдалось уменьшение максимальной концентрации в плазме на 40%, площади под кривой (AUC) на 25% и увеличение времени достижения максимальной концентрации на 35 минут.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное. Метформина гидрохлорид проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови меньше максимальной концентрации в плазме и достигается примерно в то же время. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичную камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) составляет от 63 до 276 л.

Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов в организме человека не обнаружено.

Выведение

Почечный клиренс метформина превышает 400 мл/мин, что свидетельствует о его выведении за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения приблизительно равен 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс сокращается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивая период полувыведения, что приводит к повышению уровня метформина в плазме.

Дети и подростки:

Исследование с однократным введением. После однократного введения детям метформина гидрохлорида в дозе 500 мг детям полученные фармакокинетические характеристики были сходны с показателями здоровых взрослых.

Исследование с многократным введением. Проведено только одно исследование. После многократного введения метформина гидрохлорида детям в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней наблюдалось сокращение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) и общего воздействия (AUC₀₋₁₂) примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению с больными диабетом взрослыми, которые получали многократно препарат в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза препарата подбирается индивидуально на основании содержания глюкозы в крови, клиническая значимость приведенных данных невелика.

Фармакодинамика

Сиофор®1000 принадлежит к группе бигуанидов, он обладает антигипергликемическими свойствами и способствует снижению уровня глюкозы в плазме как натощак, так и после еды. Препарат не стимулирует выработку инсулина, поэтому не вызывает гипогликемию.

Действие метформина – активного вещества Сиофор®1000 обусловлено тремя механизмами:

- (1) сокращением выработки глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза;
- (2) в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину, улучшения захвата глюкозы периферическими тканями и утилизации;
- (3) замедления всасывания глюкозы в кишечнике.

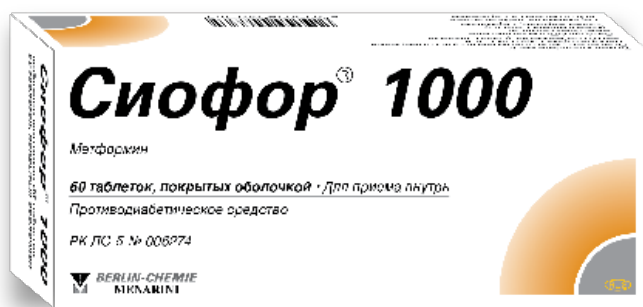
Метформин – активное вещество Сиофор®1000 стимулирует внутриклеточный синтез гликогена за счет воздействия на гликогенсинтазу и улучшает функциональную активность всех известных на сегодняшний день видов транспортеров глюкозы (GLUT).

У человека, независимо от влияния на содержание глюкозы в крови, метформин-активное вещество Сиофор®1000 оказывает благоприятное воздействие на обмен жиров. Об этом свидетельствуют результаты среднесрочных и длительных контролируемых клинических исследований: в терапевтических дозах метформин – активное вещество Сиофор®1000 способствовал снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Клиническая эффективность

В ходе проспективного рандомизированного исследования UKPDS (Соединенное Королевство Предполагаемое Исследование Диабета) установлено, что препарат обеспечивает длительный и интенсивный гликемический контроль у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа.

По результатам контролируемых клинических исследований одногодичного использования препарата у небольшого числа детей в возрасте



10-16 лет, эффективность была такой же, как у взрослых.

Показания к применению

- лечение сахарного диабета 2 типа, особенно с избыточной массой тела, при неэффективности диеты и физической нагрузки.

- У взрослых Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с другими противодиабетическими препаратами для приема внутрь, а также с инсулином.
- У детей с 10-летнего возраста и подростков Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

Способ применения и дозы

Взрослые

Монотерапия

Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 2-3 раза в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

У больных, получающих Сиофор® в высоких дозах (2-3 г в сутки), возможна замена двух таблеток дозировкой 500 мг на одну таблетку препарата Сиофор®1000.

Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 3 г в сутки в 3 приема.

При переходе с другого противодиабетического лекарственного препарата следует прекратить прием последнего и начать принимать Сиофор® в указанной выше дозе.

Совместное применение с инсулином

Сиофор®1000 и инсулин можно применять совместно для улучшения гликемического контроля. Сиофор® назначают в стандартной начальной дозе 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, а дозу инсулина определяют на основании содержания глюкозы в крови.

Пожилые пациенты

Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу Сиофор®1000 определяют на основании определения уровня креатинина в крови. Необходима регулярная оценка состояния почек.

Дети и подростки

Монотерапия и совместное применение с инсулином

- Сиофор®1000 можно применять у детей с 10-летнего возраста и у подростков.
- Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 1 раз в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 2 г в сутки в 2-3 приема.

Инструкции по применению

Благодаря «snap-tab» форме таблетку, покрытую оболочкой, можно разделить, как и другие таблетки, двумя руками, а можно положить на плоскую твердую поверхность более широкой насечкой вниз и нажать большим пальцем.

Побочные действия

Очень часто $\geq 1/10$

- тошнота, рвота, диарея, боли в животе и потеря аппетита. Эти нежелательные явления часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. С целью их профилактики дозу Сеофор®1000 рекомендуется распределять на 2–3 приема во время или после еды. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто $\geq 1/100$, $< 1/10$

- нарушение вкуса

Очень редко $< 1/10\ 000$

- кожные реакции: покраснение, зуд, крапивница
- уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его уровня в сыворотке при длительном применении метформина гидрохлорида. Это обстоятельство следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии
- лактат-ацидоз
- отдельные сообщения о нарушении биохимических показателей функции печени или о гепатите, проходящих после отмены метформина гидрохлорида.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформина гидрохлориду или вспомогательным веществам
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома
- почечная недостаточность или дисфункция (клиренс креатинина < 60 мл/мин)
- острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек (дегидратация, серьезное инфекционное заболевание, шок)
- острое или хроническое заболевание, способное вызвать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок)
- печеночная недостаточность
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм

Лекарственные

взаимодействия

СОВМЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Алкоголь

Риск развития лактат-ацидоза увеличивается при острой алкогольной интоксикации, особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности.

Употребления алкоголя и применения спиртосодержащих лекарственных препаратов следует избегать.

Йодсодержащие контрастные вещества

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к почечной недостаточности, в результате чего в организме накапливается Сеофор®1000 и повышается риск развития лактат-ацидоза. Сеофор®1000 не следует принимать в течение 48 часов до и после введения йодсодержащих контрастных веществ; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной работы почек.

СОВМЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Лекарственные средства, способные вызывать гипергликемию, например, глюкокортикоиды (для системного или местного применения) и симпатомиметики

Уровень глюкозы в крови в этом случае рекомендуется контролировать чаще, особенно в начале лечения. При необходимости дозу метформина гидрохлорида, применяемого в комбинации с подобными лекарственными средствами, следует скорректировать.

Диуретики, особенно петлевые

Могут увеличивать риск лактат-ацидоза, так как они способны снижать функцию почек.

Особые указания

Лактат-ацидоз

Лактат-ацидоз – редкое, но серьезное (с высокой смертностью при отсутствии своевременного лечения) нарушение обмена веществ, причиной которого может стать накопление метформина. Описанные случаи развития лактат-ацидоза у пациентов, получавших метформина гидрохлорид, наблюдались преимущественно у больных диабетом с выражен-

ной почечной недостаточностью. Профилактика лактат-ацидоза предполагает определение всех сопутствующих факторов риска, таких как плохо контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с гипоксией.

Клинические проявления

Следует учитывать возможность развития лактат-ацидоза при наличии неспецифических симптомов, например мышечных спазмов, нарушений со стороны пищеварительного тракта, таких как боли в животе, и выраженной слабости.

Лактат-ацидоз характеризуется одышкой, болями в животе и гипотермией, переходящей в кому. Диагноз подтверждается такими лабораторными показателями, как уменьшение pH крови, уровень лактата в плазме выше 5 ммоль/л, увеличение анионного интервала и соотношения лактата и пирувата. При подозрении на лактат-ацидоз прием метформина гидрохлорида следует прекратить, а больного немедленно госпитализировать.

Функция почек

Поскольку Сеофор®1000 выводится почками, следует определять уровень сывороточного креатинина перед началом лечения, а затем регулярно:

- не менее одного раза в год у больных с нормальной функцией почек;
- не менее 2–4 раз в год у больных с уровнем сывороточного креатинина ниже границы нормы, а также у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек у пожилых пациентов развивается часто и бессимптомно. Особую осторожность следует соблюдать в тех случаях, когда возникает риск нарушения функции почек, например при назначении антигипертензивных или мочегонных средств и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Введение йодсодержащих контрастных веществ

Поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ при рентгенологических исследованиях может привести к почечной недостаточности, метформина гидрохлорид не следует принимать до и во время указанной процедуры, а также в течение 48 часов после нее; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной функции почек.

Хирургическое вмешательство

Применение Сеофор®1000 необходимо прекратить за 48 часов до плановой операции под общим наркозом, со спинальной или эпидуральной анестезией. Продолжать терапию следует после возобновления перорального питания или не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства при условии подтверждения нормальной функции почек.

Дети и подростки

Перед применением Сеофор®1000 следует подтвердить диагноз сахарный диабет 2 типа.

Сеофор®1000 не заменяет диету и ежедневные физические упражнения – эти виды терапии необходимо совмещать в соответствии с рекомендациями.

В ходе одногодичных контролируемых клинических исследований влияния метформина гидрохлорида – активного вещества Сеофор®1000 на рост и развитие, а также половое созревание не наблюдалось, но данные по этим показателям при более длительном применении отсутствуют. В связи с этим рекомендуется их тщательный контроль у детей, получающих Сеофор®1000, особенно в препубертатный период.

Дети в возрасте 10–12 лет

Препарат назначать детям 10–12 лет рекомендуется с особой осторожностью.

Прочие меры предосторожности

Всем больным следует, как и прежде, придерживаться питания с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны соблюдать низкокалорийную диету.

Стандартные для больных диабетом лабораторные исследования необходимо проводить регулярно.

Монотерапия препаратом Сеофор®1000 не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата с инсулином или производными сульфонилмочевины.

Беременность и период лактации

Если больная диабетом беременна или планирует беременность, применять Сеофор®1000 не следует,

необходимо с помощью инсулина по возможности нормализовать содержание глюкозы в крови, чтобы снизить риск развития дефектов плода вследствие отклонений в гликемии.

Применение при кормлении грудью

Метформин проникает в грудное молоко. Никаких побочных действий у новорожденных/младенцев, получавших такое грудное молоко, не наблюдалось. Однако поскольку данных по применению препарата в подобных случаях имеется мало, женщинам, принимающим метформина гидрохлорид, не рекомендуется кормить грудью. Решение о целесообразности отказа от грудного вскармливания следует принимать, принимая во внимание как пользу грудного вскармливания, так и потенциальный риск нежелательного воздействия препарата на ребенка.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Монотерапия препаратом Сеофор®1000 не вызывает гипогликемию, поэтому не влияет на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию особо опасными механизмами.

Тем не менее, следует предупредить пациентов об опасности развития гипогликемии при применении Сеофор®1000 в сочетании с другими противодиабетическими лекарственными препаратами (инсулином, сульфонилмочевинной, меглитинидом).

Передозировка

Симптомы: при применении Сеофор®1000 в дозах до 85 г гипогликемии не наблюдалось, возможно развитие лактат-ацидоза. Лактат-ацидоз может быть вызван передозировкой Сеофор®1000 и сопутствующими факторами риска.

Лечение: лечение препаратом Сеофор®1000 немедленно прекратить.

Требуется неотложная медицинская помощь в стационаре – гемодиализ, симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 или 8 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

После истечения срока годности лекарственное средство использовать нельзя.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)
Глиникер Вег 125 12489 Берлин, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Лаборатория Гидотти С.п.А.

Виа Ливорнезе, 897,
56010 Ла Веттола (Пиза), Италия

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

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК
Номер телефона: +77272446183, 2446184, 2446185

номер факса: +7 727 2446180

адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com

VII Международный конгресс – 2014

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



16 мая г. Актобе

ЗКГМУ им. М.Оспанова

29-30 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

31 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, эндокринология,
педиатрия, урология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245,

моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Использование препарата «Ледибон» при менопаузальном метаболическом синдроме



Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России», г. Саратов

К заболеваниям климактерического периода относится менопаузальный метаболический синдром (ММС), включающий тканевую инсулинорезистентность, дислипотеинемиию, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию и ряд других нарушений. Приводятся результаты исследования клинической эффективности препарата «Тиболон» («Ледибон») при ММС у 46 женщин в сравнении с 24 пациентками менопаузального периода без признаков ММС. Выявлена взаимосвязь показателей ЭХО-КГ у пациенток с ММС и нарушениями кардио- и гемодинамики с изменениями липидного спектра крови, уровнем гипергликемии и показателями абдоминального ожирения. Установлено, что Ледибон оказывает выраженное позитивное действие на клинико-метаболические и гемодинамические показатели, улучшает ближайший и отдаленный прогноз при ММС. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования Тиболона (Ледибон) при ММС.

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) является сегодня предметом пристального внимания ученых и врачей. Это связано с высокой распространенностью данного симптомокомплекса, риском возникновения сосудистых и диабетических осложнений [1, 2, 4, 5, 6]. Термин «метаболический синдром» был впервые введен в научный обиход Henefeld M. и Leonhardt W. в 1980 г. Ранее это состояние было известно под названиями «метаболический трисиндром» (Camus J.P., 1966) и «синдром избылиия» (Mehnert H., 1968). В 1988 г. Reaven G.M. предложил определение «метаболический синдром X», включив в это понятие тканевую инсулинорезистентность, дислипотеинемиию, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию (АГ). И лишь в конце 90-х годов прошлого столетия клиницистами начала обсуждаться проблема менопаузального метаболического синдрома. Значительно выше сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с ММС [1, 9, 10].

Наличие ММС в 3–6 раз повышает риск развития как сахарного диабета (СД) 2-го типа, так и артериальной гипертензии (АГ) [1, 7, 10]. Дефицит эстрогенов приводит к развитию множества патологических состояний у пациенток менопаузального периода: сердечно-сосудистые заболевания, психоэмоциональные нарушения, урогенитальные проблемы и т.д.

В настоящее время имеются доказательные данные, свидетельствующие о том, что ЗГТ является эффективным и безопасным средством для лечения менопаузальных симптомов и профилактики долгосрочных дегенеративных заболеваний, таких как остеопоротические переломы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, а также для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в четко обозначенной популяции женщин (в пери- и ранней постменопаузе) [3, 4, 5, 7, 9, 10].

При обследовании женщин с менопаузальным метаболическим син-

дромом чаще всего выявляются нарушение толерантности к углеводам или сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания и абдоминальное ожирение. Поэтому при выборе лекарственных средств для проведения долгосрочной терапии ММС крайне важно тщательно анализировать не только наличие и степень метаболических нарушений, но и наличие различной сопутствующей патологии [2, 3, 5, 9].

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является наиболее эффективным и экономически выгодным фармакологическим методом профилактики и лечения ПМС.

Цель исследования: изучение клинической эффективности Тиболона (Ледибон) при ММС.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 70 пациенток, находящихся в менопаузальном периоде в возрасте 48–60 ($56,14 \pm 0,44$ лет) лет с продолжительностью менопаузы от 2 до 9

Таблица 1. Классификация дислипидемий по Фридериксону, принятая ВОЗ

Тип дислипидемии	Повышение содержания липопротеидов	Повышение содержания липидов	Риск развития атеросклероза
I	Хиломикроны	Триглицериды, холестерин	Не повышен
IIa	ЛПНП	Холестерин (может быть в норме)	Резко повышен, особенно для коронарных артерий
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	Триглицериды, холестерин	То же
III	ЛПОНП и ремнанты хиломикронов	Триглицериды, холестерин	Значительно повышен, особенно для коронарных и периферических артерий
IV	ЛПОНП	Триглицериды, холестерин (может быть в норме)	Вероятно, повышен для коронарного атеросклероза
VI	Хиломикроны и ЛПОНП	Триглицериды, холестерин	Не ясно

(5,97±0,34 лет) лет. Основную группу составили 46 пациенток с наличием ММС, группу сравнения – 24 пациентки без признаков метаболического синдрома.

Критериями включения в исследование пациенток основной группы явились: наличие индекса массы тела (ИМТ) более 28 кг/м², объем талии (ОТ) более 82 см, соотношение объема талии к объему бедер (ОБ) ОТ/ОБ >0,8, СД 2 типа, уровень глюкозы крови натощак выше 6,7 ммоль/л, уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c) более 7%.

Длительность заболевания СД у пациенток не превышала 7 лет, дебют его совпал с началом климактерического периода. У всех больных стадия заболевания соответствовала компенсации (34%) или субкомпенсации (66%). У 12 пациенток СД был впервые выявлен в процессе обследования. Диагноз «СД 2 типа» устанавливали на основании классификации и критериев ВОЗ. Осложнения СД были выявлены у 14 (30,4%) женщин в виде микроангиопатии, а у 11 (23,9%) – полинейропатии. Уровень гликированного гемоглобина в среднем по группе составил 8,24±0,36%. До включения в исследование 20 женщин получали сахароснижающую терапию препаратами из группы производных сульфанилмочевины (глибенкламид, глимеиприд).

Сердечно-сосудистая патология имела место в 100% случаев: у 39 (84,8%) пациенток констатирована артериальная гипертензия, у 12 (26%) – ИБС, у 29 (63%) – атерогенная дислипидемия IIa типа, у 17

(37%) – IV типа.

Тип дислипидемии определялся согласно классификации дислипидемий по Фридериксону, принятой ВОЗ (табл. 1).

Для диагностики стенокардии проводились: тщательный анализ анамнестических данных и клиническое обследование. Наиболее важным признаком стенокардии напряжения явились возникновение неприятных ощущений в груди во время физической нагрузки и их исчезновение в покое либо после сублингвального применения нитроглицерина. Большинству пациентов для определения ограничений, связанных со стенокардией, проведены неинвазивные методы исследования: проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ (проба считается положительной в отношении ИБС, если возникают типичный для пациента дискомфорт в грудной клетке и/или характерные для ишемии изменения ЭКГ (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST>1 мм)). Результаты пробы указывали на тяжелое поражение коронарных артерий, если ишемические изменения на ЭКГ отмечались в первые 3 мин нагрузки или сохранялись в течение 5 мин после ее прекращения; глубина депрессии сегмента ST>2 мм; во время нагрузки происходило снижение систолического АД (за счет индуцированного ишемией нарушения сократимости); развиваются выраженные желудочковые аритмии или пациентки не могли переносить нагрузку более 2 мин из-за сердечно-легочных ограничений; стресс-эхокардиография – сочетание

физической нагрузки с эхокардиографическим (ЭхоКГ) исследованием позволяло выявить вызванные физической нагрузкой зоны асинергии миокарда (как проявление транзиторной ишемии).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Российской Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» определение концентрации гликогемоглобина должно проводиться у каждого больного диабетом с регулярностью 4 раза в год [2, 5, 7]. При этом определены целевые значения HbA1c, достижение которых позволяет существенно снизить риск возникновения осложнений СД. Практически все национальные диабетические ассоциации, ВОЗ и ВФД (Всемирная федерация диабета – International Diabetes Federation, IDF) рекомендуют поддерживать «строгую» компенсацию углеводного обмена, при которой уровень гликогемоглобина (HbA1c) в крови составлял бы менее 7% и даже ниже 6,5% (при норме 6,0%). Уровень HbA1c определялся с помощью жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень 4,5–6,2%). У всех пациенток оценивали уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), а также содержание фибриногена и фибринолитическую активность крови. Исследования параметров кардиогемодинамики проводились с помощью ультразвуковой локализации сердца на эхокардиографе фирмы «Toshiba» SSH. Суточное мониторирование систолического (САД) и диастолического артериального дав-

ления (ДАД) проводили с использованием портативного прибора – система суточного мониторирования Labtech ECH-3/ABP (Венгрия).

Ледибон назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день ежедневно в течение 48 недель. Гипогликемическая терапия проводилась препаратом «Метформин» по назначению эндокринолога по уровню глюкозы в крови натощак, дозы препаратов могли варьироваться.

Всем пациентам была рекомендована программа рационального питания для больных СД 2 типа.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показателей сахара крови, значений показателей гликолизированного гемоглобина, а также соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) и динамика индекса массы тела на фоне приема Тиболона представлены в табл. 2.

На фоне применения заместительной гормональной терапии Тиболоном отмечено достоверно значимое снижение уровней гликемии, HbA1c, ИМТ, соотношения ОТ/ОБ, что свидетельствует о полиэтиологичности заболевания, значимым звеном которого является снижение уровня эстрогенов.

Различные нарушения липидного спектра крови отмечались у всех обследуемых женщин основной группы (табл. 3).

До лечения определялись выраженные нарушения в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и снижения уровня ЛПВП. При применении препарата «Ледибон» в течение 12 месяцев отмечена положительная динамика по всем лабораторным показателям атерогенности. Снижение коэффициента атерогенности с 5,69 до 4,43 (в среднем на 10,7%) свидетельствует о благоприятном воздействии тиболона на снижение уровня липидов и липопротеидов у больных в климактерическом периоде.

У 68% обследованных женщин отмечалось тяжелое течение климактерического синдрома с числом приливов более 15 в сутки. Среди жалоб, предъявляемых пациентками, особое место принадлежит кардиоваскулярным симптомам. Появлению болей в области сердца обычно предшествовали признаки дисэнцефальных нарушений в виде темноты в глазах, прилива жара к лицу, рукам, озноба или холодного пота, онемения конечностей, ощущения нехватки воздуха. Такая особая форма климактерического

синдрома, называемая климактерической миокардиодистрофией, наблюдалась у 56% пациенток. Субъективные ощущения подтверждались характерными изменениями биоэлектрической активности миокарда: нарушение периода реполяризации, а также функций автоматизма (бради- или тахикардия), возбудимости (желудочковые экстрасистолы) и проводимости (блокады ножек пучка Гиса). Так, синусовая тахикардия имела место в 68% случаев, желудочковые экстрасистолы регистрировались у 18% больных в начале исследования. Начало подъемов АД в пременопаузальном периоде имело место у 27,6% женщин. Присоединение климактерического синдрома к развившейся в пременопаузальном периоде АГ заметно ухудшало ее течение. На фоне лечения Тиболоном значительно снизились признаки дисэнцефальных нарушений (на 87%), частота синусовых тахикардий через год лечения составила 34%, а желудочковые экстрасистолы регистрировались у 14,5% пациенток.

При оценке показателей эхокардиографии выявлены достоверные отличия между показателями ЭХО-КГ (конечный диастолический размер левого желудочка, конечный систолический размер левого желу-

Таблица 2. Динамика показателей уровней глюкозы, HbA1c, ИМТ, соотношения ОТ/ОБ на фоне лечения препаратом «Ледибон»

Определяемые параметры	Основная группа, n=46			Контрольная группа, n=24
	исходные показатели	через 6 мес.	через 12 мес.	
Глюкоза, ммоль/л	8,02±1,23	7,68±1,02	7,22±0,09*,**	5,45±0,03
HbA1c, %	8,56±1,03	8,03±1,23	7,09±1,42*,**	6,46±2,02
ИМТ, кг/м ²	32,62±2,34	32,12±1,02	31,06±0,24*,**	28,4±1,25
ОТ/ОБ	1,02±0,12*	0,96±0,06*	0,95±0,05*,**	0,81±0,06

Примечания: *p<0,05 (сравнение с исходными показателями); **p<0,05 (сравнение с показателями в контрольной группе).

Таблица 3. Изменения уровня липидов и липопротеидов на фоне применения препарата «Ледибон»

Определяемые параметры	Основная группа, n=46		Контрольная группа, n=24
	до лечения	через 12 месяцев	
Общий ХС, ммоль/л	6,96±0,16	5,86±0,14**	5,79±2,12
ТГ, ммоль/л	3,81±0,02	2,72±0,18	2,01±1,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,98±0,24	3,92±0,28*	3,91±0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,04	1,08±0,06	1,33±1,22
Коэффициент атерогенности	5,69±0,31	4,43±0,14*	3,35±0,02

Примечания: *достоверность различий до и после лечения (p<0,05); **достоверность различий до и после лечения (p<0,01).

Таблица 4. Изменение параметров кардио- и гемодинамики на фоне терапии Ледибоном

Параметры	Контрольная группа, n=24	Основная группа, n=46	
		до лечения	через 12 мес.
Конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), см	4,52±1,17	5,84±0,04	5,44±0,42*
Конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ), см	2,97±1,41	3,95±0,43	3,64±0,22*
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,90±0,02	0,96±0,06	0,92±0,04**
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,94±0,05	1,32±0,04	1,24±0,07*
КД об (мл)	130,4±5,31	136,2±3,14	133,1±0,64*
КС об (мл)	45,5±0,34	48,6±3,04	46,9±1,83
Масса миокарда ЛЖ, г	128±8,4	133,4±8,6	131,2±6,4
Фракция выброса, %	60,2±2,06	54,7±6,3	56,5±2,78*

Примечания: * достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$); ** достоверность различий до и после лечения ($p < 0,01$).

дочка, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, конечный диастолический и конечный систолические объемы, масса миокарда и фракция выброса) у женщин менопаузального возраста без метаболического синдрома от таковых показателей у женщин в основной группе.

На фоне терапии препаратом «Ледибон» отмечена тенденция в улучшении данных показателей, по ряду критериев – статистически значимая (табл. 4).

Сопоставление данных эхокардиографических показателей со значениями HbA1c и индексом ОТ/ОБ, уровнем общего холестерина и гликемии позволило установить

высокую степень их корреляции, что свидетельствует о взаимосвязи гипертрофии миокарда и метаболизмом липидов и углеводов у пациенток менопаузального возраста с метаболическим синдромом.

Выводы

Использование препарата «Ледибон» при менопаузальном метаболическом синдроме в течение 12 недель положительно влияет на показатели гликемического профиля, что, в свою очередь, приводит к снижению индекса массы тела и уменьшению соотношения объема талии к объему бедер.

Заместительная гормональная терапия Тиболоном выявила положительное влияние его на атеро-

генные показатели крови: снижение общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, снижение коэффициента атерогенности, повышение уровня липопротеинов высокой плотности.

Изменения показателей ЭХО-КГ у пациенток с ММС свидетельствуют о взаимосвязи нарушений кардио- и гемодинамики с изменениями липидного спектра крови, уровнем гипергликемии и показателями абдоминального ожирения (индекс массы тела и соотношение объема талии к объему бедер).

На фоне длительной терапии Ледибоном отмечаются положительные изменения параметров кардио- и гемодинамики.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. – С.208.
2. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет /В.В. Долгов, А.В. Селиванова, А.П. Ройтман, К.А. Щетникович, А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.В. Ильин. – М. Тверь: ООО Изд-во «Триада», – 2006. – С.128.
3. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий: пособие для врачей. – М.: Изд-во Пфайзер, 2007. – С.47–53.
4. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. – М.: Мультипринт, 2005. – С.37–41.
5. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: пособие; под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова. – М.: Медицинская книга, 2007. – С.14–17.
6. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С.224.
7. Молекулярная эндокринология / под ред. Д. Брюса Вайнтрауба. – М.: Медицина, 2003. – С.277–291.
8. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – С.452.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №3. – С.32–38.
10. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M., Nilsson P.M., Zahorska-Markiewicz B., Grassi G., Schmieder R.E., Engeli S., Finer N. / Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension // J. Hypertens. – 2012. – June; 30(6). – P.1047–55.

Впервые опубликовано в журнале «Фундаментальные исследования», 5/2013, с.404-408

Наслаждение зрелостью...

ЛЕДИБОН

Таблетки

Тканеселективный регулятор эстрогенной активности

Таблетки эстрогенные и гестагенные (стероидные) для лечения симптомов менопаузы

Ледебон

Тканеселективный регулятор эстрогенной активности

Таблетки, упаковка

Ледебон

Упаковка/форма выпуска/наименование препарата

Таблетки

Ледебон/форма выпуска

Таблетки

Каждая таблетка содержит активные вещества — таблетки 1,5 мг

Вспомогательные вещества

Каждая таблетка. Препараты эстрогенов: ЭД, ЭД/ЭД

Составление с активными веществами

- восполнение дефицита эстрогенов у женщин после 1 год и более после наступления менопаузы
- профилактика остеопороза и переломов костей у женщин в постменопаузальном периоде при остеопорозе или остеопении
- профилактика для профилактики других заболеваний

Составление с активными веществами

Ледебон/форма выпуска/наименование препарата

Вспомогательные вещества/форма выпуска/наименование препарата

Вспомогательные вещества/форма выпуска/наименование препарата

Вспомогательные вещества/форма выпуска/наименование препарата

Вспомогательные вещества/форма выпуска/наименование препарата

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

ледебон и другие препараты. Препараты ледебон имеют высокую эффективность в лечении симптомов менопаузы

Ледебон/форма выпуска

- Вспомогательные вещества/форма выпуска/наименование препарата

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

ледебон и другие препараты. Препараты ледебон имеют высокую эффективность в лечении симптомов менопаузы

Ледебон/форма выпуска

- Вспомогательные вещества/форма выпуска/наименование препарата

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами

Составление с активными веществами



SANOFI

За более подробной информацией
обращайтесь к ТОО «Санofi-эвентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кавказа 21 Б
Тел.: +7 727 244 33 66 – факс: +7 727 256 35 66
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

ZENTIVA
компания группы sanofi

СЕРТИФИКАТ

Восхождение на Эверест позволило понять истоки развития диабета

Для того, чтобы ученые могли изучить биологические механизмы, лежащие в основе связи между дефицитом кислорода в тканях организма и развитием диабета 2 типа, группе здоровых добровольцев пришлось подняться на вершину Эвереста. Результаты исследования, показавшие, что длительная гипоксия ведет к росту в крови биомаркеров инсулинорезистентности, воспаления и оксидативного стресса, опубликованы в журнале PLOS ONE.

Экспедиция на Эверест под названием Caudwell Xtreme Everest была предпринята в 2007 году под эгидой Университета Саутхемптона и University College London (UCL) (Великобритания). 24 волонтера, состояние здоровья которых изначально было оценено в Лондоне (75 метров над уровнем моря), затем переместились в столицу Непала Катманду (1300 метров над уровнем моря), а оттуда – в базовый лагерь на склоне Эвереста (5300 метров над уровнем моря), где провели 13 дней. Далее 14 из них в сопровождении ученых отправились в восхождение на вершину горы (8848 метров над уровнем моря), что в итоге удалось сделать восьми членам группы.

Во время пребывания в базовом лагере, а также на отметке шесть и восемь недель после начала эксперимента проводилась оценка следующих показателей: изменение массы тела участников, динамика изменения в крови уровня индикаторов глюкозо-инсулинового контроля, биомаркеров резистентности тканей к инсулину, окислительного стресса и воспаления. Исследователям даже удалось впервые в мировой практике измерить уровень содержания кислорода в человеческой крови на высоте 8400 метров над уровнем моря, на уступе Эвереста.



В период эксперимента участники в среднем поху-дели на 7,3 килограмма. При этом, несмотря на то, что уровень глюкозы у них в крови оставался стабильным, в последние две недели пребывания на большой высоте концентрация инсулина и С-пептида – показателя, отражающего уровень эндогенной секреции инсулина – повысилась на 200 процентов. На фоне значительного снижения показателя насыщения периферийных тканей кислородом повышение уровней биомаркеров инсулинорезистентности в крови также сопровождалось повышением присутствия биомаркеров окислительного стресса и воспаления.

«Эти результаты дают нам уникальную возможность лучше понять клиническую проблему развития устойчивости тканей к инсулину, – отметил руководитель группы исследователей профессор Майк Грокотт (Mike Grocott). – Жировая ткань при ожирении находится в состоянии хронической гипоксии, так как кровеносные сосуды не в состоянии обеспечить нормальное снабжение ее кислородом. Можно предположить, что терапевтические вмешательства, уменьшающие уровень оксидативного стресса и воспаления в тканях, могут снизить риск развития диабета 2 типа при ожирении».



Найдено генетическое объяснение склонности к ожирению

Склонность к развитию ожирения генетически связана с недостаточной способностью организма усваивать углеводы, показало масштабное исследование, проведенное международной группой специалистов. Как оказалось, шансы на появление избыточной массы тела у индивидуума тем выше, чем меньше у него копий гена, кодирующего содержащийся в слюне фермент, расщепляющий крахмал. Результаты исследования опубликованы в журнале Nature Genetics.

Известно, что ген AMY1, кодирующий секретируемый слюнными железами в полость рта пищеварительный фермент альфа-амилазу (слюнную амилазу, пталин), которая расщепляет содержащийся в пище высокомолекулярный крахмал и другие полисахариды до стадии мальтозы, имеет высокую вариативность числа копий (CNV) между индивидуумами. Как полагают, большая CNV этого гена появилась у человека в процессе эволюции в качестве адаптационного ответа на переход к диете с высоким содержанием крахмала.

Исследователи из Imperial College London (Великобритания) совместно со специалистами из других мировых научных центров провели анализ генетических данных почти полтысячи братьев и сестер из Швеции, отобранных по принципу: один из пары страдает ожирением, а другой – нет. Было установлено, что из всего спектра генов, влияющих на индекс массы тела (BMI), самая высокая степень такого влияния у гена AMY1.

Затем авторы проанализировали связь между числом копий этого гена у индивидуума на 1 хромосоме и риском развития у него ожирения на основе генетических данных приблизительно пяти тысяч жителей Франции и Великобритании. Кроме того, для подтверждения полученных результатов для не-европейцев, аналогичное исследование было проведено на основании генетических данных примерно 700 страдающих ожирением и имеющих нормальный BMI жителей Сингапура.

В итоге была выявлена стойкая обратная связь между числом копий гена AMY1 у человека и его индивидуальной склонностью к ожирению – чем меньше CNV, тем выше риск ожирения. Так, у людей с четырьмя и менее копиями AMY1 риск иметь избыточный вес и ожирение примерно в восемь раз выше, чем у имеющих более девяти копий этого гена. Исследователи оценили, что каждая дополнительная копия AMY1 дает примерно 20-процентное снижение шансов на развитие ожирения.

«Впервые найдено свидетельство генетической связи между метаболизмом углеводов и BMI», – делают вывод авторы. «Я думаю, что это очень важное открытие, говорящее о ключевой роли в развитии ожирения механизма усвоения сложных углеводов», – отметил один из ведущих авторов работы, глава отделения геномной медицины в Школе общественного здравоохранения Imperial College London профессор Филипп Фрогель (Philippe Froguel)».

Глаукому предложили считать диабетом головного мозга

Группа индийских исследователей выдвинула радикально новую гипотезу, объясняющую природу и патогенез глаукомы. Они предположили, что это неизлечимое заболевание является, наряду с другими нейродегенеративными заболеваниями, например, болезнью Альцгеймера, одной из форм диабета головного мозга и предложили считать его «диабетом четвертого типа». Изменение взгляда на биологические механизмы, лежащие в основе болезни, может в итоге открыть путь к разработке методов его профилактики и терапии. Работа опубликована в журнале Medical Hypotheses.

Глаукома лидирует в мире по распространенности среди болезней, ведущих к потере зрения, и затрагивает, по приблизительным оценкам, порядка 65 миллионов человек. Единые представления о причинах возникновения и механизме развития заболевания, равно как и эффективные методы его лечения, в настоящее время отсутствуют.

Результаты предыдущих исследований, тем не менее, показали, что глаукома относится к нейродегенеративным заболеваниям, так как в его патогенез вовлечены многие ткани головного мозга. Известно, что в процессе развития болезни происходит невосстановимая потеря ганглионарных клеток (нейронов) сетчатки, отвечающих за передачу визуальной информации через зрительный нерв в мозг, а также клеток латерального колленчатого тела – структуры таламуса, участвующей в обработке сигнала, приходящего от нейронов сетчатки.

В 2012 году две группы ученых, независимо друг от друга, описали корреляцию изменения метаболизма белков инсулинового сигнального пути с образованием амилоидных бляшек в нейронах, доказав тем самым связь между развитием такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера, и устойчиво-

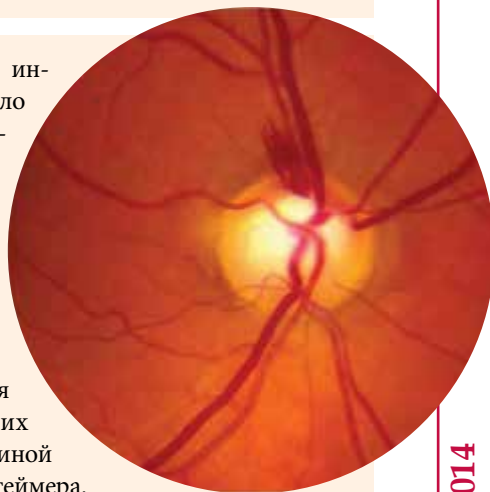
стью клеток мозга к инсулину, что позволило назвать этот тип заболевания диабетом головного мозга и условно отнести его к диабету третьего типа. Эту теорию подтвердили затем положительные результаты применения противодиабетических препаратов на мышинной модели болезни Альцгеймера.

Кроме того, результаты некоторых исследований дали основание предполагать наличие связи между болезнью Альцгеймера и глаукомой.

Совокупность этих, а также многих других научных данных заставила ученых из All India Institute of Medical Sciences и Dr. B. R. Ambedkar Centre for Biomedical Research (Нью-Дели, Индия) выдвинуть гипотезу, согласно которой глаукома является еще одной, наряду с болезнью Альцгеймера, разновидностью диабета головного мозга, диабетом четвертого типа. Это означает, что в основе диабета и глаукомы лежат схожие генетические, биохимические и молекулярные механизмы, что предполагает аналогичные подходы к их терапии.

«Наше предположение ведет к новому взгляду на ранее не принимавшиеся во внимание некоторые важные аспекты, связанные с глаукомой», – делают вывод авторы. – Кроме того, такая гипотеза предполагает появление альтернативной классификации диабета как панкреатического и церебрального, что, в свою очередь, резко расширяет и углубляет понимание природы и патогенеза обоих заболеваний».

Medportal.ru



[illegible]