

Лечение сахарного диабета 2 типа сегодня. Надо ли менять приоритеты? Выводы из недавних клинических исследований

А.В. Зилов

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им И.М. Сеченова, Москва
(и.о. ректора — академик РАМН, профессор С.В. Грачев)

Настоящая работа посвящена анализу результатов, состоявшихся недавно клинических исследований. Отмечено, что возможное отсутствие прочной связи между нормализацией гликемии и снижением риска развития сердечно-сосудистых нарушений связано, как с относительно небольшой длительностью наблюдений, так и возможным влиянием ко-факторов (в том числе гипогликемия/взаимодействие лекарственных препаратов и пр.). Проанализированы работы, указывающие необходимость многофакторного подхода в лечении сахарного диабета 2 типа, особенно в рамках снижения сердечно-сосудистой смертности или предотвращения сосудистых катастроф. Среди обсуждаемых групп препаратов, возможно влияние на риск гипогликемий или сосудистых нарушений выбраны производные сульфонил мочевины. Проведен обзор ряда работ с применением глибенкламида, где не подтверждена возможность увеличения риска инфаркта миокарда на фоне приема данного представителя ПСМ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфонил мочевины клинические рандомизированные исследования, глибенкламид

Treatment of DM2 to-day. Should we change priorities? Conclusions based on recent clinical studies

A.V. Zilov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

This work is devoted to the analysis of results of recent clinical studies. It is argued that the absence of close association between normalized glycemia and reduced incidence of cardiovascular disorders may be due to both relatively short duration of observations and possible effect of co-factors (e.g. hypoglycemia/drug interaction, etc.). Some results suggest the necessity of multifactor approach to the treatment of DM2 especially for the reduction of cardiovascular mortality or prevention of vascular catastrophes. Sulphonylurea derivatives are regarded as putative risk factors of hypoglycemia or vascular disorders. A number of publications are reviewed in which glibenclamide was shown to be safe in terms of risk of myocardial infarction.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sulphonylurea derivatives, randomized clinical studies, glibenclamide

Данные клинических исследований последнего десятилетия заставляют задуматься о корректировке или пересмотре научных гипотез, в которых попытки предотвращения сердечно-сосудистых нарушений основываются на достижении определенных уровней факторов риска. К таким факторам обычно относят общий холестерин, холестерин ЛПНП, систолическое артериальное давление, гликемию и гликированный гемоглобин. Несомненно, сами эти факторы и их уровни являются важными детерминантами развития и прогрессирования сосудистых заболеваний. Вместе с тем нельзя игнорировать факт, что терапевтические подходы по их модификации могут сами по себе существенно изменять клинический исход в отдельных группах пациентов.

Традиционный подход основывается на данных по эпидемиологическим исследованиям самих факторов риска и их модификации. Практикующий врач уделяет основное внимание коррекции этих факторов риска до определенных значений, достижение которых должно улучшить прогноз у больного. Однако данный подход обходит вниманием важность изучения последствий самих специфических стратегий, применяемых для модификации этих факторов риска. В итоге клиническое исследование является тестированием определенной терапевтической стратегии, и мы не должны удивляться тому, что различные подходы могут оказывать различные, порой даже противоположные воздействия на пациентов, при этом достигая сходной динамики по самим факторам риска.

Так, в декабре 2006 года компания Pfizer остановила исследование ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events), как и все другие исследования с применением препарата Торцетрапиб. Данное вещество рассматривалось как перспективное средство, снижающее уровень холестерина ЛПНП

и повышающее содержание холестерина ЛПВП. Исследование ILLUMINATE было прекращено по причине большей смертности на комбинации Торцетрапиба с аторвастатином по сравнению с пациентами, получавшими только Аторвастатин, несмотря на существенное (72%) повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня холестерина ЛПНП на 45% у этой группы [1]. Данный пример не единичен в вопросе о том, насколько обосновано лечение, приоритетом которого служит достижение целевых уровней определенных факторов риска, а не пристальное внимание к путям их достижения. В исследовании The Women's Health Initiative было показано, что заместительная гормональная терапия, снижающая уровень холестерина ЛПНП, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Крупное исследование ENHANCE (Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin versus Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous familial Hypercholesterolemia) продемонстрировало, что Эзетимиб в комбинации с симвастатином не приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза при сравнении с монотерапией симвастатином [3]. При этом достигается более выраженное снижение уровня холестерина ЛПНП на фоне комбинации этих препаратов. Агонисты рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR- γ) улучшают гликемию, однако их назначение (росиглитазон) ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска, а весь класс — с риском остеопороза и развитием хронической сердечной недостаточности [4]. Добавление блокатора ангиотензиновых рецепторов к терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) способствует большему снижению артериального давления, однако практически не уменьшает сердечно-сосудистый риск при увеличении вероятности развития нежелательных побочных явлений. [5]

Таблица 1

Основные характеристики пациентов и протокола ACCORD, ADVANCE и VADT [10 – 12]

Основные параметры	ACCORD	ADVANCE	VADT
Количество пациентов (n)	10251	11140	1791
Средний возраст (лет)	62	66	60
Длительность СД (лет)	10	8	11,5
Пол (% м / ж)	39 / 61	42 / 58	97 / 3
Анамнез ССЗ (%)	35	32	40
ИМТ исходный (кг/м)	32	28	31
Медиана HbA _{1c} исходная (%)	8,1	7,2	9,4
Целевой уровень HbA _{1c} (%) (интенсивный vs стандартный гликемический контроль)	< 6,0 vs 7,0 – 7,9	≤ 6,5 vs «национальные рекомендации»	< 6,0 (изменение терапии при > 6,5) vs снижение на 1,5%
Сахароснижающая терапия (интенсивный vs стандартный контроль)	Комбинированная терапия в обеих группах	Комбинированная терапия + гликлазид vs комбинированная терапия без гликлазида	Комбинированная терапия в обеих группах

Особое место в свете последних клинических исследований принадлежит сахарному диабету 2 типа (СД2).

Сахарный диабет – хроническое заболевание, характеризующееся стойкой гипергликемией. Известно, что хроническая гипергликемия является основной причиной развития микрососудистых нарушений, в первую очередь – ретинопатии и нефропатии. В 1993 году Исследовательская группа по контролю диабета и его осложнений (DCCT Research Group) убедительно продемонстрировала, что долгосрочное снижение гликемии (средний уровень HbA_{1c} ~ 7%) является основной профилактикой развития и прогрессирования микрососудистых осложнений. Так развитие микроальбуминурии снижалось на 39%, протеинурии – на 54%, невропатии – на 60% при СД1 [6]. В последующем наблюдении DCCT/EDIC (the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) улучшение контроля гликемии было ассоциировано с долгосрочным благоприятным результатом в отношении сердечно-сосудистых осложнений, однако это стало очевидным через много лет после начала исследования.

В то же самое время Британское проспективное исследование по диабету UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) также показало, что поддержание уровня HbA_{1c} ~ 7% у пациентов с СД2 позволяет снизить риск развития всех микрососудистых осложнений в среднем на 25% [7].

Эти работы, а также менее продолжительные по времени многочисленные исследования, легли в основу современных рекомендаций, согласно которым максимальное достижение физиологических значений гликемии является залогом профилактики всех осложнений сахарного диабета.

Однако работающие с больными СД2 врачи и большинство медиков хорошо знают, что причиной смерти восьми из десяти больных являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), распространенность которых у больных СД2 в два-четыре раза превышает таковую среди лиц без СД [8, 9].

Доказано, что сочетающиеся с СД2 висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, различные формы атерогенных дислипидемий и т.п. являются «классическими» факторами риска развития атеросклероза и вместе с гипергликемией и инсулинорезистентностью потенцируют развитие и прогрессирование атеросклеротической бляшки или ее разрыв.

Безусловно, повышение глюкозы самостоятельно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых нарушений, однако относительная прибавка частоты этих событий на каждый повышенный процент уровня гликированного гемоглобина не столь уж велика.

Хотя между гипергликемией и сердечно-сосудистым риском существует взаимосвязь, прямых данных того, что снижение гликемии приводит к уменьшению сосудистых катастроф

или смертности, мало. Так, в уже упоминавшемся исследовании UKPDS при снижении уровня гликированного гемоглобина с 7,9% до 7% у пациентов с СД2 не отмечалось значимого снижения частоты сердечно-сосудистых нарушений.

Важность понимания клинических исследований как проверки определенных терапевтических схем стала еще более очевидной в свете результатов ряда исследований, завершенных в последнее время. Следует особо остановиться на результатах исследований: ACCORD, ADVANCE и VADT (табл. 1).

В первых двух исследованиях проводилась проверка гипотезы о том, что специфические терапевтические стратегии, основанные на комбинировании сахароснижающих препаратов с целью достижения целевых показателей гликемии, способствуют улучшению исходов у пациентов с СД. В обоих исследованиях с различными схемами фармакотерапии показано, что строгий контроль гликемии не уменьшает риска макрососудистых осложнений и смертности.

В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ставилась задача проверки гипотезы о снижении частоты инфаркта миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности на фоне активного достижения и удержания нормогликемии (HbA_{1c}=6,0%). В феврале 2008 года данное исследование было завершено досрочно. Причиной этому стало увеличение числа смертей в группе интенсивного лечения по сравнению с группой стандартного контроля (1,41 vs 1,14% в год, относительный риск (ОР) 1,22 [95% ДИ 1,01-1,46]). В обеих группах отмечено сходное увеличение смертности от ССЗ. Одной из причин смертности были эпизоды тяжелой гипогликемии. При этом среди пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии смертность была выше в группе стандартного гликемического контроля, в то время как среди пациентов без эпизодов тяжелой гипогликемии смертность была выше в группе интенсивного гликемического контроля. Следует отметить, что в группе пациентов без анамнеза ССЗ и с исходным уровнем HbA_{1c}<8,0% отмечено статистически значимое снижение инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности [10].

Однозначного объяснения увеличению смертности в группе интенсивной терапии не найдено. Известно, что в группе активного наблюдения отмечалась прибавка массы тела, более высокая частота эпизодов тяжелой гипогликемии. Одним из возможных предположений является связь между тяжелой гипогликемией у пациентов с исходно высоким риском развития ССЗ и повышением частоты сердечно-сосудистой смертности. Другой причиной может быть слишком активное снижение гликемии (на HbA_{1c} ~ 2%) у пациентов с длительным анамнезом СД и многочисленными сопутствующими заболеваниями, частая интенсификация сахароснижающей терапии для более быстрого снижения уровня гликемии.

Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5



Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Таблица 2

Основные результаты ACCORD, ADVANCE и VADT [10 – 12]

Характеристики исследования	ACCORD	ADVANCE	VADT
Медиана длительности наблюдения (лет)	3,5 (раннее завершение)	5	5,6
Медиана HbA _{1c} в конце исследования (%) (интенсивный vs стандартный контроль)	6,4 / 7,5	6,3 / 7,0	6,9 / 8,5
Динамика веса (кг) (интенсивный vs стандартный контроль)	+3,5 / +0,4	-0,1 / -1,0	+7,8 / +3,4
Тяжелые гипогликемии (% пациентов с 1 и более эпизодом в течение исследования) (интенсивный vs стандартный контроль)	16,2 / 5,1	2,7 / 1,5	21,2 / 9,9

Целью проведения исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) являлось выяснение эффекта снижения уровня гликированного гемоглобина до 6,5% и ниже на развитие значимых сосудистых исходов среди большой поперечной выборки пациентов с СД2 [11].

Исследование ADVANCE продемонстрировало, что интенсивная сахароснижающая терапия уменьшает риск снижения почечной функции, ценою чего является увеличение частоты гипогликемий. Следует отметить, что в конце исследования среднее систолическое АД в группе интенсивного контроля было ниже, чем в группе стандартного контроля (135,5 по сравнению с 137,9 мм рт.ст., средняя разность 1,6 мм рт.ст., $p < 0,001$). В то же время одна из основных целей – снижение макроангиопатий достигнута не была.

Исследование ADVANCE не продемонстрировало значимого эффекта интенсивного гликемического контроля на риск развития значимых макрососудистых событий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение гликемии до уровня, равнозначного среднему значению гликированного гемоглобина 6,5%, не уменьшает риск развития макрососудистых событий.

Одним из позитивных результатов исследования для Российской Федерации следует отметить возможность прекращения дискуссии о каких-либо отличиях (положительных или отрицательных) внутри класса препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) в отношении макроангиопатии. Так, в очередной раз показано отсутствие каких-либо преимуществ гликлазида над другими представителями класса ПСМ, даже при более хороших значениях гликемии в группе интенсивного лечения.

Еще одним из дискуссионных вопросов по обоим исследованиям является использование и эффективность глитазонов. Их применение на протяжении исследования ADVANCE было нечастым (<20% участников), а в исследовании ACCORD роглитазон получало 92% пациентов из группы интенсивной терапии и 58% из группы стандартной терапии. Убедительных данных об их вкладе в увеличение смертности не получено, но и возможные кардиопротективные свойства представляются весьма незначительными.

В отличие от исследования ACCORD, в группе интенсивной терапии СД в исследовании ADVANCE не было отмечено увеличения общей или сердечно-сосудистой смертности по сравнению с группой стандартного лечения [11]. Такой факт может быть связан с более «плавным» достижением нормогликемии по дизайну исследования.

Также в группе интенсивного контроля отмечалось увеличение частоты госпитализаций по любой причине (44,9% по сравнению с 42,8%; ОР 1,07; 95% CI 1,01-1,13; $p = 0,03$). Важным представляется то, что частично это повышение было обусловлено госпитализациями по поводу тяжелых гипогликемий (1,1% по сравнению с 0,7%; ОР 1,52; 95% CI 1,01-2,28; $p = 0,04$). В отношении других предопределенных вторичных исходов значимых различий между двумя группами исследования выявлено не было.

Третьим исследованием, которое следует рассмотреть в контексте попыток снижения риска макрососудистых нарушений при достижении нормогликемии, является VADT.

Это длительное (10 лет) наблюдение преимущественно за мужчинами среднего и старшего возраста, имеющими выраженную декомпенсацию углеводного обмена (HbA_{1c} ~9,5%), анамнез сердечно-сосудистой патологии (45%) ставил задачу оценки сверхжесткого (HbA_{1c} = 6,0%) контроля гликемии на макро- и микрососудистые осложнения и смертность от них. Как и в исследовании ADVANCE, не было получено различий в частоте возникновения макрососудистых нарушений между группами интенсивного и стандартного гликемического контроля (ОР 0,88 [95% ДИ 0,74-1,05], $p = 0,12$). Сосудистая смертность была несколько выше в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартным гликемическим контролем (38 vs 29, внезапная смерть 11 vs 4). Следует подчеркнуть, что у пациентов с небольшой длительностью СД2 (менее 12 лет) нормализация гликемии снижала частоту развития макроангиопатий и смертности. Совершенно противоположная картина наблюдалась у пациентов с большей длительностью СД2.

Значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых нарушений и смертности были эпизоды тяжелой гипогликемии [12].

В то же самое время снижение АД и коррекция нарушений липидного спектра приводили к значительно меньшей смертности вне зависимости от компенсации углеводного обмена. Более того, сходные данные получены и по частоте развития / прогрессирования микрососудистых осложнений СД2.

Таким образом, возможно не столько достижение низкого целевого уровня HbA_{1c}, а сама стратегия ведения пациентов с СД2 может быть значима как в уменьшении, так и в повышении смертности при этом заболевании. Снижение уровня HbA_{1c} при помощи модификации образа жизни в сочетании с сахароснижающей терапией не должно повышать риск развития сердечно-сосудистых нарушений, а у определенных групп пациентов возможно «повышать» уровень HbA_{1c} [13].

В исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT не получено снижения риска сердечно-сосудистых нарушений и смертности у пациентов с СД2 на фоне более интенсивного, приближенного к нормальным физиологическим значениям гликемического контроля. Во всех трех исследованиях отмечена более низкая частота развития сердечно-сосудистых событий в группах более «мягкого» гликемического контроля по сравнению с предполагаемой ранее. Неоднозначны также данные по микроангиопатии.

Одним из объяснений этому может быть активная коррекция «классических» факторов риска атеросклероза: артериальной гипертензии, нарушения липидного спектра, улучшения прокоагулянтного статуса. Представленные выше работы показали, что вклад достижения и удержания нормогликемии, особенно у лиц с длительными и отягощенными осложнениями СД2 в снижение риска развития и прогрессирования макроангиопатии может быть существенно ниже, чем лечение артериальной гипертензии, дислипидемии и т.д.

Вместе с тем у больных с небольшой длительностью СД2 более активное снижение гликемии снижало риск развития сосудистых катастроф.

Что же дают результаты исследований ACCORD, ADVANCE и VADT нам, практикующим эндокринологам? (Табл.2)

Во-первых, снижение риска развития сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 должно осуществляться не только за счет коррекции гипергликемии, но в обязательном порядке включать в себя антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, а также назначение низких доз аспирина и модификацию образа жизни (в том числе отказ от курения). Целесообразность этой стратегии подтверждается более низкой по сравнению с ожидаемой частотой развития сердечно-сосудистых исходов в исследованиях ACCORD, ADVANCE и особенно VADT. В уже упоминавшемся исследовании ADVANCE авторы отмечают, что «... годовой уровень макрососудистых событий (2,2%) оказался ниже, чем ожидалось (3,0%) на основании предшествующих исследований среди пациентов с СД2, возможно, как следствие большего использования статинов, антигипертензивных и антиагрегантных препаратов».

Эффективность многофакторного подхода по ведению пациентов с СД2 успешно показана, например, в исследовании STENO-2 [14].

Во-вторых, снижение и поддержание уровня HbA_{1c} до 7% статистически значимо снижает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у пациентов с СД2. Сохранение гликемии на этом уровне приводит к отсроченному снижению риска развития макроангиопатии по результатам 18-летнего наблюдения за пациентами, участвующими в исследовании UKPDS [15].

В-третьих, результаты исследований ACCORD, ADVANCE и VADT еще раз подтвердили одну из доминирующих сегодня концепций, реализованную в Консенсусе по лечению гипергликемии у пациентов с СД2 (ADA / EASD, 2008). Безусловно, у каждого конкретного пациента необходимо стремиться к максимально физиологическим уровням гликемии или HbA_{1c} , однако достижение этих целей должно сопровождаться минимизацией гипогликемических состояний [16]. У пациентов с непродолжительным анамнезом заболевания, высокой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствием клинического атеросклероза необходимо стремиться к более низкому уровню HbA_{1c} , чем общепринятый <7%, при основном условии, что эта цель может быть достигнута без выраженных гипогликемий и побочных эффектов. Напротив, у пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми микро- или макрососудистыми осложнениями, а также сочетанными заболеваниями целевой уровень HbA_{1c} может быть выше, чем общепринятый <7% [12]. В рекомендациях Американской гериатрической ассоциации [13] и Американской диабетической ассоциации (ADA) [16] для пожилых больных СД2 рекомендованы весьма далекие от физиологических параметры гликемии (табл. 3). Одновременно рекомендуется активное достижение и удержание нормальных значений систолического АД, коррекции дислипидемии (ЛНП<2,0), нормализация прокагулологического статуса и других «классических» факторов атерогенеза.

Приведенные выше примеры «неоправдавшихся надежд» медицинской общественности по снижению риска сосудистых катастроф и смертности при СД2 на фоне нормализации гликемии показывают, как достижение только лабораторных параметров без учета стратегии лечения может быть опасно для пациентов.

Соотношение эффективности и риска от использования мер по модификации факторов риска может варьировать в зависимости от типа и числа медикаментов, применяемых одновременно. Особенно важно, что некоторые препараты могут иметь дополнительные благоприятные или нежелательные и опасные эффекты, помимо их влияния на фактор риска. Классическим

Таблица 3

Целевые параметры гликемии у пожилых пациентов [адаптировано Зилов А.В. из 13, 16]	
Параметр	
Гликемия натощак	до 160 мг/дл (8,9 ммоль/л)
Гликемия через два часа	до 200 мг/дл (11,1 ммоль/л)
HbA_{1c}	+2-3% от целевых значений (6,5-7%)

примером такого препарата в диабетологии является метформин. Более того, вариабельна и доказательность свидетельств в пользу той или иной терапевтической стратегии. Одни стратегии действительно улучшают клинический прогноз, в то время как другие влияют лишь на уровень фактора риска или какие-либо промежуточные результаты. Сегодня мы начинаем понимать, что эффект терапевтического воздействия на фактор риска может не предсказывать его эффекта на прогноз пациента.

Тогда каким образом следует изменить руководства и критерии качества? Во-первых, мы больше не должны поддерживать использование целевых показателей безотносительно стратегий, направленных на их достижение. Клинические руководства и критерии качества должны отражать доказанную эффективность терапевтических вмешательств. Примером этого могут служить рекомендации Американской гериатрической ассоциации, ADA / EASD, представленные выше.

Во-вторых, клинические руководства и критерии качества должны содержать более совершенные и подробные анализы рисков заболеваний и побочных эффектов, провоцируемых проводимым лечением. У пациентов с низкой вероятностью развития определенного неблагоприятного исхода терапия, направленная на предотвращение этого исхода, вряд ли принесет значимую пользу, поэтому, даже если эта терапия сопряжена с небольшим риском, последний может нивелировать или даже перевесить ее пользу. Примером этому может служить использование глитазонов (в частности, росиглитазона) у пациентов с ССЗ или хронической сердечной недостаточностью. У пациентов с более тяжелым или более сложным состоянием определенные мероприятия (такие, как поддержание строгого гликемического контроля) с большей вероятностью могут иметь побочные эффекты, вплоть до увеличения смертности по сравнению с более здоровыми лицами.

Оценка конечной клинической пользы должна быть основана на определении количества предотвращенных неблагоприятных событий или количества улучшенных жизней. Исследования ACCORD, ADVANCE и др. подтверждают, что мы должны понимать влияние терапевтической стратегии на конкретных людей, а не только на суррогатные показатели.

Результаты исследований ACCORD, ADVANCE и VADT повлияли на наше понимание патогенеза и обратимости атеросклероза у пациентов с СД2. Воздействие снижением гликемии на уменьшение риска макроангиопатии оказалось минимальным, по крайней мере, в течение первых трех-десяти лет терапии. И хотя нормализация гликемии, несомненно, способна предотвратить развитие микрососудистых осложнений, отсутствие снижения риска макроангиопатии предполагает наличие дополнительных эффектов негликемических факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и гиперкоагуляция.

Результаты исследований ACCORD и ADVANCE должны рассматриваться в контексте всестороннего ведения пациентов с СД. Имеются убедительные доказательства того, что аспирин, статины, а также снижение артериального давления до целевых значений независимо друг от друга ассоциированы со значительным снижением сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом; еще более выраженное снижение риска может быть достигнуто при одновременном проведении данных мероприятий. Комплексная терапия СД является доказательно обоснованной. В то же время она сложна и требует много времени и ресурсов, даже если проводится

в специализированном диабетическом центре. Пока еще не доработана концепция ведения больных СД2, не проведена ревизия целевых уровней для гликемии, артериальной гипертензии и гиперлипидемии, следует поразмыслить над тем фактом, что даже текущие целевые значения достигаются лишь у незначительной части пациентов (<10%).

Одной из часто обсуждаемых проблем современной диабетологии являются возможные риски развития сердечно-сосудистых катастроф или большая смертность при приеме ПСМ. Остановимся подробнее на этом вопросе.

Дискуссии об опасности / безопасности ПСМ впервые возникли в научной среде после оглашения результатов исследования University Group Diabetes Programme в отношении толбутамида. Напомним, что использование толбутамида сопровождалось повышением смертности и увеличением частоты сердечно-сосудистых нарушений у больных СД2. Несмотря на массу методологических шероховатостей, неадекватную рандомизацию и плохой комплайнс пациентов, полученные данные всколыхнули полемику и способствовали организации нескольких крупных исследований по безопасности ПСМ при СД2.

Следующим доказательством возможных неблагоприятных последствий использования ПСМ стали результаты, полученные из базы данных (Saskatchewan Health database) по 5795 пациентам с СД2. Выявлено, что назначение первой генерации ПСМ сопровождается более высокой смертностью (67,6 смертей на 1000 пациенто/лет) в сравнении с глибенкламидом (6,1 на 1000 пациенто/лет) и метформином (39,6 на 1000 пациенто/лет). В то же время это — наблюдательное исследование, без учета данных по массе тела, АД, гликемии, липидам и т.п.

Еще одной базой данных, анализируемой в отношении ПСМ, стала Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland (DARTS) [33]. 5730 пациентов, впервые начавшие лечение ПССП были разделены на пять групп: монотерапия метформином, монотерапия ПСМ, ПСМ с последующим добавлением метформина, метформин с добавлением ПСМ и совместный прием препаратов с дебюта терапии. Монотерапия ПСМ сопровождалась большей сердечно-сосудистой смертностью в сравнении с метформином, сходные данные получены и в группе метформин + ПСМ. В то же время следует отметить, что в группе ПСМ был изначально

более высокий риск сосудистых нарушений, средний возраст, ранее эти пациенты чаще госпитализировались в кардиологические стационары. Другой особенностью полученных данных явилось отсутствие группы контроля.

Вопросы об опасности ПСМ великолепно развеяны в уже упоминавшемся исследовании UKPDS. Так, первичная гипотеза о возможном повышении сосудистых нарушений и смерти на ПСМ была полностью опровергнута; сама по себе терапия глибенкламидом позволила удерживать гликемический контроль на протяжении более 11 лет. К тому же терапия глибенкламидом способствовала существенному и достоверному уменьшению диабетической микроангиопатии, в меньшей степени — снижению макроангиопатии. Более впечатляющие данные, полностью опровергающие всякие дискуссии об опасности глибенкламида при СД2, получены в исследовании 'A Diabetes Outcome progression Trial (ADOPT)'. Показано, как при меньшем назначении статинов в группе пациентов с глибенкламидом и худшей в сравнении с росиглитазоном компенсацией углеводного обмена отмечалась существенно меньшая как общая смертность, так и частота сосудистых катастроф [17].

В уже упоминавшемся исследовании Veterans Health Administration Diabetes Epidemiology Cohort в группе из 39 721 пациентов изучалось влияние монотерапии ПСМ на общую и другие виды смертности в сравнении с другими классами ПССП. Относительный риск назначения ПСМ составил 0,87 к монотерапии метформином, 0,92 к комбинации ПСМ и метформина и 1,04 к глитазонам. Таким образом, в этом контролируемом исследовании не было отмечено никаких опасностей в назначении ПСМ при СД2. Применительно к глибенкламиду стоит отметить всякое отсутствие данных по риску развития инфарктов миокарда [18].

Таким образом, полученные данные на основании крупных регистров, указывающие на возможные риски развития сосудистых катастроф или смертности на ПСМ, абсолютно опровергнуты в рамках крупных контролируемых исследований. Применительно к глибенкламиду следует отметить его высокую безопасность как в отношении инфаркта миокарда, так и риска смерти у больных СД2 при хорошем сахароснижающем эффекте и снижении развития микрососудистых осложнений.

Литература

1. Nissen S.E., Tardif J.C., Nicholls S.J. et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — 1304–1316.
2. Anderson G.I., Limacher M., Assaf A.R., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // *JAMA.* — 2004. — 291. — 1701–1712.
3. Greenland P., Lloyd-Jones D. Critical lessons from ENHANCE trial. *JAMA.* — 2008. — 299(8). — 953–955.
4. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — 2457–2471.
5. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — 1547–1559.
6. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — 977–986.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* — 1998. — 352. — 837–853.
8. Krolewski A.S., Warram J.H., Valsania P., Martin B.C., Laffel L.M., Christlieb A.R. Evolving natural history of coronary heart disease in diabetes mellitus // *Am. J. Med.* — 1991. — 90. — 56–61.
9. Laakso M., Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes // *Diabetes Rev.* — 1997. — 5. — 294–315.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — 2545–2559.
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrop S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Zeeuw D., Joshi R., Travert F.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — 2560–2572.
12. Skyler S.E., Bergenstal R., Bonow R. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials // *Diabetes Care.* — 2009. — 32(1). — 187–192.
13. <http://www.americangeriatrics.org>.
14. 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. — P.580–591.
15. <http://www.dtu.ox.ac.uk>.
16. Nathan D., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care.* — 2006. — 29(8). — P. 1963–1972.
17. Kahn S.E. et al. For the ADOPT study group: Glycemic Durability of rosiglitazone, Metformin or Glyburide // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355. — P. 2427–2443.
18. Miller D.R. and Podach L. Longitudinal Approaches to Evaluate Health Care Quality and Outcomes: The Veterans Health Administration Diabetes Epidemiology Cohorts. *J Diabetes Sci Technol.* — 2008. — 2(1). — P. 24–32.

Зилов Алексей Вадимович

К.М.Н., доцент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
E-mail: azilov@hotmail.com