

ПРОБЛЕМИ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ: УРОКИ «МЕГАТРАЙЛІВ»

Харківський національний медичний університет, Харків

Неінфекційна пандемія цукрового діабету (ЦД) продовжує розповсюджуватися світом. Кількість хворих на земній кулі вже перебільшила 300 мільйонів. Приблизно 9 із 10 випадків захворювання — це найбільш розповсюджена його форма — ЦД 2-го типу.

Стратегію цукрознижувальної терапії ЦД-2 наразі не можна вважати цілком обґрунтованою з точки зору доказової медицини. Десять років тому, на 34-му щорічному Конгресі Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету було представлено результати дослідження UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study [1]. У цьому першому після дискусійного University Group Diabetes Program (UGDP) [2] широкомасштабному тривалому дослідженні з проблем ЦД 2-го типу вперше було продемонстровано, що інтенсифіковане (вірогідно ефективніше) цукрознижувальне лікування дає значуще порівняно з традиційною терапією зниження частоти хронічних ускладнень захворювання. Ці нові дані досить швидко знайшли відображення у рекомендаціях практично всіх наукових і фахових закладів, працюючих у галузі цукрового діабету. Наприклад, Американська діабетична асоціація зазначила, що «результати UKPDS дають підстави стверджувати, що у лікуванні ЦД-2 необхідно докладати всіх можливих зусиль для зниження глікемії настільки близько до нормальних величин, наскільки це можливо» [3].

Натомість не на всі питання було дано відповіді. Так, вплив рівня глікемічного контролю на ризик розвитку мікросудинних ускладнень (МСУ) не викликав сумнівів, а його ефект на перебіг макросудинних зсувів залишався менш зрозумілим. Зниження частоти гострого інфаркту міокарда на 16%, що здавалося немалим, за вірогідністю виявилось лише близьким до порогового значення статистичної значущості ($p=0,052$) [1].

Результати іншого дослідження — Kumamoto Study [4], що поряд із UKPDS вважається найважливішим із перших вірогідних досліджень ЦД-2, також не змогли прояснити цієї невідповідності. У цьому відносно невеликому дослідженні ($n=110$) призначення інтенсифікованої інсулінотерапії японським пацієнтам із ЦД-2 привело до значного зниження частоти розвитку мікросудинних ускладнень. Через 8 років спостереження частота серцево-судинних подій (ССП) у групі інтенсивного лікуван-

ня була приблизно вдвічі нижчою, ніж у контрольній. Натомість абсолютна кількість таких подій була надто малою для статистичного аналізу, і вірогідних висновків про будь-який вплив зробити не вдалося.

Де кілька років потому з'явилися результати дослідження PROactive Study [5]. Було продемонстровано, що додавання піоглітазону до цукрознижувальної терапії пацієнтів із ЦД-2 і високим ризиком ССП дозволило вірогідно знизити рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), тобто поліпшити глікемічний контроль, але дало суперечливі результати щодо зниження ризику ССП. Доведене поліпшення глікемічного контролю не вплинуло на первинні кінцеві точки (сумарний макросудинний ризик — ССП, загальна смертність, необхідність в ангіохірургічних втручаннях), але було відзначено досягнення деяких вторинних кінцевих цілей [5]. Не вдаючись у подробиці, можна сказати, що ключове питання — чи забезпечує поліпшення глікемічного контролю зниження ризику макросудинних ускладнень ЦД — залишається без відповіді.

Дослідження ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [6], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [7] і VADT (Veteran Administration Diabetes Trial) [8], результати яких було опубліковано 2008–2009 роками, вражають масштабами. Усього у цих трьох дослідженнях взяли участь 25 000 пацієнтів із ЦД-2. Найважливішим завданням цих досліджень стало з'ясування зазначеного вище питання. На жаль, значного зменшення ризику ускладнень ЦД-2 досягти не вдалося. Більше того, дослідження ACCORD довелося передчасно зупинити через збільшення кількості ССП у групі пацієнтів, які отримували інтенсифіковане цукрознижувальне лікування [6]. Ще несподіванішими виявилися результати VADT. Серед цілої низки ускладнень, що оцінювалися у цьому дослідженні (ретинопатія, нефропатія, нейропатія), статистично вірогідне зниження ризику прогресування внаслідок суворого глікемічного контролю було виявлено лише для нефропатії [8]. Ці дані, здається, не цілком узгоджуються з вираженим позитивним ефектом жорсткого глікемічного контролю щодо зниження ризику МСУ, що його було відзначено у дослідженні ADVANCE [7]. Натомість, за уважного роз-

глядання можна помітити, що згадане зниження макросудинного ризику в ADVANCE практично цілком обумовлено зменшенням випадків розвитку мікроальбумінурії, що загалом відповідає результатам VADT. У цьому плані результати раннього (UKPDS) і цих, пізніших досліджень залишаються дещо суперечливими.

Чи можемо ми сьогодні дійти чітких висновків на підставі наведених вище даних? Чи ставлять вони під сумнів вирішальне значення суворого глікемічного контролю для запобігання або гальмування прогресування специфічних діабетичних ускладнень? Аби однозначно відповісти на ці питання, необхідно взяти до уваги низку додаткових чинників.

За останнє десятиріччя, після публікації 1998 року результатів UKPDS, лікувальний підхід до ЦД-2 змінився значною мірою. Використання статинів і нових антигіпертензивних лікарських препаратів, частіше застосування аспірину та змінене ставлення до ролі відмови від куріння все більшою мірою стають невід'ємною частиною повсякденної терапевтичної тактики. Це можна легко простежити, аналізуючи результати трьох останніх досліджень. Понад 86% пацієнтів, залучених до ACCORD [6] і VADT [8], отримували статини. Їх частка в ADVANCE [7] була дещо меншою (близько 46%), але необхідно відзначити, що значна кількість хворих у цьому дослідженні мали азійське етнічне походження, що робить пряме порівняння з ACCORD і VADT не зовсім коректним. Аспірин у цих дослідженнях входив до числа супутніх медикаментів у 94%, 76% і 57% пацієнтів відповідно [6–8]. Середній рівень артеріального тиску (АТ) був 130/70 мм рт. ст. в ACCORD і VADT і 130/75 мм рт. ст. в ADVANCE. Частка курців на кінець усіх трьох клінічних досліджень не досягала 10%. Комплексна лікувальна стратегія не лише є ознакою чіткого дотримання вимог дизайну досліджень, але й відображає загальну позитивну тенденцію у терапевтичному підході до ЦД-2.

Нещодавно проведений аналіз US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 [9] виявив, що за останні 5 років частка пацієнтів із ЦД-2, які досягають цільових значень ключових лікувальних показників, зросла. Цільового рівня HbA1c досягли 57% (+21%) хворих, АТ — 48% (+12%), загального холестерину — 54% (+6%). Хоча частка хворих, які досягли цільових значень по всіх трьох найважливіших показниках, була невисокою (13,2%), вона виявилася на 100% більшою, ніж 5 років тому. Отже, картина подій, отримана у ході трьох останніх досліджень і така, що відображає загальні тенденції у повсякденній практиці, узгоджується зі стійкою тенденцією до зниження смертності, пов'язаної із ССП, у популяції пацієнтів із ЦД-2 загалом [10]. Частково цим можна пояснити виявлення у ході цих досліджень рівня смертності, нижчого від передбачуваного. Враховуючи

такий сумарний позитивний внесок декількох чинників на загальний ризик ССП, потенційний абсолютний ізолюваний внесок поліпшення контролю глікемії сьогодні продемонструвати складніше, ніж 10 років тому. Можливо, для вирішення подібного завдання знадобляться ще більша кількість учасників і значно триваліший термін спостереження.

Багаточинниковий вплив може мати значення і для вірної оцінки впливу якості глікемічного контролю на ризик розвитку мікросудинних ускладнень. Таке припущення стає наочнішим, якщо на деякий час відволіктися на результати досліджень серед пацієнтів із ЦД-1, для якого гіперглікемія є найважливішою доведеною патогенетичною ланкою появи як макро-, так і мікросудинних ускладнень [11]. Дані, засновані на аналізі італійської групи хворих, включених у дослідження EURODIAB, дають можливість оцінити чинники, що впливають на появу та розповсюдженість мікросудинних ускладнень (ретинопатії та нефропатії). Виявилось, що не лише контроль глікемії та тривалість захворювання, але й дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та чутливість до інсуліну є незалежними чинниками ризику розвитку мікросудинних ускладнень. На роль цих чинників звертається увага і у низці інших досліджень [12, 13].

Значний поєднаний вплив рівня HbA1c та АТ на ризик розвитку макро- і мікросудинних ускладнень, а також загальної смертності, було виявлено у дослідженні UKPDS [14]. Результати лікування є ще більш показовими. Багаточинниковий вплив дозволив знизити ризик смертності від ССП на 53%, ризик нефропатії зменшився на 61%, ретинопатії — на 58% і нейропатії — на 63% [15].

Отже, порівняння результатів найновіших досліджень з попередніми даними та епідеміологічними показниками вказує на доцільність не стільки нової дискусії про відносну роль кожного з чинників ризику, скільки цілеспрямованого комплексного лікувального впливу на кожен із цих чинників.

Останнім часом активно обговорюється можливість неоднакового впливу на потенційний ризик ССП різних лікарських препаратів незалежно від їх цукрознижувального ефекту. Втім переконливих доказів цього припущення наразі немає. Зокрема, дослідження UGDP [2] було припинено у зв'язку з очевидним ростом рівня смертності у групі лікування похідними сульфанілсечовини, але результатам забракло переконливості через складності у статистичному аналізі [16]. У дослідженні UKPDS [1] жодного негативного впливу лікування похідними сульфанілсечовини відзначено не було, натомість серцево-судинні характеристики після застосування метформіну були ліпшими [17], ця перевага втрачалася у випадку комбінованої терапії [1]. Ці результати узгоджуються з даними великих ретроспективних досліджень.

За результатами Evans et al. [18], незважаючи на однаковий глікемічний контроль (HbA1c близько 8%), рівень смертності на тлі метформіну був нижчим, ніж на тлі похідних сульфанілсечовини, і проміжним на тлі комбінованого лікування. Серед хворих похилого віку у Cardio-vascular Health Study [19] більшу частоту смертей було відзначено для тих, хто отримував інсулінотерапію, порівняно з тими, хто отримував таблетовані цукрознижувальні препарати, попри відсутність різниці у глікемії натще (близько 10 ммоль/л) між підгрупами. У дослідженні Euro Heart Survey у хворих із ЦД та ішемічною хворобою серця інсулінотерапія асоціювалась із серйознішим прогнозом порівняно із застосуванням таблетованих цукрознижувальних препаратів [20]. Цікаво, що інсулінотерапія на момент початку дослідження VADT виявилася незалежним прогностичним маркером ССП [8]. Чи відображають наведені асоціації дійсний медикamentозно обумовлений ризик, чи, скоріше, різну тяжкість захворювання, залишається предметом дискусії. Проте принципово важливим є припущення, що різний ризик гіпоглікемії, пов'язаний із тим або іншим цукрознижувальним засобом, може бути причиною різного ступеня медикamentозно обумовленого ризику ССП.

На початок дослідження VADT [21] близько половини хворих отримували інсулінотерапію, а 70% — метформін. Значно менша їх кількість (<15%) приймали розиглітазон, а кількість пацієнтів, які отримували похідні сульфанілсечовини, була вкрай малою (<3%). Після рандомізації частка хворих на інсулінотерапії зросла як у групі інтенсифікованого лікування, так і в контрольній, досягнувши на кінець четвертого року дослідження 85% і 75% відповідно. В обох групах значно збільшилася кількість пацієнтів, які лікувалися глімепіридом (57% і 42%) або розиглітазоном (56% і 66% відповідно). Цікаво, що кількість осіб, які отримували метформін, у групі інтенсифікованого лікування практично не змінилась, а у контрольній — дещо знизилась. Інтенсифікація цукрознижувальної терапії супроводжувалася ростом числа гіпоглікемій на 117% [8]. Подібна картина простежується і за результатами ACCORD, де також відзначено зростання частоти тяжких гіпоглікемій, обумовлене інтенсифікацією терапії [6]. Як в ACCORD [22], так і у VADT [8] продемонстровано виражену залежність між частотою тяжких гіпоглікемій і ССП, хоча чітко визначити наявність причинно-наслідкового зв'язку не вдалося.

Слід зауважити, що абсолютна частота зареєстрованих тяжких гіпоглікемій у згаданих дослідженнях була значно нижчою, ніж в аналогічних трайлах, проведених для ЦД-1 [1, 6–8, 11]. Це наводить на думку, що гіпоглікемія у хворих похилого віку з ЦД-2, надто у тих, хто вже переніс ССП, несе серйознішу загрозу та вимагає більшої уваги. Теоретично гіпоглікемія може призводити до

(1) активації адренергічної відповіді [23], (2) порушення стабільності метаболізму міокарда [24], (3) подовження QT і порушення частоти скорочень і/або серцевого ритму [25], а також до (4) збільшення варіативності глікемії з наступною значущою активацією оксидативного стресу [26]. Варто згадати ще про один потенційний індикатор ураженості пацієнта похилого віку із ЦД-2 — наявність вегетативної (автономної) нейропатії. На початок VADT [8] 43% хворих мали ознаки діабетичної нейропатії. Хоча уточнення варіанту ураження нервової системи не виконували, такий високий показник розповсюдженості, очевидно, дозволяє припустити відносно часте ураження її вегетативного відділу. Вегетативна нейропатія є важливим незалежним предиктором ССП [27]. Отже, висока розповсюдженість хронічних ускладнень ЦД серед пацієнтів, які брали участь у великих дослідженнях (можна зазначити, що лише серед учасників VADT, окрім високої розповсюдженості нейропатії, у 62% випадків також відзначено ретинопатію, у 40% — вже мали місце ССП), без сумніву, свідчить про їх належність до групи дуже високого ризику.

Із високою розповсюдженістю хронічних діабетичних ускладнень узгоджуються дані про поганий глікемічний контроль у хворих даної категорії. На початок VADT середній рівень HbA1c складав 9,2%, що не дивно для пацієнтів із середньою тривалістю хвороби 11,4 року. Наскільки характеристики попереднього періоду хвороби (перебіг, ступінь компенсації) можуть впливати на результати будь-якого втручання? Немає сумніву, що процес, який розпочався 11–12 років тому, та ступінь його компенсації на початок втручання не могли не відобразитися на сукупному результаті інтенсивного лікування (досягнення глікемії, близької до нормальної) у подальшому. Для описання даного феномену нещодавно з'явилися навіть спеціальні терміни: «погана глікемічна спадщина», «метаболічна пам'ять». Аби проілюструвати «метаболічну пам'ять», досить проаналізувати результати DCCT та Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study [28, 29]. По завершенні DCCT хворим, які отримували традиційну терапію, запропонували перейти на інтенсифіковану, а контроль глікемії у групі інтенсивного лікування став дещо ліберальнішим. Три роки потому різниця у рівні HbA1c між першими (9%) і другими (7%) практично зникла (близько 8%). Незважаючи на це, різниця у ризику мікросудинних ускладнень цілком збереглася [29]. Але ще більш вражаючим виявилось порівнянне зниження ризику ССП за 17-річний період подальшого спостереження (–42%, $p=0,02$ для будь-якої ССП; –57%, $p=0,02$ для нефатального гострого інфаркту міокарда, інсульту або смерті від ІХС) [30]. За даними 10-річного спостереження після завершення UKPDS, серед пацієнтів, яких на початку

дослідження було рандомізовано до групи інтенсифікованого лікування, не лише спостерігалось значне зниження частоти розвитку мікросудинних ускладнень і всіх кінцевих подій, пов'язаних із ЦД, але й помітно зменшувався ризик гострого інфаркту міокарда (–15%, $p=0,0014$) та смерті з будь-якої причини (–13%, $p=0,007$). Цікаво, що явище подібної «гіпертонічної пам'яті» у пацієнтів із жорстким контролем АТ простежити за результатами UKPDS не вдалося [31].

Наведені дані підтверджують, що чим триваліший анамнез ЦД, тим менший позитивний вплив на ризик виникнення та/або прогресування як мікро-, так і макро-судинних ускладнень може справляти інтенсифікація цукрознижувальної терапії. І, навпаки, за ЦД як 1-го [28, 29], так і 2-го типу [30] ранній жорсткий контроль глікемії забезпечує захист від розвитку хронічних ускладнень. Дані на підтримку такого висновку є також у результатах ACCORD [6]. Попри загальне підвищення рівня смертності серед хворих на тлі інтенсифікованого лікування, відзначено значуще зниження ризику первинних серцево-судинних кінцевих подій серед пацієнтів без попередніх ССП ($p=0,04$) і серед тих хворих на ЦД, у яких початковий рівень компенсації був найліпшим — $HbA1c < 8\%$ ($p=0,03$). Більше того, група дослідників VADT повідомляє, що частота ССП у хворих на ЦД-2 перебуває у чіткій прямій залежності від терміну захворювання [32].

Хоча результати UKPDS post-trial були обнадійливими, нещодавні публікації результатів VADT [8], ACCORD [6] і ADVANCE [7] посіяли відчуття невпевненості у необхідності жорсткого глікемічного контролю не лише через суперечливі дані про ССП, але й через непереконливість поліпшення на рівні МСУ. Натомість було б цікаво подивитися на отримані дані, відмовившись від звичного поділу хронічних ускладнень на макро- та мікросудинні. Сьогодні є переконливі докази, що ретинопатія є чинником ризику серцево-судинної смертності за ЦД-2 [33]. Серед результатів VADT є повідомлення про зв'язок ступеня кальцинозу коронарних артерій і наявності проліферативної діабетичної ретинопатії [34]. Цей зв'язок залишався статистично вірогідним навіть після врахування численних серцево-судинних чинників ризику. Пацієнти з проліферативною діабетичною ретинопатією мали 6-кратний ризик високого показника кальцинозу коронарних артерій (>400). Подібне поєднання макро- та мікросудинних ускладнень не дивно з огляду на загальні патофізіологічні механізми, такі як запалення, гіперкоагуляція, ендотеліальна дисфункція [35]. Крім того, гіперглікемія та пов'язані з нею метаболічні розлади можуть викликати появу та розвиток діабетичних ускладнень за загальним патогенетичним механізмом, опосередкованим оксидативним стресом

[36]. Отже, тривалий перебіг ЦД із поєднаним ураженням макро- та мікросудин може нівелювати потенційний позитивний вплив 6-річного поліпшення глікемічного контролю.

Говорячи про оксидативний стрес, не можна не згадати про варіативність глікемії. Схильність до гіпоглікемій, надто тяжких, може призводити до значних коливань глюкози у крові, сприяти накопиченню недоокислених продуктів обміну, що запускають механізми розвитку хронічних ускладнень. Варіативність глікемії наразі вивчено недостатньо. Важко простежити однозначний прямий зв'язок між нею та ризиком, асоційованим із ЦД.

Є переконливі докази чіткої лінійної залежності між середньою глікемією впродовж 3 місяців і рівнем $HbA1c$, визначеним наприкінці цього періоду. Чи забезпечує рівень $HbA1c$ цілковиту уяву про глікемічний контроль? Оцінюючи вміст $HbA1c$, ми можемо випустити з думки нестабільність рівня глюкози у крові, нічні гіпоглікемії, прандіальні гіперглікемії. У хворих з однаковим показником $HbA1c$ амплітуда коливань глюкози у крові може відрізнятися значно. Ми провели невелике дослідження, завданням якого було з'ясувати, чи відрізняється взагалі, і якщо відрізняється, то якою мірою варіативність глікемії в умовах застосування різних режимів інсулінотерапії у пацієнтів із ЦД-2. Обстежено 61 хворого на ЦД-2. Першу групу склали 18 пацієнтів, які отримували інсулін гларгін один раз на добу, другу — 20 хворих, які отримували інсулін аспарт 30 двічі на добу, третю — 23 особи, які лікувались інсуліном НПХ двічі на добу у поєднанні з метформіном у добовій дозі від 2000 мг до 3000 мг. Групи не відрізнялися за статевим і віковим складом, тривалістю ЦД, ІМТ і рівнем $HbA1c$, що у середньому складав 7,5% і менше. Варіативність глікемії оцінювали за допомогою її моніторингу з використанням CGMS Gold «Medtronic». Результати наведено у таблиці.

Верхню границю глікемії встановлювали на рівні 9,0 ммоль/л, нижню — на рівні 4,0 ммоль/л. Епізоди клінічно значущої гіпоглікемії реєстрували у випадках наявності клінічних ознак у поєднанні зі зниженням вмісту глюкози порівняно з нормою, або за асимптоматичного зниження глікемії до 2,5 ммоль/л. Середня тривалість моніторингу склала близько 72 годин, кількість вимірів не різнилася статистично між групами. У процесі моніторингу середня глікемія склала 8,5 ммоль/л, 8,6 ммоль/л і 8,6 ммоль/л; мінімально-максимальне відхилення глікемії — 2,7–11,5 ммоль/л, 3,1–10,6 ммоль/л і 2,2–14,6 ммоль/л у 1-й, 2-й і 3-й групах відповідно. Гіпоглікемії були рідкісними, тяжких не відзначено. Попри наявну різницю між групами у тривалості гіпоглікемії, вони не відрізнялися за кількістю зареєстрованих клінічно значущих епізодів. Отже, можна стверджувати, що варіативність глікемії за

Результати визначення HbA1c і моніторингу глюкози у хворих на ЦД-2

Показник	Група			p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
HbA1c (%)	7,21±0,25	7,19±0,24	7,23±0,24	>0,5	>0,5	>0,5
Кількість вимірів	870,56±11,59	868,60±15,31	872,26±13,76	>0,5	>0,5	>0,4
Тривалість гіперглікемії (вище границі) (%)	11,28±4,44	8,50±3,36	14,35±3,77	0,0493	0,0311	0,0002
Тривалість гіпоглікемії (нижче границі) (%)	20,22±6,45	15,95±5,34	25,00±7,90	0,0312	0,0473	0,0009
Тривалість еуглікемії (у межах границі) (%)	68,50±5,86	75,55±5,29	60,65±9,92	0,0163	0,0194	0,0009

цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів із однаковим рівнем HbA1c може бути різною. Мінімальні коливання відзначено для інсуліну аспарт, найбільшими вони були на тлі інсуліну НПХ у поєднанні з метформіном. Визначення варіативності глікемії разом із HbA1c дає вірогіднішу інформацію для профілактики хронічних ускладнень. Питання, наскільки варіативність глікемії є клінічно важливою, залишається нез'ясованим і вимагає подальшого вивчення. Але можна однозначно стверджувати, що навіть за відсутності клінічно значущих гіпоглікемії варіативність глікемії (а отже, і ризик розвитку ускладнень) може бути різною.

На прес-конференції після презентації результатів VADT на 68-й науковій сесії Американської діабетичної асоціації William C. Duckworth, головний дослідник VADT, зазначив: «Якщо говорити про популяцію хворих на ЦД, обтяжений численними серцево-судинними чинниками ризику та тривалим незадовільним глікемічним контролем, марно очікувати жодних зисків від короткочасного поліпшення такого контролю, бо це все одно, що очікувати дива» [37].

Значна кількість хворих на ЦД навіть у розвинутих країнах мають поганий глікемічний контроль [9]. Рівень HbA1c у них, безумовно, необхідно знижувати, проте ми маємо бути дуже обережними у виборі його цільових значень і способу зниження. Індивідуальний підхід є надто важливим для пацієнтів, які вже мають макро- та мікросудинні ускладнення. Очевидно, слід окремо відзначити значення добору лікувальної тактики для хворих на ЦД-2, за якого сама хвороба та її ускладнення нерідко виявляються одночасно. Через очевидний зв'язок тяжкої гіпоглікемії з ризиком ССП зменшення частоти її епізодів є критично важливим завданням. Для добору оптимальної терапії необхідно щоразу оцінювати співвідношення користі та ризику будь-якого цукрознижувального препарату. Зниження рівня HbA1c слід проводити наполегливо, але поступово. Як у VADT [8], так і в ACCORD [6], зниження вмісту HbA1c відбувалося досить швидко, і це призвело до потягання наявних діабетичних ускладнень [38, 39]. Цікаво відзначити, що в ADVANCE [7] зменшення HbA1c було досягнуто зі

значно меншою швидкістю. Поки немає підстав стверджувати, що швидке поліпшення глікемічного контролю дає реальне поліпшення прогнозу, але напевно агресивний підхід поєднується з більшим ризиком гіпоглікемії. В усіх хворих на ЦД-2 слід застосовувати статини та антигіпертензивні препарати незалежно від наявності або відсутності попередніх ССП. Натомість найбільший зиск можна отримати від комплексного лікування ЦД-2 на ранніх стадіях, із моменту встановлення діагнозу [40], якщо не раніше. «Метаболічна пам'ять» у таких пацієнтів коротша, отже, її легко модифікувати. Тобто, еуглікемія як мета терапії є не лише бажаною, але й необхідною. Зі збільшенням «поганої глікемічної спадщини» у кожного окремого пацієнта ключовим питанням планованого лікування має бути мінімізація ризику гіпоглікемії. Натомість в усіх випадках слід проявляти необхідну наполегливість [41], включаючи введення до терапевтичного комплексу заходів проти усіх чинників ризику ССП.

ЛІТЕРАТУРА

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — V.352. — P. 837–853.
2. University Group Diabetes Program (UGDP). A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes // *Diabetes*. — 1970. — V. 19, Suppl. 2. — P. 747–830.
3. Genuth S., Eastman R., Kahn R., American Diabetes Association et al. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. S28–S32.
4. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-years study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — V. 28. — P. 103–117.
5. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2005. — V. 366. — P. 1279–1289.

6. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 358. — P. 2545–2559.
7. *The ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 358 — P. 2560–2572.
8. *Duckworth W.C., Abrarira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 360. — P. 129–139.
9. *Ong K.L., Cheung B.M., Wong L.Y., Wat N.M., Tan K.C., Lam K.S.* Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 // *Ann. Epidemiol.* — 2008. — V. 18. — P. 222–229.
10. *Dale A.C., Vatten L.J., Nilsen T.I., Midthjell K., Wiseth R.* Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study // *BMJ.* — 2008. — V. 337. — P. 99–102.
11. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. V. 329. — P. 977–986.
12. *Klein R., Knudston M.D., Lee K.E., Gangnon R., Klein B.E.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes // *Ophthalmology.* — 2008. — V. 115. — P. 1859–1868.
13. *Girach A., Manner D., Porta M.* Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — V. 60. — P. 1471–1483.
14. *Stratton I.M., Cull C.A., Adler A.I., Matthews D.R., Neil H.A., Holman R.R.* Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75) // *Diabetologia.* — 2006. — V. 49. — P. 1761–1769.
15. *Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 383–393.
16. *Kilo C., Miller J.P., Williamson J.R.* The Achilles heel of the University Group Diabetes Program // *JAMA.* — 1980. — V. 243. — P. 450–457.
17. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* — 1998. — V. 352. — P. 854–865.
18. *Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A.D.* Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin // *Diabetologia.* — 2006. — V. 49. — P. 930–936.
19. *Kronmal R.A., Barzilay J.I., Smith N.L. et al.* Mortality in pharmalogically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989–2001 // *PLoS. Med.* — 2006. V. 3. — P. e400.
20. *Anselmino M., Ohrvik J., Malmberg K., Standl E., Ryden L., Euro Heart Survey Investigators.* Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart // *Eur. Heart. J.* — 2008. — V. 29. — P. 177–184.
21. *Abraria C., Duckworth W.C., Moritz T. et al.* Glycaemic separation and risk factor control in the Veteran Affairs Diabetes Trial: an interim report // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — V. 11. — P. 150–156.
22. *Byington R.P. for the ACCORD Study Group (2008)* Relationship between post-randomization hypoglycaemia and ACCORD mortality outcomes. Available from http://webcasts.prous.com/netadmin/webcast_veiwer/Preview.aspx?type=0&lid=3753, assessed 20 March 2009.
23. *Hilsted J.* Cardiovascular changes during hypoglycaemia // *Clin. Physiol.* — 1993. — V. 13. — P. 1–10.
24. *Avogaro A., Vigili de Kreutzenberg S., Negut C., Tiengo A., Scognamiglio R.* Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — V. 93. — P. 13A–16A.
25. *Landstedt-Hallin L., Englund A., Adamson U., Lins P.E.* Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Intern. Med.* — 1999. — V. 246. — P. 299–307.
26. *Monnier L., Mas E., Ginet C. et al.* Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes // *JAMA.* — 2006. — V. 295. — P. 1681–1687.
27. *Vinik A.I., Ziegler D.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation.* — 2007. — V. 115. — P. 387–397.
28. *White N.H., Sun W., Cleary P.A., Danis R.P. et al.* Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — V. 126. — P. 1707–1715.
29. *Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y.* Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353. — P. 2643–2653.
30. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359. — P. 1577–1589.
31. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R.* Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359. — P. 1565–1576.
32. *Duckworth W.* (2008) VADT: results. Available from http://webcasts.prous.com/netadmin/webcast_veiwer/Preview.aspx?type=0&lid=3853, assessed 20 March 2009.
33. *Juutilainen A., Lehto S., Rennemaa T., Pyorala K., Laakso M.* Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women // *Diabetes Care.* — 2007. — V. 30. — P. 292–299.
34. *Reaven P.D., Emanuele N., Moritz T., Veterans Affairs Diabetes Trial et al.* Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) // *Diabetes Care.* — 2008. — V. 31. — P. 952–957.
35. *Moreno P.R., Fuster V.* New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — V. 44. — P. 2293–2300.
36. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes.* — 2005. — V. 54. — P. 1615–1625.
37. <http://www.diabetes.org/for-media/pr-intense-blood->

- glucose-control-yields-no-significant-effect-on-cvd-reduction.jsp, assessed on 2 September 2006.
38. The DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — V. 116. — P. 874–886.
 39. Lauritzen T., Frost-Larsen K., Larsen H.W., Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics // *Lancet.* — 1983. — V. 1. — P. 200–204.
 40. Del Prato S., Felton A.M., Munro N., Nesto R., Zimmet P., Zinman N. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal // *Int. J. Clin. Pract.* — 2005. — V. 59. — P. 1345–1355.
 41. Lebovitz H.E., Austin M.M., Blonde L., ACE/AACE Diabetes Recommendations Implementation Writing Committee et al. ACE/AACE consensus conference on the implementation of outpatient management of diabetes mellitus: consensus conference recommendations // *Endocr. Pract.* — 2006. — V. 12, Suppl 1. — P. 6–12.

РЕЗЮМЕ

Проблемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа: уроки «мегатрайлов»

И.И. Смирнов

В обзоре приведены и проанализированы результаты наиболее масштабных и длительных клинических исследова-

ний, посвященных роли жесткого гликемического контроля в возникновении и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Делается вывод, что эугликемия как цель терапии не только желательна, но и необходима. Однако для каждого отдельного пациента ключевым вопросом планируемой терапии должна быть минимизация риска гипогликемии. Тем не менее, во всех случаях подбора терапевтического комплекса необходимо учитывать все факторы риска сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, гликемический контроль, гипогликемия, сердечно-сосудистый риск.

SUMMARY

Problems of sugar-reduced therapy in type 2 diabetes mellitus: «megatrial» lessons

I. Smirnov

Results of randomized multicentral and long-term clinical trials devoted to the role of rigorous glycemic control in occurrence and progression of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus are analyzed. Euglycemia as therapeutic goal is not only desirable but also necessary. However minimization of hypoglycemic risk must be key aspect of planning treatment for every particular patient. All risk factors of cardiovascular events should be taken into consideration during implementation of therapeutic complex.

Key words: diabetes mellitus, treatment, glycemic control, hypoglycemia, cardiovascular risk.

Дата надходження до редакції 20.12.2009 р.