

мужчин в течение 5 нед. Было показано, что изменения концентрации сТ в слюне незначительны (коэффициент вариации 9%, разброс 5—23%), но имеют индивидуальные количественные различия.

Таким образом, с введением в практику очень чувствительной и специфичной ЛИА-технологии концентрация тестостерона в слюне может широко использоваться как объективный и адекватный гормональный критерий в диагностике различных форм гипогонадизма у мужчин, а его определение ЛИА-методом может служить методом выбора для целого ряда научных исследований, мониторинга и лечения гонадальных дисфункций, включая изучение фармакокинетики производных тестостерона при заместительной терапии.

Выводы

1. Концентрация тестостерона в слюне у мужчин, определенная методом усиленной хемилюминесценции, полностью отражает уровень сТ с белками в крови.

2. Концентрация сТ в слюне является адекватным маркером выявления андрогенного дефицита у пациентов.

3. Высокая чувствительность и специфичность ЛИА-метода в сочетании с неинвазивностью и простотой получения слюны позволяют рекомен-

довать его для широкого использования в диагностической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Кацыя Г. В., Колесникова Г. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — № 6. — С. 31—37.
2. Aldrecht S., Zimmermann T., Brandl H. et al. // J. Lab. Med. — 1997. — Vol. 21. — P. 191—204.
3. Corradi G., Szathmari M. // Orv. Hetil. — 1998. — Vol. 139, N 54. — P. 2021—2024.
4. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. // The Aging Male. — 2005. — Vol. 8, N 3—4. — P. 194—202.
5. Lac G., Lac N., Robert A. // Arch. Int. Physiol. Biochem. Biophys. — 1993. — Vol. 101, N 5. — P. 257—262.
6. Matsumoto A. M., Bremner W. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 520—524.
7. Rosner W. et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. — 1999. — Vol. 69. — P. 781—785.
8. Rosner W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2903—2905.
9. Schurmeyer T., Nieschlag E. // Immunoassay of Steroids in Saliva. — Cardiff, Wales, 1982. — P. 202—209.
10. Taieb J., Majian B., Millot F. et al. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49, N 8. — P. 1381—1395.
11. Tschop M., Behre H. M., Nieschlag E. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 1998. — Vol. 36, N 4. — P. 223—230.
12. Vermeulen A., Kaufman J. M. // Horm. Res. — 1995. — Vol. 43. — P. 25—28.
13. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufmann J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3666—3672.
14. Wang C., Catlin D. H., Demers L. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 534—543.

Поступила 22.09.06

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-06:616.1].036.8

М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова

АПИДРА — НОВЫЙ АНАЛОГ ИНСУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, насчитывается более 150 млн больных СД и ежегодно их число увеличивается примерно на 10%. В настоящий момент в России состоит на учете у эндокринологов около 2,5 млн пациентов, страдающих СД. Однако реальная цифра, учитывающая невыявленных больных, по крайней мере в 2—3 раза больше, т. е. около 5% населения страны страдает СД.

Особая медицинская и социальная значимость СД заключается в ранней инвалидизации и смертности, обусловленных сосудистыми осложнениями, которые представлены микроангиопатиями (нефропатия, ретинопатия) и макроангиопатиями (инфаркт миокарда, инфаркт мозга, гангрена нижних конечностей). В то же время в тех странах, которые достигли значительных успехов в борьбе с сосудистыми осложнениями СД, отмечается тен-

денция к увеличению продолжительности жизни больных.

Для достижения целевых показателей гликемии как основной меры профилактики сосудистых осложнений больные СД 1-го типа нуждаются в пожизненном введении инсулина в режиме, позволяющем нивелировать гликемию как натощак, так и после еды. Для этого созданы оптимальные схемы инсулинотерапии, которые обязательно включают инсулин короткого действия (с основным приемом пищи) и инсулин средней продолжительности или длительного действия в качестве базального. Такой режим введения позволяет максимально приблизить суточные колебания вводимого инсулина к естественному ритму секреции инсулина у здоровых людей.

У лиц без СД существует четкий механизм секреции инсулина, адекватный пищевому стимулу и быстрый по времени ответа, нагрузка глюкозой

приводит к немедленной секреции инсулина, которая достигает максимального значения в течение 10 мин, затем следует 2-я фаза, в которой максимум достигается приблизительно через 20 мин. У больных СД 2-го типа возникают серьезные нарушения в секреции инсулина. Частично или полностью отсутствует ранняя фаза выброса инсулина (инсулиновый ответ замедленный и/или недостаточный), 2-я фаза сохранена или нарушена в зависимости от тяжести заболевания, что приводит к драматическим последствиям.

У больных СД 2-го типа под влиянием хронической гипергликемии в 2—4 раза чаще развиваются сердечно-сосудистые заболевания, чем в общей популяции. Даже на стадии нарушения толерантности к глюкозе у них отмечается прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов. Повышение уровня сахара в крови является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в тех случаях, когда гипергликемия сочетается с другими метаболическими нарушениями, такими как гиперлипидемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, курение.

Главным патогенетическим фактором в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений, коронарного, церебрального атеросклероза, атеросклероза других сосудистых регионов у больных СД 2-го типа является гипергликемия. В настоящее время жесткий контроль гликемии рассматривается как ведущая лечебная стратегия в профилактике развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Результаты исследования UKPDS (1998 г.) показали, что интенсивный контроль гликемии достоверно снижает частоту микрососудистых осложнений. Столь значимых результатов по профилактике макрососудистых осложнений не получено. Предполагается, что отсутствие статистически значимого снижения макрососудистых осложнений в рамках UKPDS обусловлено недостатком внимания к коррекции постпрандиальной гипергликемии. В дальнейшем было установлено, что именно гипергликемия после приема пищи, или постпрандиальная гипергликемия, тесно ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Инсулин ультракороткого действия — максимально эффективная коррекция постпрандиальной гипергликемии

Достижение компенсации углеводного обмена целесообразно осуществлять в комплексе мероприятий, включающих диету, физические нагрузки и сахароснижающую терапию. Важнейшим залогом успешной терапии СД 2-го типа являются сбалансированная диета и адекватные физические нагрузки.

Тесная связь между постпрандиальной гипергликемией и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью ставит перед клиницистами 2 задачи — обязательное мониторирование постпрандиальной гликемии (через 2 ч после еды), использование с целью коррекции гликемии средств прандиальной регуляции.

В последние годы показания к инсулинотерапии у больных СД 2-го типа значительно расшири-

лись. В инсулинотерапии, по самым скромным подсчетам, нуждаются около 50% больных СД 2-го типа, на деле же инсулин в нашей стране получают не более 10—15% пациентов. Традиционными показаниями к началу инсулинотерапии у больных СД 2-го типа являются острые осложнения СД, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекции, беременность. В последнее время врачи все чаще и обоснованно применяют инсулинотерапию для снятия глюкозотоксичности и восстановления секреторной функции β -клеток при умеренной хронической гипергликемии.

К положительным эффектам инсулинотерапии у больных СД 2-го типа следует относить такие наиболее значимые, как:

- снижение гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии,
- снижение глюконеогенеза и продукции глюкозы печенью,
- стимуляция антиатерогенных изменений в профиле липопротеинов.

До недавнего времени самым эффективным прандиальным регулятором являлся инсулин короткого действия. Подкожное введение его препаратов перед принятием пищи позволяет предупредить резкий подъем уровня глюкозы. В настоящее время в связи с созданием инсулинов ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глулизин) наступила новая эра — максимальной коррекции постпрандиальной гликемии.

Инсулин глулизин (апидра, "Санова Авентис") — последний из внедренных в клиническую практику аналогов, производится с использованием рекомбинантной технологии и представляет собой полипептид, состоящий из двух цепей. В отличие от эндогенного человеческого инсулина у глулизина в положении В3 последовательность аспарагина замещена лизином, а в положении В29 — лизинглутаминовой кислотой. Как и его предшественники, глулизин обладает фармакологическими преимуществами перед обычными человеческими инсулинами короткого действия: начало действия через 5—15 мин после введения, пик концентрации через 1—2 ч, продолжительность действия 3—4 ч.

Разница в скорости начала действия инсулинов короткого и ультракороткого действия объясняется сниженной способностью последних к образованию димеров и гексамеров, в связи с чем большинство молекул аналогов начинают всасываться из подкожной клетчатки в виде мономеров, что создает необходимые концентрации для эффективного биологического действия. Отличием глулизина от других аналогов инсулина ультракороткого действия является отсутствие цинка в качестве стабилизатора, способного снижать скорость действия препарата. Это позволяет глулизину действовать быстро, независимо от толщины подкожной жировой клетчатки пациента.

Был проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности глулизина. В 26-недельном исследовании участвовало 876 больных СД 2-го типа, 435 из которых были рандомизированы к приему глулизина, а остальные — к приему короткодействующего человеческого инсулина. В

качестве базального инсулина в обеих группах использовали НРН-инсулин. Несмотря на незначительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), в обеих группах — на 0,46% в группе пациентов, применяющих глизин, и на 0,3% в группе больных, использующих обычный короткодействующий инсулин, — уровень гликемии через 2 ч после еды был достоверно ниже при использовании глизина.

При сравнении эффективности и безопасности применения глизина и лизпро у 672 пациентов с СД на фоне базальной терапии гларгином было установлено эквивалентное действие обоих препаратов в отношении динамики уровня HbA_{1c} .

В исследование HMR1964/3505, проведенное в 7 медицинских центрах разных городов Российской Федерации, в том числе в ГУ ЭНЦ РАМН, было включено 142 пациента с СД 1-го типа. Отбор проводился по следующим критериям:

- мужчины или женщины 18 лет и старше;
- женщины, не имеющие возможности деторождения (прошедшие хирургическую стерилизацию или находящиеся в постменопаузальном периоде свыше 2 лет) либо не беременные и согласные на использование надежного метода контрацепции на протяжении исследования;

- СД 1-го типа по данным медицинского анамнеза (начало заболевания в возрасте до 40 лет, необходимость в постоянной инсулинотерапии с момента установления диагноза);

- более 1 года непрерывной инсулинотерапии;
- диапазон $HbA_{1c} \geq 6,5 \leq 11\%$ во время первого визита;

- индекс массы тела (ИМТ) $< 35 \text{ кг/м}^2$;
- способность и желание проводить самоконтроль гликемии с помощью глюкометра.

Перед включением в исследование все пациенты дали информированное согласие.

В исследование не включали больных, имеющих любой из следующих признаков:

- активная пролиферативная диабетическая ретинопатия, по поводу которой проводилась фокальная или панретиальная фотокоагуляция сетчатки или витрэктомия в пределах 6 мес до первого визита, или любая другая нестабильная (быстро прогрессирующая) форма ретинопатии, которая может потребовать хирургического вмешательства (включая лазерофотокоагуляцию) в ходе исследования;

- СД не 1-го типа;
- перенесенная панкреатэктомия;
- перенесенная пересадка поджелудочной железы или островковых клеток;

- вероятность того, что во время исследования потребуются терапия препаратами, не разрешенными протоколом исследования;

- лечение исследуемым препаратом в последний месяц перед первым визитом, за исключением гларгина;

- анамнестические указания на судорожные расстройства;

- клинически значимые болезни сердечно-сосудистой системы, печени, нервной, эндокринной системы, онкологические или другие значимые

системные заболевания, которые затрудняют проведение протокола или интерпретацию полученных результатов и может воспрепятствовать безопасному участию пациента в данном исследовании;

- наркомания или злоупотребление алкоголем;

- нарушение функции печени, о чем свидетельствует превышение верхней границы нормы активности АЛТ или АСТ более чем в 2 раза на первом визите (эти признаки могут быть не единственными);

- нарушение функции почек, о чем свидетельствует уровень креатинина в сыворотке $> 177 \text{ мкмоль/л}$ ($> 2 \text{ мг/дл}$) на первом визите (этот признак может быть не единственным);

- беременность (по результатам анализа крови на беременность на первом визите) или кормление грудью.

Возраст пациентов варьировал от 17 до 71 года (в среднем $35,08 \pm 13,03$ года). Длительность заболевания составила $11,9 \pm 8,8$ года, при этом у 71 (50%) человека она была менее 10 лет, у 44 (32%) — от 10 до 20 лет и у 24 (18%) человек — более 20 лет.

При сборе анамнеза у 75 (55%) из 142 больных были выявлены поздние осложнения СД. Среди осложнений преобладали диабетическая периферическая полинейропатия (48%), диабетическая ретинопатия (40%) и диабетическая нефропатия (18%).

Все пациенты, включенные в исследование, продемонстрировали высокую мотивацию на участие в исследовании, четко выполняли все рекомендации по терапии, отклонений от протокола не выявлено. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Уровень HbA_{1c} статистически значимо снизился с 8,52 до 7,46% к 26-й неделе лечения. Наиболее интенсивное снижение уровня HbA_{1c} — с 8,18 до 7,7% — отмечено между 6-м и 10-м визитом, т. е. в период, когда быстродействующие инсулины, применяемые пациентами до включения в исследование и в течение вводной фазы, были заменены на глизин. В качестве базального инсулина в исследовании использовали гларгин.

2. Среднее значение гликемии натощак статистически достоверно снизилось с 7,1 до 6,3 ммоль/л к 26-й неделе лечения, а количество больных, которые достигли целевых значений гликемии натощак (4,4–6,7 ммоль/л) увеличилось с 63 (44%) до 90 (63%).

3. Средние значения постпрандиальной гликемии достоверно снизились уже через 2 нед лечения, минимум отмечен к 26-й неделе: среднее значение гликемии через 2 ч после завтрака достоверно снизилось с 7,9 до 7,2 ммоль/л, через 2 ч после обеда — с 8,1 до 7,6 ммоль/л, через 2 ч после ужина — с 8,1 до 7,5 ммоль/л.

4. Среднее значение гликемии в 3 ч ночи статистически значимо снизилось сразу же после начала лечения, данная динамика сохранялась на протяжении всего лечения и к 26-й неделе среднее значение гликемии в 3 ч ночи достоверно уменьшилось с 7,84 до 6,7 ммоль/л.

5. В течение всего исследования, продолжительность которого составила 32 нед, у пациентов не отмечено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии.

6. В ходе исследования наблюдалось постепенное снижение частоты всех эпизодов гипогликемии, как симптоматических, так и бессимптомных. Наиболее выраженной оказалась динамика частоты ночных гипогликемий, что представляется чрезвычайно значимым в силу наибольшей опасности данного варианта гипогликемических состояний для пациента.

7. В течение всего исследования не отмечено динамики параметров клинического обследования пациентов: массы тела, ИМТ, систолического и диастолического артериального давления.

8. В ходе исследования пациенты продемонстрировали хорошую переносимость лечения. Профиль безопасности изучаемого препарата следует признать удовлетворительным: в течение исследования не было зафиксировано ни одного клинического нежелательного явления, связанного с приемом препарата. Несерьезные нежелательные клинические явления, возникшие менее чем у 10% пациентов, не были связаны с исследуемым препаратом и не потребовали его отмены. Также в ходе исследования не было отмечено клинически значимых отклонений от нормальных значений биохимических лабораторных показателей.

Обобщив все вышесказанное, можно сделать заключение, что инсулин глутизин обладает высокой клинической эффективностью при лечении больных СД 1-го и 2-го типов, что подтверждается статистически значимым улучшением всех оцениваемых критериев эффективности: уровня HbA_{1c} , средних значений гликемии натощак, гликемии через 2 ч после приема пищи, а также гликемии в 3 ч ночи в сочетании со снижением частоты эпизодов гипогликемии. Таким образом, рассматривая гипергликемию, и в особенности постпрандиальную, как ведущий фактор развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД, необходимо в полной мере использовать современные эффективные средства достижения оптимального гликемического контроля, в ряду которых ведущее место по праву занимают инсулины ультракороткого действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. — М., 2005.
 Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003.
 Dailey G., Rosenstock J., Moses R. G., Wasy K. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2362–2368.
 Rakatzi I., Seipke G., Eckel J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Abstr. 775.
 Rakatzi I., Ramrath S., Leddwig B. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 2227–2238.
 Sandra L. // *Drugs Today*. — 2005. — Vol. 41. — P. 438.

Поступила 25.01.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 661.441-006.5-06:616.441-008.611-036.1

Л. Г. Стронгин¹, К. Г. Корнева¹, А. В. Петров¹, Е. А. Некрасова¹, Н. З. Подупейко²,
 Б. В. Саранцев³, Н. Ю. Орлинская³, Н. И. Тарасова³, Ю. В. Солдатова²

РАЗВИТИЕ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ГИПОТИРЕОЗА

¹Нижегородская государственная медицинская академия; ²МЛПУ Городская больница № 13, Нижний Новгород; ³Нижегородский областной клинический диагностический центр

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и болезнь Грейвса относятся к группе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и патофизиологически во многом сходны [1]. Несмотря на это, случаи развития диффузного токсического зоба на фоне АИТ и первичного гипотиреоза немногочисленны [2, 4–6]. Постановка диагноза у таких больных нередко сопряжена со значительными трудностями и в некоторых случаях возможна только после гистологического исследования ткани ЩЖ [4]. При выявлении синдрома тиреотоксикоза у пациента с АИТ иногда переоценивают риск развития так называемого хашитоксикоза, который является одной из первых фаз АИТ лишь в редких случаях [1]. У таких больных тиреоток-

сикоз носит транзиторный характер (наблюдается не более 3–6 мес), легко протекает и связан чаще всего с деструкцией части фолликулов ЩЖ либо, реже, с транзиторной продукцией тиреоидстимулирующих антител [1]. У пациентов с АИТ и предшествующим гипотиреозом, получающих заместительную терапию, тиреотоксикоз чаще всего расценивается как медикаментозный, исключаются узловые образования, но редко принимается во внимание возможность развития болезни Грейвса.

Приводим клинический пример дифференциально-диагностического поиска причин развития тиреотоксикоза у пациентки с предшествующим гипотиреозом.