

Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне

А.С. Аметов, Е.В. Карпова, Е.В. Иванова

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, РМАПО, Москва
(директор — академик РАМН Л.К. Моштова)

Ключевые слова: сахарный диабет, факторы риска микро- и макрососудистых осложнений, компенсация

Ametov A.S., Karpova E.V., Ivanova E.V.

Current state-of-the-art in the safe and efficient management of type 2 diabetes mellitus

Key words: diabetes mellitus, vascular complications, glycemia control, management of diabetes mellitus

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения: «Сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран». Сахарный диабет 2 типа (СД 2) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией и смертностью больных в результате развития поздних сосудистых осложнений (микро-, макроангиопатии), а также необходимостью создания системы специализированной помощи больным. В настоящее время около 250 млн человек в мире страдают этим тяжелым заболеванием [1]. Согласно предположениям ученых, к 2025 году эта цифра составит более 380 млн человек [2]. Ежегодно количество больных увеличивается на 6–7%, и к настоящему времени СД уже болеет 2–4% населения земного шара. В России, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом зарегистрировано более 2,8 млн. больных сахарным диабетом, большинство из которых страдает именно СД2. Важно отметить, что распространенность этого заболевания, регистрируемая по статистике обращений, не отражает реальной ситуации, так как фактическое число больных в 2–3 раза превышает официальные цифры. Ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых случаев СД и примерно в 88% случаев — это СД2.

Не менее тревожным является и тот факт, что СД 2 занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По статистическим данным, каждые 6–7 пациентов из 10 погибают от макроангиопатических осложнений диабета. Причем, наряду с распространенностью СД нарастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений.

Однако хорошо известно, что лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 занимают все же именно макрососудистые осложнения [3]. Так, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СД2 возрастает в 2–5 раз, а риск развития мозговых инсультов — в 3–4 раза; смертность от ИБС, по данным разных источников — в 3–6 раз, а от цереброваскулярных заболеваний — в 2–3 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции [4, 5, 6]. Помимо этого, при СД2 имеет место и высокая распространенность микрососудистых осложнений. Риск развития терминальной нефропатии с хронической почечной недостаточностью (ХПН) при СД возрастает в 15–20 раз, потери зрения вследствие пролиферативной ретинопатии — в 10–25 раз, гангрены — в 15 раз [6, 7, 8].

Помимо этого, установлена стойкая взаимосвязь между плохо контролируемым СД и депрессиями [9], что, в свою очередь, может еще больше затруднить эффективное управление этим грозным заболеванием.

Как известно, причиной развития и прогрессирования осложнений заболевания является именно хроническая гипергликемия [3]. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития как микро-, так и макроангиопатии. Исходя из этого, основной целью лечения болезни является как можно более полная компенсация нарушений углеводного обмена.

Следует отметить, что за прошедшие 20 лет цели лечения СД кардинально изменились. До недавнего времени доминирующая цель терапии диабета заключалась лишь в устранении симптомов гипергликемии, таких как жажда, полиурия, слабость. В настоящее время эффективное управление СД направлено на предохранение β -клеток поджелудочной железы от истощения, создание оптимального баланса глюкозы в организме, предотвращение и/или замедление прогрессирования как микро-, так и макрососудистых осложнений заболевания, которые приводят к инвалидизации пациентов и ранней смертности.

В настоящее время во всем мире уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) признан золотым стандартом в оценке гликемического статуса пациентов с СД. Например, все проведенные исследования пациентов с диабетом как 1, так и 2 типа достоверно показали наличие сильной положительной корреляционной связи между уровнем HbA_{1c} и уровнем глюкозы в плазме крови натощак, а также в постпрандиальном периоде [10, 11, 12]. Причем наиболее сильная корреляция наблюдалась между уровнем HbA_{1c} и средним уровнем глюкозы в плазме крови. Последняя взаимосвязь сегодня считается настолько показательной, что HbA_{1c} служит в качестве контрольного параметра в стандартах лечения диабета, ежегодно публикуемых Американской диабетической ассоциацией [13, 14]. Так, HbA_{1c} , во-первых, считается надежным индикатором общего воздействия глюкозы на организм и прямого последствия этого воздействия — ускорения гликозилирования [15, 16]. Во-вторых, он является интегрированным показателем нарушений гликемии в разное время суток.

Многочисленные проспективные и эпидемиологические исследования оценивают улучшение гликемического контроля по уровню HbA_{1c} , где он является первичной конечной точкой. Центральная роль количественного определения

Таблица 1

Рекомендуемые значения гликированного гемоглобина				
Диабетические ассоциации	European Diabetes Policy Group	International Diabetes Federation	American College of Endocrinology	American Diabetes Association
Целевой уровень Hb _{A1c} (%)	≤ 6,5	≤ 6,5	≤ 6,5	< 7,0

Hb_{A1c} установлена в исследованиях основных исходов Diabetes Control Complications Trial (DCCT) и United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Обоснован основной метод определения риска развития осложнений в зависимости от контроля глюкозы в крови [17]. Hb_{A1c} отражает среднюю концентрацию глюкозы крови за прошедшие 2–3 месяца. Исследования, выполняемые в разных лабораториях, являются точными и правильными в тех случаях, если их соответствующим образом контролируются и адаптируются к международным стандартам. Однако имеется ряд вопросов в отношении опубликованных результатов, в том числе проблем, связанных с самим гемоглобином (структурные и обменные нарушения) и с использованием абсолютного стандарта количественного анализа. В связи с этим рекомендуется использовать, по возможности, количественный анализ на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения фракций гемоглобина [1]. Полагают, что случайное определение уровня глюкозы в плазме крови в клинических условиях не играет особой роли для качественного лечения больных СД на современном этапе. Если нет возможности определения уровня Hb_{A1c}, часто рекомендуют в качестве замены определять уровни глюкозы в установленное время. В последние годы в повседневной клинической практике стал доступен непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови, который позволяет оценивать не только статические точечные значения показателей гликемии, но и учитывать вариабельность глюкозы крови.

Как уже было сказано выше, длительное время лечение СД2 сводилось лишь к устранению симптомов заболевания. На современном этапе развития диабетологии общей целью лечения СД является достижение «около нормальных», т.е. максимально приближенных к физиологическим, уровней гликемии без повышения риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни больных.

Поэтому среди практикующих врачей актуальным остается вопрос о том, до каких показателей следует снижать уровень Hb_{A1c} с целью профилактики осложнений при СД 2 – <6,0%, <6,5%, <7,0% или <7,5%, насколько интенсивно следует снижать содержание глюкозы в крови, и все ли сахароснижающие препараты одинаково эффективны и безопасны в этом плане.

Следует отметить, что различные диабетические ассоциации рекомендуют разные показатели целевых значений уровня Hb_{A1c} (табл. 1).

Так, по последним рекомендациям Американская диабетическая ассоциация (ADA) принимает целевой уровень Hb_{A1c} «в общем < 7%», но с оговоркой «для отдельных пациентов следует добиваться снижения уровня Hb_{A1c}, близкого к нормальным показателям у здоровых лиц (< 6%) без значимых эпизодов гипогликемий». В то время как последнее целевое значение уровня Hb_{A1c}, принятое среди стран Евросоюза Международной федерацией диабета (IDF) составляет <6,5%. Почему же именно эта цифра? Эпидемиологические данные указывают на наличие связи между уровнем Hb_{A1c} и развитием сердечно-сосудистых заболеваний даже в пределах около нормального диапазона показателей Hb_{A1c}. Это позволяет предположить, что желательнее достижение нормальных значений или даже близких к нижней границы нормы, если это конечно возможно при разумной затрате усилий и средств. Однако хорошо известно, что такие значения Hb_{A1c} практически никогда не достигаются при клинических исследованиях лекарственных сахароснижающих препаратов. По данным UKPDS риск

поражения артерий у больных СД значительно снижается только при уровне Hb_{A1c} 5,5% (по сравнению с нормальным уровнем < 6,1%). Стоит отметить, что это самый низкий уровень Hb_{A1c}, который был достигнут в течение определенного времени у значительной группы пациентов в данном исследовании. В исследовании UKPDS применение гипогликемизирующих средств характеризовалось высокой экономической эффективностью, и поэтому уровень Hb_{A1c} 6,5% был рекомендован в качестве целевого показателя.

Говоря о целях гликемического контроля необходимо также упомянуть о препрандиальных и постпрандиальных показателях гликемии, так как именно на эти значения в первую очередь ориентируется пациент с СД в повседневной жизни. Так, ADA рекомендует в качестве целевых показателей гликемии перед едой диапазон значений 5,0–7,2 ммоль/л (90–130 мг/дл), в то время как Ассоциация клинических эндокринологов США (ААСЕ) и Американский колледж эндокринологии (АСЕ), а также европейские эксперты считают целевым уровнем препрандиальной гликемии не выше 6,1 ммоль/л (110 мг/дл).

Для постпрандиальных значений гликемии, целевой показатель, рекомендованный ADA, составляет 10 ммоль/л (140 мг/дл). Однако необходимо отметить, что не указывается определенной временной точки, а подразумевается пиковая концентрация гликемии в постпрандиальном периоде, что чаще всего соответствует 1 ч после еды, в то время как ААСЕ и АСЕ, а также Европейская диабетическая ассоциация указывают значение ≤ 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) через 2 часа после приема пищи.

Важно отметить, что для достижения целевого уровня Hb_{A1c}, необходимо контролировать как препрандиальную, так и постпрандиальную гликемию. Для достижения поставленной цели уровень гликемии натощак не должен превышать 5,5 ммоль/л, а через 2 часа после еды – 7,5 ммоль/л. Немаловажным является факт, что при уровне Hb_{A1c} ≥ 10% наибольший вклад в это значение вносит именно гликемия натощак, а при приближении уровня Hb_{A1c} к показателям 7–8% на первый план выходят значения постпрандиальной гликемии. Данная информация может быть полезна в повседневной медицинской практике при выборе или коррекции терапии [19]. Обсуждается вопрос клинической значимости интенсивного контроля гликемии и необходимости достижения целевого значения Hb_{A1c} 6,5 % для каждого пациента с СД2.

В основе данной клинической проблемы лежит патофизиологический вопрос о роли гипергликемии в развитии и прогрессировании атеросклероза.

Наффег с соавт. представили результаты 7-летнего наблюдения за частотой инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СД 2 и без него. Оказалось, что при отсутствии СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) риск развития ИМ в течение последующих 7 лет низкий, но при наличии ССЗ он составляет уже 20%. У пациентов с СД2 при отсутствии ССЗ риск развития ИМ также составляет 20%. Однако гораздо худший прогноз имеют пациенты с СД2 уже перенесшие ИМ; риск повторного события в течение 7 лет у них составляет 50%. На основании этих данных СД2 был признан эквивалентом ССЗ. А это означает, что в течение 10 лет риск крупного сердечно-сосудистого события (инфаркта, инсульта) у пациентов с СД2 составляет 20%. Таким образом, все пациенты с СД2 попадают в группу вторичной профилактики этих состояний.

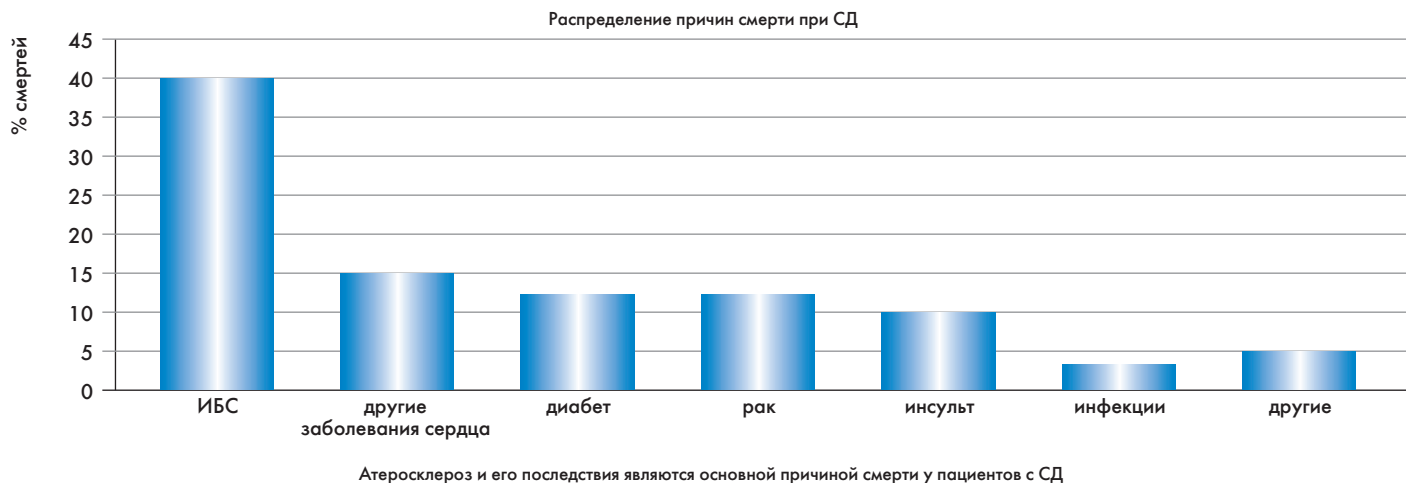


Рис. 1. Причины смерти при СД

Таким образом, актуальность темы безопасного и интенсивного управления связана, в первую очередь, с тем, что при СД2:

- удваивается смертность от всех причин (рис. 1);
- смертность от ССЗ в 2–4 раза превышает таковую у лиц без СД;
- более половины причин смерти составляют ССЗ;
- клинические проявления ССЗ имеют место уже на момент постановки диагноза;
- пациенты имеют худший прогноз течения ССЗ, чем лица без СД.

Не вызывает сомнений тот факт, что строгий гликемический контроль является необходимым условием снижения риска развития осложнений СД. Следует особо подчеркнуть, что стратегии, которые были разработаны в последние годы, действительно позволили значительно улучшить метаболический контроль у больных СД. К ключевым исследованиям, посвященным этой проблеме, можно отнести UKPDS, DCCT, EDIC, STENO-2, ACCORD и ADVANCE, VADT.

Необходимо еще раз отметить, что при СД 2 на момент диагностики заболевания у 50% пациентов уже имеются микро- или макрососудистые осложнения. Самое крупное Британское проспективное исследование СД 2 UKPDS доказало, что интенсивный гликемический контроль у больных СД 2 дает основания рассчитывать на снижение частоты развития преимущественно микрососудистых осложнений [20]. Разница HbA_{1c} в 0,9% между группами на стандартной и интенсивной терапии показала снижение частоты ретинопатии и нефропатии на 25%. Снижение риска макрососудистых осложнений, а именно, ИМ имело пограничное значение достоверности. Для большинства больных СД 2 основное значение имело достижение целевых показателей гликемии именно для устранения риска поражения артерий. Только при эпидемиологической оценке результатов UKPDS стало очевидно, что независимо от сахароснижающей терапии, отмечалась стойкая взаимосвязь между гликемическим контролем и развитием осложнений, как макро-, так и микрососудистых.

Спустя два года после завершения исследования авторы сообщили, что 1% снижения уровня HbA_{1c} ассоциирован с уменьшением риска ИМ на 14%, атеросклероза периферических сосудов на 43%, инсульта на 12%, микрососудистых осложнений на 37%. И, несмотря на выявленную эпидемиологическую взаимосвязь между гликемией и риском развития ССЗ, это вовсе не означает, что улучшение углеводного обмена снизит заболеваемость и смертность от ССЗ. Для

подтверждения этой гипотезы стало необходимым проведение дальнейших хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

Результаты, полученные в рамках исследования DCCT продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии в среднем на 50%.

В развитие исследования DCCT в 1994 году был инициирован клинический протокол EDIC (The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications), в котором приняли участие 1375 пациентов с СД 1 из 1425 пациентов, участвовавших в исследовании DCCT. Необходимо особо отметить, что, несмотря на некоторое ухудшение показателей гликемического контроля, у этих пациентов было четко зафиксировано сохранение достигнутых в рамках DCCT клинических эффектов, что позволило сделать заключение о наличии у больных СД сосудистой или метаболической памяти. Кроме того, было выдвинуто предположение, что быстрое достижение целей лечения и длительное их поддержание могут быть более значимы для проявления метаболической и сосудистой памяти. Несомненно, что механизмы формирования метаболической или сосудистой памяти нуждаются в дальнейшем детальном изучении.

Результаты, полученные в рамках исследований DCCT и EDIC, явились хорошим стимулом применения аналогичного подхода по отношению и к больным СД 2.

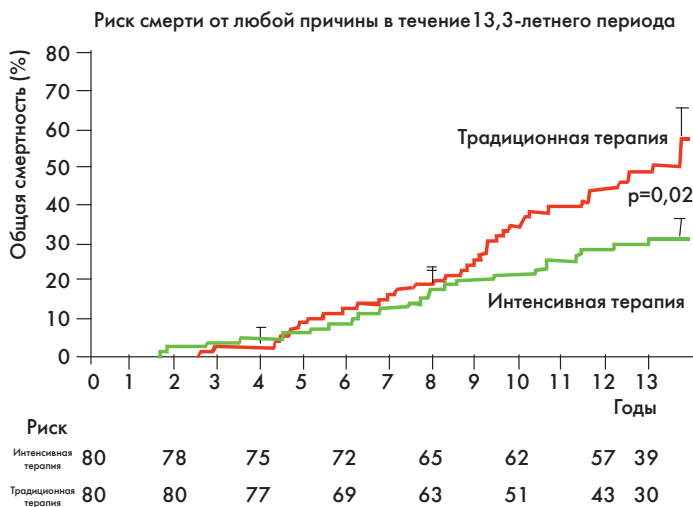


Рис. 2. Показатели смертности от любой причины при различных режимах терапии у больных СД2

Таблица 2

Некоторые характеристики исследований ACCORD и ADVANCE		
Исследование	ACCORD	ADVANCE
N (количество участников)	10251	11140
Длительность исследования (годы)	3,5	5,0
Возраст (лет)	62	62
Исходный HbA _{1c} (%)	8,3	7,5
Анамнез СД (лет)	10	8
ССЗ** (%)	35	31
Уровень HbA _{1c} (%)	7,5 vs 6,4	7,35 vs 6,5
Первичная конечная точка по ССЗ (%)	↓ 10 (p=0,16)	↓ 6 (p=0,37)*
Смертность (общая) (%)	↑ 22 (p=0,04)	↓ 6 (p=NS)***
Смертность (сердечно-сосудистая) (%)	↑ 39 (p=0,02)	↓ 12 (p=NS)

* комбинированная конечная точка макро- и микро: ↓ 10%, p=0,013, микрососудистая конечная точка: ↓ 14%, p=0,015;

** сердечно-сосудистые заболевания;

*** не значимо.

Еще одно доказательство этого феномена современной клинической диабетологии было представлено в конце прошлого года после опубликования результатов дополнительного 5-летнего наблюдения лиц, принимавших участие в скандинавском исследовании Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes (STENO-2). Ранее было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия, в основе которой в данном исследовании было применение диابتетона МВ в монотерапии или в комбинации с сахароснижающими средствами из других групп, антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, назначение аспирина в течение 8-летнего периода лечения приводили к снижению риска развития сосудистых и неврологических осложнений СД более чем на 50%. Вместе с тем, после окончания этого периода исследования всем пациентам была назначена одинаковая комплексная терапия, столь успешно зарекомендовавшая себя в группе интенсивного лечения пациентов. Однако несмотря на то, что последние 5 лет все пациенты получали сходную интенсивную терапию, через 13 лет после начала этого исследования в группе больных СД, получавших интенсивную терапию с самого начала, сохранялось снижение показателей общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 13% по сравнению с соответствующими показателями в группе лиц, у которых интенсивная терапия была начата не сразу (рис. 2). То есть, было продемонстрировано, что при СД 2 также имеет место «метаболическая память», поэтому так важно назначать адекватную терапию пациентам с диабетом сразу после установления диагноза.

Необходимо особо подчеркнуть, что в исследовании STENO-2 перечисленные результаты были достигнуты путем совместного интенсивного воздействия на все факторы риска: гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, а также тромботический статус. Таким образом, из результатов STENO-2 следует, что по сравнению с традиционным подходом, интенсивное, многофакторное управление СД2 способствует как снижению риска развития ССЗ (на 53%), так и микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии – на 60%).

Настало время пересмотра концепции интенсивной терапии. Целью интенсивной терапии при СД должно быть снижение риска развития и прогрессирования осложнений диабета посредством реализации программы мероприятий по уменьшению сосудистого риска на регулярной долгосрочной основе.

В заключение, уходя от глюкозоцентрического подхода в лечении СД2, представляя СД2 как совокупность факторов риска, целями многофакторного управления являются: [21]

- 1) контроль гликемии (HbA_{1c} ≤ 7–6,5%);
- 2) контроль АД ≤ 130/80 мм рт.ст.;
- 3) контроль липидов:
 - ЛПНП ≤ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (70 мг/дл при очень высоком риске), (<1,8 ммоль/л);
 - ЛПВП: муж > 45 мг/дл, (>1,0 ммоль/л); жен > 55 мг/дл, (>1,2 ммоль/л);
 - ТГ < 150 мг/дл, (<1,7 ммоль/л);
- 4) контроль протромботического статуса;
- 5) отказ от курения.

Следующими исследованиями, привлечшими большое внимание мирового эндокринологического сообщества стали The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) и the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), в основе которых лежало изучение двух стратегий терапии – интенсивной (целевой уровень HbA_{1c} < 6,5%) и стандартной (целевой уровень HbA_{1c} < 7,5%) для ответа на вопрос, возможно ли снизить риск развития ССЗ и смертности у пациентов с СД2 путем интенсивного контроля гликемии и достижения значения HbA_{1c} менее 6,5% [22],[23],[24]? На первый взгляд данные исследований показали отсутствие преимуществ снижения уровня HbA_{1c} ниже 6,5% в отношении макрососудистых осложнений. Кроме того, исследование ACCORD было остановлено в связи с тем, что интенсивное лечение, направленное на достижение уровня HbA_{1c} < 6%, привело к увеличению смертности на 20%. В то же время предварительные результаты ADVANCE не подтвердили тревожных данных, в исследовании не было отмечено каких-либостораживающих факторов увеличения смертности при проведении интенсивной сахароснижающей терапии.

ACCORD – рандомизированное, мультицентровое, двойное, с 2х2 факториальным дизайном исследование, включавшее 10 251 участника среднего возраста и старше с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском из-за имеющейся сердечно-сосудистой патологии или дополнительных факторов риска (табл. 2) [25]. Проводилось в 75 клиниках США и Канады.

В данном исследовании пациенты были разделены на 2 группы: группу интенсивного контроля гликемии (5128 человек), получающую лечение всеми имеющимися в распоряжении врачей лекарственными средствами с целью снижения уровня HbA_{1c} менее 6%, и группу стандартного контроля (5123 пациента), у которых коррекция гликемии проводилась менее жестко с целевым значением HbA_{1c} 7,0–7,9%. Помимо гликемической ветви исследование включало липидную ветвь, в основу которой было положено применение статинов в виде монотерапии по сравнению с комбинацией фибратов со статинами, и гипотензивную ветвь – снижение систолического АД до показателей ниже 140 мм рт.ст. или ниже 120 мм рт.ст. Длительность исследования составила более 4 лет. Однако гликемическая ветвь, как было сказано выше, была закончена досрочно, поскольку в группе пациентов интенсивного контроля (медиана HbA_{1c} – 6,4%), было отмечено увеличение показателей смертности и зарегистрировано 257 летальных исходов по сравнению с группой стандартного лечения (медиана HbA_{1c} – 7,5%) – 203 смертных случая, что соответствует 3 дополнительным смертям на 1000 пациентов-лет. Важно отметить, что при этом в группе интенсивного контроля оказалось на 10% меньше нефатальных кардиальных исходов. Предварительный анализ данных не выявил причин повышенной смертности, а также не было обнаружено связи с двумя потенциально обвиняемыми факторами – гипогликемиями (хотя более тяжелые гипогликемии наблюдались в группе интенсивного контроля, они не были значимыми) и влиянием терапии росиглитазоном (повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон, не было выявлено). К

настоящему времени результаты этого исследования не опубликованы полностью, поэтому можно только предполагать, что же лежит в основе обнаруженного увеличения смертности при проведении интенсивной сахароснижающей терапии. Среди ученых всего мира в настоящее время обсуждаются пять возможных вариантов:

- 1) ложность наблюдений;
- 2) изменение выводов при последующем анализе;
- 3) побочные эффекты используемых лекарственных препаратов;
- 4) правдивость результатов;
- 5) причина – не строгий контроль, а интенсивность интервенций.

Действительно, вторичный анализ данных, с учетом комбинации лекарственных препаратов, гликемического профиля, сопутствующих факторов риска, возможно, сможет прояснить является ли это статистической ошибкой или увеличение смертности при интенсивном контроле гликемии действительно имеет место. На наш взгляд, последняя позиция заслуживает пристального внимания и более подробного изучения.

13 февраля 2008 г. в ответ на сообщение об исследовании ACCORD вышел пресс-релиз на исследование ADVANCE. Предварительные результаты исследования ADVANCE не подтвердили неблагоприятную тенденцию смертности, сообщенную по данным исследования ACCORD [26].

Противоречия двух исследований заставили задуматься об агрессивности сахароснижающей терапии для достижения целевых уровней гликемии ниже указанных в рекомендациях. Комментируя полученные противоречия, эксперты, прежде всего обратили внимание на существенные различия в дизайне исследований. Хотя большинство участников в обоих исследованиях получали сахароснижающие препараты различных классов, в испытании ACCORD не было ограничений в их использовании, в испытании ADVANCE все пациенты группы интенсивного контроля гликемии получали гликлазид модифицированного высвобождения. Напротив, тиазолидинионы очень часто применялись в ACCORD (в 90% случаев росиглитазон) и только у менее чем 20% пациентов в испытании ADVANCE; хотя, следует отметить, что исследователи ACCORD не выявили повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон. Кроме того, в испытании ADVANCE факторы сердечно-сосудистого риска, кроме гипергликемии, контролировались не вполне оптимально. Только 50% участников получали аспирин и около 50% – статины, в то время как в испытании ACCORD соответствующие пропорции составили 75% и 88%. К тому же очень малая часть пациентов в испытании ADVANCE достигла уровня Hb_{A1c} ниже 6,0%. Видимо, более частое применение тиазолидинионов и инсулина в испытании ACCORD объясняет прибавку массы тела на 3,5 кг в группе интенсивного контроля, которой практически не было отмечено среди участников группы интенсивного контроля в исследовании ADVANCE. Остается неясным, имели ли больные с большим приростом массы тела в испытании ACCORD (28% из которых имели прибавку более 10 кг) больший риск сердечно-сосудистых событий и смерти, чем больные с меньшей прибавкой массы тела.

Не менее любопытным в свете тематики наилучшего гликемического контроля для пациентов с СД 2 является исследование VADT (Veteran's Affairs Diabetes Trial of Glycaemic Control & Complication in DM2). Оно было проведено среди ветеранов вооруженных сил, имеющих плохо контролируемый СД. В открытое рандомизированное исследование VADT включались пациенты с неадекватным контролем СД, несмотря на прием перорального сахароснижающего препарата в максимальной дозе или инсулина. Из исследования исключались больные с уровнем Hb_{A1c} менее 7,5%, сердечно-сосуди-

стыми событиями за предшествующие 6 месяцев, тяжелой сердечной недостаточностью (СН), тяжелой стенокардией, предполагаемой продолжительностью жизни менее 7 лет, индексом массы тела (ИМТ) более 40 кг/м², содержанием креатинина более 141 мкмоль/л и аланиновой трансаминазы в 3 и более раз выше верхнего предела нормальных значений.

Для контроля гликемии участникам назначалась комбинация двух сахароснижающих препаратов: в группе интенсивного контроля гликемии – в максимальных дозах, в группе стандартного контроля – в половинных от максимальных. Для лиц с ИМТ ≥ 27 кг/м² назначались метформин и росиглитазон, при ИМТ < 27 кг/м² – глимепирид и росиглитазон. До изменения пероральной терапии в обеих группах инсулин назначался тем пациентам, у которых не были достигнуты уровни $Hb_{A1c} < 6\%$ (в группе интенсивного лечения) и $< 9\%$ (в группе стандартного лечения). Дальнейшая пероральная сахароснижающая терапия определялась локальным исследователем и могла включать любые разрешенные препараты. Остальные профилактические вмешательства назначались согласно действующим рекомендациям ADA с целью контроля артериального давления и уровня липидов, коррекции диеты и физических нагрузок. Все больные без противопоказаний получали аспирин и статины.

Первичной конечной точкой испытания было развитие первого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины, развитие новой или обострение СН, хирургическое вмешательство по поводу сердечной, цереброваскулярной или периферической сосудистой патологии, неоперабельная коронарная болезнь сердца, ампутация конечности в связи с ее ишемией).

Вторичными сердечно-сосудистыми исходами служили вновь развившаяся стенокардия или ее ухудшение, транзиторная ишемическая атака, развитие перемещающейся хромоты или критической ишемии конечности, смерть от любой причины, микрососудистые осложнения диабета (ретинопатия, нефропатия, нейропатия).

Таким образом, по данным испытания VADT, у пациентов с плохо контролируемым длительно существующим СД2 интенсивный контроль гликемии в течение почти 6 лет не приводил к дополнительному эффекту в отношении макро- и микрососудистых осложнений заболевания в сравнении со стандартной схемой терапии. Поэтому исследователи полагают, что адекватный контроль артериальной гипертензии, дислипидемии и других факторов риска на сегодняшний день выглядит наиболее эффективным подходом в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД. Не исключено, что интенсивный подход в лечении СД2, начатый в более ранние сроки заболевания, принесет больше пользы на долгосрочной основе, особенно если удастся избежать эпизодов тяжелой гипогликемии [27].

Таким образом, учитывая результаты основных международных исследований, можно заключить, что снижения частоты кардиоваскулярных событий в группе интенсивного контроля не происходит. Это еще раз подтверждает, что не только гликемия отвечает за развитие кардиоваскулярных событий при СД 2, а целевой уровень Hb_{A1c} не является единственной задачей. Вместе с тем приведенные данные не повод для декомпенсации СД, а лишь предположение того, что на грани мягкой гипергликемии и жесткой нормогликемии не удастся получить дополнительных преимуществ за счет ужесточения показателей гликемии, необходимо многофакторное управление заболеванием, включающее и контроль липидного профиля, и АД [28,29]. Более низкая частота сосудистых событий в ACCORD, ADVANCE и VADT, так же как и по результатам отдаленного наблюдения за участниками испытания по вмешательству на несколько факторов риска STENO-2 [30], дали убедительное подтверждение концепции о комплексном

лечении диабета, подразумевающей воздействие на все факторы риска, а не только на гипергликемию [31].

Что касается практического применения полученных результатов, можно сформулировать следующие рекомендации:

- общая — снижение уровней $HbA_{1c} < 7\%$ — для всех групп пациентов;
- у пациентов с относительно низким уровнем риска гипогликемии равновесные цели могли быть определены как $HbA_{1c} < 6\%$;
- у пациентов со средней степенью риска гипогликемии равновесные цели могли быть определены как HbA_{1c} на уровне 7% ;
- у пациентов с высоким риском гипогликемии и ее разрушительными последствиями, равновесные цели могли быть определены как HbA_{1c} в пределах $7,5-8\%$.

В этом секторе следует обратить внимание на пожилых пациентов, пациентов, имеющих активную стадию болезней сердца, лабильное течение диабета и трудности достижения равновесных целей.

Помимо этого, пациенты СД 2 могли бы быть разделены на 3 группы:

- 1) пациенты с высокими резервными возможностями β -клеток могут получать только диетотерапию или препараты, не влияющие на секрецию инсулина (метформин, тиазолидиндионы, акарбоза). В этой группе целью терапии может быть уровень $HbA_{1c} < 6\%$ в связи с низким риском тяжелых побочных эффектов, в частности, гипогликемии;
- 2) пациенты с сохраненными секретарными резервами β -клеток, которые нуждаются в комбинированной терапии с

подключением секретогенов (препараты сульфонилмочевины, глиниды):

- первоначальная цель у таких пациентов — уровень $HbA_{1c} < 7\%$;
- пациенты, достигшие целевых значений, должны контролироваться на предмет развития гипогликемий, и в случае их наличия целевой уровень HbA_{1c} должен быть $< 7,5\%$;
- у пациентов, у которых достижение целей лечения сопровождается усилением риска развития тяжелых гипогликемий, рекомендуется $HbA_{1c} 7,5-8\%$;

3) Пациенты с низкими резервными возможностями β -клеток, которые нуждаются в назначении инсулинотерапии для достижения целей гликемического контроля:

- у пациентов, имеющих активную стадию болезней сердца, HbA_{1c} должен быть $> 7\%$, в связи с необходимостью уменьшения риска тяжелой гипогликемии;
- у пациентов старше 60 лет и наличием ИБС, необходимо стремиться к HbA_{1c} в пределах $7-7,5\%$;
- у пациентов, у которых достижение целей лечения сопряжено с увеличением риска развития тяжелых гипогликемий, необходимо идти на компромисс и контролировать HbA_{1c} в пределах $7,5-8\%$.

Хотя лечение больных, включенных в крупные рандомизированные многоцентровые исследования, в определенной мере отличается от ежедневного стандартного подхода, однако именно стратегии терапии, успешно апробированные при проведении подобных исследований, должны широко внедряться в рутинную клиническую практику оказания помощи пациентам, страдающим СД.

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular disease: Time to Act. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2001.
2. King H, Aubert RE & Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 1414–1431.
3. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21 (11):1861–1869.
4. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 1141–1147.
5. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Stamler J, Kuller L Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol*. 1993; 3:493–499.
6. Stratton JM, Adler AI, Neil AW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective, observational study. *BMJ*. 2000; 321:405–412.
7. Дедов И.И. Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., Универсум Паблшинг, 2003г., с. 231–242; 244–256; 263–267, 282–289.
8. Дедов И.И. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М., Универсум Паблшинг, 2000г., с.239.
9. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19(2):113–122.
10. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L: Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 20:1822–1826, 1997.
11. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M: Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 24:2023–2029, 2001.
12. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Philipps LS: Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 27:335–339, 2004.
13. Rohlfing CL, Wiedmeyer HS, Little RR, England JD, Tennill A, Godstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c} . *Diabetes Care* 25:275–278, 2002.
14. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1):S4–S42, 2006.
15. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, MacLaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 25:750–786, 2002.
16. Gorus F, Mathieu C, Gerlo E: How should HbA_{1c} measurements be reported? *Diabetologia* 49:7–10, 2006.
17. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus *Ann Intern Med* 2004; 141:421–431.

18. Aldasouqi SA, Gossain VV, Hemoglobin A_{1c}: Past, present and future. *Ann Saudi Med.* 2008 Nov-Dec;28(6):411–9.
19. Cooppan R, Type 2 Diabetes: The Pathophysiologic Basis of Treatment Design, http://cme.medscape.com/viewprogram/17327_learning
20. 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* 352 (9131) 837–853 (1998).
21. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB, *Diabetes Care*, 2005 Mar;28(3):595–9
22. Karalliedde J, Gnuoli L. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the Merits control in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun;23(6):1796–8. Epub 2008 Apr 10.
23. Soo Yeon S, Nesto RW. Implications of intensive glycemic control on cardiovascular disease: early reports from the ACCORD and ADVANCE Trials. *Rev Cardiovasc Med.* 2008 Winter;9(1):1–4. Review.
24. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. *Rev Med Liege*, 2008, Jul-Aug; 63(7-8):511–8.
25. Hauner H, HbA_{1c} of 6.5%. A rigid goal in diabetes therapy? (interview by Dr. Dirk Einecke), *MMW Fortschr Med.*, 2008 Jun 26;150(26–27):16.
26. Fichtenbusch M, Hummel M., Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study, *MMW Fortschr Med.* 2008 Apr 24;150(17):42–4.
27. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* January 8, 2009;360:129–39.
28. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials *Am Heart J* 2006;152:27–38.
29. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
30. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
31. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, Howard B, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS, Expert consensus document. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53:298–304.

Аметов А.С.	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, РМАПО, Москва
Карпова Е.В.	аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, РМАПО, Москва E-mail: karova-doc@mail.ru
Иванова Е.В.	аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, РМАПО, Москва
