

Результаты UKPDS* и их значение в совершенствовании специализированной помощи больным диабетом

М.Б. Анциферов

Федеральный диабетологический
центр (дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) МЗ РФ, Москва

Последнее десятилетие в клинической диабетологии отмечено двумя событиями мирового значения. Первое из них произошло в 1993 г. в Лас Вегасе (США), когда на совещании Американской Диабетической Ассоциации были представлены результаты исследования по влиянию контроля сахарного диабета (СД) 1 типа на развитие осложнений (DCCT). Основные выводы исследования сводятся к тому, что тщательный контроль гликемии ведет к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета, способствует улучшению качества диабетологической помощи в плане системы обучения и самоконтроля. Второе событие имело место в 1998 г. на ежегодной конференции Европейской ассоциации в Барселоне по изучению СД (EASD), когда мировой диабетологической общественности были представлены результаты Британского проспективного исследования СД 2 типа.

Исследование было спланировано в соответствии с канонами доказательной медицины и принципами GCP; работа представляет многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование влияния различных видов терапии при СД 2 типа на развитие осложнений. Исследование было начато в 1976 г. и завершено в 1997 г. В реализации проекта приняли участие 23 центра Великобритании. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 10 лет. На финансирование работы затрачено 35 млн. долларов США.

В исследовании приняли участие 5102 больных с впервые выявленным СД 2 типа: 59% мужчин и 41% женщин, с индексом массы тела 28 кг/м^2 , гликемией натощак (медиана) $11,5 \text{ ммоль/л}$, HbA_{1c} (медиана) 9,1%. Повышенное артериальное давление документировано у 39% пациентов.

Основная идея UKPDS заключалась в изучении влияния гипергликемии, повышенного уровня АД и основных методов их коррекции на развитие осложнений СД. Все исследование состояло из двух час-

тей: 1) исследование контроля гликемии и 2) исследование контроля АД.

Исследование контроля гликемии имело две задачи: 1) оценить, может ли улучшение уровня глюкозы крови при СД 2 типа предотвратить развитие клинических осложнений заболевания; 2) оценить, имеет ли какие-либо специфические преимущества (или недостатки) терапия препаратами сульфонилмочевины (I или II генерации), инсулином или метформином.

Для решения этих задач 3867 больных были рандомизированы методом случайной выборки на 2 группы в зависимости от тактики терапии. В 1-ю группу (1138 чел.) вошли больные, которым применялись традиционные методы лечения, диетотерапия, основными целями которых являлись поддержание гликемии натощак не выше 15 ммоль/л , стремление к достижению нормальной массы тела, отсутствие клинических признаков гипергликемии. При выявлении высокой гипергликемии больные переводились на медикаментозную терапию. Больным 2-й группы проводилось интенсивное лечение (2729 чел.) с назначением препаратов сульфонилмочевины (1573 чел.) или инсулина (1156 чел.); в этой группе основными целями лечения было поддержание гликемии не выше 6 ммоль/л . Если не удавалось стабилизировать гликемию в заданных пределах, то назначалась терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулином.

Динамика показателей HbA_{1c} представлена на рис. 1. На протяжении всего периода наблюдения (15 лет) выявлена достоверная разница степени компенсации СД между обеими группами в среднем на 1%. Частота эпизодов гипогликемии и случаев тяжелой гипогликемии в группе интенсивного лечения была выше, чем 1-й в группе (рис. 2). Анализ суммарных данных по риску развития микроангиопатий (рис. 3) показал его снижение на 25% в группе интенсивного лечения. Достоверное уменьшение риска происходило лишь после 10 лет наблюдения на фоне лучшего метаболического контроля. Аналогичная

* UKPDS (англ. аббр.) – Британское проспективное исследование сахарного диабета 2 типа.



Рис. 1. Динамика уровня HbA1c у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне традиционной и интенсивной терапии.

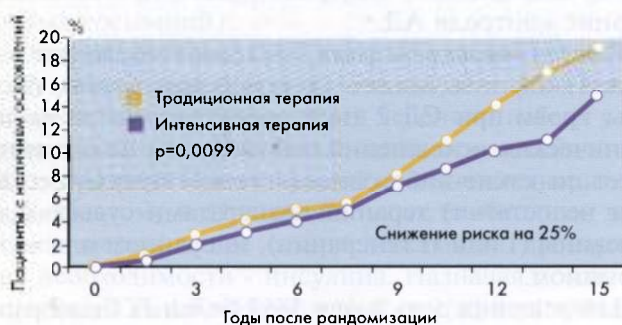


Рис. 2. Частота микроангиопатии (суммарные данные) у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне традиционной и интенсивной терапии.

Почечная недостаточность или смерть, кровоизлияние в стекловидное тело или фотокоагуляция у 346 из 3867 пациентов (9%).

картина наблюдалась и в отношении макроангиопатий. Риск развития инфаркта миокарда при интенсивной тактике лечения снижался на 16%.

Таким образом, в ходе исследования по контролю гликемии в рамках UKPDS был сделан научно-обоснованный вывод - тактика интенсивного контроля

уровня глюкозы крови, результатом которой явилось снижение уровня HbA1c в среднем на 0,9% при длительности наблюдения до 10 лет, приводила к снижению риска развития любого осложнения или смерти, связанных с СД, на 12% ($p=0,029$); микроангиопатий на 25% ($p=0,0099$); инфаркта миокарда на 16% ($p=0,052$); экстракции диабетической катаракты на 24% ($p=0,046$); ретинопатии (в течение 12 лет) на 21% ($p=0,015$); альбуминурии (в течение 12 лет) на 33% ($p=0,00054$).

Результаты другого известного исследования DCCT показали, что уменьшение уровня HbA1c даже на 1% ведет к снижению риска развития диабетической ретинопатии почти в 2 раза. При анализе динамики массы тела было выявлено увеличение ее в обеих группах: в 1-й группе - на 2,5-3 кг, во 2-й - на 5-6 кг.

Для изучения вопроса о специфических преимуществах (или недостатках) терапии препаратами сульфонилмочевины или инсулином проведено сравнительное обследование больных СД 4 подгрупп с различными моделями лечения: I - традиционное лечение диетой (896 чел.), II - интенсивное лечение хлорпропамидом (619 чел.), III - интенсивное лечение глибенкламидом (615 чел.), IV - интенсивное лечение инсулином (911 чел.). Сравнение проводилось между тремя вариантами интенсивной тактики, а также для каждого вида интенсивной терапии с традиционной тактикой лечения.

На протяжении 10 лет наблюдения интенсивная терапия любым препаратом (инсулин, хлорпропамид, глибенкламид) позволяла поддерживать одинаковый уровень метаболического контроля в отличие от традиционной терапии (рис. 4), при которой показатель HbA1c был достоверно выше. На фоне проводимого лечения наибольшая прибавка массы тела была отмечена в группе на инсулинотерапии (+ 6 кг).



Рис. 3. Частота гипогликемий у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне традиционной и интенсивной терапии.

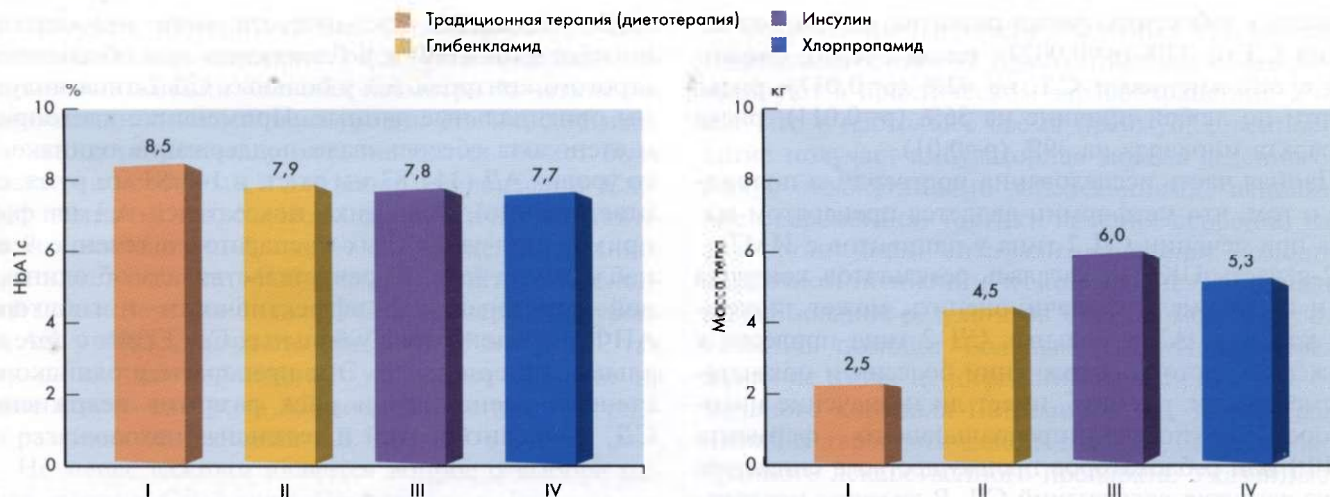


Рис. 4. Сравнительная оценка уровня HbA1c и массы тела в зависимости от вида терапии.

Сравнительный анализ эффективности различных вариантов интенсивного лечения позволил сделать следующие выводы: - при всех вариантах терапии снижение уровня HbA1c было примерно одинаковым; - при всех вариантах терапии отмечено одинаковое снижение риска развития основных осложнений СД по сравнению с традиционной диетотерапией; - у пациентов, находившихся на терапии хлорпропамидом, отмечено одинаковое снижение риска развития микроальбуминурии, но не отмечено снижения прогрессирования ретинопатии; - при терапии препаратами сульфонилмочевины не наблюдалось негативного влияния препаратов на возможность развития инфаркта миокарда, внезапную смерть или летальные исходы, связанные с СД; - на фоне инсулинотерапии в течение 10 лет не было по-

лучено данных об увеличении частоты атерогенных осложнений.

Особый интерес представляли исследования о влиянии метформина при СД 2 типа в сочетании с ожирением. Под наблюдением находились больные с избыточной массой тела (ИМТ > 120% по сравнению с идеальной, индекс массы тела 31 кг/м²). По влиянию на уровень HbA1c действие метформина у пациентов с ИМТ было сравнимо с эффектом инсулина, глибенкламида и хлорпропамида (рис. 5). Наблюдение за больными в течение 10 лет показало, что на фоне приема метформина отмечается наименьшее увеличение массы тела - 1,5 кг. Максимальное увеличение массы тела (6,2 кг) наблюдалось при лечении инсулином. В сравнении с традиционной терапией применение метформина у больных с ИМТ

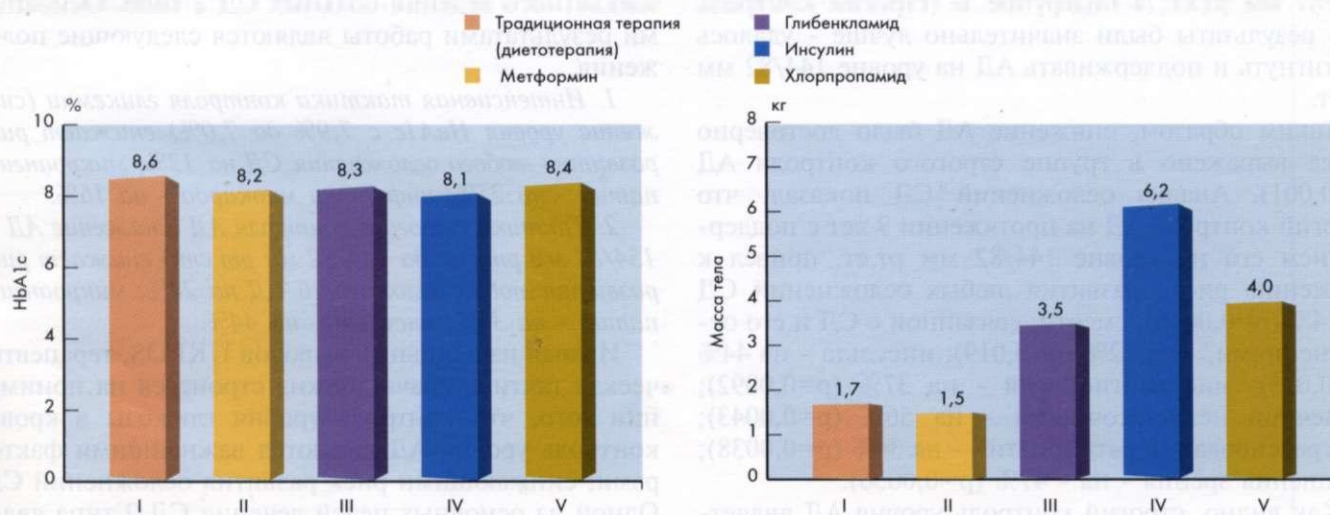


Рис. 5. Анализ эффективности терапии метформином в сравнении с другими видами лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела (через 10 лет)

привело к снижению риска развития любых осложнений СД на 32% ($p=0,0023$); риска смерти, связанной с осложнениями СД, на 42% ($p=0,017$); риска смерти по любой причине на 36% ($p=0,011$); риска инфаркта миокарда на 39% ($p=0,01$).

Данная часть исследования подтвердила положение о том, что метформин является препаратом выбора при лечении СД 2 типа у пациентов с ИМТ.

2-я часть UKPDS касалась результатов контроля АД и также имела 2 задачи: оценить, может ли строгий контроль АД у больных СД 2 типа привести к снижению частоты осложнений болезни и показателя смертности; оценить, имеет ли назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или β -блокаторов преимущество в снижении риска развития осложнений СД. В качестве препарата из группы ингибиторов АПФ использован каптоприл, препарата из группы β -блокаторов - атенолол.

В исследование включено 1148 больных. Среди них больные (421), не получавшие антигипертензивную терапию - подгруппа А (систолическое АД >160 мм рт.ст. и/или диастолическое >90 мм рт.ст.); и больные, находившиеся на лечении антигипертензивными препаратами - подгруппа Б (727) (систолическое АД >150 мм рт.ст. и/или диастолическое >85 мм рт.ст.). Средний возраст больных в обеих группах составлял 56 лет; лиц мужского и женского пола - 55 и 45%; индекс массы тела - 29 кг/м^2 ; уровень HbA1c - 6,8%. Больным подгруппы А проводился менее строгий контроль АД, основной целью которого было поддержание АД не выше 180/105 мм рт.ст.; по возможности не использовались ингибиторы АПФ и β -блокаторы. Задачей терапии больных подгруппы Б было обеспечение строгого контроля АД не выше 150/85 мм рт.ст. с использованием лекарственных препаратов; 400 больных (согласно рандомизации) получали каптоприл, 358 - атенолол.

Исходно в обеих подгруппах отмечался одинаковый уровень АД: 160/94 мм рт.ст и 161/94 мм рт.ст. соответственно. В процессе 9-летнего наблюдения были получены следующие результаты: в подгруппе А исходные показатели АД снизились до уровня 154/87 мм рт.ст.; в подгруппе Б (строгий контроль АД) результаты были значительно лучше - удалось достигнуть и поддерживать АД на уровне 144/82 мм рт.ст.

Таким образом, снижение АД было достоверно более выражено в группе строгого контроля АД ($p<0,001$). Анализ осложнений СД показал, что строгий контроль АД на протяжении 9 лет с поддержанием его на уровне 144/82 мм рт.ст. привел к снижению риска развития любых осложнений СД на 24% ($p=0,0046$); смерти, связанной с СД и его осложнениями, - на 32% ($p=0,019$); инсульта - на 44% ($p=0,013$); микроангиопатий - на 37% ($p=0,0092$); сердечной недостаточности - на 56% ($p=0,0043$); прогрессирования ретинопатии - на 34% ($p=0,0038$); ухудшения зрения - на - 47% ($p=0,0036$).

Как видно, строгий контроль уровня АД является лучшим клиническим тестором, чем контроль гликемии.

В отношении преимуществ (или недостатков) ингибиторов АПФ и β -блокаторов при обеспечении строгого контроля АД у больных СД 2 типа получены оригинальные данные. Применение каптоприла и атенолола обеспечивало поддержание одинакового уровня АД (144/83 мм рт.ст. и 143/81 мм рт.ст. соответственно). Динамика показателей АД на фоне применения указанных препаратов в течение 9 лет наблюдения (рис. 6) свидетельствовала об одинаковой гипотензивной эффективности ингибиторов АПФ и β -блокаторов у больных СД 2 типа с артериальной гипертензией. Эти препараты в одинаковой степени уменьшали и риск развития осложнений СД, микроангиопатий и летальных исходов.

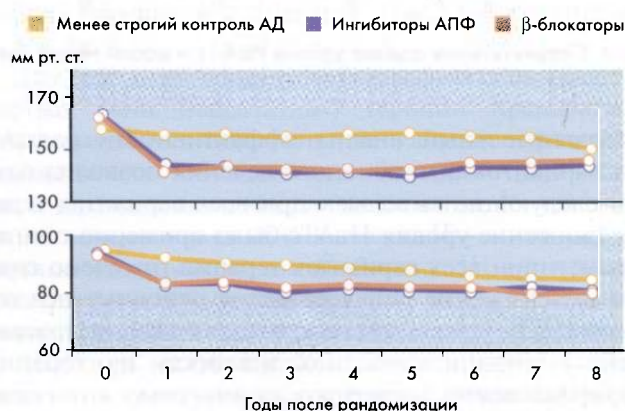


Рис. 6. Динамика АД у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией на фоне лечения ингибитором АПФ (каптоприл) и β -блокатором (атенолол).

Таким образом, UKPDS позволило научно обосновать клиническую и социальную значимость адекватного ведения больных СД 2 типа. Основными результатами работы являются следующие положения.

1. Интенсивная тактика контроля гликемии (снижение уровня HbA1c с 7,9% до 7,0%) снижает риск развития любого осложнения СД на 12%; микроангиопатий - на 25%; инфаркта миокарда - на 16%.

2. Тактика строгого контроля АД (снижение АД со 154/87 мм рт.ст. до 144/82 мм рт.ст.) снижает риск развития любых осложнений СД на 24%; микроангиопатий - на 37%; инсульта - на 44%.

Исходя из основных выводов UKPDS, терапевтическая тактика врача должна строиться на понимании того, что контроль уровня глюкозы в крови, контроль уровня АД являются важнейшими факторами, снижающими риск развития осложнений СД. Одной из основных целей лечения СД 2 типа является поддержание уровня HbA1c $<7\%$. Только при интенсивной терапии, направленной на обеспече-

ние соответствующего уровня метаболического контроля, возможно снижение риска развития диабетических осложнений. Однако, несмотря на четкие рекомендации относительно уровня HbA_{1c}, достижение этого результата у ряда пациентов может быть достаточно сложным и длительным процессом. Следует помнить, что, согласно данным эпидемиологических исследований, любое снижение гипергликемии имеет положительное значение. Второй основной целью лечения должно стать поддержание уровня АД <140/85 мм рт.ст. или <130/85 мм рт.ст., так как лишь при соблюдении указанных условий на фоне строго контроля АД возможно снижение риска развития осложнений СД.

Не менее важным является вопрос о выборе метода терапии СД 2 типа. Становится очевидной целесообразность развития междисциплинарных подходов эндокринологами, кардиологами, терапевтами в лечении больных СД и артериальной гипертонией. С позиции данных UKPDS, нормализация АД имеет такое же принципиально важное терапевтическое значение, как и компенсация углеводного обмена. Это особенно важно, если рассматривать нарушение углеводного обмена и артериальную гипертонию как проявления единого метаболического синдрома. Артериальная гипертония у больных СД должна расцениваться не как фоновое заболевание, а как нарушение, имеющее важное патогенетическое значение в прогрессировании осложнений диабета.

Эффективность лечения больных СД зависит от того, какие основные терапевтические подходы преобладают в практическом здравоохранении. Учитывая, что в настоящее время преимущественное развитие получает амбулаторная модель ведения больных с эндокринными заболеваниями, использование современной тактики лечения особенно важно для организации специализированной помощи на первичном поликлиническом уровне. Рациональное использование результатов UKPDS может улучшить качество помощи больным СД. Первоочередное значение имеет непосредственное достижение оптимального контроля гликемии и АД за счет рациональной терапевтической тактики, а не вида выбранного лекарственного препарата. Указанные положения расширяют представления о современных стандартах лечения СД 2 типа и должны учитываться эндокринологами и терапевтами при планировании и организации лечебно-профилактической помощи.

Литература

1. UKPDS Group: U.K. BMJ 310:83-88, 1995
2. UKPDS Group: U.K. Diabetologia 34:877-890, 1991
3. UKPDS Group: U.K. Diabet Med 11:534-544, 1994.
4. UKPDS Group: U.K. Ann Intern Med 124:136-145, 1996.
5. British Diabetic Association, Royal College of Physicians, Royal College of General Practitioners: J R Coll Physicians Lond 27:259-266, 1993.
6. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1995. Diabetes Care 18 (Suppl. 1):1-96, 1995.