



УДК 616.379-008.64-08:614.2

ОПЫТ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.Г. Стронгин¹, А.А. Калининкова¹, А.В. Петров¹, Л.А. Суворова¹, Д.В. Логутова¹, С.П. Глебов²,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Калининкова Елена Александровна – e-mail: kalinnikovaalyona@yandex.ru

Оптимальная компенсация углеводного обмена является одним из основных условий сохранения здоровья для пациентов с сахарным диабетом (СД). Исследование посвящено оценке эффективности сахароснижающей терапии в повседневной клинической практике по данным работы мобильного диабетологического центра в районах Нижегородской области.

Среди основных причин, снижающих эффективность гликемического контроля, в исследовании выделены несвоевременная интенсификация как пероральной сахароснижающей терапии, так и инсулинотерапии, что, в свою очередь, влечет за собой рост и развитие осложнений СД, который не прекращается, невзирая на восстановление гликемического контроля при включении в лечение новых классов препаратов. При анализе данных выявлено различие в показателях компенсации диабета у пациентов, получавших различные классы сахароснижающих препаратов с худшими показателями, характерными для пациентов на монотерапии препаратами сульфонилмочевины. Показана зависимость эффективности инсулинотерапии от проведения самоконтроля гликемии как натощак, так и в течение дня.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающая терапия, осложнения сахарного диабета, гликированный гемоглобин, компенсация углеводного обмена, метформин, инсулинотерапия, самоконтроль.

Optimal glucose control is an important condition of health protection for patients with type 2 diabetes. The study is designed to evaluate use of glucose-lowering medications in routine clinical practice based on results of mobile diabetology center in local areas of Nizhny Novgorod region.

One of the main causes of deterioration of glycemic control is a late intensification various glucose lowering therapies. Poor glycemic control stimulates the development of diabetes complications. Progression of events doesn't stop after restoration of glycemic control. Data show differences in diabetes compensation depending on glucose-lowering drugs types. Patients receiving monotherapy with sulfonylureas have worse results. Effectiveness of insulin treatment is dependent on whether patients are using glucose self-monitoring and whether it includes measurement of glucose after meals or not.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, complications of diabetes mellitus, glyated hemoglobin, the compensation of carbohydrate metabolism, metformin, insulin, self-control.

Стремительное распространение сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и тяжелые сердечно-сосудистые последствия этого заболевания составляют серьезную медико-социальную проблему для многих стран мира, включая Россию [1, 2]. После исследования UKPDS [3] повсеместно принято, что гликемический контроль является важнейшим элементом стратегии лечения СД 2, направленной на предотвращение или замедление развития сосудистых осложнений. Прогрессирующий характер СД 2 ставит в повестку

дня как разработку новых классов сахароснижающих средств, так и создание рациональных алгоритмов инициации и, что не менее важно, своевременной интенсификации терапии, направленной на поддержание целевого уровня гликемии [4, 5, 6]. Современный алгоритм инициации и интенсификации гипогликемизирующей терапии после широкого обсуждения принят и Российской ассоциацией эндокринологов [7]. В то же время, анализ подходов к лечению больных СД 2 [2, 8, 9] показывает, что оно не всегда

соответствует действующим рекомендациям, а показатели гликемического контроля у многих оказываются хуже рекомендованного уровня. При этом в силу существенных различий (социальных, экономических, демографических и др.) реальная врачебная практика может различаться между регионами.

Целью настоящей работы является анализ инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 с точки зрения ее соответствия современным рекомендациям и эффективности в отношении гликемического контроля.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила случайная выборка из числа больных СД2, прошедших обследование в мобильном лечебно-диагностическом диабетологическом модуле, предназначенном для повышения качества медицинской помощи этой категории пациентов в районах Нижегородской области.

Модуль выполнен в виде автомобильного прицепа и включает в себя 4 врачебных кабинета, оборудованных в соответствии со специализацией врача (эндокринолог, офтальмолог, невролог, кардиолог), лабораторию и помещение для больных, ожидающих консультации. Работа организована следующим образом. Предварительный отбор пациентов осуществляется врачами-эндокринологами или терапевтами местных лечебных учреждений за 2–3 недели до прибытия модуля. Модуль располагается на территории центральной районной больницы (или иного лечебного учреждения) и осуществляет свою деятельность в течение 2 рабочих дней с пропускной способностью 35–40 человек в день. Всем больным проводят лабораторное исследование HbA1c и микроальбуминурии в разовой порции мочи (прибором Nycocard Reader II), АлАТ, АсАТ, общего холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина (прибором Reflotron Plus (Roche, Швейцария); расчет СКФ проводился по формуле MDRD. В период ожидания результатов анализов проводятся доврачебные исследования (измерение роста, веса, окружности талии, артериального давления (АД) и расчет ИМТ) и образовательная программа для пациентов. После этого больные осматриваются специалистами, пациенту выдается документ с результатами лабораторных исследований, заключениями и рекомендациями специалистов.

В исследование включены 808 больных СД 2. Исключались больные с СД 1-го типа и другими типами СД, больные с НТГ. Не включались больные, применяющие ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 в силу крайне малой их численности. Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Данные представлены в виде mean(SD), Me[Q25; Q75] для непрерывных распределений и % для отражения относительных частот изучаемых событий. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica v 6.0 for Windows. Статистическая значимость различий определялась с помощью критериев Крускала-Уоллиса, Хи-квадрата Пирсона, U-критерия Манна-Уитни. Различия признавались достоверными при $p \leq 0,05$.

Анализ приведенных данных свидетельствует, что они не могут считаться репрезентативными для всей популяции больных СД 2 региона. Высокая доля больных на инсулинотерапии и проводящих самоконтроль гликемии, а также групповая медиана гликированного гемоглобина указывает

на то, что пациенты данной выборки более мотивированы и комплаентны, чем вся популяция больных диабетом, что, по-видимому, и повлияло на их отбор для обследования в модуле.

ТАБЛИЦА 1.
Общая характеристика больных

Показатель	Значение показателя	
Возраст (лет)	60,8 (9,1)	
ИМТ* (кг/м ²)	34 (5,7)	
Длительность СД 2 (лет)	8,4 (6,5)	
HbA1c (%)	7,1 [6,2;8,5]	
Микроальбуминурия (мг/л)	55,1 (64,9)	
Диабетическая полинейропатия (%)	93,1	
Ишемическая болезнь сердца (%)	32,6	
	МАУ*	45,3
Диабетическая нефропатия (%)	ПУ*	12,5
Диабетическая ретинопатия (%)	НПДР*	29,9
	ППДР*	2,1
	ПДР*	4,5
Артериальная гипертензия (%)		90,7
Инсулинотерапия (%)		32,1
Самоконтроль гликемии (%)		51,2

Примечание: *сокращения: ИМТ – индекс массы тела, МАУ – микроальбуминурия, ПУ – протеинурия, НПДР – непролиферативная диабетическая ретинопатия, препролиферативная диабетическая ретинопатия, пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Результаты и их обсуждение

Для рассмотрения различных подходов к лечению выделено пять вариантов сахароснижающей терапии. К варианту без использования сахароснижающих средств (Без ССС) относили пациентов, которым были рекомендованы только мероприятия по коррекции образа жизни. Пациенты на монотерапии представляли группы леченых метформин (Мет) и препаратами сульфанилмочевины (ПСМ), пациенты с их сочетанием (Мет+ПСМ) составили 4-ю группу, наконец, пациенты, находящиеся на инсулинотерапии в любых комбинациях, составили 5-ю группу. В таблице 2 представлена структура сахароснижающей терапии в зависимости от длительности СД 2.

ТАБЛИЦА 2.
Структура сахароснижающей терапии в зависимости от длительности СД 2

Длительность СД 2 (лет)	<3	≥3 - <5	≥5 - <8	≥8 - <11	≥11 - <15	≥15	
Вариант сахароснижающей терапии (%)	Без ССС	12,4	6,9	3,2	4,2	1,5	3,8
	Мет	47,3	34,9	19,6	14,3	8,1	0,9
	ПСМ	11,6	21,9	15,8	12,6	11,1	10,4
	Мет+СМ	17,8	27,4	37,3	26,9	29,6	17
	инсулин	10,9	8,9	24,1	42	49,7	67,9

Метформин на начальном этапе болезни в качестве монотерапии назначен почти половине больных, а в комбинации с другими средствами – более чем у 60%. Это соответствует современным алгоритмам лечения больных диабетом, согласно которым метформин в дебюте СД 2 назначается с момента установления диагноза. Не вызывает особых сомнений и вполне допустимая доля монотерапии ПСМ в структуре лечения больных в пределах 3 лет после постановки диагноза, хотя, к сожалению, большая часть пациентов лечилась глибенкламидом, который не рекомендуется на этом

этапе лечения [7]. Сомнение вызывает отказ от ССС более чем в 12% случаев, при том, что у половины пациентов уровень HbA1c превышал 6,5% (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.
Уровень гликированного гемоглобина по вариантам лечения в зависимости от длительности СД**

Схема терапии	длительность СД, лет					
	<3 лет	≥3 and <5	≥5 and <8	≥8 and <11	≥11 and ≤15	>15
диета	6,5[6,1;7,1]	6,7[6,2;8,3]	6,4[5,7;7,7]	6,8[5,0;8,5]	6*	6,6[5,4;7,8]
мет	6,7[6,0;8,4]	6,6[5,8;7,8]	6,1[5,6;8,0]	7,4[6,1;9,3]	7[6,6;8,4]	5,9*
СМ	6,2[5,6;6,5]	6,5[6,0;7,6]	6,5[6,1;7,4]	7,1[6,5;8,2]	7,7[6,3;8,5]	6,7[6,1;7,5]
Мет+СМ	7[6,1;8,7]	6,9[5,9;8,3]	7,3[6,1;8,2]	8,1[7,2;8,9]	7,6[6,4;8,8]	7,3[6,2;9,0]
инсулин	7,9[6,1;9,0]	8,2[6,9;9,4]	7,9[7,0;9,1]	7,5[6,7;8,2]	7,8[6,7;8,6]	8[6,8;9,5]

Примечание: *группы менее 5 человек, ** $p < 0,001$.

В структуре лечения с увеличением длительности СД 2 происходят изменения, некоторые из которых носят логичный и ожидаемый характер, например, увеличение доли больных, получающих инсулинотерапию, или уменьшение доли монотерапии метформином. Закономерно нарастает доля больных, получающих комбинацию Мет+ПССМ, которые являются самым распространенным вариантом у пациентов с длительностью болезни 5–8 лет (37,3%) и составляют более четверти больных с продолжительностью СД 2 8–11 лет. В этой группе пациентов отмечаются наиболее высокие значения медианы HbA1c (8,1%), то есть комбинации таблетированных сахароснижающих препаратов назначаются пациентам с запозданием и не достигаются цели терапии.

Данный вывод находит подтверждение при анализе зависимости динамики HbA1c и частоты диабетической ретинопатии по изучаемым периодам СД 2 (рис. 1). Анализ данных зависимостей выявляет, во-первых, достоверный рост уровня гликированного гемоглобина с увеличением длительности болезни. Причем на участке, включающем длительность СД от 8 до 11 лет, рост носил экспоненциальный характер, в то время как на предшествующих и последующих временных отрезках он приближается к плато. Заметим, что в этот временной период не наблюдается столь же значительного прироста частоты ИБС или других факторов, которые могли бы привести к повышению индивидуального уровня HbA1c, – у большинства больных этой группы он был <7,0, реже <7,5%. Таким образом, выявляется не только тот факт, что проводимое лечение не способно предотвратить прогрессирование болезни, что, в целом, отражает существующую на сегодня общемировую ситуацию, но и обнаруживается период, когда неадекватность терапии проступает особенно рельефно. Прежде всего, это, конечно, промежуток 8–11 лет, хотя и понятно, что предпосылки этого скачка должны были быть заложены несколько раньше. В период 8–11 лет также резко возрастает доля больных с диабетической ретинопатией, но в отличие от уровня гликированного гемоглобина, высокий темп ее роста сохраняется и в последующие периоды. Это расхождение может быть объяснено, в том числе, и с позиций плохой «метаболической памяти» [10].

Сопоставление структуры лечения и прогрессирования СД показывает, что поздняя интенсификация сахароснижающей терапии и низкая эффективность проводимой инсулинотерапии оказываются главной причиной неудач в предотвращении ухудшения углеводного обмена и, как следствие, быстрого развития сосудистых осложнений. При переходе

пациентов из интервала продолжительности болезни 5–8 в интервал 8–11 лет доля пероральных препаратов уменьшается за счет включения инсулина, но интенсификация терапии оказывается недостаточной для предотвращения декомпенсации. В интервале длительности болезни 8–11 лет пациенты на комбинации Мет+ПССМ имеют наихудшие показатели гликемии (таблица 3), чем любой другой вариант лечения, следовательно, в значительной мере благодаря этим декомпенсированным больным формируется резкое ухудшение гликемического контроля в среднем. Заметим, что и во всех предшествующих интервалах длительности болезни качество гликемического контроля на комбинированной терапии оказывалось хуже, чем при всех других пероральных вариантах лечения.

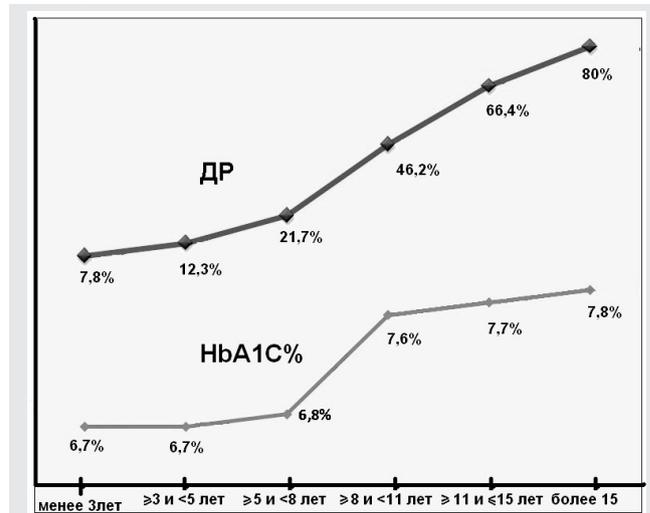


РИС. 1.
Медиана гликированного гемоглобина и распространенность диабетической ретинопатии в зависимости от длительности СД 2.

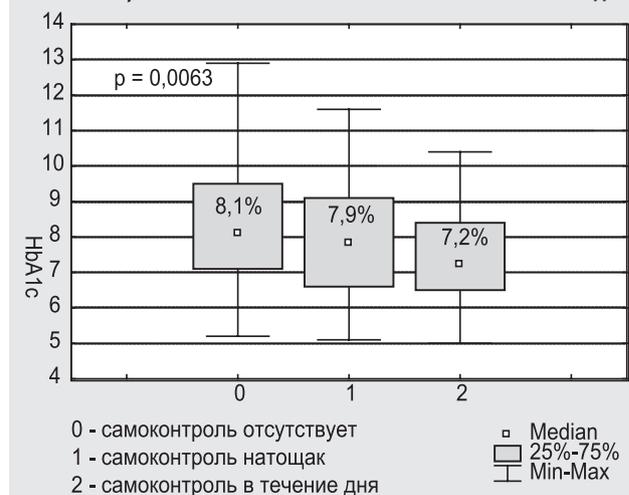


РИС. 2.
Медианы HbA1c% больных, применяющих инсулин, в зависимости от наличия и качества самоконтроля.

Быстрое увеличение доли больных, в лечении которых применяется инсулин, замедляет ухудшение качества гликемического контроля, но не поворачивает процесс вспять. Отчасти это объясняется естественным прогрессированием болезни, увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений, устанавливающих относительно высокий нижний лимит уровня гликированного гемоглобина. В то же время,

эффективность инсулинотерапии во многом зависит от мотивированности больного и его терапевтического обучения, что, в частности, проявляется в использовании средств самоконтроля. Диаграмма на рис. 2 показывает статистически значимую взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина и использования средств самоконтроля. Так, больные, использующие полноценный самоконтроль гликемии (не только натощак, но и в течение дня), имеют медиану HbA1c на 0,9% меньше, чем пациенты, систематически не проводящие самоконтроль глюкозы крови, и на 0,7% меньше, контролирующих только гликемию натощак.

Заключение

В практике лечения больных сахарным диабетом 2-го типа в Нижегородском регионе прослеживается ряд важных элементов современных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций. Прежде всего, это относится к широкому использованию метформина (более 60%, включая комбинированное лечение) на этапе инициации сахароснижающей терапии. Однако в силу несвоевременности интенсификации лечения, применяемые терапевтические подходы не предотвращают ухудшения гликемического контроля и прогрессирования ангиопатий. Особое внимание должно быть обращено на пациентов с длительностью СД 2 от 5 до 8 лет, когда большинство из них нуждаются в интенсификации терапии за счет более раннего перехода на комбинированное применение 2–3 таблетированных сахароснижающих препаратов. Своевременное включение инсулинотерапии является следующим необходимым шагом в сохранении достаточного уровня гликемического контроля.

Эффективность инсулинотерапии может быть значимо увеличена за счет терапевтического обучения пациентов и осуществления ими самоконтроля гликемии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Lancet. – 2010. - Vol. 375, N. 9733. – P.2193.
2. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011. - №1. – С.15-19.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N9131. – P. 837-853.
4. Nathan D.M., Buse J.B., Davison M.B., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A Consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, N.8. – P.1963-1972.
5. Nathan D.M., Buse J.B., Davison M.B., et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetologia. – 2009. - Vol. 52., N1. – P.17-30.
6. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control // Endocr Pract. – 2009. - Vol. 15, N6. - P.540-559.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. - 5 выпуск /под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - 2011. -116с.
8. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Брынза Н.С. Реализация программы «Сахарный диабет» в Тюменской области // Сахарный диабет. – 2009. - №1. – С.33-35.
9. Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т.55, №4. – С.3-5.
10. Ceriello A. Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes // Diabetes Res Clin Pract. – 2009. - Vol 86. - Suppl 1. – P. 2-6.