ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 1 (1), 2012

Главный редактор

профессор А.С. Аметов

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

endocrinologia_1_1202.indd 1 05.12.2012 15:23:33

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Тема номера
Сахарный диабет

№ 1 (1), 2012

Журнал издается совместно
с ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы»; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, главный диабетолог Новосибирской области, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия», член Правления Российской ассоциации эндокринологов, член научного совета РАМН и Минздрава России по эндокринологии

Валеева Фарида Вадутовна – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Северный государственный университет» (Архангельск)

Демидова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва)

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Красноярского края, заведующий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул)

Древаль Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель отделения терапевтической эндокринологии института

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова»

Мошетова Лариса Константиновна – академик РАМН, доктор медицинских наук, ректор ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Поддубная Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

Савченко Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры наркологии, ученый секретарь Совета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Фадеев Валентин Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России», председатель Московской ассоциации эндокринологов

Халимов Юрий Шафкатович – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, главный терапевт Министерства обороны РФ, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Шестакова Марина Владимировна – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр РАМН», заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС-50408 от 25.06.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно.

Все права защищены.
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012.

ФОРМУЛА ВРАЧА
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Издатель
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar.ru
Верстка Мореева Т.М.
Корректор Евтеева Н.П.
Выпускающий редактор Яковлева Марина, yakovleva@geotar.ru

Подписано в печать 29.10.2012.
Тираж 5000 экземпляров.
Формат 60 x 90 $^1/_8$.
Печать офсетная. Печ. л. 10.
Отпечатано в типографии «Момент»:
141406, Московская область,
г. Химки, ул. Библиотечная, д. 11.
Заказ № 18.

СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

5 НОВОСТИ

12 *Аметов А.С., Доскина Е.В., Кочергина И.И.*
Кафедре эндокринологи и диабетологии 80 лет

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

17 *Дежаже С., Швайцер А.*
Максимальное снижение риска развития гипогликемии при проведении терапии вилдаглиптином: клинический опыт, механизмы и значение при сахарном диабете типа 2

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

31 *Доскина Е.В.*
Пациент с диагнозом «диабетическая полинейропатия»: проблемы и пути их решения

37 *Аметов А.С., Камынина Л.Л.*
Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты)

45 *Аметов А.С., Камынина Л.Л.*
Современная интерпретация глюкозотолерантного теста (диагностический и прогностический подходы)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

50 *Маззе Р.С., Строк Э., Симонсон Г.Д., Бергенштал Р.М., Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Бова Е.В., Бутаева С.В., Славицкая Е.С., Фирсова Е.П., Черникова Н.А., Иванова Е.В.*
Поэтапное управление сахарным диабетом 2-го типа (Глава 26 из книги Аметова А.С. «Сахарный диабет 2-го типа»)

72 СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ

76 КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

78 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

CONTENT

4 EDITORIAL

5 NEWS

12 *Ametov A.S., Doskina E.V., Kochergina I.I.*
Chair of endocrinology and diabetology: 80-th anniversary

ORIGINAL RESEARCH

17 *Dejager S., Schweizer A.*
Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management

REVIEWS

31 *Doskina E.V.*
Patient with diagnosis «a diabetic polyneuropathy»: problems and ways of decision

37 *Ametov A.S., Kamynina L.L.*
The visceral adiposity as a diabetological problem (pathogenic, clinical and epidemiological aspects)

45 *Ametov A.S., Kamynina L.L.*
Contemporary interpretation of the oral glucose tolerance test with 75g glucose (diagnostic and prognostic approaches)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

50 *Mazze R.S., Strok E., Simonson G.D., Bergenstal R.M., Ametov A.S., Demidova T.Yu., Bova E.V., Butaeva S.V., Slavitskaya E.S., Firsova E.P., Tchernikova N.A., Ivanova E.V.*
Stage-by-stage management of type 2 diabetes mellitus (Ametov A.S. "Type 2 diabetes mellitus". Chapter 26)

72 TREATMENT GUIDELINES

76 CLINICAL CASES

78 ANNOUNCEMENTS

Уважаемые коллеги!

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, член Правления Российской ассоциации эндокринологов

Вы держите в руках новый журнал – «Эндокринология: новости, мнения, обучение» – рецензируемое научно-практическое издание для непрерывного медицинского образования врачей, созданное при участии ведущих специалистов страны в области эндокринологии и совместно с Российской академией последипломного образования. Он предназначен как для врачей-эндокринологов, так и для врачей смежных специальностей: терапевтов, педиатров, семейных врачей и организаторов здравоохранения. В журнале публикуется информация, обобщающая опыт ведущих зарубежных и отечественных практикующих врачей, клинические рекомендации, тестовые вопросы и современные алгоритмы лечения, а также анонсы тематических научных событий.

Цели нашего журнала – донести до медицинского сообщества актуальную информацию о новейших достижениях в области этиопатогенеза и терапии эндокринологических заболеваний, осветить результаты последних исследований, а также повысить качество последипломного образования и оказания медицинской помощи населению. Данное издание является своего рода учебным пособием для широкой аудитории врачей-специалистов в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Первый номер журнала посвящен сахарному диабету – одной из ведущих причин смертности людей во всем мире. На сегодняшний день в России зарегистрировано более 3 млн больных сахарным диабетом, из них 93% – больные сахарным диабетом типа 2 (однако по данным эпидемиологических исследований, таких больных в 3–4 раза больше). И заболеваемость продолжает расти. К 2025 г. количество больных диабетом вырастет до 435 млн человек.

Ученые и диабетологи всего мира на протяжении многих десятилетий занимаются поисками оптимальных методов терапии сахарного диабета. Так, за последние 10 лет очень многое было сделано для успешной диагностики, профилактики и лечения сахарного диабета: внедрены современные технологии мониторинга уровня сахара крови, непрерывного подкожного введения инсулина, разработаны и внедрены новые препараты – аналоги инсулина. На сегодняшний день принципиально новым подходом в терапии сахарного диабета типа 2 признана линия препаратов инкретинового ряда. И если проанализировать все достижения в области лечения сахарного диабета, можно с уверенностью сказать, что открытие препаратов класса глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП 1) – это колоссальный прорыв в области инновационных технологий, который по значимости сопоставим с созданием аналогов инсулина.

Доказано, что эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить развитие многих связанных с ним осложнений. При этом, наряду с лекарственным обеспечением, важнейшую роль в управлении сахарным диабетом, играет команда, состоящая из высокопрофессионального медицинского персонала (врач, медицинская сестра, специалист по диетотерапии, специалист-психолог) и пациента, хорошо проинформированного и мотивированного на достижение поставленных целей.

Более подробно тема сахарно диабета раскрывается далее, на страницах этого номера. Приглашаем Вас присоединиться к нашим читателям и надеемся, что материалы, опубликованные в журнале, будут не только полезны и актуальны для медицинских специалистов, но и позволят сделать его настольным учебным пособием практикующего врача.

endocrinologia_1_1202.indd 4 05.12.2012 15:23:38

ИНТЕНСИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ ТИПА 2: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР С МЕТААНАЛИЗОМ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫМ АНАЛИЗОМ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ключевые слова: сахарный диабет, контроль гликемии, ретинопатия, инфаркт миокарда, микрососудистые осложнения, сердечно-сосудистые заболевания

Источник: *Hemmingsen B., Lund S.S., Gluud C. et al.* // BMJ. – 2011. – Vol. 24. – P. 343. [d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.]

PMID: 22115901

В журнале «British Medical Journal» опубликованы результаты исследования, цель которого заключалась в оценке влияния целенаправленного интенсивного стандартного контроля гликемии как на смертность в общем, так и на частоту летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальных инфарктов миокарда, микрососудистых осложнений и тяжелой гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Авторы из Дании описали результаты систематического обзора с метаанализом и последовательным анализом рандомизированых исследований из баз данных «Cochrane Library», «Medline», «Embase», «Science Citation Index Expanded», «LILACS» и «CINAHL» до декабря 2010 г. включительно. Поиск проводили вручную в справочно-информационной системе и среди материалов конференций. Исследователи поддерживали контакт с авторами, соответствующими фармацевтическими компаниями, а также Комиссией США по продуктам питания и лекарственным препаратам. По материалам рандомизированных клинических исследований, проводилось сравнение целенаправленного интенсивного стандартного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. В выборку были включены как ранее опубликованные, так и неопубликованные исследования на всех языках, независимо от полученных в них данных. Далее 2-мя учеными проводилась независимая оценка и отбор данных из этих исследований, по следующим параметрам: методы проведения исследования; вид вмешательства; исходы; риск системной ошибки и побочные эффекты). Отношение рисков с 95% доверительными интервалами (ДИ) оценивали с помощью моделей постоянных и случайных эффектов.

В анализ были включены результаты 14 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 28 614 пациентов с сахарным диабетом типа 2 (15 269 – в группе жесткого контроля и 13 345 – в группе стандартного контроля). Интенсивный контроль гликемии не оказал значительного влияния на относительный риск развития всех учитываемых осложнений (1,02; 95% ДИ 0,91–1,13; 28 359 участников, 12 исследований) или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (1,11; 95% ДИ 0,92–1,35; 28 359 участников, 12 исследований).

Последовательный анализ исследований опроверг снижение относительного риска более чем на 10% для всех причин смертности и обнаружил недостаток данных, касательно смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Также ученые выявили снижение риска развития нефатального инфаркта миокарда (относительный риск 0,85; 95% ДИ 0,76–0,95; p=0,004; 28 111 участник, 8 исследований), однако при проведении последовательного анализа исследований эти данные подтвердить не удалось.

Жесткий гликемический контроль привел к снижению относительного риска сочетанных микрососудистых осложнений (0,88; 95% ДИ 0,79–0,97; p=0,01; 25 600 участников, 3 исследования) и ретинопатии (0,8; 95% ДИ 0,67–0,94; p=0,009; 10 793 участника, 7 исследований), однако последовательный анализ исследований показал достаточно низкий уровень доказательности. Изменение риска развития нефропатии (относительный риск 0,83; 95% ДИ 0,64–1,06; 27 769 участников, 8 исследований) также оказалось статистически незначимым. Однако при жестком контроле уровня глюкозы крови был значительно повышен риск развития тяжелой гипогликемии.

По мнению авторов, данных проанализированных исследований недостаточно для формирования вывода о значимом снижении относительного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, развития нефатального инфаркта миокарда, сочетанных микрососудистых осложнений и ретинопатии. Таким образом, жесткий контроль гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 не снижает уровень смертности от всех указанных выше причин. Вместе с тем, интенсивный контроль гликемии повышает относительный риск развития тяжелой гипогликемии на 30%.

endocrinologia_1_1202.indd 5 05.12.2012 15:23:39

РИСК РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЕГО СНИЖЕНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: сахарный диабет, печеночно-клеточный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, гепатит, метформин, тиазолидиндионы
Источник: *Shih-Wei L., Pei-Chun Ch., Kuan-Fu L. et al. //* Am J Gastroenterol. – 2011, Nov 15. doi: 10.1038/ajg.2011.384. [Электронная публикация].
PMID: 22085817

Тайваньские ученые опубликовали в журнале «American Journal of Gastroenterology» результаты исследования по оценке риска развития печеночно-клеточного рака у пациентов с сахарным диабетом, а также влияния на него противодиабетической терапии.

Из базы данных Тайваньской национальной медицинской страховой компании были отобраны данные 19 349 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом в период с 2000 по 2005 гг. в возрасте ≥20 лет. В контрольную группу вошли данные от 77 396 лиц, не страдающих сахарным диабетом. Были проанализированы частота развития гепатоцеллюлярной карциномы к концу 2008 г., а также риск развития гепатита В и С. Также авторы изучили влияние на риск развития печеночно-клеточного рака приема метформина и тиазолидиндионов.

Частота встречаемости печеночно-клеточного рака в группе сахарного диабета была вдвое выше, чем в контрольной группе (21,0 против 10,4 на 10 000 человеко-лет), с нормализованным отношением рисков 1,73 (95% ДИ 1,47–2,03), при этом использовались многофакторные регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса.

Независимыми предикторами развития печеночно-клеточного рака служили: мужской пол, цирроз печени, а также гепатит В и С (относительный риск: 2,32, 8,65, 2,52 и 5,61 соответственно). Стратифицированный анализ показал, что у пациентов с сахарным диабетом, циррозом печени и гепатитом С относительный риск возрастал до 72,4 (95% ДИ 42,9–122). Также известно, что снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы было более выражено у пациентов, принимающих метформин, чем у пациентов, принимавших тиазолидиндионы (51 против 44%).

Таким образом, сочетание сахарного диабета с циррозом печени и/или вирусным гепатитом в значительной степени увеличивает риск развития печеночно-клеточного рака. Авторы отмечают, что особое внимание в этом плане стоит уделять пациентам с высоким риском развития данной патологии. Снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы может назначение метформина и тиазолидиндионов.

ИНТЕНСИВНАЯ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

Ключевые слова: сахарный диабет, почечная недостаточность, глюкоза крови, интенсивная терапия, гипергликемия
Источник: Исследовательская группа DCCT/EDIC // N Engl J Med. – 2011, Nov 12. [Электронная публикация].
PMID: 22077236

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности, а также повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. У пациентов с сахарным диабетом типа 1 отмечается высокий риск развития поражения почек. Однако в настоящее время методы профилактики почечной недостаточности у таких пациентов отсутствуют.

В исследовании DCCT (Лечение сахарного диабета и его осложнений), результаты которого были опубликованы в журнале «The New England Journal of Medicine», приняло участие 1441 человек с сахарным диабетом типа 1. Все они были рандомизированно разделены для прохождения интенсивной терапии в течение 6,5 лет. Целью исследования было достижение нормальной концентрации глюкозы крови или профилактика симптомов гипергликемии. В последующем 1375 участников прошли контрольное обследование в ходе проведения обсервационного исследования EDIC (Эпидемиология методов лечения диабета и его осложнений). Во время проведения обоих исследований проводилось ежегодное измерение уровней сывороточного креатинина. СКФ рассчитывали с помощью формулы Ассоциации эпидемиологии хронической почечной недостаточности (CKD-EPI). Ученые проанализировали данные двух исследований для выявления отдаленного влияния интенсивной противодиабетической терапии на уровень СКФ и, в частности, его снижение до уровня <60 мл/мин/1,73 м^2, зарегистрированного во время 2-х последовательных измерений.

endocrinologia_1_1202.indd 6 05.12.2012 15:23:39

В течение 22-летнего периода наблюдения СКФ значимо снизилась у 24 пациентов, проходивших интенсивную терапию, и у 46 пациентов, получавших стандартную терапию. Риск развития почечной недостаточности при прохождении интенсивной терапии снизился на 50% (95% ДИ 18–69; p=0,006). При этом терминальная стадия почечной недостаточности развилась у 8 человек в группе интенсивной терапии и у 16 – в группе стандартного лечения. В исследовании DCCT при сравнении данных, полученных в группах интенсивного лечения и стандартной терапии, наблюдалось снижение относительной СКФ до 1,7 мл/мин/1,73м^2 (p<0,001). Однако по результатам исследования EDIC, в группе интенсивного лечения наблюдалось меньшее снижение СКФ с увеличением относительной СКФ на 1,4 мл/мин/м^2 (p<0,001). Таким образом, после коррекции уровня гликированного гемоглобина и скорости экскреции альбумина, отмечалось положительное влияние интенсивной противодиабетической терапии на функцию почек.

Исследователи также отмечают, что риск снижения СКФ в отдаленном периоде был значительно ниже у пациентов с сахарным диабетом типа 1, получавших интенсивную противодиабетическую терапию, чем у пациентов, получавших стандартное лечение.

ЭФФЕКТЫ ЭКСЕНАТИДА ПРИ ПЛОХО КОНТРОЛИРУЕМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Ключевые слова: сахарный диабет, эксенатид, гликированный гемоглобин
Источник: *Kaimal N., Schofield J., Zaki A. et al. //* QJM. – 2011, Nov 4. [Электронная публикация].
PMID: 22056400

Британские исследователи опубликовали в журнале «QJM» результаты проведенного ретроспективного анализа, цель которого заключалась в оценке клинической эффективности действия эксенатида на пациентов с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике.

Пациентам с сахарным диабетом типа 2 и неадекватным гликемическим контролем амбулаторно был назначен эксенатид. Путем проведения ретроспективного изучения медицинской документации ученые получили данные о влиянии препарата на уровень гликированного гемоглобина, массу тела и индекс массы тела пациентов через 3 и 6 мес после начала лечения.

Всего в исследовании были проанализированы данные от 61 пациента. Исходная средняя масса тела составила 114 кг, а базовый уровень гликированного гемоглобина – 9,8% (84 ммоль/мл). В среднем уровень гликированного гемоглобина через 3 мес снизился на 0,8% (10 ммоль/мл, p<0,01); через 6 мес – на 0,5% (6 ммоль/мл, p<0,05). Среднее снижение массы тела через 3 мес составило 4,2 кг (p<0,0001), через 6 мес – 6,6 кг (p<0,0001).

17 пациентам эксенатид был назначен в дополнение к инсулину, вопреки современным клиническим рекомендациям. В этой группе отмечалось наиболее значимое снижение массы тела (7,4 против 6,2 кг в общей группе). Однако средний уровень гликированного гемоглобина через 6 мес вырос на 0,35% (4 ммоль/мл).

Дополнительное назначение эксенатида больным сахарным диабетом типа 2 с субкомпенсированной гликемией в ходе проведения терапии пероральными сахароснижающими препаратами – способствует снижению уровня гликированного гемоглобина и массы тела. Полученные данные соответствуют результатам проведенных ранее исследований. Также прием эксенатида может помочь пациентам, уже принимающим инсулин, но для подтверждения этих данных необходимо провести еще одно наблюдение со строгим отбором пациентов и проведением последующего наблюдения.

endocrinologia_1_1202.indd 7 05.12.2012 15:23:39

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ИЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ 3-ЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ SYNTAX

Ключевые слова: сахарный диабет, стентирование, стенты с покрытием, паклитаксел, коронарное шунтирование, кардиологические осложнения, цереброваскулярные осложнения, метаболический синдром

Источник: *Mack M.J., Banning A.P., Serruys P.W. et al.* // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol. 92(6). – P. 2140–2146. [Epub 2011 Oct 2.].

PMID: 21967819

Сахарный диабет повышает частоту неблагоприятных исходов после реваскуляризации коронарных артерий; но данных о схожем влиянии метаболического синдрома на этот показатель получено не было. Ученые США опубликовали в журнале «The Annals of Thoracic Surgery» результаты исследования, в котором проводилась оценка влияния сахарного диабета и метаболического синдрома на исходы операций коронарного шунтирования (КШ) и стентирования. Цель данного исследования заключалась в определении оптимального метода реваскуляризации при осложненной ишемической болезни сердца.

В исследовании приняли участие 1800 пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии, трехсосудистым поражением или их сочетанием. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу реваскуляризации стентом TAXUS Express, покрытым паклитакселом; и группу КШ. Далее пациенты были распределены на подгруппы, по наличию (n=452) или отсутствию сахарного диабета (n=1348). У 258 пациентов был диагностирован метаболический синдром.

У пациентов с сахарным диабетом 3-летняя частота тяжелых кардиологических и цереброваскулярных осложнений составляла: 22,9% в группе КШ и 37,0% в группе стентирования (p=0,002). Частота повторных реваскуляризаций была выше после стентирования и составила 12,9% в группе КШ и 28,0% в группе стентирования (p<0,001). У пациентов с сахарным диабетом в группе стентирования наблюдалась повышенная частота развития тяжелых кардиологических и цереброваскулярных осложнений, тогда как в группе шунтирования значительного увеличения риска развития осложнений отмечено не было. При оценке по шкале SYNTAX≤22 после установки стента с покрытием, по сравнению с проведением КШ, частота развития осложнений была сравнима у пациентов с диабетом (30,5% против 29,8%, p=0,98) и без диабета (20,2% против 20,3%, p=0,99). У пациентов с оценкой по шкале SYNTAX≥33, частота осложнений была ниже после проведения КШ: 18,5% против 45,9% (p<0,001) у больных сахарным диабетом; 19,8% против 30,0% (p=0,01) у всех остальных. Метаболический синдром не служил значимым предиктором развития тяжелых осложнений или повторной реваскуляризации.

Авторы пришли к выводу, что у пациентов с сахарным диабетом и поражением ствола левой коронарной артерии, трехсосудистым поражением, либо их сочетанием, частота тяжелых кардиологических и цереброваскулярных осложнений в течение первых 3 лет после реваскуляризации значимо выше после стентирования, чем после КШ. Исследователи полагают, что стентирование должно оставаться методом выбора у пациентов с нетяжелым поражением коронарного русла, тогда как КШ нужно применять при анатомически сложной патологии коронарных артерий, особенно у лиц, страдающих сахарным диабетом.

Метаболический синдром оказывает незначительное влияние на 3-летний исход реваскуляризации.

endocrinologia_1_1202.indd 8 05.12.2012 15:23:39

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОГО СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ ПОДИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин, интенсивное лечение, когнитивная функция, объем головного мозга, тест замены цифровых символов

Источник: *Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. et al.; исследователи ACCORD MIND* // Lancet Neurol. – 2011. – Vol. 10(11). – P. 969–977. [Epub 2011 Sep 28.].

PMID: 21958949

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 возрастает риск развития когнитивных нарушений и атрофии головного мозга. В журнале «The Lancet Neurology» были опубликованы результаты исследования, цель которого заключалась в сравнении влияния на когнитивную функцию и объем головного мозга интенсивного и стандартного видов гипогликемического лечения.

Ученые из США провели исследование «Память при Диабете» в 52 клиниках Северной Америки, как часть рандомизированного двойного слепого исследования ACCORD (Действия по контролю риска сердечно-сосудистых осложнений при диабете) с двойными (два-на-два) параллельными группами факториальной модели исследования. В исследовании приняли участи пациенты в возрасте от 55 до 80 лет с сахарным диабетом типа 2, высокой концентрацией гликированного гемоглобина (>7,5%) и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Все они были рандомизированы в 2 группы: 1) группу интенсивной терапии, направленной на достижение уровня гликированного гемоглобина не более 60% от исходного; 2) группу стандартной терапии, направленной на снижение уровня гликированного гемоглобина до уровня 70–79%. Рандомизацию проводили с помощью централизованной компьютерной системы. Информация о лечении была доступна как персоналу клиники, так и пациентам.

Исследователи оценивали когнитивные функции пациентов с помощью теста замены цифровых символов в начале исследования, а также через 20 и 40 мес его проведения. В начале исследования и через 40 мес его проведения проводилось измерение объема головного мозга при помощи магнитно-резонансной томографии. В феврале 2008 г. ученые зарегистрировали значимое повышение риска смерти в группе интенсивной терапии, что привело к ее отмене и переводу пациентов в группу стандартной терапии. Проверка гипотезы о когнитивных функциях осуществлялась при помощи модели со смешанными эффектами, с учетом данных, полученных в ходе 20- и 40-месячного периода наблюдения, и модели ANCOVA, учитывающей интракраниальный объем и факторы рандомизации.

В исследовании приняли участие 2997 пациентов. Средний возраст составил 62,5 года. 1378 больных были отобраны в группу интенсивного лечения, 1416 – в группу проведения стандартной терапии. Из 614 пациентов, которым исходно была проведена магнитно-резонансная томография, 230 получали интенсивное лечение, 273 – стандартное.

Через 40 мес лечения значимых различий в результатах теста замены цифровых символов между группами не отмечалось (среднее различие 0,32; 95% ДИ 0,28–0,91; p=0,2997). В группе интенсивного лечения значения среднего объема головного мозга были больше, чем в группе стандартной терапии (4,62; 95% ДИ 2,0–7,3; p=0,0007).

Хотя значительные различия в объеме головного мозга между группами указывали на преимущества назначения интенсивного курса лечения, показатели когнитивной функции значимо не отличались. Что, в сочетании с незначительным влиянием интенсивной терапии на другие исходы ACCORD, а также повышенной смертностью пациентов этой группы, не дает рекомендовать данный метод лечения для снижения уровня интеллектуальных нарушений при сахарном диабете у пациентов с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

endocrinologia_1_1202.indd 9 05.12.2012 15:23:39

НИЗКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ПРИ ПРИЕМЕ МЕТФОРМИНА, В ОТЛИЧИЕ ОТ ТЕРАПИИ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: рак, метформин, производные сульфонилмочевины
Источник: *Ruiter R., Visser L.E., van Herk-Sukel M.P. et al. //* Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35(1). – P. 119–124. [Epub 2011 Nov 18.].
PMID: 22100960

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют в пользу снижения риска развития рака у пациентов с сахарным диабетом, принимающих метформин. Но, так как во всех них проводилось сравнение между различными группами пациентов, трудно сказать что-либо о величине такого эффекта. Голландские ученые провели исследование, цель которого заключалась в выявлении и оценке уровня снижения риска развития злокачественных опухолей у когорты случайных пациентов, принимающих метформин, по сравнению с пациентами, получающими производные сульфонилмочевины. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Diabetes Care».

Данные для анализа были получены из базы данных аптечной сети Нидерландов. В нее заносились сведения о назначении и выдаче препаратов по рецептурному бланку при выписке из стационара 2,5 млн жителей Нидерландов. Взаимосвязь между риском развития рака и приемом метформина либо производных сульфонилмочевины, была проанализирована с применением модели пропорциональных рисков Кокса. В качестве изменяющегося по времени параметра была использована общая продолжительность приема препарата.

По сравнению с использованием производных сульфонилмочевины, прием метформина сопровождался значимо меньшим риском развития рака (отношение рисков 0,90; 95% ДИ 0,88–0,91). При использовании в качестве конечных точек отдельных вариантов рака были получены схожие результаты. Кроме того такого рода эффект от назначения метформина зависел от дозы назначаемого препарата, чего нельзя сказать о производных сульфонилмочевины.

В данном исследовании было установлено, что кумулятивное действие метформина сопровождается значимо меньшим риском развития злокачественных новообразований, по сравнению с продолжительным назначением производных сульфонилмочевины. Однако ученым еще только предстоит выяснить, чем именно вызван подобный эффект: положительным влиянием метформина или отрицательным действием производных сульфонилмочевины.

ТЕРАПИЯ АНТИГЕНОМ GAD65 ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1

Ключевые слова: сахарный диабет, GAD65, GAD-alum, гипогликемия, гликированный гемоглобин
Источник: *Ludvigsson J., Krisky D., Casas R. et al. //* N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366(5). – P. 433–442.
PMID: 22296077

Изоформа декарбоксилазы глютаминовой кислоты с молекулярной массой 65 кДа (препарат GAD65; не зарегистрирован в России) является аутоантигеном, играющим главную роль в патогенезе сахарного диабета типа 1. Шведские исследователи предположили, что у пациентов с недавно возникшим сахарным диабетом типа 1 комплекс GAD65 и сульфата алюминия (GAD-alum; не зарегистрирован в России) может способствовать сохранению функциональной активности β-клеток поджелудочной железы.

В исследовании приняли участие 334 пациента в возрасте от 10 до 20 лет с сахарным диабетом типа 1. У всех из них отмечалось снижение концентрации С-пептида до уровня <0,3 нг/мл (0,1 нмоль/л), а в сыворотке определялись аутоантитела к GAD65. В первые 3 мес с момента установления диагноза пациенты были рандомизированы для прохождения лечения по одной из 3-х схем: 4 дозы GAD-alum; 2 дозы GAD-alum + 2 дозы плацебо; 4 дозы плацебо (группа плацебо). Первичной конечной точкой служило изменение стимулированного уровня сывороточного С-пептида (после теста толерантности к глюкозе со смешанной пищей) в течение 15 мес с момента первого визита. Вторичными точками были: уровень гликированного гемоглобина, средняя дневная доза инсулина, частота гипогликемии и уровень С-пептида, измеренный натощак и после максимальной стимуляции. Результаты исследования опубликованы в журнале «New England Journal of Medicine».

endocrinologia_1_1202.indd 10 05.12.2012 15:23:39

Стимулированный уровень С-пептида в одинаковой степени снизился во всех группах, принимавших участие в исследовании. Первые результаты, полученные через 15 мес, не выявили значимых различий между группами, получавшими комбинированную терапию активным препаратом и группой плацебо (p=0,10). При сравнении с группой плацебо, ученые выяснили, что назначение GAD-alum не повлияло на вводимую дозу инсулина, уровень гликированного гемоглобина, либо частоту гипогликемий. Во всех 3-х группах побочные эффекты возникали редко и протекали в легкой форме.

GAD-alum не способствует значимому снижению стимулированного С-пептида или улучшению исходов заболевания спустя 15 мес после начала приема.

endocrinologia_1_1202.indd 11 05.12.2012 15:23:39

КАФЕДРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ДИАБЕТОЛОГИИ 80 ЛЕТ

А.С. Аметов,
Е.В. Доскина,
И.И. Кочергина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Несомненно, без прошлого нет будущего. Анализируя факты истории и делая правильные выводы, можно двигаться дальше. Медицина – одно из самых динамичных направлений науки. Необходимо непрерывное образование медицинских специалистов. После окончания института совершенствование профессиональных навыков и обучение врача, как правило, продолжается на протяжении всей его профессиональной жизни. Об этом говорили уже в 20-х гг. прошлого столетия. А в 1928 г. коллегия Наркомздрава сочла необходимым создание в Москве Института повышения квалификации врачей. Основными задачами, которые призван был решить институт, были:

- усовершенствование и специализация врачей,
- подготовка научных кадров,
- подготовка организаторов здравоохранения и больничных администраторов.

Планировалось, что институт возьмет на себя руководство учебно-методической деятельностью всех институтов усовершенствования и возглавит научные работы по проблемам усовершенствования медицинских кадров. Проект был одобрен Наркомздравом РСФСР и принят к исполнению. Через 2 года, 1 декабря 1930 г., в соответствии с решением Правительства Российской Федерации был открыт Центральный институт усовершенствования врачей. Первое организационное собрание профессорско-преподавательского состава института состоялось 20 декабря 1930 г. На нем присутствовали и принимали активное участие такие известные ученые, основатели будущих кафедр института, как Авербах М.И. (кафедра глазных болезней), Киреев М.П. (кафедра инфекционных болезней), Лурия Р.А. (первая терапевтическая кафедра), Маргулис М.С. (кафедра нервных болезней), Розанов В.Н. (кафедра хирургии), Сысин А.Н. (кафедра коммунальной гигиены), Талалаев В.Т. (кафедра патологической анатомии) и др. 18 февраля 1931 г. Наркомздравом был утвержден устав института, согласно которому институт определялся как головное учреждение в государственной системе усовершенствования врачей. За институтом закрепилось название – Центральный институт усовершенствования и специализации врачей и организаторов здравоохранения (ЦИУ). С первых дней существования института проводилась работа по формированию новых кафедр, созданию материально-технической базы, планированию и организации учебной и научной работы. В течение первого года было создано 25 кафедр. Работа велась крайне интенсивно: в 1935 г. в ЦИУ было уже 58 кафедр и самостоятельных доцентских курсов. Одной из первых кафедр, организованных в ЦИУ была кафедра эндокринологии.

В 1922 г. по инициативе основоположника отечественной эндокринологии, профессора Василия Дмитриевича Шервинского был образован Институт органопрепаратов и органотерапии, который позже (1925 г.) был реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР. Первым директором Института стал В.Д. Шервинский; основателем и первым заведующим – заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Н.А. Шерешевский; а консультантом – старейший отечественный эндокринолог, профессор В.Д. Шервинский.

Историю делают личности, поэтому не стоит забывать наших учителей – великих эндокринологов, внесших свой вклад в развитие не только российской, но и мировой эндокринологической науки.

Николай Адольфович Шерешевский, 1885 г. рождения, выпускник медицинского факультета Московского Университета, долгое время проработал в одном из подмосковных санаториев. В послереволюционные годы (1918–1921 гг.) он был главным врачом ряда госпиталей Красной Армии, после чего решил посвятить свою жизнь эндокринологии. В 1933 г. Николай Адольфович получил звание профессора и вел доцентский курс клинической эндокринологии во 2-м МГУ, в итоге заняв пост директора Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов. Широко известны его труды по эпидемиологии зоба. Он занимался вопросами терапии (в том числе хирургического лечения) диффузного токсического зоба и предложил свой метод подготовки больных к операции (так называемый метод Шерешевского), позже утративший свое значение. Кроме того, он занимался гипофизарно-надпочечниковым заболеваниям и другими вопросам клинической эндокринологии. В 1925 г. был впервые описан наследственный гипогонадизм у женщин (синдром Шерешевского–Тернера). Также

endocrinologia_1_1202.indd 12 05.12.2012 15:23:39

известен симптом Шерешевского, наблюдающийся при тиреотоксикозе, миопатии и полирадикулоневритах (невозможность встать после приседания из-за слабости в мышцах ног). К концу своей жизни, Н.А. Шерешевский опубликовал более 100 научных трудов и воспитал целое поколение высококвалифицированных врачей-специалистов. В 2005 г. исполнилось 100 лет со дня рождения его преемницы, выдающегося учителя и врача – Екатерины Алексеевны Васюковой. В 1952 г. она стала директором Института эндокринологии, на базе которого была создана проблемная комиссия Союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы» (председатель – проф. Е.А. Васюкова). С мая 1965 по 1981 г. Е.А. Васюкова – заведующая кафедры эндокринологии ЦИУ (ЦОЛИУВ, в настоящее время ГОУ ДПО РМАПО). Ею было написано более 200 научных работ, в том числе 13 монографий, сборников и руководств по эндокринологии.

Под руководством профессора Е.А. Васюковой впервые в стране было детально изучено взаимодействие гормонов при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, в том числе при болезни Иценко–Кушинга и акромегалии. Ученые кафедры эндокринологии ЦИУ первыми разработали методы ранней диагностики сахарного диабета (СД), а также диагностики и лечения аномалий полового развития, классифицировав их. Кроме того, ими были предложены методы лечения болезни Иценко–Кушинга, гинекомастии и заболеваний щитовидной железы. При Е.А. Васюковой на кафедре были внедрены современные иммунологические и дерматоглифические методы исследования при эндокринных заболеваниях, детально изучена система свертывания крови при эндокринной патологии, проведено первое клиническое исследование нового гормона щитовидной железы, тиреокальцитонина, влияющего на фосфорно-кальциевый обмен.

С 1988 г. кафедру возглавил Александр Сергеевич Аметов – ученик и последователь Е.А. Васюковой. Профессор А.С. Аметов вырос и сформировался как ученый в ЦОЛИУВ. После окончания аспирантуры на кафедре эндокринологии он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гормон роста и тиреоидные гормоны при акромегалии». С 1980 г. А.С. Аметов – доктор медицинских наук по специальности «эндокринология» и «радиология», а с 1983 г. – профессор по специальности «медицинская радиология». В 1988 г. он стал лауреатом Государственной премии Белорусской ССР и заведующим кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО. В 1991 г. – получил должность директора Центра ВОЗ по обучению и информатике в области диабета. Кроме того, профессор А.С. Аметов является автором более 700 печатных работ, имеет 14 авторских свидетельства и патентов на изобретения (в том числе 5 международных), а также опубликовал 26 учебных лекций, 12 методических рекомендаций и 70 печатных работ в зарубежной печати. Под его руководством было защищено более 120 кандидатских и 14 докторских диссертаций.

В 1991 г. наряду с проведением большого объема учебно-методической работы, одним из первых, на базе кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО был создан Центр Всемирной Организации Здравоохранения по обучению и информатике в области диабета, которым до 2004 г. руководил профессор А.С. Аметов. Важно отметить, что благодаря именно его инициативе уровень образовательных технологий был повышен до международных стандартов. 26 февраля 1992 г. Министерством юстиции РФ была зарегистрирована Международная общественная некоммерческой организация «Международная программа "Диабет"», авторами и идеологами создания которой были: кафедра эндокринологии и диабетологии Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Росздрава (бывший ЦОЛИУВ) и Международный центр диабета (Миннеаполис, США). Главная идея «Международной программы "Диабет"» заключалась в следующем: «сахарный диабет – образ жизни, который можно реализовать только через обучение больных сахарным диабетом». С 1996 г. Всемирная организация здравоохранения стала использовать термин «терапевтическое обучение». Инициативу двух коллективов поддержал Фонд Сороса (в России он назывался «Культурная инициатива»), а также ряд ведущих фармацевтических фирм, многие из которых и сегодня являются нашими партнерами. Международная общественная организация «Международная программа "Диабет"», президентом которой является профессор Аметов А.С., насчитывает 37 учебно-консультативных диагностических центров в разных городах России и стран СНГ. На базе указанных центров ведущие специалисты в области диабета, под руководством профессора Аметова А.С., осуществляют серьезную работу, направленную на повышение качества и продолжительности жизни людей, страдающих таким хроническим заболеванием, как сахарный диабет.

Профессор А.С. Аметов является председателем специализированного Совета РМАПО (Д 208.071.05), президентом «Международной программы "Диабет"», членом президиума Всероссийского общества эндокринологов и Европейской ассоциации по изучению диабета, Всемирной федерации диабета, главным редактором международных журналов «Диабет. Образ жизни» и «Диабетография», а также членом редколлегий и редсоветов журналов «Остеопороз и остеопатия», «Сахарный диабет», «Клиническая тиреоидология» и др.

Журнал «Диабет. Образ жизни» – издание, материалы которого направлены на повышение информированности населения о СД. Журнал издается для пациентов, а потому весь материал, какие бы сложные аспекты СД ни затрагивались, написан простым и понятным для понимания больных литературным языком. Журнал объемом 64 полосы выходит 6 раз в год и распространяется по подписке через ОАО «Агентство "Роспечать"», а также через 3 российские компании, занимающиеся распространением периодических изданий. Кроме того, бесплатно журнал можно получить на всероссийских

endocrinologia_1_1202.indd 13 05.12.2012 15:23:40

и региональных медицинских выставках и в диабетических обществах (МДА, г. Москва). Цена журнала, обозначенная в каталогах и в редакционной подписке, не меняется уже более трех лет, и не превышает себестоимости издания журнала, что является принципиальной позицией МОО «Международная программа "Диабет"», так как основной контингент читателей журнала – инвалиды I–II группы; дети, больные СД, и их родители; а также врачи-эндокринологи и терапевты. МОО «Международная программа "Диабет"» является членом Российской диабетической федерации (РДФ), она участвует во всех программах, проводимых этой организацией в области лечения и профилактики СД, популяризации знаний об управлении СД, реализации прав и льгот пациентов с СД и т.п. 1000 экземпляров каждого из шести номеров журнала «Диабет. Образ жизни» бесплатно распространяется Московской диабетической ассоциацией среди москвичей – пациентов с СД.

За длительную историю кафедры эндокринологии были разработаны цели и задачи непрерывного медицинского образования в области эндокринологии и диабетологии. В частности, первичная подготовка специалистов эндокринологов и/или диабетологов и повышение квалификации врачей (не только эндокринологов и/или диабетологов, но и специалистов общей практики – терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов, неврологов и т.д.). Первичная подготовка специалистов-эндокринологов и диабетологов осуществляется по двум направлениям: обучение в ординатуре (на протяжении 2-х лет) или интернатуре (1 год), либо первичная переподготовка врача-специалиста другой специальности (продолжительность 3,5–4 мес). В процессе обучения формируются первичные медицинские навыки и знания. В связи с тем, что наблюдается дефицит специалистов-эндокринологов, первичная подготовка кадров осуществляется посредством обучения вчерашних выпускников медицинских вузов. Первичная подготовка осуществляется как посредством лекций, практических занятий и семинаров, так и в ходе непосредственной работы под руководством сотрудников кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО и врачей базовых отделений. Немаловажную роль играет тесное взаимодействие и участие в процессе обучения врачей базовых клиник – эндокринологических отделений ЦКБ ОАО «РЖД» и ЦКБ гражданской авиации. Исходя из случаев практики, в процессе занятий разбираются различные модели и прогнозируются варианты развития того или иного заболевания у определенного пациента. Помимо этого, что немаловажно, обучающиеся курируют пациентов, начиная с момента поступления в стационар и заканчивая выпиской, т.е. проходят все этапы: от начального обследования, постановки диагноза и подбора терапии до мониторинга состояния, оценки эффективности проводимого лечения и рекомендаций по продолжению амбулаторного наблюдения и лечения. Немаловажен и тот факт, что около 30% врачей, прошедших первичную подготовку на кафедре, ощущают потребность в продолжении обучения и поступают для дальнейшего совершенствования знаний, умений и навыков в клиническую ординатуру по эндокринологии/диабетологии, а в дальнейшем и очную или заочную аспирантуру. Подготовка специалистов проводится по всем основным вопросам эндокринологии и диабетологии и включает следующие разделы:

- основы социальной гигиены и организации лечебно-профилактической службы по эндокринологии и диабетологии;
- теоретические основы эндокринологии/диабетологии;
- методы исследования эндокринных желез в клинике;
- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
- патология надпочечников;
- заболевания островкового аппарата поджелудочной железы;
- заболевания щитовидной и околощитовидных желез, в том числе хирургические аспекты лечения;
- ожирение;
- эндокринные аспекты патологии половых желез;
- эндокринные синдромы, обусловленные патологией эпифиза;
- оценка иммунного статуса при эндокринных заболеваниях;
- эндокринные аспекты патологии костной ткани и др.

На кафедре эндокринологии и диабетологии идет подготовка научных кадров в клинической ординатуре, аспирантуре и докторантуре. Аспиранты и докторанты кафедры активно участвуют в научно-исследовательской и преподавательской деятельности кафедры эндокринологии и диабетологии. Выпускники кафедры достигли определенных высот и сами являются заведующими кафедр в ведущих вузах страны, пополняют ряды профессорско-преподавательского состава, а также являются главными врачами и заведующими эндокринологических отделений в стационарах и поликлиниках различных регионов России. Врачи-эндокринологи и диабетологи повышают свою квалификацию посредством обучения на циклах общего и тематического усовершенствования, продолжительностью от 2 нед до 1 мес. Знание эндокринологии необходимо и врачам общей практики – терапевтам, семейным врачам, геронтологам, неврологам, акушерам-гинекологам, травматологам и др. Для них проводятся циклы тематического усовершенствования по разным разделам эндокринологии. При проведении подобных циклов особое внимание уделяют ранней диагностике, профилактике, а также вопросам реабилитации и долечивания пациентов с различными эндокринными заболеваниями при отсутствии специалиста-эндокринолога. В связи с тем, что в последнее время наблюдается неуклонный рост количества пациентов с СД (особенно СД типа 2), патологией щитовидной железы (особенно с узловыми образованиями щитовидной железы) а также отмечается синтропия многих соматических заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, поликистоз яичников и др.) с эндокринными нарушениями, на наш взгляд, обязательным условием успешной медицинской практики специалистов различных медицинских направлений является знание основ эндокринологии. Это и есть идеология кафедры – внедрение основ эндокринологии среди специалистов различных медицинских

endocrinologia_1_1202.indd 14 05.12.2012 15:23:40

направлений. Однако такого рода курсы повышения квалификации должны быть составлены исходя из специфики основной деятельности специалиста. Например, хирургам необходимы знания по проблемам и заболеваниям щитовидной железы и избранным вопросам эндокринологии; акушерам-гинекологам – «Вопросы половой патологии», «Ожирение» и «Избранные вопросы эндокринологии»; офтальмологам – «Сахарный диабет» и «Заболевания щитовидной железы» и т.д. Как правило, в состав программы курса повышения квалификации врачей входят: лекции, практические занятия, семинары и клинические разборы, а также просмотр (с последующим обсуждением) учебных фильмов и работа с компьютерными программами.

Уровень подготовки врачей-курсантов оценивается на каждом этапе обучения: на первом занятии – при помощи вводного тестового контроля с дальнейшим обсуждением вопросов, вызвавших наибольшие затруднения при ответах. В дальнейшем на лекциях и практических занятиях им уделяется больше внимания. В последующем после изучения каждого раздела, проводится промежуточный тестовый контроль. Итоговый контроль знаний совмещен с сертификационным экзаменом, при успешной сдаче которого врачи-курсанты получают или продлевают уже имеющийся сертификат специалиста эндокринолога или диабетолога (при наличии всех необходимых документов). Итоговый и/или сертификационный экзамен состоит из 2-х этапов. На первом этапе курсанты отвечают на вопросы одного из вариантов тестового контроля (состоящего из 100 вопросов, ответы на которые оцениваются по стандартной шкале). Второй этап представляет собой устный ответ по билету. Из года в год наблюдается постоянное перевыполнение плана по набору курсантов на циклы, что только подтверждает неуклонный рост интереса врачей к проблемам эндокринологии и диабетологии. К примеру, при планируемом наборе в 28–35 курсантов, на каждый цикл, в среднем, зачисляется на 10% больше курсантов на бюджетной или хозрасчетной основе. Кроме того, на кафедре проводятся циклы повышения квалификации для профессорско-преподавательского состава медицинских институтов и университетов. Немаловажно и обучение врачей на местах, т.е. проведение выездных циклов. Это позволяет охватить больший контингент обучаемых курсантов, а также сэкономить бюджетные средства краевым и/или областным отделам здравоохранения. Ежегодно сотрудники кафедры эндокринологии и диабетологии осуществляют 2–3 выездных цикла в различные регионы Российской Федерации. В ряде случаев они проводятся совместно с основными медицинскими вузами. Очень важно, что многие врачи (30–50% на каждом цикле), ранее прошедшие обучение на кафедре в клинической ординатуре, аспирантуре или на цикле повышения квалификации, приезжают учиться повторно. В их число (а также в число курсантов, впервые проходящих курсы повышения квалификации), также входят представители ближнего (Казахстана, Узбекистана, Армении, Украины и др.) и дальнего зарубежья (Йеменская Республика, Мьянма и др.).

В настоящее время на кафедре эндокринологии и диабетологии ведется активная научно-исследовательская работа. Сотрудники кафедры активно принимают участие в отраслевой научно-исследовательской программе «Последипломное образование медицинских кадров». Также ведется работа по следующим инициативным программам:

- Оптимизация диагностики и терапии заболеваний щитовидной железы. Основными целями и задачами данного направления являются:

  1) анализ клинико-морфологических и лабораторных особенностей заболеваний щитовидной железы и разработка методов лечения пациентов данных групп с использованием различных современных медикаментозных средств;

  2) оценка эффективности новых лекарственных препаратов как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии, различных заболеваний щитовидной железы (диффузного токсического зоба, узлового зоба и др.), а также их осложнений. (Широкая распространенность заболеваний, протекающих с тиреотоксическим синдромом, состояниями гипо- и гипертиреоза и их осложнениями, а также значительная частота узлообразований в щитовидной железе и послеоперационных рецидивов определили актуальность данного исследования. Для обследования пациентов используются как классические, так и самые современные методы исследований: иммуноферментные методы определения уровней гормонов в венозной крови, УЗИ щитовидной железы с допплером, КТ орбит, МРТ, ЭХО–КГ, ЭКГ, данные цитоморфологических исследований и др.).

- Разработка новых подходов к диагностике и терапии СД, метаболического синдрома и их осложнений. Основными целями и задачами данного направления являются:

  1) разработка алгоритмов диагностики и лечения пациентов с СД и метаболическим синдромом;

  2) разработка и оптимизация методов лечения осложнений СД с учетом новейших фармакологических разработок: лечение диабетической полинейропатии, нефропатии, дислипидемии, остеопороза, а также сочетания СД (типа 1 и 2) и различных соматических заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др.);

  3) оценка эффективности новых методов лечения и профилактики, как СД (типа 1 и 2), так и метаболического синдрома;

  4) оценка влияния на развитие ранних и поздних осложнений СД и метаболического синдрома, обучения в специализированных школах для больных СД.

На кафедре эндокринологии и диабетологии проводятся совместные международные исследования с различными странами, в число которых входят США, Франция, Германия и др. Кафедра и является базой Фармкомитета, в связи с этим на ней проводятся клини-

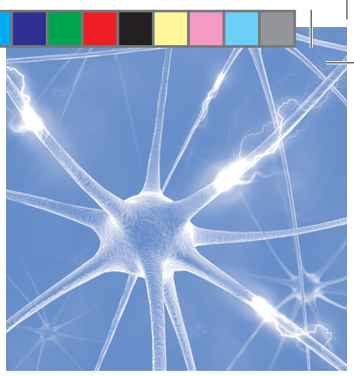
endocrinologia_1_1202.indd 15 05.12.2012 15:23:40

ческие исследования по апробации и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными Швейцарии, США, Франции, Дании, Германии, Венгрии и других стран. Новейшие достижения современной эндокринологии и диабетологии находят свое отражение и в преподавательской деятельности. Результаты, полученные методами доказательной медицины, сразу включаются в лекционный материал и обсуждаются на семинарах и практических занятиях. В основе академической работы кафедры эндокринологии и диабетологии лежат разработка и непрерывное внедрение в клиническую практику и учебный процесс новейших научных достижений. Сотрудники кафедры регулярно участвуют в международных симпозиумах и конференциях, выступая с докладами по результатам научных исследований, посвященными современным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Ежегодно кафедра эндокринологии принимает активное участие в работе Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Уже стали традиционными конференции, проходящие два раза в год (весной и осенью) и посвященные проблемам СД и ассоциированных с ним заболеваний («Мультидисциплинарное и многофакторное управление сахарным диабетом 2-го типа»). Помимо активного участия профессорско-преподавательского состава кафедры в работе данных конференций принимают участие ведущие российские специалисты – эндокринологи, кардиологи, неврологи, хирурги и др.

Результаты научной работы кафедры постоянно публикуются как в отечественных, так и в зарубежных научных медицинских периодических изданиях, монографиях, учебных пособиях, тезисах и т.д. Хочется отметить несколько наиболее важных монографий и учебников: «Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения», «Избранные лекции по эндокринологии», «Алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета 2-го типа», «Эндокринологические эпонемические синдромы и симптомы» и др. Немаловажным аспектом деятельности преподавателей кафедры эндокринологии и диабетологии является обучение самих пациентов. С этой целью на базе кафедры активно работают «Международная некоммерческая программа "Диабет"» и Центр ВОЗ по подготовке и информатике в области диабета. Помимо этого в базовых клиниках (в эндокринологических отделениях НУЗ ОАО «РЖД» и ЦКБ гражданской авиации) созданы и активно работают школы для больных СД и ожирением, занятия в которых проводят сотрудники кафедры, врачи базовых отделений, а также ординаторы, обучающиеся на кафедре. Все пациенты с СД, находящиеся на стационарном лечении в базовых отделениях, в обязательном порядке проходят обучение в школе для больных СД. Школа для больных с ожирением рассчитана на посещение как стационарных, так и амбулаторных больных. В многочисленных исследованиях было доказано, что для наилучшей компенсации СД не достаточно правильных назначений лечащего врача, очень важны мотивация и высокий уровень знаний самого пациента. Таким образом, поскольку на 95% успех лечения зависит от участия в лечении самого пациента, в программы циклов усовершенствования врачей эндокринологов и диабетологов в обязательном порядке были введены занятия по обучению больных в специализированных школах. Аспиранты и ученики кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО, понимая всю важность и необходимость просветительской деятельности и обучения пациентов с различной эндокринной патологией, продолжают традиции кафедры на своих рабочих местах. Созданы школы для больных с постменопаузальным остеопорозом, тирошкола для больных с заболеваниями щитовидной железы и др. Практика подтвердила состоятельность и высокую эффективность разработанной на кафедре эндокринологии и диабетологии модели триединства: следование историческим традициям, применение новейших технологий при обучении врачей, интернов, ординаторов, аспирантов и докторантов, и обучение пациентов.

endocrinologia_1_1202.indd 16 05.12.2012 15:23:40

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Максимальное снижение риска развития гипогликемии при проведении терапии вилдаглиптином: клинический опыт, механизмы и значение при сахарном диабете типа 2

С. Дежаже[1], А. Швайцер[2]

[1] Novartis Pharma S.A.S., Руэль-Мальмезон, Франция
[2] Novartis Pharma AG, Базель, Швейцария

Судить об истинной частоте развития гипогликемии при сахарном диабете типа 2, опираясь лишь на приводимые в литературе данные, достаточно сложно – главным образом из-за их сильной вариабельности. Тем не менее, можно говорить о том, что гипогликемия диагностируется чаще, чем принято полагать. При этом, несмотря на то, что большинство эпизодов гипогликемии при сахарном диабете типа 2 считаются «легкими», клиническое значение их достаточно велико. Нельзя забывать и о тяжелых эпизодах гипогликемии, которые также могут диагностироваться при сахарном диабете типа 2. Однако, несмотря на недавно проведенное исследование, вызвавшее оживленные дискуссии о возможной роли тяжелой гипогликемии в развитии осложнений и летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях, убедительных данных о роли таких эпизодов в поражении сердечно-сосудистой системы нет.

Добиться оптимального гликемического контроля, с тем чтобы не допустить развития гипогликемии и снизить риск развития осложнений в отдаленные сроки, при лечении сахарного диабета типа 2 трудно. Для успешного лечения необходим тщательный подбор терапии начиная с ранней стадии заболевания, чтобы по возможности сохранить механизмы контррегуляции уровня глюкозы в крови. В этом отношении достаточно эффективен ингибитор дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптин. Он позволяет снизить риск развития гипогликемии до минимума, обеспечивая удовлетворительный контроль уровня глюкозы в крови. На данный момент накоплен большой клинический опыт применения вилдаглиптина. Ранее были опубликованы данные о результатах лечения этим препаратом на всех стадиях сахарного диабета; был доказан низкий риск развития гипогликемии и изучены механизмы его действия.

Ключевые слова: гипогликемия, сахарный диабет типа 2, вилдаглиптин

Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management

S. Dejager[1], A. Schweizer[2]

[1]Novartis Pharma S.A.S., Clinical Research & Development, Rueil-Malmaison, Francee
[2]Novartis Pharma AG, Postfach, Basel, Switzerland

Even if the true incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains diffcult to estimate, with highly variable rates reported in the literature, it is likely more common than previously thought. While most hypoglycemic episodes in T2DM are considered "mild", they still have a substantial clinical impact. Severe hypoglycemia also exists in T2DM, with recent landmark studies prompting much debate about the potential role of severe hypoglycemia in cardiovascular morbidity and mortality, even though there is currently no defnitive evidence for causality.

The challenge in the treatment of T2DM remains the achievement of optimal glycemic control to lower the risk for long-term complications while avoiding hypoglycemia. Successful treatment strategies should therefore include careful selection of therapies to prevent hypoglycemia, starting early in the disease management process, in order to best preserve counterregulation. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, is a good treatment option to minimize the risk of hypoglycemia over time, while maintaining good glucose control. Extensive clinical experience is available for vildagliptin, with data published for all stages of the condition and with the low hypoglycemic potential stemming from a solid mechanistic basis.

Key words: hypoglycemia, type 2 diabetes mellitus, vildagliptin

endocrinologia_1_1202.indd 17 05.12.2012 15:23:40

ГИПОГЛИКЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЧАСТОТА, ТЯЖЕСТЬ, СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Гипогликемия у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) наблюдается часто. Как правило, она развивается на фоне лечения препаратами, повышающими уровень инсулина в крови, без учета уровня глюкозы в крови (производные сульфонилмочевины, глиниды, способствующие усилению секреции инсулина, инъекции экзогенного инсулина). При этом единого мнения о том, что следует считать гипогликемией, нет [1], равно как и ее стандартного определения [2], данного авторами, проводившими клинические исследования, посвященные гипогликемии у больных сахарным диабетом (СД).

Рабочая группа по гипогликемии [3] Американской диабетической ассоциации дала следующее определение гипогликемии: «Всякое патологическое снижение уровня глюкозы в плазме крови, представляющее потенциальную угрозу для пациента» при нормальной нижней границе концентрации глюкозы в крови 70 мг/дл или 3,9 ммоль/л (независимо от того, проявляется это снижение клинической симптоматикой или нет), ниже которой срабатывают регуляторные физиологические механизмы, активирующие поведенческую защитную реакцию, направленную на быстрый прием углеводов. В то же время Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA – European Medicines Agency) в комментариях к руководству по клиническим исследованиям лекарственных препаратов, применяемых при лечении СД (2006), при оценке гипогликемического риска различных схем лечения определяет гипогликемию как снижение уровня глюкозы в плазме крови <3 ммоль/л, что требует более чувствительных методов выявления клинически значимой гипогликемии [1]. Важно отметить, что в недавно проведенных исследованиях тяжелая гипогликемия определялась как эпизод снижения уровня глюкозы в крови, с которым больной не в состоянии справиться самостоятельно и нуждается в посторонней помощи. Такое определение менее субъективно и, возможно, более надежно [1, 4].

Эпизоды легкой гипогликемии, с которой больные могут справиться самостоятельно, наблюдаются чаще, чем тяжелые. Тем не менее, данные об их частоте занижены, так как большинство больных при обращении к врачу не сообщает о таких эпизодах в анамнезе, полагая, по-видимому, что их нельзя устранить [1], поэтому в будущем для получения более точных сведений о частоте развития гипогликемии у больных целесообразно проводить опрос родственников больных и их близких людей [1, 5, 6]. Учитывая возможную неточность данных, результаты проведенного в Европейском союзе наблюдательного исследования показали, что легкие эпизоды гипогликемии фиксировались более чем у трети больных [7, 8]. При этом не следует забывать о возможных клинических последствиях эпизодов легкой гипогликемии, более подробно о них будет сказано ниже. Плохо и то, что со временем больной перестает замечать обычные сигнальные симптомы, появляющиеся при повторных эпизодах легкой гипогликемии. Причина заключается в том, что предшествующие эпизоды постепенно приводят к притуплению регуляторных нейроэндокринных реакций, и больные перестают чувствовать сами эпизоды легкой гипогликемии. Недавно было показано, что даже после одного относительно нетяжелого эпизода гипогликемии со снижением уровня глюкозы лишь до 3,3±0,1 ммоль/л при СД2 средней тяжести может наблюдаться снижение защитных механизмов [9], что повышает риск развития тяжелых эпизодов гипогликемии и замыкания порочного круга [2].

При прогрессировании СД учащаются эпизоды тяжелой гипогликемии [10, 11]. Также они учащаются по мере увеличения длительности инсулинотерапии [12]. Наблюдательное исследование по изучению гипогликемии, проведенное в Великобритании, показало, что у больных СД2, длительность инсулинотерапии у которых превышает 5 лет, частота развития легкой и тяжелой гипогликемии достигает частоты, наблюдаемой у больных СД1. Раннее начало инсулинотерапии при СД2 также приводит к значительному увеличению частоты развития эпизодов тяжелой гипогликемии (7% больных, наблюдение велось около 9 мес), которая по существу оказалась такой же, как и у больных СД2, проходивших терапию производными сульфонилмочевины [13].

При лечении производными сульфонилмочевины основными факторами риска развития тяжелой гипогликемии являются возраст (чем старше, тем выше риск) и снижение функции почек. По данным шотландской обобщенной базы данных DARTS (Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland) и MEMO (Medicines Monitoring Unit), у больных, пролеченных производными сульфонилмочевины, очень тяжелые эпизоды гипогликемии (случаи, требующие проведения неотложной терапии участковым или семейным врачом, вызова скорой помощи, проведения неотложной терапии в больнице или обращения за лечением в отделение неотложной помощи) ежегодно наблюдались в 0,8% случаев [14].

По данным недавно проведенного в европейских странах наблюдательного поперечного исследования RECAP-DM (Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management), длившегося более одного года, у 5–6% больных СД2 возникают тяжелые эпизоды гипогликемии, требующие оказания медицинской помощи. [7] По данным другого наблюдательного поперечного многоцентрового исследования, проведенного

endocrinologia_1_1202.indd 18 05.12.2012 15:23:41

во Франции [8], в ходе 6-месячного наблюдения за больными СД2, пролеченными сочетанием метформина и сульфонилмочевины, тяжелая гипогликемия наблюдалась в 4% случаев. При этом следует отметить, что производные сульфонилмочевины не равноценны в отношении риска развития гипогликемии: более старые препараты с длительным периодом полувыведения (глибурид (глибенкламид) или хлорпропамид) ассоциированы с более высоким риском, чем производные сульфонилмочевины II и III поколения (гликлазид и глимепирид) [1]. Даже среди недавних препаратов диамикрон (гликлазид) в виде таблеток с модифицированным высвобождением (исследование MR) при сравнении его действия с глимепиридом (исследование GUIDE) достоверно реже вызывал развитие гипогликемических эпизодов, по эффективности не уступая глимепириду [15]. Это усиливает неоднородность результатов оценки частоты гипогликемии, получаемых при проведении эпидемиологических исследований.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гипогликемия может повлечь за собой целый ряд неблагоприятных последствий, которые могут отрицательно сказаться на эффективности гликемического контроля. Наиболее существенные из этих последствий описаны ниже.

Даже эпизоды нетяжелой гипогликемии могут отрицательно сказаться на эффективности гликемического контроля в отдаленной перспективе.

Наряду с клиническими последствиями, обусловленными эпизодами тяжелой гипогликемии (особенно это касается пожилых и ослабленных больных), эпизоды легкой гипогликемии также способны оказывать значимое отрицательное воздействие как на психологическое состояние больных, так и на контроль уровня глюкозы в крови. С точки зрения клинических проявлений и последствий эпизодов гипогликемии, в присутствии больных не следует пользоваться таким понятием, как «эпизод легкой гипогликемии», во избежание снижения их желания и готовности принимать назначенные препараты (больные могут пропускать либо самостоятельно снижать дозу). Также такое определение может привести к недостаточной приверженности к соблюдению диеты («защитное заедание» и перекусы для предупреждения гипогликемии) и режима физических упражнений. Иначе в конечном итоге может появиться нежелательная прибавка в массе тела, препятствующая проведению адекватной терапии – основной цели коррекции образа жизни при лечении СД2. И это при том, что примерно 80–90% больным необходимо сбросить лишний вес [16].

ВЛИЯНИЕ СТРАХА

Если сравнить важность для пациента устранения острых клинических проявлений гипогликемии в данный момент и необходимость проведения профилактики осложнений в отдаленном периоде, устранение острых клинических проявлений может показаться больному намного более важным, чем профилактика будущих осложнений [6]. Симптомы эпизодов гипогликемии, ее отрицательные последствия, а также значительная вариабельность уровня глюкозы в крови и потребность в посторонней помощи могут стать источником тревоги и страха, также способного повлиять как на частоту эпизодов гипогликемии, так и на эффективность проводимого лечения СД [6, 17]. Страх перед эпизодами гипогликемии негативно сказывается на состоянии больного СД и его качестве жизни, что нередко приводит к недостаточной приверженности лечению в результате несоответствия ожидаемого эффекта и полученных результатов [7, 18–20]. В исследовании, проведенном в Кардиффе (Великобритания) путем почтового опроса лиц с подтвержденным диагнозом СД [20], было показано, что гипогликемия приводит к повышению уровня страха, негативно влияющего на уровень жизни больных (для оценки был использован индекс качества жизни – EQ-5D-index). Результаты другого исследования (исследование RECAP-DM) показали, что гипогликемия также связана со значительным снижением степени удовлетворенности больных лечением, равно как и приверженности их к лечению [7].

ВЛИЯНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

Многочисленные исследования показали, что гипогликемия существенно снижает самочувствие больных СД и качество их жизни [7, 8, 18, 19]. По мере увеличения частоты и степени тяжести эпизодов гипогликемии отмечалось все большее снижение качества жизни, что также было показано целым рядом других исследований, в том числе наблюдательным исследованием, проведенным во Франции [8], при котором гипогликемия приводила к выраженному снижению качества жизни больных (был использован индекс качества жизни – EQ-5D-index). Этот вывод был сделан исходя из суммарного балла, определенного по шкале тревоги, депрессии и боли.

ВЛИЯНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НА СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Данные относительно влияния гипогликемии на стоимость лечения СД достаточно скудные. Большинство исследований, посвященных этому вопросу, были

endocrinologia_1_1202.indd 19 05.12.2012 15:23:41

проведены в Швеции, Германии, Франции и Великобритании и, очевидно, должны быть продолжены. Полученные на сегодняшний день результаты свидетельствуют о том, что эпизоды гипогликемии, особенно тяжелой, приводят к существенному прямому и непрямому увеличению расходов по уходу за больным и снижению производительности труда больного [14, 19, 21–23]. Например, в исследовании, проведенном в Великобритании, экономические потери, связанные с эпизодами тяжелой гипогликемии при СД2 (без учета расходов на терапию осложнений, а также расходов, связанных с нетрудоспособностью, – производственные потери) составили примерно 7,4 млн фунтов стерлингов [14]. По данным еще одного исследования, длившегося более 6 нед, эпизоды тяжелой гипогликемии привели к потере в среднем 8,6 рабочих дня на 1 больного СД2 [18]. По данным исследования, проведенного в Германии, издержки, связанные с эпизодами гипогликемии, у больных СД2, оказались существенно выше, чем при СД1. Это объясняется более длительным периодом госпитализации, связанным с более старшим возрастом больных СД2, наличием сопутствующих заболеваний и приемом большого количества различных препаратов для лечения этих заболеваний [23].

РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Другие негативные последствия гипогликемии состоят в том, что она повышает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и летальность [24]. Механизмов такого влияния несколько. Давно известно, что гипогликемия сама по себе является фактором риска развития нарушений ритма сердечных сокращений [25–27]. По данным недавнего исследования [28], гипогликемия приводит к нарушению автономной функции сердца, в том числе снижению барорефлекса, реализуемого при участии блуждающего нерва, что способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности больных СД. Кроме того, гипогликемия участвует в развитии ишемии миокарда [29, 30] и повышает риск тромбообразования [31].

Необычные данные, полученные в исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [2], привели к оживленным дискуссиям среди ученых, главной темой которых была роль гипогликемии в повышении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Ретроспективный анализ результатов этого исследования [32] подтвердил, что эпизоды тяжелой гипогликемии, очевидно, повышали риск смерти как при обычной, так и при интенсивной терапии больных СД и не могли быть причиной такой разницы между обеими группами. Более высокая летальность была отмечена у больных, уровень глюкозы у которых с трудом поддавался контролю даже при повышении интенсивности проведения сахароснижающей терапии [33].

ГИПОГЛИКЕМИЯ У НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ (ПОЖИЛЫХ И ОСЛАБЛЕННЫХ) БОЛЬНЫХ

У пожилых больных гипогликемию распознать особенно трудно, так как у них чаще отмечаются спутанность сознания, дезориентация и нейрогликопенические симптомы, которые могут симулировать другие заболевания и состояния. Кроме того, у пожилых больных СД2 чувствительность к эпизодам значительно снижена. Они не ощущают симптомы гипогликемии, у них увеличено время ответной время реакции и снижена способность совершать адекватные действия, что в значительной мере способствует повышению вероятности развития эпизодов тяжелой гипогликемии [34]. Не стоит забывать и о том, что эпизоды тяжелой гипогликемии в этой возрастной группе ассоциированы с развитием более серьезных осложнений, включая риск падения и высокую летальность [1, 35]. По данным недавно проведенного когортного исследования у пожилых больных СД2, при сроке наблюдения до 27 лет один или много эпизодов тяжелой гипогликемии в анамнезе были ассоциированы с повышенным риском постепенного развития деменции (относительный риск, скорректированный с учетом влияния потенциально вмешивающихся факторов 1,94; доверительный интервал 95%: 1,42–2,64 для больных с 3 или более эпизодами) независимо от эффективности проведения гликемического контроля, лечения или сопутствующих заболеваний [36]. В целом, при лечении пожилых больных с поздней стадией СД2 следует помнить о повышенном риске развития гипогликемии, уделяя этому вопросу больше внимания.

НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНОГО СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Для достижения оптимального гликемического контроля необходимо не только начать терапию как можно раньше, но и постараться с самого начала снизить частоту эпизодов гипогликемии. Действительно, в настоящее время известно, что интенсивное лечение следует назначать уже на ранней стадии заболевания, чтобы воспользоваться преимуществом так называемого эффекта продленного действия (или метаболической памяти), как это было показано в недавнем 10-летнем исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), проведенном среди больных СД [37].

endocrinologia_1_1202.indd 20 05.12.2012 15:23:41

Важно не допускать развития гипогликемии уже на самой ранней стадии диабета, как можно дольше сохраняя механизмы контррегуляции, поддерживающие гомеостаз глюкозы [9].

В недавно проведенном исследовании было показано, что интенсивная комбинированная терапия пероральными препаратами и гипогликемия в анамнезе вызывали притупление защитных физиологических механизмов, препятствующих развитию в дальнейшем гипогликемии у больных СД2 в относительно раннем периоде заболевания (первые 6 лет) [9]. Через 6 мес агрессивной сахароснижающей терапии (тройная пероральная терапия) у этой группы больных с весьма слабым гликемическим контролем (уровень гликированного гемоглобина HbA1c составил 10,2%) нормализация уровня HbA1c (6,7%) привела к повышению частоты эпизодов гипогликемиии до 3,2 на 1 больного в месяц и притуплению симпатоадреналового механизма контррегуляции уровня глюкозы в крови [9]. S.A. Amiel [1] и P.E. Cryer [10], обсудив эти данные, пришли к выводу, что эффективный контроль уровня глюкозы в крови необходим уже на ранних этапах заболевания, при этом особо важно свести частоту эпизодов гипогликемии к минимуму, препятствуя нарушению механизмов контррегуляции, поддерживающих гомеостаз глюкозы в крови [38].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИЛДАГЛИПТИНА НА ВСЕХ СТАДИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) связываются с ферментом, ингибируя его активность. ДПП-4 расщепляет и инактивирует 2 основных инкретина: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Эти инкретины имеют короткий период полураспада и представляют собой гормоны, высвобождаемые в кишечнике в ответ на прием пищи. Они вызывают дополнительную секрецию инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой по глюкозозависимому механизму (в отличие от неконтролируемой секреции гормона в ответ на прием производных сульфонилмочевины и глидинов). Такого рода глюкозозависимый механизм достаточно надежен, он предупреждает гиперсекрецию инсулина даже при повышенном уровне инкретинов и отсутствии повышенного уровня глюкозы. При этом терапия, основанная на инкретинах, как правило, ассоциирована с довольно низким гипогликемическим риском и нормальной массой тела. Это отчасти объясняется тем, что больные меньше прибегают к «защитному заеданию» в целях предотвращения развития гипогликемии. В отличие от агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторы ДПП-4 пролонгируют физиологическую активность и усиливают действие эндогенных инкретинов [39].

Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин был изучен в ходе проведения длительной программы клинических исследований, продемонстрировавших безопасность и хорошую переносимость препарата, а также обеспечение им хорошего гликемического контроля как при моно-, так и при комбинированной терапии. Риск развития гипогликемии при этом оставался достаточно низким. Во всех клинических исследованиях в III фазе гипогликемию определяли как симптомокомплекс, указывающий на низкий уровень глюкозы в крови (эквивалентный уровню, не превышающему 3,1 ммоль/л глюкозы в плазме крови) и подтвержденный результатом анализа, выполненного самим больным [40]. Под тяжелой гипогликемией понималось такое снижение уровня глюкозы в крови, при котором больному требовалась посторонняя помощь.

МОНОТЕРАПИЯ ВИЛДАГЛИПТИНОМ: РАННЯЯ СТАДИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА/ЛЕГКАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

У лиц, не страдающих СД (нормогликемия), вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы в крови. Однако действие вилдаглиптина на уровни инкретина и функцию островков Ландгерганса при СД2 отмечается уже при снижении толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак [41, 42]. В 12-недельном исследовании среди 179 больных с повышенным уровнем глюкозы в крови натощак, ежедневно получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сут или плацебо, было выявлено снижение колебаний в уровне глюкозы после еды на 32% без признаков развития гипогликемии [41]. Аналогично в III фазе клинических исследований у больных СД2 в ранней стадии и при легкой гипергликемии (средний базовый уровень HbA1c 6,7%, n=306) при повышенном риске развития гипогликемии проведение сахароснижающей терапии вилдаглиптином в течение одного года (ежедневно в дозе 50 мг) показало статистически значимую разницу в уровне HbA1c (0,3%) по сравнению с группой плацебо. При этом у больных, получавших вилдаглиптин, эпизодов гипогликемии не отмечалось [43]. Отсутствие гипогликемии даже более примечательно, если учесть, что возраст примерно половины рандомизированных больных был более 65 лет, т.е. они относились к категории лиц, особо уязвимых для развития гипогликемии. Более того, ни у одного больного при продолжении терапии вилдаглиптином в течение еще одного года гипогликемия не развилась, при этом продолжал улучшаться гликемический контроль (статистически достоверная разница в 0,5% по сравнению с группой, получавшей плацебо). При этом у больных, получавших плацебо, было отмечено два эпизода гипогликемии в течение 2-летнего периода исследования [44].

endocrinologia_1_1202.indd 21 05.12.2012 15:23:41

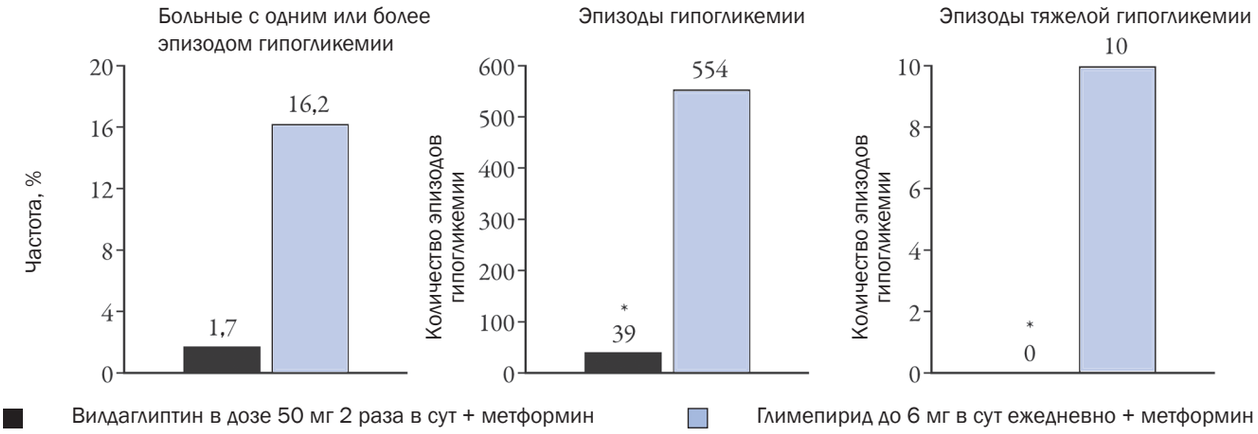


Рис. 1. Частота и тяжесть эпизодов гипогликемии при лечении вилдаглиптином и глимепиридом по результатам наблюдения, длившегося 1 год (группа больных, получавших вилдаглиптин, – *n*=1389, получавших глимепирид, – *n*=1383) [60].

Примечание. * – *p*<0,01 между группами.
Приводится с изменениями из: Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11. – P. 157–166.

ТЕРАПИЯ ВИЛДАГЛИПТИНОМ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

В III фазе нескольких клинических исследований оценивали монотерапию вилдаглиптином среди больных с более продвинутой стадией СД по сравнению с больными, о которых говорилось в предыдущем разделе, все еще получавшими вилдаглиптин (средний базальный уровень гликированного гемоглобина HbA1c составил 8,4–8,7%). В этих 8 исследованиях, длившихся от 24 нед до 2 лет, изучали эффективность монотерапии ДПП-4 вилдаглиптином [45–52]. Эпизодов тяжелой гипогликемии выявлено не было, а частота эпизодов легкой – была очень низкой (0–0,7% при терапии вилдаглиптином в дозе 100 мг/сут), несмотря на значительное снижение (в среднем на 1%) уровня HbA1c. Особый интерес представляет исследование эффективности монотерапии вилдаглиптином среди пожилых больных в возрасте старше 65 лет (средний возраст – 71 год), у которых средний уровень HbA1c после 24-недельной терапии вилдаглиптином, принимаемым ежедневно в дозе 100 мг, снизился до 7,1%, а при терапии метформином (1500 мг/сут) — до 7,0% от исходного уровня: 7,8 и 7,7% соответственно [53]. Но несмотря на низкий средний уровень HbA1c, достигнутый в конечной точке у этой уязвимой категории больных, частота эпизодов гипогликемии в обеих группах больных была достаточно низкой. Причем у пожилых больных, лечившихся вилдаглиптином, гипогликемия не наблюдалась, в то время как у двух пожилых больных, получавших метформин, был отмечен эпизод легкой гипогликемии [53]. Благоприятный гипогликемический профиль среди пожилых больных СД, получающих вилдаглиптин, также выявлен при объединенном анализе результатов лечения 374 больных в возрасте от 65 лет и старше (средний возраст – 70 лет), ранее не получавших сахароснижающие препараты, при назначении им монотерапии вилдаглиптином [54]. Несмотря на снижение уровня HbA1c на 1,2% (исходный уровень составил 8,3%), гипогликемия отмечалась лишь у 0,8% пожилых больных, получавших вилдаглиптин. При этом все эпизоды гипогликемии были легкими [54].

Недавно были опубликованы данные, полученные в ходе клинических исследований терапии вилдаглиптином больных СД2 в возрасте старше 75 лет, проходивших II и III фазы клинических исследований. Ни у одного из них не было отмечено эпизодов гипогликемии (в том числе эпизодов тяжелой гипогликемии) [55].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВИЛДАГЛИПТИНОМ И ДРУГИМИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Комбинированная терапия с метформином

В III фазе нескольких клинических исследований, длившихся от 24 нед до 2 лет, вилдаглиптин назначали в дополнение к терапии метформином. В большинстве этих исследований исходный уровень HbA1c был равен примерно 8,4%, эпизоды тяжелой гипогликемии отсутствовали, а частота эпизодов легкой гипогликемии была очень низкой (0,3–1,0% при дозе ДПП-4 вилдаглиптина

endocrinologia_1_1202.indd 22 05.12.2012 15:23:41

100 мг/сут) [56–59] и сопоставимой с частотой эпизодов гипогликемии при монотерапии вилдаглиптином. Как и в упомянутых выше группах больных, получавших монотерапию вилдаглиптином, в клинических исследованиях вилдаглиптин также назначали больным СД2 с легкой гипергликемией, т.е. с повышенным риском развития гипогликемии при лечении сахароснижающими препаратами, назначаемыми в дополнение к метформину; это наиболее релевантная группа больных для оценки гипогликемического риска терапии. В этом клиническом исследовании приняли участие 2789 больных, ранее получавших максимально переносимую дозу метформина. Исходный уровень HbA1c был равен 7,3%. Все они были рандомизированы на 2 группы, причем одна из них получала вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сут, другая – глимепирид в дозе до 6 мг/сут в течение 1 года [60]. Эффективность такой терапии в обеих группах была одинаковой (к концу первого года средний уровень HbA1c был равен соответственно 6,75 и 6,71%). При этом в группе вилдаглиптина наблюдалось значительное снижение частоты и тяжести эпизодов гипогликемии. Гипогликемия наблюдалась у 1,7% больных, получавших вилдаглиптин (39 эпизодов), по сравнению с 16,2% при лечении глимепиридом (554 эпизода) (p<0,01). Количество эпизодов тяжелой гипогликемии составило соответственно 0 и 10 (p<0,01). Из-за развития гипогликемии лечение в рамках клинического исследования прекратили соответственно 0 и 11 больных (рис. 1) [60].

Эти результаты были подтверждены после еще одного года лечения [61]. Следует отметить, что такого рода благоприятное влияние на частоту и тяжесть эпизодов гипогликемии отмечалось в течение 2 лет на большой группе пожилых больных (n=789). У 2,1% больных, получавших вилдаглиптин, был отмечен по меньшей мере один эпизод гипогликемии (всего 18 эпизодов), в то время как в группе, получавшей глимепирид, эпизоды гипогликемии были отмечены у 17,5% у больных (всего 202 эпизодов) (p<0,001) [61]. Нейрогликопенические симптомы при подтвержденной гипогликемии в ходе терапии вилдаглиптином наблюдались значительно реже, чем при лечении глимепиридом. Состояния спутанности сознания/дезориентации, головокружения/нарушения равновесия/дистазии (неустойчивости), тошноты/недомогания/обморока у больных, получавших вилдаглиптин, выявлены не были, в то время как при лечении глимепиридом частота этих симптомов составила соответственно 34, 45 и 25 (табл. 1) [61].

Эффективность вилдаглиптина также была изучена среди больных СД2, ранее не получавших медикаментозной терапии (исходный уровень HbA1c 8,7%). При комбинированной терапии фиксированными дозами вилдаглиптина и метформина, проводимой в течение 24 нед (50 мг вилдаглиптин 2 раза в сут + метформин в малых (500 мг 2 раза в сут) либо в больших (1000 мг 2 раза в сут) дозах), эпизоды гипогликемии отсутствовали, несмотря на существенное снижение уровня HbA1c в крови (на 1,6 и 1,8% соответственно) [52].

Данные о применении других ингибиторов ДПП-4 и аналогов ГПП-1 в сочетании с метформином подтверждают более благоприятный гипогликемический профиль терапии на основе аналогов ГПП-1 [62]; или например, при сравнении с сульфонилмочевиной, назначаемой в дополнение к метформину, частота эпизодов гипогликемии при лечении ситаглиптином составила 5%, а при лечении глипизидом 32% [63].

Таблица 1. Симптомы, ассоциированные с гипогликемией при двухлетнем лечении вилдаглиптином и глимепиридом

Симптом	Количество эпизодов	
	вилдаглиптин (n=1553)	глимепирид (n=61)
Спутанность сознания, дезориентация	0	34
Головокружение/нарушение равновесия/неустойчивость	0	45
Недомогание/обморок	0	25
Расстройство зрения	3	71

Примечание. В таблице перечислены наиболее значимые симптомы, наблюдаемые при подтвержденных эпизодах гипогликемии (нейрогликопения).

Публикуется с изменениями из: Matthews D.R., Dejager S., Ahren B. et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12. – P. 780–789.

Комбинированная терапия с тиазолидиндионами

Частота развития гипогликемии у больных, получающих вилдаглиптин (50 мг ежедневно или 2 раза в сут) в дополнение к терапии пиоглитазоном (≤0,6%), была довольно низкой (ниже, чем при назначении плацебо в дополнение к терапии пиоглитазоном, – 1,9%) [64]. Эпизодов тяжелой гипогликемии отмечено не было. При проведении 24-недельного исследования уровень HbA1c у больных, получавших терапию вилдаглиптином, снизился примерно на 1,0%. Аналогичный гипогликемический профиль был отмечен при начальной комбинированной терапии вилдаглиптином и пиоглитазоном больных СД2, ранее не получавших медикаментозной терапии (исходный уровень HbA1c 8,7%) [46]. Уровень HbA1c снизился на 1,9% (при дозе вилдаглиптина

endocrinologia_1_1202.indd 23 05.12.2012 15:23:42

100 мг ежедневно + пиоглитазон в дозе 30 мг ежедневно) и на 1,7% (при дозе вилдаглиптина 50 мг ежедневно + пиоглитазон 15 мг ежедневно) при частоте эпизодов гипогликемии соответственно 0,7 и 0%, т.е. был отмечен только один эпизод легкой гипогликемии [46].

Комбинированная терапия с производными сульфонилмочевины

При добавлении вилдаглиптина к терапии сульфонилмочевиной (глимепирид в дозе 4 мг ежедневно) в 24-недельном исследовании уровень HbA1c при терапии вилдаглиптином (в дозе 50 мг ежедневно и в дозе 50 мг 2 раза в сут) снизился с 8,5 до 0,6%, в то время как при назначении плацебо уровень HbA1c повысился на 0,1% [65]. Частота эпизодов гипогликемии была низкой, но несколько выше в группе, получавшей вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сут (3,6%), чем в группе, получавшей вилдаглиптин в дозе 50 мг ежедневно (1,2%) или плацебо (0,6%). Все эпизоды гипогликемии при терапии вилдаглиптином были легкими, в то время как при назначении плацебо был отмечен один эпизод тяжелой гипогликемии [65].

Второе исследование с назначением вилдаглиптина (в дозе 50 мг 2 раза в сут) либо плацебо в дополнение к терапии сульфонилмочевиной (глимепирид, средняя доза – 2,5 мг) было выполнено в Японии [66]. После 12-недельного лечения изменение уровня HbA1c с исходного 8% составило 1,0% при назначении вилдаглиптина и 0,06% при назначении плацебо. Несмотря на низкий конечный уровень HbA1c, эпизоды гипогликемии отмечались довольно редко (2% при назначении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сут и 1% при назначении плацебо), все они были легкими (I степень) [66].

Важно отметить, что при уровнях HbA1c, достигнутых при лечении ингибиторами ГПП-1, инсулинотропные эффекты эндогенного ГПП-1 строго глюкозозависимы, соответственно при назначении вилдаглиптина в виде монотерапии либо в сочетании с метформином или тиазолидиндионом гипогликемия наблюдается редко. Возможное объяснение несколько большей частоты эпизодов гипогликемии при терапии вилдаглиптином и другими ингибиторами ДПП-4, назначаемыми в сочетании с производными сульфонилмочевины [67], дает исследование, проведенное J. de Heer и J.J. Holst [68]. Показано, что производные сульфонилмочевины при перфузии поджелудочной железы крысы, по-видимому, разобщают зависимость уровня глюкозы от эффектов ГПП-1 в ответ на секрецию панкреатических гормо-нов [68]. Тем не менее исследование A. El Ouaghlidi и соавт. [69] показало, что у здоровых добровольцев вилдаглиптин не усугублял гипогликемию, вызываемую назначением сульфонилмочевины. Тот факт, что все эпизоды гипогликемии у больных СД2 в клинических исследованиях с назначением комбинированной терапии вилдаглиптином и сульфонилмочевиной были легкими, также говорит о некоторой зависимости от уровня глюкозы в крови [65, 66]. В отличие от этих данных, при комбинированной терапии аналогами ГПП-1 и производными сульфонилмочевины [70, 71] было выявлено выраженное повышение риска развития гипогликемии, для снижения которого, как правило, рекомендуется снизить дозу сульфонилмочевины. Так, частота эпизодов гипогликемии при лечении экзенатидом в дозе 5 и 10 мкг на фоне проведения терапии сульфонилмочевиной составила 14 и 36% соответственно по сравнению с 3% при назначении плацебо в дополнение

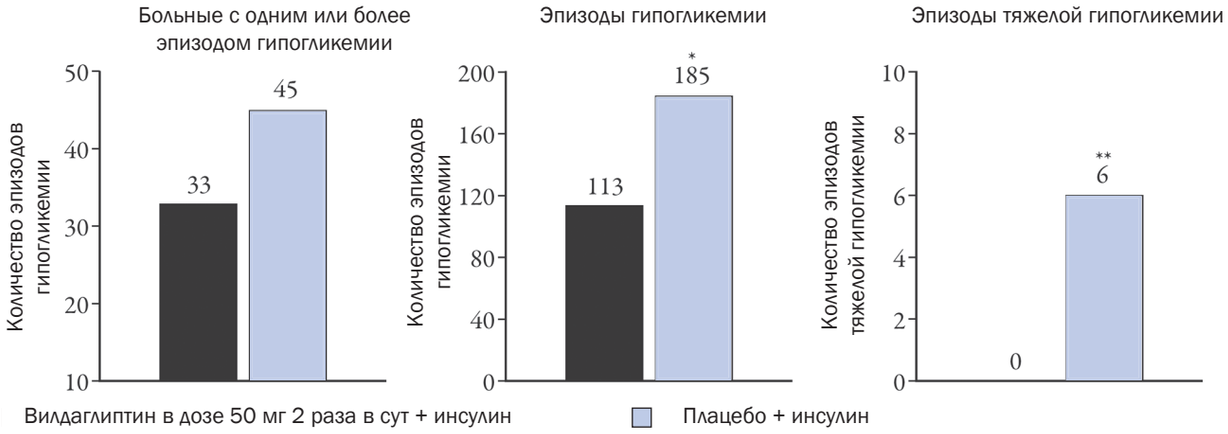


Рис. 2. Частота и тяжесть эпизодов гипогликемии у больных, получающих вилдаглиптин или плацебо в дополнение к инсулинотерапии (группа больных, получавших вилдаглиптин, – *n*=144; больных, получавших плацебо, – *n*=152) [74]

*Примечание. * – p<0,001; ** – p<0,05 разница между группами.*
Приводится с разрешения: Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 1148–1155.

endocrinologia_1_1202.indd 24 05.12.2012 15:23:42

к сульфонилмочевине [70]. ГПП-1 чувствителен к глюкозе лишь при физиологических концентрациях, в то время как при назначении в фармакологических дозах секреция инсулина стимулируется не только глюкозой, но и другими факторами [72]. Ингибиторы ДПП-4 лишь пролонгируют действие ГПП-1 после стимуляции секреции ГПП-1 нутриентами, следовательно, физиологическая зависимость ГПП-1 от уровня глюкозы сохраняется, в то время как при инъекции аналогов ГПП-1 в фармакологических дозах эта зависимость нарушается. Более того, при лечении ингибиторами ДПП-4 глюкозочувствительная ГИП-стимуляция секреции глюкагона при гипогликемии может стать максимальной [73].

Комбинированная терапия с инсулином

Особо интересные данные о гипогликемии были получены при лечении больных на поздних стадиях СД (длительность заболевания ~15 лет), длительное время получающих инсулинотерапию (~6 лет) [74, 75]. После проведения 24-недельной терапии вилдаглиптином (50 мг 2 раза в сут) на фоне монотерапии инсулином, получаемой больными с исходным уровнем HbA1c 8,4% и средней суточной дозой инсулина 82 ЕД, было отмечено снижение уровня HbA1c на 0,5% (p=0,01 против плацебо при отсутствии изменений в дозе инсулина) [74]. Несмотря на более выраженное снижение уровня HbA1c при назначении вилдаглиптина, эпизоды гипогликемии наблюдались реже и протекали в более легкой форме, чем при назначении плацебо. При назначении вилдаглиптина в дополнение к инсулинотерапии у 33 больных в общей сложности было отмечено 113 эпизодов гипогликемии, в то время как при назначении плацебо в дополнение к инсулинотерапии у 45 больных было отмечено 185 эпизодов гипогликемии [74]. Важно отметить, что в группе больных, получивших плацебо в дополнение к инсулинотерапии, наблюдалось 6 эпизодов тяжелой гипогликемии (требующих посторонней помощи), в то время как у больных, которым был назначен вилдаглиптин в дополнение к инсулинотерапии, эпизодов тяжелой гипогликемии отмечено не было (рис. 2) [74]. При продолжении исследования двойным слепым методом (28 нед) благоприятный эффект вилдаглиптина стал более очевиден [75].

Следует отметить, что такое снижение частоты и тяжести эпизодов гипогликемии до сих пор было показано лишь в случае проведения терапии ингибиторами ДПП-4 в сочетании с инсулином. Данные клинического исследования, в котором проводилось изучение эффективности действия ситаглиптина (100 мг ежедневно), назначаемого в дополнение к инсулинотерапии, свидетельствуют о повышенной частоте развития гипогликемии (16%) по сравнению со случаями, когда в дополнение к инсулину назначалось плацебо (8%). При назначении ситаглиптина было отмечено два эпизода тяжелой гипогликемии, в то время как при назначении плацебо был зарегистрирован лишь один эпизод тяжелой гипогликемии [76]. И хотя причины такой разницы в полученных результатах до сих пор не ясны, данные исследования, опубликованного R. Marfella и соавт. [77] и проведенного среди больных, получавших терапию метформином, подтверждают, что добавление вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сут вызывало более длительное повышение активности ГПП-1 на фоне приема пищи, чем добавление к терапии ситаглиптина в дозе100 мг ежедневно.

ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Гипогликемический профиль, описанный в клинических исследованиях вилдаглиптина, подтверждается результатами реального исследования, в котором 52 больных СД2, исповедующих ислам и живущих на северо-западе Лондона, наблюдались в период Рамадана в состоянии натощак (запрет на прием пищи или жидкости, потребляемых от восхода до заката солнца в течение лунного месяца). Несмотря на проводимую терапию метморфином, к моменту начала периода наблюдения уровень HbA1c у больных был >8,5%. За 2 нед до поста им был назначен вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сут; n=26) или гликлазид (160 мг 2 раза в сут; n=26). Спустя примерно 10 дней после окончания Рамадана гликемический контроль в обеих группах был сопоставим (уровень HbA1c в группе, получавшей вилдаглиптин, оказался равным 7,7%, а в группе, получавшей гликлазид, – 7,8%). Однако гипогликемия была отмечена только у 2 больных, получавших вилдаглиптин, по сравнению с 16-ю, получавшими гликлазид (7,7 против 61,5% соответственно; p<0,001), при этом эпизоды тяжелой гипогликемии были отмечены у одного больного, получавшего гликлазид, и не были отмечены в группе, получавшей вилдаглиптин [78].

Таким образом, можно отметить, что лечение вилдаглиптином ассоциировано с низкой частотой эпизодов гипогликемии во всех клинических ситуациях, включая более уязвимые группы больных с повышенным риском развития гипогликемии, в частности пожилых больных или больных, получающих инсулинотерапию. Это предположение было подтверждено данными недавно проведенного исследования среди больных СД2 в возрасте старше 75 лет (на основе нового объединенного анализа II и III фаз клинических исследований), у которых не было подтвержденных эпизодов гипогликемии, включая эпизоды тяжелой гипогликемии [55].

Такого рода преимущество назначения вилдаглиптина подтверждено солидными исследованиями его механизмов действия, включая данные, свидетельствующие о том, что вилдаглиптин может усилить секрецию глюкагона в ответ на развитие гипогликемии.

endocrinologia_1_1202.indd 25 05.12.2012 15:23:42

МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ НИЗКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Среди факторов, играющих роль в контррегуляции уровня глюкозы в крови, глюкагон занимает одно из главных мест [79]. Даже на более поздних стадиях СД2, в гормональном ответе на гипогликемию уже существуют многочисленные дефекты, включая отсроченное и небольшое снижение секреции инсулина, а также патологическое повышение уровня глюкагона и гормона роста в плазме крови [80], поэтому сохранение этого ответа на прежнем уровне так важно для сведения к минимуму риска развития гипогликемии при лечении сахароснижающими препаратами. Ранее было показано, что хотя метформин не сказывается отрицательно на контррегуляции физиологического ответа на гипогликемию [81], производные сульфонилмочевины отрицательно влияют на развитие ответа на глюкагон у больных СД2 [82]. Чтобы выяснить, влияет ли вилдаглиптин на гормональную контррегуляцию уровня глюкозы в крови при гипогликемии, было проведено 28-дневное исследование влияния терапии вилдаглиптином (сравнение проводилось с двойным слепым перекрестным плацебо-контролируемом исследованием) на глюкагоновый ответ как на гипер-, так и гипогликемию при СД2: проба со стандартным завтраком была выполнена с последующим клэмп-тестом (7,5; 5,0 и 2,5 ммоль/л глюкозы) [83].

Настоящее исследование показало, что вилдаглиптин значительно усиливает (на 38%) секрецию глюкагона при гипогликемическом клэмпе, но уменьшает (на 41%) повышение уровня глюкагона после еды (площадь под кривой концентрация – время (AUC) 0–60 мин), улучшая подавление глюкозой секреции глюкагона при гипергликемии (наблюдаемой во время приема пищи) и усиление эффекта гипогликемии на секрецию глюкагона (наблюдаемую при ступенчатом гипогликемическом клэмпе) (рис. 3). Этот эффект сопровождался усиленной стимуляцией секреции панкреатического полипептида (показатель вклада блуждающего нерва в секрецию поджелудочной железы) и мог быть отчасти опосредован влиянием вегетативной нервной системы [83]. Кроме того, исследование показало, что при назначении вилдаглиптина уменьшение секреции инсулина при гипогликемии было более выраженным, чем при назначении плацебо, откуда можно сделать вывод о том, что ингибитор ДПП-4 повышал эффективность низкого уровня глюкозы, подавляющей секрецию инсулина [83]. И хотя это наблюдение поддерживает внутриостровковую гипотезу (концепция, согласно которой секреция глюкагона определяется локальным уровнем инсулина), вилдаглиптин, как было недавно показано, оказывает подавляющее действие на секрецию глюкагона при отсутствии эндогенного инсулина (т.е. независимо от паракринного эффекта инсулина) у больных с инсулинопенией, страдающих СД1 [84]. Кроме того, в настоящее время проводятся исследования секреции глюкагона в ответ на гипогликемию у больных СД2 (клиническое исследование NCT01219400) и СД1, получающих вилдаглиптин (клиническое исследование NCT01147276).

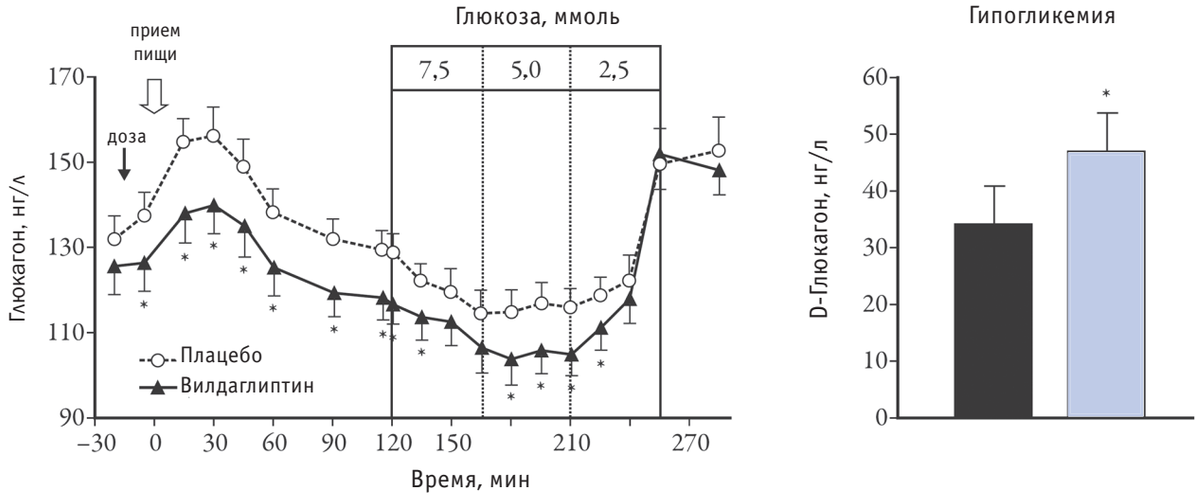


Рис. 3. Ответ глюкагона на гипогликемию при назначении вилдаглиптина при сравнении с плацебо [83]

Примечание. * – $p<0,05$ между группами.

Приводится с изменениями из: Ahrén B., Schweizer A., Dejager S., et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 1236–1243.

endocrinologia_1_1202.indd 26 05.12.2012 15:23:43

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные данные о механизме действия вилдаглиптина, приведенные в настоящей статье, доказывают, что ингибирование ДПП-4 вилдаглиптином повышает чувствительность к глюкозе как альфа-, так и бета-клеток поджелудочной железы, усиливая эффект гипогликемии, которая стимулирует высвобождение глюкагона и подавляет секрецию инсулина [83]. Этим можно объяснить полученные ранее данные о том, что при лечении вилдаглиптином, по сравнению с плацебо, назначаемым в дополнение к инсулинотерапии, эпизоды гипогликемии у больных СД2 наблюдались реже и протекали в более легкой форме [74, 75]. Этим можно также объяснить низкий риск развития гипогликемии при назначении вилдаглиптина, что доказано в многочисленных исследованиях, проведенных в соответствии с клинической программой.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят больных, исследователей и сотрудников учреждений, в которых были проведены исследования эффективности вилдаглиптина. Сильви Дежаже – гарант данной статьи. Именно она несет ответственность за достоверность приведенных в ней данных.

Открытый доступ

Данная статья размещена, согласно условиям Creative Commons о некоммерческом использовании документов, позволяющим использовать, размещать и воспроизводить ее в любом источнике в некоммерческих целях, при условии, что будет дана ссылка на фамилии авторов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сильви Дежаже (Sylvie Dejager) – доктор медицины, доктор наук, Novartis Pharma S.A.S., Руэль-Мальмезон, Франция.

E-mail: sylvie.dejager@novartis.com

Аня Швайцер (Anja Schweizer) – доктор наук, Novartis Pharma AG, Базель, Швейцария.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K.* Hypoglycaemia in type 2 diabetes // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25. – P. 245–254.
2. *Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V.* Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1389–1394.
3. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1245–1249.
4. *Barnett A.H.* Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26. – Vol. 1333–1342.
5. *Heller S., Chapman J., McCloud J., Ward J.* Unreliability of reports of hypoglycaemia by diabetic patients // BMJ. – 1995. – Vol. 310. – P. 440.
6. *Wild D., von Maltzahn R., Brohan E. et al.* A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: implications for diabetes management and patient education // Patient Educ. Couns. – 2007. – Vol. 68. – P. 10–15.
7. *Alvarez G.F., Tofe P.S., Krishnarajah G. et al.* Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10(suppl. 1). – P. 25–32.
8. *Vexiau P., Mavros P., Krishnarajah G. et al.* Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10(suppl. 1). – P. 16–24.
9. *Davis S.N., Mann S., Briscoe V.J. et al.* Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes // Diabetes. – 2009. – Vol. 58. – P. 701–709.
10. *Cryer P.E.* The barrier of hypoglycemia in diabetes // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 3169–3176.
11. *Segel S.A., Paramore D.S., Cryer P.E.* Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 724–733.
12. *Davis T.M., Brown S.G., Jacobs I.G. et al.* Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2240–2247.
13. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 1140–1147.
14. *Leese G.P., Wang J., Broomhall J. et al.* Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1176–1180.
15. *Schernthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // Eur. J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 34. – P. 535–542.

endocrinologia_1_1202.indd 27 05.12.2012 15:23:43

16. *Pi-Sunyer F.X.* The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus // Postgrad. Med. – 2009. – Vol. 121. – P. 94–107.
17. *Stargardt T., Gonder-Frederick L., Krobot K.J., Alexander C.M.* Fear of hypoglycaemia: defning a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes // Health Qual. Life Outcomes. – 2009. – Vol. 7. – P. 91.
18. *Davis R.E., Morrissey M., Peters J.R. et al.* Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1477–1483.
19. *Lundkvist J., Berne C., Bolinder B., Jonsson L.* The economic and quality of life impact of hypoglycemia // Eur. J. Health Econ. – 2005. – Vol. 6. – P. 197–202.
20. *Currie C.J., Morgan C.L., Poole C.D. et al.* Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1523–1534.
21. *Jonsson L., Bolinder B., Lundkvist J.* Cost of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes in Sweden // Value Health. – 2006. – Vol. 9. – P. 193–198.
22. *Allicar M.P., Megas F., Houzard S. et al.* Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995 [In French] // Presse Med. – 2000. – Vol. 29. – P. 657–661.
23. *Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H.* Incidence and costs of severe hypoglycemia // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 2109–2110.
24. *Wright R.J., Frier B.M.* Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2008. – Vol. 24. – P. 353–363.
25. *Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J.* Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the «dead in bed» syndrome revisited // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 42–45.
26. *Landstedt-Hallin L., Englund A., Adamson U., Lins P.E.* Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 246. – P. 299–307.
27. *Lindstrom T., Jorfeldt L., Tegler L., Arnqvist H.J.* Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. – 1992. – Vol. 9. – P. 536–541.
28. *Adler G.K., Bonyhay I., Failing H. et al.* Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control // Diabetes. – 2009. – Vol. 58. – P. 360–366.
29. *Campbell I.* Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? // Diabet. Med. – 1991. – Vol. 8. – P. 3–4.
30. *Desouza C., Salazar H., Cheong B. et al.* Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1485–1489.
31. *Dandona P., Chaudhuri A., Dhindsa S.* Proinfammatory and prothrombotic effects of hypoglycemia // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1686–1687.
32. *Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M. et al.* The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. b4909.
33. *Boyko E.J.* ACCORD glycemia results continue to puzzle // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1149–1150.
34. *Bremer J.P., Jauch-Chara K., Hallschmid M. et al.* Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1513–1517.
35. *Halimi S., Raccah D., Schweizer A., Dejager S.* Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26. – P. 1647–1656.
36. *Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al.* Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 1565–1572.
37. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1577–1589.
38. *Amiel S.A., Cryer P.E.* Attenuated sympathoadrenal responses, but not severe hypoglycemia, during aggressive glycemic therapy of early type 2 diabetes // Diabetes. – 2009. – Vol. 58. – P. 515–517.
39. *Deacon C.F.* Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9(suppl. 1). – P. 23–31.
40. *Keating G.M.* Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus // Drugs. – 2010. – Vol. 70. – P. 2089–2112.
41. *Rosenstock J., Foley J.E., Rendell M. et al.* Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 30–35.
42. *Utzschneider K.M., Tong J., Montgomery B. et al.* The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 108–113.
43. *Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A. et al.* Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. – P. 675–682.
44. *Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A. et al.* Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. – P. 1114–1124.
45. *Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S. et al.* Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 217–223.
46. *Rosenstock J., Kim S.W., Baron M.A. et al.* Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 175–185.
47. *Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S.* Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 76. – P. 132–138.
48. *Pan C., Yang W., Barona J.P. et al.* Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25. – P. 435–441.
49. *Goke B., Hershon K., Kerr D. et al.* Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naive patients with type 2 diabetes: comparison with metformin // Horm. Metab. Res. – 2008. – Vol. 40. – P. 892–895.
50. *Foley J.E., Sreenan S.* Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. – 2009. – Vol. 41. – P. 905–909.
51. *Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A.* Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study // Horm. Metab. Res. – 2007. – Vol. 39. – P. 218–223.
52. *Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M.* Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11. – P. 506–515.

endocrinologia_1_1202.indd 28 05.12.2012 15:23:43

53. *Schweizer A., Dejager S., Bosi E.* Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11. – P. 804–812.
54. *Pratley R.E., Rosenstock J., Pi-Sunyer F.X. et al.* Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefts and risks of vildagliptin monotherapy // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 3017–3022.
55. *Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. et al.* Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population >/=75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – Vol. 13. – P. 55–64.
56. *Bolli G., Dotta F., Colin L. et al.* Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11. – P. 589–595.
57. *Bosi E., Camisasca R.P., Collober C. et al.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 890–895.
58. *Filozof C., Gautier J.F.* A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study // Diabet. Med. – 2010. – Vol. 27. – P. 318–326.
59. *Goodman M., Thurston H., Penman J.* Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy // Horm. Metab. Res. – 2009. – Vol. 41. – P. 368–373.
60. *Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11. – P. 157–166.
61. *Matthews D.R., Dejager S., Ahren B. et al.* Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12. – P. 780–789.
62. *Gilbert M.P., Pratley R.E.* Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122(suppl.). – P. S11–S24.
63. *Nauck M.A., Meininger G., Sheng D. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 194–205.
64. *Garber A.J., Schweizer A., Baron M.A. et al.* Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 166–174.
65. *Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al.* Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. – P. 1047–1056.
66. *Kikuchi M., Haneda M., Koya D. et al.* Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 89. – P. 216–223.
67. *Hermansen K., Kipnes M., Luo E. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 733–745.
68. *de Heer J., Holst J.J.* Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 438–443.
69. *El Ouaghlidi A., Rehring E., Holst J.J. et al.* The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 4165–4171.
70. *Buse J.B., Henry R.R., Han J. et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2628–2635.
71. *Marre M., Shaw J., Brandle M. et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 268–278.
72. *Ahren B., Holst J.J., Mari A.* Characterization of GLP-1 effects on beta-cell function after meal ingestion in humans // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2860–2864.
73. *Holst J.J., Vilsboll T., Deacon C.F.* The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus // Mol. Cell. Endocrinol. – 2009. – Vol. 297. – P. 127–136.
74. *Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D. et al.* Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 1148–1155.
75. *Fonseca V., Baron M., Shao Q., Dejager S.* Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. – 2008. – Vol. 40. – P. 427–430.
76. *Vilsboll T., Rosenstock J., Yki-Jarvinen H. et al.* Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12. – P. 167–177.
77. *Marfella R., Barbieri M., Grella R. et al.* Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24 hour acute glucose fuctuations // J. Diabetes Complications. – 2010. – Vol. 24. – P. 79–83.
78. *Devendra D., Gohel B., Bravis V. et al.* Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 63. – P. 1446–1450.
79. *Cryer P.E.* Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. E149–E155.
80. *Israelian Z., Szoke E., Woerle J. et al.* Multiple defects in counterregulation of hypoglycemia in modestly advanced type 2 diabetes mellitus // Metabolism. – 2006. – Vol. 55. – P. 593–598.
81. *Fruehwald-Schultes B., Kern W., Oltmanns K.M. et al.* Metformin does not adversely affect hormonal and symptomatic responses to recurrent hypoglycemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 4187–4192.
82. *Landstedt-Hallin L., Adamson U., Lins P.E.* Oral glibenclamide suppresses glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3140–3145.
83. *Ahrén B., Schweizer A., Dejager S. et al.* Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 1236–1243.
84. *Foley J.E., Ligueros-Saylan M., He Y.L. et al.* Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes // Horm. Metab. Res. – 2008. – Vol. 40. – P. 727–730.

endocrinologia_1_1202.indd 29 05.12.2012 15:23:43

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Известно, что сахарный диабет (СД) типа 2 – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе развития которого лежит совокупность таких патофизиологических дефектов, как инсулинорезистентность, неадекватная секреция инсулина и глюкагона, а также нарушение выработки инкретинов желудочно-кишечным трактом (ЖКТ). Заболеваемость СД типа 2 у жителей развитых стран неуклонно растет, при этом прогрессирование болезни и развитие сосудистых осложнений сопровождается значительным ростом социальных и экономических проблем. Современное управление СД типа 2 включает обучение, изменение образа жизни, достижение компенсации углеводного обмена без повышения риска гипогликемий и нарастания массы тела, а также контроль сердечно-сосудистых факторов риска.

В последнее время большие надежды связаны с внедрением в клиническую практику инкретиновой терапии, основанной на эффекте специфических гормонов, выделяемых ЖКТ в ответ на прием пищи и регулирующих углеводный обмен. Известными на сегодняшний день инкретинами являются глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП).

Новой стратегией инкретинопосредованной регуляции углеводного обмена у больных СД типа 2 является ингибирование дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – фермента, ответственного за деградацию инкретинов. Одним из наиболее изученных и эффективных лекарственных препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 является вилдаглиптин (Галвус). Прием данного препарата вызывает повышение уровня инкретинов в крови, сохраняющееся в течение длительного времени. В результате повышается глюкозозависимая секреция инсулина бета-клетками на фоне супрессии выделения глюкагона панкреатическими альфа-клетками, что способствует уменьшению инсулинорезистентности и приводит к улучшению гликемического контроля.

Многоцентровые контролируемые рандомизированные клинические исследования с участием более чем 20 000 пациентов с СД типа 2 выявили стойкое и продолжительное нормализующее влияние вилдаглиптина на уровень гликемии натощак и после еды, а также на уровень гликированного гемоглобина, которое было сопоставимо с эффектом метформина, относящегося, согласно существующим алгоритмам, к препаратам стартовой терапии больных СД типа 2. Сахароснижающая активность вилдаглиптина сохранялась в группах пациентов старше 65 лет, с ожирением и выраженной декомпенсацией углеводного обмена. В целом, отмечена хорошая переносимость Галвуса, в том числе у пожилых пациентов, у больных с высоким кардиоваскулярным риском и у пациентов с хронической болезнью почек.

Показана высокая эффективность Галвуса в составе комбинированной терапии у больных с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема основных групп пероральных сахароснижающих препаратов. Особого внимания заслуживают перспективы применения Галвуса в комбинации с метформином, препаратом выбора при сочетании нарушения толерантности к глюкозе или СД 2 типа с ожирением. Исследования по применению сочетания вилдаглиптина и метформина показали, что число пациентов, достигших гликемического контроля, существенно возрастает по сравнению с монотерапией метформином, а дополнительное снижение уровня HbA1c при этом, в среднем, превышает 1 %.

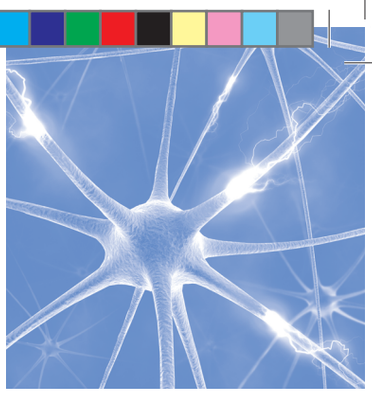
Учитывая синергизм указанной комбинации был создан препарат Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин), который в настоящее время относят к препаратам выбора у больных СД 2 типа в случаях, когда монотерапия метформином или вилдаглиптином не позволяет достичь целей гликемического контроля. К важным преимуществам Галвус Мета по сравнению с другой широко используемой комбинацией метформин + препарат сульфонилмочевины (глибенкламид или глимепирид) относятся отсутствие прибавки массы тела и низкий риск гипогликемий. Последний фактор имеет особое значение, так как гипогликемии, особенно тяжелые, признаны фактором, который не только снижает качество жизни больных и повышает частоту аварийных ситуаций, судорожного синдрома, но и способствует развитию аритмий, ишемии миокарда и тромбообразования, приводящих к повышению частоты инсультов и инфарктов миокарда. Кроме того, как показано в современных проспективных исследованиях ACCORD, VADT и ADVANCE, тяжелые гипогликемии являются самостоятельным фактором риска повышенной летальности больных СД 2 типа, не связанных с сердечно-сосудистыми событиями.

В исследованиях с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не было выявлено с повышением частоты гипогликемий. Доля пациентов, перенесших гипогликемию на фоне приема комбинации вилдаглиптина и глимепирида была несколько выше, чем в группе плацебо, однако эпизоды гипогликемии не были тяжелыми и не требовали прекращения терапии. Показано, что частота и степень тяжести гипогликемий при комбинации Галвуса и инсулина была меньше таковой у лиц, получавших монотерапию инсулином или комбинацию инсулина с другими группами пероральных сахароснижающих препаратов.

Таким образом, препараты Галвус и Галвус Мет благодаря своим положительным свойствам занимают в настоящее время ведущее место в арсенале современных пероральных сахароснижающих средств. К безусловным преимуществам применения данных препаратов хорошая переносимость, сходная с применением плацебо, а также физиологический глюкозозависимый характер влияния на углеводный обмен, что позволяет достичь целевых значений гликемии и HbA1c у большинства пациентов с минимальным риском гипогликемий, а также определяет благоприятный профиль безопасности, в том числе у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и болезнями почек. Положительное влияние комбинации вилдаглиптин+метформин на все известные патофизиологические дефекты развития СД типа 2 потенциально способно замедлить прогрессирование и повлиять на естественное течение этого заболевания.

Халимов Юрий Шафкатович,
главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга,
главный терапевт Министерства обороны РФ,
начальник кафедры и клиники
военно-полевой терапии ГБОУ ВПО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

endocrinologia_1_1202.indd 30 05.12.2012 15:23:43



Пациент с диагнозом «диабетическая полинейропатия»: проблемы и пути их решения

Е.В. Доскина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Сахарный диабет (СД) – опасное и чрезвычайно широко распространенное в наши дни заболевание. Диабетическая полинейропатия – поражение периферической нервной системы – наиболее частое его осложнение. По данным исследований, уже при манифестации СД, клинические признаки диабетической нейропатии наблюдаются у 3,5–7,5% пациентов, а по прошествии нескольких лет после старта – почти у 50%. Это обусловлено тем, что долгое время заболевание протекает бессимптомно. Известно, что основным патогенетическим фактором диабетической полинейропатии является гипергликемия, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или сочетания обоих этих факторов.

В настоящее время в арсенале практического врача есть препараты патогенетической и симптоматической направленности. В качестве иллюстрации проблемы ведения пациента с диабетической полинейропатией представляем историю болезни пациента Д., 74 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, патогенетическая терапия, бенфотиамин

Patient with diagnosis «a diabetic polyneuropathy»: problems and ways of decision

E.V. Doskina

Russian medical academy of postgraduate education, Moscow

Currently, the prevalence of diabetes mellitus (DM) has adopted the scale of the global epidemic. Diabetic polyneuropathy – defeat of peripheral nervous system – its most frequent complication. Numerous studies have proved, that already at DM manifistaton in 3,5–7,5% of patients already there are clinical signs of diabetic neuropathy, and several years after start – almost at 50 %. It is caused by that the disease is following asymptomatic long time. It is known that the major pathogenetic factor of a diabetic polyneuropathy is hyperglycemia, which is result of insulin secretion defects, effects of insulin or a combination of these both factors.

Currently in the arsenal of a practical physician and there are drugs pathogenetic and symptomatic direction. As an illustration of the problem of management of patient with diabetic polineyropatiya, we present medical history of the patient D., of 74 years old.

Key words: diabetes, diabetic polineyropatiya, pathogenetic therapy, benfotiamine

endocrinologia_1_1202.indd 31 05.12.2012 15:23:43

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) приняла масштабы всемирной эпидемии. Так, по данным Международной диабетологической федерации [1], в 47 европейских странах проживает 52,8 млн человек, больных СД, в возрасте от 20 до 79 лет. Средняя распространенность СД составляет 8,5–7,0%, однако лидирующие позиции занимают Португалия (12,7%) и Россия (11,5% населения). Наименьшее число больных СД выявлено в Албании (3%) и Азербайджане (2,6%). Однако согласно национальному регистру [2] показатель распространенности СД в РФ составляет 2,55%.

Несмотря на достижения в сфере диагностики и лечения СД типа 1 и 2, развитие и прогрессирование осложнений остаются актуальной проблемой. Так, хроническая периферическая нейропатия развивается более чем у 30% пациентов, а ее тяжелые проявления наблюдаются у 10 % [3]. Важно отметить, что с увеличением стажа СД возрастает частота верификации данного осложнения. В многочисленных исследованиях доказано, что уже при манифестации СД у 3,5–7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5–14,5% больных СД, через 10 лет – у 20–25%, через 15 лет – у 23–27% и через 25 лет – у 55–65% больных [4–13]. Проявления диабетической нейропатии отличаются многообразием (рис. 1).

В настоящие время в России используются 2 направления или подхода в лечении диабетической полинейропатии (ДПН) (в ряде случаев они могут комбинироваться и взаимодополняться): применение патогенетической и симптоматической терапии. Патогенетическое лечение является первой линией выбора, так как снижает не только нейропатические симптомы, но и улучшает нейропатический дефицит, приводящий к развитию диабетической стопы. Лекарства, снимающие нейропатическую боль, являются второй линией терапии – эти средства должны использоваться, если патогенетическое лечение неадекватно снижает невропатическую боль. К сожалению, при лечении ДПН в России в силу различных причин назначают препараты без опоры на доказательную базу и знание патогенетических механизмов [15]. В ряде случаев отсутствие эффективности связано с плохой компенсацией СД у пациента. Какие же средства в настоящее время используются в России для лечения ДПН? На циклах общего или первичного усовершенствования врачей на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО нами было опрошено 93 специалиста (табл. 1).

Существенные различия в выявлении ДПН между специалистами, имеющими клиническую практику по эндокринологии и/или диабетологии, и врачами с минимальным стажем, по всей видимости, обусловлен именно клиническим опытом и владением знаниями и умениями. При анализе назначаемой терапии отмечено, что специалисты в комплекс терапевтического воздействия не включили пероральный сахароснижающие препараты в отличие от врачей с малым стажем работы. По всей видимости, это обусловлено «аксиомным» (для врачей «со стажем») достижением нормогликемии у пациентов с СД.

Патогенетическая терапия:

- α–липоевая кислота,
- нейротропные комплексы витаминов группы В,
- препараты на основе гемодеривата.

Симптоматическая терапия:

- габапентин,
- прегабалин,
- дулоксетин,
- венлафаксин,
- трициклические антидепрессанты,
- карбамазепин.

При выборе препарата следует ориентироваться на следующие аспекты:

1. Степень доказательной базы в отношении безопасности и эффективности препарата (данные международных преклинических, клинических исследований, метаанализов).
2. Национальный опыт, ведущих медицинских центров.
3. Социально-экономичесие аспекты и др.

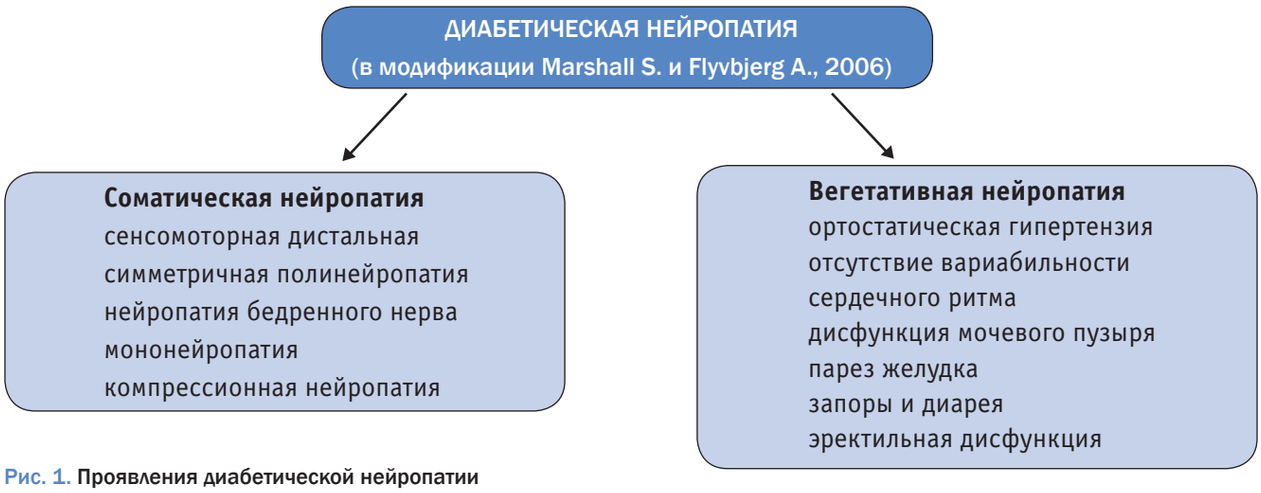


Рис. 1. Проявления диабетической нейропатии

endocrinologia_1_1202.indd 32 05.12.2012 15:23:44

Таблица 1. Характеристика врачей и данные анкетирования

Параметры	Врачи, проходившие обучение на циклах	
	общего усовершенствования	первичной переподготовки
N	68	25
Гендерный состав группы М/Ж*	51/17	19/6
Стаж по эндокринологии (лет)	От 36 до 1,3	От 0 до 3
Работа по другим медицинским специальностям	Терапия Руководители здравоохранения (главные врачи, заведующие отделениями, нач. мед. и др.)	Терапевт, семейный врач, гинеколог, невролог и др.
Профиль учреждения, где работает		
Стационар	41,2%	48%
Поликлиника	42,6%	24%
Фармацевтическая фирма	2,9%	–
Частная структура	11,8%	16%
Личный медицинский кабинет/прием	1,5%	–
Не работали	–	12%
Частота выявления ДПН		
Самостоятельно	80%	50%
Совместно с др. специалистами	5%	25%
По данным дополнительных исследований	15%	25%
Частота назначения лечения	90%	80%
Основные группы препаратов, применяемых для лечения ДПН	α-Липоевая кислота, нейротропные витамины группы В, ингибиторы альдоредуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты	α-Липоевая кислота, нейротропные витамины группы В, ингибиторы альдоредуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты, сахароснижающая терапия

Примечание. ** М – мужчины, Ж – женщины.*

Однако в реальной клинической практике при выборе лекарственного средства врач-специалист (по данным анкетирования) ранжировал в следующем порядке основные показатели, оказывающие влияние на его выбор:

1. Наличие препарата в аптечной сети или списке льготного обеспечения.
2. Рекомендации ведущих специалистов, в том числе упоминание препаратов в национальных рекомендациях.
3. Собственный опыт и др.

В качестве иллюстрации состояния проблемы ведения пациента с ДПН, представляем историю болезни пациента Д., 74 лет. Диагноз СД типа 2 был верифицирован около 18 лет назад. В табл. 2 приведены данные по сопутствующим заболеваниям и их терапии.

Важно отметить, что на протяжении всего стажа болезни, он был осмотрен различными специалистами: терапевтом – 3, неврологом – 5, окулистом – 17 раз. В то же время пациент каждые 3–6 мес наблюдался у хирурга. При обращении пациент предъявлял жалобы на чувство жажды, слабость, потливость, боли в ногах, ощущение «ползанья мурашек». При анализе данных дневника самоконтроля отмечена неудовлетворительная компенсация: гликемия натощак составляла 8,1–10,9 ммоль/л, постпрандиально – 8,9–16,8 ммоль/л. В табл. 3 систематизированы данные об изменениях в лечении СД и его осложнений.

При углубленной обследовании у пациента выявлены – диабетическая нейропатия II стадии (с нарушениями вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности), диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, диабетическая ретинопатия (препролиферативная стадия).

При анализе данных пациента Д. выявлены:

- отсутствие последовательности в лечении СД – применение меньших, чем необходимо, доз препаратов, с одной стороны, и позднее начало медикаментозного лечения, с другой;
- социальные проблемы: развод с женой и переезд в деревню, необходимость самостоятельно готовить пищу – все это объясняет достаточно длительную декомпенсацию СД;
- отсутствие приверженности к общепринятым алгоритмам лечения больных СД типа 2;
- позднее начало лечения ДПН, возможно связано с тем, что проявления ДПН ошибочно воспринимались как симптомы варикозной болезни вен нижних конечностей.

Таким образом, для лечения пациента Д. принято решение об изменении сахароснижающей терапии. Принимая во внимание постоянное желание пациента уйти от инсулина, назначена комбинированная терапия – лантус 20 ЕД вечером и таблетированный препарат глимекомб (в одной таблетке содержится гликлазид 40 мг и метформин 500 мг) – 2 таблетки.

Для лечения ДПН назначен препарат Мильгамма композитум (в одном драже – содержится бенфотиа-

endocrinologia_1_1202.indd 33 05.12.2012 15:23:44

мин 100 мг и пиридоксина гидрохлорид 100 мг). Выбор этого нейротропного комплекса обусловлен многогранной направленностью действия препарата. Основные и дополнительные эффекты Мильгаммы композитум суммированы в табл. 4.

Пациент повторно прошел обучение в специализированной школе для больных СД.

Таким образом, после изменения терапии и повышения мотивации у пациента отмечена положительная динамика показателей углеводного обмена, что позво-

Таблица 2. Данные анамнеза пациента Д.

Патология	Время верификации диагноза	Метод лечения	Примечания
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	1998–1997 гг.	Периодически применял венорутон, детралекс и др.; систематическое лечение не проводилось	Около 7–8 лет назад появились темно-коричневые пятна, постепенно увеличивающиеся в объемах, в настоящее время локализуются в пределах всей голени. Любые ссадины и раны плохо заживают. Периодически беспокоят отеки и боли в ногах, невозможность длительной ходьбы. Постоянное ощущение похолодания стоп
ИБС – стенокардия напряжения	1995–1996 гг.	Нитраты (пролонгированного действия и при необходимости нитросорбид, капли Вотчала идр.) Ацетилсолициловая кислота до 0,125 мг Предуктал	В 1996-м и 2000-м гг. – инфаркт миокарда
Артериальная гипертензия	1995–1996 гг.	Ингибиторы АПФ Арифон Периодически – верапамил	За год 4–6 гипертонических криза с повышением АД до 210–230/150–120 мм рт.ст.
Хронический панкреатин	С 20-летнего возраста	Систематически не лечился	–
Ожирение	С 25–30 лет	Пытался соблюдать диетологические рекомендации	До 22 лет активно занимался спортом – мастер спорта. После прекращения активных занятий – постепенное увеличение массы тела. В настоящее время рост 191 см, вес 138 кг
Цереброваскулярная болезнь	2005 г.	Глицин Ноотропные препараты	–

Таблица 3. Особенности лечения сахарного диабета

Вид терапии	Время назначения	Дозы препаратов	Примечания
Диетотерапия	С момента верификации диагноза на протяжении 2,5 лет	–	Гликемия оставалась повышенной, снижения массы тела не было
Глибенкламид	1997–1999 гг.	3,5–15 мг в сут	Минимальный уровень гликемии до 8 ммоль/л, однако отмечены гипогликемические состояния (однократно госпитализировался)
Гликлазид	С 2000–2005 г.	30–240 мг	Гликемия от 5,1 до 9,6 ммоль/л
Инсулинотерапия	В 2000, с 2009 по 2012 гг.	Лантус 15–30 ЕД	В 2000 г. в течение 2 мес получал инсулинотерапию в остром периоде инфаркта миокарда и в период реабилитации после
Инсулинотерапия и комбинированная сахароснижающая терапия	С 2010 г. по настоящее время	Лантус 20 ЕД вечером, глимекомб (в одной таблетке содержится гликлазид 40 мг и метформин 500 мг) – 2 таблетки	Принимая во внимание постоянное желание пациента уйти от инсулина, назначена комбинированная терапия
α–Липоевая кислота	2007–2009 гг.	По 1 курсу инъекций в год	–
Нейротропные витамины группы В	2010–2011 гг.	1–2 курса в год	–

endocrinologia_1_1202.indd 34 05.12.2012 15:23:44

Таблица 4. Влияние бенфотиамина и пиридоксина на основные осложнения сахарного диабета

Точка приложения	Основные исследования	Примечания
Лечение диабетической полинейропатии	DCCT EDIC EURODIAD IDDM BENDIP STENO и STENO 2 др.	Многочисленные исследования доказали эффективность применения бенфотиамина в лечении диабетической полинейропатии. Бенфотиамин активирует транскетолазу, которая способствует переключению глюкозы с аномальных путей гликолиза на пентозофосфатный путь. Доказано, что бенфотиамин в качестве монотерапии или в комбинации с витаминами B_6/B_{12} эффективно снижает проявления диабетической полинейропатии. Исследование BENDIP подтвердило эти результаты на большей выборке пациентов с умеренными или тяжелыми формами диабетической нейропатии. Положительные эффекты бенфотиамина были оценены с применением шкал NSS и TSS. Положительная динамика показателя NSS достигла статистической значимости при PP-анализе, учитывавшем только тех пациентов, которые закончили исследование в соответствии с протоколом, и оказалась недостоверной при ITT-анализе, учитывавшем всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, что может объясняться недостатками планирования исследования. Более того, продолжительность исследования была недостаточной, чтобы продемонстрировать эффект препарата в отношении NDS или таких симптомов, как парестезии (оценивавшихся по TSS). Эти особенности указывают на сложность клинических исследований при диабетической полиневропатии, так как все показатели шкал представляют собой лишь слабые конечные точки, которые не отражают всего спектра симптомов, представленных у отдельных больных
Профилактика диабетической нефропатии	Исследовательская группа под руководством проф. Thornalley P.J.	На основании ряда исследований сделан вывод о том, что дополнительное применение бенфотиамина или тиамина в высоких дозах на ранних стадиях может препятствовать развитию клинических проявлений диабетической нефропатии
Влияние на развитие диабетической ретинопатии	Исследовательские группы под руководством Hammes H.P. (2003) и Berrone E. (2006)	В ходе исследований было выявлено, что тиамин и его липофильный предшественник бенфотиамин могут воздействовать на метаболические нарушения, инициированные гипергликемией (объект изучения – изолированные клетки и животные модели – экспериментальный СД). Активируя транскетолазу, фермент-регулятор скорости пентозофосфатного пути, тиамин и бенфотиамин удаляют избыток глюкозы и повреждающих гликолитических метаболитов из полиольного, гексозаминового, РКС и КРГ путей. Накопление конечных продуктов гликирования, дефекты клеточной пролиферации и апоптоз в клеточных и животных моделях диабетической ретинопатии предотвращались введением тиамина и бенфотиамина
Влияние на эндотелиальную дисфункцию	Исследования под руководством проф. Negrean M. (2007) и Stirban A. (2006–2008)	На основании проведенных исследований выдвинуто предположение о том, что эндотелиальная дисфункция после приема пищи может быть предупреждена изменением метода термической обработки или введением бенфотиамина
Способность B_6 снижать уровень гликированного гемоглобина HbA1c в крови	Исследования американских ученых Kelso B.G., Brower J.B. (Университет Аризоны)	Исследования *in vitro* продемонстрировали способность B_6 восстанавливать функцию гликированных артерий даже при условии высокого уровня глюкозы крови – вплоть до 550 мг/мл
Пиридоксин блокирует синтез КПГ на этапе позднего гликозилирования	Sutton Mooney, Jan-Erik Leuendorf (Университет Вашингтона)	Активный метаболит B_6 пиридоксамин способен эффективно ингибировать образование КПГ и препятствовать разрушению белков и липидов; B_6 связывает жирные кислоты
Пиридоксин участвует в синтезе нейротрансмиттеров (серотонина и норадреналина)	Sutton Mooney, Jan-Erik Leuendorf (Университет Вашингтона)	Благодаря участию в белковом обмене и синтезе нейромедиаторов B6 улучшает скорость проведения нервного импульса и совместно с бенфотиамином улучшает нервную проводимость

endocrinologia_1_1202.indd 35 05.12.2012 15:23:44

Таблица 5. Динамика основных показателей углеводного обмена на фоне терапии

Показатель	Исходно	Через 1мес	Через 2 мес	Через 3 мес	Изменения терапии
Гликемия натощак,* ммоль/л	8,1–10,9	7,1–9,5	6,1–7,5	5,1–6,9	Через мес терапии отменена инсулинотерапия, доза глимекомба увеличена до 5 таблеток в сут (3 утром и 2 вечером)
Гликемия постпрандиально,* ммоль/л	8,9–16,8	6,9 – 10,1	6,5–9,4	6,1–8,9	
HbA1c, %	9,8	–	–	7,1	
Жалобы	Жажда, слабость, потливость, боли в ногах, ощущение «ползанья мурашек»	Боли уменьшились, ощущение «ползанья мурашек» беспокоит только после интенсивной физической нагрузки			Мильгамма композитум 1 драже 1 раз в сут, курс 8 нед

Примечание. * – *данные самоконтроля.*

лило отменить инсулинотерапии и перевести пациента на прием пероральных сахароснижающих препаратов. В табл. 5 систематизированы показатели углеводного обмена и субъективных ощущений пациента на фоне терапии.

Выраженных гипо- или гипергликемических состояний не зафиксировано. Помимо субъективных ощущений была отмечена положительная динамика при оценке по шкалам TSS NDS. Таким образом, важно отметить, что только комплексное лечение: применение комбинированных (двукомпонентных) сахароснижающих препаратов и лекарственных средств, направленных на лечение и профилактику осложнений сахарного диабета (Мильгамма композитум), может не только способствовать достижению целевых значений гликемии, но и существенно повысить качество жизни пациентов. Пациент с СД типа 2 нуждается не только в комплексном лечении, но и совместном ведении-лечении пациента эндокринологом, подиологом, неврологом, кардиологом, окулистом и другими специалистами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

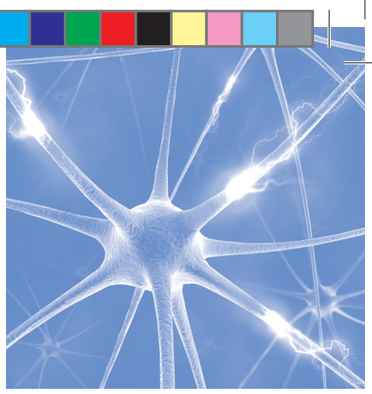
Доскина Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва.

E-mail: Elena-doskina@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас сахарного диабета МДФ (5-е издание) 2011 г.
2. www.diabetes.org.ru (данные на август 2011 г.)
3. *Marshall S., Flyvbjerg A.* Prevention and early detection of vascular complications of diabetes // Br. Med. J. – 2006. – Vol. 333. – P. 475–480.
4. *Балаболкин М.И.* Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. – М., 2002. – С. 1–13.
5. *Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю.* Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. – М., 1998. – 138 с.
6. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. – М.: Медпрактика-М, 2005. – С. 3–36.
7. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122 (N 8). – P. 561–568.
8. *Ziegler D., Gries F.A., Spьler M., Lessmann F.* DiaCAN Multicenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy // Diabet. Med. – 1993. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 82S–86S.
9. *Dyck P.J., Dyck P.J.B.* Diabetic Neuropathy / Eds P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2nd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. – P. 255–278.
10. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // Neurology. – 1993. – Vol. 43 (N 4). – P. 817–824.
11. *Kempler P., Tesfayel S., Chaturvedi N. et al.* The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // Diabet. Med. – 2002. – Vol. 19 (N 11). – P. 900–909.
12. *Perkins B.A., Olaleye D., Bril V.* Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, N 3. – P. 565–569.
13. *Pirart J.* Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patient observed between 1947 and 1973 // Diabetes Care. – 1978. – Vol. 1 (N 3). – P. 168–188.
14. *Singh R., Gamble G., Cundy T.* Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in type 1 diabetes // Diabet. Med. – 2005. – Vol. 22, N 5. – P. 625–630.
15. *Аметов А.С.* Рекомендации по лечению диабетической невропатии в России // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 14. – С. 869–870.

endocrinologia_1_1202.indd 36 05.12.2012 15:23:44



Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты)

А.С. Аметов,
Л.Л. Камынина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

В статье рассматриваются патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты висцерального ожирения, асоциированного с сахарным диабетом типа 2. Представлены прямые и непрямые методы количественной оценки висцерального ожирения, используемые также для оценки заболеваемости и смертности, связанной с сахарным диабетом типа 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Продемонстрировано использование антропометрических индексов для оценки висцерального ожирения в различных клинических и этнических группах.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, висцеральное ожирение, антропометрические индексы, BAI, ABSI

The visceral adiposity as a diabetological problem (pathogenic, clinical and epidemiological aspects)

A.S. Ametov, L.L. Kamynina

Russian medical academy of postgraduate education, Moscow

In the review the pathogenic, clinical and epidemiological aspects of obesity/adiposity associated with type 2 diabetes mellitus are presented. The direct and indirect methods for quantitative assessment of a visceral adiposity and for an estimation of a risk type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases are examined. The using of anthropometric indices for adiposity assessment at the different clinical and ethnic groups had been demonstrated.

Key words:
type 2 diabetes mellitus, obesity, visceral adiposity, anthropometric indices, BAI, ABSI

endocrinologia_1_1202.indd 37 05.12.2012 15:23:44

Висцеральное ожирение в настоящее время рассматривается в качестве основного фактора риска развития сахарного диабета типа 2 (СД2) и ассоциированных с ожирением метаболических нарушений, к которым относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, а также атеросклеротические процессы, обусловливающие высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Доказана положительная роль снижения массы тела, способствующего профилактике нарушений углеводного обмена, а у пациентов с СД2 на фоне висцерального ожирения, как правило, сопровождающегося достижением хорошего гликемического контроля.

Висцеральная жировая ткань является важным эндокринным и паракринным органом. Адипоциты секретируют цитокины – лептин, грелин, ФНО-α, интерлейкины, адипонектин и многие другие. Синтез некоторых цитокинов регулируется существующей отрицательной или положительной обратной связью в системе гипоталамо-гипофизарной оси. Висцеральная жировая ткань относится к инсулинзависимым тканям. В норме отмечаются значительные гендерные различия в распределении жировой ткани (подкожного и висцерального депо) и ее гормональной активности. Обнаружены и этнические различия. Распределение жировой ткани обусловлено генотипом пациента. Выявлены гены, вносящие свой вклад в развитие ожирения, и установлено, что ожирение является полигенным заболеванием. Количество жировой ткани определяется степенью физической активности, оказывающей влияние на пенетрантность генов ожирения.

Показано, что у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и СД2 эндокринная функция жировой ткани нарушается. Прежде всего, на фоне избыточного количества висцеральной жировой ткани отмечаются гиперинсулинемия, гиперлептинемия, гипергрелинемия и гипоадипонектинемия, в настоящее время диагностируемые с помощью рутинных клинико-лабораторных методов. У пациентов с СД2 на фоне висцерального ожирения, как правило, регистрируются изменения, называемые диабетической липидной триадой – гипертриглицеридемия, снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и, наоборот, повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Отмечено, что при плохом гликемическом контроле в портальную венозную систему поступает избыточное количество токсичных свободных жирных кислот, что способствует развитию печеночной инсулинорезистентности и дислипидемии. Дислипидемия, в свою очередь, ответственна за прогрессирование атеросклеротического процесса, вносящего определяющий вклад в развитие фатальных и нефатальных осложнений СД2. На рис. 1 представлена схема развития патологических процессов на фоне висцерального ожирения. Висцеральная жировая ткань в сравнении с подкожной жировой тканью обладает уникальными молекулярными свойствами с высокой липолитической активностью и усиленной секрецией провоспалительных цитокинов [1]. Висцеральная жировая ткань способствует развитию инсулинорезистентности, усиливая высвобождение инсулина и проинсулина из β-клеток. Уровень инсулина, превышающий физиологический, ускоряет атерогенез посредством активации эндотелиальной МАРК (протеинкиназы). Преадипоциты секретируют множество адипоцитокинов, вовлеченных в патогенез развития артериальной гипертензии, дислипидемии и воспаления. Важно, что висцеральное ожирение ответственно не только за риск развития СД2 и его прогрессирование, но и обусловливает связанную с этим заболеванием высокую смертность [2]. Таким образом, ожирение рассматривается не только как косметическая проблема, связанная с увеличением количества жировой ткани, но и как фактор риска высокой смертности и летальности вследствие ожирение-ассоциированных заболеваний.

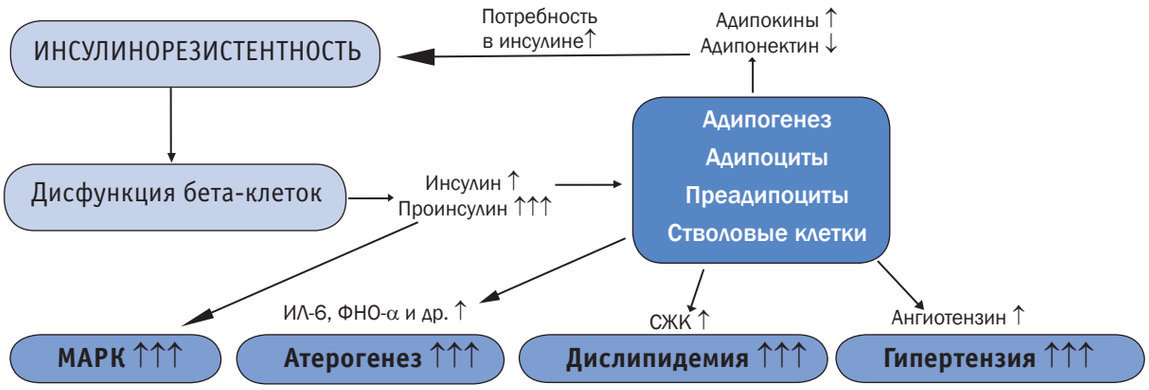


Рис. 1. Ключевая роль висцеральной жировой ткани в развитии метаболических нарушений у тучных пациентов. Адаптировано согласно T. Forst и соавт. [3].

Примечание. МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, СЖК – свободные жирные кислоты.

endocrinologia_1_1202.indd 38 05.12.2012 15:23:44

Как подчеркивает G.M. Reaven, рассматривая проблему взаимосвязи кардиокаскулярных событий, СД2 и артериальной гипертензии с висцеральным ожирением, не все пациенты с повышенным ИМТ являются инсулинорезистентными, но все инсулинорезистентные пациенты имеют высокий ИМТ и нарушение действия инсулина [4].

Придается значение оценке не только количества общего жира *per se*, но и характеру распределения жировой ткани. Установлено, что андроидный тип распределения жира в большей степени ассоциирован с висцеральным жировым депо и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности. На распределение жировой ткани оказывают влияние возраст, пол и этническая принадлежность. Например, установлено, что афроамериканки имеют меньшее депо висцерального жира в сравнении с белыми женщинами, а максимальный процент жировой висцеральной ткани, по данным DEXA, отмечается у латиноамериканок. Показано, что в сравнении с кавказоидами у азиатских женщин чаще встречается неалкогольная жировая болезнь печени, а уменьшение общего ожирения сопровождается увеличением объема депо висцерального жира [5].

В последнее время внимание исследователей обращено на периваскулярную жировую ткань, в частности на эпикардиальную, вследствие оказываемого ею эндокринного и паракринного влияния на коронарные артерии [6, 7]. Установлено, что периваскулярная жировая ткань, составляя лишь 3% общего жирового депо, обладает высокой активностью и хорошо коррелирует с оценкой сердечно-сосудистого риска (рис. 2). При ожирении периваскулярная ткань способствует развитию инсулинорезистентности и сосудистой дисфункции. Регулируя сосудистую вазодилатацию, инсулин-опосредованную вазореактивность и перфузию мышц, периваскулярная жировая ткань может контролировать захват глюкозы мышечной тканью [7].

Таким образом, оценка риска развития нарушений углеводного обмена, прогноза течения СД2, кардио- и цереброваскулярного метаболического риска неразрывно сопряжена с количественной оценкой висцерального ожирения.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Прямые методы позволяют провести непосредственное измерение как общего количества жировой ткани, так и ее подкожного и висцерального депо.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) – рассматривается в качестве «золотого стандарта» оценки распределения жировой ткани и позволяет определить процент общей жировой ткани и процент висцеральной жировой ткани. Высокая стоимость исследования, лучевая нагрузка и длительность процедуры ограничивают использование этого метода в рутинной клинической практике.

В некоторых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) метод DEXA был использован для оценки эффективности тестируемого препарата в отношении снижения массы тела. Так, в исследовании LEAD-2 программы LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes – эффекты и действие лираглутида при диабете) отмечена положительная динамика массы тела на фоне введения лираглутида в сравнении с получавшими плацебо и препарат сравнения глимепирид. Продемонстрировано, что наряду со снижением массы тела и ИМТ (более выраженном при большем исходном значении ИМТ), отмечается снижение процентного содержания общей жировой ткани, преимущественно ее абдоминального депо, что сопровождается уменьшением окружности талии (ОТ) и процентного содер-

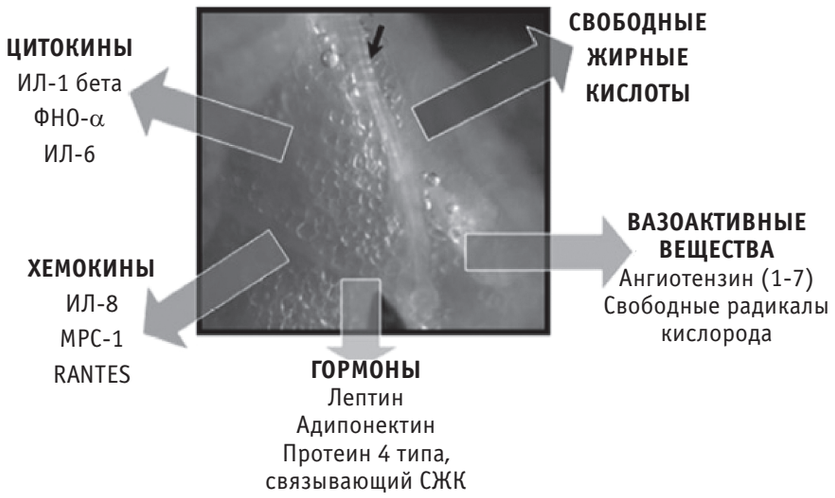


Рис. 2. Периваскулярная жировая ткань – регулятор функции сосудов. Адаптировано согласно A.J. Houben и соавт. [7].

endocrinologia_1_1202.indd 39 05.12.2012 15:23:45

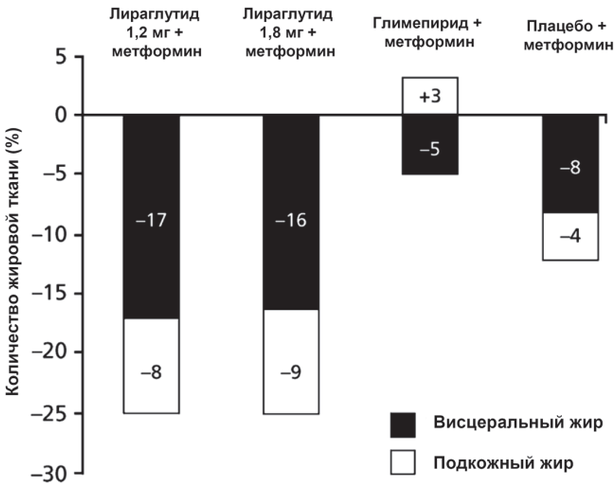


Рис. 3. Динамика количества висцерального и подкожного жира через 26 нед введения лираглутида (данные исследования LEAD-2). Адаптировано согласно J.B. McGill [8].

жания висцерального жира (рис. 3). При оценке горизонтальных послойных изображений в некоторых исследованиях выявлено, что процент содержания жировой ткани соответствует ее процентному содержанию в срезе L4–L5. Другие исследователи предлагают отдавать предпочтение срезу, проходящему через L1–L2. При автоматическом подсчете процента общего депо жировой ткани и его компартментов учитывается площадь сечения среза с плотностью от –50 до –250 ЕдН.

Биоимпедансометрия позволяет мониторировать состав тела человека при прохождении тока заданной частоты, скорость проведения которого различна в жировой и мышечной ткани. Важно, что метод позволяет оценить процентный состав мышечной, общей жировой и висцеральной жировой тканях. Ограничениями метода являются искажение результатов при наличии отеков и патологии кожи (например, гипергидроз, гиперкератоз), а также невозможность применения биоимпедансометрии у лиц с имплантированными кардиостимуляторами и эндопротезами, а также у пациентов с нарушениями сердечного ритма и у беременных.

Антропометрические индексы для оценки висцерального ожирения, как правило, являются суррогатными расчетными параметрами. К ним относятся ИМТ, ОТ, соотношение окружностей талии и бедер (ОТ/ОБ) и более сложные индексы, выявляющие зависимость между развитием метаболических нарушений и антропометрическими данными. Важно, что ОТ и ОБ являются величинами, пропорциональными площади сечения тела в горизонтальной плоскости, а рост отражает вертикальный размер. Таким образом, произведение данных показателей позволяет косвенно судить об объеме тела, а отношение массы тела к его объему пропорционально плотности тела. Плотность тела, как правило, оказывается меньшей у пациентов с избыточным количеством жировой ткани, поэтому расчетные индексы представляют собой различные формулы с участием ОТ, ОБ, роста или массы тела. Использование антропометрических индексов наиболее эффективно в том случае, если прослеживается однозначная зависимость между значением индекса и риском развития метаболических нарушений. Предпочтительно, чтобы характер этой зависимости был линейным или приближался к нему. Важно также, чтобы количественная оценка была проведена в отношении не только общей жировой ткани, но и ее висцерального депо.

Индекс массы тела (ИМТ) – классический индекс, широко используемый в рутинной клинической практике и оценивающий общее количество жировой ткани. Данный индекс пропорционален плотности тела человека, т.е. отношению массы тела и его объема. Значение ИМТ позволяет стратифицировать классы ожирения: чем выше значение ИМТ, тем большими, как правило, оказываются объем депо висцеральной жировой ткани и интенсивность оказываемого ею негативного воздействия. ИМТ является наиболее часто используемым индексом для оценки ожирения в РКИ. Между тем однозначно четкая корреляция между ИМТ и степенью метаболических нарушений не прослеживается. Даже отмечаются парадоксальное уменьшение сердечно-сосудистой смертности и менее тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточной массой тела и первым классом ожирения в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела [9]. Тем не менее в исследовании M. Guasch-Ferré [10] ИМТ расценивался как наиболее точный предиктор развития артериальной гипертензии у пожилых. Имеются расовые и этнические различия в определении нормальных значений ИМТ. Так, у пациентов азиатского происхождения границы классов ожирения закономерно смещаются в сторону снижения, так как процент висцерального жира оказывается избыточным при более низком ИМТ [5]. Таким образом, ИМТ оценивает лишь тучность (общее ожирение), не делая различие между жировой и мышечной тканью.

Окружность талии (ОТ). При рассмотрении заболеваемости и частоты встречаемости СД2 внимание исследователей было обращено на группу пациентов с ИМТ, соответствующим нормальным значениям при клинически выраженных метаболических нарушениях. Выявлено, что пациенты этой группы имели избыточное количество висцеральной жировой ткани и более высокое значение ОТ. Предположение об увеличении объема депо висцерального жира при повышении ОТ легло в основу разработки критериев метаболического синдрома ATP-III, согласно которым ОТ не должен превышать 80 см у женщин и 94 см у мужчин. При ретроспективной оценке данных РКИ было выяв-

endocrinologia_1_1202.indd 40 05.12.2012 15:23:45

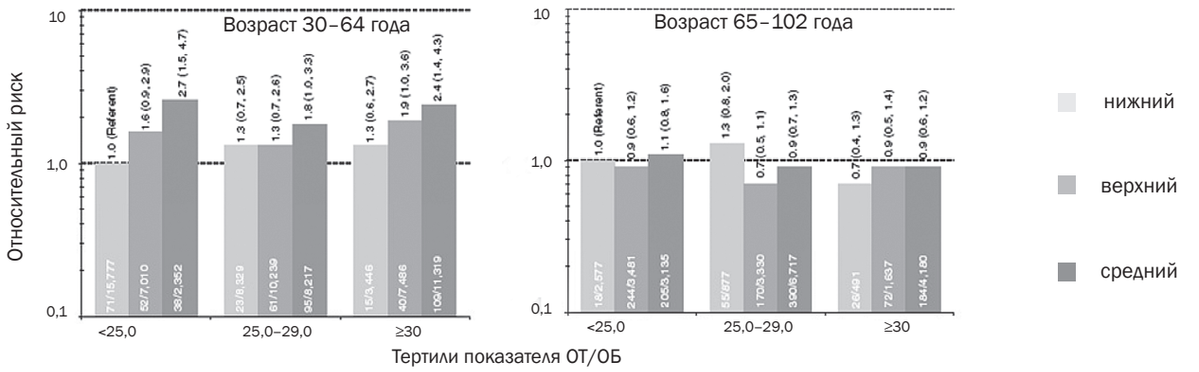


Рис. 4. Относительный риск общей смертности в группе лиц среднего возраста (левая гистограмма) и пожилых (правая гистограмма). Данные исследования NHANES III Mortality Study (13 065 участников). Адаптировано согласно J.P. Reis и соавт. [2].

лено, что ОТ является более надежным предиктором развития кардиоваскулярных осложнений и смертности, чем ИМТ [11, 12]. ОТ оказался также лучшим предиктором утолщения *intima media* общей сонной артерии, маркера развития атеросклероза [13]. Показано, что ОТ является также наиболее точным предиктором развития СД2 в сравнении с ИМТ, при этом риск развития СД2 достоверно повышался при ОТ>93см у мужчин и ОТ>82 см у женщин. При нормальном ИМТ риск развития СД2 у женщин с ОТ>88 см в 4 раза выше в сравнении с ОТ<80 см [14].

Отношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) традиционно рассматривается как маркер гиноидного (<0,85) и андроидного (>1,0) распределения жировой ткани. Избыточное количество висцеральной жировой ткани и повышенный кардио- и цереброваскулярный риск ассоциируются именно с андроидным ожирением [15, 16]. Клиническая значимость данного показателя в настоящее время постепенно снижается в связи с внедрением и валидацией других антропометрических индексов. На рис. 4 представлено распределение относительного риска смертности в зависимости от ИМТ в группе лиц среднего и пожилого возраста, в соответствии с которым более выраженное негативное влияние высокого ИМТ на показатели смертности отмечается у лиц возрастноц группы 30–64 лет. У пожилых более высокий ИМТ увеличивал риск смерти незначительно. Во всех возрастных группах ИМТ и ОТ/ОБ оказывали независимое влияние на показатели смертности [2].

Отношение окружности талии и роста (ОТ/Рост). Использование метода регрессионного анализа показало, что данный индекс может служить лучшей скриниговой моделью оценки кардиоваскулярного риска, превосходя значимость ИМТ и ОТ. Статистический анализ, включивший более 300 тыс. взрослых пациентов – представителей разных этнических групп, продемонстрировал значительно более сильную корреляцию в отношении индекса ОТ/Рост в сравнении с ОТ и ИМТ при СД2, артериальной гипертензиии сердечно-сосудистых заболеваниях и их осложнениях [17]. В профильном исследовании, включившем 7447 испанских пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском убедительно показано, что в группе пожилых пациентов индекс ОТ/Рост (данные РКИ PREDIMED) наиболее точно оценивает риск развития СД2, обнаружения гиперликемии, атерогенной дислипидемии и метаболического синдрома [10]. У 2952 корейских граждан, имеющих нормальные значения ИМТ и ОТ, выявлена сильная корреляция между ОТ/Рост и сердечно-сосудистым риском [18]. Важно отметить, что индекс Т/Рост не предполагает взвешивание пациента и имеет очень простую интерпретацию: «окружность талии не должна превышать половины роста пациента».

BAI (The Body Adiposity Index) – ИОТ (индекс ожирения тела: (ОБ, см) / (Рост, м) $^{-1,5}$–18) был предложен R.N. Bergman в 2011 г. для оценки процента жировой ткани без необходимости коррекции на пол и возраст. При расчете BAI не предусматриваются определение массы тела пациента и использование каких-либо инструметальных приборов. Для разработки индекса использованы данные РКИ BetaGene, в которое были включены пациентки мексиканского происхождения с гестационным СД в предшествующий исследованию 5-летний период, а также их сибсы. Впервые индекс был применен в исследовании TARA (Triglyceride and Cardiovascular Risk in African-Americans), он продемонстрировал высокую конкордантность с процентным содержанием жировой ткани [19]. Ограничениями для использования индекса стали его разработка и проверка соответствия лишь среди афроамериканцев и мексиканцев. В связи с этим следующий шаг был сделан в направлении оценки использования индекса BAI у кавказоидов.

ABSI (A Body Shape Index) или ИФТ (ИФТ = ОТ / [(ИМТ$^{2/3}$)×(Рост$^{1/2}$)]) предложен для оценки риска смертности и имеет невысокую корреляцию с ростом, массой тела и ИМТ. Антропометрический индекс позволяет предсказать степень риска преждевременной смерти. Индекс разработан в ходе оценки данных исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999–2004, включившем 14 105 человек, причем 828 из них умерли в течение 5 лет. При создании ABSI была принята во внимание

endocrinologia_1_1202.indd 41
05.12.2012 15:23:45

прямопропорциональная зависимость между смертностью и ОТ. Однако зависимость ОТ от возраста имеет куполообразную форму, а индекс ABSI – линейную прямопропорциональную, что наиболее предпочтительно (рис. 5). Более высокое значение ABSI свидетельствует о повышенном мортальном риске [20]. В исследовании NHANES принимали участие представители белой расы, афроамериканцы и мексиканцы. При анализе этнических подгрупп была выявлена корреляции смертности и индекса ABSI у представителей белой расы и афроамериканцев, в то время как у мексиканцев подобная зависимость не прослеживалась.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ДИАБЕТОЛОГИИ

В настоящее время проводятся тестирование и сопоставление эффективности антропометрических индексов в разных этнических популяциях, возрастных группах, у пациентов с различным риском развития СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, оцениваются гендерные различия и т.д. Проводятся эпидемиологические исследования для выявления наиболее точной корреляции индексов в различных этнических популяциях.

Профильное исследование DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment), включившее 5377 пациентов, не страдавших заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, продемонстрировало, что ОТ/Рост и ОТ являются лучшими предикторами риска развития кардиоваскулярных заболеваний в сравнении с ИМТ и ОТ/ОБ, однако данные отличия не следует рассматривать как значимые [11]

Систематический обзор L.M. Browning и соавт. [21], охвативший данный 38 РКИ, подтвердил, что в 22 из них индексы ОТ/Рост и ОТ рассматривались как наиболее точные для прогноза сердечно-сосудистого риска в сравнении с ИМТ. Так, площадь под ROC-кривой составила 0,704 при оценке индекса ОТ/Рост, в то время как для ОТ и ИМТ данная величина соответствовала лишь 0,693 и 0,671. После метаанализа поступило предложение использовать данный индекс в качестве клинической скрининговой модели.

Канадские исследователи, пересмотревшие данные исследования Canadian Heart Health Follow-Up Study (1986–2004; 8061 взрослых участников в возрасте 18–74 лет) в ключе антропометрических мортальных индексов, предлагают расценивать ИМТ и ОТ как наиболее сильные предикторы общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [22]

При оценке маркеров сердечно-сосудистого риска (гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, повышение гликемии натощак, артериальная гипертензия) в метаанализе S.B. van Dijk, обобщившем данные антропометрического и метаболического исследований 45 757 пациентов, выявлено определяющее значение индекса ОТ в сравнении с ИМТ, ОТ/ОБ и ОТ/Рост [18].

В исследование с дизайном «случай–контроль» было включено 1 137 пациентов для оценки вклада общего и висцерального ожирения в увеличение риска инсульта и транзиторных ишемических атак. Выявлена положительная ассоциация между цереброваскулярным риском и ИМТ, при этом лучшим предиктором развития цереброваскулярных осложнений стали оцениваемые в этом исследовании индексы ОТ и ОТ/ОБ в сравнении с ИМТ [23]. В исследовании MORGAM (MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph), оценивавшем случаи развития инсульта в течение 11 лет у 1130 из 54 717 участников, выявлена ассоциация развития инсульта с ОТ, ОТ/ОБ и ОТ/Рост (возрастание относительно риска при увеличении показателя на одно стандартное отклонение составило соответ-

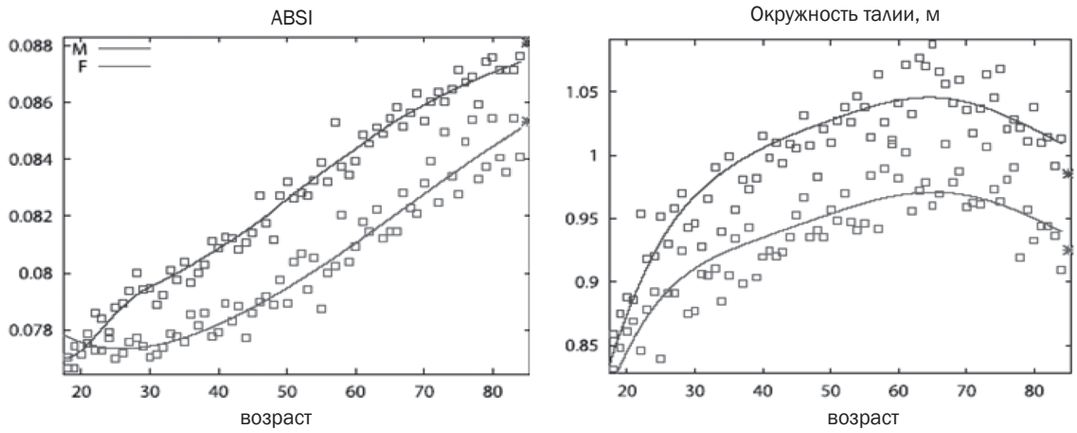


Рис. 5. Значение индекса ABSI и окружности талии в зависимости от возраста у мужчин (верхняя линия) и женщин (нижняя линия). Адаптировано согласно N.Y. Krakauer и J.C. Krakauer [20]

endocrinologia_1_1202.indd 42 05.12.2012 15:23:45

ственно 1,19; 1,14; 1,50 у мужчин и 1,19; 1,08; 1,31 – у женщин). Лучшим предиктором развития инсульта стал индекс ОТ/Рост [24].

Индекс BAI был предложен на основе оценки антропометрических данных афроамериканцев и латиноамериканцев. В продолжение последнего года опуб-ликован ряд исследований, оценивших валидацию данного индекса у пациентов других рас и этнических групп. Так, ОТ расценивается как лучший предиктор развития СД2 в сравнении с ИМТ и BAI среди европейских пациентов. Этот вывод был сделан группой M.B. Schulze после проведения регрессионного анализа и ретроспективного рассмотрения данных РКИ TULIP (Tübingen Lifestyle Intervention Program) 138 мужчин, 222 женщин), EPIC-Potsdam study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (9729 мужчин, 15 438 женщин) и KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) (5573 мужчин, 5628 женщин) [25].

D.S. Freedman выполнил ретроспективное сравнение процентного содержания жира, рассчитанного по формуле Бергмана, с инструментальными данными DEXA у 1151 пациента. После проведения поправки на возраст оказалось, что данные DEXA хорошо коррелируют с BAI, ОТ, ОБ и ИМТ. Отмечены гипердиагностика расчета объема жировой ткани по индексу BAI у 2,5% мужчин и 4% женщин и сопоставимость информации, полученной при расчете данного индекса, с ОТ и ИМТ [26].

Литературные данные об использовании индекса ABSI в других исследованиях в настоящий момент отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Оценка висцерального ожирения необходима для выявления риска развития СД2, сердечно-сосудистых осложнений и риска преждевременной смерти.
- Наиболее точным методом исследования распределения жировой ткани до настоящего времени остается DEXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия), позволяющая оценить висцеральный и подкожный регионы жировой ткани с максимальной точностью.
- Наряду с ИМТ предложены другие антропометрические параметры и расчетные индексы для оценки риска развития СД2, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности – ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/Рост, BAI, ABSI.
- Выявлено, что ОТ является параметром, наиболее точно предсказывающим кардиваскулярный риск.
- Выявление групп риска позволяет проводить меры, направленные на снижение массы тела, т.е. риска развития фатальных и нефатальных осложнений СД2 и сердечно-сосудистой смертности.

Перспективна процедура валидации антропометрических индексов в различных этнических группах.

Ключевые цели терапии ожирения составляют изменение пищевого поведения пациентов и формирование навыков здорового питания, обеспечивающих закрепление достигнутых результатов лечения. При невозможности достижения этих целей путем диеты и изменения образа жизни в ряде случаев возникает необходимость назначения лекарственных препаратов, снижающих аппетит.

На сегодняшний день единственными представителями средств этой группы в России являются препараты, содержащие сибутрамин. Более чем 10-летний мировой опыт применения препаратов сибутрамина показывает, что их обоснованное назначение и рациональное использование приводят к эффективному изменению пищевого поведения и, как следствие, снижению избыточной массы тела без значимых нежелательных явлений.

Исследования практики назначения сибутрамина у более чем 30 тыс. зарубежных пациентов показали хороший профиль его безопасности при применении в соответствии с инструкции.

В России безопасность препаратов, содержащих сибутрамин, в условиях реальной медицинской практики оценивалась в наблюдательной программе ВЕСНА (Всероссийская наблюдательная не интервенционная программа мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшенного веса при 6 месячном курсе терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике), проводившейся компанией «Промо-Мед» совместно с ведущими эндокринологами России осенью 2011 г.

В задачи наблюдательной программы входили мониторинг эффективности и безопасности полугодового курса лечения лекарственным препаратом Редуксин®, а также влияние назначенной терапии на качество жизни больных ожирением.

В программе участвовало более 40 000 пациентов, состояние которых в течение 1 года оценивалось 1500 российскими эндокринологами и терапевтами. Сегодня набор пациентов в программу ВЕСНА завершен. Промежуточные результаты программы свидетельствуют об эффективности и безопасности использования Редуксина® в практике терапии алиментарного ожирения у целевой группы пациентов при применении согласно инструкции.

Кроме того, в ходе анализа промежуточных результатов программы ВЕСНА, сделан вывод, что характеристики пациентов, получающих препарат Редуксин® в России, совпадают с показателями пациентов, полученными в зарубежных наблюдательных исследованиях, и продемонстрировавших низкий риск возникновения нежелательных явлений при применении сибутрамина в медицинской практике.

endocrinologia_1_1202.indd 43 05.12.2012 15:23:46

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

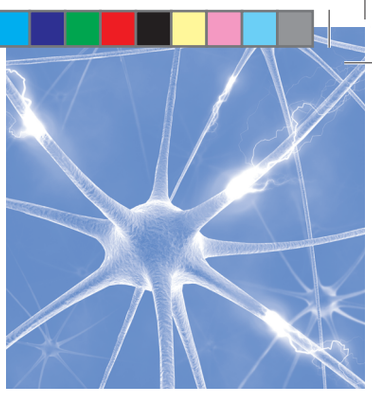
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», член Правления Российской ассоциации эндокринологов.
E-mail: endocrin@mtu-net.ru

Камынина Людмила Леонидовна – кандидат технических наук, кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
E-mail: petrology@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Inoue K., Maeda N., Kashine S. et al.* Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. – 2011. – Vol. 10. – P. 109.
2. *Reis J.P., Macera C.A., Araneta M.R. et al.* A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality// Obesity. – 2008. – Vol. 17(6). – P. 1232–1239.
3. *Forst T., Weber M.M., Pfützner A.* Cardiovascular benefits of GLP-1-based therapies in patients with diabetes mellitus type 2: effects on endothelial and vascular dysfunction beyond glycemic control // Exp. Diabetes Res. – 2012. – Vol. 2012. – P. 635472.
4. *Reaven G.M.* Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // Med. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 95(5). – P. 875–892.
5. *Lim U., Ernst T., Buchthal S.D. et al.* Asian women have greater abdominal and visceral adiposity than Caucasian women with similar bode mass index // Nutr. Diab. – 2011. – Vol. 1. – P. e6.
6. *Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D.* Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 165(3). – P. 659–669.
7. *Houben A.J., Eringa E.C., Jonk A.M. et al.* Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. – 2012. – Vol. 6(1). – P. 80–90.
8. *McGill J.B.* Liraglutide: effects beyond glycaemic control in diabetes treatment // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 2010. – Vol. 64(167). – P. 28–34.
9. *Cereda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Corral A.* Impact of obesity on total and cardiovascular morality – fat or fiction? // Nat. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 8(4). – P.233–237.
10. *Guasch-Ferre M., Bullo M., Martinez-Gonzalez M.A. et al.* Waist-to-Height Ratio and Cardiovascular Risk Factors in Elderly Individuals at High Cardiovascular Risk // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(8). – P. e43275.
11. *Schneider H.J., Glaesmer H., Klotsche J. et al.* Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92(2). – P. 589–594.
12. *Kuk J.L., Ardern C.I.* Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol. 57(11). – P. 2077–2084.
13. *Recio-Rodriguez J.I., Gomez-Marcos M.A., Patino-Alonso M.C. et al.* Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive // BMC Cardiovasc. Disord. – 2012. – Vol. 12. – P. 3.
14. *Древаль А.В., Мисникова И.В., Дзебиашвили Т.Г.* Окружность талии и индекс массы тела – предикторы развития сахарного диабета 2 типа // Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 27–31 мая 2012. – С. 107.
15. *Toss F., Wiklund P., Franks P.W. et al.* Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke // Int. J. Obes. (Lond.). – 2011. – Vol. 35(11). – P. 1427–1132.
16. *Canoy D.* Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol. 23(6). – P. 591–598.
17. *Ashwell M., Gunn P., Gibson S.* Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis // Obes. Rev. – 2012. – Vol. 13(3). – P. 275–286.
18. *van Dijk S.B., Takken T., Prinsen E.C., Wittink H.* Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // Neth. Heart J. – 2012. – Vol. 20(5). – P. 208–218.
19. *Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A. et al.* A better index of body adiposity // Obesity (Silver Spring). – 2012. – Vol. 19(5). – P. 1083–1089.
20. *Krakauer N.Y., Krakauer J.C.* A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(7). – P. e39504.
21. *Browning L.M., Hsieh S.D., Ashwell M.* A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0•5 could be a suitable global boundary value // Nutr. Res. Rev. – 2010. – Vol. 23(2). – P. 247–269.
22. *Staiano A.E., Reeder B.A., Elliott S. et al.* Body mass index versus waist circumference as predictors of mortality in Canadian adults // Int. J. Obes. (Lond.). – 2012. doi: 10.1038/ijo.2011.268.
23. *Winter Y., Rohrmann S., Linseisen J. et al.* Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks // Stroke. – 2008. – Vol. 39(12). – P. 3145–3151.
24. *Bodenant M., Kuulasmaa K., Wagner A. et al.* Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study // Stroke. – 2011. – Oct. – Vol. 42(10). – P. 2872–1877.
25. *Schulze M.B., Thorand B., Fritsche A. et al.* Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55(6). – P. 1660–1667.
26. *Freedman D.S., Thornton J., Pi-Sunyer F.X. et al.* The body adiposity index (hip circumference– height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference // Obesity (Silver Spring). – 2012. – Apr. 9. doi: 10.1038/oby.2012.81.

endocrinologia_1_1202.indd 44 05.12.2012 15:23:46



Современная интерпретация глюкозотолерантного теста (диагностический и прогностический подходы)

А.С. Аметов,
Л.Л. Камынина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Ключевые слова: пероральный глюкозо-толерантный тест, гликемия через 1 час после нагрузки глюкозой, ранние нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, диагностика диабета

В статье рассмотрены диагностический и прогностический подходы к интерпретации стандартного перорального глюкозотолерантного теста, предполагающий оценку уровня гликемии через 1 ч после нагрузки 75 г глюкозы. В клинических исследованиях установлены «отрезные значения» гликемии для промежуточной точки, превышение которых значительно увеличивает риск развития ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2.

Contemporary interpretation of the oral glucose tolerance test with 75g glucose (diagnostic and prognostic approaches)

A.S. Ametov, L.L. Kamynina

Russian medical academy of postgraduate education, Moscow

Key words: OGTT-75, 1-hour post-load plasma glucose level, diabetes mellitus, prediabetes, diagnostics of diabetes mellitus

This paper is devoted to the diagnostic and prognostic approach to the interpretation jf the OGTT-75 results with the additional assessment of the 1-hour post-load plasma glucose level. At the clinical trials the "cut-off" for "via point" had been proposed, and it was reported that the exceeding of that glucose level in the additional point critically increases the risk of prediabetes and type 2 diabetes.

endocrinologia_1_1202.indd 45 05.12.2012 15:23:46

Актуальным подходом к повышению эффективности управления сахарным диабетом типа 2 (СД2) является выявление пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и/или высокими факторами риска развития метаболических нарушений. К сожалению, к ним относятся многие лица, у которых до момента диагностики у них явного СД2 были выявлены ранние, незначительные на их взгляд, нарушения углеводного обмена. В результатом этой ситуации уровень гликированного гемоглобина HbA1c в момент клинической диагностики СД2 может превышать 9%, что требует включение инсулина в схему стартовой терапии СД2.

Не вызывает сомнения тот факт, что для своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо учитывать факторы риска развития СД2. Удобно использовать опросник FINDRISK, разработаный Финской диабетической ассоциацией (его русскоязычная версия приведена в Приложении к Алгоритмам оказания медицинской помощи больным СД). При выявлении умеренного и высокого риска развития СД2 необходимо провести оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ПГТТ-75), который с 1999 г. рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики нарушений углеводного обмена и предусматривает определение уровня гликемии венозной плазмы в двух точках – нулевой и через 2 ч после углеводной нагрузки [1].

Однако при использовании ПГТТ-75 в качестве диагностического теста, как свидетельствует реальный клинический опыт, возникает целый ряд проблемных ситуаций:

- игнорирование оценки риска СД2 в рутинной амбулаторной практике (в том числе по опроснику FINDRISK);
- отказ пациента от проведения ПГТТ-75 вследствие:
  - психологического игнорирования имеющейся проблемы, связанной с заболеванием, прежде его клинической манифестации;
  - риска, связанного с необходимостью смены работы в тех сферах, в которых СД2 является противопоказанием к ее выполнению (профессиональная деятельность, связанная с обеспечением безопасности людей – летчики, машинисты, водители-профессионалы);
  - страха потери VIP-страховки, оплачиваемой по месту работы (как правило, в системе ДМС), если по трудовому договору с работодателем пациентам с СД2 отказывается в такой помощи;
  - отсутствия требования о необходимости повторного проведения ПГТТ-75 среди пациентов с высоким риском развития СД2 (как правило, в момент установления клинического диагноза СД2 пациенты сообщают о единственном, проведенном 5–10 лет назад, исследовании). Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, взрослым без клинических проявлений СД в случае нормального результата ПГТТ-75 повторный тест проводится с интервалом 3 года;
- неправильная подготовка к проведению ПГТТ-75 и нарушение методики его проведения. Наиболее часто встречаемые ошибки:
  - выполнение теста на фоне ограничения углеводной нагрузки (вплоть до недельного голодания, сознательно предпринимаемого пациентами с целью улучшения результатов теста);
  - использование глюкометров для определения уровня гликемии;
  - определение уровня глюкозы венозной плазмы без использования специального стабилизатора NaF/NaЭДТА, что способствует занижению уровня гликемии вследствие спонтанного гликолиза, особенно при длительном хранении образца крови;
  - отсутствие пересчета на безводную глюкозу при использовании ее кристаллогидратов, что занижает углеводную нагрузку (75 г безводной глюкозы соответствует 82,5 г глюкозы моногидрата);
  - использование порошка, а не раствора глюкозы (в 250–300 мл воды);
  - игнорирование требования об отсутствии чрезмерной физической нагрузки в период, предшествующий проведению теста;
  - невыполнение требования о соблюдении физического покоя («сидеть, не ходить») в продолжение теста;
  - курение при проведении теста.
- отсутствие официнальных растворов глюкозы для проведения ПГТТ-75 (пример: сироп "Glucola for OGTT" (США), бутилированный в заводских условиях);
- проблема оценки данных об уровне гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки, если они были исследованы.

Проведение стандартного варианта ПГТТ-75 предусматривает исследование лишь 2 точек. Прежде всего это связано со скрининговым характером метода, что предопределяет максимальную простоту и минимальную стоимость исследования.

Между тем в СССР задолго до международной стандартизации тестов с углеводной нагрузкой было принято при проведении теста с 75 г глюкозы исследовать уровень гликемии в дополнительной промежуточной точке – через 1 ч после углеводной нагрузки. Строгих диагностических критериев ее оценки предусмотрено не было. С тех времен сохранилось понятие о «плоской гликемической кривой» у пациентов с хроническим панкреатитом. Этот вариант исследования углеводного обмена до наших дней сохранился у пациентов, проходящих обследование в эндокринологических отделениях по направлению военкомата. В этом же варианте предлагают проводить тест и коммерческие лаборатории, дополняя оценку гликемии исследованием уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина (ИРИ), и эндокринологи все чаще сталкиваются с необходимостью трактовать результаты, полученные при проведении расширенного теста.

Важно отметить, что при проведении расширенного ПГТТ-75 выявляется группа пациентов, имеющих нормальных уровень HbA1c, нормальные показатели гликемии в стандартных точках и гипергликемию, превышающую 11,0 ммоль/л, в дополнительной промежуточной точке через 1 ч. Нет однозначного решения, как классифицировать изменения углеводного ответа у пациентов

endocrinologia_1_1202.indd 46 05.12.2012 15:23:46

этой группы, формально здоровых с точки зрения оценки параметров стандартного ПГТТ-75. Остается открытым вопрос: «Как рассматривать изолированную гипергликемию в промежуточной точке ПГТТ-75: как выявленную в случайной точке гипергликемию, свидетельствующую о диагнозе СД2, или как проявление стрессорной гипергликемии, учитывая "стрессорный" характер углеводной нагрузки?» Независимо от того, каков ответ – эта группа пациентов, несомненно, имеет повышенную вероятность трансформации изолированной гипергликемии, обнаруженной в промежуточной точке ПГТТ-75, в диагностированные нарушения углеводного обмена. Таким образом, выявление высокой гипергликемии в промежуточной точке необходимо рассматривать как дополнительный фактор риска развития СД2 или ранних нарушений углеводного обмена в ближайшие несколько лет. На пациентов этой группы должно быть направлено пристальное внимание эндокринолога.

Таблица 1. Трансформация в продолжение 3 мес «нормального» результата ПГТТ-75 в нарушенную толерантность к глюкозе у пациентки Б., 45 лет, с изолированной гипергликемией, выявленной через 1 ч после углеводной нагрузки

Показатель, единица измерения	Исходно	Через 3 мес монодиетотерапии
Гликемия венозной плазмы, ммоль/л Точка «0» Точка «через 1 ч» Точка «через 2 ч»	 4,6 12,1 6,8	 4,6 13,1 9,9
Диагноз (согласно классической интерпретации ПГТТ-75)	Норма	Нарушенная толерантность к глюкозе
ИРИ (норма 1,9–23,0 мкЕд/мл): Точка «0» Точка «через 2 ч»	 3,12 42,16	 2,41 46,0
HOMA-IR (норма <2,77): Точка «0» Точка «через 2 ч»	 0,6 12,7	 0,4 20,2
HOMA-β: Точка «0» Точка «через 2 ч»	 56,7 255,5	 47,6 204,4
HbA1c, %	5,1	5,4
ИМТ, кг/м^2	24,0	22,3
Окружность талии, см	79	76

Представляем собственное клиническое наблюдение (табл. 1) трансформации изолированной гипергликемии через 1 ч в нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) у пациентки Б., 45 лет, с умеренным риском развития СД2 (12 баллов по опроснику FINRISK). ПГТТ-75 был проведен по просьбе пациентки в связи с выявлением при самоконтроле гликемии уровня ППГ 8,0–9,0 ммоль/л, сочетающимся с нормогликемией натощак (4,0–5,0 ммоль/л). Обращает внимание соответствие показателей HbA1c нормальному диапазону как в «отсутствие диагноза», так и при впервые установленном диагнозе «НТГ».

Промежуточная точка ПГТТ-75 привлекла внимание исследователей, занимающихся проблемой своевременной диагностики ранних нарушений углеводного обмена и выявлением групп пациентов, у которых НТГ, нарушение

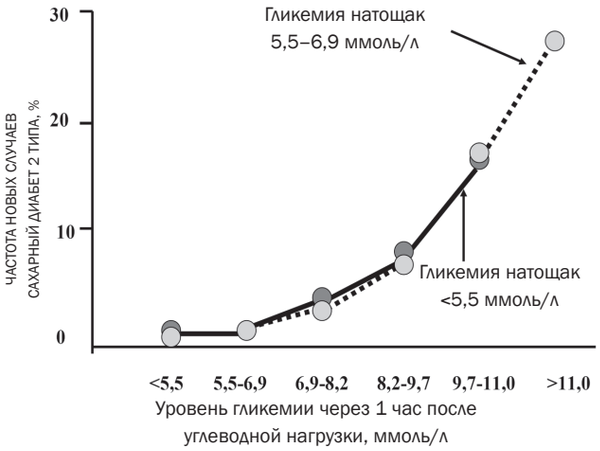


Рис.1. Частота трансформации ранних нарушений углеводного обмена при СД2 в продолжение 7–8 лет, согласно результатам исследований SAHS и Botnia Study, в зависимости от наличия (пунктирная линия) или отсутствия (непрерывная линия) нарушения гликемии натощак. Адаптировано согласно M.A. Abdul-Ghani и соавт. [4].

гликемии натощак или СД2 потенциально будут выявлены в ближайшем будущем. Важно, что на основании результатов исследований, оценивших степень выраженности метаболических нарушений в зависимости от уровня гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки, было предложено «отрезное» значение 8,5 ммоль/л, превышение которого обусловливает увеличенный риск метаболических нарушений.

В клинических исследованиях SAHS (San Antonio Heart Study) и Botnia Study [2, 3] приняли участие пациенты с диагнозом «предиабет», соответственно – 1562 и 2395 чел. Статистический анализ данных продемонстрировал, что определение гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки в ходе стандартного ПГТТ-75 чрезвычайно важно для прогнозирования скорости трансформации предиабета в СД2. У пациентов, уровень гликемии которых в промежуточной точке превышал 8,5 ммоль/л через 1 ч после приема 75 г глюкозы, риск развития СД2 возрастал в 25 раз при наличии факторов риска и в 4 раза при их отсутствии. Данные исследования постулировали уровень гликемии, превышение которого статистически значимо увеличивает риск прогрессирования метаболических нарушений. При оценке вклада гликемии натощак и постпрандиальной гликемии через 1 ч выявлено превалирующее влияние последней на скорость трансформации НТГ в СД2, независимо от того, сочеталось ли НТГ с нарушением гликемии натощак (НГН) или нет. В отсутствие НГН у пациентов, включенных в рассматриваемые исследования, максимальный уровень гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки не превышал 10,0 ммоль/л (рис.1).

Особую актуальность определение гликемии в промежуточной точке приобрело после раскрытия данных многоцентрового слепого рандомизированного исследования HAPO Study (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome – Исследование гипергликемии

endocrinologia_1_1202.indd 47
05.12.2012 15:23:46

Таблица 2. Диагностические критерии гестационного сахарного диабета по результатам ПГТТ-75 (HAPO Study)

Гликемия (плазма венозной крови), ммоль/л			Диагноз
натощак	через 1 ч	через 2 ч	
>5,1, но <7,0	>10,0	>8,5	Гестационный сахарный диабет

и неблагоприятных исходов беременности), проведенного в 2001–2007 гг. и оценившем исходы 23 316 беременностей с точки зрения развития осложнений у матери и плода [5]. Статистическая обработка данных позволила сделать вывод, в соответствии с которым риск осложнений у матери и плода возрастает при превышении пороговых значений уровня гликемии (табл. 2). Данные значения в 2008 г. были предложены Международной ассоциативной группой изучения диабета и беременности IADPSG в качестве диагностических для гестационного сахарного диабета (ГСД) [6]. В 2010–2011 гг. данные критерии диагностики ГСД были приняты во многих странах, в том числе в США, Израиле, Германии, Японии, рассматривается их принятие и в России (Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [7]). Согласно исследованию HAPO Study, предложены более жесткие требования к постановке диагноза ГСД, что в несколько раз повышает его выявляемость.

В продолжение последних нескольких лет опубликованы результаты серии исследований, оценивших метаболический профиль «нормогликемических» пациентов, имеющих уровень гликемии в промежуточной (через 1 ч) точке ПГТТ-75, превышающий 8,5 ммоль/л. Продемонстрировано, что пациенты данной группы имели более высокий риск развития мультифокального атеросклероза, в том числе сонных артерий (достоверно значимое увеличение толщины *intimae media*) в сравнении с пациентами, уровень гликемии у которых не достигал 8,5 ммоль/л [8]. Отмечают повышенные уровни чувствительного С-реактивного белка [9], ферментов печени – АЛТ, АСТ, ГГТ [10], больший риск развития хронической болезни почек [11]. M.A. Marini и соавт., учитывая высокую частоту встречаемости метаболических нарушений у пациентов с изолированной гипергликемией через 1 ч при проведении ПГТТ-75, предлагают выделять у пациентов данной группы особый вариант ранних нарушений углеводного обмена наряду с НТГ и НГН [12].

ВЫВОДЫ

- Исследование уровня гликемии в промежуточной точке ПГТТ-75 (через 1 ч после углеводной нагрузки) является спорным лишь с точки зрения скринингового характера теста.
- Изолированная гипергликемия, выявленная в промежуточной точке ПГТТ-75, позволяет выявить группу пациентов с повышенным риском развития ранних нарушений углеводного обмена и их трансформации в СД2.
- Клинические исследования, включившие пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, позволили определить «отрезные» значения уровня гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки, при превышении которых риск трансформации в СД2 статистически значимо увеличивается.
- Исследование промежуточной точки необходимо в случае диагностики ГДС с целью минимизации осложнений у матери и плода.
- Получены убедительные данные об ассоциации гипергликемии, диагностированной в промежуточной точке, с мультифокальным атеросклерозом, утолщением *intimae media* сонных артерий, нарушением функции печени, почек.
- Предлагается рассматривать изолированную гипергликемию, выявленную через 1 ч после нагрузки при проведении ПГТТ-75, в качестве 3-го варианта ранних нарушений углеводного обмена (наряду с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушением гликемии натощак).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», член Правления Российской ассоциации эндокринологов.
E-mail: endocrin@mtu-net.ru

Камынина Людмила Леонидовна – кандидат технических наук, кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования».
E-mail: petrology@yandex.ru

endocrinologia_1_1202.indd 48 05.12.2012 15:23:46

ЛИТЕРАТУРА

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications . Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS/1999.02
2. *Abdul-Ghani M.A., Lyssenko V., Tuomi T. et al.* Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32(2). – P. 281–286.
3. *Abdul-Ghani M.A., Abdul-Ghani T., Stern M.P. et al.* Two-step approach for the prediction of future type 2 diabetes risk // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34(9). – P. 2108–2112.
4. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. The HAPO Study Cooperative Research Group // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1991–2002.
5. *Abdul-Ghani M.A., Stern M.P., Lyssenko V. et al.* Minimal contribution of fasting hyperglycemia to the incidence of type 2 diabetes in subjects with normal 2-h plasma glucose // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(3). – P. 557–561.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 335. – P. 676–682.
7. *Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т.* Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 6–12.
8. *Succurro E., Marini M.A., Arturi F. et al.* Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 207(1). – P. 245–249.
9. *Wu X., Chen H., Wang Y., Li H.* The relationship between coronary risk factors and elevated one hour post-load plasma glucose levels in patients with established coronary heart disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2012 doi: 10.1111 / j.1365-2265.2012.04362.x.
10. *Succurro E., Arturi F., Grembiale A. et al.* One-hour post-load plasma glucose levels are associated with elevated liver enzymes // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 21(9). – P. 713–718.
11. *Succurro E., Arturi F., Lugara M. et al.* One-hour postload plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5(11). – P. 1922–1927.
12. *Marini M.A., Succurro E., Frontoni S. et al.* Insulin sensitivity, β-cell function, and incretin effect in individuals with elevated 1-hour postload plasma glucose levels // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35(4). – P. 868–872.

endocrinologia_1_1202.indd 49
05.12.2012 15:23:47

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Поэтапное управление сахарным диабетом 2 типа

(Глава 26 из книги А.С. Аметова «Сахарный диабет 2-го типа»)

Р.С. Маззе, Э. Строк, Г.Д. Симонсон, Р.М. Бергеншталь, А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Е.В. Бова, С.В. Бутаева, Е.С. Славицкая, Е.П. Фирсова, Н.А. Черникова, Е.В. Иванова

В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может до минимума свести или предотвратить многие из связанных с ним осложнений.

Важнейшими компонентами оказания помощи больным сахарным диабетом (СД) являются разработка и внедрение системы обучения больных самоконтролю и управлению этим заболеванием. Причем при любом типе диабета пациент вовлекается в программу лечения на регулярной, ежедневной основе, а долгосрочное управление диабетом включает в себя внимательное отношение к питанию, расходу энергии и медикаментозному лечению. Говоря об эффективном управлении СД, в настоящее время можно привести убедительные прямые доказательства, свидетельствующие о том, что улучшение гликемического контроля при СД может значительно уменьшить риск развития осложнений.

Результаты 10-летнего исследования DCCT (Контроль за диабетом и его осложнениями) показали значительно более быстрое снижение уровня HbAlc у больных СД 1 типа, когда они получали интенсивную инсулинотерапию, по сравнению с традиционной инсулинотерапией. Снижение уровня HbAlc поддерживалось в течение всего периода исследования и четко коррелировало со снижением, в среднем на 50%, риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии. Результаты, полученные в рамках исследования DCCT, стали хорошим стимулом применения аналогичного подхода по отношению к больным СД 2 типа.

В исследовании UKPDS, проведенном на пациентах с впервые выявленным СД 2 типа, помимо значительного снижения микрососудистых осложнений у больных, получавших интенсивную терапию, было показано, что со временем отмечается ухудшение метаболического и гликемического контроля, тем самым подтверждается природа прогрессирования СД 2 типа. Необходимо обратить внимание, что в исследовании UKPDS интенсивная инсулинотерапия применялась в основном для снижения уровня глюкозы до 6 ммоль/л, после ночного голодания (натощак).

В противоположность этому в исследовании Kumamoto были поставлены более широкие цели, которые включали и снижение уровня глюкозы натощак (<7,8 ммоль/л), и снижение двухчасового постпрандиального уровня глюкозы (<11,0 ммоль/л), а также оценивались значения амплитуды гликемической экскурсии и индекса колебаний глюкозы. В связи с чем было сделано заключение, что гликированный гемоглобин отражает не только уровень глюкозы натощак, но и является интегральным суммарным показателем степени изменений суточного профиля уровней глюкозы в циркуляции крови.

Известно, что подъемы и спады уровня глюкозы в крови происходят у каждого больного с того момента, как у него начинается развитие диабета. Однако в течение длительного времени интерес врачей был в основном сосредоточен на показателях гликемии натощак и определении гликозилированного гемоглобина. Только сейчас мы начинаем понимать, что HbAlc эффективно показывает лишь средние значения колебаний глюкозы и поэтому не обеспечивает полной картины, происходящей в течение суток в организме больного СД. Возможно, уже наступило время, когда следует пересмотреть некоторые эффекты, связанные с наиболее острыми колебаниями глюкозы в крови, а также определить роль острой и хронической гипергликемии в развитии осложнений СД.

В связи с вышеизложенным становится очевидной необходимость разработки принципиально новых подходов к оказанию помощи больным СД. Не вызывает сомнения факт, что изучение международного опыта с целью разработки собственных национальных программ оказания помощи больным сахарным диабетом является как никогда актуальной задачей.

Данная глава является разделом руководства, разработанного коллективом ученых с мировым именем – профессор Роджер Маззе, профессор Элли Строк, профессор Грегг Симонсон и профессор Ричард Бергеншталь, работающих в Международном центре диабета в г. Миннеаполисе (штат Миннесота, США), и внедренного в практику здравоохранения США, Индии, Китая, Бразилии, Мексики, Японии, Германии, Франции, Кореи, Пакистана, Польши и других стран.

Следует подчеркнуть, что руководство «Поэтапное управление сахарным диабетом» существенно переработано группой отечественных ученых и специалистов с учетом национальных стандартов и рекомендаций, изданных в нашей стране (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007, 2009). В то же время был полностью сохранен главный принцип этого проекта – **интенсификация диагностическихи терапевтических подходов с учетом современных знаний о патофизиологии данного заболевания и современных возможностей управления сахарным диабетом.**

Важно отметить, что кроме сотрудников нашей кафедры в работе над отечественным вариантом алгоритмов управления приняли участие ведущие специалисты-эндокринологи нашей страны, имеющие огромный опыт практической работы с пациентами, страдающими СД. Мы далеки от мысли, что это окончательный вариант, но считали, что он может послужить основой для серьезной дискуссии на эту тему с привлечением специалистов в области диабета из многих регионов нашей страны, для того чтобы стандарты и алгоритмы имели характер национального руководства к действию.

Считаю важным поблагодарить компанию – спонсора данного проекта сотрудничества российских и американских ученых – Лайфскэн («Джонсон и Джонсон»).

А.С. Аметов

endocrinologia_1_1202.indd 50 05.12.2012 15:23:47

26.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Большинство пациентов с СД 2 типа первый контакт имеют с врачом первичного звена (эндокринологом или терапевтом). В большинстве случаев у врачей отсутствует систематический единый подход к скринингу, диагностике и лечению СД 2 типа и осложнений. Разнообразие мнений и подходов приводит к отсутствию доказательных данных, демонстрирующих, что контроль метаболических параметров и интенсивная стратегия терапии помогают предотвратить или замедлить кратко- и долгосрочные осложнения СД 2 типа. Одновременно с расширением взгляда на диабет через призму метаболических нарушений проблема непостоянства в терапевтических подходах стала еще более актуальной. Поэтому врачи первичного звена нуждаются в четких клинических рекомендациях и алгоритмах, которые можно будет легко внедрить в клиническую практику, проверить и оценить клиническую, а также экономическую эффективность их применения.

Существуют различные рекомендации и алгоритмы, но зачастую они работают недостаточно эффективно, так как не хватает инструментов для их внедрения, особенно среди врачей первичного звена, которые наблюдают за пациентами и могли бы использовать и оценивать действенность существующих клинических рекомендаций. Идея разработки программы поэтапного управления диабетом родилась именно из потребности в обеспечении врачей систематическим подходом к терапии СД, включающей использование методологии, легко внедряемой среди врачей первичного звена. Инструментом внедрения алгоритма явилась система обратной связи врача с пациентом и мониторинга решений врача, а именно сбор информации от пациента по результатам самоконтроля и анализа дневников питания (в зависимости от конкретного пациента и терапевтических режимов — возраста, обученности, дисциплинированности и мотивированности — назначались визиты, телефонные звонки или переписка через Интернет), а также сбор информации о мониторинге осложнений и контроле суррогатных показателей углеводного обмена, липидного обмена и артериального давления, проводимых врачом.

Результаты HbA1c, липидного спектра, АД оценивались на предмет эффективности относительно достижения целевых уровней. Ключевые рекомендации по управлению СД 2 типа представлены в виде отдельных алгоритмов, схематично представленных и включающих стандартное содержание:

- опции терапии;
- критерии инициации терапии;
- критерии изменения терапии;
- ключевые точки отчета для принятия клинического решения;
- метаболические цели, включая обоснованные временные рамки их достижения;
- рекомендуемое наблюдение.

В изложенном ниже алгоритме (рис. 26.1) при выборе той или иной терапии исходно врач ориентируется и на показатели гликемии (натощак или выборочно), и на гликированный гемоглобин и определяет стратегию лечения, учитывая сахароснижающие возможности тех или иных средств и исходный контроль гликемии. Так, например, этап монотерапии пероральным сахароснижающим средством предлагается пациенту при уровне HbA1c 7–8,9%, так как сахароснижающий потенциал приблизительно схож у всех пероральных сахароснижающих средств и равен в среднем 1–2%. В то же время, назначая комбинацию ПСП, можно достигнуть снижения HbA1c на 2–4%, поэтому этап комбинированной терапии ПСП оправдан для пациентов с исходными значениями HbA1c 9–11%. Назначение инсулина в том или ином режиме рекомендовано пациенту, если исходный HbA1c превышает 11%, так как только корректная инсулинотерапия имеет неограниченный сахароснижающий потенциал и позволит достичь целевых значений контроля гликемии при столь высоких исходных показателях.

Необходимо отметить, что данный алгоритм является двусторонним и переход от стадии к стадии может происходить в любую сторону. Отправной точкой интенсификации терапии согласно алгоритму служит недостижение целевых показателей гликированного гемоглобина ниже 7%, препрандиальной гликемии 3,9–6,7 ммоль/л и постпрандиальной гликемии менее 8,9 ммоль/л в течение 3 мес. А снижение показателей гликемии на 0,8–1,7 ммоль/л и/или HbA1c на 0,5–1% в течение месяца следует считать значимым улучшением.

В отличие от алгоритмов, где на первом этапе наряду с мероприятиями по модификации образа жизни всем показано назначение метформина (например, в Консенсусе ADA/EASD), в алгоритме поэтапного управления инициирующими мероприятиями являются диетотерапия и физическая активность, т.е. мероприятия, направленные на изменение образа жизни. Следует отметить, что данные рекомендации описаны для пациентов с диагностированным СД 2 типа и HbA1c <7%, и в качестве обоснования можно представить данные множества исследований, показывающих, что максимальное снижение глюкозы в крови при помощи диетотерапии составляет 5,6 ммоль/л, в среднем – 2,8 ммоль/л, или 1–1,5% HbA1c. Иными словами, данные рекомендации могут быть приемлемы для пациентов с недавно развившимся СД 2 типа, у которых основным патогенетическим дефектом, вероятнее, является умеренная инсулинорезистентность. Схожие рекомендации имеются в Канадских алгоритмах по управлению СД 2008 г. [9], где в течение 2–3 мес до инициации медикаментозной терапии возможно назначение только диеты в сочетании с физической активностью, при этом следует отметить, что возможным предельным уровнем HbA1c для такого назначения является HbA1c <9%, при более высоких цифрах согласно Канадскому алгоритму показана комбинация двух ПСП.

endocrinologia_1_1202.indd 51 05.12.2012 15:23:47

В Российских рекомендациях 2009 г. на первом этапе терапии СД 2 типа рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни наряду с одновременным назначением метформина. Данная рекомендация также обоснована данными многочисленных исследований, демонстрирующих неэффективность диетотерапии в отсутствие медикаментозного лечения для большинства пациентов. Первичной целью диетотерапии согласно SDM является достижение гликемических целей, и хотя потеря 2,5–5 кг при умеренном повышении гликемии может быть достаточной для восстановления показателей, близких к нормогликемии, – снижение массы тела является вторичной целью. Среди пациентов, у которых преобладает инсулинодефицит уменьшение веса может не привести к улучшению показателей гликемии. На втором этапе терапии или если показатели гликемического контроля составляют: 7% ≤HbA1c <8,9%, гликемия натощак 8,3–11,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 11,1–16,7 ммоль/л, – необходимо инициировать медикаментозную терапию, и как и в обновлении рекомендаций ADA/EASD от 2012 г по коррекции гипергликемии при СД 2 типа, SDM, в качестве первой линии рассматривает метформин. Данная рекомендация к использованию метформина в качестве инициирующего препарата определяется сахароснижающим потенциалом, относительно низкой стоимостью, относительно мягким профилем побочных эффектов, и продемонстрированными преимуществами среди пациентов с избытком массы тела [8].

На третьем этапе терапии или если показатели гликемического контроля составляют: 9% ≤HbA1c <11%, гликемия натощак 11,2–16,7 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 16,8–19,4 ммоль/л, – алгоритм предлагает дифференцированный подход добавления второго препарата к метформину. Выбор препарата на этапе комбинации двух сахароснижающих средств определяется преобладанием инсулинорезистентности, относительного инсулинодефицита либо наличием инкретинового дефекта. Другими словами, больным с избыточной массой тела или ожирением, избыточной продукцией глюкозы печенью рекомендованы сенситайзеры (метформин или тиазолидиндион), пациентам с нормальной массой тела могут быть назначены ингибиторы ДПП-4, препараты сульфонилмочевины, глиниды или ингибиторы альфа-глюкозидаз, а пациентам с избыточной массой тела можно рекомендовать агонисты ГПП-1. Предпочтение тому или иному препарату отдается исходя из показаний (механизма действия), плейотропных эффектов, побочных реакций, стоимости с учетом противопоказаний, в первую очередь перед назначением того или иного средства необходимо проверить функцию печени и почек.

При недостижении целей гликемического контроля на фоне терапии двумя сахароснижающими средствами в клинически эффективных дозах через 3 мес SDM рекомендует добавить третий препарат из перечисленных групп (производные сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4, аналоги ГПП-1, тиазолидиндион) либо базальный инсулин. Все препараты рекомендовано титровать до клинически эффективных доз.

На четвертом этапе терапии либо если показатели гликемического контроля пациента на визите составляют: HbA1c >11%, гликемия натощак >16,7 ммоль/л, постпрандиальная гликемия >19,4 ммоль/л, – целесообразно инициировать интенсифицированную инсулинотерапию. При инициации интенсифицированной инсулинотерапии предыдущую терапию некоторыми пероральными средствами целесообразно оставить (исключение – сочетание прандиального инсулина и секретагогов), при назначении смешанного инсулина возможна комбинация с сенситайзерами.

При выборе того или иного сахароснижающего агента рекомендуется также учитывать следующие факторы.

1. Оценить противопоказания, предосторожности при приеме того или иного сахароснижающего средства, а также учесть ограничения регуляторных органов, собственные в каждой стране, где внедряется данная программа поэтапного управления. Например,

- Метформин является единственным препаратом, который одобрен FDA (Федеральное агентство по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, США) к применению у лиц моложе 18 лет для терапии СД 2 типа.
- Поскольку все пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) метаболизируются и/или выводятся через печень, их применение не рекомендовано при тяжелых нарушениях печеночной функции. При назначении тиазолидиндионов и вилдаглиптина целесообразно перед инициацией и во время терапии мониторировать показатели трансаминаз.
- Поскольку некоторые ПССП выводятся через почки, еще одним мониторируемым показателем является содержание креатинина в сыворотке крови, и при наличии заболевания почек в анамнезе и уровне сывороточного креатинина >2,0 мг/дл, или 180 ммоль/л, могут быть назначены препараты из групп тиазолидиндионов и глинидов. При уровне креатинина между 120–180 ммоль/л все имеющиеся в распоряжении врача ПССП, за исключением метформина, могут быть назначены. При уровне креатинина менее 120 ммоль/л возможно назначение метформина.
- Необходимо помнить о том, что некоторые пациенты имеют аллергию к сульфонамидам (в том числе к производным сульфонилмочевины).
- Пациентов, которым предполагается назначение метформина или акарбозы, необходимо предупредить о возможных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта

2. Необходимо определить, достаточно ли монотерапии ПСП или необходимо назначение комбинации. Как было изложено выше, выбор моно- либо комбинированной терапии определяется исходным уровнем HbA1c, а также показателями ГПН и ППГ и сахароснижающей мощностью препаратов.

3. Обсудить, преобладает ли дефект инсулинорезистентности либо инсулинодефицита. Если на момент

endocrinologia_1_1202.indd 52 05.12.2012 15:23:47

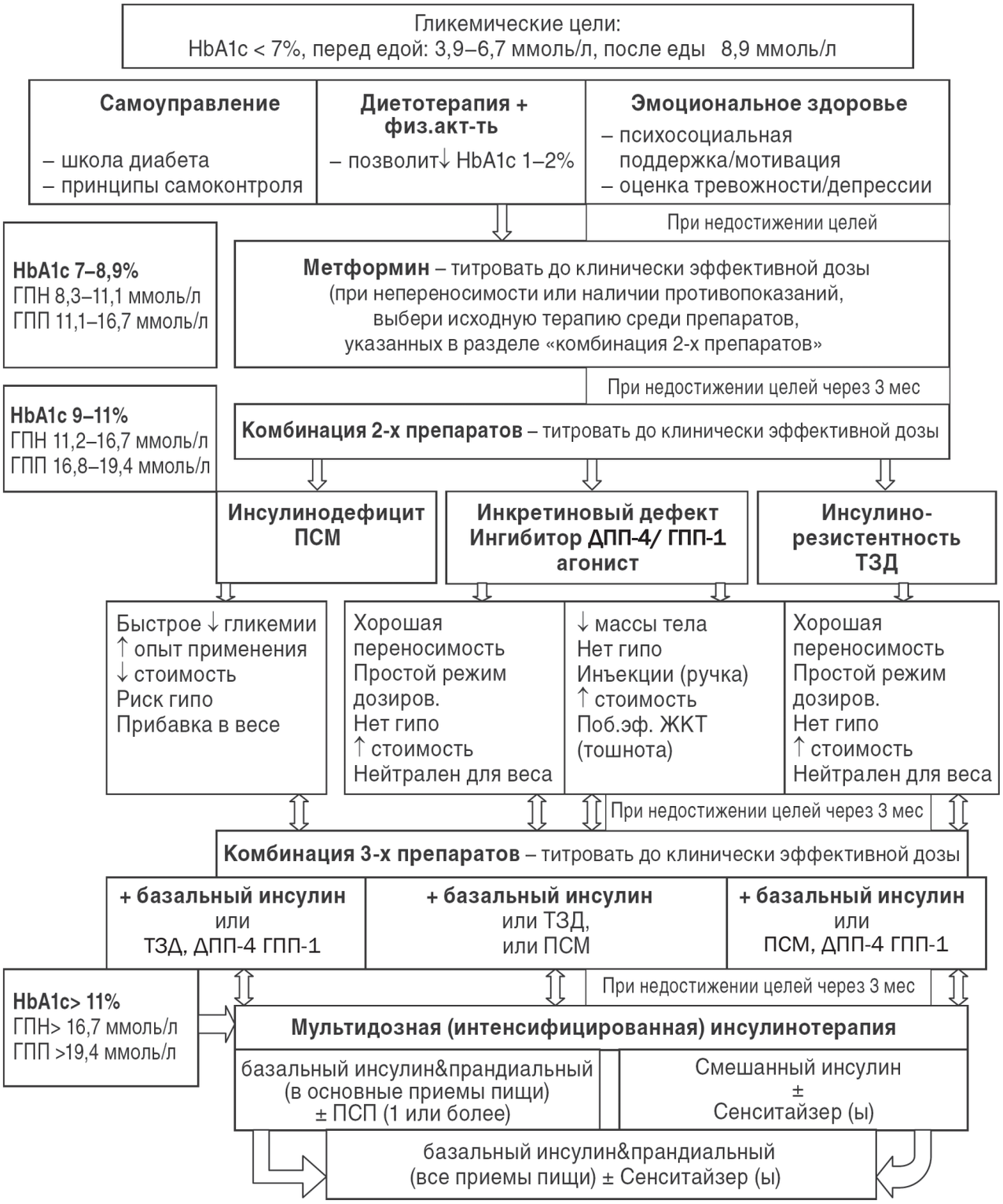


Рис. 26.1. Алгоритм назначения сахароснижающей терапии на момент первого визита к врачу, а также при последующем ведении пациента

endocrinologia_1_1202.indd 53 05.12.2012 15:23:47

постановки диагноза имеется избыток массы тела или ожирение, следует отдать предпочтение препаратам, воздействующим на инсулинорезистентность, – метформину и тиазолидиндионам (ТЗД).

Обе группы препаратов являются инсулиновыми сенситайзерами, при этом метформин предпочтительно подавляет выброс глюкозы печенью, воздействуя в первую очередь на показатели гликемии натощак, в то время как ТЗД воздействуют на инсулинорезистентность преимущественно на уровне периферических тканей (мышечная, жировая, а также печень), добиваясь менее быстрого, но более стойкого, чем препараты сульфонилмочевины и метформин, контроля гликемии. Учитывая, что оба класса препаратов (ТЗД и бигуаниды) не стимулируют секрецию инсулина, риск гипогликемии остается низким. Препараты, стимулирующие секрецию инсулина, следует рекомендовать пациентам, не имеющим избытка массы или ожирения, вероятнее, имеющим относительный инсулинодефицит (речь не идет о глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина и терапии инкретинами).

Мониторинг, наблюдение и обратная связь с пациентом, согласно данному алгоритму, индивидуализированы. Всем пациентам с впервые назначенной терапией рекомендуется мониторировать глюкозу 4 раза в день в течение первой недели, желательно в различные временные точки, для получения более полной картины гликемического профиля. К концу первой недели врач должен получить информацию из дневника питания и показатели самоконтроля и проанализировать наличие гипогликемических эпизодов для принятия вопроса о титрации и режиме терапии. Если средний показатель глюкозы в крови снизился более чем на 10% от исходной средней гликемии, следует продолжить терапию в той же дозе и назначить следующий визит через 2 нед.

Необходимо отметить, что в данной программе фокус управления диабетом распространился, помимо контроля гликемии, на достижение и удержание целевых показателей липидов и артериального давления. Следует также подчеркнуть, что алгоритм поэтапного управления диабетом не поддерживает тактику наблюдения и ожидания клинической манифестации рисков, которые несут дислипидемия и артериальная гипертензия, так как явные симптомы этих метаболических нарушений ассоциированы с возрастом и слишком медленно и отсроченно распознаются. Кроме того, маловероятно, что при наличии одного изменения отсутствуют другие, поэтому существуют рекомендации скринировать пациента при обнаружении одного метаболического нарушения (гипергликемия, АГ, дислипидемия) на предмет наличия других. Так, риск гипертензии или дислипидемии при сопутствующем СД 2 типа достигает 80%. Касательно конкретных рекомендаций по выбору фармакотерапии при артериальной гипертензии и дислипидемии. Далее в данной главе представлены алгоритмы принятия решений в отношении сахароснижающей терапии и достижения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

26.2. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

26.2.1. Мониторинг. Использование глюкометра и дневника

Самоконтроль уровня глюкозы в крови 2–4 раза в день (например, перед приемами пищи, через 2 ч после начала приема пищи, перед сном). Частота определения может быть изменена в зависимости от финансовых возможностей и технических навыков пациента, состояния гликемического контроля, наличия глюкометров; пациенты, пользующиеся инсулином, должны по мере необходимости определять содержание глюкозы в крови в 3 ч ночи.

Система постоянного мониторирования глюкозы (CGMS). Возможно дополнительное назначение непрерывного мониторинга гликемии для лучшего выявления ее изменений.

26.2.2. Наблюдение

Ежемесячно. Посещение врача в период коррекции терапии (иногда требуется еженедельный контакт по телефону).

Один раз в 3 мес. Гипогликемия; лекарственная терапия; масса тела/ИМТ; диетотерапия и физическая активность; АД; данные самоконтроля гликемии (загрузка данных из глюкометра); HbA1c; осмотр глаз и стоп; обучение управлению диабетом и правильному питанию; помощь в отказе от курения; назначение аспирина; планирование беременности – для женщин репродуктивного возраста; диагностика депрессии.

В момент установления диагноза, а затем ежегодно. Помимо мероприятий, выполняемых один раз в 3 мес, необходимо добавить следующее: сбор анамнеза и полный осмотр пациента; определение липидного профиля натощак; тест на альбуминурию; осмотр глаз с расширенными зрачками; осмотр полости рта; неврологическое обследование; полное обследование стоп (пульсация, состояние нервов, осмотр); направление на обучение управлению диабетом и правильному питанию.

Наблюдение за осложнениями. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, сетчатки, нервной системы, стоп, полости рта и кожи.

Корреляция уровней HbA1c и данных самоконтроля уровня глюкозы в крови.

Если уровень HbA1c*, то средняя гликемия:

7% ~ 8,3 ммоль/л;
8% ~ 10,0 ммоль/л;
9% ~ 11,7 ммоль/л;
10% ~ 13,6 ммоль/л;
11% ~ 15,6 ммоль/л;
12% ~ 17,2 ммоль/л;
13% ~ 19,2 ммоль/л;
14% ~ 21,1 ммоль/л.

* При верхней границе нормального диапазона для HbA1c – 6%.

endocrinologia_1_1202.indd 54 05.12.2012 15:23:48

26.3. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

На момент визита пациента		Снижение уровня HbA1c
HbA1c < 7% ГПН (содержание глюкозы в плазме натощак) >3,9, <6,7 ммоль/л ВГМ (выборочная гликемия) <8,9 ммоль/л	Этап диетотерапии и физической нагрузки (ДФН)	1–2%
HbA1c 7–8,9% ГПН 8,3–11,1ммоль/л ВГМ 11,1–16,7 ммоль/л	Этап монотерапии метформином + ДФН	1–2%
HbA1c 9–11% ГПН 11,1–16,7 ммоль/л ВГМ 16,7–19,4 ммоль/л	Этап комбинированной терапии двумя пероральными препаратами + ДФН	2–4%
	Инсулинорезистентность: тиазолидиндион Относительный инсулинодефицит: препарат сульфонилмочевины, натеглинид, репаглинид или ингибитор альфа-глюкозидаз Инкретиновый дефект: ингибитор ДПП-4, аналог ГПП-1	
Нет эффекта через 3 мес (нет снижения HbA1c)	Комбинированная терапия тремя сахароснижающими средствами: добавление препарата с комплементарным механизмом действия из групп: производные сульфонилмочевины, тиазолидиндион, ингибиторы ДПП-4 или агонисты ГПП-1 либо добавление к комбинации из двух препаратов базального инсулина	
HbA1c >11% ГПН >16,7ммоль/л ВГМ >19,4ммоль/л	Этап интенсифицированной инсулинотерапии (инсулин + ДФН ± пероральные средства) Базальный / болюсный инсулин УКИ — УКИ — УКИ — ИДД ± пероральное(ые) средство(а) либо смешанный инсулин УКИ/N–0–УКИ/N–0 ± сенситайзер(ы)	Неограниченное

Комментарии

1. Данный алгоритм двусторонний; переход от стадии к стадии может происходить в любую сторону.
2. Возможно сочетанное назначение сенситайзеров инсулина (метформин и/или тиазолидиндион) и его препаратов.
3. Снижение показателей гликемии на 0,8–1,7 ммоль/л и/или HbA1c на 0,5–1% в течение месяца считается значимым улучшением.
4. Пациентов следует направлять на обучение управлению диабетом и правильному питанию в момент установления диагноза, а затем каждый год.
Инсулины.
УКИ – ультракороткий инсулин (глулизин, лизпро, аспарт).
ИДД – инсулин длительного действия (гларгин, детемир).
N – инсулин NPH или NPH-подобный инсулин.
0 – ничего.
Схема приема / введения:
утром – днем – вечером – перед сном.

endocrinologia_1_1202.indd 55 05.12.2012 15:23:48

26.3.1. Диабет 2 типа: диета и физическая активность / начало

На момент установления диагноза: в качестве монотерапии либо в комбинации с метформином, комбинацией из двух, трех средств или инсулинотерапией

Начать лечение

Обследование:
HbA1c, самоконтроль уровня глюкозы в крови, липидный профиль, альбуминурия
Диетологический анамнез или дневник питания за 3 дня (основные и промежуточные приемы пищи с указанием времени и размеров порций)
Оценка адекватности питания
Рост / вес / ИМТ
Целевая масса тела / нарушения пищевого поведения
Физическая готовность организма
(сила, гибкость, выносливость)
Время, продолжительность и вид физической активности
Цели:
Показатели гликемии и HbA1c в целевом диапазоне
ЛНП < 2,5 ммоль/л (<1,8 ммоль/л) при очень высоком риске
триглицериды <1,7 ммоль/л
АД < 130/80 мм рт.ст.
Соотношение альбумин/креатинин мочи <3,4 мг/ммоль
ИМТ <25 кг/м^2
Регулярная физическая активность

Диетологические рекомендации:
Общее содержание жира — 30% от общего калоража или меньше при наличии ожирения и повышенном уровне ЛНП
Насыщенные жиры <10% от общего калоража; <7% при повышенном уровне ЛНП
Потребление холестерина <300 мг/день
Потребление натрия <2400 мг/день
Ограничение количества белка до 0,8 г/кг/день (около 10% от общего калоража) при наличии макроальбуминурии
Снижение общего калоража на 10–20% при ИМТ ≥ 25 кг/м^2

Программа:

Установить время основных и промежуточных приемов пищи
Запланировать постоянные количества углеводов для основных и промежуточных приемов пищи, что позволит достичь гликемических ориентиров (см. «Образец плана питания»).
Установить режим регулярной физической активности в зависимости от физической готовности организма

Наблюдение

Медицинское — в течение 1 мес.
Диетологическое — в течение 2 нед.

Образец плана питания

Прием пищи	УЕ	Мясо/суб.	Жир
Завтрак	3–4	0–1	0–1
ППП	1–2	0	0–1
Обед	3–4	2–3	1–2
ППП	1–2	0	0–1
Ужин	3–4	2–3	1–2
ППП	1–2	0	0–1

1 УЕ — 1 углеводная единица = 15 г = 60–90 ккал
1 мясо/суб. — 28 г = 7 г белка и 5 г жира, 50–100 ккал
1 доп. жир — 1 порция = 5 г жира, 45 г ккал
Овощи — 1–2 порции в день с каждым приемом пищи, в плане питания не учитываются
ППП — промежуточный прием пищи
Суб. — субпродукты

endocrinologia_1_1202.indd 56 05.12.2012 15:23:48

26.3.2. Диабет 2 типа: диета и физическая активность / коррекция

Пациент на стадии диетотерапии и физической нагрузки, не достигает целей		Цели терапии: • HbA1c <7% • Гликемия натощак 3,9–6,7 ммоль/л • Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Провел ли пациент на стадии диетотерапии и физической нагрузки более 3 мес?	Да	Назначить пероральное средство; переход к разделу «Диабет 2 типа: выбор пероральных средств»
	Нет	Коррекция диетотерапии и физической нагрузки Питание: • Изменить поступление углеводов • Снизить поступление жиров • Изменить размеры порций и промежутки между приемами пищи Физическая активность / нагрузка: • Увеличить частоту и продолжительность физической нагрузки • Предложить другие виды физической активности **Наблюдение** Медицинское — ежемесячно; наблюдение проводить на основе данного алгоритма. См. «Изменения образа жизни с целью снижения массы тела».

26.3.3. Диабет 2 типа: выбор пероральных средств

Шаг 1 – определить состояние печеночной и почечной функций.
Шаг 2 – назначить пероральное средство, основываясь на показаниях к применению.

Алгоритм выбора пероральных средств			
	Метформин	**Препарат сульфонилмочевины**	**Ингибитор альфа-глюкозидаз**
За	Ожирение Дислипидемия Инсулинорезистентность Высокая гликемия натощак Меньшая стоимость	Инсулинодефицит Постпрандиальная гипергликемия Худые пациенты Меньшая стоимость	Постпрандиальная гипергликемия
Против	Лактат-ацидоз Гипоксия Возраст более 80 лет Застойная сердечная недостаточность	Гипогликемия Прибавка веса Аллергия на сульфониламиды (редко)	Нарушения желудочно-кишечного тракта Ограниченные клинические преимущества Более высокая стоимость
	Тиазолидиндион	**Глиниды**	**Ингибитор ДПП-4**
За	Инсулинорезистентность Ожирение Дислипидемия	Инсулинодефицит Непостоянный график приема пищи Почечная недостаточность	Постпрандиальная гипергликемия Отсутствие влияния на массу тела Хорошая переносимость
Против	Периферический отек Сердечная недостаточность Прибавка веса Риск переломов Более высокая стоимость	Гипогликемия Прибавка веса Прием во время еды Более высокая стоимость	Более высокая стоимость Отсутствие данных долгосрочных исследований

endocrinologia_1_1202.indd 57 05.12.2012 15:23:48

26.3.4. Диабет 2 типа: Метформин/начало

На момент установления диагноза или при переходе от стадии диетотерапии и физической активности, стадии комбинированной терапии двумя или тремя средствами либо стадии инсулинотерапии	
Назначить метформин	
Оценить проводимую диетотерапию См. «Диабет 2 типа: диета и физическая активность/начало». Основной эффект метформина заключается в снижении продукции глюкозы в печени Начальная доза (прием во второй половине дня во время еды): метформин — 500 или 850 мг в день Ожидаемый клинический результат — снижение концентрации HbA1c на 1–2% Направить пациента на обучение управлению диабетом и правильному питанию	Меры предосторожности и противопоказания: Беременность и лактация Риск лактатацидоза у пациентов со следующими состояниями: • нарушение функции почек (креатинин сыворотки) >124 мкмоль/л; • дисфункция печени (злоупотребление алкоголем, запои); • острый или хронический метаболический ацидоз; • острое сердечно-сосудистое или легочное заболевание; • возраст более 80 лет (исключение — клиренс креатинина указывает на сохранность почечной функции); • застойная сердечная недостаточность, требующая фармакотерапии; • внутривенное введение радиоконтрастных препаратов Побочные эффекты: Обычно дозозависимые и ограниченные Наиболее частые: диарея, тошнота, дискомфорт в животе Менее частые: металлический привкус во рту *Примечание. Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке.*
Наблюдение Медицинское — в течение 1 нед. Переход к разделу «Диабет 2 типа: Метформин/коррекция»	

26.3.5. Диабет 2 типа: Метформин/коррекция

Пациент принимает метформин, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,7 ммоль/л Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Принимал ли пациент максимальную дозу метформина на протяжении 2–4 нед?	Да	Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,7 ммоль/л Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Нет		

Изменение дозы метформина, мг					
	Начало вечер	Далее утро / вечер	Далее утро / вечер	Далее утро / вечер	Максимум утро / день / вечер
Метформин 500 мг	500	500 / 500	500 / 1000	1000 / 1000	1000 / 500 / 1000
Метформин 850 мг	850	850 / 850	–	–	850 / 850 / 850

Увеличение дозы можно производить каждую неделю при использовании таблеток по 500 мг и один раз в 2 нед при приеме таблеток по 850 мг; имеются таблетки по 1000 мг.

Примечание. Клинически эффективная доза — 2000 (2500) мг/сут.

Наблюдение

Медицинское — ежемесячно; наблюдение проводить на основе данного алгоритма.

Если желудочно-кишечные нарушения не прекращаются, возможна отмена метформина и переход на тиазолидиндион.

endocrinologia_1_1202.indd 58 05.12.2012 15:23:48

26.3.6. Диабет 2 типа: Стимулятор секреции / начало

На момент установления диагноза или при старте комбинированной терапии двумя или тремя средствами либо при добавлении базального инсулина	
Назначить стимулятор секреции	
Оценить проводимую диетотерапию и физическую активность См. «Диабет 2 типа: диета и физическая активность/начало» Стимуляторы секреции способствуют высвобождению инсулина из поджелудочной железы в ответ на поступление глюкозы Начальные дозы: • Натеглинид — 120 мг 3 р/сут, перед основными приемами пищи* • Репаглинид — 0,5 мг при HbA1c <8%; 1–2 мг при HbA1c ≥ 8% и/или после лечения другими пероральными средствами; принимать перед основными приемами пищи* • Препараты сульфонилмочевины: Глибенкламид — 2,5 мг/сут Глибенкламид микронизированный — 1,75 мг/сут Глимепирид — 1 мг/сут Гликлазид МВ — 30 мг/сут Гликвидон — 30 мг/сут Ожидаемый клинический результат — снижение концентрации HbA1c на 1–2% Направить пациента на обучение управлению диабетом и правильному питанию	Меры предосторожности и противопоказания: • беременность и лактация, • известная повышенная чувствительность к препарату. Для препаратов сульфонилмочевины: • тяжелая аллергия на сульфопрепараты; • значительное нарушение почечной функции (т.е. содержание креатинина в сыворотке выше 177 ммоль/л), может потребоваться назначение более низкой дозы Побочные эффекты: • Гипогликемия ** • Прибавка веса *Примечание. Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке.*
Наблюдение Медицинское — контакт по телефону или личная консультация в течение 1 мес. Переход к разделу «Диабет 2 типа: секретагог/коррекция».	

** Предупредить пациента о том, что не следует принимать препарат в случае пропуска приема пищи и принимать дополнительные дозы для дополнительных приемов пищи.*
*** Для предотвращения гипогликемии очень важно правильно планировать питание и избегать пропусков приема пищи.*

26.3.7. Диабет 2 типа: Секретагог/коррекция

Пациент принимает стимулятор секреции, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,7 ммоль/л Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Принимал ли пациент максимальную дозу стимулятора секреции на протяжении 2–4 нед?	Да	Переход к разделу «Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа»
Нет		

Изменение дозы натеглинида или репаглинида, мг: один раз в 1–2 нед					
Принимать до еды	Начало	Далее	Далее	Максимум	
Натеглинид	60 или 120	–	–	120	
Натеглинид	0,5	1	2	4	
Изменение дозы препарата сульфонилмочевины, мг: один раз в 1–2 нед					
	Начало утро	Далее утро	Далее утро/вечер	Далее утро/вечер	Максимум утро/вечер
Глибенкламид	2,5	5	5/5	10/5	10/10
Микронизированный глибенкламид	1,75	3,5	7/–	10,5/–	14/–
Гликлазид МВ	30/–	60/–	–/–	90/–	120/–
Гликвидон	15/–	30/–	60/–	60/30 или 30/30/30	60/60 или разбить на 3 приема
Глимепирид	1/–	2/–	3/–	4/–	8/–

Увеличение дозы можно производить каждые 1–2 нед.
Примечание. Клинически эффективная доза стимулятора секреции обычно составляет половину максимальной дозы.

Наблюдение

Медицинское – ежемесячно; наблюдение проводить на основе данного алгоритма.

endocrinologia_1_1202.indd 59 05.12.2012 15:23:48

26.3.8. Диабет 2 типа: Тиазолидиндион/начало

На момент установления диагноза или при старте комбинированной терапии двумя или тремя средствами	
Назначить тиазолидиндион	
Оценить проводимую диетотерапию См. «Диабет 2 типа: диета и физическая активность/начало». Тиазолидиндионы — сенсибилизаторы к инсулину, основное действие которых проявляется в мышечной и жировой ткани Начальные дозы (прием в первой половине дня): Пиоглитазон — 15 мг Необходимо определить уровень АЛТ перед началом терапии; лечение не следует начинать при превышении верхней границы нормы более чем в 2,5 раза Ожидаемый клинический результат — снижение концентрации HbA1c на 1–2% Направить пациента на обучение управлению диабетом и правильному питанию	Меры предосторожности и противопоказания: ХСН (I–IV ФК по NYHA) Может вызывать или ухудшать течение сердечной недостаточности Беременность и лактация Умеренная или тяжелая сердечная недостаточность Заболевания печени Диабет 1 типа (пациенты с аутоиммунными нарушениями и склонностью к кетозу) Риск гипогликемии увеличивается при совместном использовании с препаратом сульфонилмочевины Периферические отеки Необходимо принимать во внимание повышенный риск переломов у женщин Побочные эффекты: обычно легко переносятся; описана небольшая прибавка веса периферические отеки Примечание. Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке.
Наблюдение Медицинское — контакт по телефону или личная консультация в течение 1–2 нед Переход к разделу «Диабет 2 типа: тиазолидиндион/коррекция»	

26.3.9. Диабет 2 типа: Тиазолидиндион/коррекция

Пациент принимает тиазолидиндион, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,7 ммоль/л Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Принимал ли пациент максимальную дозу тиазолидиндиона на протяжении 8–12 нед?	Да	Переход к разделу «Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа»
Нет		

Изменение дозы тиазолидиндиона, мг: один раз в 1–2 нед			
	Начало утро	Далее утро	Максимум утро
Пиоглитазон	15	30	45

* Однократный прием в первой половине дня или в два приема в течение дня.
Изменение дозы тиазолидиндиона можно проводить каждые 8–12 нед.
Примечание. Клинически эффективная доза тиазолидиндиона обычно равняется его максимальной дозе; необходим мониторинг периферических отеков (избыточную и/или быструю прибавку в весе); контролировать уровень АЛТ не реже одного раза в год.

Наблюдение

Медицинское — ежемесячно; наблюдение проводить на основе данного алгоритма.
Если уровень трансаминаз в сыворотке в 3 раза превышает норму или развивается желтуха, тиазолидиндион следует отменить; умеренное повышение уровня АЛТ (превышающее верхнюю границу нормы в 1–2,5 раза) требует дальнейшего обследования и более частого определения уровней АЛТ — см. «Диабет 2 типа: выбор пероральных средств».

endocrinologia_1_1202.indd 60 05.12.2012 15:23:48

26.3.10. Диабет 2 типа: Ингибитор ДПП-4/начало

На момент установления диагноза или при старте комбинированной терапии двумя или тремя средствами	
Оценить проводимую диетотерапию и физическую активность См. «Диабет 2 типа: диета и физическая активность/начало». Ингибиторы ДПП-4 усиливают высвобождение инсулина и подавляют глюкозозависимую секрецию глюкагона посредством повышения уровня эндогенного ГПП-1 Ситаглиптин и саксаглиптин можно принимать во время еды и независимо от приема пищи; возможно назначение монотерапии или комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом (пиоглитазоном) Вилдаглиптин принимается независимо от приема пищи, зарегистрирован к применению в качестве монотерапии, а также в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом, производными сульфонилмочевины, а также инсулином Ожидаемый клинический результат — снижение концентрации HbA1c примерно на 1%; отсутствие влияния на массу тела	Меры предосторожности и противопоказания: Известная повышенная чувствительность к препарату Почечная недостаточность (уменьшить дозу) Беременность — категория B Панкреатит — редко Риск гипогликемии — при комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина Для пациентов, получающих постоянную терапию ингибиторами цитохрома p450, использовать более низкие дозы саксаглиптина Побочные эффекты; обычно хорошо переносятся *Примечание. Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке.*

Лечение ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином начинают в зависимости от функции почек					
Степень нарушения почечной функции	**Концентрация креатинина в сыворотке, мкмоль/л**	**Клиренс креатинина**	**Доза ситаглиптина**	**Доза вилдаглиптина**	**Доза саксаглиптина**
Легкая или отсутствие нарушений	≤150 для мужчин, ≤133 для женщин	>50 мл/мин	100 мг ежедневно	50 мг 1 или 2 р/сут	2,5 или 5 мг 1 р/сут
Умеренная	>150–265 для мужчин, > 133–221 для женщин	>30–49 мл/мин	50 мг ежедневно	Не рекомендовано (недостаточно данных)	2,5 мг 1 р/сут
	>265 для мужчин, >221 для женщин	<30 мл/мин	25 мг ежедневно	Не рекомендовано (не достаточно данных)	2,5 мг 1 р/сут
Направить пациента на обучение управлению диабетом и правильному питанию; следить за содержанием креатинина в сыворотке и рассчитывать клиренс креатинина каждый год с использованием формулы Кокрофта–Голта.					
Наблюдение Медицинское — контакт по телефону или личная консультация в течение 1–2 нед. Переход к разделу «Диабет 2 типа: ДПП-4/коррекция».					

26.3.11. Диабет 2 типа: Ингибитор ДПП-4/коррекция

Возможно, потребуется назначение меньшей дозы, что зависит от содержания креатинина в сыворотке и клиренса креатинина; см. «Диабет 2 типа: ингибитор ДПП-4/начало».

Пациент принимает ингибитор ДПП-4, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c < 7% Гликемия перед едой 3,9–6,7 ммоль/л Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Принимает ли пациент клинически эффективную дозу ингибитора ДПП-4 менее 3 мес?	Да	Продолжить лечение; наблюдение проводить на основе данного алгоритма.
Нет		
Принимает ли пациент комбинацию ингибитора ДПП-4 и метформина или ингибитора ДПП-4 и тиазолидиндиона?	Да	Возможно, требуется назначение другой комбинации См. «Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа».
Нет		
Возможно назначение метформина или тиазолидиндиона в дополнение к ингибитору ДПП-4. См. «Диабет 2 типа: метформин/начало» и «Диабет 2 типа: тиазолидиндион/начало».		
Следить за содержанием креатинина в сыворотке и рассчитывать клиренс креатинина каждый год с использованием формулы Кокрофта–Голта. Коррекцию дозы производить в зависимости от функции почек. См. «Диабет 2 типа: ингибитор ДПП-4/начало». **Наблюдение** Проводить на основе данного алгоритма.		

endocrinologia_1_1202.indd 61 05.12.2012 15:23:49

26.3.12. Диабет 2 типа: Ингибитор альфа-глюкозидаз/начало

На момент установления диагноза или переходе от стадии диетотерапии и физической активности либо в качестве добавления к текущей терапии, если HbA1c близок к целевому начению, а показатели постпрандиальной гликемии превышают целевые	
Назначить ингибитор альфа-глюкозидаз	
Оценить проводимую диетотерапию См. «Диабет 2 типа: диета и физическая активность/начало». Ингибиторы альфа-глюкозидаз замедляют распад углеводов Начальные дозы: Акарбоза — 25 мг перед самым большим приемом пищи в течение суток Дозу акарбозы титруют один раз в неделю, чтобы свести к минимуму побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта Рекомендовать пациенту пользоваться для устранения гипогликемии таблетками глюкозы, а не сахаром Ожидаемый клинический результат — снижение концентрации HbA1c на 0,5–1,0% Направить пациента на обучение управлению диабетом и правильному питанию	Меры предосторожности и противопоказания: Беременность и лактация Почечная недостаточность (креатинин сыворотки >177мкмоль/л) Воспалительные заболевания кишечника Изъязвление кишечника Частичная непроходимость кишечника Любое хроническое заболевание кишечника Нарушение функции печени (цирроз) Диабетический кетоацидоз Побочные эффекты: Вздутие живота, боль в животе, диарея Со временем частота и интенсивность побочных эффектов снижается *Примечание. Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке.*
Наблюдение Медицинское — в течение 1–2 нед. Переход к разделу «Диабет 2 типа: ингибитор альфа–глюкозидаз/коррекция».	

26.3.13. Диабет 2 типа: Ингибитор альфа-глюкозидаз/коррекция

Пациент принимает ингибитор альфа-глюкозидазы, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,7 ммоль/л Гликемия после еды <8,9 ммоль/л
Принимал ли пациент максимальную переносимую дозу ингибитора альфа-глюкозидазы на протяжении 4–8 нед?	Да	Переход к разделу «Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа» Целесообразна отмена ингибитора альфа-глюкозидазы, если он используется в комбинации с прандиальным инсулином
Нет		

Изменение дозы ингибитора альфа-глюкозидаз, мг:				
	Начало	Далее	Далее	Максимум
ИАГ	25 мг в день	25 мг 2 раза в день	25 мг 3 раза в день	1100 мг 3 раза в день
Увеличение дозы можно производить на 25 мг/день в неделю при хорошей переносимости. Максимальная доза акарбозы — 50 мг 3 раза в день для пациентов с массой тела ≤ 60 кг; клинически эффективная доза — 50–100 мг 3 раза в день перед едой при массе тела более 60 кг. **Наблюдение** Медицинское — ежемесячно; наблюдение проводить на основе данного алгоритма. Необходимо определять содержание трансаминаз в сыворотке каждые 3 мес в течение первого года, а затем — время от времени. При повышении уровня трансаминаз следует отменить ингибитор альфа-глюкозидазы. Следует также отменить ингибитор альфа-глюкозидазы, если побочные эффекты не сглаживаются в течение 1–2 мес после начала лечения. См. «Диабет 2 типа: выбор пероральных средств».				

endocrinologia_1_1202.indd 62 05.12.2012 15:23:49

26.3.14. Диабет 2 типа: Выбор комбинированной терапии

Получаемое лечение	Добавить один из этих препаратов:				
	Метформин	Препарат сульфонилмочевины	Ингибитор ДПП-4	Аналог ГПП-1	Тиазолидиндион
Метформин		**За:** повышение постпрандиальной гликемии, худые пациенты, меньшая стоимость **Против:** гипогликемия, прибавка веса	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, отсутствие влияния на массу тела, хорошая переносимость **Против:** более высокая стоимость	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, потеря веса **Против:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, более высокая стоимость	**За:** инсулино-резистентность, повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением, дислипидемия **Против:** застойная сердечная недостаточность, периферические отеки, прибавка веса, более высокая стоимость
Препарат сульфо-нилмочевины	**За:** повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением или худые, меньшая стоимость, отсутствие влияния на массу тела. **Против:** почечная недостаточность, лактацидоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		**За:** повышение постпрандиальной гликемии, отсутствие влияния на массу тела, хорошая переносимость **Против:** более высокая стоимость	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, потеря веса **Против:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, гипогликемия, более высокая стоимость	**За:** инсулино-резистентность, повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением, дислипидемия **Против:** застойная сердечная недостаточность, периферические отеки, прибавка веса, более высокая стоимость, переломы
Ингибитор ДПП-4	**За:** повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением или худые, меньшая стоимость, отсутствие влияния на массу тела **Против:** почечная недостаточность, лактацидоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, худые пациенты, меньшая стоимость **Против:** гипогликемия, прибавка массы тела		Не показано	**За:** инсулинорезистентность, повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением, дислипидемия **Против:** застойная сердечная недостаточность, периферические отеки, прибавка веса, более высокая стоимость, переломы
Аналоги ГПП-1	**За:** повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением или худые, меньшая стоимость, отсутствие влияния на массу тела **Против:** почечная недостаточность, лактацидоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, меньшая стоимость **Против:** гипогликемия, прибавка веса	Не показано		**За:** инсулинорезистентность, повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением, дислипидемия **Против:** застойная сердечная недостаточность, периферические отеки, прибавка веса, более высокая стоимость, переломы
Тиазолидиндион	**За:** повышение гликемии натощак, пациенты с ожирением или худые, меньшая стоимость, отсутствие влияния на массу тела **Против:** почечная недостаточность, лактацидоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, худые пациенты, меньшая стоимость **Против:** гипогликемия, прибавка веса	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, отсутствие влияния на массу тела, хорошая переносимость **Против:** более высокая стоимость	**За:** повышение постпрандиальной гликемии, потеря веса **Против:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, более высокая стоимость	

• *Ингибитор альфа-глюкозидазы может быть назначен в том случае, если концентрация HbA1c отклоняется от целевого диапазона на 0,5% и при нормальной переносимости препарата (отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта).*
• *Репаглинид или натеглинид могут быть назначены взамен препарата сульфонилмочевины, если пациенту необходим гибкий график питания.*

endocrinologia_1_1202.indd 63 05.12.2012 15:23:49

26.3.15. Диабет 2 типа: Комбинированная пероральная терапия двумя сахароснижающими средствами/начало

На момент постановки диагноза или при переходе с этапа монотерапии метформином или другим сахароснижающим средством, если цели не достигнуты	См. «Диабет 2 типа: пероральное средство + аналог ГПП-1/начало», при добавлении или назначении эксенатида/лираглютида
Начать комбинированную пероральную терапию (добавить второй препарат), оставив принимаемую дозу перорального средства неизменной Добавить дополнительную дозу второго перорального средства утром (препарат сульфонилмочевины во время еды), если не указано иное Метформин — 500 или 850 мг/сут, глибенкламид — 2,5 мг/сут, глибенкламид микронизированный — 1,5 мг/день, гликлазид — 30 мг/сут, гликвидон — 30 мг/сут, глимепирид — 1 мг/сут, репаглинид — 0,5 мг*, натеглинид — 120 мг*, пиоглитазон — 15 мг/сут, ситаглиптин — 100 мг/сут**, вилдаглиптин — 50 мг/сут, саксаглиптин — 5 мг/сут — в любое время * Перед каждым приемом пищи. ** Доза должна быть снижена при почечной недостаточности. См. «Диабет 2 типа: ингибитор ДПП-4/начало». Направить пациента на обучение управлению диабетом и правильному питанию	Фиксированные комбинации (состав в мг): метформин / глибенкламид микронизированный 2,5 / 500, 5/500, 2,5/400 пиоглитазон / метформин 15/500, 15/850* пиоглитазон / глимепирид 30/2, 30/4* ситаглиптин / метформин 50/500, 50/1000 метформин / глипизид 2,5/250, 2,5/500, 5/500* вилдаглиптин/метформин 50/500, 50/850, 50/1000 * В России не зарегистрированы.
Наблюдение Медицинское — в течение 1–2 нед.	Меры предосторожности и противопоказания для всех комбинированных препаратов: • Беременность и лактация • Почечная недостаточность • Нарушение функции печени Острая, хроническая интоксикация этанолом *Примечание. Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке.*
Переход к разделу «Диабет 2 типа: комбинированная пероральная терапия двумя сахароснижающими средствами/коррекция».	

26.3.16. Диабет 2 типа: Комбинированная пероральная терапия двумя сахароснижающими средствами/коррекция

Пациент на стадии комбинированной пероральной терапии, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,0 ммоль/л Гликемия через 2 ч после еды: <7,5 ммоль/л
Принимал ли пациент максимальные дозы обоих пероральных средств на протяжении 8–12 нед?	Да	Если цели терапии не достигаются в течение 3 мес, см. «Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа».
Нет		

Коррекция пероральной терапии

См. отдельные алгоритмы для каждого из пероральных средств:

«Диабет 2 типа: метформин/коррекция»

«Диабет 2 типа: стимулятор секреции/коррекция»

«Диабет 2 типа: тиазолидиндион/коррекция»

«Диабет 2 типа: ингибитор ДПП-4/коррекция»

«Диабет 2 типа: ингибитор альфа-глюкозидазы/коррекция»

Наблюдение

Медицинское — ежемесячно; наблюдение проводить на основе данного алгоритма.

Если имеют место эпизоды гипогликемии, возможно снижение дозы препарата сульфонилмочевины.

Если уровень трансаминаз в сыворотке превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, отменить тиазолидиндион.

В случае побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, возможно, требуется отмена ингибитора альфа-глюкозидазы.

Если почечная недостаточность прогрессирует, провести коррекцию дозы ингибитора ДПП-4.

endocrinologia_1_1202.indd 64 05.12.2012 15:23:49

26.3.17. Диабет 2 типа: Пероральное средство + аналог ГПП-1/начало

От стадии монотерапии метформином или в качестве добавления к комбинированной терапии двумя или тремя сахароснижающими средствами	
Назначить эксенатид/лираглютид	
Оценить проводимую диетотерапию Эксенатид — это синтетический инкретиномиметик, который обладает следующими свойствами: – стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; – подавляет глюкозозависимую продукцию глюкагона; – замедляет опорожнение желудка; – усиливает ощущение насыщения Дозирование: Эксенатид: 5 мкг 2 р/сут подкожно в течение 1 мес, через мес возможно увеличить дозу до 10 мкг 2 р/сут с помощью ручки с фиксированной дозой Лираглютид: 0,6 мг 1 р/сут подкожно в течение недели, затем увеличить дозу до 1,2 мг 1 р/сут, через нед довести до клинически эффективной максимальной дозы 1,8 мг 1 р/сут с помощью ручки с фиксированной дозой Время инъекций: Эксенатид: в течение 60 мин перед завтраком и ужином или двумя самыми крупными приемами пищи в течение дня (с промежутком не менее 6 ч); не вводить после еды Лираглютид: один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи, в виде подкожной инъекции в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее вводить препарат приблизительно в одно и то же время суток в наиболее удобное для пациента время Изменение схемы приема пероральных средств: • Метформин. Дозу не менять. • Препарат сульфонилмочевины. Снизить принимаемую дозу на 50% при концентрации HbA1c < 8% и на 30% при HbA1 >8%. Обратить внимание на возможное развитие гипогликемии • Тиазолидиндион. Дозу не менять. Ожидаемый клинический результат — снижение концентрации HbA1c примерно на 1%. В клинических исследованиях для эксенатида отмечалось снижение массы тела приблизительно на 2,2 кг в течение 30 нед. Направить пациента на обучение управлению диабетом	Меры предосторожности и противопоказания: Беременность и лактация Терминальная почечная недостаточность или почечная недостаточность с клиренсом креатинина <30 мл/мин Тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта Панкреатит (редко) СД 1 типа Для лираглютида — СН III–IV ФК по NYHA противопоказан, I–II ФК — с осторожностью (недостаточно опыта применения) Побочные эффекты: Тошнота (наиболее распространенный), рвота и диарея (обычно дозозависимые и со временем нивелируются) Гипогликемия у пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины ***Примечание.*** *В связи с замедлением опорожнения желудка, пациенты, принимающие антибиотики, гормоны щитовидной железы, пероральные контрацептивы, препараты кумадина или другие средства, требующие быстрой абсорбции, должны принимать эти препараты за 1 ч до инъекции эксенатида. Если препараты нужно принимать во время еды, нужно делать это во время промежуточного приема пищи, когда экзенатид не вводится.* *Подробная информация о препарате имеется в листке-вкладыше в упаковке*
Наблюдение Медицинское — в течение 1 мес. Переход к разделу «Диабет 2 типа: пероральное средство + аналог ГПП-1/коррекция»	

endocrinologia_1_1202.indd 65 05.12.2012 15:23:49

26.3.18. Диабет 2 типа: Пероральное средство + аналог ГПП-1/коррекция

Пациент принимает одно или несколько пероральных средств, а также эксенатид/лираглютид, но не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,0 ммоль/л Гликемия через 2 ч после еды <7,5 ммоль/л		
У пациента имеются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта или гипогликемия?	Да	Тошнота, рвота	Принимаемая доза эксенатида	
			5 мкг 2 раза в день	10 мкг 2 раза в день
		Легкие	Продолжить прием 5 мкг* 2 раза в день в течение 1 мес	Продолжить прием 10 мкг* 2 раза в день в течение 1 мес
		Выраженные	Отменить эксенатид	Снизить дозу эксенатида до 5 мкг 2 раза в день или отменить *
		Гипогликемия	5 мкг 2 раза в день	10 мкг 2 раза в день
			Снизить дозу препарата сульфонилмочевины или отменить его; дозу эксенатида не менять	Снизить дозу препарата сульфонилмочевины или отменить его; дозу эксенатида не менять
		* Возможно снижение дозы — прием один раз в день.		
Принимал ли пациент клинически эффективную дозу эксенатида (10 мкг 2 раза в день), лираглютида (1,8 мг/сут) на протяжении не менее 1 мес?	Да	Концентрация HbA1c превышает целевой диапазон менее чем на 1%		Концентрация HbA1c превышает целевой диапазон на 1% или более
		Получаемая терапия: Метформин + эксенатид (лираглютид) Препарат сульфонилмочевины + эксенатид (лираглютид) Тиазолидиндион + эксенатид (лираглютид)	Возможно дополнительное назначение препарата сульфонилмочевины или тиазолидиндион метформин	Аналог ГПП-1 следует отменить и назначить инсулинотерапию
		Если у пациента есть противопоказания или он принимает метформин + препарат сульфонилмочевины + эксенатид/лираглютид либо метформин + тиазолидиндион + эксенатид/лираглютид, эксенатид/лираглютид следует отменить и назначить инсулинотерапию		
Нет				
Увеличить дозу до 10 мкг 2 раза в день через 30 дней для эксенатида; до 1,8 мг/сут для лираглютида через неделю Наблюдение проводить на основе данного алгоритма				

26.3.19. Диабет 2 типа: выбор инсулинотерапии

Базальное введение инсулина назначить следующим пациентам:

- Не желающим делать многократные инъекции.
- С повышенной гликемией натощак, при этом постпрандилальная гликемия в пределах целевых значений.
- Как переход к базис-болюсному режиму (инстенсифицированной инсулинотерапии).

Введение смешанного инсулина назначить следующим пациентам:

- С постоянным графиком и постоянным временем приема пищи.
- С перерывом между завтраком и ужином менее 10 ч.
- Не желающим делать многократные инъекции.
- Смешанный инсулин назначить пациентам, не способным рассчитывать/менять дозы инсулина.

endocrinologia_1_1202.indd 66 05.12.2012 15:23:49

Базисно-болюсный режим назначить следующим пациентам:

- С беспорядочным или непостоянным графиком, желающим иметь гибкий график приема пищи.
- С вариабельным потреблением углеводов.
- С перерывом между завтраком и ужином более 10 ч.
- С редкими промежуточными приемами пищи, а также пациентам, желающим от них отказаться.
- Работающим посменно либо часто путешествующим.
- С постпрандиальной гипергликемией.

26.3.20. Диабет 2 типа: рекомендации по коррекции инсулинотерапии

Принципы базисно-болюсного режима инсулинотерапии:

- Необходимо пытаться имитировать физиологическую секрецию инсулина.
- Общая доза инсулина должна состоять приблизительно из 50% базального инсулина и 50% болюсного инсулина.
- Коррекция гликемии натощак проводится с помощью изменения режима введения базального инсулина.
- Коррекция постпрандиальной гликемии проводится с помощью изменения режима введения болюсного инсулина.

Для оптимизации гликемического контроля следует пользоваться фактором коррекции и дополнительными инъекциями инсулина.

Изменение схемы введения инсулина при базально-болюсном режиме или при использовании смешанных инсулинов.

- Коррекция инсулинотерапии проводится по результатам, полученным как минимум в течение 3 дней.
- Определите, какая доза инсулина отвечает за выявленные нарушения (утренняя, дневная, вечерняя или вводимая перед сном).
- Обычно единовременно следует изменять только одну дозу; однако, если все или большинство значений гликемии превышают 11,1 ммоль/л, можно увеличить общую дозу инсулина на 0,1 Ед/кг, распределив дополнительное количество в соответствии с используемой схемой инсулинотерапии.
- Сначала производится коррекция гипогликемии.
- Если общая доза инсулина превышает 1,5 Ед/кг, возможно назначение сенситайзера к инсулину или добавление второго сенситайзера; акцентировать внимание пациента на необходимость изменения образа жизни, направленного на снижение массы тела.
- Если гипергликемия определяется круглосуточно, сначала проводится коррекция наивысшего значения; если все значения гликемии отличаются друг от друга не более чем на 2,8 ммоль/л, сначала проводится коррекция утренних значений.

При неспособности распознавать гипогликемию следует пользоваться значениями <5,6 и >8,9 ммоль/л.

26.3.21. Диабет 2 типа: базальный инсулин/начало

Назначение базального инсулина (ИДД — инсулин длительного действия).

Пероральные средства (одно или несколько) + ИДД: СД 2 типа, впервые выявленный при HbA1c >11% и при HbA1c >11% на момент визита пациента, ранее получавшего сахароснижающую терапию.

- Следует назначить комбинированную пероральную терапию (секретагог + сенситайзер инсулина).
- Назначить базальный инсулин: 0,2 Ед/кг ИДД перед сном*.

Например: 100 кг (масса тела) × 0,2 Ед/кг = 20 Ед ИДД в день (ввести перед сном).

После стадии комбинированной терапии при HbA1c ≥9%

Оставить схему приема пероральных средств прежней.

- Добавить базальный инсулин: 0,2 Ед/кг ИДД перед сном*.

Например: 100 кг (масса тела) × 0,2 Ед/кг = 20 Ед ИДД в день (ввести перед сном).

После стадии комбинированной терапии и при HbA1c <9%

Оставить схему приема пероральных средств прежней.

- Добавить базальный инсулин: 0,1 Ед/кг ИДД перед сном*.

Например: 100 кг (масса тела) × 0,1 Ед/кг = 10 Ед ИДД в день (ввести перед сном).

* Обычно ИДД назначают сначала перед сном (гларгин можно назначить на любое – одно и то же – время суток; некоторым пациентам введение ИДД лучше назначать дважды в день; инсулин NPH можно поменять на ИДД).

Переход к разделу «Диабет 2 типа: базальный инсулин/коррекция».

Наблюдение

Медицинское – если инсулинотерапия назначена впервые, следует в течение 3 дней поддерживать ежедневный контакт по телефону; затем личная консультация – не позднее 2 нед; необходима круглосуточная возможность контакта по телефону в срочных случаях. В случае изменения схемы терапии – контакт по телефону или личная консультация не позднее 1 нед, затем личная консультация не позднее 1 мес.

Обучение – в течение 24 ч.

endocrinologia_1_1202.indd 67 05.12.2012 15:23:49

26.3.22. Диабет 2 типа: базальный инсулин/коррекция

Пациент пользуется базальным инсулином, не достигает целей		Цели терапии: HbA1c <7% Гликемия перед едой 3,9–6,0 ммоль/л Гликемия после еды <7,5 ммоль/л
Принимает ли пациент максимальные дозы пероральных средства (средств) и ИДД >0,5–0,7 Ед/кг/день?	Да	Переход к разделу «Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/начало»
Нет		

Рекомендуемая коррекция инсулинотерапии		
Время	**Гликемия натощак**	**Коррекция инсулинотерапии**
Утро	<3,9 ммоль/л	Уменьшить дозу ИДД на 1–2 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу ИДД на 2–4 Ед
	>13,9 ммоль/л	Увеличить дозу ИДД на 4–8 Ед
Комментарии. 1. Если выявляется дневная гипергликемия, возможен переход к базисно-болюсному режиму инсулинотерапии. 2. Доза инсулина может изменяться каждую неделю самим пациентом или лечащим врачом до тех пор, пока не будут достигнуты цели терапии. 3. Если цели гликемии не достигаются днем, вечером или перед сном — переход к разделу «Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/начало)». 4. Если действия инсулина не хватает на 24 ч, возможен переход к двум инъекциям ИДД в сутки.		
Коррекция питания и физической активности		
Низкие значения гликемии		**Высокие значения гликемии**
Увеличить поступление углеводов с пищей или при физической активности Добавить промежуточный прием пищи или увеличить его объем Снизить физическую активность		Уменьшить поступление углеводов с пищей Отменить промежуточный прием пищи или уменьшить его объем Повысить физическую активность

26.3.23. Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/начало

Назначение базисно-болюсного режима инсулинотерапии.

УКИ – УКИ – УКИ – ИДД ± сенситайзер(ы) инсулина.

СД 2 типа, впервые выявленный при HbA1c >11% и при HbA1c >11% на момент визита пациента, ранее получавшего сахароснижающую терапию, или после стадии комбинированной терапии тремя средствами и при HbA1c >9%.

- Продолжить прием сенситайзера(ов) инсулина.
- Назначить базальный инсулин: 0,2 Ед/кг ИДД перед сном*.
- Назначить болюсный инсулин: всего 0,2 Ед/кг УКИ, распределив дозу по приемам пищи (возможна коррекция доз в дальнейшем в зависимости от плана питания).

Например: 100 кг (масса тела) = 6 Ед УКИ – 6 Ед УКИ – 7 Ед УКИ – 20 Ед ИДД.

После стадии комбинированной терапии тремя средствами и при HbA1c <9%:

- Продолжить прием сенситайзер(ов).
- Назначить базальный инсулин: 0,1 Ед/кг ИДД перед сном*.
- Назначить болюсный инсулин: всего 0,1 Ед/кг УКИ, распределив дозу по приемам пищи (возможна коррекция доз в дальнейшем в зависимости от плана питания).

Например: 100 кг (масса тела) = 3 Ед УКИ – 3 Ед УКИ – 4 Ед УКИ – 10 Ед ИДД.

После смешанного инсулина:

- Снизить общую дозу инсулина на 10% при HbA1c <9% и не менять дозу инсулина при HbA1c ≥9%.
- Распределить полученную дозу инсулина следующим образом: 50% – ИДД перед сном и 50% – общая доза УКИ, распределенная по приемам пищи (возможна коррекция доз в дальнейшем в зависимости от плана питания).

Например: общая доза смешанного инсулина = 90 Ед – 10% = 81 Ед – общая доза инсулина в базисно-болюсном режиме.

Распределение: = 14 Ед УКИ – 13 Ед УКИ – 14 Ед УКИ – 40 Ед ИДД.

* Обычно ИДД назначают сначала перед сном (гларгин можно назначить на любое (одно и то же) время суток); некоторым пациентам введение ИДД лучше назначать дважды в день; инсулин ИДД можно поменять на NPH, в особенности, если стоимость имеет значение).

endocrinologia_1_1202.indd 68 05.12.2012 15:23:50

Переход от стадии базального инсулина (постепенное введение базально-болюсного режима инсулинотерапии):

- Продолжить прием перорального средства (или средств).
- Назначить 0,1 Ед/кг УКИ перед самым большим приемом пищи (с наибольшим количеством углеводов).
- Целесообразно определять гликемию через 2 ч после еды с целью выявления приема пищи с наибольшим постпрандиальным подъемом гликемии.
- Уменьшить дозу инсулина длительного действия (базального) на 0,1 Ед/кг.

Например: пациент с массой тела 100 кг и дозой ИДД = 70 Ед.

Доза болюсного инсулина = 0,1 Ед/кг – 100 кг = 10 Ед УКИ.

Доза базального инсулина = 70 Ед – (0,1 Ед/кг – 100 кг) = 60 Ед ИДД.

Новая схема: 0 – 0 – 10 Ед УКИ – 60 Ед ИДД.

Введение дополнительных инъекций болюсного инсулина

Если гликемические ориентиры не достигаются, следует назначить дополнительные инъекции УКИ – 0,1 Ед/кг перед едой по необходимости, для каждой дополнительной инъекции перед едой следует уменьшить дозу инсулина длительного действия на аналогичную величину (0,1 Ед/кг); после введения второй инъекции УКИ перед едой секретагог – отменить, прием сенситайзера(ов) – продолжить.

Переход к разделу «Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/коррекция».

Наблюдение

Медицинское – если инсулинотерапия назначена впервые, следует в течение 3 дней поддерживать ежедневный контакт по телефону; затем личная консультация – не позднее 2 нед; необходима круглосуточная возможность контакта по телефону в срочных случаях. В случае изменения схемы терапии – контакт по телефону или личная консультация не позднее 1 нед. Обучение – если инсулинотерапия назначена впервые – в течение первых 24 ч, в остальных случаях – не позднее 2 нед.

26.3.24. Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/коррекция

Пациент пользуется базисно-болюсным режимом инсулинотерапии, не достигает целей		
Общая доза инсулина <1,5 Ед/кг?	Нет	Возможно назначение первого или второго сенситайзера к инсулину; указать пациенту на необходимость изменения образа жизни с целью снизить массу тела; если за 6 мес не происходит существенного улучшения, направить пациента к диабетологу
Да		

Коррекция базисно-болюсного режима инсулинотерапии		
Время	**Гликемия натощак**	**Коррекция инсулинотерапии**
Утро	<3,9 ммоль/л	Уменьшить дозу ИДД на 1–3 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу ИДД на 1–3 Ед
	>13,9 ммоль/л	Увеличить дозу ИДД на 3–5 Ед или 10%
День	<3,9 ммоль/л	Уменьшить дозу УКИ утром на 1–3 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу УКИ утром на 1–3 Ед
	>13,9 ммоль/л	Увеличить дозу УКИ утром на 3–5 Ед или 10%
Вечер	<3,9 ммоль/л	Уменьшить дозу УКИ днем на 1–3 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу УКИ днем на 1–3 Ед
	>13,0 ммоль/л	Увеличить дозу УКИ днем на 3–5 Ед
Перед сном	<5,6 ммоль/л	Уменьшить дозу УКИ вечером на 1–3 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу УКИ вечером на 1–3 Ед
	>13,9 ммоль/л	Увеличить дозу УКИ вечером на 3–5 Ед или 10%
Комментарии. 1. Для промежуточных приемов пищи могут потребоваться дополнительные инъекции инсулина быстрого действия. 2. Если постпрандиальная гликемия через 2 ч превышает целевой диапазон, нужно увеличить дозу инсулина пищевого болюса на 1–2 Ед (при значениях 8,9–13,9 ммоль/л) или 2–4 Ед (при значениях >13,9 ммоль/л). 3. Целесообразно пользоваться соотношением инсулин/ углеводные единицы. 4. Если действия инсулина не хватает на 24 ч, возможен переход к двум инъекциям ИДД в сутки.		
Изменение питания и физической активности		
Низкие значения гликемии		**Высокие значения гликемии**
Увеличить поступление углеводов с пищей или при физической активности Добавить промежуточный прием пищи или увеличить его объем Снизить физическую активность		Уменьшить поступление углеводов с пищей Отменить промежуточный прием пищи или уменьшить его объем Повысить физическую активность

endocrinologia_1_1202.indd 69 05.12.2012 15:23:50

26.3.25. Диабет 2 типа: стадия смешанного инсулина/начало

СД 2 типа, впервые выявленный при HbA1c >11% и при HbA1c >11% на момент визита пациента, ранее получавшего сахароснижающую терапию, или после стадии комбинированной терапии тремя средствами и при HbA1 >9%.

Назначение смешанного инсулина:

УКИ / NPH – 0 – УКИ / NPH – 0 ± сенситайзер(ы) инсулина.

Назначение смешанного инсулина или смеси инсулинов:

- Продолжить прием сенситайзера(ов) инсулина.

На момент установления диагноза и при HbA1c >11% или после стадии комбинированной терапии тремя средствами и при HbA1c ≥9%.

Смешанный инсулин (микст 75/25 и микст 70/30 представляют собой суспензии УКИ и инсулина NPH).

- Назначить 0,2 Ед/кг утром и 0,2 Ед/кг вечером.

Например: 100 кг (масса тела) × 0,2 Ед/кг = 20 Ед инсулина утром и 20 Ед инсулина вечером (в сумме 40 Ед).

После стадии комбинированной терапии тремя средствами и при HbA1c <9%.

Смешанный инсулин (микст 75/25 и микст 70/30 представляют собой суспензии УКИ и протамина).

- Назначить 0,1 Ед/кг утром и 0,1 Ед/кг вечером.

Например: 100 кг (масса тела) × 0,1 Ед/кг = 10 Ед инсулина утром и 10 Ед инсулина вечером (в сумме 20 Ед).

Переход к разделу «Диабет 2 типа: смешанный инсулин/коррекция»

Наблюдение

Медицинское – следует в течение 3 дней поддерживать ежедневный контакт по телефону; затем личная консультация – не позднее 2 нед; необходима круглосуточная возможность контакта по телефону в срочных случаях.

Обучение – в течение первых 24 ч.

26.3.26. Диабет 2 типа: стадия смешанного инсулина/коррекция

Пациент пользуется смешанным инсулином, не достигает целей		
Общая доза инсулина <1,5 Ед/кг?	Нет	Возможно назначение первого или второго сенситайзера к инсулину; указать пациенту на необходимость изменения образа жизни с целью снижения массы тела; переход к разделу «Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/начало»
Да		

Коррекция инсулинотерапии смешанным инсулином		
Время	**Гликемия натощак**	**Коррекция инсулинотерапии**
Утро	<3,9 ммоль/л	Уменьшить дозу смешанного инсулина вечером на 1–3 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу смешанного инсулина вечером на 1–3 Ед
	>13,9 ммоль/л	Увеличить дозу смешанного инсулина вечером на 3–5 Ед или 10%
День	<3,9 ммоль/л	Уменьшить дозу смешанного инсулина утром на 1–3 Ед
	6,7–13,9 ммоль/л	Увеличить дозу смешанного инсулина утром на 1–3 Ед
	>13,9 ммоль/л	Увеличить дозу смешанного инсулина утром на 3–5 Ед или 10%
Комментарии. 1. Коррекция инсулинотерапии проводится на основании значений гликемии, определяемых утром и вечером. 2. При коррекции инсулинотерапии смешанным инсулином дозы меняются в фиксированном соотношении, поэтому коррекция гликемического профиля в целом может быть затруднена; при персистирующих гипогликемии или гипергликемии — переход к разделу «Смесь инсулинов» или «Диабет 2 типа: базальный/болюсный инсулин/начало»		
Изменения питания и физической активности		
Низкие значения гликемии		**Высокие значения гликемии**
Увеличить поступление углеводов с пищей или при физической активности Добавить промежуточный прием пищи или увеличить его объем Снизить физическую активность		Уменьшить поступление углеводов с пищей Отменить промежуточный прием пищи или уменьшить его объем Повысить физическую активность

endocrinologia_1_1202.indd 70 05.12.2012 15:23:50

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wingard D.L., Barrett-Connor E.L.* Heart disease and diabetes. In Diabetes in America. NIH publication № 95–1468. – 1995. – P. 429–448.
2. NCEP expert panel // Third Report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Institutes of Health Pub. N 01-3670. 2001.
3. *Gaede P., Vadal P., Larsen N. et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. // N. Eng. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 383–393.
4. *Mazze R.S. et al.* Ambulatory glucose profile: representation of verified selfmonitored blood glucose data. // Diabetes Care. – 1987.– Vol. 10. – P. 111–117.
5. *Mazze R.S., Simonson G.S.* Staged Diabetes Management: a systematic evidencebased approach to the prevention and treatment of diabetes and its comorbidities. Proceedings of Staged Diabetes Management: Worldwide outcomes 2000. Pract. Diabetes. Int. Suppl. 2001; 7: S1–S16.
6. *Mazze R.S. et al.* Staged Diabetes Management: toward an integrated model of diabetes care. // Diabetes care. – 1994. – Vol. 17. – P. 56–66.
7. *Rith-Najarian S. et al.* Reducing lower extremity amputation due to diabetes: application of the Staged Diabetes Management in a primary care setting. // J. Fam. Pract. – 1998. – Vol. 47. – P. 127–132.
8. *Mazze R.S. et al.* Prevention, Detection, and Treatment of Diabetes in Adults. 5th edition, 2009, Matrex.
9. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines, 2008. http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg.
10. *Simonson G, Cuddihy, R, Reader D, Bergenstal R.* nternational Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. // Diabetes Management - Vol. 1 - P. 175–189.

endocrinologia_1_1202.indd 71 05.12.2012 15:23:50

РУТИННАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ

В настоящее время врач сталкивается с непрерывным ростом количества медицинской информации, что, предположительно, должно привести к росту осведомленности и знаний врача и, соответственно, качества медицинской помощи, но, как свидетельствует практика, это происходит не всегда. Чтобы принять решение о выборе терапии у конкретного больного, полученную информацию надо тщательно проанализировать, критически оценить, обобщить, сделать выводы. В данном случае систематизация имеющейся научной информации (данных клинических исследований с различной степенью доказательности) в виде клинических протоколов и рекомендаций может быть очень полезной.

Так, ключевыми документами, призванными облегчить и оптимизировать работу практикующих врачей, являются клинические рекомендации и алгоритмы по тем или иным проблемам и заболеваниям. Клинические рекомендации и алгоритмы – положения, составляющиеся коллективами экспертов с учетом новейших научных достижений в помощь практическим врачам и потребителям медицинский услуг при принятии клинических решений при определенных клинических обстоятельствах. Иными словами, эти документы носят рекомендательный характер и никоим образом не могут заменить профессиональное и клиническое мышление врача, при этом ответственность за уместность применения клинических рекомендаций в условиях специфической клинической ситуации всегда лежит на лечащем враче. Однако в конфликтных ситуациях (в случае судебных разбирательств) врач всегда может сослаться на клинические рекомендации и рассчитывать на поддержку авторского коллектива последних, что, может оправдывать действия врача. Их можно рассматривать как своеобразный мост между научными исследованиями и повседневной практикой.

Для наглядного примера того, каким образом существующие алгоритмы ведения пациентов с СД типа 2 могут быть использованы в реальной клинической практике, ниже представлены разборы нескольких клинических случаев через призму пятого, последнего пересмотра национальных алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

Случай 1

Женщина, 45 лет с впервые выявленным СД типа 2 без сопутствующей кардиальной патологии. ИМТ – 28 кг/м^2, HbA1c= 7,1%, в биохимическом анализе крови – без особенностей (сывороточный креатинин, трансаминазы в норме), анализ суточной мочи на микроальбуминурию отрицательный.

Учитывая вышеперечисленные данные, каково целевое значение HbA1c у этой пациентки?

Индивидуализированный подход к выбору HbA1c.

Учитывая отсутствие сопутствующей кардиальной патологии и недавнюю диагностику СД и относительно молодой возраст целевой HbA1c у данной пациентки должен быть 6,5%. Помимо клинических рекомендаций подтверждение такому решению можно увидеть в результатах исследования UKPDS, где показана четкая взаимосвязь между HbA1c и уровнем микрососудистых осложнений (рис. 1), а также продемонстрировано, что число микрососудистых осложнений особенно возрастает при HbA1c>6,5%.

Какова наиболее подходящая стартовая терапия для данной пациентки?

Учитывая отсутствие известных противопоказаний, как и для большинства пациентов с СД типа 2 в качестве стартовой терапии можно выбрать метформин, принимая во внимание данные по эффективности и низкую стоимость препарата. Кроме того, существуют данные о положительном эффекте относительно снижения сердечно-сосудистых исходов (анализ подгруппы терапии метформином в UKPDS). Согласно существующим клиническим рекомендациям в качестве стартовой терапии могут быть назначены препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) либо агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1). Эти препараты наиболее предпочтительны при наличии ожирения и/или артериальной гипертензии в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД.

Какова должна быть тактика ведения такой пациентки, если целевой уровень HbA1c не будет достигнут в течение нескольких месяцев?

endocrinologia_1_1202.indd 72 05.12.2012 15:23:50

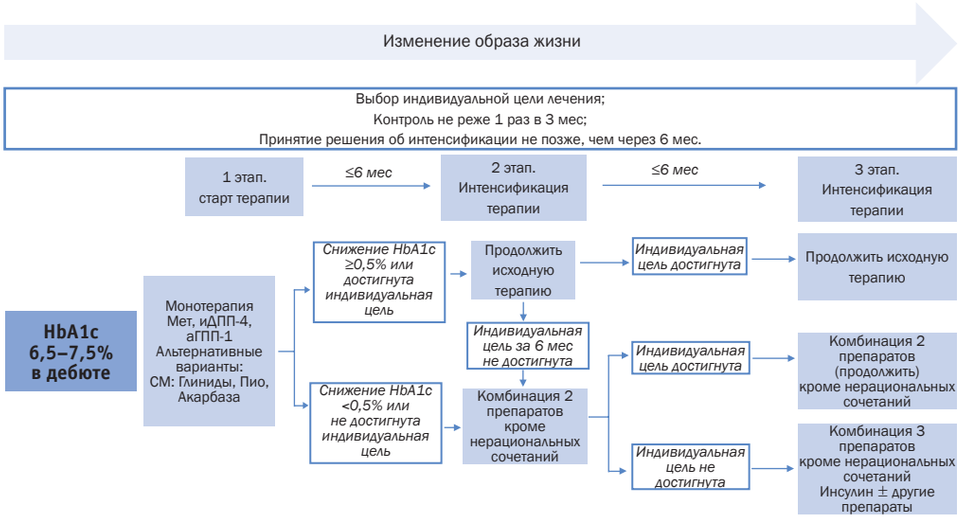
Очень важно преодолевать инертность и не ждать, если цель не достигнута в течение 6 мес. Как правило, в таких случаях (HbA1c около 7%, но тем не менее не достигает цели) терапия может годами! не меняться. Такой временной интервал определяется и возможностью оценки HbA1c через 2–3 мес. И данной конкретной пациентке при недостижении HbA1c =6,5% за 6 мес, согласно существующим клиническим рекомендациям и алгоритмам, к метформину следует добавить либо иДПП-4, либо аГПП-1, а если терапия была начата с препаратов этих групп, то в качестве второго средства добавить метформин.

Как изменились бы цели лечения пациентки, если бы при прочих равных условиях возраст ее составил 76 лет?

Учитывая возраст, такие пациенты более чувствительны к гипогликемии из-за слабости контр-регуляторных механизмов, а также ряда других факторов (пропуски приема пищи, неправильный прием медикаментов и др.). И хотя не доказана четкая взаимосвязь гипогликемии с клиническими исходами и внезапной смертью, гипогликемия точно является фактором морбидности среди пациентов с СД. Поэтому целевой уровень HbA1c с учетом впервые выявленного СД в отсутствие тяжелых осложнений согласно последнему пересмотру российских алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД составил бы <7,5% у данной пациентки. Что касается целевых значений уровня глюкозы крови перед приемом пищи и натощак – он не должен превышать <7,5 ммоль/л, а через 2 ч после еды – <10 ммоль/л.

Обоснование тактики лечения через призму клинических алгоритмов

Как видно из рис. 1 алгоритм ведения пациентов с СД типа 2 стратифицирован на 3 группы в зависимости от исходного HbA1c. При 6,5%<HbA1c<7,5% в ряду первой линии терапии в российских алгоритмах выступают метформин или инкретиновая терапия (иДПП-4 или аГПП-1). Длительность оценочного периода для интенсификации терапии составляет не более 6 мес, по прохождении которых при недостижении целевого HbA1c к исходной монотерапии следует добавить второй препарат. Если в качестве первого препарата был назначен метфорин, то на первом месте в комбинации выступают инкретины, либо, наоборот, к инкретину в качестве второго препарата в комбинации целесообразно добавить метформин. Существуют альтернативные режимы назначения (в частности комбинация с производным сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионом (ТЗД), глинидами, ингибитором альфа-глюкозидаз), но, учитывая минимизацию риска гипогликемии и прибавки в массе тела, комбинация метформина и глиптинов имеет очевидные преимущества в настоящее время.



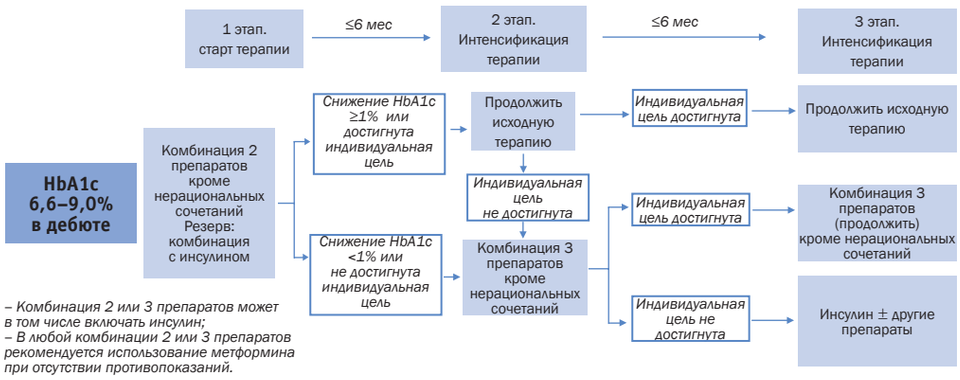
Случай 2

Мужчина, 55 лет, в течение 2 лет имеет повышенный уровень глюкозы крови, но к врачам не обращался и старался соблюдать диету по рекомендациям родственницы, страдающей сахарным диабетом. ИМТ=32 кг/м^2, HbA1c= 8,8% на момент обращения, гликемия натощак 10,5 ммоль/л. Ему была назначена комбинация метформина и аГПП-1.

endocrinologia_1_1202.indd 73 05.12.2012 15:23:50

Оправдан ли с позиции доказательной медицины и современных клинических рекомендаций такой режим стартовой сахароснижающей терапии у данного пациента?

Согласно существующим алгоритмам в данной ситуации лечение рекомендуется начинать с комбинации двух сахароснижающих препаратов (рис. 2), воздействующих на разные механизмы развития болезни. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1, СМ или глинидов, поэтому выбранная комбинация вполне оправдана для данного пациента. Насколько достаточным будет эффект, можно будет оценить через 6 мес: согласно рекомендациям, эффективным считается темп снижения HbA1c >1,0 % за 6 мес наблюдения.



Какова дальнейшая тактика сахароснижающей терапии данного пациента, если через полгода наблюдения HbA1c пациента стал 8,2%?

Если за 6 мес лечения уровень HbA1c снизился с 8,8% до 8,2%, и эта цифра, очевидно не является целевой, то целесообразно интенсифицировать терапию путем добавления третьего сахароснижающего препарата. Это может быть производное сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндион или инсулин. Выбор будет зависеть от индивидуальных обстоятельств. Предполагая низкий риск гипогликемии в отсутствие серьезных сосудистых осложнений, ПСМ может служить хорошей опцией, если речь идет о регуляции прандиальных показателей гликемии. Инсулин также продемонстрировал отличные результаты в комбинации с аГПП1 и особенно оправдан при преимущественном повышении гликемии натощак.

Случай 3

Пациент, 62 лет, страдающий СД типа 2 в течение 10 лет, имеющий HbA1c=10,8% и ИМТ=33 кг/м^2. С момента постановки диагноза СД типа 2 находился на пероральной сахароснижающей терапии различными средствами, в течение последнего года получал метформин и глибенкламид в максимальных терапевтических дозах.

Какова дальнейшая тактика сахароснижающей терапии пациента?

Чтобы обосновать терапевтическую тактику, достаточно ответить на вопрос, как можно предположительно оценить функцию бета-клеток у пациента с длительностью заболевания 10 лет в отсутствие эффекта от комбинации двух сахароснижающих средств в максимальных дозировках? Очевидно, что имеет место недостаточность функции бета-клеток, которая не компенсируется на максимальной дозе секретагога в комбинации с препаратом, помогающим преодолеть низкую чувствительность к инсулину. В данной ситуации логично добавление инсулина (рис. 3), потому что, во-первых, добавление третьего перорального сахароснижающего средства вряд ли может спасти ситуацию, хотя бы из-за того, что все пероральные препараты так или иначе зависят от функции бета-клеток. Во-вторых, очевидна необходимость снижения уровня глюкозы крови для устранения глюкозотоксичности, которая также вносит свой вклад в подавление бета-клеточной функции. С данными задачами можно попробовать справиться при помощи базального инсулина, а учитывая необходимость контроля прандиальных показателей глюкозы крови,

endocrinologia_1_1202.indd 74 05.12.2012 15:23:50

добавление инкретиновой терапии также обосновано. Причем выбирая между препаратами этой группы, учитывая сопутствующее ожирение, данному пациенту, конечно, разумно было бы добавить агонисты ГПП-1, при этом продолжить прием метформина, а глибенкламид отменить.

Повлияла ли длительность заболевания данного пациента на тактику терапии и выбор индивидуальной цели лечения? Изменилось бы лечение, если бы пациент обратился с таким HbA1c=10,8% в дебюте заболевания?

10-летняя длительность диабета предполагает потерю функции бета-клеток в той или иной степени: у некоторых пациентов секреторная функция может сохраняться и при такой продолжительности заболевания, но у большинства имеет место выраженная недостаточность инсулина. Именно поэтому в вышеописанном случае ПСМ – глибенкламид – был отменен. Другой фактор риска, опасность которого возрастает при увеличении длительности заболевания, – это гипогликемия. Если же пациент пришел с впервые выявленным СД типа 2 и высокими показателями гликемии и HbA1c в отсутствие симптомов дефицита инсулина (сухости во рту, жажды, потери массы тела), такому больному на начальном этапе возможно назначение комбинации метформина, аГПП1/ или иДПП-4 и небольших доз ПСМ. Пациенты, ранее не получавшие сахароснижающей терапии, как правило, чувствительны к лечению и демонстрируют хорошую динамику HbA1c. В противном случае целесообразно добавление инсулина.

Безусловно, данные разборы затрагивали возможную логику врача при назначении только сахароснижающей терапии, которая является составляющей частью общего подхода к лечению СД типа 2. Практикующий врач, ежедневно консультируя множество подобных пациентов, одновременно сталкивается с различными проблемами, затрагивающими и многофакторность управления диабетом, и терапевтическое обучение, и обследование на предмет поздних осложнений и сопутствующих заболеваний, где научная доказательная база также должна выполнять ведущую роль, а клинические рекомендации и алгоритмы могут стать удобным инструментом для врача на пути к повышению эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Inzucchi S.E. et al.* 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. – Vol. 35. – P. 1364–1379.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. – 2011. – № 3 (Приложение). – С. 76.
3. *Romesh Khardori.* Type 2 Diabetes Mellitus; http://emedicine.medscape.com.

endocrinologia_1_1202.indd 75 05.12.2012 15:23:50

Уважаемые читатели!
Предлагаем тестовые вопросы для самоконтроля. Проверить себя, получить дополнительную информацию и комментарии можно на сайте **www.formulavracha.ru**, в разделе «Периодика»

Клинические задачи

ЗАДАЧА 1

Выберите правильное утверждение в отношении перорального глюкозотолерантного теста.

А. Одним из условий выполнения глюкозотолерантного теста является его проведение на фоне ограничения углеводной нагрузки.
Б. Превышение гликемии в промежуточной точке ПГТТ (через 1 ч) более 8,5 ммоль/л не свидетельствует о повышении риска развития атеросклероза.
В. Изолированная гипергликемия в промежуточной точке ПГТТ позволяет выявить пациентов с повышенным риском развития ранних нарушений углеводного обмена.
Г. Уровень гликемии более 12 ммоль/л в промежуточной точке ПГТТ служит одним из критериев гестационного диабета.
Д. Уровень гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки не коррелирует со скоростью трансформации предиабета в СД 2 типа.

ЗАДАЧА 2

У пациента со впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 необходимо проведение следующих обследований/консультаций:

А. Анализ мочи с оценкой микроальбуминурии.
Б. Консультация офтальмолога.
В. Скрининг на наличие дистальной симметричной полинейропатии.
Г. Осмотр стоп.
Д. Все вышеперечисленное верно.

ЗАДАЧА 3

Выберите утверждение, справедливое в отношении диабетической полинейропатии.

А. Представляет собой сочетание аксонопатии и демиелинизации нервных волокон.
Б. Наблюдается менее чем в 10% случаев СД и характеризуется яркими клиническими проявлениями.
В. Никогда не сочетается с суставом Шарко.
Г. Носит в основном моторный характер и является необратимой.
Д. Образование трофических язв для данного осложнения не характерно.

ЗАДАЧА 4

Укажите изменения, наблюдаемые у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне висцерального ожирения.

А. Повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухоли) и снижение уровня ангиотензина.
Б. Гипертриглицеридемия, снижение липопротеинов высокой плотности и повышение липопротеинов низкой плотности.
В. Печеночная инсулинорезистентность и дислипидемия в сочетании со снижением количества свободных жирных кислот в крови.
Г. Снижение высвобождения инсулина и проинсулина из бета-клеток с ускорением развития атеросклероза.
Д. Повышение уровня инсулина со снижением концентрации лептина и грелинов.

endocrinologia_1_1202.indd 76 05.12.2012 15:23:51

ЗАДАЧА 5

Выберите утверждение, характеризующее диабетическую автономную нейропатию.

А. Обычно выявляется у пациентов с выраженной полинейропатией.
Б. Основное проявление – вздутие живота вследствие атонии желудка.
В. Главное проявление – сухость кожи рук и ног вследствие нарушения потоотделения.
Г. Это доброкачественное состояние с незначительными клиническими проявлениями.
Д. Встречается только при сахарном диабете I типа.

ЗАДАЧА 6

Пациент 50 лет, мужчина, страдает СД типа 2 в течение 4 лет. Пациент соблюдает диету, его индекс массы тела составляет 33,4. Он принимает метформин в дозе 850 мг 2 раза в день, однако уровень глюкозы у него в крови колеблется между 10 и 12 ммоль/л. Пациент служит в полиции, для его работы характерны нерегулярное питание и частые ночные дежурства. Какой препарат необходимо добавить к терапии?

А. Глибенкламид.
Б. Акарбоза.
В. Инсулин.
Г. Вилдаглиптин.

endocrinologia_1_1202.indd 77 05.12.2012 15:23:51

8–11 ноября 2011 г.
Москва, РФ
http://www.ncagip.ru/for-experts/seminars/1692.html

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И МЕНОПАУЗЕ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ГОРМОНАЛЬНО-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ОТ НОВЫХ НАУЧНЫХ КОНЦЕПЦИЙ К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ»

В работе конференции примут участие видные ученые из России и из-за рубежа, практические врачи и ученые из различных регионов России, главные специалисты субъектов Российской Федерации, заведующие профильными кафедрами вузов, руководители и члены ассоциаций, представители медицинских и общественных организаций.

Программа конференции включает пленарные заседания, симпозиумы, круглые столы, видеодемонстрации, мастер-классы, конкурсы, образовательные семинары и многое другое.

Научные направления конференции:

- Молекулярно-генетические и эпигенетические основы нарушений функции репродуктивной системы.
- Геномные и негеномные эффекты половых гормонов.
- Клеточные технологии в гинекологии.
- Гормональная контрацепция в ранние и поздние репродуктивные годы. Долговременная польза и риски.
- Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и репродуктивная система.
- Функция аденогипофиза в возрастном аспекте.
- Аменорея как фактор множественных рисков.
- Многоликость прогестагенов.
- Агонисты и антагонисты репродуктивных гормонов при гормонально-ассоциированных заболеваниях.
- Гиперандрогения и андрогендецифитные состояния.
- Синдром поликистозных яичников.
- Маточные кровотечения: медикаментозная и немедикаментозная терапия.
- Альтернативные подходы к лечению гиперпластических процессов эндометрия.
- Эндометриоз и репродукция. Принципы гормонмодулирующей терапии.
- Новое в лечение миомы матки.
- Современные тенденции в применении ЗГТ в климактерии. Польза и риски.
- Постменопаузальный остеопороз и остеоартриты. Терапевтические подходы.
- Нарушения мочеиспускания.
- Альтернатива ЗГТ: селективные модуляторы половых гормонов (СЭРМы, СМАР, СМПР), фитогормоны, фитоэстрогены, гомеопатические средства и др. терапия.
- Онкоэндокринология.
- Частота применения КОК и ЗГТ гинекологами России.
- Опыт ассоциации гинекологов-эндокринологов в обучении врачей через Интернет.

8–11 ноября 2012 г.
Барселона, Испания
http://www.codhy.com/2012/

4-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС, ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕБАТАМ ПО ДИАБЕТУ, ОЖИРЕНИЮ И ГИПЕРТЕНЗИИ, 2012
4TH WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES TO CONSENSUS IN DIABETES, OBESITY, AND HYPERTENSION 2012

Цель конгресса – объединить практикующих врачей и исследователей, предоставив им возможность обсудить последние разработки в области терапии сахарного диабета, ожирения и гипертензии. Материалы конгресса ориентированы не только на инновационные методы лечения, но и на современную терапию и новейшие методы профилактики данных патологий.

В рамках конгресса планируется обсуждение следующих вопросов:

- Диабет и рак.
- Спорные вопросы в терапии диабета.
- Диабет, ожирение и гипертензия.
- Диабет и сопутствующие заболевания.
- Новости гипертензии.
- Ожирение и потеря веса.
- Бариатрическая хирургия.
- Диабет и метаболический синдром.

endocrinologia_1_1202.indd 78 05.12.2012 15:23:51

11–14 ноября 2012 г.
Мадрид, Испания
http://www.wcpd2012.com/index.html

7-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ
7TH WORLD CONGRESS ON PREVENTION OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS 2012

В рамках данного мероприятия выступят ведущие мировые эксперты по сахарному диабету. Научные материалы конгресса объединяют теорию и практику, освещая результаты последних исследований по профилактике диабета и его осложнений.

Программа конгресса

- Диабет типа 1: факторы риска окружающей среды.
- Диабет типа 2: возможности профилактики.
- Диабет типа 2: этиология и факторы риска.
- Эпидемиология и профилактика развития осложнений.
- Генетика диабета.
- Профилактика и ведение больного.
- Политика здравоохранения / международные стратегии и программы.
- Рекомендации по профилактике диабета и его осложнений.
- Беременность и ранний этап развития.
- Виды профилактики.
- Экономика здоровья.
- Окружающая среда и диабет.
- Интернет, СМИ и профилактика диабета.

21–22 ноября 2012 г.
Москва, РФ
http://nfomedfarm-dialog.ru/events/2012/40/

VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ»

Конференция организована Департаментом здравоохранения г. Москвы и пройдет в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение». Председатель: Голухов Г.Н., руководитель Департамента здравоохранения г. Москвы.

На конференции планируется проведение дискуссионных семинаров для заинтересованных специалистов, а также организация тематической выставочной экспозиции лекарственных средств, средств диагностики и контроля, профилактики, продуктов лечебного питания, изделий медицинского назначения, медицинского и лабораторного оборудования, медицинской техники, сопутствующей продукции.

В работе конференции примут участие около 500 специалистов.

Основные темы для обсуждения:

1. Основные направления модернизации специализированной помощи детям с эндокринными заболеваниями в Москве: достижения и перспективы.
2. Инновационные технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний у детей.
3. Влияние эндокринных заболеваний на социальную адаптацию детей.

- Сахарный диабет.
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей.
- Заболевания щитовидной железы у детей.
- Задержка физического развития у детей.
- Патология полового развития у детей.
- Ожирение у детей и подростков.
- Эндокринная хирургия.
- Медико-социальная экспертиза при эндокринных заболеваниях у детей.

endocrinologia_1_1202.indd 79 05.12.2012 15:23:51

15 декабря 2012 г.
Москва, РФ
http://infomedfarmdialog.ru/events/2012/endo/

II МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

В программе конференции заявлены доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы. Кроме того, будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

В работе конференции примут участие более 500 медицинских специалистов.

Будет проводиться online-трансляция заседаний.

18–20 апреля 2013 г.
Вена, Австрия
http://www2.kenes.com/prediabetes/pages/home.aspx

5-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС, ПОСВЯЩЕННЫЙ ПРЕДДИАБЕТУ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ
5TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PREDIABETES AND METABOLIC SYNDROME 2013

Возрастающий с каждым годом риск возникновения диабета и развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения во всем мире подчеркивает важность конгресса посвященного метаболическому синдрому. В рамках конгресса будут представлены новейшие исследования и данные о роли гормонов желудочно-кишечного тракта при ожирении; миметиков глюкагоноподобных пептидов и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 – при диабете на ранней стадии и метаболическом синдроме, а также о роли глюкагоноподобных пептидов в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, будут проводиться уроки бариатрической хирургии и хирургической диабетологии.

В рамках конференции планируется обсуждение следующих тем:

- участие гормонов пищеварительной системы в развитии ожирения, ранних стадий сахарного диабета и метаболического синдрома;
- участие миметиков ГПП-1 и ДПП-4 ингибиторов в ранней стадии сахарного диабета и в развитии метаболического синдрома;
- уроки бариатрической хирургии и хирургическая диабетология;
- хирургическая диабетология и бариатрическая хирургия на ранних стадиях диабета;
- инсулинорезистентность и атеросклероз;
- пищевой статус и физические упражнения;
- фармакопрофилактика диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

endocrinologia_1_1202.indd 80 05.12.2012 15:23:51