Эволюция подходов к лечению с точки зрения профилактики сосудистых

Более 10 лет назад в исследовании UKPDS было показано, что снижение уровня гликемии у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа достоверно уменьшает риск развития микрососудистых осложнений. Роль контроля гликемии в профилактике макрососудистых осложнений СД продолжала оставаться неясной. Три недавно завершившиеся крупные рандомизированные исследования, в которых предпринимались попытки прояснить этот вопрос, дали противоречивые результаты. Прокомментировать их, а также дать практические рекомендации врачам в отношении выбора стратегии сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа с учетом ее влияния на сердечно-сосудистый прогноз мы попросили заслуженного деятеля науки и техники Украины, члена президиума Европейской ассоциации по изучению диабета, руководителя отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Б.Н. Маньковский

– Какие задачи в ведении пациентов с СД 2 типа следует сегодня считать приоритетными?

– Врачам хорошо известно, что СД опасен прежде всего своими отдаленными осложнениями, такими как нефропатия, ретинопатия, нейропатия, кардиоваскулярные заболевания и др. В настоящее время диабетическая ретинопатия, развивающаяся в результате поражения микрососудов глазного дна, является ведущей причиной слепоты в мире. Причиной смерти большинства больных СД 1 типа и значительного количества пациентов с СД 2 типа является диабетическая нефропатия, обусловленная поражением мелких сосудов почек. Риск развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, периферического кровообращения у больных СД в 2-4 раза выше, чем у лиц соответствующего возраста без нарушений углеводного обмена. Эти осложнения развиваются в результате поражения сосудов крупного калибра при СД (диабетические макроангиопатии).

Поэтому одной из наиболее важных задач в лечении пациентов с СД является предупреждение развития сосудистых поражений (микро- и макроангиопатий) или хотя бы замедление их прогрессирования. Ведущая роль в реализации этой задачи отводится достижению компенсации СД (нормогликемии).

– Можно ли на современном этапе развития диабетологии ответить на вопрос, чем являются сосудистые поражения при СД – осложнениями или проявлениями этого заболевания?

– Этот вопрос волнует эндокринологов достаточно давно. Если допустить, что сосудистые поражения являются проявлением СД, то они должны возникать вне зависимости от применения сахароснижающей терапии и уровней гликемии. Но на основании результатов исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), которое было проведено с участием больных СД 1 типа, исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), включавшем больных СД 2 типа, и многочисленных эпидемиологических исследований был сделан вывод, что развитие сосудистых поражений при СД связано с гипергликемией. Для микроангиопатий (ретино-, нефро- и нейропатии) показана четкая прямая зависимость между риском их развития и степенью повышения уровня гликемии. Также в исследованиях DCCT и UKPDS было установлено, что при условии поддержания уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в пределах нормальных значений (меньше 6,5%) риск развития микроангиопатий сводится к общепопуляционному уровню. Похожая зависимость прослеживается и для макроангиопатий – чем выше уровень гликемии, тем выше риск развития инфаркта миокарда и инсульта, однако корреляция не настолько выражена, как для микрососудистых поражений.

Таким образом, сегодня мы можем с уверенностью говорить о том, что микроангиопатии всегда являются осложнением гипергликемии. Что касается макроангиопатий, то эти осложнения также могут возникать вследствие гипергликемии, но в их патогенезе важную роль играют нарушения со стороны липидного обмена, повышение артериального давления, эндотелиальная дисфункция и другие факторы риска.

– Если роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений доказана, то сахароснижающая терапия должна обеспечивать снижение риска их развития?

– Наши представления о значении гипогликемической терапии и достижения компенсации СД в профилактике сосудистых осложнений изменялись на протяжении нескольких десятилетий в связи с появлением результатов более новых исследований.

В 1970-х годах достаточно остро стоял вопрос о целесообразности медикаментозного лечения СД 2 типа. Поводом для этого стали результаты американского исследования UGDP (University Group Diabetes Program), опубликованные в 1970 г. Это исследование включало всего 205 пациентов с СД 2 типа и проводилось в течение 8 лет. Было установлено, что у больных, получавших сахароснижающие таблетированные препараты (толбутамид), риск смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости был выше, чем в группе диетотерапии. Несмотря на достаточно большое количество замечаний в адрес дизайна этого исследования (малочисленная когорта пациентов, неадекватная статистическая обработка и др.), его результаты в течение длительного времени вызывали настороженность эндокринологов в отношении препаратов сульфонилмочевины и пероральной сахароснижающей терапии в целом. Эти опасения были развеяны благодаря данным, полученным в исследовании UKPDS.

В UKPDS было показано, что более интенсивная сахароснижающая терапия при СД 2 типа, благодаря которой был достигнут близкий к нормальному средний уровень HbA_{1c} (7,0%), приводила к снижению риска развития микроваскулярных осложнений на 25% по сравнению со стандартной терапией (средний уровень HbA_{1c} 7,9%). В отношении макрососудистых осложнений такого выраженного снижения риска установлено не было (была отмечена лишь тенденция к снижению риска инфаркта миокарда на 16%). Тем не менее в целом результаты данного исследования позволили сделать вывод о необходимости снижения уровня гликемии для уменьшения риска развития сосудистых осложнений, в том числе и макроангиопатий.

– Закономерно возникает еще один вопрос – до каких значений необходимо снижать уровень гликемии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений?

– Свет на этот вопрос пролили три крупных исследования, результаты которых были опубликованы в 2008 году – ACCORD, VADT и ADVANCE. «Гипогликемическая» ветвь исследования ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в которое были включены 10 251 пациент с СД 2 типа, была досрочно прекращена из-за увеличения смертности в группе интенсивной сахароснижающей терапии. Напомню, что в этой группе (5128 пациентов) проводилась интенсивная коррекция гликемии с помощью всех имеющихся в арсенале врачей сахароснижающих лекарственных средств с целью достижения уровня HbA_{1c} < 6%. Так, 95% пациентов группы интенсивного лечения принимали метформин, 78% – глимепирид (производное сульфонилмочевины), 90% – тиазолидиндионы (розиглитазон или пиоглитазон), 77% – инсулин. Во второй группе (5123 пациента) применялся традиционный, менее агрессивный подход к ведению больных СД 2 типа. Средний период наблюдения за пациентами составил 3,5 года. В группе интенсивного контроля гликемии удалось добиться снижения среднего HbA_{1c} до 6,4%, в группе сравнения этот показатель составил 7,5%. Достижение такого показателя HbA_{1c} в группе интенсивной сахароснижающей терапии сопровождалось существенным повышением риска гипогликемии (10,5% vs 3,5% пациентов в группе стандартного лечения.

Агрессивный контроль гликемии на основе назначения метформина, глимепирида с активной инсулинотерапией и широким назначением глитазонов привело к достоверному увеличению общей смертности на 22% и к значительному возрастанию кардиоваскулярной смертности на 35% в сравнение с группой стандартной сахароснижающей терапии.

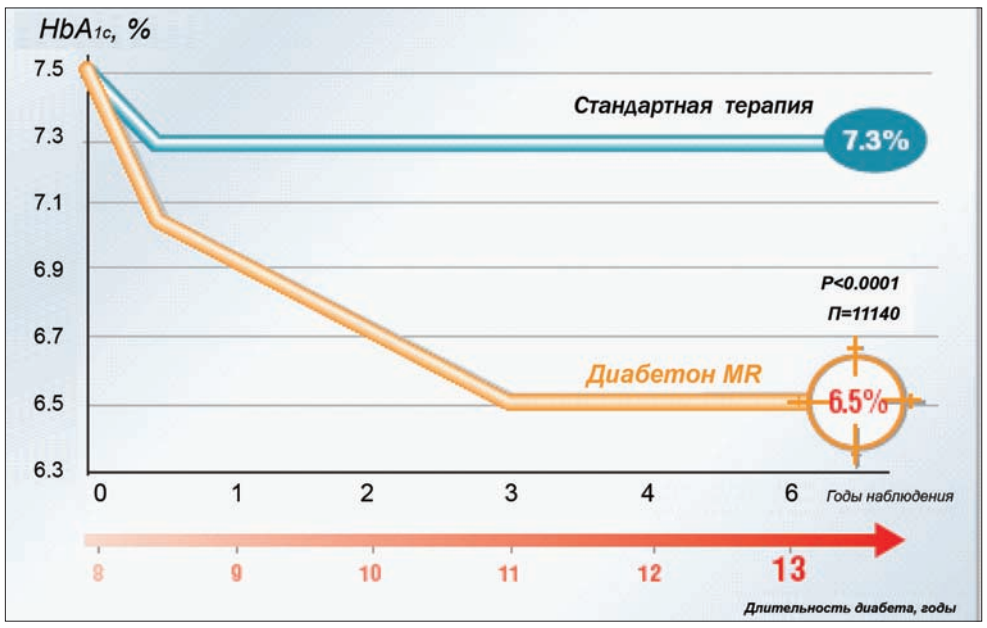

Рис.1 Достижение жесткой гликимической цели: HbA_{1c} 6,5% при интенсивной терапии на основе Диабетона MR

Оценке влияния интенсивной сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность было посвящено еще одно исследование VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), включавшее 1791 пациента с СД 2 типа. Участники исследования были также рандомизированы в две группы – интенсивного и стандартного контроля гликемии. В группе интенсивной сахароснижающей терапии средний уровень HbA_{1c} к концу исследования составил 6,9%, в группе стандартного лечения – 8,4%. Но отличалась в этих группах также и частота гипогликемий, она составила 24,1% и 17,6% соответственно. По показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности значимых различий между группами выявлено не было.

сахарного диабета 2 типа осложнений: от исследования UGDP к ADVANCE

Таким образом, результаты ACCORD и VADT отличаются между собой, несмотря на схожесть целей и дизайна этих исследований. В первом случае жесткий контроль гликемии приводил к увеличению кардиоваскулярной смертности, во втором – не влиял на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Важным различием между исследованиями VADT и ACCORD был уровень снижения HbA_{1c} (6,9% и 6,4% соответственно), поэтому их результаты позволили предположить, что более жесткий контроль гликемии увеличивает риск гипогликемических реакций и, как следствие, повышает смертность. Таким образом, вопрос о том, нужно ли добиваться снижения гликемии до нормальных показателей у больных СД 2 типа продолжал оставаться открытым.

Ответ на него был получен после подведения итогов исследования ADVANCE. Это самое масштабное исследование в диабетологии, в которое было включено 11 140 больных СД 2 типа. Пациенты, как и в исследованиях ACCORD и VADT, были рандомизированы в группы интенсивной и стандартной сахароснижающей терапии. Однако в данном исследовании имелось одно существенное отличие – интенсивная гипогликемическая терапия не была агрессивной, она проводилась пошагово, и поэтому уровень HbA_{1c} снижался постепенно. В начале исследования всем пациентам основной группы назначали Диабетон MR в стандартных дозах. Если не был достигнут целевой уровень HbA_{1c} (6,5%), доза препарата повышалась до максимальной (120 мг/сут). И только в том случае, если компенсации СД не удавалось достичь с помощью максимальных доз Диабетона MR, к схеме лечения добавлялись другие гипогликемические препараты (за исключением производных сульфонилмочевины). Так, 74% пациентов к моменту завершения исследования принимали Диабетон MR в комбинации с метформином, 19% – с глитазоном и 40% – с инсулином. Важно отметить, что в ADVANCE значительно меньшее количество больных группы интенсивного лечения получало инсулин по сравнению с соответствующей группой ACCORD (40% и 77% к окончанию исследования соответственно), что также свидетельствует о менее агрессивной стратегии сахароснижающей терапии.

В группе интенсивного контроля гликемии к концу периода наблюдения был достигнут средний уровень HbA_{1c} 6,5% (рис. 1). Более того, приблизительно 65% больных в группе интенсивного лечения достигли показателя HbA_{1c} менее 6,5%. В группе стандартной терапии средний HbA_{1c} составил 7,3%. Хочу обратить внимание на то, что при практически одинаковых показателях HbA_{1c} в группах интенсивного контроля в исследовании ADVANCE частота гипогликемий была приблизительно в 10 раз ниже, чем в ACCORD.

Также на последнем конгрессе IDF, который проходил в октябре текущего года в Монреале, были оглашены новые результаты исследования ADVANCE. Было показано, что терапия на основе Диабетона MR приводила к эффективному снижению гликозилированного гемоглобина во всех подгруппах пациентов – независимо от возраста, индекса массы тела и длительности диабета.

В итоге пошаговая сахароснижающая терапия с Диабетоном MR как препаратом первого выбора и с добавлением по мере необходимости других гипогликемических препаратов привела к снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений на 10% (p<0,013), общей смертности – на 7% (p<0,28), кардиоваскулярной смертности – на 12% (p<0,12). Наиболее существенно уменьшилась частота микрососудистых осложнений, в частности риск развития нефропатии снизился на 21% (p<0,006), а макроальбуминурии – на 30% (p<0,001).

Таким образом, результаты исследования ADVANCE подтвердили необходимость достижения нормогликемии у больных СД 2 типа с помощью неагрессивной пошаговой стратегии сахароснижающей терапии, которая позволяет значительно снизить риск микро- и макрососудистых осложнений и при этом является безопасной с точки зрения риска развития гипогликемических состояний.

Результаты исследования ADVANCE нашли подтверждение в двух метаанализах, результаты которых опубликованы в этом году в журналах Lancet (K.K. Ray et al., 2009) и Diabetologia (F.M. Turnbull et al., 2009). В метаанализ K.K. Ray et al. были включены результаты исследований UKPDS, PROactiv, ADVANCE, ACCORD и VADT с общим количеством участников 33 040. Средний уровень HbA_{1c} в ходе наблюдения был на 0,9% ниже в группах интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартной терапией. Было показано, что снижение уровня гликемии до целевых значений позволяет достоверно уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа (нефатального инфаркта миокарда – на 17%, ишемической болезни сердца – на 15%).

Похожий метаанализ F.M. Turnbull et al. включал 27 049 участников и показал аналогичные результаты. В группе интенсивного контроля гликемии по сравнению с группой стандартной терапии на 9% снижался риск серьезных кардиоваскулярных событий, на 15% – инфаркта миокарда.

Следует признать, что в результатах этих метаанализов немаловажную роль сыграли данные, полученные в исследовании ADVANCE (рис. 2).

Имея столь весомые доказательства, которые были получены в исследовании ADVANCE, было принято решение продлить наблюдение за участвовавшими в нем пациентами, для того чтобы оценить долговременную эффективность метода интенсивной пошаговой сахароснижающей терапии.

– Все ли сахароснижающие препараты одинаково эффективны в плане влияния на прогноз у больных СД 2 типа? Каким препаратам следует отдавать предпочтение с точки зрения предупреждения сердечно-сосудистых осложнений СД?

– По всей видимости, важную роль в столь различных результатах, полученных в ADVANCE, ACCORD и VADT, сыграл и выбор базисного сахароснижающего препарата.

Только применение схемы интенсивной пошаговой гипогликемической терапии с Диабетоном MR как препаратом первого выбора сопровождалось минимальным количеством осложнений и не только не приводило к увеличению общей и сердечно-сосудистой смертности, но и характеризовалось тенденцией к ее снижению.

Рис.2. Достоверное снижение риска осложнений диабета в группе интенсивного контроля гликемии на основе Диабетона MR в исследование ADVANCE в сравнение с исследованием ACCORD

Традиционно эффективным в отношении уменьшения сердечно-сосудистого риска считается и метформин. Но не следует забывать, что данные об эффективности метформина в профилактике кардиоваскулярных осложнений у больных СД 2 типа получены только в исследовании UKPDS и только в одной немногочисленной группе пациентов с ожирением (342 человека). Также необходимо помнить о достаточно широком спектре противопоказаний к применению метформина, его не следует назначать пациентам с нарушением функции печени, с сердечной, легочной или почечной недостаточностью, в случае злоупотребления алкоголем.

Другие сахароснижающие препараты (глибенкламид, толбутамид, инсулин) в исследовании UKPDS не показали эффективности в отношении снижения сердечно-сосудистого риска. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований, проведенных в последние годы, глитазоны, к сожалению, также не продемонстрировали преимуществ перед другими сахароснижающими средствами в профилактике макрососудистых осложнений, на что мы очень рассчитывали. Так, в исследовании PROactive (Pioglitazone Clinical Trial in macrovascular events) было установлено, что пиоглитазон к концу 3-летнего периода исследования не отличался от плацебо по влиянию на главную сложную кардиоваскулярную конечную точку (общая смертность, нефатальный или «немой» инфаркт миокарда, инсульт, ампутация конечности, острый коронарный синдром, аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация конечностей). Кроме того, препараты группы тиазолидиндионов имеют серьезные доказанные побочные эффекты (задержка жидкости, развитие застойной сердечной недостаточности, повышение риска переломов на фоне применения пиоглитазона и розиглитазона, повышение риска развития инфаркта миокарда в случае применения розиглитазона), что ограничивает их применение в диабетологической практике.

– Если суммировать имеющиеся сегодня данные, какие практические рекомендации вы могли бы дать врачам по ведению пациентов с СД 2 типа?

– Следует помнить, что главной целью лечения СД является не только снижение гипергликемии, но и прежде всего уменьшение риска развития осложнений этого заболевания. В большинстве случаев СД 2 типа мы должны стремиться к достижению уровня HbA_{1c} менее 7%, а по возможности снижать его и до значения 6,5% (если нет повышенного риска развития значимых гипогликемий). При этом мы, несомненно, снижаем риск развития микроангиопатий, и, по всей видимости, макрососудистых осложнений, хотя в их профилактике немаловажная роль также отводится снижению артериального давления до целевых значений, нормализации липидного обмена и показателей свертывания крови. В любом случае сахароснижающая терапия не должна проводиться агрессивно, она должна быть постепенной, пошаговой. Большую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, длительным анамнезом СД, наличием сердечно-сосудистых заболеваний.

И наконец, для достижения компенсации СД, а следовательно, и профилактики его осложнений, следует использовать подходы с доказанной эффективностью (прежде всего в отношении предупреждения микро- и макрососудистых осложнений) и безопасностью (минимальный риск гипогликемий).

Именно такой является использованная в исследовании ADVANCE стратегия интенсивной пошаговой сахароснижающей терапии с применением Диабетона MR в качестве базисного препарата.

Подготовила ***Наталья Мищенко***