



ФГУ ЭНЦ,  
Москва

# Нужен ли контроль гликемии при сахарном диабете: «за» и «против»

Д. м. н., проф. О.М. СМЕРНОВА

*В изучении патогенеза сахарного диабета (СД) в последние годы достигнуты важные результаты, позволяющие объяснить как прогрессирование самого заболевания и его осложнений, так и ухудшение течения любых сопутствующих патологий. На данный момент накоплен огромный опыт эффективного лечения СД. Как результат, в краткосрочной и долгосрочной перспективе следует ожидать значительного улучшения качества жизни пациентов с этим заболеванием.*

В то же время справедливо утверждение проф. Пьера Лефевра (Pierre Lefèbvre): мы можем лечить сахарный диабет, но не умеем его излечивать. Дело в том, что оптимальное лечение, увы, доступно не большинству больных, а лишь немногим. Причина заключается не только в большом объеме и сложности доказательной базы, но и в трудности оказания самой диабетологической помощи, отсутствии экономически обоснованного подхода к лечению больных диабетом и общепринятых стандартов клинической практики.

В этой связи одним из путей решения проблемы представляется создание соответствующих руководств и методических указаний.

В последние годы был опубликован целый ряд подобных документов, в том числе международных, национальных и локальных, однако большинство из них не учитывают новейшие строгие методические требования к идентификации и анализу получаемых данных.

В мире принята концепция медицины, основанная на доказательствах. В связи с этим Американская диабетическая ассоциация (АДА, 2009) предложила систему оценки качества научных данных, лежащих в основе клинических рекомендаций, – классификацию уровней доказательности (табл. 1).

Рекомендации, обозначенные в таблице 1 как А, В или С, зависят от качества доказательности.

Мнение экспертов (Е) представляет собой отдельную категорию рекомендаций, когда еще нет убедительных доказательств, полученных в результате клинических исследований, когда клинические исследования могут быть невыполнены или имеются противоречивые доказательства.

В сегодняшней клинической практике актуальными и наиболее дискутируемыми мировой медицинской общественностью являются следующие вопросы. Какие целевые значения показателей гликемии являются безопасными и эффективными с точки зрения предотвращения развития сосудистых осложнений? Какие медикаментозные средства или их комбинации наиболее эффективны и безопасны? Насколько велик риск развития онкологической патологии при СД и какую роль могут играть в этих процессах различные антидиабетические препараты?

В 2008 г. были обнародованы результаты 30-летнего наблюдения за больными с СД 2 в рамках исследования UKPDS (UK prospective diabetes study). Результаты исследования показали: хороший контроль гликемии в первые годы заболевания действенен и через многие годы. Установлено, что лица из группы интенсивно-



го контроля имели в итоге и более низкую смертность, и меньшее количество сосудистых осложнений, чем пациенты из группы стандартного контроля.

Важнейшее значение также имели результаты исследования «Многофакторное управление и сердечно-сосудистая заболеваемость у пациентов с СД 2 типа», выполненного в STENO-центре (Копенгаген) и получившего название STENO-2. В рандомизированное, открытое исследование было включено 160 пациентов с микроальбуминурией, с исходным уровнем HbA1c ~ 8,4%. Активное наблюдение (лечение) продолжалось 7,8 лет, затем наблюдение продолжалось еще 5,2 лет (всего 13 лет). Пациенты были разделены на 2 группы – интенсивного и стандартного контроля. Основой интенсивного лечения в 1-й группе был препарат сульфонилмочевины Диабетон МВ. Установлена взаимосвязь интенсивной терапии с низким риском смертности от сердечно-сосудистых причин (относительный риск (ОР) 0,43; 95-процентный доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,94;  $p = 0,04$ ). Установлена взаимосвязь интенсивной терапии с низким риском сердечно-сосудистых эпизодов (ОР 0,41; 95% ДИ 0,25–0,67;  $p < 0,001$ ). В группе интенсивной терапии умерли 24 пациента, а в группе стандартного лечения – 40 (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32–0,89;  $p = 0,02$ ). Только у одного пациента группы интенсивной терапии отмечено прогрессирование нефропатии до хронической почечной недостаточности (ХПН) против 6 пациентов в группе традиционной терапии ( $p = 0,04$ ). Нескольким пациентам потребовалась лазерная фотокоагуляция сетчатки (ЛФК) (ОР 0,45; 95% ДИ 0,21–0,86;  $p < 0,02$ ). Отмечено несколько серьезных побочных эффектов. Главные результаты исследования: обоснование для внедрения многофакторного подхода в лечении СД 2; достижение 50-процентного снижения риска развития макро- и микрососудистых осложнений.

В связи с результатами данных исследований возникли вопро-

| Уровень доказательности | Характеристика уровня доказательности   |
|-------------------------|---|
| А                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Четко обоснованные данные контролируемых рандомизированных исследований, выполненных в соответствии со стандартами, с достаточной статистической силой и поддающихся обобщению, в том числе:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– данные многоцентровых исследований;</li> <li>– данные крупных метаанализов, учитывающих рейтинг качества анализируемых исследований.</li> </ul> </li> <li>■ Веские неэкспериментальные данные (в соответствии с принципом «все или ничего», разработанным Центром медицины, основанной на доказательствах, Оксфорд).</li> <li>■ Подтвержденные данные рандомизированных исследований, выполненных в соответствии со стандартами и с достаточной статистической силой, в том числе:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– данные исследований, проведенных в одном или более медицинских институтах;</li> <li>– данные метаанализов, учитывающих рейтинг качества анализируемых исследований.</li> </ul> </li> </ul> |
| В                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Подтвержденные данные когортных исследований, выполненных в соответствии со стандартами, в том числе:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– данные проспективных когортных исследований или регистров;</li> <li>– данные метаанализов, когортных исследований.</li> </ul> </li> <li>■ Подтвержденные данные исследований «случай – контроль», выполненных в соответствии со стандартами.</li> </ul>   |
| С                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Данные недостаточно контролируемых или неконтролируемых исследований, в том числе:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– данные рандомизированных клинических исследований с наличием одного или более крупных либо трех или более мелких методологических нарушений, оказывающих влияние на убедительность результатов;</li> <li>– данные неэкспериментальных исследований с потенциально высокой степенью необъективности (например, исследования по сравнению с данными анамнеза);</li> <li>– данные исследований серии или отдельных клинических случаев.</li> </ul> </li> <li>■ Противоречивые данные с преобладанием данных, подтверждающих рекомендацию.</li> </ul>  |
| Е                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Данные, основанные на консенсусе экспертов и/или клиническом опыте.</li> </ul>   |

сы, которые требовали конкретных и своевременных ответов. Какие преимущества могут быть получены в результате жесткого контроля (более выраженного снижения) АД у пациентов с СД 2 типа, включая нормотензивных больных? Какие преимущества могут быть получены в результате более интенсивного гликемического контроля ( $HbA1c < 6,5\%$ ) в сравнении со стандартным? Какие преимущества могут быть получены

в результате комбинации первых двух?

В 2008 г. были завершены три крупнейших многоцентровых исследования: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Цель этих работ – определить влияние различных терапевтических стратегий

Таблица 1.  
Уровни доказательности клинических рекомендаций АДА (2009).



на развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с СД 2 типа с большим стажем диабета. Особый интерес представляют результаты исследования ADVANCE, которое по своему дизайну было наиболее продуманным, безопасным и «гуманным».

В исследовании ADVANCE в группе интенсивного гликемического контроля изучали последовательную стратегию, основанную на применении Диабетона МВ.



Выбор Диабетона МВ в качестве основы интенсивной терапии в исследовании ADVANCE был определен уже известными свойствами данного препарата, а именно: 1) оригинальная молекула и инновационная структура, что делает возможным эффективное 24-часовое действие при одно-

кратном приеме во время завтрака; 2) доказанный эффективный и долгосрочный гликемический контроль; 3) отличная переносимость даже в высоких дозах; 4) антиоксидантные свойства, способность улучшать эндотелиальную функцию, что обеспечивает прямую сосудистую защиту; 5) защищает  $\beta$ -клетки от апоптоза, индуцированного гипергликемией, сохраняя пул  $\beta$ -клеток. Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось 5 лет. Структура сахароснижающей терапии в обеих группах к концу наблюдения представлена в таблице 2.

Через 5 лет наблюдения между группами были достигнуты достоверные различия в уровне контроля гликемии: средние значения HbA1c составили 6,5% против 7,3% в группах интенсивного и стандартного лечения соответственно ( $p < 0,001$ ).

Помимо этого, в группе интенсивного контроля гликемии по сравнению с группой стандартного контроля были достигнуты следующие результаты. Отмечалось достоверное снижение:

- основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ( $p = 0,013$ );
- микрососудистых осложнений на 14% ( $p = 0,01$ );
- уровня микроальбуминурии на 9% ( $p = 0,018$ );
- уровня макроальбуминурии на 30% ( $p < 0,001$ );

- развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования на 21% ( $p = 0,006$ ).

В результате сердечно-сосудистая смертность снизилась на 12% ( $p = 0,12$ ).

Выше перечисленные данные исследования ADVANCE конфликтуют с показателями избыточной сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,35;  $p = 0,02$ ) в исследовании ACCORD. Более того, такая высокая частота случаев смертности послужила причиной преждевременного прекращения гипогликемической ветви исследования ACCORD. В нем пациенты в группе интенсивного контроля получали один или несколько стимуляторов секреции инсулина (глимепирид 78,2%, репаглинид 50,2%). Кроме того, недостоверная тенденция к избыточной сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,32; ДИ 0,81–2,14;  $p = 0,26$ ) наблюдалась в исследовании VADT, в котором в качестве препарата из группы ПСМ использовали глимепирид. Отсутствие статистической значимости этого результата, вероятно, может объясняться недостаточной численностью групп пациентов. Таким образом, стратегия интенсивной терапии, основанная на Диабетоне МВ в исследовании ADVANCE, оказалась наиболее перспективной и безопасной.

Полученные результаты, тем не менее, поставили ряд актуальных проблем. Главным является вопрос, какой уровень HbA1c является необходимым и безопасным для предотвращения сосудистых осложнений? Следующий по важности вопрос – какую следует выбирать тактику сахароснижающей терапии?

Таким образом, исходя из вышесказанного, становится понятным, почему необходимо создание четких и понятных рекомендаций по лечению СД 2:

- рекомендации разъясняют имеющиеся доказательства для всех врачей;
- в связи с появлением новых препаратов возможности лечения расширяются;

Таблица 2. Исследование ADVANCE: структура сахароснижающей терапии в группах сравнения к концу наблюдения\*.

| Сахароснижающие препараты          | Группа интенсивного контроля (n = 4828) | Группа стандартного контроля (n = 4741) |
|------------------------------------|---|---|
| Гликлазид МВ (Диабетон МВ)         | 90%                                     | 2%                                      |
| Другие препараты сульфонилмочевины | 2%                                      | 57%                                     |
| Метформин                          | 74%                                     | 67%                                     |
| Глитазоны                          | 17%                                     | 11%                                     |
| Глиниды                            | 1%                                      | 3%                                      |
| Акарбоза                           | 19%                                     | 13%                                     |
| Инсулин                            | 41%                                     | 24%                                     |

\* К концу наблюдения 70% больных получали Диабетон МВ в дозе 120 мг утром перед завтраком. – Прим. авт.



- рекомендации нуждаются в пересмотре по мере появления новых доказательств.

Однако при этом не стоит забывать, что *рекомендации не заменяют клиническое решение при лечении конкретного пациента.*

Согласованный алгоритм оказания медицинской помощи при лечении сахарного диабета 2 типа, созданный группой экспертов Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), был опубликован впервые в августе 2006 г. Этот документ вызвал широкий резонанс и активную критическую дискуссию во всем мире. Учитывая результаты исследований ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS, эксперты ADA совместно с EASD опубликовали новый вариант рекомендаций «Консенсус (Согласованный алгоритм) по ведению гипергликемии при СД 2 (начальная и дополнительная терапия)».

Согласно Консенсусу, эффективным и безопасным следует признать уровень HbA1c < 7%, но при этом необходимо особо подчеркнуть, что целевые значения HbA1c должны быть индивидуализированы.

Сформулированная документом цель лечения:

- у всех больных: уровень HbA1c < 7%;
- у конкретного пациента следует стремиться к снижению уровня HbA1c как можно ближе к норме (< 6%), по возможности избегая значимой гипогликемии;
- указанием к усилению терапии является повышение уровня HbA1c > 7%.

В ряде случаев целесообразно установление менее строгих целевых уровней HbA1c для следующих категорий пациентов:

- пациенты с тяжелой гипогликемией в анамнезе;
- пациенты с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни;
- дети и лица пожилого возраста;
- пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При выборе соответствующего сахароснижающего препарата необходимо учитывать ряд факторов:

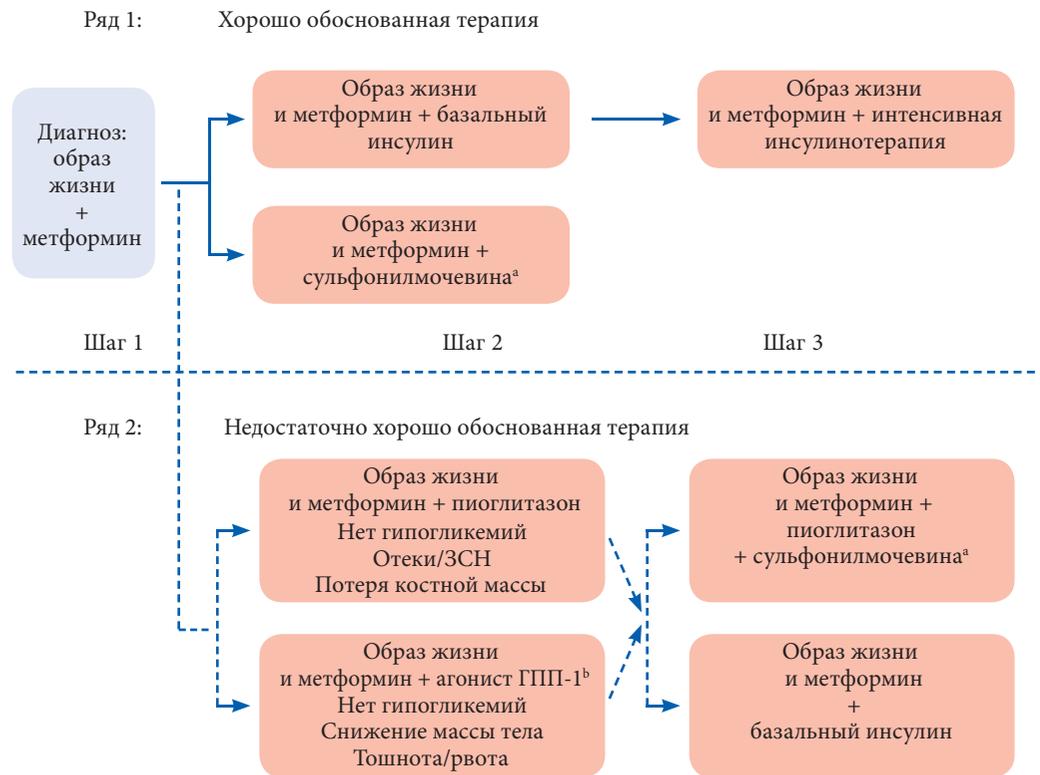
- эффективность в снижении уровня глюкозы крови. При HbA1c ≥ 8,5% рекомендуются классы препаратов с более выраженным и более быстрым гипогликемическим действием; возможно более раннее начало комбинированной терапии;
- экстрагликемические эффекты, которые способны снизить риск развития поздних осложнений: артериальная гипертензия, дислипидемия, индекс массы тела, резистентность к инсулину, способность к секреции инсулина;

- безопасность;
- переносимость;
- простота применения;
- стоимость.

Основополагающими принципами лечения СД 2 в предложенном Согласованном алгоритме ADA/EASD являются следующие:

- раннее медикаментозное вмешательство сразу после установления диагноза;
- активное участие пациента (обучение, самоконтроль глюкозы крови, коррекция лечения);
- сокращение задержек в изменении терапии;
- достижение и поддержание целевых нормальных уровней гликемии;

*Усилить вмешательство в образ жизни на каждом визите и контролировать HbA1c каждые 3 мес до достижения уровня HbA1c < 7% и затем – каждые 6 мес. Терапия меняется, если HbA1c > 7%.*



<sup>a</sup> Производные сульфонилмочевины (не глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид).

<sup>b</sup> Период клинического применения, недостаточный для уверенности в безопасности.

**Рис. 1. Алгоритм по управлению СД 2 типа в соответствии с Согласованным алгоритмом ADA/EASD\*.**

\* Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association of the Study of Diabetes // Diabet. Care. Vol. 31. 2008. № 1. P. 173–175.



- добавление необходимых препаратов;
- быстрый переход на новые режимы лечения во всех ситуациях, когда уровень HbA1c  $\geq 7\%$ .

Согласованный алгоритм предлагает два варианта (ряда) терапии: хорошо обоснованная терапия и недостаточно хорошо обоснованная терапия (рис. 1).

Первый вариант (хорошо обоснованная терапия) предусматривает последовательное использование хорошо известных и доказанных по эффективности препаратов и схем. Это наиболее изученная, эффективная, а также оптимальная по соотношению затрат и эффективности терапевтическая стратегия достижения целевых уровней гликемии.

Вариант 1 включает в себя ступенчатое и своевременное усиление терапии, борьбу с «клинической инертностью». На каждом визите предусматривается усиле-

дые 6 месяцев. Указанием для активного действия является уровень HbA1c  $\geq 7\%$ . Изменение вмешательства должно производиться в этих случаях в настолько быстром темпе, насколько это позволяет режим титрования доз препаратов.

Подводя итог самых первых лечебных мероприятий, выполняемых у больных СД 2 в период манифестации заболевания, необходимо особо подчеркнуть, что выбор врача зависит от предписанной схемы лишь отчасти. Главенствующую роль будут играть степень декомпенсации заболевания и состояние пациента. Нередки случаи, когда в дебюте заболевания мы видим не только резкую декомпенсацию СД, но и обострение сопутствующих заболеваний, таких как мочевые инфекции, туберкулез и др. В этих ситуациях необходимо активно снижать уровень гликемии, а метформин может быть противопоказан. В этой связи в конечном итоге выбор всегда остается за врачом.

Выбор второго препарата – препараты сульфонилмочевины или базальный инсулин – будет зависеть (частично) от уровня HbA1c.

Большинство пациентов с впервые диагностированным диабетом 2 типа обычно хорошо отвечают на лечение препаратом сульфонилмочевины. Производные сульфонилмочевины обладают выраженным гипогликемическим действием из-за влияния на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками (снижение гликемии до 3%), поэтому главными побочными эффектами являются гипогликемия и прибавка массы тела. Поскольку глибенкламид и хлорпропамид ассоциируются с очень высоким риском гипогликемических реакций, их использование не рекомендуется. Важно отметить, что в новой редакции Согласованного алгоритма ADA/EASD отдается предпочтение производным сульфонилмочевины новой генерации (гликлазид и глимепирид), они на равных конкурируют с инсулинотерапией за позицию первого шага в комбинированной терапии.

У пациентов с HbA1c  $> 8,5\%$  предпочтительно назначение базального инсулина.

В том случае если уровень HbA1c  $> 8,5\%$  или имеются какие-либо иные показания, следует безотлагательно назначать инсулинотерапию. Главным побочным эффектом инсулинотерапии несомненно является гипогликемия.

Описанный выше алгоритм лечения СД 2 вызвал достаточно бурную и продолжительную дискуссию. Были высказаны различные мнения по срокам начала комбинированной терапии и ее характера. В этом смысле особый интерес представляют результаты исследования ADVANCE, где были применены разнообразные схемы комбинированной терапии, но было доказано, что комбинации разных препаратов с Диабетоном МВ позволяют достичь целевых значений гликемии практически в любых случаях. Известными свойствами Диабетона МВ являются его селективность по отношению только к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы и интактность в отношении рецепторов сульфонилмочевины в кардиомиоцитах и др. Все это делает данный препарат незаменимым при проведении как моно-, так и комбинированной терапии у больных СД 2.

Таким образом, наиболее целесообразным и достаточным для предотвращения развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета следует признать уровень HbA1c равный 7% с оговоркой о необходимости индивидуализации этого критерия для конкретного больного. Выбор начальной и дальнейшей комбинированной терапии не должен быть ориентирован исключительно на конкретный или единственный алгоритм, поскольку в конечном итоге выбор всегда остается за врачом. Темпы достижения компенсации не должны быть слишком быстрыми, но и не могут быть растянуты на годы. Лечение должно быть эффективным, безопасным и удобным для больного, ибо в противном случае желаемый или ожидаемый результат не будет достигнут никогда.

*Комбинации разных препаратов с Диабетоном МВ позволяют достичь целевых значений гликемии практически в любых случаях. Известными свойствами Диабетона МВ являются его селективность по отношению только к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы и интактность в отношении рецепторов сульфонилмочевины в кардиомиоцитах и др. Все это делает данный препарат незаменимым при проведении как моно-, так и комбинированной терапии у больных СД 2.*

ние мероприятий по изменению образа жизни. Контроль HbA1c проводится каждые 3 месяца, пока его уровень не снизится менее 7% либо не будет как можно более близким к недиабетическому диапазону. Затем этот анализ повторяется как минимум каж-