

Л.К. Соколова, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України», г. Київ

## Сахароснижуюча терапія у больных сахарним діабетом 2 типу. Метформин пролонгированного высвобождения

Продолжение. Начало на стр. 7.

фактором прогрессирования сосудистых осложнений. Препарат ускоряет тромболитическую активность, повышает фибринолитическую активность, увеличивает концентрацию тканевого активатора плазминогена и подавляет активность ингибитора активатора плазминогена. Доказано также снижение пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и замедление скорости атерогенеза у животных под воздействием метформина [9].

Еще одной важной особенностью этого препарата является отсутствие риска возникновения гипогликемических состояний, так как метформин не оказывает прямого стимулирующего действия на бета-клетки поджелудочной железы.

В среднем монотерапия метформином позволяет снизить уровень  $HbA_{1c}$  на 1,5% по сравнению с исходным уровнем. А выполнение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни при приеме эффективных доз метформина позволяет достичь дополнительного снижения уровня  $HbA_{1c}$  до 2%.

Основные ограничения к применению метформина: почечная недостаточность, печеночная недостаточность (увеличение уровня печеночных ферментов в 3 раза, цирроз печени), алкоголизм, тканевая гипоксия (сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 40%, дыхательная недостаточность). Как и препараты сульфонилмочевин, бигуаниды подлежат отмене при беременности и лактации. Метформин в целом хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов, а риск развития лактатацидоза составляет менее 3 случаев на 100 тыс. больных.

Основной проблемой переносимости метформина являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются приблизительно у 20-30% пациентов. Несмотря на то что эти побочные эффекты обычно проходят в течение 2 недель лечения или при снижении дозы метформина, у некоторых больных они могут быть серьезным барьером для успешной терапии. Вторым моментом, ограничивающим применение метформина, является необходимость его использования несколько раз в день.

**!** Известно, что оптимальная суточная доза метформина для контроля уровня гликемии составляет 2000 мг.

Такой дозы можно достичь при приеме его 2-3 раза в день. Ряд противодиабетических средств, таких как тиазолидиноны, глимепирид и ретардные формы других производных сульфонилмочевин, принимаются однократно. Лекарственная форма метформина, которую было бы возможно принимать однократно в сутки, была бы более удобной и для врачей, и для пациентов, особенно на фоне того, что препараты, которые принимаются раз в день, становятся общепринятой нормой.

Таким образом, действительно имеется потребность в лекарственной форме метформина с лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта и с возможностью однократного приема. Глюкофаж<sup>®</sup> XR был разработан специально для решения этих задач.

Таблетка Глюкофаж<sup>®</sup> XR состоит из уникальной двухслойной гелевой системы GelShield<sup>®</sup>. Поверхностный сплошной слой не содержит метформин и окружает внутренние частицы, состоящие из другого полимера, содержащие метформина гидрохлорид в дозе 500 мг в каждой таблетке. Улучшение терапевтического профиля препарата Глюкофаж<sup>®</sup> XR, возможно, связано с использованием в таблетках диффузионной системы GelShield<sup>®</sup>. Для Глюкофажа<sup>®</sup> XR характерно постепенное высвобождение действующего вещества из таблетки, что предотвращает пиковые колебания концентрации метформина в плазме крови, свойственные препаратам метформина быстрого высвобождения. Полагают, что постоянные колебания концентрации метформина в плазме крови у некоторых пациентов вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, предотвращение колебаний концентрации метформина в плазме крови, возможно, является причиной улучшения переносимости препарата.

Кроме того, такие хорошо известные свойства Глюкофажа<sup>®</sup>, как отсутствие увеличения массы тела и благоприятное влияние на липидный обмен, в равной степени присущи и Глюкофажу<sup>®</sup> XR. Таким образом, по соотношению между эффективностью и безопасностью Глюкофаж<sup>®</sup> XR превосходит традиционные формы метформина.

**!** Глюкофаж<sup>®</sup> XR обладает такой же антигипергликемической активностью, как обычная форма метформина, а пролонгированная форма высвобождения позволяет улучшить профиль его переносимости и делает терапию препаратом Глюкофаж<sup>®</sup> XR более удобной как для врачей, так и для пациентов.

### Литература

1. Zimmet P., Alberti K.G.G.M., Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
2. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
3. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
4. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
5. <http://www.IDF.org>
6. Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. 2008; 31: 1-11.
7. Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effect // *Diabetes Rev*. 1998; 6: 89-131.
8. Bailey C., Campbell W. Metformin – The Gold Standard // *A Scientific Handbook*, 2007.
9. Mampuru J.C., Wiernsperger N.F., Reiner G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // *Diabetes Metab*. 2003; 29: 6571-6576.

# Детская эндокринология в Украине: проблемы, достижения, задачи на будущее

**В тематических номерах нашей газеты мы традиционно представляем не только статьи по диагностике и лечению отдельных заболеваний, результаты последних исследований и репортажи с научно-практических мероприятий, но и интервью с ведущими специалистами о наиболее актуальных проблемах и достижениях той или иной отрасли отечественной медицины. О том, чем живет сегодня детская эндокринология в Украине, мы беседуем с главным детским эндокринологом Министерства здравоохранения Украины, президентом Ассоциации детских эндокринологов Украины, заведующей отделом детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, кандидатом медицинских наук Натальей Борисовной Зелинской.**

— Что представляет собой сегодня детская эндокринологическая служба в Украине?

— Детская эндокринологическая служба нашей страны в первую очередь представлена детскими эндокринологами, которые работают в эндокринологических диспансерах, областных детских больницах и лечебных учреждениях крупных районных центров. В настоящее время специализированную эндокринологическую помощь детям в лечебно-профилактических учреждениях МЗ Украины оказывают 245 детских эндокринологов, которые по специальным вопросам подчиняются главному внештатному специалисту МЗ Украины по специальности «детская эндокринология», а тот, в свою очередь, — директору Департамента материнства, детства и санаторного обеспечения МЗ Украины. Нельзя не отметить, что количество детских эндокринологов пока еще остается недостаточным (приблизительно 3 врача на 100 тыс. детей в возрасте 0-17 лет).

Что касается научно-исследовательской работы в области детской эндокринологии, то успешно работают отделы детской эндокринологии в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины и двух институтах НАМН Украины — ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко» (г. Киев) и ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» (г. Харьков).

Организационно-методическим центром детской эндокринологической службы, как и многих других педиатрических специальностей, сегодня является Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», на базе эндокринологического отделения которой функционирует отдел детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины.

В клинику детской эндокринологии НДСБ «ОХМАТДЕТ», как правило, направляют детей с наиболее сложной для диагностики и лечения эндокринной патологией, включая заболевания, находящиеся на стыке нескольких специальностей, особенно — эндокринологии и генетики, с нарушением полового развития, опухолями эндокринных желез, тяжелым сахарным диабетом, патологией роста и т.д.

Кроме того, активно поддерживают оказание помощи детям с эндокринными болезнями общественные организации — созданная в 2005 г. Ассоциация детских эндокринологов Украины, членами которой сегодня являются более 350 врачей-эндокринологов, педиатров, а также общественные организации для больных сахарным диабетом.

— Какие достижения в работе детской эндокринологической службы за последние годы вы могли бы отметить?

— Среди важнейших задач, которые были реализованы в последние годы, в первую очередь следует отметить создание и внедрение около 30 протоколов оказания медицинской помощи по специальности

«детская эндокринология», которые позволяют правильно диагностировать и проводить лечение различной эндокринной патологии у детей. В подготовке протоколов принимала непосредственное участие Ассоциация детских эндокринологов Украины. В основу протоколов были положены руководства и консенсусы, рекомендованные международными эндокринологическими сообществами, что позволяет нашим врачам использовать практический мировой опыт и «говорить на одном языке». Хотелось бы отметить, что эти протоколы были утверждены приказом МЗ Украины и начали активно внедряться в клиническую практику еще в 2006 году, некоторые из них обновлены в 2009 году.

За последние два года мы предложили для внедрения в систему здравоохранения 14 нововведений по диагностике и лечению эндокринных заболеваний у детей, которые были утверждены МЗ Украины.

Начиная с 2004 года по инициативе Ассоциации детских эндокринологов Украины и при поддержке МЗ Украины проводится проект «Поможем детям, больным сахарным диабетом», в рамках которого осуществляются выезды бригад врачей (детских эндокринологов, офтальмологов, неврологов) во все регионы Украины с осмотрами детей с диабетом для раннего выявления у них осложнений болезни и назначения необходимого лечения.

Кроме того, чрезвычайно важно, что начиная с 2004 года дети с дефицитом гормона роста и выраженной низкорослостью (гипофизарным нанизмом) получают за счет государства бесплатное лечение гормоном роста, что позволяет им хорошо расти и достигать роста своих сверстников.

— Какие заболевания наиболее часто встречаются в практике детского эндокринолог?

— Большая часть эндокринных заболеваний начинается именно в детском возрасте, поэтому детские эндокринологи в своей практике сталкиваются с самой разнообразной патологией. В структуре болезней эндокринной системы у детей лидирующие позиции по частоте занимают болезни щитовидной железы и ожирение. Несколько реже встречается патология роста и полового развития, а также сахарный диабет.

В последние годы мы отмечаем рост распространенности аутоиммунных заболеваний и опухолей эндокринных органов (щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников). Хочу отметить, что в настоящее время согласно распоряжению МЗ детей с эндокринной патологией, требующей хирургического вмешательства, в нашей стране оперируют только в двух центрах — Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины и ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины». Именно в этих лечебных учреждениях хирурги имеют достаточно большой опыт оперативного лечения патологии эндокринных органов, в первую очередь опухолей, у детей разного возраста.



Н.Б. Зелінська

Другие эндокринные заболевания, такие как несхаранный диабет, врожденная дисфункция коры надпочечников, преждевременное половое развитие и прочие, встречаются реже, они требуют особого внимания со стороны детских эндокринологов, так как протекают нередко тяжело, требуют своевременной и качественной диагностики, длительного или пожизненного и дорогостоящего лечения.

#### — Какова динамика распространенности эндокринной патологии у детей в Украине?

— Во всем мире, как и в Украине, распространенность эндокринных заболеваний, в том числе у детей, неуклонно растет, хотя в нашей стране выявление некоторых болезней уменьшается из-за недостаточной их диагностики. Немалую роль в этом играет низкая настороженность в отношении эндокринных болезней, а также уменьшение в Украине количества врачей-педиатров.

#### — Как бы вы могли охарактеризовать ситуацию в нашей стране с ведением детей, больных СД?

— В настоящее время все дети с СД получают лечение препаратами инсулина за счет средств государственного бюджета. Более того, с 2004 г. в отличие от взрослых пациентов дети обеспечиваются также средствами самоконтроля (глюкометрами и тест-полосками). Раньше каждому ребенку с СД выделяли 300 тест-полосок в год, в 2009 г. — уже 350, а с 2010 г. запланировано выдать каждому ребенку по 400 тест-полосок для глюкометров. Хотя следует признать, что и этого количества еще недостаточно. Например, в России на одного ребенка выделяется как минимум 500 полосок в год, в некоторых городах — больше. Американские ученые показали, что оптимальным является измерение уровня глюкозы крови 4 раза в день, что позволяет хорошо контролировать течение СД. Установлено, что у пациентов, которые часто определяют уровень глюкозы крови с обязательной последующей коррекцией дозы инсулина и питания, течение СД более благоприятное, а риск развития осложнений значительно ниже, чем у людей с плохим самоконтролем болезни.

Очень важным аспектом адекватного лечения людей с СД является обучение. Если ребенок обладает необходимыми знаниями о своем заболевании, обеспечен качественным инсулином и регулярно осуществляет самоконтроль, его возможности в отношении учебы, занятий спортом, жизненных перспектив и т.д. не отличаются от возможностей здоровых детей.

К сожалению, в Украине существуют серьезные проблемы не только с доступностью диабетического обучения, но и с его качеством. Это связано с тем, что до настоящего времени в нашей стране не существует единой программы для обучения детей с СД, поэтому нельзя не только гарантировать качество такого обучения, но и исключить возможность предоставления некорректной информации, которая может принести определенный вред.

Решить данную проблему призван новый проект по созданию единой национальной программы по обучению детей в школах самоконтроля сахарного диабета, который инициирован Ассоциацией детских эндокринологов Украины при активной поддержке Министерства

здравоохранения Украины, а также компаний «Санофи-Авентис-Зентива» и «Лайфскэн» (корпорация «Джонсон и Джонсон»). Этот проект стартовал 19-20 марта текущего года с проведения первого обучающего семинара для лекторов школ самоконтроля, которые будут работать в выбранных нами пяти областях Украины (Одесской, Днепропетровской, Львовской, Харьковской и г. Киеве). Занятия с детьми в этих школах самоконтроля будут проводиться исключительно по предложенной нами программе. Мы надеемся, что она будет очень интересна детям, так как, помимо лекций, включает компьютерную игру, мультфильмы, интересные задачи и др.

После того как этот пилотный проект завершится в пяти областях нашей страны (предполагается, что он продлится полгода) с учетом всех предложений и замечаний к этой новой программе, планируется создание единой для Украины стандартизированной программы обучения для детей с диабетом по всей территории Украины.

Вместе с тем для успешной реализации обучения детей необходимо решить вопрос об изменении штатного расписания и выделении ставок для работы в школах самоконтроля. Поэтому в настоящее время в МЗ Украины находится на рассмотрении проект изменений и дополнений к приказу № 33 от 23.02.2000 г. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я», в котором в том числе предусмотрено выделение ставок для школ самоконтроля сахарного диабета. В настоящее же время в эндокринологических диспансерах и отделениях, при которых функционируют школы диабета, не выделены отдельные ставки для специалистов по обучению больных и в этих школах врачи работают на добровольных началах, совмещая обучение детей со своей основной врачебной деятельностью. Очень важно, чтобы в школе самоконтроля диабета работал психолог, который поможет детям и их родителям психологически адаптироваться к заболеванию.

Остается открытым вопрос обеспечения эндокринологических стационаров инсулиновыми помпами и системами непрерывного мониторинга глюкозы крови, которые обязательно должны быть во всех областных центрах Украины. Применение в условиях стационара временной помпы у пациентов с ухудшением течения заболевания дает возможность компенсировать СД в более быстрые сроки, а использование системы непрерывного мониторинга глюкозы крови позволяет проследить изменения глюкозы в крови в течение суток и при необходимости быстро провести коррекцию инсулинотерапии, режима питания и других факторов, влияющих на течение диабета.

В большинстве европейских стран и США дети обеспечиваются инсулиновыми помпами либо за средства государственного бюджета, либо страховых компаний, либо различных благотворительных организаций. В 2008 году мы планировали обеспечить помпами детей с СД в возрасте до 5 лет за счет Ассоциации детских эндокринологов, но удалось это осуществить до наступления кризиса только для 15 детей с тяжелым течением болезни. Следует отметить, что в последние годы значительно увеличилось количество детей с диабетом до 6 лет. Если раньше детей с СД до 6 лет было не более десяти на всю Украину, то в 2009 г. их количество достигло 856.

Почему так важно обеспечить детей раннего возраста с СД инсулиновыми помпами? Минимальный шаг изменения дозы инсулина в современных шприцах и шприц-ручках составляет 0,5-1 Ед, в то время как маленьким детям для компенсации СД часто необходимо вводить очень небольшие дозы инсулина 0,1-0,2 Ед. Раньше родители, чтобы ввести необходимую дозу инсулина, разводили его физраствором, что было очень неудобно и все равно не позволяло добиться хороших показателей глюкозы в крови. Сегодня с помощью инсулиновой помпы мы можем обеспечить капельное введение инсулина в дозе 0,1 Ед.

#### — Какие еще эндокринные заболевания у детей сегодня требуют особого внимания со стороны врачей и государства?

— Одной из наиболее актуальных проблем не только детской эндокринологии, но и общества в целом является рост распространенности ожирения у детей и подростков, темпы которого значительно превышают таковые других заболеваний детского возраста. К сожалению, данной проблеме в Украине уделяется недостаточное внимание. Так, в нашей стране официальные статистические данные по распространенности детского ожирения составляют около 1-2%, что приблизительно в 10 раз ниже, чем в европейских странах (10-15%). Это указывает на серьезные проблемы в диагностике и учете этой патологии.

В протоколе оказания медицинской помощи детям с ожирением (приказ МЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г.) оговорены критерии диагностики избыточной массы тела и ожирения у детей на основе такого показателя, как индекс массы тела (ИМТ = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>). Так, диагноз ожирения должен быть установлен при увеличении ИМТ ≥ 95 перцентили для данного возраста и пола, избыточную массу тела диагностируют при ИМТ более 85 перцентили, но менее 95 перцентили. Показатели ИМТ, соответствующие нормальной массе тела, ее избытку, дефициту и ожирению, отличаются в разных возрастных группах, что отображено на соответствующих графиках в протоколе. Однако многие педиатры до сих пор не используют в своей работе утвержденный протокол и продолжают указывать степень ожирения, в то время как во всех странах мира принята только указанная выше градация (нормальная масса тела, избыток, дефицит массы тела, ожирение).

Особое беспокойство вызывает рост заболеваемости детей и подростков СД 2 типа, что напрямую связано с увеличением распространенности ожирения. В связи с этим необходимо обязательное обследование всех детей с ожирением и избыточной массой тела для выявления СД 2 типа.

Во многих регионах Украины существует также проблема с диагностикой (как гипер-, так и гиподиагностикой) зоба — без учета современных критериев диагностики этой патологии и с установлением диагноза зоба лишь на основании данных, полученных при пальпации щитовидной железы (без проведения УЗИ).

Не менее актуальна проблема узловых форм зоба, которые сопряжены с серьезными трудностями как в диагностике, так и в лечении. Так, для установления точного диагноза при наличии узлов в щитовидной железе необходимо провести тщательное обследование пациента с применением современных методов диагностики, дифференциальную диагностику со злокачественными новообразованиями, выбрать оптимальную тактику (наблюдение, медикаментозное или хирургическое лечение).

Что касается злокачественных новообразований щитовидной железы у детей, то данная проблема по-прежнему не теряет своей значимости, несмотря на то что с момента аварии на ЧАЭС, которая является основной причиной роста распространенности рака щитовидной железы в нашей стране, прошло уже более 20 лет.

Надеюсь, что в ближайшем будущем все меньше внимания будет привлекать проблема поздней диагностики врожденного гипотиреоза, так как на протяжении нескольких лет в родильных домах Украины проводится массовый скрининг этого заболевания.

Проблема йододефицита, который может приводить к развитию гипотиреоза, эндемического зоба, нарушениям физического, полового, умственного развития ребенка (вплоть до кретинизма в запущенных случаях), сохраняет актуальность до настоящего времени. Как показывают скрининговые исследования, практически во всех регионах Украины есть более или менее выраженный йододефицит, хотя традиционно считали, что йододефицитными являются только западные регионы нашей страны. Еще раз подчеркнут необходимость проведения йодной профилактики — массовой

(йодирование основных продуктов питания, в первую очередь соли), групповой (группы риска) и индивидуальной. К сожалению, до настоящего времени йодированную соль регулярно употребляет только одна из пяти украинских семей.

Неудовлетворительной остается своевременная диагностика нарушений роста, из-за недостаточного внимания к этой проблеме, отсутствия систематических (ежегодных) антропометрических обследований детей. В результате патологию роста (гипофизарный нанизм, синдром Шерешевского-Тернера) выявляют поздно, когда лечение препаратами соматопина уже не так эффективно. Из положительных моментов следует отметить создание национального реестра больных с гипофизарным нанизмом, а также обеспечение всех детей с этим заболеванием препаратами гормона роста за счет средств государственного бюджета в течение последних 5 лет.

Значительно увеличилось в последнее время количество случаев нарушения половой дифференцировки, которые относятся к эндокринным заболеваниям, часто достаточно сложным для диагностики и требующим совместного участия в диагностике и определении тактики лечения врачей разных специальностей — генетиков, хирургов, гинекологов, урологов, что как раз возможно в условиях такой многопрофильной больницы как НДСБ «ОХМАТДЕТ», в том числе во избежание частых диагностических ошибок.

#### — Проводится ли в настоящее время санаторно-курортное лечение детей с эндокринной патологией?

— Санаторно-курортное лечение детей с эндокринными заболеваниями осуществляется в недостаточном объеме. В 2009 г. в санаториях было оздоровлено только 24% детей с СД.

Хотя следует уточнить, что не все пациенты с эндокринной патологией нуждаются в санаторно-курортном лечении. Главной задачей в лечении большинства эндокринных заболеваний является подбор адекватной дозы гормонального препарата для заместительной терапии, что одновременно является и реабилитацией пациента (например, подбор дозы тироксина при гипотиреозе). В санаторно-курортном лечении нуждаются преимущественно больные с СД, ожирением, патологией роста, а также после проведенных операций на эндокринных органах.

На оздоровлении детей с СД специализируется санаторий «Березовый гай» в Миргороде, в структуре которого есть школа самоконтроля диабета, реабилитационный центр, хорошо оборудованное детское эндокринологическое отделение, работают психологи. К сожалению, этот санаторий не относится к государственной системе здравоохранения. Большинство детей с СД оздоравливаются в этом санатории за счет средств соцстраха. Но сейчас стоит вопрос об открытии таких санаториев в системе МЗ Украины — для большей доступности такой медицинской помощи детям с диабетом.

#### — Какие еще проблемы предстоит решать детской эндокринологической службе в ближайшем будущем?

— Достаточно серьезной проблемой является отсутствие возможностей для генетической диагностики широкого спектра эндокринных заболеваний, в первую очередь патологии роста, надпочечников и сахарного диабета. Например, детские эндокринологи России имеют возможность проводить генетическую диагностику перманентного неонатального СД, в основе которого лежат мутации ряда генов. Такие пациенты нуждаются в приеме таблетированных сахароснижающих препаратов, однако для того, чтобы их назначить, необходима генетическая верификация диагноза. В настоящее время детей с подозрением на вышеупомянутые заболевания для генетического обследования мы направляем в г. Москву в Институт детской эндокринологии РАМН.

Подготовил Вячеслав Килимчук

