



Лечебное дело

5(33) / октябрь 2013

Научно-практический терапевтический журнал
www.lech-delo.by

Мильгамма® моно 300 бенфотиамин 300мг

Патогенетическая терапия осложнений сахарного диабета

- Высочайшая биодоступность бенфотиамина способствует устранению тиаминовой недостаточности при сахарном диабете⁶
- Блокирует основные механизмы повреждения клетки при гипергликемии^{4,5}
- Предупреждает развитие микро- и макроангиопатий, индуцируемых конечными продуктами гликирования²
- Замедляет прогрессирование осложнений сахарного диабета^{1,2,3}



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Fedarin K, Bretzel RC. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605. 2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-month randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005. 3. Pan X, et al. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351. 4. Bentone Elena, Beltramo Elena, Solimino Gabriela, Apo U-Alessandro, and Porta Massimo. Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio Chem*. 2011; 286: 2007-2013, 2006. 5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju G, Li J, Bilsous F, Nawroth P, Hannek D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic neuropathy. *Exp Med* 9:224-233, 2003. 6. Schreab KH, Fraudenthaler S, Votruba SV, Gunkel-Reisig U, Geller CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine. *Pharmazie*. 2004; 59: 199-200.

Мильгамма® моно 300

Активное вещество: Бенфотиамин 300 мг

Показания к применению: применяется в качестве патогенетического средства для лечения состояний, обусловленных дефицитом витамина В1 (болезнь бери-бери, алкогольная микроциркулаторная энцефалопатия Верника, синдром Корсакова), при повышенной потребности в тиамине (беременность и лактация), для лечения полинейропатии (диабетической, алкогольной и др.), в составе комбинированной терапии заболеваний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца).

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата

Способ применения: препарат принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости. Рекомендуемая доза - по 1 таблетке Мильгамма® моно 300 1-2 раза в сутки. Курс лечения - не менее 3-х недель.





ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: РЕАЛИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**А.П. Шепелькевич¹, Е.А. Холодова¹, Ю.В. Дыдышко¹,
И.К. Билодид², А.С. Григорович³, В.Н. Селиванов⁴**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²Городской эндокринологический диспансер г. Минска

³Брестский областной эндокринологический диспансер

⁴Могилевский областной диагностический центр

Результаты исследования свидетельствуют, что в реальной клинической практике применение Диабетона MR® 60 мг в рамках комплексной комбинированной терапии позволяет достичь рекомендуемых значений метаболических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидными состояниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

сахарный диабет 2 типа,
лечение,
Диабетон MR®

KEY WORDS

diabetes mellitus type 2,
treatment,
Diabeton MR®

Results of the research give evidence to the fact that in real clinical experience the use of Diabeton MR® 60 mg with in the scope of complex combined therapy allows to reach recommended levels of metabolic parameters in the patients with diabetes mellitus type 2 and comorbidious conditions.

Сахарный диабет (СД) – одна из важнейших проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением всех экономически развитых стран. По данным ВОЗ, заболеваемость сахарным диабетом носит характер нарастающей пандемии и приобрела такие масштабы, что мировое сообщество приняло ряд нормативных актов (Сент-Винцентская декларация 1989 г., Веймарская инициатива 1997 г.), направленных на борьбу с этим исключительно сложным по своей природе заболеванием, характеризующимся тяжелыми исходами, ранней инвалидизацией и смертностью.

Высокие темпы роста распространенности СД стали предметом рассмотрения этой проблемы на 61-й Генеральной Ассамблее ООН в декабре 2006 г., на которой была принята резолюция, призывающая страны и правительства членов ООН, общественные организации принять все необходимые меры по борьбе с этим заболеванием [1].

На 60-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ Европейское региональное бюро получило от государств-членов и своих партнеров мандат на разработку новой европейской политики здравоохранения «Здоровье-2020» в целях ускорения прогресса в достижении максимального потенциала Европейского региона в сфере здравоохранения к 2020 г. В заключительном проекте основ политики и стратегии «Здоровье-2020», представленном уже на рассмотрении 62-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ, СД определен как значимая не только медицинская, но и социально-экономическая проблема [2].

По данным Всемирной федерации диабета (IDF) 2012 г., более чем у 371 млн человек имеется сахарный диабет, а к 2025 г. эта цифра превысит 450 млн. Наиболее активный ежегодный прирост пациентов с сахарным диабетом отмечается в азиатских странах [3].

Актуальность проблемы для Республики Беларусь нашла подтверждение в принятом 7 июля 2009 г. Законе «О ратификации Соглашения о сотрудничестве государств – участников Содружества Независимых Государств в борьбе с ростом заболеваемости сахарным диабетом».

Важный этап в развитии эндокринологической помощи – приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01 июля 2009 г. № 658 «Об организации функционирования автоматизированной системы обработки информации республиканского регистра «Сахарный диабет» [4]. Данное программное обеспечение создано для динамического хранения, систематизации и обработки сведений о пациентах с диабетом. Общее число документов, внесенных в регистр на 01.01.2013, составило 221 821, что соответствует информации о 92 % пациентов с диабетом.

Всего на начало 2013 г. в нашей республике зарегистрировано 240 019 пациентов с сахарным диабетом (из них СД 1 типа – 15 911, СД 2 типа – 222 656 (2,9 %), ГСД – 364, другие типы диабета – 1088). Вызывает тревогу ежегодный прирост впервые выявленных случаев диабета (более 10 % за 2012 г.). При этом распространенность СД в Беларуси – одна из самых низких среди европейских стран [3, 5].

В течение последних 10 лет тактика ведения пациентов с СД 2 типа основывалась на результатах исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [6]. Данное исследование демонстрирует, что со временем контроль гликемии ухудшается и необходимо внедрять новые методы лечения сахарного диабета.

Согласно результатам UKPDS, медиана концентрации HbA1c у пациентов, получавших традиционную терапию, ежегодно возрастала на протяжении всего исследования и фактически превышала целевое

Рег. № МЗ РБ № 9715/11 от 30.06.2011 г., до 30.06.2016 г., №9510/10 от 30.11.2010 до 30.11.2015 г.

... введ...
...леток
...аным
...жания
...козья
...ратам
...ночная
...нция),
...рамии,
...ратов
...очно-
...потери

значение (< 7,0 %) в течение 2 лет с момента постановки диагноза [6]. Напротив, у пациентов, получавших интенсивную терапию (глибенкламид, метформин или инсулин), этот показатель снижался в течение первого года, однако в дальнейшем он постепенно возрастал и сохранялся в пределах рекомендованных целевых показателей только в первые 3–6 лет терапии (в зависимости от назначенного лечения). В течение остальных лет последующего наблюдения медиана концентрации HbA1c постепенно увеличивалась и сохранялась выше целевых значений.

Этот недостаток существующих методов лечения, даже при их интенсивном использовании у пациентов с высокой степенью мотивации, свидетельствует о необходимости внедрения новых подходов в лечение сахарного диабета 2 типа [7].

Согласно последним рекомендациям экспертов Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), препараты сульфонилмочевины могут быть включены в первую линию терапии с учетом индивидуализированных подходов к лечению [5].

В 2012 г. в Республике Беларусь было проведено открытое многоцентровое проспективное динамическое клиническое исследование «Диалог» (ДИАбетон MR® 60 мг в ежедневной клинической практике для достижения эффективного контроля Гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа). В ходе исследования оценивалась эффективность использования в ежедневной клинической практике оптимальной стратегии интенсивной сахароснижающей терапии на основе назначения препарата Диабетон MR® 60 мг (гликлазид 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением) для достижения эффективного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Для достижения цели программы «Диалог» были разработаны протоколы исследования, индивидуальные регистрационные карты и формы письменного согласия пациентов. Пациенты включались в программу после подписания информированного согласия. Исследование было проспективным, динамическим, открытым, с подбором дозы препарата. В программе приняли участие 63 врача-эндокринолога из 3 городов: 34 врача из Минска, 15 из Могилева и 14 из Бреста. Каждый врач включал в исследование до 15 пациентов с СД 2 типа, которые соответствовали следующим критериям: имели уровень HbA1c выше 7,0 % (гликемия натощак выше 7,5 ммоль/л) на фоне принимаемого сахароснижающего лечения. Во время скринирующей фазы и через 6 месяцев лечения проводилась оценка кардиоваскулярных факторов риска, определялся уровень общего холестерина и триглицеридов, креатинина. Показатели гликированного гемоглобина, гликемии натощак, уровни артериального давления определялись на этапе включения в исследование, а также через 3 и 6 месяцев. Пациентов мотивировали на ведение дневников самоконтроля гликемии, полученные данные также учитывали в исследовании.

В анализах мочи определяли протеинурию, а при ее отсутствии – микроальбуминурию (МАУ), показатели которой не только свидетельствуют о раннем поражении почек, но и отражают состояние микроциркуляции в целом. Для каждого пациента уточняли наличие и характер сопутствующей сахарному диабету патологии.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 7.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона). Для сравнения 2 групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали χ^2 или χ^2 Макнемара. Для определения вида зависимости одного признака от одного или нескольких других применяли метод логистической регрессии с прямой пошаговой процедурой отбора признаков с последующим построением ROC-кривых. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [P25; P75]. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В исследование был включен 391 пациент: 211 человек – из Минска, 97 – из Бреста и 83 – из Могилева. 62 % составили женщины (241 человек) и 38 % – мужчины (150 человек).

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Поздние осложнения СД выявлены у 266 (68 %) обследованных лиц.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Параметр, M ± SD
Курение, n (%)	35 (9)
Длительность диабета, лет	6,6 ± 0,056
Возраст, лет	58,3 ± 3,46
ИМТ, кг/м ²	31,8 ± 0,23
ОТ, см	101,2 ± 2,67
HbA1c, %	7,9 ± 0,096
ТГ, моль/л	2,5 ± 0,050
ОХ, ммоль/л	5,9 ± 0,98
Средний уровень АД, мм рт. ст.	141,3/86,9
Сопутствующие ССЗ, n (%)	312 (80)
Диабетическая полинейропатия, n (%)	234 (60)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	129 (33)
Диабетическая нефропатия, n (%)	51 (13)



Средний уровень АД у пациентов, принимающих антигипертензивное лечение, составил 143,8/88 мм рт. ст., при этом исходный уровень АД более 140/90 мм рт. ст. был выявлен у 52 %.

Сахароснижающую терапию на момент включения в исследование получали все пациенты, из них 41 % были на монотерапии (табл. 2), 59 % – на комбинированной терапии (табл. 3).

Таблица 2

Распределение пациентов на монотерапии по городам – участникам программы исследования с учетом наименования таблетированных сахароснижающих препаратов

Город	Метформин, n (%)	Глибенкламид, глимепирид, гликвидон или гликлазид, n (%)	Диабетон MR®, n (%)
Брест	18 (18,5)	6 (6,2)	18 (18,6)
Минск	48 (22,7)	18 (8,5)	15 (7,1)
Могилев	12 (14,5)	16 (19,3)	10 (12)
Всего	78 (20)	40 (10,3)	43 (11)

Таблица 3

Распределение пациентов на комбинированной терапии по городам – участникам программы исследования с учетом наименования сахароснижающих препаратов

Город	Метформин + другие препараты СМ, n (%)	Метформин + Диабетон MR®, n (%)	Метформин, инсулин и другие препараты СМ, n (%)	Метформин, инсулин, Диабетон MR®, n (%)
Брест	22 (22,7)	26 (26,8)	3 (3,1)	4 (4,1)
Минск	39 (18,5)	55 (26,1)	6 (2,8)	28 (13,3)
Могилев	20 (20,5)	17 (20,5)	3 (3,6)	4 (4,8)
Всего	81 (20,8)	98 (25,1)	12 (3,1)	36 (9,2)

Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетологической ассоциации (ADA), были определены целевые значения многофакторной коррекции СД 2 типа (табл. 4).

Уровень гликемии натощак на момент включения в исследование в среднем составил 9,48 ммоль/л, что свидетельствует о наличии декомпенсации СД 2 типа у обследованных пациентов. На фоне 6-месячного применения Диабетона MR® отмечено достоверное

($p < 0,005$) снижение тощаковой гликемии до целевых значений (рис. 1).

Сходные соответствующие результаты получены по оценке динамики показателей гликированного гемоглобина от момента включения в программу до 4-го визита пациентов (рис. 2). Отмечено достоверное ($p < 0,005$) снижение гликированного гемоглобина на 1,1 % за 6 месяцев применения Диабетона MR®.

Таким образом, эффективность Диабетона MR® гарантирована независимо от тяжести состояния пациента (от его исходного уровня гликированного гемоглобина).

Важным моментом в достижении компенсации значений гликемии является титрация дозы сахароснижающих препаратов [8]. В ходе исследования врачи проводили увеличение дозы Диабетона MR® при отсутствии достижения целевых значений гликемии. К 4-му визиту вырос процент пациентов, принимавших 2 таблетки Диабетона MR® 60 мг (рис. 3).

Значение уровня HbA1c менее 7 % было достигнуто у 200 (57 %) пациентов.

Антигипертензивная терапия назначена нелеченым пациентам с АД более 140/90 мм рт. ст. в 60 % случаев [9]. Отмечено достоверное ($p < 0,005$) снижение показателей как систолического, так и диастолического артериального давления (рис. 4).

Таблица 4

Целевые значения многофакторной коррекции СД 2 типа [5]

Показатель	Значение
HbA1c	< 7,0 % (индивидуализация)
Гликемия натощак	70–130 мг/дл (3,9–7,2 ммоль/л)
Постпрандиальная гликемия	< 180 мг/дл (10,0 ммоль/л)
АД	< 130/80 мм рт. ст.
Липидограмма	ЛПНП: < 100 мг/дл (2,59 ммоль/л), < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) (с ССЗ); ЛПВП: мужчины > 40 мг/дл (1,04 ммоль/л), женщины > 50 мг/дл (1,30 ммоль/л); ТГ: < 150 мг/дл (1,69 ммоль/л)

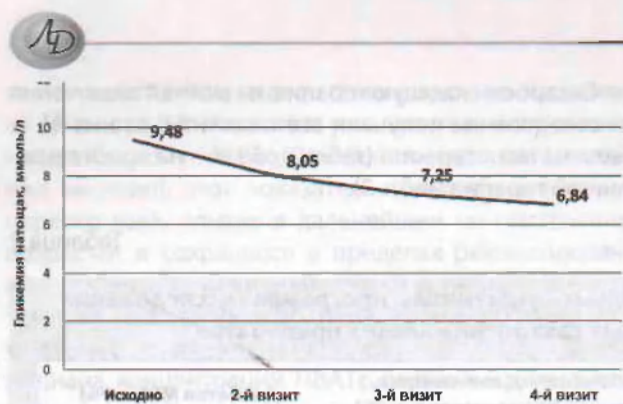


Рис. 1. Динамика уровня гликемии натощак

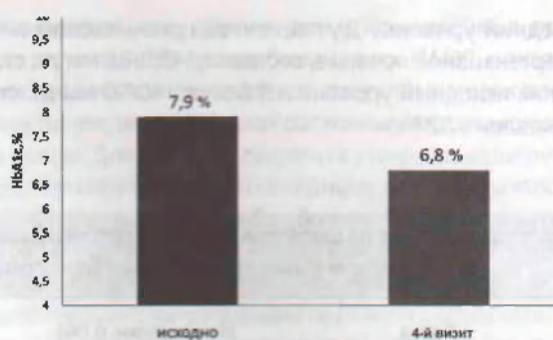


Рис. 2. Динамика среднего значения гликированного гемоглобина в течение 6 месяцев применения Диабетона MR®

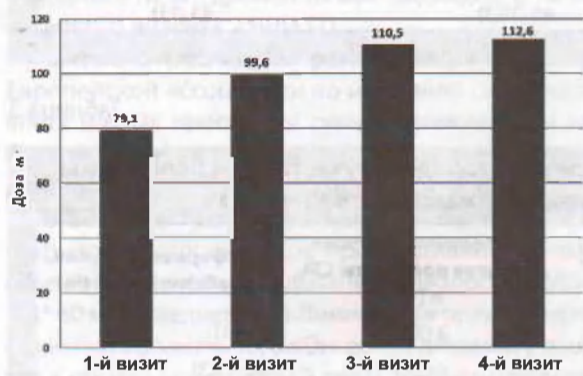


Рис. 3. Увеличение дозы Диабетона MR® 60 мг

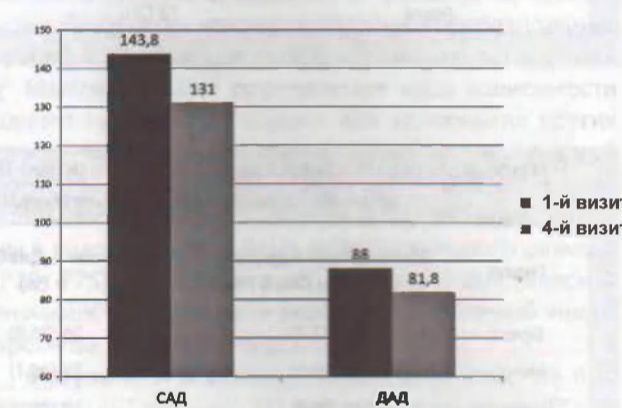


Рис. 4. Динамика показателей артериального давления

Гиполипидемическую терапию исходно принимали 197 (50,4 %) пациентов, а к 4-му визиту – 203 (52 %). Отмечено достоверное ($p < 0,005$) снижение уровня общего холестерина и триглицеридов в ходе исследования (рис. 5). Во время второго визита 34 пациентам изменена схема лечения, а во время третьего – 19. Но на последнем визите у 147 (48,6 %) лиц уровень холестерина оставался более 4,5 ммоль/л. 124 пациентам была назначена гиполипидемическая терапия (холестерин более

4,5 ммоль/л), но они не принимали лечение. Один из главных параметров, определяющих приверженность пациентов к лечению, – переносимость препарата и удобство дозирования [8]. Переносимость лечения, оцененная пациентами на 4-м визите как «очень хорошая», была зафиксирована в 57 % случаев, как «хорошая» – в 42 % (рис. 6).

Режим дозирования в виде однократного приема от 1/2 до 2 таблеток в сутки является преимуществом Диабетона MR® 60 мг.



Рис. 5. Динамика показателей общего холестерина и триглицеридов

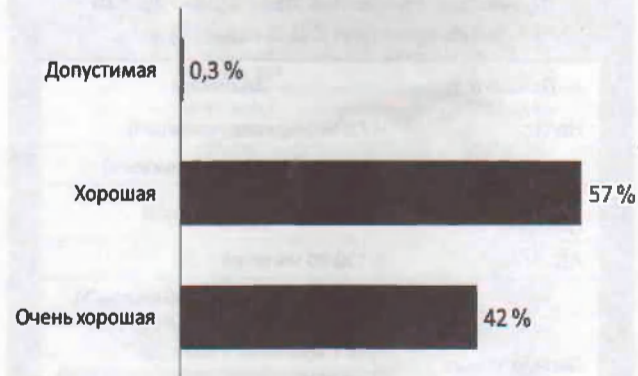


Рис. 6. Переносимость лечения, оцененная пациентами на 4-м визите

**Выводы:**

1. В реальной клинической практике применение Диабетона MR® 60 мг в рамках комплексной комбинированной терапии позволяет добиться рекомендуемых значений метаболических параметров у пациентов с СД 2 типа и коморбидными состояниями.

2. Преимущественное внимание врача-эндокринолога при ведении пациента с СД 2 типа сконцентрировано на коррекции дисгликемии и артериального давления.

3. Целесообразна актуализация вопросов обучения и мотивации врачей и пациентов с СД 2 типа по назначению и длительному приему гиполипидемической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Организация Объединенных Наций. Резолюция 61-й сессии ООН «Всемирный день борьбы с диабетом» от 20 дек. 2006 г., A/61/L.39/Rev.1.
2. Всемирная организация здравоохранения. Резолюция 62-й сессии ВОЗ «Здоровье-2020 – основы Европейской политики улучшения здоровья и благополучия» от 12 сент. 2012 г., Мальта, EUR/RC62/R4.
3. IDF Diabetes Atlas 5th Edition 2012 Update.
4. Об организации функционирования автоматизированной системы обработки информации республиканского регистра «Сахарный диабет»: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 01 июля 2009 г. № 658.
5. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2013; 36 (Suppl.1): S13.
6. UKPDS 34 Study // *Lancet*. 1998; 352: 854–865.
7. Satoh J. Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 70: 291–297.
8. Scherthner G. The European GUIDE study is the first large-scale head-to-head comparison of two sulphonylureas designed for once-daily administration used under conditions of everyday clinical practice // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34 (8): 535–542.
9. Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Collaborative Group // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 89: 126–133.

Поступила 16.09.2013

Один
жен-
пре-
доль-
е как
луча-

иема
ством

57%

ами

elo.by