

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: уроки масштабных диабетологических исследований последних лет

По материалам III Украинского обучающего курса EASD

Продолжая серию публикаций по материалам III Украинского обучающего курса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), предлагаем читателям ознакомиться с лекцией главы Комитета по вопросам последипломного образования EASD, профессора Лешека Чуприяка (Университет г. Лодзь, Польша). Ученый рассмотрел результаты масштабных диабетологических исследований последних лет сквозь призму ключевого вопроса: «Что нужно делать и чего следует избегать, чтобы предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа?».

Сахарный диабет (СД) является важнейшим и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что сердечно-сосудистые осложнения у больных СД развиваются чаще и в более раннем возрасте, чем у лиц без диабета. Существует концепция, согласно которой у пациентов с СД происходит значительно более быстрое «старение» сосудов (повышение их ригидности) по сравнению с лицами соответствующего возраста без нарушений углеводного обмена. В пользу этой концепции свидетельствуют результаты исследования, проведенного недавно профессором Л. Чуприяком и его коллегами. Они оценивали сосудистую реактивность (степень вазодилатации и изменение параметров кровотока в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина) у пациентов с СД 1 типа и лиц без диабета (контрольная группа) разного возраста. Было обнаружено, что у больных СД 1 типа показатели сосудистой реактивности соответствуют таковым у лиц без нарушений углеводного обмена более старшего возраста. Так, у пациентов с СД 1 типа 18-30 лет результаты обследования были сопоставимы с показателями здоровых лиц 31-45 лет, а у пациентов с СД 1 типа 31-45 лет – с показателями лиц без диабета 46-60 лет (P. Grzelak et al., 2011).

Какие же меры необходимо предпринимать, чтобы предотвратить преждевременное старение сердечно-сосудистой системы и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД? Как показывают результаты ряда исследований последних лет, это гораздо более сложная задача, чем профилактика микрососудистых диабетических осложнений (ретинопатии, нефропатии), поскольку только контроля гликемии, даже очень жесткого, для снижения сердечно-сосудистого риска у больных СД недостаточно.

Профессор Л. Чуприяк кратко напомнил участникам обучающего курса результаты трех масштабных клинических испытаний, целью которых было оценить эффективность интенсивной сахароснижающей терапии в отношении профилактики сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Это исследования VADT, ACCORD и ADVANCE. Кроме того, лектор представил и дополнительные данные по этим клиническим испытаниям (результаты субанализов, метаанализов, мнения экспертов и др.), а также результаты других исследований.

В исследование VADT была включена достаточно сложная с клинической точки зрения когорта пациентов с СД 2 типа – ветераны Вооруженных сил США пожилого возраста с неконтролируемым диабетом (средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до включения ~ 9,4%) и многочисленными сопутствующими заболеваниями. Больные были разделены на две группы – стандартной и интенсивной сахароснижающей терапии. В первой группе было достигнуто снижение уровня HbA_{1c} до 8,4%, во второй – до 6,9%, то есть разница по этому ключевому показателю контроля гликемии была существенной (1,5%). Следует отметить, что начиная с 6-го месяца наблюдения в течение всего периода исследования (приблизительно 6 лет) средний показатель HbA_{1c} в обеих группах поддерживался приблизительно на одном уровне, то есть даже в группе стандартной терапии не было прогрессирующего с течением времени ухудшения гликемического контроля, что наблюдалось в исследовании UKPDS. Что же касается первичной конечной точки, то достоверных отличий между группами по частоте сердечно-сосудистых событий в исследовании VADT не было установлено. Таким образом, в этом исследовании интенсивный гликемический контроль не обеспечивал снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Однако профессор Л. Чуприяк отметил, что все не так однозначно. Интерпретировать результаты исследования VADT следует с учетом того, что у всех пациентов, принимавших

в нем участие, проводилась агрессивная коррекция других факторов сердечно-сосудистого риска. При отсутствии противопоказаний все больные обеих групп получали ацетилсалициловую кислоту и статины; также у них осуществлялся жесткий контроль артериального давления (АД). Так комментирует результаты VADT его ведущий исследователь, профессор W. Duckworth: «В обеих группах произошло меньше сосудистых событий, чем мы ожидали. Предполагалось, что их количество составит 650-700 за период исследования, однако мы зафиксировали всего 263 случая в группе стандартной терапии и 231 – интенсивной. Мы убеждены, что отчасти это было результатом отличного контроля АД и показателей липидного профиля, соблюдения диеты и широкого применения ацетилсалициловой кислоты. Средний уровень АД составил 127/70 мм рт. ст., а средний уровень холестерина в крови находился в пределах целевых значений, определенных Американской диабетической ассоциацией».

Контроль не только и не столько гликемии, сколько других факторов сердечно-сосудистого риска (нормализация АД и показателей липидограммы, антиагрегантная терапия и т. д.) является важнейшим условием снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД 2 типа.

Еще одно исследование, посвященное оценке эффективности жесткого гликемического контроля у больных СД 2 типа в отношении сердечно-сосудистых исходов, – ACCORD – хорошо известно врачам, поскольку оно было досрочно остановлено в связи с повышением смертности в группе интенсивной сахароснижающей терапии по сравнению со стандартным лечением. В этом исследовании были достигнуты еще более низкие уровни HbA_{1c}: 7,5% в группе стандартной терапии и 6,4% – интенсивной. Как и в случае VADT, эти показатели также поддерживались в обеих группах на стабильном уровне в течение нескольких лет наблюдения. В группе интенсивного гликемического контроля были отмечены некоторая тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистых событий (на 10%; p=0,16) и достоверное сокращение частоты нефатального инфаркта миокарда (на 21%; p=0,03), но, к сожалению, общая смертность при этом достоверно возросла (на 22%; p=0,04).

Следует отметить, что подгрупповой анализ, который был опубликован одновременно с основными результатами исследования ACCORD, позволил установить категорию пациентов, у которых на фоне интенсивной сахароснижающей терапии отмечалось достоверное снижение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а не тенденция, как в общей когорте. Это были лица с отсутствием сердечно-сосудистых событий в анамнезе, а также пациенты с исходным уровнем HbA_{1c} ≤ 8%. Но в то же время достоверных отличий между подгруппами по показателю смертности не было установлено.

Результаты ACCORD и досрочное прекращение этого исследования вызвали широкий резонанс в медицинских кругах. Полученные данные не могли остаться без всестороннего и глубокого анализа с целью выявления причин повышения смертности в группе интенсивного гликемического контроля. Было предложено несколько гипотез, которые могли бы объяснить это увеличение. Причиной могло быть более частое применение в группе интенсивной терапии по сравнению с группой стандартного лечения (91,2 vs 57,5%) розиглитазона – препарата, характеризующегося не очень благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности, а также более высокая частота гипогликемий и увеличения массы тела. Для проверки этих и других гипотез была проведена серия анализов.

В настоящее время тяжелая гипогликемия считается одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных СД. Напомним, что в группе интенсивной терапии исследования ACCORD частота гипогликемических состояний составила 3,14% в год, а в группе стандартной терапии – только 1,03%. Такая же ситуация наблюдалась и в отношении тяжелых гипогликемий, требующих оказания медицинской помощи. Не это ли привело к повышению смертности в группе интенсивного гликемического контроля?

Целью ретроспективного эпидемиологического анализа D.E. Bonds и соавт. (2010) было определить, существовала ли связь между тяжелой гипогликемией и повышением риска смерти у больных СД 2 типа в исследовании ACCORD. Авторы разделили пациентов на две когорты – с и без эпизодов тяжелой гипогликемии (уровень гликемии < 2,8 ммоль/л и/или необходимость в посторонней помощи) в анамнезе. Они установили, что наличие хотя бы одного эпизода тяжелой гипогликемии в анамнезе действительно ассоциировалось с повышением смертности в группе как интенсивной, так и стандартной терапии (ОР 1,41 и 2,3 соответственно). Но интересно, что в когорте больных, перенесших как минимум один эпизод тяжелой гипогликемии, интенсивная терапия ассоциировалась даже с меньшей смертностью, чем стандартная терапия (ОР 0,74), хотя разница не была достоверной. Когда же авторы выделили когорту пациентов с гипогликемиями в анамнезе, требовавшими оказания не просто посторонней, а медицинской помощи, то они увидели достоверное снижение риска смерти в группе интенсивной терапии по сравнению со стандартным лечением (ОР 0,55).

Перенесенный эпизод тяжелой гипогликемии ассоциируется с повышением риска смерти в дальнейшем. Интенсивный гликемический контроль, в свою очередь, не только не повышает, но и даже снижает риск смерти у тех пациентов, кто ранее перенес тяжелую гипогликемию. По всей видимости, не более высокая частота гипогликемий в группе интенсивной терапии исследования ACCORD, а какие-то другие факторы стали причиной повышения смертности в этой группе по сравнению с группой стандартного лечения.

Целью еще одного эпидемиологического post hoc анализа результатов исследования ACCORD, проведенного M.E. Miller и соавт. (2010), было определение предикторов развития тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2 типа. Этот анализ показал, что с уменьшением уровня HbA_{1c} риск гипогликемии не только не увеличивается, но даже снижается. Так, на каждый 1% снижения HbA_{1c} от исходного уровня к 4-му месяцу наблюдения было зафиксировано снижение риска тяжелой гипогликемии на 28% в группе стандартной терапии и на 14% в группе интенсивной терапии.

Проведенный анализ позволил сделать вывод, что более выраженное снижение HbA_{1c} от исходного уровня (лучший гликемический контроль) не ассоциируется с повышением риска гипогликемии. Наоборот, более высокому риску гипогликемии подвергаются пациенты с плохим гликемическим контролем независимо от стратегии сахароснижающей терапии (стандартной или интенсивной).



Л. Чуприяк

В этой работе также были установлены подгруппы больных с исходно повышенным риском гипогликемии — женщины, лица без высшего образования, пожилые люди, а также пациенты, получавшие инсулин на момент включения в исследование. Эти группы больных требуют особого внимания со стороны врача при подборе сахароснижающей терапии (препаратов, доз, режима и т. д.).

Связь между уровнями HbA_{1c} и общей смертности постарались установить М.С. Riddle и соавт. (2010). Они показали, что высокий уровень HbA_{1c} на фоне лечения является мощным предиктором смерти от любой причины. При этом риск смерти в группе интенсивной терапии повышался практически линейно с увеличением HbA_{1c} от 6 до 9%. В то же время зависимость общей смертности от уровня HbA_{1c} в группе стандартного лечения имела вид пологой U-образной кривой, то есть минимальный риск смерти отмечался при уровне HbA_{1c} от 7 до 8%, а при значениях <7% и >8% он повышался (рис. 1). Важным наблюдением стало то, что риск смерти в группе интенсивной терапии превышал таковой в группе стандартной терапии только при HbA_{1c}>7%.

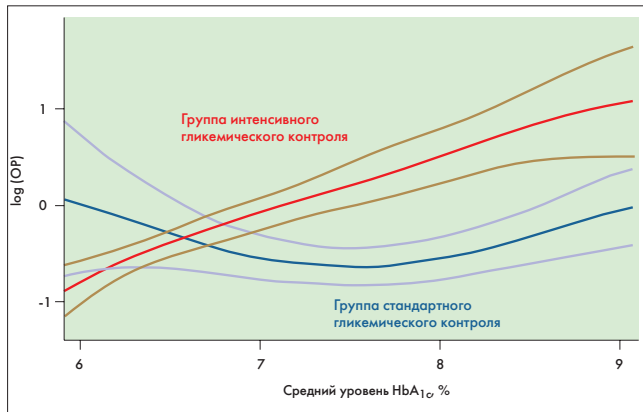


Рис. 1. Зависимость риска смерти от уровня HbA_{1c} в группах интенсивной и стандартной сахароснижающей терапии в исследовании ACCORD

Значительный вклад в повышение смертности пациентов с СД 2 типа при использовании интенсивной стратегии сахароснижающей терапии вносит не низкий, а высокий уровень HbA_{1c}, то есть плохой гликемический контроль. И если врач назначает пациенту интенсивную сахароснижающую терапию, он должен убедиться, что будут соблюдены и остальные условия для достижения хорошего гликемического контроля — приверженность пациента лечению, его обучение, регулярный самоконтроль гликемии и т. д.

В 2011 г. были опубликованы результаты наблюдения за участниками исследования ACCORD, после того как сахароснижающая ветвь исследования была досрочно остановлена и пациенты из группы интенсивного гликемического контроля переведены на стандартную терапию (с целевым уровнем HbA_{1c} 7-7,9%, как и в группе стандартной терапии). После перевода на стандартный режим лечения в группе интенсивной терапии HbA_{1c} возрос с 6,4% до 7,2%, а частота применения различных сахароснижающих средств, случаев тяжелой гипогликемии и других нежелательных явлений сравнялась с таковыми в группе стандартного лечения. Но при этом все также отмечалось повышение общей смертности (ОР 1,19; 95% ДИ 1,03-1,38) и снижение риска нефатального инфаркта миокарда в группе интенсивной терапии (ОР 0,82; 95% ДИ 0,7-0,96), хотя разница между группами по этим показателям уменьшилась. И только сравнив данные не за весь период исследования (включая последующее наблюдение), а лишь за период после прекращения интенсивной терапии, авторы увидели, что частота сердечно-сосудистых событий и смертность были сопоставимы. Результаты этого анализа обращают наше внимание на то, что выбирать стратегию сахароснижающей терапии врач должен очень взвешенно, поскольку этот выбор имеет очень долгосрочные последствия.

Третье масштабное исследование, в котором оценивали эффективность интенсивной сахароснижающей терапии в снижении сердечно-сосудистого риска, — ADVANCE. Это клиническое испытание включало две ветви — сахароснижающую и антигипертензивную. Около 10 тыс. пациентов рандомизировали в группы интенсивного и стандартного гликемического контроля, а также (тех же пациентов) в группы стандартного и жесткого контроля АД. Через 5 лет лечения уровень HbA_{1c} в группе стандартной сахароснижающей терапии достигал 7,3%, а интенсивного гликемического контроля — 6,5%. К сожалению, в исследовании ADVANCE интенсивный гликемический контроль также не привел к достоверному снижению первичной конечной точки — частоты больших сердечно-сосудистых событий, хотя наблюдалась тенденция к снижению риска развития макроангиопатий (на 12%; $p=0,12$), и, к счастью, не отмечалось повышения смертности.

Результаты этих трех исследований, а также UKPDS были суммированы в метаанализе F.M. Turnbull и соавт. (2009), который включил данные более чем о 27 тыс. пациентов с СД 2 типа и 2370 больших сердечно-сосудистых событиях. Он показал, что интенсивная сахароснижающая терапия (с целевым уровнем HbA_{1c} <6,5%) снижает частоту больших сердечно-сосудистых событий на 9%, преимущественно за счет снижения риска инфаркта миокарда (на 15%). Смертность на фоне интенсивного гликемического контроля не снижалась,

но и достоверного повышения также не было (ОР 1,04). Согласно подгрупповому анализу интенсивный гликемический контроль обеспечивал более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых катастроф у лиц с лучшим гликемическим контролем (<7,5% и 7,5-8,5% по сравнению с >8,5%), с длительностью СД менее 5 лет, отсутствием микро- и макроангиопатий в анамнезе. Но только для последнего параметра различия между подгруппами были статистически достоверными (ОР 1,0 vs P 0,84; $p=0,04$).

S. Greenfield и соавт. (2009) провели когортное исследование, целью которого было определить, как на эффективность интенсивного гликемического контроля в отношении сердечно-сосудистых исходов влияет наличие сопутствующих заболеваний. Как оказалось, достижение уровня HbA_{1c} ≤6,5% ассоциируется со снижением 5-летней частоты сердечно-сосудистых событий в подгруппе с низкой или умеренной коморбидностью, то есть индексом TIBI <12 (ОР 0,6; $p=0,005$), но не в группе с высокой коморбидностью, то есть индексом TIBI ≥12 (ОР 0,92; $p=0,61$). Разница между группами по степени риска была достоверна ($p=0,048$).

Это исследование позволило сделать выводы о том, что интенсивный гликемический контроль может быть эффективным в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с невысоким уровнем коморбидности и что при выборе стратегии сахароснижающей терапии необходимо обязательно учитывать наличие сопутствующих заболеваний.

Упомянувшийся выше метаанализ F.M. Turnbull и соавт. (2009) продемонстрировал тенденцию к более низкой частоте сердечно-сосудистых событий при проведении интенсивной сахароснижающей терапии (целевой уровень HbA_{1c} <6,5%) у лиц с непродолжительным анамнезом СД 2 типа по сравнению с теми, кто страдает диабетом дольше. Приблизительно в то же время S. Del Prato (2009) задался вопросом о том, как анамнез диабета влияет на исходы интенсивного гликемического контроля. Он предположил, что у пациентов из исследования VADT, у которых был длительный анамнез заболевания (в среднем 11,4 года) и плохой гликемический контроль (средний уровень HbA_{1c} 9,4%), не удалось достичь достоверного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости вследствие так называемого «плохого гликемического наследия». Данные о длительности диабета и уровне HbA_{1c} к моменту включения пациентов в исследование VADT, а также данные исследования UKPDS о динамике показателей гликемии при проведении стандартной сахароснижающей терапии позволили автору осуществить «реконструкцию» истории болезни у участников VADT. Схематически результаты этой реконструкции изображены на рисунке 2, где верхняя пунктирная линия — предполагаемая реальная динамика показателей HbA_{1c} с момента установления диагноза до включения в исследование и в ходе него, а нижняя пунктирная линия — идеальная динамика, которую наблюдали бы, если бы жесткий контроль гликемии осуществлялся с момента выявления диабета. Гипергликемия в течение длительного времени (серый четырехугольник на рис. 2) могла быть причиной не только развития хронических осложнений диабета к моменту назначения интенсивной терапии (включения в исследование), но и формирования «плохого гликемического наследия».

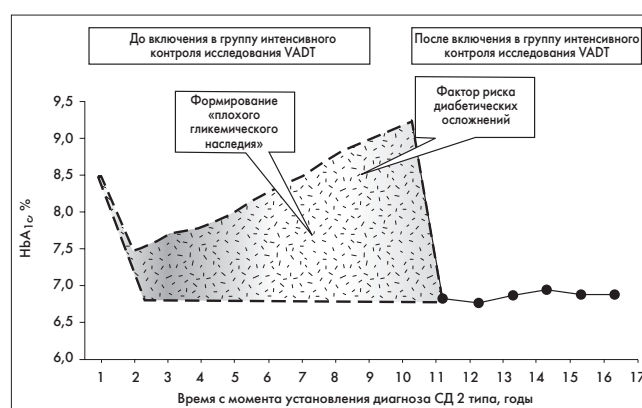


Рис. 2. Реконструкция истории болезни (динамики HbA_{1c}) среднестатистического участника группы интенсивного гликемического контроля исследования VADT

Концепция «плохого гликемического наследия» была предложена еще несколько лет назад на основании результатов программы DCCT-EDIC — последующего наблюдения за участниками DCCT после его завершения. По окончании исследования DCCT пациентам с СД 1 типа из группы стандартного лечения был рекомендован более жесткий гликемический контроль, а у участников группы интенсивной терапии, наоборот, гликемический контроль стал менее жестким. Сразу после завершения исследования разница между группами по показателю HbA_{1c} составляла 2% (7 vs 9%), но через три года наблюдения она исчезла (HbA_{1c} ~8% в обеих группах). Несмотря на это, даже спустя несколько лет сохранялись достоверные различия между группами по частоте микро- и, что особенно важно, макрососудистых осложнений. Так, за 17 лет наблюдения в группе, в которой много лет назад в ходе исследования DCCT осуществляли жесткий гликемический контроль, частота сердечно-сосудистых событий была на 42%

($p=0,02$) и нефатального инфаркта миокарда на 57% ($p=0,02$) ниже по сравнению с соответствующими показателями в группе стандартного лечения. Это и позволило ученым сформулировать концепцию «гликемического наследия», или «гликемической памяти». Позже она была подтверждена и для СД 2 типа на основании результатов последующего 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS после его завершения. В целом на основании имеющихся сегодня данных можно сделать вывод о важности осуществления жесткого контроля гликемии сразу после установления диагноза СД 2 типа, так как это может обеспечить снижение сердечно-сосудистого риска в будущем.

С учетом вышеизложенного большинство экспертов в области диабетологии сегодня сходятся во мнении, что не должно быть единого целевого уровня HbA_{1c} для всех без исключения больных СД, так как у одних категорий пациентов жесткий контроль может быть эффективен в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, а у других, наоборот, приводит к повышению смертности. Интенсивность сахароснижающей терапии должна зависеть от ряда факторов, включающих длительность диабета, возраст больных и ожидаемую продолжительность жизни, степень компенсации диабета на момент назначения лечения, наличие сопутствующих заболеваний и др.

По мнению профессора Л. Чуприняка, за целевые уровни HbA_{1c} можно принимать такие:

- <6,5% — для пациентов с недавно установленным диагнозом СД 2 типа без диабетических осложнений;
- <7,5% — для больных с анамнезом СД 2 типа до 10 лет и наличием нетяжелых диабетических осложнений;
- <8,5% — для пожилых лиц с длительным течением СД 2 типа и множественными/тяжелыми осложнениями.

Что касается контроля АД у больных СД, то совсем недавно были представлены результаты гипотензивной ветви исследования ACCORD. Было показано, что интенсивный контроль АД (целевой уровень систолического АД <120 мм рт. ст.) не приводит к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СД 2 типа по сравнению со стандартным контролем АД (целевой уровень систолического АД <140 мм рт. ст.). Следовательно, столь выраженное снижение АД у этой категории больных не целесообразно.

Есть ли необходимость в регулярном скрининге пациентов с бессимптомным СД 2 типа с целью выявления сердечно-сосудистой патологии, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС)? Исследование L.N. Young и соавт. (2009) показало тенденцию к снижению частоты сердечно-сосудистых событий в группе больных, в которой проводили скрининг ИБС (радионуклидное исследование перфузии миокарда с пробой с аденозином), однако различия между группами не были статистически достоверными (ОР 0,88; $p=0,73$). По-видимому, регулярный скрининг не является целесообразным.

Еще один вопрос, который часто задают клиницисты: какой метод лечения ИБС более эффективен у больных СД 2 типа? В исследовании, проведенном BARI 2D Study Group (2009), 2368 пациентов с СД 2 типа и ИБС рандомизировали на две группы — интенсивной медикаментозной терапии и реваскуляризации (чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование) в комбинации с интенсивной медикаментозной терапией, а также в группы сахароснижающей терапии инсулиновыми сенситайзерами и инсулиновыми секретогогами. Через 5 лет достоверных отличий между группами по частоте сердечно-сосудистых событий и выживаемости не отмечалось.

В завершение лекции профессор Л. Чуприняк сделал такие выводы.

- Стратегия очень интенсивной сахароснижающей терапии (целевой уровень HbA_{1c} <6%) у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе не целесообразна с точки зрения как эффективности, так и безопасности.
- У больных с недавно установленным диагнозом СД 2 типа без сосудистых осложнений интенсивный контроль гликемии (целевой уровень HbA_{1c} 6,5-7%) безопасен и может быть эффективным в отношении снижения сердечно-сосудистого риска.
- Целевой уровень АД у пациентов с СД 2 типа высокого риска должен быть <140/90 мм рт. ст., а у лиц с недавно выявленной артериальной гипертензией без клинически значимого поражения органов-мишеней — <130/80 мм рт. ст.
- Коронарографию целесообразно проводить у больных СД 2 типа с наличием симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, но не применять в качестве скринингового метода у пациентов без соответствующих симптомов.
- В отношении сердечно-сосудистых исходов не имеет большого значения, какие именно сахароснижающие препараты назначать, за исключением только метформина, преимущества которого убедительно показаны в ряде исследований. Главной целью является достижение гликемического контроля, оптимальный уровень которого определяется индивидуально для каждого пациента.