

На рис. 3 отражены результаты анализа раздела "Результаты" с точки зрения подробности описания проведенного авторами статистического анализа. Можно видеть, что удовлетворительное описание по-прежнему встречается в малой доле статей, однако существенным является тот факт, что доля статей, где описание статистического анализа в разделе "Результаты" можно было считать отсутствующим, снизилась примерно в 5 раз ($p < 0,001$).

Обсуждение

Таким образом, налицо стремление авторов отметить применение методов статистического анализа в разделе "Материалы и методы". При этом в публикациях 2005—2006 гг. только в 17% работ примененные методы оказались адекватными поставленным задачам и имеющимся данным, 15% статей не содержат ошибок в предоставлении результатов статистического анализа, и в 13% публикаций статистический анализ описан с необходимой степенью подробности.

За прошедшие 6 лет прослеживается положительная динамика по 3 из 4 критериев оценки, что свидетельствует об изменении к лучшему ситуации с применением статистического анализа в медицинских исследованиях. По-видимому, этому также способствовало введение редакцией в 2004 г.

новых требований к рукописям. В то же время, к сожалению, следует констатировать, что большинство статей ПЭ им не соответствует. Обычной практикой редакционной работы зарубежных журналов в таких случаях является отклонение статьи без рассмотрения существа исследования, что заставляет авторов строго соблюдать объявленные требования. В нашей стране это по ряду причин пока невозможно, однако нельзя не призвать исследователей стремиться к повышению методологического уровня своих рукописей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бащинский С. Е. // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. — М., 2006. — С. 417—428.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1998.
3. Зорин Н. А., Немцов А. В., Калинин В. В. // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. — М., 2006. — С. 442—459.
4. Леонов В. П., Ижевский П. В. // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. — М., 2006. — С. 429—441.
5. Altman D. G. Practical Statistics for Medical Research. — London, 1991.
6. Lang T. A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. — Philadelphia, 1997.
7. Motulsky H. Intuitive Biostatistics. — New York; Oxford, 1995.

Поступила 28.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.153.455-008.61-08

D. M. Nathan¹, J. B. Buse², M. B. Davidson³, R. J. Heine⁴, R. R. Holman⁵, R. Sherwin⁶,
V. Zinman⁷

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: АЛГОРИТМ-КОНСЕНСУС ДЛЯ НАЧАЛЬНОЙ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (КОНСЕНСУС АМЕРИКАНСКОЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ИЗУЧЕНИЯ ДИАБЕТА)*

¹Diabetes Center, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, ²University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, ³Clinical Trials Unit, Charles R. Drew University, Los Angeles, ⁴Diabetes Center, VU University Medical Center, Amsterdam, ⁵Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University, Oxford, ⁶Department of Internal Medicine and Endocrinology, Yale University School of Medicine, New Haven, ⁷Departments of Endocrinology and Metabolism, Mount Sinai Hospital, University of Toronto

Эпидемия сахарного диабета (СД) охватила весь мир в конце XX—начале XXI века. Существенно снизить заболеваемость может достижение оптимального контроля гликемии, эффективность которого стала основным приоритетом в лечении СД [1—3]. Наряду с тем что борьба с гипергликемией — ключевым метаболическим нарушением при СД 2-го типа — занимает основное место в лечении этого заболевания, терапия других ассоциированных расстройств, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, ожирение и инсулиновая резистентность, также оказалась в

центре научных исследований. Интенсивный контроль гликемии, приводящий к снижению уровня HbA_{1c}, препятствует развитию осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при СД 1-го типа [9, 10]; однако влияние интенсивной сахарпонижающей терапии на ССЗ при СД 2-го типа остается предметом активных исследований [11]. Некоторые методы сахарпонижающей терапии обладают дополнительными преимуществами по влиянию на факторы риска ССЗ, в то время как другие снижают гликемию без дополнительных благоприятных эффектов.

Процесс создания консенсуса

Настоящие рекомендации и алгоритм основаны на данных клинических исследований различных

*Опубликовано N Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, V 8. Переводчик Ю. Сыч. Сокращенный вариант статьи подготовлен А. Горбовской.

возможностей терапии СД 2-го типа и на собственном опыте участников консенсуса с учетом основной цели лечения — достижения и поддержания уровня глюкозы, максимально близкого к уровню гликемии у здоровых людей. Недостаточность доказательств высокого уровня гликемии, полученных в сравнительных клинических исследованиях с непосредственным сравнением различных вариантов лечения СД, остается основной помехой в выделении одного основного класса препаратов или комбинации лекарств, обладающих преимуществами по сравнению с остальными.

Целевые уровни гликемии

Контролируемые клинические исследования, такие как Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT) [4], Стокгольмское интервенционное исследование [5] по СД 1-го типа, Британское проспективное исследование диабета (UKPDS) [6, 7] и исследование Кумамото (Kumamoto) [8] по СД 2-го типа, способствовали определению целевых уровней гликемии.

Согласно последним рекомендациям Американской диабетологической ассоциации целевой уровень HbA_{1c} , определенный на основании практического и ожидаемого снижения частоты развития осложнений, в среднем ниже 7% [12]. Для каждого конкретного пациента содержание HbA_{1c} должно быть как можно ближе к норме (< 6%), без значимых гипогликемических состояний. Последние рекомендации Европейской международной федерации диабета по гликемическому контролю сводятся к достижению уровня HbA_{1c} ниже 6,5%. Верхняя граница нормы составляет 6,1% ($M \pm 2SD$). По нашему мнению, уровень $HbA_{1c} \geq 7\%$ должен служить сигналом к началу или изменению терапии для достижения его значения хотя бы ниже 7%. Мы понимаем, что на практике у некоторых пациентов нелегко этого добиться, поэтому призываем взвешивать потенциальный риск и пользу любого более интенсивного метода лечения для каждого больного.

Принципы выбора сахарпонижающей терапии

Выбор специфического сахарпонижающего агента основывается на его ожидаемой эффективности по снижению уровня глюкозы в крови, наличии экстрагликемических эффектов, способных предотвращать отдаленные осложнения, на профиле безопасности, переносимости и стоимости.

Эффективность в отношении снижения гликемии

В отличие от дифференцированных влияний на гликемию разных сахарпонижающих средств, в настоящее время недостаточно данных об их побочных действиях, что позволило бы рекомендовать одно из них или их комбинацию как обладающие преимуществами по сравнению с другими. Другими словами, благотворное влияние терапии на отдаленные осложнения СД можно ориентировочно

оценить лишь по степени гликемического контроля, а не по другим специфическим эффектам сахарпонижающих средств. В исследовании UKPDS сравнивали 3 варианта сахарпонижающей терапии (производными сульфонилмочевины, метформином и инсулином), но не смогли доказать преимуществ какого-либо одного из них по сравнению с другими с точки зрения профилактики осложнений [6, 7]. Мы считаем, что справедливо оценивать и сравнивать сахарпонижающую терапию по достигаемому уровню HbA_{1c} и специфическим побочным эффектам, переносимости и стоимости.

Негликемические эффекты лечения

Кроме непосредственного эффекта на уровень гликемии отдельные препараты оказывают важное специфическое влияние на факторы риска ССЗ, а именно на артериальную гипертензию и дислипидемию. В наши рекомендации мы также включили эффекты препаратов, которые могли бы улучшать или ухудшать прогноз досрочного контроля гликемии, — изменение массы тела, резистентности к инсулину или инсулинсекретирующей способности поджелудочной железы у пациентов с СД 2-го типа.

Выбор специфических методов лечения СД и их роль в лечении СД 2-го типа

Характеристикам отдельных методов лечения диабета, изложенных далее, посвящено несколько обзоров [13–21]. Нашей целью является предоставление информации для обоснованного выбора того или иного метода лечения, порядка их назначения и возможностей комбинации. Важным этапом лечения, повышающим вероятность длительного контроля диабета, является ранняя диагностика заболевания, когда метаболические нарушения, связанные с диабетом, еще не очень тяжелы. Чем ниже уровень гликемии в момент постановки диагноза диабета, тем ниже будет в дальнейшем поддерживаемый уровень HbA_{1c} и меньше вероятность отдаленных осложнений [22].

Изменение образа жизни

Основными внешними факторами, повышающими риск развития СД 2-го типа, являются генетический риск, избыточное питание и малоподвижный образ жизни, приводящие к избыточной массе тела и ожирению [23]. Не удивительно, что мероприятия, направленные на устранение или уменьшение влияния этих факторов, дают положительный эффект в отношении контроля гликемии при установленном СД 2-го типа [24]. Несмотря на то что споры по поводу эффективности различных диет продолжаются, снижение массы тела практически всегда сопровождается улучшением показателей гликемии. К сожалению, высокая частота повторного увеличения массы тела ограничивает роль изменения образа жизни как эффективного средства для длительного контроля гликемии. Наиболее убедительные данные о том, что уменьшение

массы тела эффективно снижает уровень гликемии при СД 2-го типа, были получены при 2-летнем наблюдении за пациентами, перенесшими хирургическое удаление жировой ткани [25, 26]. В этих условиях отмечалась ремиссия СД при стойком снижении массы тела более чем на 20 кг [25, 26]. Исследования, посвященные лекарственной терапии ожирения, выявляют высокую частоту "выбывания", низкую частоту поддержания достигнутого эффекта и неблагоприятные последствия лечения. Препараты для снижения массы тела в настоящее время не назначают в качестве основной терапии СД. Помимо положительного влияния снижения массы тела на гликемический контроль, похудание и физические нагрузки улучшают прогноз в отношении развития сопутствующих ССЗ, уменьшая такие факторы риска, как артериальная гипертензия, атерогенный профиль липидов в крови и другие последствия ожирения [25–28].

Учитывая все описанные преимущества, программы по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела и повышение физической активности, должны являться составной частью мероприятий по лечению СД. В то же время использование этих программ для длительного контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа в большинстве случаев не исключает дополнительного медикаментозного лечения.

Лекарственная терапия

Характеристики доступных на сегодняшний день сахарпонижающих препаратов, применяемых в виде монотерапии, приведены в таблице. Сахарпонижающая эффективность отдельных средств и их комбинаций, продемонстрированная в клини-

ческих испытаниях, обусловлена не только их внутренними свойствами, но также и исходным уровнем гликемии, длительностью диабета, характером предшествующей терапии и другими факторами. Основным критерием при выборе класса препаратов или отдельного средства, в начале или при смене терапии является интегративный показатель контроля гликемии. При высокой гликемии (например, $HbA_{1c} > 8,5\%$) либо рекомендуются препараты с более выраженным и быстрым сахарпонижающим эффектом, либо более раннее начало комбинированной терапии. Напротив, при уровне гликемии, близком к целевым значениям (например, $HbA_{1c} < 7,5\%$), можно применять препараты с меньшим потенциалом и/или более медленным развитием эффекта. Очевидно, что в выборе целевых уровней гликемического контроля и средств для их достижения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту, со взвешенным учетом потенциального снижения HbA_{1c} , ожидаемых отдаленных преимуществ и специфической безопасности, а также с учетом прочих характеристик выбранного средства, включая побочные эффекты, переносимость, приверженность пациента лечению, материальные затраты и негликемические эффекты. В конце концов, СД 2-го типа — это прогрессирующее заболевание с тенденцией к ухудшению гликемии с течением времени, поэтому медикаментозная терапия необходима на протяжении всего лечения.

Метформин — единственный бигуанид, применяемый в большинстве стран мира. Его основной эффект заключается в снижении продукции глюкозы печенью и уменьшении уровня гликемии натощак. Обычно монотерапия метформином приводит к снижению содержания HbA_{1c} примерно на

Методы лечения СД, применяемые в качестве монотерапии

Метод	Ожидаемое снижение HbA_{1c} , %	Преимущества	Недостатки
1-й этап. Начало лечения: снижение массы тела и увеличение физической активности	1–2	Низкие затраты, много преимуществ	Эффективность снижается уже на 1-м году
применение метформина	1,5	Недорогой, масса тела стабильна	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, в редких случаях лактат-ацидоз
2-й этап. Дополнительная терапия:	1,5–2,5	Нет ограничения доз, недорогой, улучшает липидный профиль	Инъекции, контроль гликемии, гипогликемия, увеличение массы тела
инсулин	1,5	Дешевый	
сульфонилмочевина	0,5–1,4	Улучшает липидный профиль	Увеличение массы тела, гипогликемия*
ТЗД		Задержка жидкости, увеличение массы тела, высокая цена	
Другие препараты:			
ингибиторы α -глюкозидаз	0,5–0,8	Масса тела стабильна	Частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, прием 3 раза в сут, дорогой
эксенатид	0,5–1,0	Снижение массы тела	Инъекции, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, дорогой, мало опыта применения
глиниды	1–1,5**	Короткое действие	Прием 3 раза в сут, дорогой
прамлинтид	0,5–1,0	Снижение массы тела	Инъекции, прием 3 раза в сут, дорогой, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, мало опыта применения

Примечание. * — тяжелая гипогликемия при приеме препаратов сульфонилмочевины развивается редко; ** — репаглинид более эффективно снижает HbA_{1c} , чем натеглинид.

1,5% [15, 29]. Препарат обычно хорошо переносится, а самые частые нежелательные эффекты возникают со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несмотря на потенциальный риск фатального исхода при лактат-ацидозе, это состояние чрезвычайно редкое (менее 1 случая на 100 000 леченых пациентов) [30]. Монотерапия метформином обычно не сопровождается гипогликемическими состояниями и может безопасно применяться у пациентов с преддиабетической гипергликемией без риска развития гипогликемий [31]. Основные негликемические эффекты метформина заключаются в стабилизации или умеренном снижении массы тела, что выгодно отличает его от других сахарпонижающих препаратов. Исследование UKPDS продемонстрировало положительное влияние метформина на исходы ССЗ, но это требует дальнейшего подтверждения [7].

Производные сульфонилмочевины снижают уровень гликемии, стимулируя секрецию инсулина. Они дают практически такой же сахарпонижающий эффект, как и метформин, т. е. позволяют снизить уровень HbA_{1c} примерно на 1,5% [14]. Основное неблагоприятное действие — гипогликемия, но тяжелые случаи с развитием судорог и комы, требующие интенсивной терапии, встречаются редко. Кроме того, в начале лечения сульфонилмочевинной возможно небольшое увеличение массы тела (примерно 2 кг), что, вероятно, негативно отразится на общем риске ССЗ, хотя это и не доказано. Опасения, что препараты сульфонилмочевины могут повышать смертность от ССЗ при СД 2-го типа, основанные на результатах исследования Университетской группы Программы диабета (University Group of Diabetes Program), не подтвердились в исследовании UKPDS [6].

Глиниды. Как и производные сульфонилмочевины, глиниды стимулируют секрецию инсулина, но посредством связывания с другим участком рецептора сульфонилмочевины [16]. У них более короткое по сравнению с препаратами сульфонилмочевины время полувыведения, поэтому они требуют более частого введения. Натеглинид несколько менее эффективен в снижении уровня HbA_{1c} , чем репаглинид, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [32, 33]. При приеме глинидов риск увеличения массы тела такой же, как и при лечении производными сульфонилмочевины.

Ингибиторы α -глюкозидаз уменьшают скорость переваривания полисахаридов в проксимальных отделах тонкого кишечника, таким образом преимущественно снижая постпрандиальную гликемию без риска развития гипогликемии. Они менее эффективны, чем метформин или производные сульфонилмочевины, в уменьшении общего уровня гликемии и HbA_{1c} на 0,5—0,8% [17]. Поскольку углеводы всасываются в более дистальных отделах кишечника, при приеме этих препаратов не снижается масса тела и не развивается синдром мальабсорбции, однако увеличение поступления углеводов в толстый кишечник обычно сопровождается повышенным газообразованием и неприятными эффектами со стороны ЖКТ. Эти побочные дейст-

вия в клинических исследованиях приводят к отмене ингибиторов α -глюкозидаз в 25—45% случаев [17, 34].

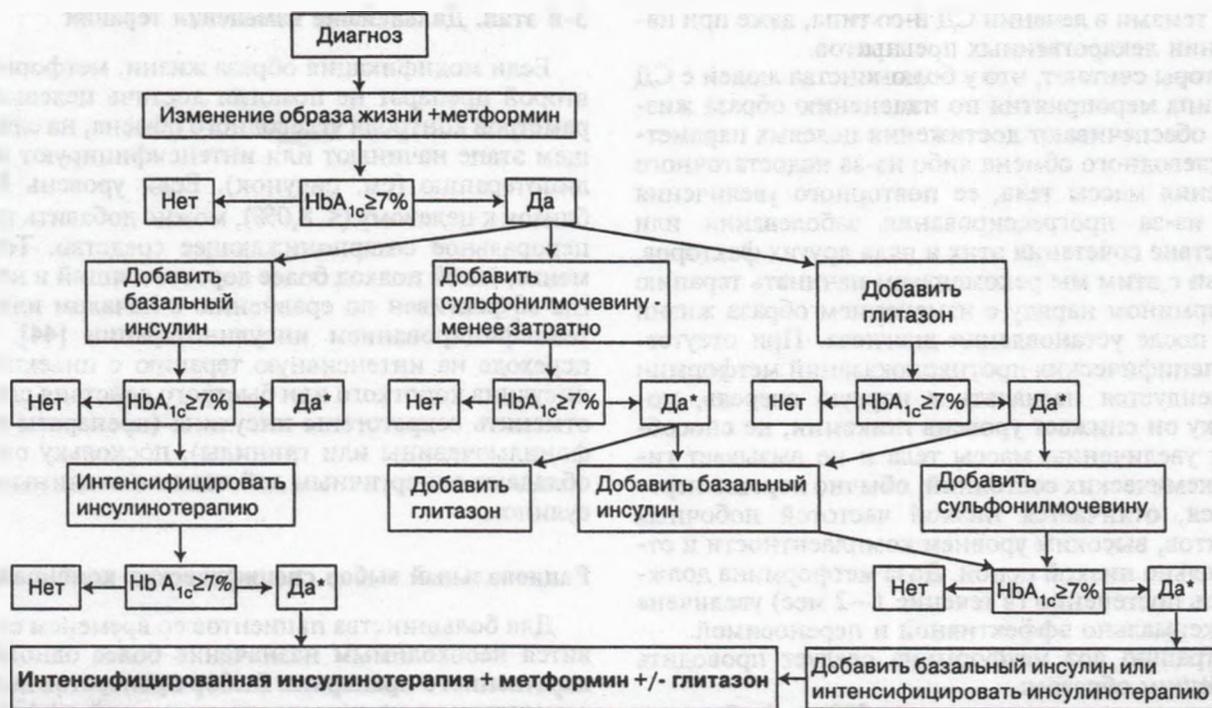
Тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны, — модуляторы γ -рецепторов пероксисомного пролифератора (PPAR- γ). Они повышают чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к эндогенному и экзогенному инсулину — инсулиновые сенситайзеры [19]. Ограниченные данные о монотерапии ТЗД свидетельствуют о снижении уровня HbA_{1c} на 0,5—1,4%. Наиболее распространенными нежелательными эффектами ТЗД являются задержка жидкости и увеличение массы тела. В некоторых исследованиях продемонстрировано увеличение жировой ткани, преимущественно подкожной, с перераспределением жира из висцеральных депо. Задержка жидкости проявляется периферическими отеками; возможно развитие или декомпенсация сердечной недостаточности.

Инсулин — самое известное из ныне существующих сахарпонижающих средств с максимальным опытом применения. При использовании в адекватных дозах он наиболее эффективно снижает любое повышенное содержание HbA_{1c} до уровня, близкого к целевому. Для преодоления инсулинрезистентности при СД 2-го типа и достижения целевого уровня HbA_{1c} могут потребоваться несколько более высокие дозы инсулина (≥ 1 ЕД на 1 кг), чем для лечения СД 1-го типа. Инсулинотерапия сопровождается увеличением массы тела примерно на 2—4 кг, что может повысить риск ССЗ. Терапия инсулином также сопровождается гипогликемическими состояниями, которые при СД 2-го типа развиваются гораздо реже, чем при СД 1-го типа. В клинических исследованиях по достижению нормогликемии и среднего уровня $HbA_{1c} \approx 7\%$ тяжелые состояния гликемии развивались в 1—3 случаях на 100 человеко-лет [8, 35—38] по сравнению с 61 случаем на 100 человеко-лет в группе интенсивной терапии DCCT [4].

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (эксенатид). Глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1) 7-37 — натуральный пептид, выбрасываемый L-клетками тонкого кишечника и стимулирующий секрецию инсулина. Хотя опубликованных исследований по этому новому препарату намного меньше, чем по другим сахарпонижающим средствам, эксенатид-4, по-видимому, способен снижать уровень HbA_{1c} на 0,5—1% в основном за счет уменьшения постпрандиальной гликемии [39—42]. Эксенатид также подавляет секрецию глюкагона и замедляет перистальтику кишечника. Его применение не сопровождается гипогликемиями, но при этом несколько чаще развиваются нежелательные эффекты со стороны ЖКТ: 30—45% пациентов отмечают один или несколько эпизодов тошноты, рвоты или диареи [39—42].

Агонисты амилина (прамлинтид). Прамлинтид — синтетический аналог гормона β -клеток амилина. В настоящее время в США он одобрен к применению только в качестве дополнительной терапии к инсулину.

Прамлинтид вводится подкожно, перед едой. Подавляет выработку глюкагона в зависимости от



Алгоритм контроля метаболизма при СД 2-го типа. Стимулировать модификацию образа жизни при каждом визите.

* — контроль HbA_{1c} каждые 3 мес до понижения ниже 7% и затем каждые 6 мес.

содержания глюкозы и снижает преимущественно постпрандиальные колебания уровня гликемии [21]. В клинических испытаниях уровень HbA_{1c} снижался на 0,5–0,7% [43]. Основные нежелательные побочные эффекты препарата связаны с ЖКТ.

Как начинать сахарпонижающую терапию и дальнейшие действия

За исключением редких ситуаций, например при выраженном катаболизме или гиперосмолярности, при диабетическом кетоацидозе или если пациент не в состоянии самостоятельно принимать жидкость (см. раздел "Особые условия и группы пациентов"), для начала или изменения сахарпонижающей терапии госпитализация в стационар не обязательна. В лечении диабета основная роль отводится пациенту, который должен быть хорошо обучен. У многих больных достаточно эффективной оказывается монотерапия, однако из-за прогрессирующего характера заболевания часто со временем требуется комбинированное лечение для поддержания целевых значений гликемии.

В начале терапии необходимо ежедневно измерять уровень гликемии натощак и после еды (постпрандиально). Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови — важный элемент при добавлении нового препарата или изменении доз, особенно инсулина. Гликемия натощак, измеренная несколько раз подряд в течение недели, обычно хорошо коррелирует с уровнем HbA_{1c} . Инсулинотерапия требует более частого и тщательного мониторинга.

Алгоритм

Алгоритм подбора терапии (см. рисунок) учитывает характеристики каждого варианта терапии, их синергизм и стоимость. Цель лечения — достижение и поддержание уровня гликемии, близкого к диапазону гликемии здорового человека, а также смена терапии так быстро, как позволяет титрация дозы конкретного препарата. В этот алгоритм не включены прамлинтид, эксенатид, ингибиторы α -глюкозидаз и глиниды в связи с их относительно невысокой сахарпонижающей активностью, ограниченными данными клинического использования и/или относительной дороговизной (см. таблицу). В то же время у некоторых пациентов их можно рассматривать как подходящую альтернативу другим вариантам терапии.

1-й этап. Изменение образа жизни и прием метформина

Основываясь на многочисленных преимуществах уменьшения массы тела и повышения физической активности, прекрасного соотношения эффективности и затрат этих мероприятий, был принят консенсус о том, что методы изменения образа жизни должны стать 1-м этапом в лечении впервые выявленного СД 2-го типа. Эти мероприятия необходимо проводить с участием специалистов, работающих в системе здравоохранения, в частности диетологов; они также должны учитывать этнические и культурные особенности населения. Более того, пожизненный контроль гликемии, артериального давления и содержания липидов в крови, стремление к снижению массы тела (или хотя бы ее поддержание) должны оставаться приоритет-

ными темами в лечении СД 2-го типа, даже при назначении лекарственных препаратов.

Авторы считают, что у большинства людей с СД 2-го типа мероприятия по изменению образа жизни не обеспечивают достижения целевых параметров углеводного обмена либо из-за недостаточного снижения массы тела, ее повторного увеличения либо из-за прогрессирования заболевания или вследствие сочетания этих и ряда других факторов. В связи с этим мы рекомендуем начинать терапию метформином наряду с изменением образа жизни сразу после установления диагноза. При отсутствии специфических противопоказаний метформин рекомендуется назначать в первую очередь, поскольку он снижает уровень гликемии, не способствует увеличению массы тела и не вызывает гипогликемических состояний, обычно хорошо переносится, отличается низкой частотой побочных эффектов, высоким уровнем комплаентности и относительно низкой ценой. Доза метформина должна быть постепенно (в течение 1–2 мес) увеличена до максимально эффективной и переносимой.

Титрацию доз метформина следует проводить следующим образом:

- начинать терапию с дозы 500 мг 1–2 раза в сутки во время еды (завтрак и/или ужин);

- через 5–7 дней при отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ дозу увеличивают до 850–1000 мг и принимают перед завтраком и ужином;

- если развиваются неблагоприятные эффекты со стороны ЖКТ, дозу необходимо уменьшить до 500 мг и через некоторое время попробовать вновь увеличить;

- максимальная эффективная доза обычно — 850 мг 2 раза в сутки; при ее увеличении до 3 г в сутки эффективность препарата несколько возрастает, побочные эффекты со стороны ЖКТ могут ограничивать дозу;

- если учитывать стоимость лечения, препаратами первого выбора должны быть метформины-дженерики.

При сохранении упорной гипергликемии следует решать вопрос о быстром добавлении других сахарпонижающих препаратов.

2-й этап. Дополнительная терапия

Если не удастся достичь компенсации углеводного обмена при помощи изменения образа жизни и максимальных доз метформина через 2–3 мес после начала терапии или в любой момент, если не достигается оптимальное содержание HbA_{1c} , следует назначить дополнительный препарат: инсулин, препарат сульфонилмочевины или ТЗД (см. рисунок). Как обсуждалось выше, выбор препарата будет определяться концентрацией HbA_{1c} . Для пациентов с уровнем $HbA_{1c} > 8,5\%$ или симптомами, обусловленными гипергликемией, следует предпочесть агент с наибольшей сахарпонижающей способностью. Относительно высокая стоимость новых лекарств, доступных только в виде оригинальных брендов, должна быть уравновешена их более высокой эффективностью.

3-й этап. Дальнейшие изменения терапии

Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не помогли достичь целевых параметров контроля углеводного обмена, на следующем этапе начинают или интенсифицируют инсулинотерапию (см. рисунок). Если уровень HbA_{1c} близок к целевому ($< 8,0\%$), можно добавить третье пероральное сахарпонижающее средство. Тем не менее, такой подход более дорогостоящий и не всегда эффективен по сравнению с началом или интенсифицированием инсулинотерапии [44]. При переходе на интенсивную терапию с инъекциями инсулина короткого или быстрого действия следует отменить секретогены инсулина (препараты сульфонилмочевины или глиниды), поскольку они не обладают синергичным действием с вводимым инсулином.

Рациональный выбор специфических комбинаций

Для большинства пациентов со временем становится необходимым назначение более одного лекарственного препарата. Выбор препаратов должен основываться на их сахарпонижающей эффективности и других характеристиках, перечисленных в таблице. Тем не менее при назначении второго и, возможно, третьего средства следует учитывать синергизм их действия и другие формы взаимодействий. В целом сахарпонижающие препараты с различным механизмом действия будут оказывать максимальный синергический эффект. Наиболее эффективными считаются комбинации инсулина с метформином [45] или с ТЗД [46]. Следует учитывать риск задержки жидкости в организме при назначении последней комбинации, которая в настоящее время не разрешена к применению в странах Европейского Союза. Метформин, как и ТЗД, эффективно повышает чувствительность к инсулину, но у них разные органы-мишени, в связи с чем в ряде исследований наблюдался аддитивный эффект при совместном применении этих препаратов, который выразался в снижении уровня HbA_{1c} на 0,3–0,8% [47, 48].

Особые условия и особые группы пациентов

При тяжелом некомпенсированном СД, с каталогическими явлениями, который диагностируется при повышении уровня глюкозы в плазме > 250 мг% (13,9 ммоль/л) или > 300 мг% (HbA_{1c} 16,7%) при случайном измерении гликемии, при уровне $HbA_{1c} > 10\%$, при наличии кетонурии или полиурии, полидипсии и снижении массы тела терапией выбора является инсулин в сочетании с изменением образа жизни. У некоторых пациентов с такими признаками и симптомами может оказаться нераспознанный СД 1-го типа, у других СД 2-го типа сопровождается выраженным дефицитом инсулина. Доза инсулина подбирается быстро, и часто уровень гликемии быстро возвращается к целевым показателям. После стабилизации состояния пациента возможны назначение перорального сахарпонижающего препарата и отмена инсулина.

Заключение

СД 2-го типа приобрел характер эпидемии. Его отдаленные последствия проявляются чрезмерными страданиями людей и огромными экономическими затратами. В то же время высокую заболеваемость и отдаленные осложнения можно значительно снизить мерами, направленными на достижение уровней гликемии, близких к значениям гликемии у здоровых людей. Хотя многие новые препараты и разнообразие комбинации лекарств способны понижать содержание глюкозы в крови, имеющиеся на сегодняшний день варианты терапии не в состоянии достигать и поддерживать адекватный уровень контроля углеводного обмена.

Представленные рекомендации и алгоритм по лечению СД подчеркивают важность достижения и поддержания нормальных значений гликемии; начала лечения с изменения образа жизни и приема метформина; быстрого добавления лекарственной терапии и перехода на другой этап лечения при невозможности добиться или поддерживать целевые уровни гликемии и раннего начала инсулинотерапии у пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

- American Diabetes Association. Standards of medical care of diabetes. *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1): S15—S35, 2005.
- European Diabetes Policy Group: A desk-top guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 16: 716—730, 1999.
- The Royal College of General Practitioners Effective Clinical Practice Unit: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose, 2002. Available from http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N. Engl. J. Med.* 329: 978—986, 1993.
- Reichard P., Nilsson B.-Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329: 304—309, 1993.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837—853, 1998.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854—865, 1998.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 28: 103—117, 1995.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 348: 2294—2303, 2003.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 353: 2643—2653, 2005.
- Advance Collaborative Group: ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet. Med.* 22: 882—888, 2005.
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S4—S42, 2006.
- National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, National Institutes of Health, 1999.
- Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 737—747, 1992.
- Bailey C. J., Turner R. C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334: 574—583, 1996.
- Malaisse W. J. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat. Endocrinol.* 2: 401—414, 2003.
- Van de Laar F. A., Lucassen P. L., Akkermans R. P. et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003639, 2005.
- Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 13: 1240—1264, 1990.
- Yki-Jarvinen H. Drug therapy: thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 351: 1106, 2004.
- Drucker D. J. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Endocrinol. Metab.* 1: 22—31, 2005.
- Schmitz O., Brock B., Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl. 3): S233—S238, 2004.
- Colagiuri S., Cull C. A., Holman R. R., UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? *Diabetes Care* 25: 1410—1417, 2002.
- Harris M. I. Epidemiologic correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the U. S. population. *Diabetes Care* 14 (Suppl. 3): 639—648, 1991.
- Rewers M., Hamman F. R. Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: *Diabetes in America*, 2-nd ed. Harris M., Ed. Bethesda, National Institutes of Health, 1995, P. 179—220.
- Pories W. J., Swanson M. S., MacDonald K. G. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 222: 339—350, 1995.
- Sjostrom L., Lindroos A. K., Peltonen M. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 351: 2683—2693, 2004.
- Pontiroli A. E., Folli F., Paganelli M. et al. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity. *Diabetes Care* 28: 2703—2709, 2005.
- Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 28: 888—894, 2005.
- DeFronzo R., Goodman A. Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 333: 541, 1995.
- Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002967, 2006.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346: 393—403, 2002.
- Rosenstock J., Hassman D. R., Madder R. D. et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27: 1265—1270, 2004.
- Gerich J., Raskin P., Jean-Louis L. et al. PRESERVE-β: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28: 2093—2100, 2005.
- Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *J. A. M. A.* 290: 486—494, 2003.
- Nathan D. M., Roussel A., Godine J. E. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann. Intern. Med.* 108: 334—340, 1988.
- Abaira C., Johnson N., Colwell J., VA CSDM Group. VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 18: 1113—1123, 1995.
- Zammit N. N., Frier B. M. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2948—2961, 2005.

38. Miller C. D., Phillips L. S., Ziemer D. C. et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch. Intern. Med. 161: 1653–659, 2005.
39. Kendall D. M., Riddle M. C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 28: 1083–1091, 2005.
40. DeFronzo R., Ratner R. E., Han J. et al. Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 1092–1100, 2005.
41. Buse J. B., Henry R. R., Han J. et al. Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 2628–2635, 2004.
42. Heine R. J., Van Gaal L. F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann. Intern. Med. 143: 559–569, 2005.
43. Hollander P. A., Levy P., Fineman M. S. et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 784–790, 2003.
44. Schwartz S., Sievers R., Strange P. et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. Diabetes Care 26: 2238–2243, 2003.
45. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K. et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 130: 389–396, 1999.
46. Strowig S., Aviles-Santa M. L., Raskin P. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 1577–1583, 2004.
47. Fonseca V., Rosenstock J., Patwardhan R., Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. J. A. M. A. 283: 1695–1702, 2000.
48. Bailey C. J., Bagdonas A., Rubes J. et al. Rosiglitazone/metformin fixed dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24 week, multicenter, randomized, double blind, parallel group study. Clin. Ther. 27: 1548–1561, 2005.

Поступила 19.03.07

◆ ОБЗОРЫ

© И. Р. ФЕДАК, Е. А. ТРОШИНА, 2007
УДК 616-008.921.5-008.64-084(470+571)

И. Р. Федак, Е. А. Трошина

ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ЙОДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ В РЯДЕ СТРАН МИРА

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии, Москва

Состояние проблемы йодного дефицита в мире

В 1990 г. на Всемирной встрече руководителей государств и правительств более 90 стран приняли Конвенцию о правах ребенка, план реализации которой предусматривал устранение йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) к 2000 г. Эта цель была подтверждена в 2002 г. в принятой Генеральной Ассамблеей ООН декларации "Цели тысячелетия". Международная практика последних двух десятилетий продемонстрировала, что всеобщее йодирование соли является наиболее эффективным, надежным и экономически выгодным методом профилактики дефицита йода в питании.

На 6-м Тиреоидологическом конгрессе в Вене в 1970 г. были представлены результаты 5-летней работы группы ученых из разных стран, проведенной в йоддефицитной зоне — Папуа Новой Гвинеи. Полученные уникальные данные свидетельствовали о том, что у матерей, получавших препараты йода во время беременности, рождались здоровые дети, малыши мам, не принимавших дополнительно йод, имели симптомы умственной отсталости, что окончательно доказывало снижение интеллектуальных возможностей человека при недостаточном потреблении йода [39].

Поскольку проблема йодного дефицита впервые стала обсуждаться в Европе, именно там и стали предприниматься первые попытки по ее изучению и решению. В Европе только 4 страны (Норвегия,

Исландия, Финляндия и Швеция) никогда не испытывали на себе социально-экономических последствий недостаточности йода. В то же время в горных районах Швейцарии, Австрии, Италии, Болгарии и Хорватии встречалось наиболее тяжелое последствие йодного дефицита — эндемический кретинизм [36].

Первой европейской страной, решившей проблему ЙДЗ, стала Швейцария, где с 1922 г. начала внедряться программа всеобщего йодирования соли [12]. Эта программа оказалась настолько эффективной, что многие страны Европы стали законодательно вводить всеобщее йодирование соли.

Первый доклад о распространенности ЙДЗ в мире — Эндемический зоб — был опубликован ВОЗ в 1960 г. [23]. Этот документ содержал в себе предварительные данные из многих развитых стран и довольно скудную информацию из стран Азии и республик бывшего СССР.

Первые современные популяционные исследования были проведены Европейской тиреоидологической ассоциацией (ЕТА) в конце 1980-х годов. Они показали, что на большей части европейского континента имеет место йодный дефицит различной степени, особенно в южный районах [28].

В то же время информации из Восточной Европы оказалось недостаточно для того, чтобы сделать какие-то выводы.

В 1985 г. при участии ВОЗ и ЮНИСЕФ был сформирован Международный совет по контролю