

Pro et contra интенсивного гликемического контроля при СД 1 и 2 типа: как уравновесить чашу весов

Поиск оптимальных подходов и схем лечения сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа все еще продолжается, поскольку ситуация с сахароснижающей терапией сегодня напоминает очень чувствительные рычажные весы, равновесие которых легко нарушить. Менее интенсивный, традиционный подход к лечению склоняет чашу весов в сторону хронических диабетических осложнений, прежде всего микрососудистых (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), а более жесткий – в сторону гипогликемии и некоторых других нежелательных явлений сахароснижающей терапии. О том, как происходила эволюция подходов к лечению СД 1 и 2 типа и как можно уравновесить чашу «диабетических весов» мы попросили рассказать члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Б.Н. Маньковский

Что называют интенсивным контролем СД?

Еще десять лет назад под интенсивным контролем СД мы понимали исключительно нормализацию показателей глюкозы крови. Новые данные о патогенезе СД и влиянии других факторов кардиоваскулярного риска на общий прогноз заставили клиницистов пересмотреть подходы к ведению пациентов с диабетом. В настоящее время очевидно, что лечение СД должно быть комплексным и включать контроль не только гипергликемии, но и артериального давления, липидного профиля, системы свертывания крови, отказ от курения и другие терапевтические вмешательства. Поэтому в отношении сахароснижающей терапии более корректно говорить о гликемическом контроле, а не контроле СД в целом. Именно об интенсивном гликемическом контроле при СД 1 и 2 типа пойдет речь в данной статье.

Общепринятого определения и четких критериев интенсивного гликемического контроля сегодня нет, но чаще всего этим термином называют стремление к достижению уровней гликемии, приближенных к показателям у здоровых лиц, с помощью более активного использования имеющегося сегодня арсенала сахароснижающих средств.

Совсем недавно казалось, что достигнув у пациентов с СД физиологических или близких к ним уровней гликемии, мы сможем свести к минимуму риск развития и прогрессирования хронических диабетических осложнений. Однако эти надежды разбились о рифы гипогликемии и ассоциированных с ней нежелательных явлений. Более того, оказалось, что интенсивный гликемический контроль оказывает значительно меньшее влияние на риск макрососудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть), чем на частоту микроваскулярных осложнений. Поэтому поиск оптимальных подходов к лечению СД все еще продолжается. Но поскольку результаты интенсивного лечения СД 1 и 2 типа и, соответственно, подходы к их терапии различаются, стоит рассматривать их отдельно.

Интенсивный гликемический контроль при СД 1 типа: эволюция представлений о заболевании и подходов к его лечению

Как ни странно звучит для современных врачей, но целесообразность нормализации показателей гликемии при СД 1 типа, сегодня ни у кого не вызывающая сомнений, многие десятилетия оставалась предметом дискуссий.

Вопрос о целевых уровнях глюкозы крови при диабете был впервые поднят еще в начале 20-х годов прошлого столетия, вскоре после введения в клиническую практику инсулина, и оставался открытым вплоть до начала 1990-х годов. Некоторые известные эндокринологи пытались убедить коллег в наличии взаимосвязи между гипергликемией и развитием осложнений диабета. Так, выдающийся советский эндокринолог, академик Василий Гаврилович Баранов считал, что у пациентов с диабетом обязательно необходимо достигать нормальных показателей гликемии. По его мнению, компенсация гормональных и метаболических нарушений у больных СД приводит к задержке развития осложнений. Но оппоненты доказывали, что риск гипогликемии и связанных с ней осложнений намного выше, чем польза от достижения нормогликемии. Более того, ставилась под сомнение роль гипергликемии в развитии диабетических осложнений (нефропатии, ретинопатии и др.). Многие эндокринологи придерживались мнения, что эти осложнения диабета являются такими же неотъемлемыми спутниками заболевания, как и повышение уровня глюкозы крови без причинно-следственной связи

между ними. Так, они считали, что диабетическая ретинопатия, например, в любом случае рано или поздно разовьется у больного СД независимо от степени компенсации гликемии. Именно поэтому вместо термина «осложнения» часто использовали термин «проявления диабета». Такие представления о патогенезе СД, несомненно, отражались и на подходах к лечению.

Вопрос о наличии или отсутствии связи между гипергликемией и осложнениями (проявлениями) диабета долгое время оставался открытым. Разрешить спор могли только результаты клинических исследований, причем продолжительных. Вначале был проведен ряд небольших краткосрочных исследований (Стокгольмское исследование, исследование Осло и др.), продемонстрировавших, что контроль гликемии действительно может снижать риск осложнений у больных СД 1 типа. Однако результаты данных исследований были неоднозначными. В одном из них, например, достижение нормогликемии сопровождалось повышением риска диабетической ретинопатии и кровоизлияний в сетчатку. Необходимо было масштабное долгосрочное исследование, которое позволило бы расставить точки на *i*.

Такое исследование было инициировано в 1982 г. в США и получило название DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Оно было посвящено изучению влияния различных режимов инсулинотерапии на частоту и степень тяжести поздних осложнений у пациентов с СД 1 типа. Больные были разделены на две группы – интенсивной и традиционной инсулинотерапии. Интенсивная инсулинотерапия подразумевала множественные инъекции инсулина (как минимум три инъекции в день), обучение больных самоконтролю (измерение содержания глюкозы в крови от четырех и более раз в день), адаптацию доз инсулина в зависимости от питания (расчет хлебных единиц) и физической нагрузки, ежемесячный клинический осмотр. В группе традиционной инсулинотерапии пациенты получали 1-2 инъекции инсулина в день, что соответствовало принятым в то время принципам ведения больных СД 1 типа.

В группе интенсивной инсулинотерапии был достигнут средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,2%, а в группе традиционного подхода к лечению – 8,9%. В данном исследовании было убедительно показано, что достижение более жесткого контроля гликемии позволяет снизить риск развития новых случаев или прогрессирования уже имеющихся осложнений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии) в среднем на 60%.

Полученные в DCCT результаты позволили раз и навсегда закрыть вопрос о необходимости компенсации углеводного обмена у больных СД 1 типа. Кроме того, было показано, что на режиме инсулинотерапии, включавшем всего 1-2 инъекции инсулина в сутки, достичь компенсации диабета практически невозможно.

Также важно отметить, что настораживающие данные о негативном влиянии интенсивной инсулинотерапии на глазное дно, полученные в ранее упомянутом Стокгольмском исследовании, к счастью, не подтвердились в DCCT. Действительно, в самом начале интенсивной инсулинотерапии возможно некоторое временное, в течение нескольких месяцев, ухудшение течения ретинопатии, однако в дальнейшем риск развития и прогрессирования этого осложнения достоверно уменьшается.

Однако говорить о том, что интенсивная инсулинотерапия при СД 1 типа имеет только преимущества, безусловно, нельзя. Обратной стороной медали интенсивной инсулинотерапии, что было показано в том числе и в DCCT, является прибавка веса и риск развития гипогликемических состояний. На интенсивной инсулинотерапии риск тяжелой гипогликемии был примерно в три раза выше

по сравнению с традиционной инсулинотерапией. Поэтому одной из важнейших задач при ведении пациентов с СД 1 типа является снижение риска гипогликемии с помощью терапевтического обучения больных, самоконтроля, адекватного подбора доз и схем введения инсулина и т.д. Следует отметить, что снижению риска гипогликемии у больных СД 1 типа способствовало появление и широкое внедрение в клиническую практику аналогов инсулина.

И все же, несмотря на серьезную опасность, которую представляют тяжелые гипогликемические состояния, следует понимать, что преимущества нормализации уровня гликемии при СД 1 типа с точки зрения снижения риска развития осложнений, продления жизни и повышения ее качества многократно перевешивают этот риск.

После завершения DCCT в 1993 году его участников продолжили наблюдать в рамках программы EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). При этом пациенты обеих групп – и интенсивной сахароснижающей терапии, и стандартного лечения – в течение последующих 18 лет после завершения основного этапа исследования получали схожее, достаточно интенсивное лечение, в результате которого показатели гликемического контроля в группах практически сравнялись (средний уровень HbA_{1c} стал примерно 8%). Основной вопрос, на который должно было ответить исследование EDIC, – влияли ли интенсивность лечения на старте на клинические исходы в долгосрочной перспективе?

Результаты исследования EDIC свидетельствуют о том, что даже спустя 18 лет сохраняется значительное снижение риска диабетических осложнений в группе исходно интенсивного гликемического контроля по сравнению с группой стандартного лечения. Так, частота ретинопатии через 4 года была ниже на 70%, через 10 лет – на 53%, через 18 лет – на 46% (p<0,0001). Диабетической нейропатией через 14 лет страдало на 30% меньше пациентов в группе интенсивной терапии. Количество новых случаев микро- и макроальбуминурии через 8 лет было меньше на 57 и 84%, соответственно, а через 18 лет – на 39 и 61% (p<0,0001).

Особого внимания заслуживают результаты оценки влияния стартовой интенсивной инсулинотерапии на риск макрососудистых осложнений. Интересно, что к концу основного исследования DCCT не было достоверных различий по риску кардиоваскулярных осложнений между больными, получавшими интенсивную и стандартную инсулинотерапию. Но при последующем наблюдении в рамках программы DCCT-EDIC у больных, которые исходно получали интенсивную инсулинотерапию, достоверно снижались риск инфаркта, инсульта и кардиоваскулярная смертность. Так, через 9 лет наблюдения было зафиксировано снижение частоты кардиоваскулярных событий на 42%, а комбинированной конечной точки, включавшей нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и кардиоваскулярную смерть – на 57%. Через 18 лет это снижение составляло 33 и 35%, соответственно, и было по-прежнему статистически значимым.

В программе DCCT-EDIC было убедительно показано, что эффект исходной интенсивной инсулинотерапии в отношении снижения риска микро- и макрососудистых осложнений сохраняется в течение 30 лет, что позволило выдвинуть гипотезу о наличии феномена метаболической памяти и акцентировать внимание клиницистов на необходимости максимально раннего начала интенсивной сахароснижающей терапии при СД 1 типа.

Следует отметить, что результаты DCCT-EDIC превзошли самые смелые ожидания, ведь сами исследователи прогнозировали, что обнаруженный ими эффект «метаболической памяти» может сохраняться 10-12 лет.

Таким образом, в настоящее время нет сомнений в необходимости ранней и интенсивной инсулинотерапии СД 1 типа (в режимах многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии), что позволяет значительно снизить риск развития и прогрессирования хронических диабетических осложнений. С целью минимизации риска гипогликемии, ассоциированной с интенсивной инсулинотерапией, обязательными компонентами комплексного плана ведения пациентов с СД 1 типа должны быть терапевтическое обучение пациентов, адаптация схемы инсулинотерапии под особенности режима человека (физическую активность, питание, обучение и др.) и постоянный самоконтроль. Предпочтение следует отдавать аналогам инсулина, для которых характерен меньший риск гипогликемии.

Интенсивный гликемический контроль при СД 2 типа: в поисках оптимального решения

Необходимость интенсивного контроля гликемии при СД 2 типа оказалась более острым и дискуссионным вопросом, чем в случае СД 1 типа. Жаркие дебаты о целесообразности достижения нормогликемии у пациентов с СД 2 типа велись еще буквально несколько лет назад, поскольку результаты масштабных продолжительных исследований по изучению эффективности и безопасности интенсивного гликемического контроля при СД 2 в отличие от убедительных данных DCCT оказались противоречивыми.

Ситуация усугублялась и тем фактом, что гипергликемия при СД 2 типа редко несет прямую угрозу жизни пациента, как в случае СД 1 типа. Поэтому в течение нескольких десятилетий под сомнение ставилась не только целесообразность достижения нормогликемии, но и вообще необходимость медикаментозного лечения при СД 2 типа. В 1970 г. были представлены результаты проводившегося в США исследования UGDP (University Group Diabetes Program), которое показало повышение смертности пациентов с СД 2 типа, получавших такие сахароснижающие препараты, как толбутамид и хлорпропамид, по сравнению с пациентами, не получавшими какой-либо сахароснижающей терапии. Таким образом, противники активного лечения СД 2 типа получили веское на то время подтверждение своей точки зрения.

Коренным образом изменить ситуацию позволило самое известное на сегодня диабетологическое исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), в котором пациенты были рандомизированы в группы традиционной и интенсивной терапии. Оно началось в конце 70-х годов прошлого столетия, а первые результаты были представлены в 1998 г. После этого продолжилось наблюдение за пациентами еще в течение 10 лет, но уже с одинаковым подходом к ведению участников обеих групп.

Исследование UKPDS позволило установить тесную связь между уровнем гликемии и степенью риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа.

Было показано, что более интенсивный контроль гликемии достоверно снижает риск развития микрососудистых осложнений (в подгруппах интенсивной сахароснижающей терапии (производные сульфонилмочевины + инсулин) и макрососудистых событий в подгруппе пациентов, получавших метформин. Риск развития любого осложнения СД или смерти, связанной с СД, в группе интенсивной терапии был на 12% ниже по сравнению с группой стандартного лечения, а инфаркт миокарда – на 16% ниже.

В последующие 10 лет наблюдения достигнутые различия не только сохранялись, но и становились более выраженными, что подтвердило наличие феномена метаболической памяти при СД 2 типа и стало серьезным аргументом в пользу необходимости более раннего адекватного контроля гликемии.

Но следует отметить, что понятия интенсивного контроля и традиционной терапии в UKPDS несколько отличались от современного представления. Тогда еще не было известно о прогностическом значении жесткого контроля гликемии, а основным методом лечения СД 2 типа была диетотерапия. Разрешалось не применять медикаментозную терапию, если уровень гликемии натошак не превышал 15 ммоль/л. Такая стратегия как раз и была использована в группе традиционной терапии. Пациенты группы интенсивной терапии получали имевшиеся на то время производные сульфонилмочевины (глибенкламид, хлорпропамид, толбутамид), инсулин, а отдельная подгруппа пациентов с избыточной массой тела – метформин. Дозы препаратов подбирали таким образом, чтобы уровень глюкозы в крови натошак был <6 ммоль/л. Если с помощью

монотерапии достичь данного уровня не удавалось, назначалось комбинированное лечение. У пациентов, получавших интенсивную терапию, было достигнуто снижение уровня HbA_{1c} в среднем до 7%, в группе традиционной терапии – до 7,9%.

Изучение эффективности и безопасности интенсивного гликемического контроля при СД 2 типа в его современном понимании, то есть с целью достижения показателей гликемии, приближенных к физиологическим (менее 6,5 и даже 6%), началось уже в новом тысячелетии в рамках таких известных исследований, как ACCORD, VADT, ADVANCE. Особый акцент был сделан на влиянии на кардиоваскулярные исходы, так как снижение их риска является одной из наиболее сложных задач в диабетологии.

Целью исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было показать, что снижение уровня HbA_{1c} у больных СД 2 типа до нормального уровня (<6%) с помощью всех имевшихся на то время сахароснижающих средств будет сокращать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и повышать выживаемость больных СД 2 типа в сравнении со стандартной стратегией лечения (целевой уровень HbA_{1c} 7-7,9%).

В ACCORD приняли участие 10 251 пациент с СД 2 типа, то есть это было очень масштабное исследование. Уже в течение первых 4 месяцев терапии уровни HbA_{1c} в группах стали значимо различаться – 6,7% в группе интенсивного контроля гликемии против 7,5% в группе стандартного лечения. В течение первого года исследования в группе интенсивного контроля гликемии был достигнут средний уровень HbA_{1c} 6,4%, а в группе стандартного контроля – 7,5%. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,5 года. Более низкие уровни HbA_{1c} в группе интенсивного контроля гликемии достигались с помощью более активного использования сахароснижающих препаратов всех классов и их комбинаций, в том числе метформина (95 vs 87% в группе стандартной терапии), стимуляторов секреции инсулина (87 против 74%), тиазолидинионов (92 vs 58%), инсулина (77 vs 55%, соответственно).

Но к сожалению, агрессивный контроль гликемии, основанный преимущественно на использовании метформина и глимеирида с более активным добавлением инсулинотерапии и глитазонов, привел к достоверному увеличению общей смертности пациентов на 22% (p=0,04) и к значительному возрастанию кардиоваскулярной смертности на 35% (p=0,02) в сравнении с группой стандартной сахароснижающей терапии. Такое увеличение смертности потребовало досрочного прекращения исследования ACCORD. Было отмечено, что в группе интенсивной сахароснижающей терапии была достоверно выше частота эпизодов гипогликемии как общая (3,1 vs 1% в год), так и тяжелой гипогликемии, потребовавшей медицинской помощи (10,5 vs 3,5%; p<0,001), а также более значительная прибавка массы тела за 3 года (3,5 vs 0,4 кг, соответственно).

В исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) также изучали влияние интенсивного контроля гликемии на кардиоваскулярные исходы у пациентов с плохо контролируемым длительно существующим СД 2 типа. В исследование включили 1791 пациента с СД 2 типа и кардиоваскулярными осложнениями в анамнезе. У 40% участников до начала исследования отмечались кардиоваскулярные события, у 80% – артериальная гипертензия, у 50% – нарушения липидного обмена. Пациенты были рандомизированы в две группы. В группе интенсивного контроля гликемии пациенты с ИМТ >27 кг/м² принимали метформин и розиглитазон, пациенты с ИМТ <27 кг/м² – глимеирид и розиглитазон, при необходимости – инсулин. Целью лечения в группе интенсивного контроля было достижение уровня HbA_{1c}, на 1,5% меньшего, чем в группе стандартной терапии. В итоге через 6 лет лечения уровень HbA_{1c} в группе интенсивной терапии составлял 6,9%, в группе стандартного лечения – 8,4%. Исследование VADT не продемонстрировало значимых преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении снижения частоты как микро-, так и макрососудистых осложнений.

Исследование ADVANCE имело похожую цель – оценить влияние интенсивного гликемического контроля на риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Однако в этом исследовании использовали иную стратегию лечения. В группе интенсивного гликемического контроля сахароснижающая терапия основывалась на препарате сульфонилмочевины гликлазид MR с добавлением при необходимости других сахароснижающих средств для достижения целевого уровня HbA_{1c} <6,5%. Но включение в схему лечения дополнительных пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина проводилось лишь в случае невозможности снижения показателя HbA_{1c} до целевого уровня после назначения максимальной дозы гликлазида MR (120 мг/сут). В результате в конце исследования 91% больных получали гликлазид MR, из них – 74% пациентов принимали гликлазид MR в комбинации с метформинном, 19% – с глитазоном и 40% – с инсулином. С помощью интенсивной пошаговой сахароснижающей терапии в течение первого года удалось снизить уровень

HbA_{1c} в среднем до 6,5%, тогда как у пациентов в группе контроля он составил 7,3%. Достигнутый показатель в группе интенсивной терапии сохранялся на протяжении всего периода исследования.

В результате применения указанной терапевтической стратегии через 5 лет наблюдения удалось достичь снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений на 10% (p<0,013). Также была отмечена тенденция к снижению сердечно-сосудистой (на 12%) и общей смертности (на 7%). Существенно сократилась частота нефропатии (на 21%) и особенно терминальных стадий диабетической болезни почек (на 65%).

Но как и в случае с СД 1 типа, основным барьером на пути к достижению жестких целей при СД 2 типа является гипогликемия и ассоциированные с ней неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. В некоторых случаях стремление достичь цели любой ценой заканчивается негативными последствиями. Есть основания полагать, что гипогликемия была одной из причин повышения кардиоваскулярной смертности в исследовании ACCORD.

Всесторонний анализ описанных выше исследований, многочисленные дебаты на международных научных форумах и в рабочих группах при создании практических рекомендаций позволили найти оптимальный на сегодня выход из сложившейся ситуации – индивидуализировать цели терапии СД 2 типа и, следовательно, ее интенсивность.

Этот подход сегодня признан большинством международных и национальных диабетологических сообществ.

Так, для большинства больных СД 2 типа целевым признан уровень HbA_{1c} <7%, что позволяет удерживать в равновесии «диабетические весы», не допуская перевешивания ни в сторону хронических осложнений, ни в сторону гипогликемии. Но у людей молодого возраста с относительно большой прогнозируемой продолжительностью жизни без кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе все же необходимо стремиться к поддержанию нормогликемии (целевой уровень HbA_{1c} <6,5%). В свою очередь, у пациентов пожилого возраста с высоким риском кардиоваскулярных осложнений (инфаркт или инсульт в анамнезе), небольшой прогнозируемой продолжительностью жизни не следует стремиться к достижению такой компенсации, поскольку это сопряжено с повышением риска кардиоваскулярной смерти. Для этих лиц приемлемым считается поддержание уровня HbA_{1c} в пределах 7,5-8%.

Следует также учитывать, что контроль СД 2 типа – явление динамическое. Большинство пациентов с СД 2 типа нуждаются в постоянной интенсификации терапии в связи с прогрессирующим характером заболевания. Диетотерапия, которая раньше считалась вполне самостоятельным методом лечения диабета, позволяет только в единичных случаях достичь компенсации заболевания. Монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами рано или поздно оказывается недостаточно эффективной, поэтому требуется переход на комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов из разных групп, а в некоторых случаях и применения инсулина. По данным разных авторов, около 30% пациентов с СД 2 типа нуждаются в инсулинотерапии для контроля заболевания.

Оптимизировать сахароснижающую терапию и повысить вероятность достижения целевых показателей глюкозы крови без повышения риска гипогликемии при СД 2 типа можно с помощью целого ряда методов, в том числе выбора препаратов с меньшим риском гипогликемии, применения аналогов инсулина в случае необходимости инсулинотерапии, обучения пациентов.

И наконец, необходимо принимать во внимание тот факт, что в развитии макрососудистых осложнений СД 2 типа большую роль играют другие факторы кардиоваскулярного риска – артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и т.д. Поэтому контроль этих факторов не менее важен, чем контроль гликемии.

Таким образом, интенсивный гликемический контроль является ключевым принципом ведения пациентов с СД 2 типа, поскольку позволяет предотвратить развитие и прогрессирование микро- и, возможно, макрососудистых осложнений. С учетом прогрессирующего характера заболевания важно своевременно интенсифицировать терапию. Но следует помнить, что в случае СД 2 типа не применимо правило «Для победы все средства хороши». Интенсификация сахароснижающей терапии при СД 2 типа должна быть постепенной, пошаговой, а целевые уровни гликемии – индивидуальными.

Подготовила **Наталья Миценко**

