

# ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ (МЕЖДУНАРОДНАЯ ПРОГРАММА GOLD)

Интерактивность, или взаимодействие, – это решение организации научного симпозиума «Индивидуальный подход к лечению больных сахарным диабетом 2 типа» по международной образовательной программе GOLD было наилучшим для участников проходившего в Москве 23-26 мая 2010 года V Всероссийского диабетологического конгресса. Интерактивные технологии позволили врачам разных специальностей (эндокринологам, диабетологам, терапевтам, врачам общей практики) в режиме реального времени участвовать в обсуждении темы, выражать свое мнение по рассматриваемым вопросам посредством системы голосования. Выступления спикеров сопровождалось интересными и даже неожиданными ответами аудитории по различным аспектам терапии сахарного диабета. Каждый доклад и каждое обсуждение непосредственно корреспондировали с профессиональными буднями врачей. Профессор А.С. Аметов блестяще провел дискуссию, дав исчерпывающие ответы на все вопросы участников симпозиума и добившись 100%-ной эффективности проведенной обучающей программы. Обучающая программа спонсируется компанией GlaxoSmithKline.

## АСПЕКТЫ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО И МНОГОФАКТОРНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

GOLD – международный образовательный проект, основной задачей которого является внедрение результатов научных исследований в практическое здравоохранение. В рамках этого проекта на симпозиуме было проведено обсуждение персонализации программы терапии

(подбора оптимального лечения) – с учетом современных возможностей этот подход к медицине вступает в новую эпоху своего развития.

Перед тем как начать свое выступление, профессор А.С. Аметов попросил выбрать ответы на следующие вопросы.

- Какова доля функционирующих бета-клеток на момент постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа»: 70-80%? 40-50%? 15-20%?

По результатам голосования, 62% аудитории дали правильный ответ – 40-50% (1).

- У каких из перечисленных групп препаратов имеет место сберегающий эффект на бета-клетки: тиазолидинионы (ТЗД), инсулин, инкретиномиметики? инсулин? прямые и непрямые провайдеры инсулина – сульфонилмочевина, инсулин?

По результатам голосования, более 90% ответили правильно, выбрав первый вариант ответа.

- Какова доля инсулинорезистентных пациентов среди лиц, страдающих СД 2 типа: 75%? более 80%? 90%? 100%?

Мы видим, что только 41% опрошенных дали правильный ответ – более 80% (2).

Дополните фразу, выбрав верный

вариант ответа:

- Ожирение печени ассоциировано с ...: 1) ухудшением инсулинзависимого контроля липолиза? 2) увеличением инсулинстимулированного захвата глюкозы мышцами? 3) увеличением продукции глюкозы печенью? 4) первый и третий варианты ответа.

Правильный выбор ответа под номером 4 совершили 84% аудитории нашего симпозиума.

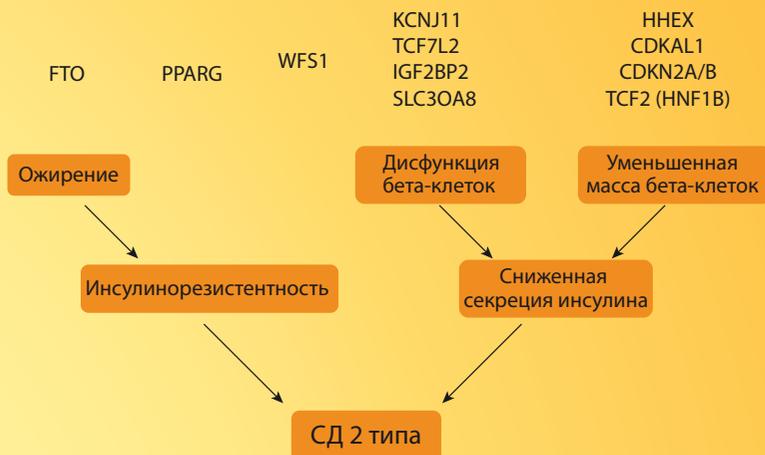
Итак, что такое СД 2 типа? Это тяжелое, прогрессирующее заболевание, которое тесно связано с развитием микро- и макрососудистых осложнений. СД 2 типа характеризуется двумя фундаментальными патофизиологическими дефектами: инсулинорезистентностью и нарушенной функцией бета-клеток поджелудочной железы. Причем оба они отягощают друг друга и опережают манифестацию заболевания на многие годы.

Так, у больных СД 2 типа различная степень инсулинорезистентности сочетается с различной степенью инсулинодефицита. Абсолютно точно в аудитории отметили, что более 80% (43) больных имеют инсулинорезистентность. Но наличие только инсулинорезистентности еще не



**А.С. Аметов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО, Москва

# БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



Adapted from Jafar-Mohamadi d and McCartney MI, Fnn Med, 2008: 40: 2-10

Рисунок 1. Гены и СД 2 типа

## САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

означает развитие сахарного диабета; фундаментальным дефектом, который предопределяет развитие сахарного диабета, является дисфункция бета-клеток поджелудочной железы.

Бета-клетки поджелудочной железы играют основную роль в поддержании уровня гликемии в достаточно узком диапазоне. У больных СД 2 типа этого не происходит, что связано с прогрессирующим снижением объема и функционального резерва бета-клеток поджелудочной железы. Атрофия и смерть бета-клеток, которая не компенсируется активной регенерацией, увеличение апоптоза – основной механизм, ответственный за снижение массы бета-клеток при СД 2 типа (Butler et al., 2003).

Причины дисфункции бета-клеток при СД 2 типа заключаются как в потенциально обратимых метаболических нарушениях (глюкозотоксичности, липотоксичности), так и гормональных (неадекватное действие инкретинов, усиление секреции глюкагона) и генетических нарушениях, увеличении амилоида, вызывающих как структурные повреждения, так и функциональные нарушения на уровне бета-клеток поджелудочной железы, способ-

ствующие развитию и прогрессированию заболевания.

В контроле гликемии при сахарном диабете первый шаг – установить гликемические цели. Так, по критериям Американской диабетической ассоциации (ADA) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) целевой уровень HbA1c составляет < 7%, Международной федерации диабета (IDF) и Американской ассоциации практикующих эндокринологов (AAACE) – ≤ 6,5%, Британского национального института качества медицинской помощи (NICE) – < 6,5%, Канадской диабетической Ассоциации – не более 7% (3), Австралийской – не более 7% (4). Большинство мировых диабетологических сообществ рекомендует уровень HbA1c менее 6,5-7% в качестве целевого. Доказано: достижение специфических целей гликемического контроля может существенно снизить риск развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии. Помимо достижения целевых показателей гликемии, не менее важной задачей становится поддержание гликемического контроля. Двойное влияние на вышеупомянутые механизмы развития СД 2 типа является ключевым для обеспечения длительного

контроля гликемии. Так, с учетом воздействия и на бета-клетки поджелудочной железы, и инсулинорезистентность (замедление снижения функции бета-клеток, увеличение чувствительности к инсулину) для росиглитазона показан более длительный контроль гликемии (5).

Наряду с управлением гипергликемией с целью снижения кардиоваскулярного риска, необходимо обращать внимание и на лечение сопутствующих данному заболеванию метаболических расстройств, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение (6). Современные клинические рекомендации характеризуются явной интенсификацией действий, направленных на достижение целей терапии (агрессивная терапия всех компонентов метаболического синдрома, агрессивная лекарственная терапия гипергликемией). Таким образом, преимущества многофакторной программы управления СД 2 типа с учетом оценки кардиоваскулярного риска и определения индивидуальных целей лечения становятся очевидны.

Необходимость назначения медикаментозной терапии у большинства пациентов не отменяет значения мер, касающихся изменения образа жизни (снижение массы тела и физической активности), которые за редким исключением должны быть включены в программы лечения как важная часть управления диабетом. Было отмечено, что лечение и цели терапии должны быть индивидуальны.

В контексте стратегии индивидуализации терапии, сегодняшний прогресс в фармакогеномике позволяет идентифицировать по генотипу тех пациентов, которые хорошо отвечают, или, напротив, плохо реагируют на те или иные лекарственные средства (рисунок 1). Идентификация генетических вариантов, определяющих разницу ответа на противодиабетические препараты; разработка индивидуальных противодиабетических препаратов с большей эффективностью и меньшими побочными эффектами – это стратегия будущего.

# ПРЕИМУЩЕСТВА ДОЛГОСРОЧНОГО ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



**М.В. Шестакова**, д.м.н., профессор,  
Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Обсуждение исследований, итоги которых были подведены в 2008-2009 гг., – ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS – сегодня в повестке дня любого международного или национального эндокринологического конгресса или симпозиума. Почему мы такое внимание уделяем этим исследованиям? Для каждого из нас важно понимание отчетливой взаимосвязи между риском развития макро- и микрососудистых осложнений у больных СД 2 типа и степенью нарушения углеводного обмена. Согласно данным, полученным в исследовании UKPDS, повышение уровня гликированного гемоглобина HbA1c на 1% сопровождается ростом риска смерти, связанной с диабетом, на 21%, микрососудистых осложнений на 37%, поражения периферических артерий на 43% (7). При повышении

HbA1c на каждый 1% выше 5% наблюдается относительное повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений даже независимо от коррекции систолического артериального давления, уровня холестерина, индекса массы тела (ИМТ), объема талии, статуса курения и инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе (44). Потому и хотелось убедиться в обратной взаимосвязи, когда снижение HbA1c хотя бы на 1% приводило к снижению сердечно-сосудистого риска.

В исследовании UKPDS обнаружена линейная зависимость между степенью гипергликемии, смертностью и сердечно-сосудистой заболеваемостью; интенсивная терапия по снижению HbA1c на 1% привела к умеренному снижению риска инфаркта миокарда на 16% (7), но данная разница не была статистически значимой. Таким образом, для ответа на вопрос о значении контроля гликемии в отношении сердечно-сосудистых исходов практически в одно время были инициированы три исследования: ACCORD, ADVANCE и VADT (таблица 1).

Эти исследования ставили задачу выяснить, как хороший, интенсивный контроль гликемии влияет на сердечно-сосудистый риск (8-13)? Исследования ADVANCE, ACCORD и VADT представляли собой долгосрочные рандомизированные сравнения интенсивного против стандартного контроля гликемии в отношении профилактики сосудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 (8-13). В отличие от полученных доказательств очевидных преимуществ в отношении микроангиопатических исходов, доказатель-

ство потенциальных преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении сердечно-сосудистых исходов было неоднозначным в различных исследованиях (14).

Выводы исследования VADT (рисунок 2) не продемонстрировали значимых преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении снижения риска макрососудистых осложнений (13).

В исследовании ACCORD имело место относительное увеличение смертности на 22% в группе интенсивного контроля (HbA1c менее 6%, САД менее 120 мм рт. ст., контроль липидов: статины + фибраты) по сравнению с группой стандартного контроля (HbA1c менее 7,5%, САД менее 140 мм рт. ст., контроль липидов: статины) (11). Данные этого исследования, которое ставило задачу приблизиться к уровню HbA1c менее 6%, у больных с длительным течением диабета (в среднем 10 лет), в возрасте 40-79 лет с сердечно-сосудистым (ССЗ) заболеванием или 55-79 лет с подтвержденным выраженным атеросклерозом, альбуминурией, гипертрофией левого желудочка или как минимум с двумя дополнительными факторами риска ССЗ демонстрируют, что приближение к этой цели у столь тяжелой категории пациентов привело к такому значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности. В связи с нарастанием сердечно-сосудистой летальности гликемическая ветвь в группе интенсивного лечения исследования ACCORD была приостановлена. Несмотря на то, что связь повышенной смертности с гипогликемией не доказана, следует отметить, что частота тяжелых гипогликемических эпизодов была выше в группе интенсивного контроля (15). Исследователи ACCORD не выявили повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон. В связи с вышесказанным сделан вывод о необходимости индивидуального подхода к терапии с учетом возраста, наличия сердечно-сосудистых заболеваний,

**Таблица 1. VADT, ACCORD, ADVANCE, UKPDS: характеристика пациентов**

	VADT	ACCORD	ADVANCE	UKPDS
Число б-х СД 2	16791	10,251	11,140	4,209
Возраст (лет)	60	62	66	53
Пол (% м/ж)	97/3	62/38	58/42	61/39
Длит. СД 2 (лет)	11,5	10	8	0
HbA1c	9,4	8,1	7,5	7,1
СС события (%)	~ 40	~ 35	~ 32	-
Инсулин (%)	~ 50	~ 35	~ 1,5	0
Длит. Иссл. (лет)	5,6	3,4	5	~ 10
UKPDS Group Lancet 352: 837-852 and 854-865. 1998				

# КОНТРОЛЯ: ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ

VADT

Veterans Affairs Diabetes Trial

исходного контроля гликемии, возможной нераспознаваемости гипогликемии и ожидаемой продолжительности жизни (16). В отличие от исследования ACCORD, которое выявило повышенную летальность, связанную с интенсивным контролем глюкозы, ADVANCE не продемонстрировало достоверного различия летальности между группами интенсивного и стандартного контроля гликемии (9, 11). Несмотря на то что исследования и ACCORD, и ADVANCE сравнивали эффекты контроля гликемии при интенсивной и стандартной терапии при СД типа 2, было выявлено очевидное различие в целевой гликемии и методах ее достижения: пациенты в ACCORD агрессивно лечились с помощью приема нескольких препаратов (безо всяких ограничений в терапии) с целевым HbA1c < 6,0%. В течение 4-х месяцев после рандомизации медиана уровня HbA1c снизилась с 8,1% исходно до 6,7% в группе интенсивной терапии. Пациенты в интенсивной группе исследования ADVANCE получали «более традиционную» терапию и целевой уровень HbA1c ≤ 6,5%. Данный подход приводил к стабильному снижению HbA1c в среднем до 6,5% примерно спустя 2 года (9). В группе интенсивного контроля исследования ACCORD имела место более высокая частота гипогликемии. Возможное объяснение этому состоит в том, что в ACCORD стандартно использовались комбинированные виды терапии с помощью сульфонилмочевины + инсулина, которые ассоциировалось с повышенным риском гипогликемии (42). В исследовании UKPDS, напротив, были включены пациенты с впервые выявленным диабетом. Выяснилось, что те больные, которые достигали уровня HbA1c 7% в дебюте заболевания, спустя 30 лет наблюдения имели гораздо меньше сердечно-сосудистых осложнений, чем те, кто вначале не достигал поставленных целей лечения и, таким образом, накопил негативную «метаболическую память» (17, 18). Поэтому чрезвычайно важно как своевременно выявлять СД 2 типа, так и лечить,

ЦЕЛЬ: сравнить эффективность стандартного против интенсивного контроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при СД у ветеранов

	Интенсивный контроль	Стандартный контроль
HbA1c	< 6,0 %	< 9,0%
Стартовое лечение	При ИМТ > 77 кг/м2 – МЕТФОРМИН + РОСИГЛИТАЗОН	
	При ИМТ < 27 кг/м2 – ГЛИМЕПИРИД + РОСИГЛИТАЗОН	

Рисунок 2. Цели гликемического контроля и стартовая терапия в исследовании VADT

Цели контроля гликемии должны быть индивидуализированы:
<p style="text-align: center;"><b>HbA1c &lt; 7%</b></p> <p>для лиц с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без ССЗ в анамнезе и низким риском гипогликемий цель</p>
<p style="text-align: center;"><b>HbA1c &gt; 7%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• для лиц с тяжелыми ГИПОгликемиями (в анамнезе)</li> <li>• с низкой ожидаемой продолжительностью жизни</li> <li>• с тяжелыми микро- и макрососудистыми осложнениями</li> <li>• тяжелыми сопутствующими заболеваниями</li> <li>• длительным течением диабета</li> </ul>

Рисунок 3. Стратегия индивидуализации гликемических целей

как можно ранее достигая оптимального контроля.

Когда мы обсуждаем индивидуальные цели, надо иметь в виду: они должны быть сформулированы для разных категорий больных. Для большинства пациентов – это показатель HbA1c 7% (19). Отдельно определяются целевые значения для пожилых пациентов с прогнозом общей продолжительности жизни менее 5 лет, для беременных и пр.; для пациентов с СД легкого и среднетяжелого течения и высокой ожидаемой продолжительностью жизни можно ставить более жесткие цели лечения: HbA1c < 6,5% (19). Лозунг сегодняшнего дня – индивидуализация или конкретизация целей для каждого больного (рисунок 3).

Ответы на следующие вопросы позволят сформулировать рекомендации, касающиеся практического применения полученных результатов:

- Кому мы рекомендовали бы цель HbA1c ≤ 6,5%: молодому больному с СД в дебюте, не имеющему сердечно-сосудистых осложнений? пожилому больному с СД длительностью более 5 лет также без сердечно-сосудистых ослож-

нений? пожилому больному с СД 2 типа в дебюте заболевания с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Цель достаточно жесткая, соглашаясь с результатами голосования, ее действительно можно преследовать без особых опасений в случае дебюта диабета у молодого больного без осложнений.

- Кому мы рекомендуем целевой уровень HbA1c < 7%? Характеристика пациентов та же.

Верный – второй вариант ответа. Мы можем предполагать хороший результат от снижения HbA1c < 7% у пожилого больного с СД длительностью более 5 лет без сердечно-сосудистых осложнений.

И третий вопрос:

- Кому из указанных пациентов мы рекомендуем целевой уровень HbA1c > 7%?

По-моему, ответ очевиден.

Таким образом, при рассмотрении результатов данных исследований, анализируя состав включенных в исследования пациентов (см. таблицу 1), их длительность и дизайн, очевидны преимущества стратегии индивидуализации гликемических целей для каждого отдельного пациента. 

## РОЛЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ



**О.М. Смирнова**, д.м.н., профессор,  
Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В диагностике и лечении сахарного диабета важно правильно определить тип диабета, установить наличие и стадию сосудистых осложнений, так как у половины больных уже в дебюте заболевания они имеются, и затем выбрать тактику лечения.

Цифры зависимости предполагаемой продолжительности жизни от уровня HbA1c демонстрируют, как важно пациентам с СД 2 типа достичь целевого уровня HbA1c < 7%: 7% – 83 года, 8% – 42 года, 9% – 28 лет, 10% – 21 год, 11% – 18 лет (20). В то же время цели терапии должны быть индивидуализированы. У конкретного пациента следует стремиться к снижению уровня HbA1c как можно ближе к норме, по возможности избегая значимой гипогликемии.

В том случае, если уровень гликогемиoglobина остается выше целевого значения, несмотря на усилия врачей, – это призыв к следующему шагу – к коррекции и интенсификации терапии. Мы должны не поддаваться клинической инертности, а реагировать своевременно на неудовлетворительную компенсацию показателей углеводного обмена и

добиваться устойчивых результатов гликемического контроля.

План клинического обследования больного СД 2 типа обязательно должен включать тщательный сбор анамнеза (возраст и характеристика манифестации диабета, привычки питания, степень физической активности, динамика веса и пр.), – для того, чтобы определиться, какой вид терапии мы можем больному рекомендовать. Очень часто, задавая пациенту вопрос: «Вы когда-нибудь были компенсированы в течение своей болезни?», нередко получаешь ответ «Никогда», – что тоже очень существенно для анализа и понимания – какая терапия применялась и насколько она была эффективна. Полный алгоритм обследования (клинического, необходимых лабораторных данных и пр.) в соответствии со стандартами медицинского обеспечения предложен Американской диабетической ассоциацией (ADA) (16).

Выбор антигипергликемических мероприятий основывается на эффективности снижения уровня гликемии. В зависимости от того, насколько повышен исходный уровень HbA1c, мы отдадим предпочтение тому или иному сахароснижающему препарату и выберем более или менее активную тактику (таблица 2). Кроме того, мы должны учесть, что ряд препаратов имеет и экстрагликемические эффекты, которые способны снизить риск развития поздних осложнений. Нас также интересует безопасность, переносимость, простота применения и, конечно же, стоимость лекарственного средства.

Согласованный алгоритм лечения СД 2 типа ADA/EASD предлагает концепцию, которой следует придерживаться у больного с впервые выявленным СД 2 типа (21). При постановке диагноза первым шагом терапии наряду с мероприятиями по изменению образа жизни является назначение метформина. В случае неэффективности монотерапии метформином, т.е. если в течение 3-х месяцев не удастся достичь целевых значений HbA1c на фоне

максимально переносимой дозы метформина, следует добавить к терапии препарат сульфонилмочевин (ПСМ), либо базальный инсулин (21). Если эти препараты не были успешны в достижении целевого уровня гликогемиoglobина, то в качестве третьего этапа возможно добавление или интенсификация инсулинотерапии (21). Данный вариант алгоритма – предпочтительная тактика лечения у большинства больных СД 2 типа, так как такие лечебные мероприятия представляют собой хорошо изученную, а также оптимальную по соотношению затрат и эффективности терапевтическую стратегию достижения целевых уровней гликемии. Другой вариант алгоритма основан на менее убедительно обоснованных вмешательствах и предлагает включение в схему терапии глитазона либо агонистов ГПП-1. В случае, если мы не добиваемся целевых значений гликемии, добавляется базальный инсулин либо ПСМ. А если не помогает ни то, ни другое, то мы прибегаем к интенсивной инсулинотерапии (21).

Всегда следует помнить противопоказаниях к назначению метформина, в частности о состояниях, сопровождающихся гипоксией (дыхательная и сердечная недостаточность, острая фаза инфаркта миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, анемия и др.) (23), кроме того у 20-30% пациентов на фоне терапии препаратами метформина имеются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (22). Титрование дозы метформина должно продолжаться не один-два дня, а один-два месяца. Даже если препарат имеет низкий риск гипогликемических состояний (метформин действует на инсулинорезистентность, не стимулируя секрецию инсулина, и не вызывая гиперинсулинемию) (24, 25), следует постепенно добиваться эффективного снижения уровня гликемии.

В согласованный алгоритм не включено довольно много препаратов, но есть оговорка, что тиазолидин-

# В ОПТИМИЗАЦИИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

дионы (ТЗД) и другие классы лекарственных средств могут иметь преимущество у отдельных пациентов. Основной терапевтический эффект ТЗД заключается в увеличении чувствительности периферических тканей к инсулину и, как следствие, улучшении утилизации глюкозы (26). Также продемонстрировано, что ТЗД (росиглитазон) (5, 27-29) улучшают функцию бета-клеток, таким образом обеспечивая надежный и продолжительный гликемический контроль. Таким образом, ТЗД характеризуются достаточным сахароснижающим действием и обладают также рядом негипогликемических эффектов. ТЗД оказывают воздействие на основные патофизиологические нарушения, в первую очередь на выраженность инсулинорезистентность, а также на функцию бета-клеток. Этот класс препаратов был изучен во многих клинических исследованиях, подтвердивших их эффективность для лечения и профилактики прогрессирования СД 2 типа у пациентов с отсутствием противопоказаний к их назначению (5, 30).

В исследовании ACCORD, как уже было отмечено в выступлениях, причины повышения смертности в группе интенсивного лечения по снижению уровня HbA1c до конца не выяснены, но связи с приемом росиглитазона не обнаружено (повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон, выявлено не было) (31). Нельзя не согласиться с уже известными комментариями о том, что внезапное изменение позиций

**Таблица 2. Ожидаемое снижение HbA1c в зависимости от вмешательства (19)**

Вмешательство	Ожидаемое снижение HbA1 (%)
Изменение образа жизни	1-2
Метформин	1-2
Препараты сульфонилмочевины	1-2
Инсулин	1,5-3,5
Глиниды	1-1,5
Тиазолидиндионы	0,5-1,4
Ингибиторы α-глюкозидазы	0,5-0,8
Агонисты ГПП-1	0,5-1,0
Ингибиторы ДПП-IV:	
ситаглиптин	0,5-0,8
вилдаглиптин	0,9-1,1

росиглитазона в алгоритме лечения ADA /EASD (2008) удивляет, поскольку никаких новых доказательств против росиглитазона не появилось и не было опубликовано. Росиглитазон противопоказан при сердечной недостаточности, в том числе в анамнезе, функционального класса I-IV по классификации NYHA и при остром коронарном синдроме. Не рекомендован также прием препаратов росиглитазона одновременно с нитратами и инсулином (41). Среди пациентов с отсутствием противопоказаний препарат доказал свою эффективность в отношении достижения и стойкого поддержания контроля гликемии. Сейчас нужно быть внимательным и не выплеснуть с водой и ребенка до получения убедительной доказательной базы. Росиглитазон снижает содержание глюкозы в крови, повышая чувствительность к инсулину жировой ткани, скелет-

ных мышц и ткани печени, улучшает течение метаболических процессов, снижает уровень глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот в крови (32).

Препарат замедляет потерю функции бета-клеток (5), замедляет развитие почечной дисфункции (33, 34) и понижает систолическое АД (35). Росиглитазон не стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой и имеет низкий риск развития гипогликемии.

В соответствии с механизмом действия росиглитазона улучшение гликемического контроля сопровождается клинически значимым снижением уровня инсулина в сыворотке крови. Уменьшается также продукция предшественников инсулина, которые считаются факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (32). Благодаря разным, но взаимодополняющим механизмам действия, комбинированная терапия росиглитазоном и производными сульфонилмочевины или метформином оказывает в результате синергический эффект и позволяет улучшить контроль гликемии при СД 2 типа (36, 37).

Выполняя требования по подбору адекватной и эффективной гипогликемизирующей терапии применительно к каждому пациенту с учетом его индивидуальной истории, мы сможем улучшить результаты лечения и добиться хороших отдаленных исходов. 



## ТРИ ТАКТИКИ, КОГДА ТЕРАПИЯ МЕТФОРМИНОМ НЕЭФФЕКТИВНА

ние относительного риска на 15%,  $p = 0,001$ ) и общей летальности (на 13%,  $p = 0,007$ ) (39). Таким образом, жесткий и ранний метаболический контроль определяет защиту в отдаленные периоды болезни.

Что же в настоящее время обсуждается в качестве второй линии терапии? Два фундаментальных дефекта при СД 2 типа – резистентность к инсулину и недостаточность инсулина, безусловно, должны корректироваться. Перспектива прямого обеспечения инсулином (различные варианты непосредственно инсулинотерапии) имеет свои преимущества и недостатки, как и использование других лекарственных препаратов.

Первый вопрос, ответ на который я надеюсь получить с помощью системы интерактивного голосования:

- Какой побочный эффект, на ваш взгляд, является наиболее значимым в отношении прогноза клинических исходов: прибавка в весе? лекарственные побочные эффекты со стороны ЖКТ? Или воздействие на ускоренное истощение секреторной способности бета-клеток? Или гипогликемические реакции? Или отеки? Вот ваше мнение: почти 40% считают, что это ускоренное истощение секреторной способности бета-клеток, 56,6% – гипогликемические реакции, 4,3% – прибавку в весе. Для пациентов, страдающих СД 2 типа, гипогликемия может являться препятствием для достижения хорошего гликемического

контроля, непосредственной причиной, по которой наши пациенты не достигают цели терапии. Существуют данные, демонстрирующие, что острая гипогликемия провоцирует глубокие физиологические изменения в сердечно-сосудистой системе и некоторых гематологических параметров вследствие контринсулярного ответа симпатoadреналовой системы (увеличение ЧСС, подъем систолического и падение диастолического АД; увеличение сердечного выброса и сократимости миокарда) (45). Некоторые из перечисленных изменений возникают в ответ на гипогликемию и несут патологический характер для лиц с сахарным диабетом 2 типа, которые имеют эндотелиальную дисфункцию, оказывая повреждающее действие на уже измененные сосуды; острые гемодинамические и гематологические изменения могут увеличить риск локальной ишемии ткани и крупные сосудистые катастрофы (миокардиальная, церебральная ишемия и даже инфаркт миокарда) могут провоцироваться острой гипогликемией; течение установленной диабетической ретинопатии часто ухудшается на фоне жесткого гликемического контроля; последний также ассоциируется с трехкратным увеличением частоты тяжелых гипогликемий и большей подверженностью к развитию легких гипогликемий (45). Особый интерес представляют данные электрокардиографии, демонстрирующие удлинение интервала



**Т.Ю. Демидова**, д.м.н., профессор, РМАПО, Москва

Задача моего выступления – обсудить терапию, которая назначается вслед за метформином. Традиционный подход – поступательное лечение на протяжении многих лет – сегодня уже расценивается клиницистами как стратегия, ведущая к провалу (7, 38). Она формирует ту «метаболическую память», которая в конечном итоге и определяет результат (39).

Хроническая гипергликемия определяет раннее развитие клинических осложнений. У пациентов с плохим контролем гликемии в течение длительного времени может появиться «плохое гликемическое наследие», при этом интенсивное вмешательство, скорее всего, не сможет повлиять на развитие и/или прогрессирование осложнений. О таком наследии стало известно в исследовании UKPDS (наблюдение после интервенционной фазы), в котором пациенты, которые первоначально были на инсулинотерапии, несмотря на быстрое исчезновение различия HbA1c, продемонстрировали достоверное снижение риска микрососудистых осложнений, в отличие от пациентов, которые были первоначально на стандартной, а также появилось снижение риска инфаркта миокарда (сниже-

# Контроль гликемии сегодня и завтра

## Когда проводимая терапия неэффективна

### АВАНДАГЛИМ - уверенно работает когда монотерапия сульфонилмочевинной неэффективна

#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ АВАНДИЯ® И АВАНДАГЛИМ®

Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препаратов Авандия, Авандамет, Авандаглим перед назначением препаратов.

**АВАНДИЯ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П № 013617/01

**АВАНДАМЕТ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** 1 мг/500 мг; 2 мг/500 мг - ЛСР 000079; 2 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг - ЛСР-005900/08

**АВАНДАГЛИМ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР 003447/08

**АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ:** ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гипогликемические средства для перорального применения. Росиглитазон является селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR (peroxisomal proliferator - activated receptor gamma) и представителем класса тиазолидиндионов, метформина гидрохлорид - представитель класса бигуанидов, глимепирид - представитель класса производных сульфонилмочевины.

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** АВАНДИЯ: росиглитазон, АВАНДАМЕТ: росиглитазон + метформин, АВАНДАГЛИМ: росиглитазон + глимепирид

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ:** АВАНДИЯ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 4 мг; 8 мг росиглитазона малавата, АВАНДАМЕТ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг/500 мг; 2 мг/500 мг, содержащие 1 мг или 2 мг росиглитазона и 500 мг метформина гидрохлорида соответственно; таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг, содержащие 2 мг или 4 мг росиглитазона и 1000 мг метформина гидрохлорида соответственно.

**АВАНДАГЛИМ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 4 мг или 8 мг росиглитазона и 4 мг глимепирида**

**Код АТХ:** АВАНДИЯ: А10В02, АВАНДАМЕТ: А10В02, АВАНДАГЛИМ: А10В04

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** АВАНДИЯ: Лечение сахарного диабета типа 2. В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регулирования диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфонилмочевины, или метформином с целью улучшения контроля гликемии. Для улучшения гликемического контроля Росиглитазон можно применять также в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия). АВАНДАМЕТ: Сахарный диабет типа 2 при неэффективности монотерапии производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом, а также пациентам, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндиона и метформина. Авандамет может быть использован в комбинации с производными сульфонилмочевины (трехкомпонентная комбинация) для гликемического контроля.

**АВАНДАГЛИМ:** Сахарный диабет типа 2 при неэффективности монотерапии производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом, а также пациентам, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. Авандаглим может быть использован в комбинации с метформином (трехкомпонентная комбинация) для гликемического контроля.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально. АВАНДИЯ: 4 мг 1 раз в сутки. Через 8-9 недель доза может быть увеличена до 8 мг в сутки (8 мг 1 раз или 4 мг 2 раза в сутки). АВАНДАМЕТ: 4 мг/1000 мг в сутки. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина. Препараты можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформином.

**АВАНДАГЛИМ:** Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально. Необходимо учитывать текущий гликемический контроль у пациента и риск развития гипогликемии. Суточная доза Авандаглизма может быть увеличена до максимальной 8 мг росиглитазона/4 мг глимепирида. Авандаглим следует принимать один раз в день во время еды.

**Пожилые пациенты:** АВАНДИЯ: специальная коррекция дозы не требуется. АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: коррекция дозы должна быть основана на данных о функции почек, которую следует постоянно контролировать. **Пациенты с нарушениями функции почек:** АВАНДИЯ: с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности. АВАНДАМЕТ: противопоказан. АВАНДАГЛИМ: противопоказан при тяжелой почечной недостаточности. **Пациенты с нарушениями функции печени:** противопоказаны. **Дети и подростки:** не рекомендованы.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; сахарный диабет типа 1; сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе, функционального класса I-V по классификации NYHA; острый коронарный синдром; совместное применение с инсулином; нарушение функции печени; диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома; беременность и период грудного вскармливания (в том числе до 18 лет; наследственная переносимость галактозы; лактазная недостаточность Лаппа, глюкозо-галактозная мальабсорбция).

**АВАНДАМЕТ:** острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок); алкоголизм, острая респираторная интоксикация; почечная недостаточность (при концентрации креатинина в сыворотке более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин) и/или клиренс креатинина (КК) менее 70 мл/мин; острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств.

**АВАНДАГЛИМ:** Повышенная чувствительность к другим препаратам сульфонилмочевины или сульфонамидов; тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), включая пациентов на гемодиализе.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактацидоз АВАНДАМЕТ: редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может возникнуть вследствие кумуляции метформина, преимущественно у больных с клинически значимым нарушением функции почек. **Функция почек:** АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: Необходимо регулярный мониторинг функции почек. **Задержка жидкости и сердечная недостаточность:** Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости в организме, которая может усугубить или способствовать развитию симптомов сердечной недостаточности. Росиглитазон может вызывать дозозависимую задержку жидкости в организме. Необходимо принимать во внимание возможное значение задержки жидкости в повышении массы тела. Все пациенты, в особенности получающие комбинированную терапию с инсулином или производными сульфонилмочевины, а также с риском развития сердечной недостаточности, должны наблюдаться на предмет развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости, включая повышение массы тела и сердечную недостаточность. Росиглитазон необходимо отменить при ухудшении функции сердца. После начала терапии росиглитазоном и в период титрования дозы необходим тщательный врачебный контроль состояния пациента в отношении следующих симптомов и признаков сердечной недостаточности:

быстрое и чрезмерное увеличение массы тела, одышка и/или отеки. При развитии симптомов сердечной недостаточности следует прекратить лечение росиглитазоном и назначить терапию в соответствии с действующими стандартами лечения сердечной недостаточности.

#### Ишемия миокарда

Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (плацебо плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными гипогликемическими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена. Повышенный риск развития ишемии миокарда, ассоциированный с росиглитазоном, не подтвердился в дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, сравнивающих росиглитазон с метформином и сульфонилмочевинной. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена. Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может увеличивать риск появления отеков. Применение росиглитазона в составе тройной терапии ассоциируется с увеличением риска задержки жидкости и развития СН. Рекомендуется усиленное наблюдение и коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины при необходимости.

**Мониторинг функции печени.** Имеются редкие сообщения о нарушении функции печени при приеме росиглитазона. Перед началом и периодически во время лечения в зависимости от клинической картины у всех пациентов должен контролироваться уровень печеночных ферментов. Терапия не должна инициироваться, если исходно отмечаются повышенные концентрации фермента АЛТ более, чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. **Увеличение массы тела.** Рекомендуется тщательный мониторинг. **Анемия.** Лечение росиглитазоном может сопровождаться уменьшением уровня гемоглобина. Риск развития анемии увеличивается при исходно сниженных значениях гемоглобина.

**Гипогликемия.** Риск развития увеличивается при сочетании применения с препаратами сульфонилмочевины или в качестве тройной терапии. Может потребоваться коррекция дозы сульфонилмочевины. **Хирургические вмешательства.** АВАНДАМЕТ: необходимо отменить за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновлять не ранее чем через 48 ч после операции.

**Применение контрастных средств, содержащих йод.** АВАНДАМЕТ: следует отменить до контрастного рентгенологического исследования или во время него, и возобновлять его прием можно не ранее чем через 48 часов после процедуры, и только после подтверждения нормальной функции почек. **Женщины предменопаузального возраста с отсутствием овуляции.** Вследствие повышения чувствительности к инсулину, лечение данными препаратами женщины в предменопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину могут привести к возобновлению овуляции. Такие пациентки могут забеременеть.

**Влияние на состояние костной ткани.** В долгосрочном исследовании монотерапии сахарного диабета типа 2 у пациентов, ранее не получавших пероральных гипогликемических препаратов, было отмечено увеличение частоты переломов у женщин в группе росиглитазона. Большинство зарегистрированных сообщений в группе росиглитазона касались перелома предплечья, кисти и стопы. При назначении росиглитазона, особенно женщинам, должно приниматься во внимание возможное увеличение риска переломов. Необходим мониторинг состояния костной ткани и поддержание здоровья кости в соответствии с принятыми стандартами терапии.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.** При одновременном применении с ингибиторами СР2С8 (нпр, Темфизибрози) или индукторами фермента СР2С8 (нпр, Рифампицин), необходимо проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона. При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон/метформин повышается риск развития лактацидоза. Требуется более частый контроль гликемии и коррекция дозы при необходимости при одновременном применении препаратов, влияющих на уровень гликемии, таких как глюкокортикостероиды, бета-2 агонисты, диуретики, ингибиторы АПФ.

**Беременность и лактация.** Не рекомендованы. Возможный риск для человека неизвестен. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ.** Не влияет. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ВЛИЯНИЯ (побочные).** регистрируются в двойных-слепых клинических испытаниях (частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто (>10%), часто (1-10%), иногда (0,1-1%).

Росиглитазон монотерапия (АВАНДИЯ): часто: анемия, гиперхолестеринемия; увеличение массы тела, отеки, ишемия миокарда, переломы костей, запястья.

Росиглитазон+метформин (АВАНДАМЕТ или как комбинация отдельных препаратов): часто: анемия, гипогликемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ишемия миокарда, увеличение массы тела, запор, отеки, переломы костей. Росиглитазон+сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): часто: анемия, увеличение массы тела, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, переломы костей; очень часто: гипогликемия; отеки; Росиглитазон+метформин+сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): очень часто: гипогликемия; отеки; часто: анемия, гиперхолестеринемия, увеличение массы тела, ишемия миокарда, сердечная недостаточность.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА.** В настоящее время нет данных о передозировке Авандии. В клинических исследованиях добровольцы хорошо переносили пероральные дозы росиглитазона до 20 мг. Передозировка метформина может приводить к развитию лактацидоза, который является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара. В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента. Для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа.

Передозировка препаратов сульфонилмочевины, включая глимепирид, может приводить к развитию тяжелой жизнеугрожающей гипогликемии. В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента.

Росиглитазон и глимепирид в высокой степени связываются с белками, и поэтому следует ожидать, что они не выведутся посредством гемодиализа.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ: Глаксо Вэллок С.А., Испания. АВАНДАГЛИМ: СмитКляйн Бичем Корпорейшн, США

Перед применением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

**Авандаглим**<sup>™</sup>  
росиглитазона малават/глимепирид

**gsk**  
GlaxoSmithKline

Q–T в период гипогликемии (времени, необходимого желудочкам для того, чтобы пройти один цикл деполаризации и реполаризации), а также депрессию сегмента ST (45). В целом, риск гипогликемии возникает в связи с применением инсулинотерапии и секретогогов (40). Значит, эти меры гипогликемизирующего воздействия имеют высокий риск ятрогенной гипогликемии, что должно быть учтено при выборе сахароснижающей терапии.

Неудивительно, что все алгоритмы лечения абсолютно четки только на уровне первого этапа лечения – метформин, а далее оставляют поле для творчества каждого конкретного пациента и врача. Какая терапия влияет на факторы риска, сопутствующие заболевания, на клинические исходы? Это остается перспективой для изучения.

• По вашему мнению, какие сахароснижающие средства должны бы быть предпочтительными сегодня или в перспективе в качестве терапии второй линии: секретогоги? ТЗД? Или это терапия, основанная на инкретинах? Инсулинотерапия? Или другие сахароснижающие препараты? И так, по результатам голосования 25% предпочитают секретогоги, почти 14% – ТЗД, инкретины – 53%. За инсулином, как ни странно, всего 5% аудитории и около 3% считают, что приоритет должен быть за какими-то другими сахароснижающими препаратами. Этот результат очень интересен.

Сегодня мы знаем характерные черты СД 2 типа, также то, что улучшение гликемического контроля приводит к улучшению клинических исходов, а предоставление отдыха

бета-клеткам может улучшать их функцию. В связи с этим, ТЗД (росиглитазон) – класс многообещающих в отношении второй линии терапии с добавлением метформина препаратов. Это мощное сахароснижающее средство. Обладает стойким гликемическим эффектом и оказывает органосберегающее влияние – это доказанные преимущества (5). Но необходимо избегать назначения ТЗД при хронической сердечной недостаточности, наличии значительных отеков и высокого риска остеопороза. Об этом тоже нужно помнить (41). Только зная своего пациента и учитывая как минимум его возраст, массу тела, наличие осложнений со стороны как микро-, так и макрососудистого русла, длительность заболевания мы можем делать правильный приоритетный выбор терапии. **ЕИД**

*Материал подготовила В. Павлова*

## Литература

- Holman R.R. Assessing the potential for glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998; 40: S21-S25.
- Lopez Stewart G., Tambascia M., Rosas Guzman J. et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 22: 12-20.
- CDA. *Can J Diabetes.* 2003; 27 Suppl 2: S1-S12.
- NSW Health Department. The Principles of Care and Guidelines for the Clinical Management of Diabetes Mellitus in Adults. 1996.
- Kahn S.E., Haffner S.R., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J med.* 2006; 355.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *N Engl J of Med.* 2003; 348: 383-393.
- Stratton I., Adler A., Neil HAW. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- ADVANCE Management Committee. *Diabetologia.* 2001; 44: 1118-1120.
- ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
- ACCORD Study Group. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl.): 21i-33i.
- ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-2559.
- Abraira C. et al. *J Diabetes Complications.* 2003; 17: 314-322.
- Duckworth W. et al. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
- Ray K.K. et al. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
- Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008; 31: S12-S54.
- Holman R. et al. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
- Holman R. et al. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1565-1576.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009.
- Смирнова О.М. Цели и задачи исследования ADVANCE. Дизайн исследования. Обоснование применения диабетона МВ. *Сахарный диабет.* 2009; 2: 6-10.
- Nathan D.M. et al. Management of hyperglycaemia 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. *Diabetologia.* 2006; 49: 1711-21.
- BNF 54. September 2007.
- Метформин. Инструкция к препарату.
- Nathan D.M. et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- DeFronzo R.A. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 281-303.
- Hällsten K. et al. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): 3479-3485.
- Fonseca V. et al. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
- Jones T.A. et al. *Diab Obes Metab.* 2003; 5: 163-170.
- Stewart M. et al. *Diabet Med.* 2005; 22 (Suppl. 2): 48 Abs P77.
- Home P. et al. *Diabetologia.* 2005; 48: 1726-1735.
- Robert G. Dluhy, Graham T. Mahon, Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials, *N Engl J Med.* 2008; 358: 2630-2633.
- Sun H. Kim et al. Rosiglitazone Reduces Glucose-Stimulated Insulin Secretion Rate and Increases Insulin Clearance in Nondiabetic, Insulin-Resistant Individuals, *Diabetes,* 54 (8), p 2447-2452.
- The DREAM Trial Investigators. *Diabetes Care* 2008; 31: 1007-14.
- Sarafidis, et al. *Am J Kidney* 2010; doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.013.
- Annaswamy Raji, Ellen W. Seely et al. Rosiglitazone Improves Insulin Sensitivity and Lowers Blood Pressure in Hypertensive Patients, *Diabetes Care* 2003, 26 (1), p 172-178.
- Weissman P. et al. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 2029-2035.
- Rosenstock J. et al. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8: 49-57.
- Campbell I.W. *Br J Cardiol.* 2000; 7: 625-631.
- Del Prato S. *Diabetologia.* 2009; 52: 1219-1226.
- Philipp E. Cryer, Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. 2009, p 78.
- Росиглитазон. Инструкция к препарату.
- Dluhy R.G. et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-2633.
- Lopez Stewart G et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America, *Rev Panam Salud Publica.* 2007; 22, 12-20.
- Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.
- Wright R. et al. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor, *Diabetes/metabolism research and reviews,* 2008, 24 (5), 341-423).