

Оценка эффективности стандартизованного лечения и наблюдения больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового открытого контролируемого рандомизированного исследования

А.Г. Залевская, В.Б. Бреговский, И.А. Карпова

Городской диабетологический центр
(зав. И.А. Карпова), Санкт-Петербург

В настоящее время разработаны и применяются различные схемы терапии больных СД. На практике выбор варианта терапии и конкретного препарата нередко обусловлен субъективными факторами. Между тем, подобный подход приводит к неадекватному выбору тактики диагностического поиска и лечения, что ведет к поздней диагностике, длительным периодам гипергликемии, увеличению частоты ятрогенных явлений, прогрессированию осложнений, неблагоприятному исходу беременности и т.д. Отсутствие единого подхода к диагностике и

тактике лечения СД и его осложнений приводит не только к большим затратам на лечение острых и хронических осложнений, но и к значительным трудностям при формировании системы медицинского страхования (невозможность экспертной оценки качества лечения, его оплаты и т.д.). Очевидна необходимость разработки и внедрения стандартов диагностического поиска, лечения и наблюдения больных СД, тем более что теоретическая база для подобных регламентирующих документов создана рядом крупных исследований (DCCT,

Таблица 1

Основной алгоритм выбора терапии при сахарном диабете 1 типа

Схемы лечения

Схема 1	R-R-R-N – впервые выявленный СД1, или – стаж до 5 лет, или – «медовый месяц», – возможность и желание больного проводить такую терапию.
Схема 2	R/N-R-R-N – впервые выявленный СД1 и гипергликемия во второй половине дня на схеме 1, – стаж СД1 от 5 до 10 лет при отсутствии геморрагий на глазном дне, – возможность и желание больного проводить такую терапию.
Схема 3	R/N-0-R/N – стаж СД1 более 10 лет, – желание больного со стажем менее 10 лет уменьшить количество инъекций, – возможность соблюдения режима дня и питания.
Схема 4	R/N-0-R-N – стаж СД1 более 10 лет, – утренняя гипергликемия при нормогликемии ночью на схеме 3, – желание больного со стажем менее 10 лет уменьшить количество инъекций, – возможность соблюдения режима дня и питания.

R – короткодействующий инсулин, N – инсулин промежуточного действия.

Время инъекций:

Перед завтраком, перед обедом, перед ужином, на ночь: **R/N-R-R-N, R-R-R-N.**

Перед завтраком, перед ужином, на ночь: **R/N-0-R-N.**

Перед завтраком, перед ужином: **R/N-0-R/N.**

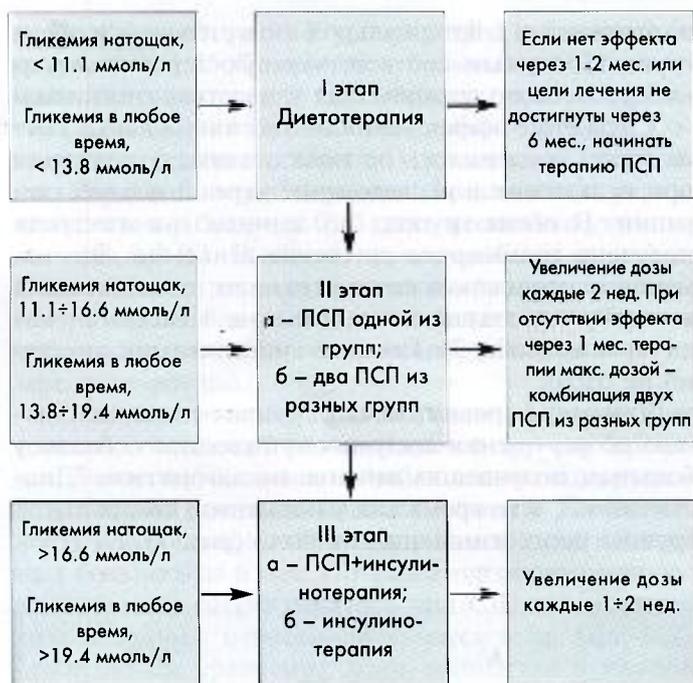


Рис. 1. Этапы лечения сахарного диабета 2 типа.

UKPDS). В нашей стране вопрос стандартизации лечения СД стоит особо остро, что делает попытку применения алгоритмов лечения диабета актуальной в условиях здравоохранения крупного города.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности внедрения алгоритмов лечения больных СД в условиях сложившейся системы медицинской помощи пациентам в Санкт-Петербурге (программа "Диастандарт").

Объем и методы исследования

В основу проекта положена немецкая версия "Staged Diabetes Management" М.Драйера и А.Клинге "Поэтапное управление диабетом". Данный документ был переработан с учетом местных условий коллективом авторов (см. Приложение). "Диастандарт" был разработан как открытое контролируемое исследование с рандомизацией центров. Протокол и дизайн одобрены Этическим комитетом по вопросам клинической кардиологии, эндокринологии и гематологии при СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.

В рамках "Диастандарта" проведено 2 исследования: лечение 110 больных СД 1 и 2 типов и оценка эффективности лечения 20 пациенток с установленным до беременности СД или гестационным диабетом.

Предметом данной публикации является оценка эффективности лечения больных СД. В исследование включено 50 больных диабетом 1 типа (СД1) и 60 пациентов с СД 2 типа (СД2). Критериями исключения являлись: пролиферативная ретинопатия, злокачественные новообразования, стенокардия III ф.к. или перенесенный менее чем за 6 мес. до начала исследования инфаркт миокарда, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма или застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, любые состояния, затрудняющие самоконтроль, злоупотребление алкоголем. Согласно процедуре рандомизации центров пациенты были разделены на 2 группы:

основная – лечение по алгоритмам "Диастандарта" – 80 больных;

контрольная – "традиционное", регламентированное соответствующим приказом МЗ РФ наблюдение больных диспансерной группы – 30 больных.

Лечение пациентов основной группы регламентировалось разработанными алгоритмами терапии СД "Диастандарт". Согласно алгоритмам, лечение больных СД1 разделено на 3 этапа: "Старт" (начало лечения по определенной схеме инсулинотерапии), "Подбор" и "Наблюдение" (табл. 1):

I этап. "Старт" – выбор схемы, назначение инсулинотерапии, разработка плана питания, режима, обследование, обучение в "Школе диабета" и т.д.

II этап. "Подбор" – подбор терапии в пределах одной схемы или переход на другую схему (длительность оценки эффективности одной схемы – 3 мес.)

III этап. "Наблюдение" – в случае достижения целей лечения по определенной схеме.

Выбор схемы инсулинотерапии и критерии перехода с одной схемы на другую регламентировались в зависимости от клинической ситуации. Таким образом, пациент с СД1 мог на одной схеме инсулинотерапии пройти все три этапа лечения, но при отсутствии запланированной положительной динамики гликемии и HbA1 проводился перевод больного на другую схему, т.е. больной возвращался к этапу "Старт".

Лечение пациентов с СД2 также разделялось на 3 этапа, однако суть каждого этапа состояла в определенной терапии: I этап – монодиетотерапия, II – терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП), III – инсулинотерапия (монотерапия или в комбинации с ПСП) (рис. 1).

Врачи центров, рандомизированных на "Традиционное" лечение, не были ознакомлены с алгоритмами "Диастандарта", в то время как врачи, проводившие лечение по алгоритмам "Диастандарта", прошли соответствующее обучение. Для обеспечения единообразия ведения базы данных разработана формализованная история болезни. Пациенты были обеспечены стандартными дневниками самоконтроля. Выбор ПСП или препаратов инсулина осуществлялся согласно наличию в аптечной сети препаратов, входящих в городской «Формуляр обеспечения больных СД». Оценка эффективности лечения проводилась по следующим параметрам:

- динамика гликированного гемоглобина (HbA1, Human, Германия);
- динамика гликемии натощак и в течение дня ("Глюкохром Д", Россия);
- средняя суточная доза инсулина и потребление ПСП;
- изменение индекса массы тела;
- биохимические показатели: креатин, мочевина, холестерин, триглицериды;
- состояние глазного дна;
- изменение самооценки больного, его психологического состояния.

Период включения продолжался с ноября 1999 г. по январь 2000 г. Продолжительность исследования 6 мес.

Статистическая обработка производилась при помощи программ Excel 5.0 и Statgraphics Plus с применением непараметрических критериев Вилкоксона-Манн-Уитни и 2 при уровне значимости менее 0,05.

ч *

Результаты и их обсуждение

Характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 2. Пациенты контрольной группы отличались несколько большим возрастом и продолжительностью СД, что, по-видимому, объясняет различия в частоте хронических осложнений заболевания. Очевидно явное несоответствие между частотой микроангиопатий в обеих группах: значительная частота ретинопатии и редкое выявление нефропатии свидетельствуют о дефектах диагностики этих осложнений СД в поликлинических условиях.

Несмотря на то, что гликемия натощак и после еды в обеих группах достоверно не различалась, уровень HbA1c в основной группе был выше, чем в контрольной (8,3 и 7,8 $p < 0,05$). Так как большинст-

во пациентов с артериальной гипертензией в обеих группах получали соответствующую терапию, средний уровень по группам был удовлетворительным.

Сравнение эффективности лечения больных обеих групп проводилось по показателям, полученным при включении в исследование через 3 и 6 мес. терапии. В обеих группах по данным самоконтроля получено достоверное снижение гликемии. Эти изменения относились как к гликемии натощак, так и к постпрандиальной гликемии и не зависели от вида терапии (табл. 3). Тяжелых гипогликемий отмечено не было.

Динамика уровня HbA1c в группах свидетельствовала об улучшении состояния углеводного обмена у больных, получавших лечение по алгоритмам "Диастандарта", в то время как у пациентов контрольной группы таких изменений не было (рис. 2).

Таблица 2

Сравнительная исходная характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, лет	49 (17-74)	53* (18-80)
Длительность СД, лет	7,0 (0,5-22)	11,5* (1-22)
ИМТ, кг/м ²	25,3 (17,4-44)	25,6 (17,9-42)
Диабетическая ретинопатия, %	54	73*
Диабетическая нефропатия, %	6,3	6,6
Диабетическая полинейропатия, %	40	63,3*
Артериальная гипертензия, %	42,5	50
Ишемическая болезнь сердца, %	15	36,7*
АД систолическое, мм рт. ст.	140 (90-220)	135 (110-178)
АД диастолическое, мм рт. ст.	80 (50-120)	80 (60-115)
HbA1c, %	8,3 (4,6-14,6)	7,8* (5,7-10,7)
Гликемия натощак, ммоль/л	9,2 (4,5-24,6)	8,9 (5-16,4)
Прандиальная гликемия, ммоль/л	10,1 (4-21,7)	10,7 (8,2-23)

Примечание: здесь и далее данные представлены как медианы, в скобках – пределы колебаний;

* $p < 0,05$ - основная группа по сравнению с контрольной.

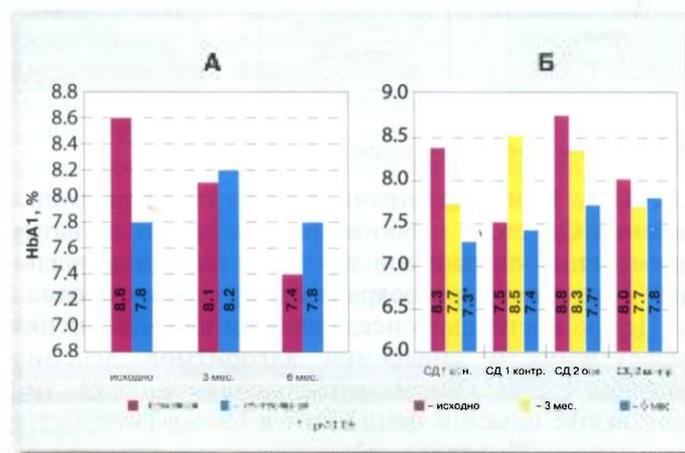


Рис. 2. Динамика HbA1c в основной и контрольной группах (А) и в зависимости от типа сахарного диабета (Б)

Таблица 3

Динамика гликемии в группах больных СД

Гликемия, ммоль/л	Основная			Контрольная		
	по группе	СД1	СД2	по группе	СД1	СД2
Натощак	9,4	9,4	9,4	8,85	8,8	9,1
исходный уровень	(4,5-20)	(4,5-25,0)	(4,9-24,6)	(5,0-16,4)	(5,0-16,4)	(5,4-15,0)
через 3 мес.	7,0	7,0	7,0	7,0	6,7	7,8
	(3,0-17,9)	(3,0-17,9)	(4,0-14,4)	(3,4-18,7)	(3,4-18,7)	(5,4-15,0)
через 6 мес.	7,0*	6,0*	7,1*	7,3*	7,9	6,9*
	(3,0-15,5)	(4,0-15,5)	(3,0-15,3)	(4,0-12,8)	(4,0-12,1)	(5,6-12,8)
После еды	10	10,0	10,0	11,1	11,0	11,2
исходный уровень	(4,0-22)	(4,5-21,7)	(4,0-18,0)	(8,2-23,0)	(8,2-23,0)	(9,0-18,0)
через 3 мес.	8,1	8,0	9,0	8,8	8,9	7,1
	(4,0-16,0)	(3,0-16,2)	(4,8-14,0)	(4,0-19,6)	(4,0-19,6)	(5,2-15,2)
через 6 мес.	8,0*	8,0*	8,0*	9,2*	8,0*	9,2*
	(4,0-13,0)	(3,0-12,5)	(5,4-13,6)	(6,0-12,4)	(5,4-13,6)	(6,0-12,4)

* $p < 0,05$ исходно по сравнению с уровнем через 6 месяцев.

В основной группе уровень HbA1c снизился в среднем на 1,65 %. причем у больных с СД2 динамика этого показателя была больше, чем у пациентов с СД1 (1,9 и 1,26 % соответственно, $p < 0,05$). Состояние углеводного обмена у пациентов, получавших "традиционную" терапию, практически не изменилось, а у больных СД1 даже несколько ухудшилось (на 0,3 %). В обеих группах не было выявлено статистически значимых изменений индекса массы тела, а также биохимических показателей. Случаев прогрессирования диабетической ретинопатии не зарегистрировано.

С целью уточнения причин различий результатов лечения в основной и контрольной группах проведен анализ интенсивности наблюдения пациентов и потребления сахароснижающей терапии. Интенсивность наблюдения оценивалась как частота визитов на 1 больного за 6 мес. Потребление сахароснижающей терапии рассчитывалось при СД1 по суточной дозе инсулина, отнесенной к массе тела. При СД2 применялось сравнение доли пациентов в каждой группе, которым проводились следующие изменения терапии: увеличение дозы ПСП или назначение второго ПСП; замена одного ПСП на другой; уменьшение дозы ПСП; замена ПСП на инсулинотерапию; доза и препарат не менялись.

При СД1 интенсивность наблюдения больных, получавших лечение по алгоритмам "Диастандарта", оказалась выше, чем в контрольной группе (7,3 визита/1 больной/6 мес. и 5,2 визита/1 больной/6 мес.). У больных СД1 обеих групп не произошло статистически значимого увеличения суточной дозы инсулина.

У больных СД2, получавших традиционную терапию, наблюдение было более интенсивным: в основной группе – 6,8 визита/1 больной/6 мес., в контрольной – 7,6 визита/1 больной/6 мес. (табл. 4).

Таблица 4

Изменения в терапии СД2 в основной и контрольной группах (%)		
Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Увеличение дозы ПСП или назначение второго ПСП	37	40
Доза ПСП и препарат не менялись	24	30
Замена одного ПСП на другой	10	30
Уменьшение дозы ПСП	24	–
Замена ПСП на инсулинотерапию	3	–

Первый документ, регламентирующий в форме алгоритмов лечение СД, был разработан в США Mazze R. и соавт.: Staged Diabetes Management – SDM [4]. SDM является поэтапным, структурированным руководством по диагностике и лечению всех клинических форм СД, острых и хронических осложнений

заболевания, гестационного диабета, а также по лечению беременных пациенток с диабетом. Лечение СД представлено в SDM в виде легко воспринимаемых специалистом логических цепочек (алгоритмов). Оценка эффективности и воспроизводимости на практике алгоритмов лечения СД проводилась во многих исследованиях. При этом каждый раз SDM адаптировалось к местным условиям, как это было в Германии, Польше, Бразилии, Мексике [1, 3, 5, 6].

В данной работе эффективность "традиционной" тактики ведения больных СД на амбулаторном этапе сравнивали с лечением по алгоритмам (стандартизованное лечение) в открытом исследовании с рандомизацией центров. Показано преимущество стандартизованного лечения перед традиционным подходом, которое выражалось в положительной динамике уровня HbA1c в этой группе по сравнению с контрольной.

С точки зрения существующей в нашей стране "традиционной" практики оценки компенсации диабета по разовым показателям гликемии представляется интересным анализ показателей глюкозы крови, полученных в начале, через 3 и 6 мес. терапии. По данным разных исследователей, оценивавших динамику гликемии при применении стандартизованного лечения, относительное снижение гликемии было различным в зависимости от характеристик больных, срока наблюдения и т.д. В нашей работе гликемия снизилась примерно на 2 ммоль/л за 6 мес. (80 больных), по данным J.Wilczynski и соавт. на 1,5-1,8 ммоль/л за 18 мес. в зависимости от типа СД (220 больных) [6]. В работе R.Chaves-Fonseca и соавт. снижение гликемии у 121 больного СД составило около 1,3 ммоль/л за 12 мес. наблюдения [1]. Лишь в сообщении группы мексиканских исследователей в течение 4-летнего наблюдения 3 243 больных СД среднее снижение гликемии натощак составило почти 4 ммоль/л. При этом максимальное снижение было достигнуто за первый год применения SDM (около 3 ммоль/л), за второй год гликемия уменьшилась лишь на 1 ммоль/л, а в последующем практически не изменилась [5]. Тенденция к достижению максимального эффекта стандартизованного лечения в первый период наблюдения отмечена во всех приведенных работах вне зависимости от продолжительности исследования. По нашим данным, наибольшее снижение гликемии в обеих группах произошло в первые 3 мес. лечения. Подобная закономерность, возможно, связана с эффектом "включения в исследование", когда больной и врач испытывают повышенный интерес к новому варианту терапии и стремятся получить наилучший результат. Практика показывает, что в условиях рутинной практики мотивация постепенно ослабевает, что отражается на темпах достижения целей терапии. Лишь немецкой группе под руководством проф. M.Dreyer удалось достичь нормального показателя HbA1c [3].

При анализе результатов "Диастандарта" обращает на себя внимание примерно одинаковое снижение гликемии в обеих группах в первые три месяца, при разных изменениях уровня HbA1. Это кажущееся противоречие в значительной степени объясняется тем, что при обработке данных учитывались лишь показатели, указанные в дневнике больного накануне визита, поэтому устранить субъективный фактор (не отмеченная в дневнике самоконтроля гипергликемия) в промежутках между визитами в данном случае невозможно. Проведенное исследование еще раз подтвердило необходимость широкого исследования уровня гликированного гемоглобина.

Важным является вопрос о том, каковы причины различий в результатах лечения между группами традиционной и стандартизированной терапии? Возможны следующие варианты их объяснения: интенсификация наблюдения в основной группе, увеличение дозировок сахароснижающих препаратов, подбор врачами "более легких" больных, т.к. рандомизация пациентов не проводилась, и, наконец, преимущество самих алгоритмов лечения "Диастандарта".

Проведенный анализ частоты визитов показал, что в основной группе интенсивность наблюдения была выше для больных СД1, причем увеличение частоты визитов происходило преимущественно в первые 3 мес. исследования на этапах "Старт" и "Подбор", а затем интенсивность наблюдения уменьшалась, что согласуется с другими данными [2]. Достигнуто значительное снижение уровня HbA1, в то время как более низкая интенсивность наблюдения в контрольной группе (5,2 визита/6 мес.) не сопровождалась улучшением компенсации СД. Следует отметить, что отсутствие статистически значимого увеличения суточных доз инсулина в основной группе свидетельствует о том, что улучшение компенсации было достигнуто при помощи оптимизации режима лечения, его схемы, что также подтверждает эффективность алгоритмов "Диастандарта".

О преимуществах структурированного лечения больных СД говорит и анализ результатов лечения СД2. Несмотря на большую частоту визитов в контрольной группе, существенного улучшения состояния углеводного обмена получено не было. Более того, в контрольной группе в 3 раза чаще производились замены одного ПСП на другой. Если в основной группе проводились замены сульфанилмочевины на бигуаниды или наоборот, то в основной группе были случаи замены одного препарата сульфанилмочевины на другой, что не сопровождалось усилением гипогликемизирующего эффекта. В основной группе у 24 % пациентов доза ПСП была

снижена. Таким образом, лечение по алгоритмам "Диастандарта" помогло в ряде случаев избежать назначения заведомо неэффективных схем лечения. Аналогичная закономерность выявлена и в работе J.Rodrigues и соавт. [5].

Хотя полностью исключить фактор подбора больных на исследование было затруднительно, подобная проблема вряд ли существенно повлияла на результаты лечения, т.к. исходно уровень HbA1 в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной, а мотивация на достижение наилучшего результата у врачей, курировавших обе группы больных, была достаточно высокой.

Выводы

1. Результаты исследования "Диастандарт" в Санкт-Петербурге свидетельствуют о том, что лечение больных СД по разработанным алгоритмам имеет преимущество в сравнении с традиционным наблюдением этих пациентов. Стандартизированное лечение не сопровождается существенной интенсификацией наблюдения.

2. Улучшение показателей углеводного обмена при применении алгоритмов лечения не сопровождается значимым увеличением дозы инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов.

3. Результаты исследований, посвященных применению стандартов лечения сахарного диабета, свидетельствуют о необходимости их внедрения в клиническую практику с предварительной адаптацией к местным условиям.

* * *

Авторы, разработчики программы, врачи-исследователи выражают искреннюю благодарность спонсорам проведения данного проекта: движению "Веймарская инициатива" и фирме "Beckton Dickinson".

Литература

1. Chaves-Fonseca R., Matos O., Gouveia M. et al. // Diab. Res. and Clin. Pract.-2000.-Vol.50.-Suppl.1-S.402.-P.1563.
2. Jamal R., O'Brien T., Latore P., et al. // Abstracts of EASD.-2000.-N0827.
3. Klinge A., Dreyer M. // Diab. Res. and Clin. Pract.-2000. - Vol.50.-Suppl.1.1-S402.-P1565.
4. Mazze R., Strock E., Simonson G. et al. // Staged Diabetes Management, SDM, 2nd edition.-1998.
5. Rodrigues J., Mazze R., Etzwiller D., et al. // Diab. Res. and Clin. Pract.-2000.-Vol.50.-Suppl.1.1-S 403.-P1567.
6. Wilczynski J., Cypriak K., Zawodniak-Szalapska M., et al. // Pract. Diab. Intern.-1999.-Vol.16.-P.137-141.