

# Некоторые проблемы профилактики и лечения сахарного диабета типа 2

Е.А.Волкова, О.Ф.Малыгина

Кафедра эндокринологии им. акад. В.Г.Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**П**роблема сахарного диабета (СД) приобретает в последние годы все большую актуальность, что обусловлено постоянно возрастающим числом людей, страдающих этим заболеванием, хроническим характером течения болезни с развитием микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к сокращению продолжительности жизни больных [1].

По данным Международной диабетической федерации, в 2010 г. в мире насчитывалось около 280 млн больных СД, а к 2030 г. число пациентов с этим заболеванием может увеличиться до 423 млн человек, из которых 85–90% составят больные СД типа 2. Прогнозы Всемирной организации здравоохранения еще более пессимистичны: к 2030 г. может быть около 552 млн пациентов с СД типа 2 [2]. Настораживает и тенденция к «омоложению» СД типа 2 во многих странах мира, что пытаются объяснить изменением питания, гиподинамией, приверженностью компьютерным играм [3]. В России в настоящее время насчитывается более 8 млн больных СД, что составляет 5,5% всего населения [2]. К 2030 г. ожидается значительный прирост заболеваемости, возможно, число больных в нашей стране может превысить 25 млн. Образно говоря, СД сегодня является поистине неинфекционной эпидемией, приобретающей угрожающие размеры, а прогрессирование микро- и макроваскулярных осложнений остается основной причиной смертности больных СД. В связи с этим важнейшими задачами современной медицины являются разработка методов эффективной профилактики СД и предупреждение сосудистых осложнений этого заболевания. Глобальную эпидемию СД типа 2 можно предотвратить только эффективной профилактикой заболевания на ранних этапах, что потребует объединения усилий всего мирового врачебного сообщества.

Результаты исследований, в которых изучалась возможность предотвращения СД типа 2, в отличие от СД типа 1, являются весьма обнадеживающими. Это представляется особенно важным, поскольку в последние годы в большинстве стран мира отмечается неуклонная тенденция к увеличению распространенности именно этой патологии. Такие исследования стали возможными после получения убедительных данных, свидетельствующих о том, что СД типа 2 представляет собой стадийно развивающийся процесс, в основе которого лежат нарушения чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность – ИР) и снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Формированию клинически явного СД типа 2 предшествует стадия предиабета, характеризующаяся нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) – выявляется при проведении теста на толерантность к глюкозе – либо повышением гликемии натощак [4].

Ежегодно у 1,5–7,3% лиц с НТГ развивается СД типа 2. Гликемия натощак (5,6 ммоль/л и более) повышает риск перехода НТГ в СД в 3,3 раза, поэтому в популяции больных с НТГ ожидаемая частота конверсии должна составлять около 10% в год. По последним данным, от 3 до 11% лиц с НТГ и нарушенной гликемией натощак (НГН) могут ожидать развития явного СД ежегодно [5]. Имеются доказательства, что у пациентов с НТГ нарушены процессы, подавляющие продукцию глюкозы пе-

ченью. Более того, исследования последних лет свидетельствуют о значительных метаболических изменениях при НТГ, способных вызвать развитие поздних осложнений, характерных для СД. В связи с этим НТГ сегодня воспринимается как промежуточная метаболическая стадия между нормальным гомеостазом глюкозы и СД. У лиц с НТГ выявляются ИР в мышцах и нарушение II фазы секреции инсулина, в то время как при НГН уже наблюдаются нарушение продукции глюкозы печенью и нарушение I фазы секреции инсулина с сохранением II фазы при практически нормальной мышечной чувствительности к инсулину. Прогрессирование НТГ в СД типа 2 связано с дальнейшим прогрессирующим снижением функции β-клеток с умеренным повышением ИР, проявляющейся в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [5].

В плане профилактики СД типа 2 необходимо обратить особое внимание на **группы лиц, у которых значительно повышен риск развития этого заболевания:**

- люди старшего (свыше 45 лет) и пожилого возраста с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup>, особенно при наличии абдоминального типа ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин);
- лица, имеющие отягощенный семейный анамнез по заболеванию (СД типа 2 у родителей или сибсов);
- больные артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ);
- женщины с наличием гестационного СД или с рождением крупного плода в анамнезе;
- лица с НГН или НТГ в анамнезе [6].

Следует применять простые опросники по выявлению лиц с факторами риска развития СД типа 2.

## Сравнение эффективности разных вариантов профилактики СД

Особый интерес в этом плане представляют результаты опубликованных крупномасштабных исследований, в которых проводилась оценка эффективности в профилактике СД типа 2 изменения образа жизни (ОЖ) и применения медикаментозной терапии.

В финском проспективном исследовании по предупреждению СД типа 2 (FDPS) 523 пациента с НТГ были разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы было рекомендовано существенно изменить ОЖ, снизить массу тела и увеличить физическую нагрузку. Вошедшие во 2-ю группу продолжали придерживаться обычного режима питания и физической активности. Через 3,2 года было показано, что модификация ОЖ привела к снижению риска развития СД типа 2 у пациентов 1-й группы на 58% [7].

Схожее по дизайну исследование проводилось в США. В известной программе профилактики СД – DPP (Diabetes Prevention Program) – изучалось влияние изменения ОЖ наряду с медикаментозной терапией на частоту перехода НТГ в СД типа 2. В исследование были включены 3234 участника, разделенные на 3 группы. Всем участникам исследования предписывалось изменение ОЖ, при этом пациенты двух групп принимали

либо плацебо, либо метформин. В ходе исследования было показано, что наименьший риск явного СД типа 2 отмечался в группе лиц, у которых проводилась только модификация ОЖ, – риск диабета у них снижался на 58% по сравнению с контрольной группой. В группе людей, получавших метформин, риск формирования СД типа 2 снижался на 31% по сравнению с контрольной, т.е. сравнительные результаты свидетельствовали о большей эффективности интенсивного изменения ОЖ по сравнению с лечением метформинном [8].

Данные о положительном влиянии диеты и физических упражнений как метода профилактики СД типа 2 были получены и в исследовании, проведенном в Китае (DQS). Так, 6-летнее наблюдение показало, что в группах с НТГ следование диете снижало риск развития диабета на 31%, увеличение физической активности – на 42%, а сочетание диеты и физических упражнений – на 46% [9].

Ежедневные физические упражнения обязательны, каким бы ни был возраст пациента. При этом повышаются поглощение глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается гипоксия органов. Объем физических упражнений должен ограничиваться у пожилых людей ежедневной ходьбой минимум 30 мин в день.

Особый интерес в этом плане представляет работа, в которой авторы, используя компьютерную программу, провели оценку 10 проспективных когортных исследований эффективности применения умеренно интенсивной физической нагрузки у 301 221 пациента в целях профилактики СД типа 2. Установлено, что регулярная физическая нагрузка (пешие прогулки в течение более 2,5 ч в неделю) снижала риск развития СД типа 2 на 30% по сравнению с лицами, не проявляющими достаточной физической активности [10].

Таким образом, исходя из результатов проведенных исследований, можно заключить, что *наиболее эффективный подход к профилактике СД – это модификация ОЖ*, направленная на снижение массы тела на 5–10% от исходной и поддержание умеренной физической активности [6].

### Изменение ОЖ

Рекомендации по изменению ОЖ должны включать индивидуальный расчет диеты, расширение физических нагрузок, необходимо также учитывать культурные и национальные особенности. Диета должна быть физиологической, но низкокалорийной. Из диеты исключаются легкоусвояемые углеводы, ограничиваются жиры как растительного, так и животного происхождения. Следует увеличить потребление овощей и фруктов, продуктов, богатых калием, магнием, кальцием, включать в рацион морепродукты, нежирные сорта рыбы и продукты, содержащие сою. В рекомендуемом рационе должны преобладать продукты, богатые клетчаткой. Желательно ограничить потребление кофеин-содержащих напитков, снизить содержание соли в питании до 3,5 г в день, а при риске ССЗ – до 1,5 г в день. Попытаться перестать подсаливать пищу. Особое место занимает отказ от вредных привычек. Курение является практически самым важным фактором в повышении риска ССЗ, и изменение ОЖ следует начинать с отказа от курения, иначе все другие важные изменения в ОЖ окажутся недостаточно эффективными. Учитывая, что неалкогольная жировая болезнь печени признана в настоящее время одним из компонентов метаболического синдрома и в свою очередь может ухудшать гликемический контроль, рекомендуется уменьшение употребления алкоголя: не более 20–30 г чистого этанола в сутки для мужчин (50–60 мл водки, 200–250 мл сухого вина, 500–600 мл пива) и 10–20 г для женщин, иначе неизбежно токсическое влияние алкоголя на печень.

Последнее время многие исследования были посвящены роли нарушения сна в плане развития СД и ожирения. Так, исследователи Гарвардской школы общественного здравоохранения (HSPH) установили, что у женщин с посменным рабочим графиком с тремя и более ночными сменами по сравнению с контрольной группой повышается риск развития СД типа 2, что частично можно было связать с прибавкой массы тела [11]. Нарушение сна и свет в ночное время нарушают ритм секреции мелатонина и, вероятно, могут способствовать развитию ожирения [12, 13]. Хотя нельзя исключить, что это могло быть связано с ночной едой. Работы в этом направлении продолжаются.

### Медикаментозная профилактика СД

Ряд исследований, завершенных в последние годы, посвящен медикаментозной профилактике СД типа 2. В Канаде, Израиле и семи западноевропейских странах проведено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбозы) в профилактике СД типа 2 в популяции лиц с НТГ, получившее название STOP NIDDM. Под наблюдением находились 1418 пациентов с НТГ, получавших лечение глюкостатом (акарбозой) в дозе 100 мг 3 раза в день или плацебо. Первичным параметром оценки эффективности явилось развитие СД типа 2, а вторичными параметрами были изменения артериального давления (АД), липидного профиля, чувствительности к инсулину, показателей морфометрии. Данное исследование продолжалось 3 года и 9 мес и завершилось в 2001 г. По итогам проекта, снижение скорости конверсии НТГ в диабет составило 24,8%. Уменьшение относительного риска АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний составило 34% [14–16].

Неменьший интерес представляет проведенное в Китае 3-летнее многоцентровое исследование профилактического эффекта акарбозы и метформина при НТГ. Согласно полученным данным ежегодная частота развития СД в группе пациентов, получающих акарбозу, составила всего 2% против 4,1% в группе лиц, применявших метформин, т.е. по сравнению с контрольной группой частота развития СД типа 2 у пациентов, получавших акарбозу, была ниже в 6 раз [17].

Таким образом, результаты стандартизированных клинических исследований свидетельствуют о способности акарбозы даже в низких дозах (50 мг 3 раза в день) предупреждать или значительно замедлять переход НТГ в явный СД типа 2. Видимо, поэтому акарбоза так широко применяется в азиатских странах в отличие от России. Тем не менее, препарат утвержден в нашей стране для профилактики СД.

Одним из значительных исследований по применению медикаментозной терапии в профилактике СД типа 2 является исследование DREAM (The diabetes reduction assesment with ramipril and rosiglitazone medication) с использованием росиглитазона (РГЗ) [18]. В исследовании были включены 5269 взрослых в возрасте 30 и более лет с НГН или НТГ и не имевших в анамнезе ССЗ. Из общего числа больных, получавших РГЗ, у 50,5% пациентов углеводный обмен на конец наблюдения оставался в пределах нормы, тогда как в группе плацебо лишь 30,3% больных были способны поддерживать состояние углеводного обмена в пределах нормальных показателей ( $p < 0,0001$ ).

Интересны результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования (ADOPT – Diabetes outcome progression Trail) применения монотерапии РГЗ, метформинном или глибенкламидом у 4360 больных с вновь выявленным СД типа 2, которые получали соответствующую терапию в течение 4 лет. Целью исследования явилось определение возможности поддержания в течение длительного времени компенсации углеводного



## Алгоритм лечения предиабета, ААСЕ, 2013.



обмена на фоне монотерапии, оцениваемое по сохранению гликемии натощак ниже 7,8 ммоль/л. Анализ полученных данных показал, что терапия РГЗ статистически значительно улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает секреторную дисфункцию  $\beta$ -клеток. Несмотря на то, что в цели настоящего исследования не входили вопросы профилактики СД (только лечение впервые выявленных форм СД типа 2), полученные результаты четко свидетельствуют, что РГЗ статистически достоверно сохраняет в течение длительного времени функцию  $\beta$ -клеточного аппарата поджелудочной железы, подтверждая возможность применения этого препарата для профилактики СД типа 2 [19].

Учитывая настороженное отношение к РГЗ в последнее время, стали проводиться исследования по применению пиоглитазона (ПГЗ) для профилактики СД. Так, в 2013 г. было опубликовано исследование ACT NOW Study, проведенное с участием 441 пациента с НТГ. Пациенты были рандомизированы в группы лечения ПГЗ в дозе 45 мг в день или плацебо. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 2,4 года. Определялись секреция инсулина, индекс чувствительности к инсулину, ИР в ходе ПГТТ в начале и конце исследования по результатам определения глюкозы плазмы, инсулина и С-пептида. В конце исследования СД был выявлен у 45 пациентов, получавших плацебо, и у 15 пациентов, получавших ПГЗ ( $p < 0,0001$ ). У 48% пациентов, получавших ПГЗ, произошла нормализация ПГТТ, в то время как в группе плацебо это произошло только у 28% человек ( $p < 0,005$ ). Нормализация толерантности к глюкозе была связана с улучшением секреции инсулина, индекса чувствительности к инсулину и улучшением функции  $\beta$ -клеток, причем последнее авторы считают определяющим фактором в достигнутых результатах [5].

Таким образом, лечение тиазолидиндионами улучшало секрецию инсулина и снижало ИР, кроме того,

были отмечены снижение липотоксичности и перераспределение жира из мышечных, печеночных и  $\beta$ -клеток в подкожные жировые депо. Следовательно, тиазолидиндионы являются препаратами выбора для лечения НТГ и НГН, и не исключено, что в дальнейшем они смогут быть использованы для медикаментозной профилактики СД типа 2.

Из представленных данных видно, что из всех используемых для профилактики СД типа 2 медикаментозных средств наиболее эффективными являются представители группы тиазолидиндионов или сенситайзеров инсулина, основными эффектами действия которых являются повышение чувствительности к инсулину и снижение ИР. Несмотря на то, что метформин по механизму действия также можно отнести к сенситайзерам, его влияние на снижение ИР проявляется в основном на уровне печени, тогда как глитазоны повышают чувствительность к инсулину преимущественно в жировой и мышечной тканях. Продолжаются многочисленные исследования по применению метформина при ожирении, метаболическом синдроме и предиабете. Показан благоприятный эффект метформина не только на снижение ИР и улучшение липидного спектра крови, но и на уменьшение когнитивных нарушений, а также на снижение риска рака у пациентов с СД. Планируются работы по изучению метформина как агента, изменяющего клеточный энергетический метаболизм раковых клеток.

Согласно Российским рекомендациям у пациентов с очень высоким риском развития СД (НТГ или НГН) при отсутствии противопоказаний может быть рассмотрено применение метформина в дозе 250–850 мг 2 раза в день, особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> [6].

Можно предположить, что в скором времени мы получим результаты новых исследований о возможности применения агонистов рецепторов глюкогоноподобно-

го пептида-1 (ГПП-1) при лечении ожирения и метаболического синдрома. Эти препараты также могут оказаться перспективными в предотвращении СД типа 2.

Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) в 2013 г. предложила алгоритм лечения предиабета (см. рисунок). Главными в лечении являются изменение ОЖ и снижение массы тела. При наличии кардиоваскулярных факторов риска необходима коррекция гипертензии и дислипидемии. При наличии одного критерия предиабета рекомендуется интенсифицировать терапию ожирения и (при отсутствии противопоказаний) подключать лечение метформинном или акарбозой. При наличии нескольких критериев предиабета и отсутствии противопоказаний показано лечение метформинном или акарбозой, а при отсутствии нормализации гликемии следует с осторожностью рассмотреть вопрос о применении тиазолидиндионов или агонистов рецепторов ГПП-1.

### Снижение массы тела

Как правило, вопросы профилактики и лечения СД преломляются сквозь «призму ожирения», поскольку оно является самым важным модифицирующим фактором риска данного заболевания. В связи с этим возрос интерес к препаратам, способствующим похудению. Широкоу известность получило исследование XENDOS, проводившееся в 22 медицинских центрах Швеции в течение 4 лет. С целью профилактики СД типа 2 изучалось влияние препарата для снижения массы тела орлистата в сочетании с изменением ОЖ. В исследовании были включены 3304 участника, из которых 21% лиц имели НТГ. Пациенты, использовавшие гипокалорийную диету (800 ккал/сут) и умеренную физическую нагрузку, были разделены на 2 группы (плацебо и орлистат). В итоге применение орлистата на фоне измененного ОЖ в течение 4 лет привело к более выраженному снижению массы тела и достоверно уменьшило риск заболеваемости СД типа 2 по сравнению только с одним изменением ОЖ, т.е. применение орлистата явилось эффективным средством для профилактики СД типа 2 [20].

Наиболее перспективным методом профилактики и лечения СД типа 2 при наличии морбидного ожирения с ИМТ > 40–45 кг/м<sup>2</sup> является бариатрическая хирургия. Решение о выполнении бариатрической операции принимается командой врачей разного профиля совместно с пациентом. Перед принятием решения проводится тщательная оценка соотношения возможной пользы и риска для каждого конкретного пациента.

### Профилактика сосудистых осложнений СД типа 2

ССЗ (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инсульт, острый инфаркт миокарда – ИМ, заболевания периферических сосудов) являются наиболее важной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с СД типа 2.

Возможна ли профилактика сосудистых осложнений СД? На сегодняшний день ответ дан вполне определенный. Комплексное патогенетически обоснованное лечение пациентов, страдающих СД, направленное на коррекцию гипергликемии, АГ и дислипидемии, приводит к снижению риска развития макро- и микро-сосудистых осложнений болезни. Согласно результатам двух крупномасштабных клинических исследований (DCCT, UKPDS) в профилактике сосудистых осложнений чрезвычайно важен контроль уровня гликемии [21, 22]. В то же время, по данным досрочно завершеного исследования ACCORD, интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД типа 2 может приводить к гипогликемическим состояниям, значительно ухудшающим сердечно-сосудистый прогноз [32]. Как гипергликемия, так и гипогликемия приводят к ухудшению сердечно-сосудистого прогноза у паци-

ентов с СД типа 2 [31]. Метаанализ 20 исследований по СД показал, что даже НГН уже связано с повышенным риском развития ССЗ. Более 12 проспективных исследований убедительно показали, что гипергликемия способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 [23].

Полученные в ходе исследования UKPDS данные свидетельствуют о том, что активная терапия АГ приводит к достоверному снижению риска развития ИМ и церебрального инсульта, позволяя снизить уровень сердечно-сосудистой смертности. В то же время результаты другого исследования (4S) показали, что гиполипидемические средства оказывают у больных диабетом выраженный кардиопротекторный эффект. В результате по итогам разных исследований были разработаны требования к проведению антигипертензивной терапии у больных СД. Целевые значения АД при СД немного различаются в международных рекомендациях – от 140/85 до 130/80 мм рт. ст. Согласно российским рекомендациям начинать гипотензивную терапию следует при уровне АД 130/80 мм рт. ст. и выше.

Одним из приоритетов профилактики кардиоваскулярных заболеваний при СД является коррекция дислипидемии и в первую очередь – снижение содержания в крови общего холестерина (ХС), и особенно ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Целевой уровень ХС ЛПНП и триглицеридов в крови при СД различается в международных рекомендациях. Согласно Российским рекомендациям содержание ХС ЛПНП в крови должно быть ниже, чем 2,6 ммоль/л, а при наличии ИБС – менее 1,7 ммоль/л. В последние годы появилось много данных, убедительно доказывающих эффективность гиполипидемической терапии в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности этих больных. Примечательно, что эффективность лечения оказалась независимой от исходного уровня ХС крови. Многие кардиологи считают, что наличие СД типа 2 даже без явной ИБС требует такой же терапии, как у пациентов без СД с явной ИБС.

Итак, в профилактике сосудистых нарушений при СД важная роль отводится тщательному врачебному контролю, ранней диагностике АГ и дислипидемии, а также эффективным терапевтическим методам их лечения. Только оптимальные лечебные мероприятия при тесном сотрудничестве врачей и больных позволяют снизить риск осложнений СД.

А можно ли обойтись без медикаментозной терапии для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД типа 2?

### Эффективность немедикаментозных методов профилактики

Большой интерес в этом отношении представляет недавно завершеное многоцентровое исследование Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), которое привлекло огромное внимание мирового врачебного сообщества [24]. Поэтому следует остановиться на нем более подробно. Полученные результаты крайне важны для наших эндокринологов и диабетологов, а также для врачей других специальностей. Это исследование было начато по инициативе Национальных институтов здоровья и проводилось в 16 центрах США в течение 11 лет. В него вошли 5145 человек с СД типа 2 в возрасте от 55 до 74 лет с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> и длительностью СД от 3 мес до 7 лет, и практически все имели риск развития ССЗ. В 1-й группе пациентов проводилось так называемое интенсивное изменение ОЖ, а во 2-й – контрольной группе – осуществлялись поддержка и обучение (Diabetes Support and Education), т.е. и эта группа не была оставлена без врачебного наблюдения.

Целью исследования было выяснить, могут ли интенсивное изменение ОЖ и снижение массы тела предотвратить или задержать развитие ССЗ и таких

опасных осложнений, как церебральный инсульт, ИМ, и помочь избежать преждевременной смерти больных СД типа 2. У пациентов 1-й группы стремились добиться снижения массы тела на 7% или более в течение 1 года, рекомендовали не менее 175 мин физической активности в неделю. Калорийность рациона рассчитывалась индивидуально и составляла от 1200 до 1800 калорий в день с 15% содержанием белка в дневном рационе, уменьшением количества жиров до менее чем 30% от общего калоража. Контролировался режим приема пищи, использовались порционные блюда и в ряде случаев – заменители пищи или медицинское питание с низкой калорийностью. В первые 6 мес контакты с пациентами были каждую неделю, затем реже – 3 раза в месяц, затем ежемесячно на регулярной основе. Всячески поддерживались и поощрялись все усилия пациентов по изменению своего ОЖ. В контрольной же группе пациенты только 3 раза в 1 год приглашались на групповые занятия. Кроме диabetологов, в лечении пациентов принимали участие диетологи, психологи, специалисты по лечебной физкультуре.

И что же? Результаты оказались потрясающими, учитывая довольно большую группу пациентов! Среднее снижение массы тела в группе интенсивного лечения составило 8,6% за 1-й год. В течение последующих 4 лет средняя потеря массы тела поддерживалась на уровне 5% в 1 год по сравнению с контрольной группой, где средняя потеря массы составила всего 1% в 1 год. Поддержание сниженной массы тела на 5% от исходных показателей сохранилось в 1-й группе на протяжении всего исследования.

Повышение физической активности в 1-й год лечения было отмечено у 20% в 1-й группе и всего у 5% – в контрольной. В течение последующих 4 лет в 1-й группе физическая активность была выше на 5%, чем в начале исследования, а в контрольной снизилась на 1%. У всех пациентов 1-й группы в 1-й год лечения отмечено достоверное снижение гликированного гемоглобина, систолического и диастолического АД, уровня триглицеридов, повышение содержания липопротеидов высокой плотности по сравнению с пациентами контрольной группы. Эти различия были наиболее очевидны в 1-й год лечения, но первоначальные улучшения сохранились не у всех пациентов 1-й группы в последующие 4 года наблюдения. Тем не менее, показатель гликированного гемоглобина у большей части этих пациентов находился на целевом уровне менее 7%, рекомендованном Американской диабетической ассоциацией (ADA). Кроме того, было отмечено улучшение показателей АД, снижение уровня триглицеридов в крови в течение 3 последующих лет наблюдения по сравнению с контрольной группой. Таким образом, пациенты 1-й группы должны были бы иметь меньший риск развития ССЗ по сравнению с контрольной группой.

Но результаты проведенного исследования оказались не такими оптимистичными. На 3 и 4-й год наблюдения у пациентов контрольной группы было выявлено достоверное снижение ЛПНП по сравнению с пациентами 1-й группы. Эти пациенты получали разную медикаментозную терапию по назначению лечащих врачей, включая в том числе статины, что и оказалось важным в профилактике ССЗ. Содержание ЛПНП в крови у пациентов 1-й группы практически не изменилось за весь период наблюдения. Результаты исследования показали, что различия в отношении развития ССЗ, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть или госпитализация по поводу стенокардии среди пациентов, рандомизированных по интенсивному изменению ОЖ и тех, кто был рандомизирован в контрольной группе, отмечено не было. В связи с этим исследование было прекращено досрочно.

Таким образом, исследование Look AHEAD показало, что *изменения ОЖ, включая снижение массы тела и*

*ИР, связанные со строгим соблюдением диеты, включением лечебного питания, повышением физической активности, являются крайне важными и необходимыми факторами в лечении СД типа 2, позволяющими достигнуть целевого уровня гликемии у пациентов. Но все же они оказались недостаточными для более успешной профилактики ССЗ и предотвращения преждевременной смерти у пациентов с СД типа 2. Это доказывает необходимость медикаментозной терапии, направленной на нормализацию АД, липидного спектра крови, – особенно это касается уровня ЛПНП в крови, которые оставались повышенными в 1-й группе пациентов без медикаментозного лечения, несмотря на то, что достигались целевые значения гликемии.*

В связи с этими данными недавно провозглашенный мировой лозунг профессионалов «СД типа 2 – это не заболевание, а ОЖ» не совсем оправдывает себя. Хотя, безусловно, без изменения ОЖ достигнуть целевых значений гликемии становится очень трудной задачей. СД – это заболевание, требующее участия врачей всех специальностей. Кардиологи, неврологи, терапевты, врачи общей практики принимают активное участие в лечении СД типа 2. Особенно приветствовалось бы и более активное участие диетологов, психологов, а также врачей лечебной физкультуры в комплексном лечении наших пациентов. Вероятно, этот вопрос следует решать на государственном уровне.

В настоящее время уже и наличие ожирения признано заболеванием, а ранее это тоже рассматривалось как последствие неправильного ОЖ. Хотя ожирение и метаболический синдром имеют много общего в патогенезе развития с СД типа 2 – например, наличие ИР и других общих моментов патогенеза, СД типа 2 остается более серьезной патологией, где большое значение имеют генетические факторы, связанные с нарушением функции  $\beta$ -клеток и снижением секреции инсулина. Но и сама ИР, и секреторный дефект  $\beta$ -клеток могут быть генетически детерминированы [1, 25]. Продолжаются исследования по выявлению многофакторных генетических дефектов, ведущих к развитию ожирения, следовательно, роль генетики в передаче наследственной информации, вероятно, имеет очень важное значение для развития всех этих заболеваний.

Изменения в ОЖ, снижение массы тела и физические упражнения у ряда лиц с ожирением могут предотвратить развитие диабета. Профилактика СД и ранняя профилактика ожирения в целом являются очень важной задачей. В случае развития СД снижение массы тела и физические упражнения значительно улучшают течение заболевания и снижают риск развития осложнений, но риск ССЗ и преждевременной смерти тем не менее сохраняется. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Вероятно, скоро мы узнаем новые данные и по завершеному исследованию Look AHEAD. В настоящее время продолжается анализ полученных результатов, и не приходится сомневаться, что успехи, достигнутые у пациентов в группе интенсивного контроля в отношении многих показателей метаболического контроля и по изменению ОЖ, скажутся в дальнейшем на улучшении течения СД и задержке развития осложнений СД. Особенно, если пациенты или часть из них продолжат соблюдать полученные рекомендации. К сожалению, как показало исследование, комплаентность пациентов в отношении рекомендаций лучше всего относилась к 1-му году наблюдения, а часть пациентов в дальнейшем не выдержали этого строгого соблюдения всех изменений их ОЖ.

Интересные данные получены у финских исследователей среди лиц с высоким риском развития СД типа 2, которые наблюдались в рамках финской программы профилактики СД и снижения риска ССЗ. Десятилетний риск сердечно-сосудистых событий и смертности

оценивался согласно формулам Framingham Risk Score (FRS) – у 774 мужчин и 1474 женщин – и Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) – у 961 мужчины и 1766 женщины. После 1-го года наблюдения у 9,6% мужчин отмечены повышение физической активности и изменение структуры питания, у 4,1% – увеличение только физической активности, у 39,3% – изменение только в структуре питания, в то время как у 47,0% ОЖ не изменился. Соответствующие цифры для женщин были: 14,2, 3,8, 39,2 и 42,7%. Расчетный 10-летний риск сердечно-сосудистых событий снизился на 3,5% у мужчин и на 1,5% у женщин в группах изменения ОЖ по сравнению с увеличением на 0,15% у мужчин ( $p < 0,001$ ) и снижением на 0,43% у женщин ( $p = 0,027$ ), не изменившихся ОЖ. Изменение в ОЖ не повлияло на оценку риска смертности от ССЗ. Сделан вывод, что изменение ОЖ может снижать риск ССЗ [26].

Как показал анализ, полученные данные неутешительны: почти 1/2 участников не потрудились изменить что-то в ОЖ, да и результаты тех, кто что-то постарался изменить за 1-й год наблюдения, оказались весьма скромными. Как известно, наиболее значимые результаты по изменению ОЖ приходится именно на 1-й год наблюдения.

### Роль пациентов

Для улучшения контроля СД необходимо активное участие пациентов в лечении своего заболевания. Всем пациентам с СД типа 2 обязательно следует пройти обучение в специальных школах больных СД, где они смогут узнать, как изменить свой ОЖ, понять, почему это так важно для них. Осознав серьезность своего заболевания, они уже будут мотивированы на получение хороших результатов и адекватно воспримут рекомендации по диетическому режиму, физическим упражнениям и контролю гликемии. Самоконтроль (СК) в широком смысле слова – это учет больными СД, прошедшими обучение, не только уровня гликемии, но и ряда других показателей, таких как режим питания, уровень своего АД, учет интенсивности и продолжительности физической активности, связь любых изменений в самочувствии с показателями гликемии и АД и др. СК – это необходимый и очень важный компонент лечения. Без проведения СК все назначенное лечение может оказаться не совсем адекватным и в ряде случаев даже неэффективным. Определение гликемии как натощак, так и после еды с записью показателей в дневнике СК – это единственное средство, помогающее и лечащему врачу, и самому пациенту скорректировать назначенное лечение для достижения оптимальных целей гликемического контроля заболевания. Пациент должен быть достаточно образован и мотивирован на использование результатов СК для изменения плана лечения. Интенсивность и частота СК зависят от особенностей течения заболевания и обсуждаются совместно с лечащим врачом индивидуально.

Принципы СК, структурированного СК СД, особенности и необходимость его проведения были подробно рассмотрены в ряде последних публикаций и интервью [27–31]. Средства СК должны быть достаточно точными и простыми в использовании; пациентам должна быть доступна простая процедура кодирования глюкометра. В этом отношении хорошими характеристиками отличается глюкометр Контур ТС (Contour TS). В приборе Контур ТС для определения гликемии используется технология «Без кодирования»; код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор, и пациенты могут менять флаконы с тест-полосками без изменения кода в приборе. Тем самым уменьшается риск ошибок при определении гликемии. Также прибор Контур ТС удобен в обращении, имеет большой экран, технологию «капиллярного всасывания» крови тест-полоской, быстрое время из-

мерения – 8 с; для проведения исследования требуется маленький размер капли крови (0,6 мкл). Кроме того, прибор имеет систему коррективы результата в зависимости от значений гематокрита крови. В тест-полосках используется фермент нового поколения, исключая влияние на результат негликозных сахаров (мальтоза и галактоза), медикаментов (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота), нет интерференции с кислородом. Точности измерения гликемии способствует функция распознавания «недозаполнения» полоски.

Хотя СК гликемии должен обсуждаться на момент установления диагноза СД, но, учитывая последние данные о глобальном росте заболевания, лица с риском развития СД типа 2, а особенно с предиабетом, тоже должны регулярно следить за уровнем гликемии, но протокол проведения СК у них, безусловно, будет отличаться от пациентов с СД.

Предотвращение СД типа 1 до сих пор остается почти недостижимой задачей, но профилактика СД типа 2 является реальной возможностью. Для этого необходимо выявлять лиц с высоким риском развития заболевания, метаболическим синдромом, наличием предиабета (НТГ, НГН) и мотивировать их к изменению ОЖ, характера питания и физической активности. Не исключается возможность применения медикаментозной терапии в группе высокого риска заболевания СД типа 2. Это позволит значительно уменьшить риск развития явного СД типа 2 и будет иметь важное медицинское, экономическое и социальное значение.

### Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2012.
2. Управление сахарным диабетом: самоконтроль гликемии как важная составляющая терапии. Интервью с АММкртумьяном. *Cons. Med.* 2013; 15 (4): 60–2.
3. Эндокринология. Рук. для врачей в 2 т. Т. 2. Заболевания острого аппарата поджелудочной железы. Под ред. СБШустова. СПб.: СпецЛит, 2011; с. 45.
4. Дедов ИИ, Балаболкин МИ, Мамаева ГГ и др. Современное лечение сахарного диабета типа 2 и его перспективы. М., 2005; с. 120.
5. De Fronzo RA, Tripathy D, Dawn C et al. Prevention of Diabetes With Pioglitazone in ACT NOW. *Diabetes* 2013; 62 (11): 3920–6.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой. Изд. 6-е. М., 2013.
7. Tuomilehto J, Lindstrom H, Laakso M et al. The Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
8. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512
9. Li GW, Hu ZX et al. Effect of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the DaQing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–44.
10. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Van Dam BM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 744–54.
11. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Med* 2011; 8 (12): e1001141; doi:10.1371/journal.pmed.1001141
12. Sallinen M, Kecklund G. Shift work, sleep, and sleepiness – differences between shift schedules and systems. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 121–33.
13. Fonken LK, Workman JL, Walton JC et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18664–9.
14. Chhassan JL et al. The stop NIDDM trial/an international study on the efficacy of an -glycosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with IGT. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720–5.
15. Chhassan JL, Joss RG, Gomis R, Hanefeld M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.
16. Chhassan JL, Josse RD, Gomis R et al. The STOP-NIDDM trial research group: acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; p. 2072–7.
17. Yang Wenyang, Lin Lixiang, Qi Jimwu et al. The preventive effect of Acarbose and Metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study. *Clin J Endocrinol* 2001; 3: 1–7.

18. Gerstein HC, Yusuf S, Boxch J et al. DREAM (Diabetes reduction assesment with ramipril and rosiglitazone medication) trial investigators: Effect of rosiglitazone on the glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
19. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Diabetes Care 2002; 25 (10): 1737–43.
20. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese patient. *Diabetes Care* 2004; 27: 151–61.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
22. DCCT and EDIC. The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. *N Engl J Med* 2005; 353 (25).
23. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 Diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (5): 937–42.
24. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145.
25. Мкртумян АМ. Профилактика сахарного диабета типа 2; <http://www.vrach.ru/2002/05/4529428/>
26. Rautio N, Jokelainen J, Pölonen A et al. Changes in lifestyle modestly reduce the estimated cardiovascular disease risk in one-year follow-up of the Finnish diabetes prevention program (FIN-D2D) *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014; 1474515114521713.
27. Редькин ЮА, Богомолов ВВ, Древалев АВ. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете. *Cons. Med.* 2011; 13 (12): 54–8.
28. Филиппов ЮИ, Ибрагимов ЛИ, Майоров АЮ, Шестакова МВ. Визуализация данных самоконтроля гликемии – ключ к повышению эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом. *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 56–62.
29. Верткин АЛ, Магомедова А, Ястребова ОВ и др. Качественный анализ амбулаторной эндокринологической помощи пациентам с сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе в аспекте проблемы гипогликемических состояний. *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 31–5.
30. Аметов АС, Стельмах МВ. Оценка гликемии при сахарном диабете: самоконтроль глюкозы в крови и измерение гемоглобина А<sub>1с</sub>. *Cons. Med.* 2013; 15 (10): 139–44.
31. Черникова НА. Роль самостоятельного мониторинга гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2. *Cons. Med.* 2014; 16 (1): 63–7.
32. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

## Новые аспекты применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции

С.И.Гамидов<sup>1,2,3</sup>, Р.И.Овчинников<sup>1</sup>, А.Ю.Попова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Отделение андрологии и урологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Кафедра урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В настоящее время существует достаточно большое количество эффективных методов медикаментозного лечения эректильной дисфункции (ЭД). Выбор метода лечения определяется его инвазивностью. В случае недостаточной эффективности менее инвазивной методики переходят к более инвазивной. Таким образом, большинство клиницистов начинают лечение с назначения пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), при недостаточной эффективности которых назначают другие пероральные препараты, интракавернозные инъекции или вакуумные устройства. Возможно также проведение комбинированного лечения. При неэффективности подобных методов возможно проведение оперативных вмешательств.

### Силденафила цитрат – первый ингибитор ФДЭ-5

Ингибиторы ФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств первой линии [1]. Число больных, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД.

В 1998 г. для клинического применения был одобрен препарат силденафила цитрат. Этот момент не просто стал точкой отсчета существования на фармакологическом рынке очередного лекарственного средства. Он оказался началом новой эры в области сексуальной медицины, ознаменовавшейся настоящим прорывом в фундаментальной и клинической сферах, а также в общественном восприятии сексуальной патологии.

Силденафил стал первым эффективным и безопасным пероральным препаратом для лечения ЭД. История открытия силденафила является примером того, как случайное наблюдение может оказать огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клини-

ческих исследований нового антиангинального препарата исследователи отметили, что хотя прием лекарства не сопровождается значимым клиническим улучшением течения стенокардии, у многих больных он приводит к развитию своеобразного «побочного эффекта», заключающегося в улучшении эректильной функции. Это наблюдение стало причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении ЭД.

Впрочем, не следует думать, что открытие силденафила было простой удачей. Ему предшествовало накопление знаний о роли оксида азота (NO) в обеспечении нормального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, начало которому положили R.Furchgott и J.Zawadzki [2].

Открытие силденафила, селективного ингибитора ФДЭ-5, стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что обеспечивает селективность воздействия препарата. Следует отметить, что эти исследования позволили также выяснить механизмы действия и других, уже длительное время применявшихся в клинической практике препаратов, в частности папаверина и простагландина E<sub>1</sub> [3], и значительно расширить знания о механизме эрекции и его нарушениях, приводящих к ЭД.

Большое влияние появление силденафила оказало и на клинические исследования в области сексуальной медицины. В последние годы была уточнена терминология и разработаны новые определения разных форм сексуальных нарушений. Клинические исследования силденафила стали стимулом для создания новых дневников и анкет для оценки состояния сексуальной функции мужчин. Анализ демографических показателей участников крупномасштабных клинических