

# **УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА КАК ЗНАЧИМЫЙ МАРКЕР ПОЛНОЦЕННОГО ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И ПРЕДИКТОР ПОЗДНИХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**

---

*А.С. Аметов, Е.В. Иванова*

Диабет — загадочная болезнь.  
*Артемиус, 100 лет до н. э.*

Сегодня, казалось бы, диабетология шагнула далеко вперед со времени обнаружения островков Лангерганса и создания первых сахароснижающих препаратов. Сегодня мы многое знаем о патогенезе заболевания, умеем объяснить механизм прогрессирования как самого диабета, так и его осложнений, говорим о развитии новых направлений лечебных стратегий, таргетной терапии, микротрансплантации островковых клеток и поджелудочной железы в целом.

Но и сегодня СД, без преувеличения, продолжает играть одну из самых драматических ролей в истории мировой медицины. Самая ранняя из всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность (третье место после сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований) сделали СД одним из первых приоритетов, закрепленных Сент-Винсентской декларацией, национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира. Острые и хронические осложнения среди пациентов с СД 2-го типа часты в виде слепоты, инсульта и уменьшения ожидаемой продолжительности жизни на 30%!

Эпидемия СД 2-го типа во второй половине XX в. — начале XXI в. и признание того, что достижение целевых показателей гликемии может значительно снизить заболеваемость, выдвинули эффективное лечение гипергликемии на первый план. За прошедшие 20 лет изменились цели лечения диабета. Много лет назад целью лечения было устранение симптомов гипергликемии, таких как полиурия, жажда, слабость. Сегодня цели лечения направлены на предотвращение, отсрочку, замедление

или прекращение развития поздних осложнений, которые являются основной бедой диабета.

Уровень гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) признан «золотым стандартом» в оценке гликемического статуса пациентов с диабетом. Многочисленные проспективные и эпидемиологические исследования указывали на улучшение гликемического контроля, оцененного по уровню  $\text{HbA}_{1c}$ , где  $\text{HbA}_{1c}$  — первичная конечная точка. Центральная роль количественного определения  $\text{HbA}_{1c}$  преимущественно обусловлена его значением в ответах исследований основных исходов (DCCT и UKPDS). Они предоставили клиницистам основной метод определения риска развития осложнений в зависимости от контроля глюкозы в крови конкретного человека и указали на необходимость определения  $\text{HbA}_{1c}$  в случае доступности (в том числе финансовой) такого исследования. Гликированный гемоглобин доказал свою достоверность, продемонстрировав корреляцию со средними значениями гликемии, — он отражает среднюю концентрацию глюкозы крови за предшествующие 2–3 мес. Исследования, выполняемые в лабораториях и по месту лечения, являются точными и правильными, если их соответствующим образом контролируют и адаптируют к международным стандартам. Однако имеется ряд вопросов в отношении опубликованных результатов, в том числе проблем, связанных с самим гемоглобином (структурные и обменные нарушения) и с использованием абсолютного стандарта количественного анализа. В связи с этим рекомендуется использовать, по возможности, количественный анализ на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения фракций гемоглобина [1]. Полагают, что случайное определение уровня глюкозы в плазме крови в клинических условиях не играет особой роли для качественного лечения больных СД. Если нет возможности определить  $\text{HbA}_{1c}$ , часто рекомендуют в качестве замены определять уровни глюкозы в установленное время. В последние годы стал доступен непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови, но доказательная база в отношении его применения, особенно у людей с СД 2-го типа, пока недостаточна.

Человечество долго не принимало идею «близконормальных» показателей гликемии, довольствуясь устранением симптомов, таких как полиурия, жажда и слабость. Сегодня цели лечения направлены на предотвращение, отсрочку, замедление или прекращение развития поздних осложнений, которые являются основной бедой диабета. Поддержание уровня гликемии настолько близко к «недиабетическому», насколько это, возможно, продемонстрировало преимущества в отношении развития диабетических осложнений, особенно у пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни.

Необходимо также указать, что уже сейчас в мире насчитывается 370 млн больных диабетом, а к 2025 г. прогнозируется увеличение численности больных до 500 млн, о чем необходимо помнить в свете эффективного и экономичного управления диабетом и доступности такого лечения. Поэтому в настоящее время актуальными остаются вопросы о том, до каких значений следует снижать уровень гликемии, чтобы уменьшить риск развития осложнений СД, в том числе и макрососудистых, насколько интенсивно следует снижать содержание глюкозы в крови, все ли сахароснижающие препараты одинаково эффективны и безопасны в этом плане.

В настоящее время все диабетические ассоциации используют понятие целевых значений гликированного гемоглобина. Так, целевое значение  $HbA_{1c}$ , рекомендуемое в Согласованном алгоритме Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (2012 г.) на основании практичности и снижения развития осложнений, «в общей популяции <7%», с оговоркой «для конкретных пациентов  $HbA_{1c}$  следует насколько возможно приблизить к нормальному (<6%) без значимых гипогликемий».

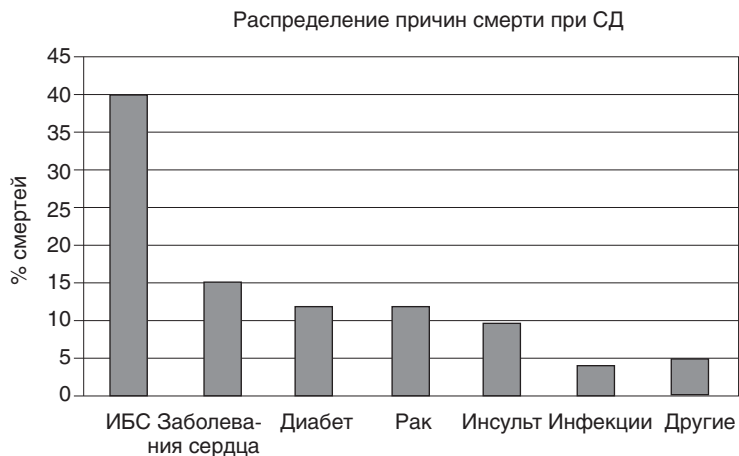
Почему мы говорим сегодня о необходимости достижения «около-нормогликемии»? Эпидемиологические данные указывают на наличие связи между уровнем  $HbA_{1c}$  и развитием сердечно-сосудистых заболеваний даже в пределах нормального диапазона значений  $HbA_{1c}$ . Это позволяет предположить, что желательно достижение нормальных или даже нижних значений нормы, если это возможно при разумной затрате усилий и средств. Однако такие значения практически никогда не достигаются в клинических исследованиях лекарственных препаратов. По данным UKPDS, риск поражения артерий у больных СД снижается при уровне  $HbA_{1c}$  5,5% (по сравнению с нормальным уровнем <6,1%); это самый низкий уровень  $HbA_{1c}$ , который был достигнут в течение определенного времени у значительной группы пациентов в данном исследовании. В исследовании UKPDS применение средств, снижающих концентрации глюкозы в крови, характеризовалось высокой экономической эффективностью, поэтому уровень  $HbA_{1c}$  6,5% был рекомендован в качестве целевого уровня.

В последнее время вопрос клинической значимости интенсивного контроля гликемии и необходимости достижения целевого  $HbA_{1c}$  6,5% для каждого с СД горячо дискутируется.

В основе этой клинической проблемы лежит патофизиологический вопрос роли гипергликемии в развитии и прогрессировании атеросклероза. Актуальность темы связана с тем, что при СД 2-го типа:

- удваивается смертность от всех причин (рис. 1.1);

- смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза превышает таковую у лиц без СД;
- более половины причин смерти составляют сердечно-сосудистые заболевания;
- клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний имеют место уже на момент постановки диагноза;
- пациенты с СД имеют худший прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, чем лица без СД.



**Рис. 1.1.** Причины смерти при сахарном диабете

Строгий гликемический контроль — необходимое условие снижения риска развития осложнений диабета. К ключевым исследованиям, посвященным этой теме, можно отнести UKPDS, STENO-2, ACCORD и ADVANCE.

Следует еще раз подчеркнуть, что при СД 2-го типа на момент диагностики у 50% пациентов микро- или макрососудистые осложнения уже имеются. Исследование UKPDS доказало, что интенсивный гликемический контроль у больных СД 2-го типа дает основания рассчитывать на снижение преимущественно микрососудистых осложнений [2]. Разница  $HbA_{1c}$  в 0,9% между группами стандартной и интенсивной терапии показала снижение частоты ретино- и нефропатий на 25%. А снижение риска макрососудистых осложнений, а именно инфаркта миокарда (ИМ), имело пограничное значение достоверности. Для большинства же людей с СД 2-го типа основное — установить целевые уровни именно для устранения риска поражения артерий.

Только при эпидемиологической оценке результатов UKPDS стало очевидно, что независимо от терапии имелась стойкая взаимосвязь между гликемическим контролем и развитием осложнений, как макро-, так и микрососудистых. Результаты оценки показали, что 1% снижения  $HbA_{1c}$  ассоциирован с уменьшением риска ИМ на 14%, атеросклероза периферических сосудов на 43% и инсульта на 12%.

Но, несмотря на выявленную эпидемиологическую взаимосвязь между гликемией и риском сердечно-сосудистых заболеваний, это еще не означает, что улучшение контроля гликемии снизит заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Для проверки этой гипотезы сохраняется необходимость хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

Доказано, что одновременное активное воздействие на показатели артериального давления, липидного обмена, свертывающей системы крови позволяет значительно снизить риск смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у больных СД, причем чем раньше начата такая агрессивная терапия, тем более выраженный эффект она оказывает.

Еще одно доказательство этого краеугольного положения современной клинической диабетологии о многофакторном управлении было представлено в 2007 г. после опубликования результатов дополнительного 5-летнего наблюдения над лицами, принимавшими участие в скандинавском исследовании Steno-2. Ранее было показано, что активная сахароснижающая терапия [в основе — назначение гликлазида (диабетона МВ<sup>®</sup>) в монотерапии или в комбинации с сахароснижающими средствами из других групп], антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, назначение ацетилсалициловой кислоты (аспирина<sup>®</sup>) в течение 8-летнего периода лечения приводили к снижению риска развития сосудистых и неврологических осложнений СД более чем на 50%. Вместе с тем после окончания этого периода исследования всем пациентам была назначена комплексная терапия, столь успешно зарекомендовавшая себя в группе интенсивно леченых пациентов. Однако, несмотря на то что последние 5 лет все пациенты получали одинаково активную терапию, через 13 лет после начала этого исследования в группе больных СД, получавших интенсивную терапию изначально, сохранялось снижение показателей общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности — на 13% по сравнению с соответствующими показателями в группе лиц, у которых интенсивная терапия была начата не сразу. Иначе говоря, при СД имеется определенная метаболическая память, поэтому так важно назначать адекватную терапию пациентам с диабетом уже в начале лечения.

Следует еще раз отметить, что в исследовании Steno-2 перечисленные результаты были достигнуты путем совместного интенсивного

воздействия на все линии риска: гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию и тромботический статус. И главный итог Steno-2 гласил: по сравнению с традиционным подходом интенсивная многофакторная терапия СД 2-го типа способствует снижению риска как сердечно-сосудистых заболеваний (на 53%), так и микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии на 60%).

2008 г. ознаменовался завершением двух крупномасштабных исследований: ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), сравнивающих две стратегии терапии: интенсивную (цель  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ) и стандартную (цель  $HbA_{1c} < 7\%$ ) для ответа на вопрос, можно ли снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с СД 2-го типа путем интенсивного контроля гликемии и достижения значения  $HbA_{1c} < 6,5\%$  [3–5].

Исследование ACCORD [6] — рандомизированное североамериканское исследование с включением 10 251 пациента с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Средний возраст составил 62,2 года, средняя продолжительность диабета — 10 лет, уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) — 8,1%. Исследование ACCORD было преждевременно остановлено через 3,4 лет наблюдения, после того как было установлено, что в группе интенсивного лечения общая смертность на 20% выше, чем в группе стандартного лечения (257 и 203 смерти,  $p=0,04$ ). Более того, значимых различий между группами по первичному критерию не обнаружено (составной показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и основные сердечно-сосудистые события: 352 и 371 случаев,  $p=0,16$ ).

Дискуссии все еще продолжаются, поскольку результаты оказались весьма неожиданными [7]. Запланированный анализ в подгруппах (в зависимости от возраста, давности диабета, сердечно-сосудистых событий в анамнезе) не предоставил какого-либо рационального объяснения [8]. Периферическая невропатия в анамнезе, высокие уровни  $HbA_{1c} > 8,5\%$  и прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина<sup>®</sup>) на момент включения — вот единственные показатели, которые ассоциировались с избыточной смертностью, однако они не являются причинными факторами.

Наиболее правдоподобным объяснением избыточной смертности в группе интенсивного лечения является высокая частота эпизодов тяжелой гипогликемии — 16,2% против 5,1% в группе стандартного лечения ( $p < 0,001$ ). Ретроспективный эпидемиологический анализ результатов ACCORD [4, 5] выявил значимую корреляцию между

частотой развития как минимум одного эпизода тяжелой гипогликемии и смертностью: 2,8% против 1,2% в группе интенсивного лечения [скорректированный ОР<sup>1</sup>: 1,41; 95% ДИ<sup>2</sup>: 1,03–1,93] и 3,7% против 1,0% в группе стандартного лечения (ОР: 2,30; ДИ: 1,46–3,65), соответственно. Ретроспективный эпидемиологический анализ также выявил связь между периферической нейропатией и эпизодами тяжелой гипогликемии [8]. Эти результаты свидетельствуют о том, что стратегия интенсивного контроля гликемии в популяции высокого риска в исследовании ACCORD потерпела неудачу с точки зрения как снижения HbA<sub>1c</sub>, так и частоты эпизодов тяжелой гипогликемии. И вопрос заключается не в том, были ли целевые уровни контроля гликемии слишком низкими, а в самой стратегии, выбранной для достижения этой цели.

Во многих исследованиях «строгий контроль» — не одно и то же, что и «нормальный профиль гликемии». А достижение терапевтических целей не всегда служит доказательством оптимального гликемического контроля и эффективного лечения СД 2-го типа...

В этой связи было бы интересно сравнить агрессивную стратегию лечения в исследовании ACCORD с постепенной и более осторожной стратегией лечения в исследовании ADVANCE, основанной на применении гликлазида (диабетона МВ<sup>♦</sup>) [8].

Результаты исследования ADVANCE не подтвердили неблагоприятную тенденцию смертности, сообщенную по данным исследования ACCORD [7].

ADVANCE — многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием более 11 000 пациентов и периодом наблюдения 5–6 лет (табл. 1.1). ADVANCE также было задумано для оценки эффективности стратегии, нацеленной на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% в отношении основных сосудистых исходов у широкого ряда пациентов с СД 2-го типа. Разработка дизайна и протокола исследования, анализ полученных данных и интерпретация результатов были проведены независимо от спонсоров. В июне 2007 г. была завершена часть исследования по изучению эффективности антигипертензивной терапии, основанной на применении комбинации периндоприла и индапамида. Было продемонстрировано уменьшение рисков основных сердечно-сосудистых событий и смерти, причем независимо от исходного уровня артериального давления (АД) [8].

<sup>1</sup> Относительный риск.

<sup>2</sup> Доверительный интервал.

Таблица 1.1

## Некоторые характеристики исследований ACCORD, ADVANCE

Исследование	ACCORD	ADVANCE
<i>N</i> (число участников)	10 251	11 140
Длительность исследования, годы	3,5	5,0
Возраст, годы	62	66
Исходный HbA <sub>1c</sub>	8,3%	7,5%
Анамнез СД	10 лет	8 лет
ССЗ**	35%	31%
ΔHbA <sub>1c</sub>	7,5% в сравнении с 6,4%	7,35% в сравнении с 6,5%
Первичная конечная точка по ССЗ	↓10% ( <i>p</i> =0,16)	↓6% ( <i>p</i> =0,37) *
Смертность (общая)	↑22% ( <i>p</i> =0,04)	↓6% ( <i>p</i> =NS) ***
Смертность (сердечно-сосудистая)	↑39% ( <i>p</i> =0,02)	↓12% ( <i>p</i> =NS)

\*Комбинированная конечная точка макро- и микро: ↓10%, *p*=0,013, микрососудистая конечная точка: ↓14%, *p*=0,015;

\*\*сердечно-сосудистые заболевания;

\*\*\*не значимо.

В январе 2008 г. завершилась сахароснижающая ветвь исследования, где сравнивались две стратегии гликемического контроля — стандартная и интенсивная. В группе интенсивного контроля достигали целевого уровня HbA<sub>1c</sub> 6,5%, тогда как в группе стандартного контроля целевые значения гликемии не устанавливались, а уровень гликемии определялся исходя из локальных рекомендаций.

Для достижения цели HbA<sub>1c</sub> 6,5% в группе с интенсивным контролем врачам предоставлялись следующие возможности:

- назначение гликлазида (диабетона МВ<sup>Δ</sup>) как единственно допустимого препарата из группы производных сульфонилмочевины (после отмены других производных сульфонилмочевины);
- повышение дозы гликлазида (диабетона МВ<sup>Δ</sup>) до максимальной [на момент завершения исследования 70% пациентов в группе интенсивного контроля гликемии получали гликлазид (диабетон МВ<sup>Δ</sup>) в дозе 120 мг];
- затем, при необходимости, добавление любых других пероральных сахароснижающих препаратов (за исключением производных сульфонилмочевины);
- затем, при необходимости, добавление препарата инсулина.

У пациентов, рандомизированных в группу со стандартным контролем гликемии, режим лечения мог включать любые препараты, кроме гликлазида (диабетона МВ<sup>Δ</sup>) (с его заменой, если назначался ранее).



Гликлазид (диабетон МВ<sup>▲</sup>) был признан экспертами наилучшим кандидатом для этого исследования по ряду причин [9]. Если говорить о метформине (МФ) как возможной альтернативе в качестве основного препарата группы интенсивного контроля, в связи с тем, что использование МФ ассоциируется с высокой частотой случаев непереносимости и наличием противопоказаний (около 30%) использование МФ в качестве основного препарата могло потребовать нежелательного исключения значительного количества пациентов, удовлетворяющих критериям отбора, что привело бы к систематической ошибке в исследовании.

Что касается других препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), во-первых, накоплен громадный опыт применения гликлазида (диабетона МВ<sup>▲</sup>) в диабетологии, в ряде исследований препарат продемонстрировал надежный эффективный и продолжительный метаболический контроль, а также оптимальное соотношение эффективность/безопасность по сравнению с другими производными сульфонилмочевины. Во-вторых, гликлазид (диабетон МВ<sup>▲</sup>) обеспечивает прямое защитное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное главным образом с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уменьшению выработки свободных радикалов. Кроме того, в настоящее время гликлазид (диабетон МВ<sup>▲</sup>) общепризнанно считается самым безопасным производным сульфонилмочевины среди сахароснижающих препаратов. Исследование GUIDE подтвердило, что при одинаковом уровне эффективности частота эпизодов гипогликемии при назначении гликлазида (диабетона МВ<sup>▲</sup>) на 50% меньше, чем при назначении глимепирида [10], что делает еще более убедительным обоснование возможности его применения в высоких дозах (до 120 мг в сутки).

Стратегия интенсивного контроля гликемии, основанная на применении гликлазида модифицированного высвобождения, избранная в исследовании ADVANCE, характеризуется лучшим соотношением польза/риск в плане контроля гипергликемии при СД 2-го типа на длительном этапе — привела к нормализации HbA<sub>1c</sub> (среднее значение 6,5%) и связана с меньшим риском тяжелой гипогликемии (0,7 случаев на 100 пациентов в год; меньше, чем в исследовании UKPDS).

Что примечательно, снижение уровня гликированного гемоглобина не зависело от возраста пациента, было тем больше, чем выше исходный уровень HbA<sub>1c</sub>, и не сопровождалось увеличением массы тела (рис. 1.2).

Данная стратегия лечения привела к снижению риска развития основных микро- и макрососудистых событий на 10% ( $p=0,013$ ), главным образом, за счет снижения риска нефропатии — на 21% (в том числе впервые продемонстрирована возможность предупреждения раз-



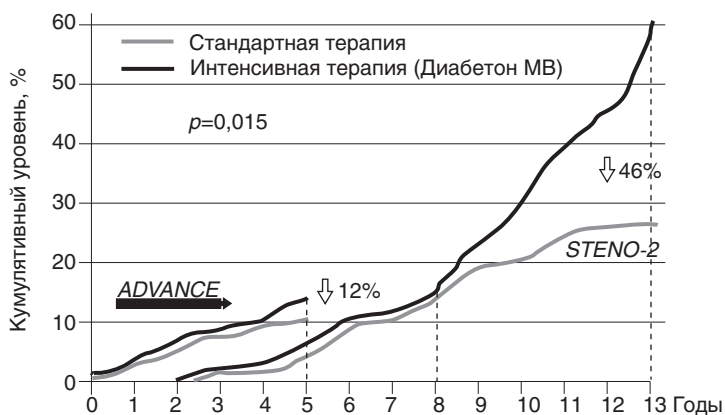
**Рис. 1.2.** Снижение уровней гликемии в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина

вития нефропатии), риска протеинурии — на 30%, достигнута отчетливая, хотя и статистически недостоверная, тенденция к снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 12% ( $p=0,12$ ).

И хотя не отмечено статистически достоверного снижения показателя, включавшего только основные макрососудистые события, благоприятные эффекты такого лечения не могут быть исключены, учитывая достигнутое различие HbA<sub>1c</sub> между группами интенсивного и стандартного контроля.

Эволюция СД 2-го типа и нарушений углеводного обмена свидетельствуют о том, что макрососудистые осложнения формируются в течение длительного периода времени. Это позволяет предположить, что на частоте этих тяжелых осложнений эффект лечения сказывается отсрочено и для получения достоверных данных по снижению их риска необходим более продолжительный период наблюдения.

Следует отметить, что в датском исследовании STENO-2 лишь по истечению срока 13-летнего наблюдения было отмечено достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1.3). В пользу такого предположения говорят и опубликованные результаты многолетнего наблюдения за пациентами в исследовании UKPDS: снижение показателей риска ИМ и смерти от всех причин в группе интенсивной терапии достигали статистической значимости в сравнении со стандартной терапией только при длительном наблюдении (18–20 лет). Следовательно, этот аспект проблемы требует дальнейшего клинического изучения, и наблюдение пациентов, участвовавших в исследовании ADVANCE, в настоящее время продолжается.



**Рис. 1.3.** Динамика риска смертности от сердечно-сосудистых причин в исследованиях ADVANCE и STENO-2

Возвращаясь к результатам наблюдательных исследований, характеризующих зависимость между уровнем  $HbA_{1c}$  и риском сердечно-сосудистых событий, а также исходя из данных метаанализа рандомизированных исследований гликемического контроля [11], следовало бы ожидать, что уменьшение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,7% приведет к снижению частоты макрососудистых событий приблизительно на одну шестую. И хотя в исследовании ADVANCE установленные доверительные интервалы для оценки эффекта лечения на макрососудистые события вполне соответствуют этим предположениям, низкая статистическая мощность не позволяет с достоверностью подтвердить наличие такого эффекта. В исследовании ADVANCE ежегодная частота макрососудистых событий была меньше (2,2%), что можно было бы ожидать, опираясь на результаты проведенных ранее исследований у пациентов с СД 2-го типа (3%) [2], вероятно, вследствие более широкого применения статинов, антигипертензивных препаратов, а также антитромбоцитарных средств. Это в очередной раз подтверждает необходимость многофакторного подхода в профилактике осложнений диабета, направленного на коррекцию основных модифицируемых факторов риска, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, протромботический статус. А в отношении контроля гликемии, в целом, исследование показало, что интенсивное снижение уровня глюкозы крови при диабете является безопасным и должно занимать значимое место в профилактике серьезных осложнений.

Противоречия двух исследований заставили врачей задуматься об агрессивности сахароснижающих интервенций с целевыми уровнями гликемии ниже указанных в рекомендациях.

Комментируя полученные противоречия, эксперты прежде всего обратили внимание на существенные различия в дизайне испытаний (табл. 1.2). Хотя большинство участников в обоих исследованиях получали сахароснижающие препараты различных классов, в испытании ADVANCE все пациенты группы интенсивного контроля гликемии получали гликлазид (диабетон МВ<sup>®</sup>), в испытании ACCORD в 90% случаев — росиглитазон, в 78,2% — глимепирид, в 50,2% — глипизид. Исследователи ACCORD не выявили повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон. К тому же малая часть пациентов в испытании ADVANCE достигла уровня  $HbA_{1c} < 6,0\%$ , при этом исследование в целом характеризовалось низким риском гипогликемии: частота гипогликемий составила менее 1%. По-видимому, также более частое применение тиазолидиндионов и инсулина в испытании ACCORD объясняет прибавку массы тела на 3,5 кг в группе интенсивного контроля, которой практически не было отмечено среди участников группы интенсивного контроля в испытании ADVANCE. Остается неясным, имели ли больные с большим приростом массы тела в испытании ACCORD (28% из них имели прибавку более 10 кг) больший риск сердечно-сосудистых событий и смерти, чем больные с меньшим приростом массы тела.

Таблица 1.2

### Некоторые отличия дизайна ACCORD и ADVANCE

ACCORD	ADVANCE
Разрешена любая сахароснижающая терапия	Старт с гликлазид МВ <sup>®</sup> , позже другие препараты при необходимости добавлялись
Большее применение тиазолидиндионов	Меньшее применение тиазолидиндионов
Средний возраст — 62 года	Средний возраст — 66 лет
Средняя продолжительность диабета — 10 лет	Средняя продолжительность диабета — 8 лет
Интервенции, возможно, более интенсивные; целевой $HbA_{1c}$ — 6,0%	Интервенции, возможно, менее интенсивные; целевой $HbA_{1c}$ — 6,5%

Несмотря на сопоставимость достигнутого контроля гликемии, темпы снижения  $HbA_{1c}$  в группе интенсивного контроля были значительно выше в испытании ACCORD (1,4% за 4 мес против 0,5% за 6 мес и 0,6% за 12 мес в испытании ADVANCE) [12].

Результаты проведенных испытаний позволяют сделать предположение, что нормализация уровня гликемии у больных СД 2-го типа ассоциирована с благоприятными отдаленными исходами. Кроме того, клиницисты, ведущие пациентов с диабетом, должны уделять особое внимание прекращению курения, диетическим рекомендациям, советам по физическим нагрузкам, контролю артериального давления, применению ацетилсалициловой кислоты (аспирина<sup>▲</sup>) и статинов.

Ряд экспертов высказывают точку зрения о том, что в настоящее время агрессивный контроль гликемии в условиях контроля АД и липидов не показывает явного преимущества в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией или пациентов высокого риска.

Но существует и другое мнение о том, что «строгий контроль» — это не одно и то же, что и «нормальный профиль гликемии», и без понимания того, что составляет «норма», мы не можем утверждать, что строгий контроль не имеет преимуществ [13, 14]. Кроме того, сделанные выводы не означают, что нормализация показателей гликемии не важна, но, чтобы оценить преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, следует делать это рано. Популяции данных исследований составляют лица с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и множественными факторами риска, длительными проблемами контроля глюкозы крови. У такого контингента не стоит ожидать явных эффектов «близконормальных» показателей гликемии в ближайшем будущем. Результаты описанных исследований не применимы к лицам с СД с более низким сосудистым риском, без истории сердечно-сосудистых заболеваний и поскольку оба испытания не проводились у пациентов с диабетом низкого риска, в этой популяции больных эффект интенсивного контроля гликемии следует изучать [15, 16]. Это тем более интересно, что в подгруппе участников с интенсивным контролем в испытании ACCORD, не имевших исходных сердечно-сосудистых заболеваний или с уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$ , при наблюдении выявлено значительно меньше фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем у больных более высокого риска.

Оба испытания внесли важный вклад в понимание проблем терапии СД, но не дали определенного ответа на вопрос о целевом уровне гликемического контроля в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Что касается практического применения полученных результатов, можно сформулировать следующие рекомендации:

- держать  $HbA_{1c}$  близким к 7,0% у пациентов с СД 2-го типа >60 лет с сердечно-сосудистым риском;
- более молодым пациентам с впервые выявленным СД 2-го типа и всем пациентам с СД 1-го типа следует приближаться настолько близко к нормальным значениям  $HbA_{1c}$ , насколько это возможно (вышеуказанные группы не проверены в клинических исследованиях);
- интенсифицировать контроль других факторов сердечно-сосудистого риска;
- интенсифицировать поведенческую терапию;
- использовать стратегии, сводящие к минимуму риск гипогликемии.

Хотя лечение больных, включенных в крупные рандомизированные многоцентровые исследования, в определенной мере отличается от ежедневного стандартного подхода, именно стратегии терапии, успешно апробированные при проведении подобных исследований, должны широко внедряться в рутинную клиническую практику оказания помощи пациентам, страдающим СД. В этом ключе стратегия, базирующаяся на применении гликлазида (диабетона МВ<sup>®</sup>), позволяет эффективно и безопасно контролировать гликемию, защищая пациентов от развития серьезных осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aldasouqi S.A., Gossain V.V.* Hemoglobin A1c: Past, present and future // *Ann. Saudi Med.*, 2008, Nov-Dec; 28 (6): 411–419.
2. 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; 352 (9131): 837–853.
3. *Karalliedde J., Gnuoli L.* ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the Merits control in type 2 diabetic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, Jun; 23 (6): 1796–1798. [Epub. 2008, Apr 10.]
4. *Soo Yeon S., Nesto R.W.* Implications of intensive glycemc control on cardiovascular disease: early reports from the ACCORD and ADVANCE Trials // *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2008, Winter; 9 (1): 1–4.
5. *Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrain B.* et al. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials // *Rev. Med. Liege*, 2008, Jul-Aug; 63 (7–8): 511–518.

6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study group // *New Engl.J. Med.*, 2008; 358: 2545–2559.
7. *Boyko E.J.* // *Diabetes*, 2010; 33: 1149–1150.
8. *Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G.* et al. // *Diabetes Care*, 2010; 33: 721–727.
9. *Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.* et al. // *BMJ*, 2010. [In press.]
10. *Miller M.E., Bonds D.E., Gerstein H.C.* et al. // *BMJ*, 2010. [In press.]
11. *Hauner H.* HbA<sub>1c</sub> of 6.5%. A rigid goal in diabetes therapy? (interview by Dr. Dirk Einecke) // *MMW Fortschr. Med.*, 2008, Jun 26; 150 (26–27): 16.
12. *Füchtenbusch M., Hummel M.* Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study // *MMW Fortschr. Med.*, 2008, Apr 24; 150 (17): 42–44.
13. *Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S.* et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial // *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
14. *Monami M.* Are sulfonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality // *Diabetes Metad. Res. Rev.*, 2007; 23: 479–484.
15. *Shernthanter G., Grimaldi A., Mario U.* et al. GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus glimepiride) study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimeperide in type 2 diabetic patients // *Eur.J. Clin. Invest.*, 2004; 34: 535–542.
16. *Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G.* et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 421–431.
17. *Dluhy R.G., McMahon G.T.* Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials // *New Engl.J. Med.*, 2008, Jun 12; 358 (24): 2630–2633. [Epub. 2008, Jun 6.]
18. The ADVANCE Collaborative Group // *New Engl.J. Med.*, 2008; 358; 2560–2572.
19. ADVANCE Management Committee. Study Rational and Design of ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease-preterax nad diamicon MR controlled evaluation // *Diabetologia*, 2001; 44: 1118–1120.
20. *Ismail-Beigi, Moghissi E.S.* Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective // *Endoc. Pract.*, 2008, Jul-Aug; 14 (5): 639–643.

21. *Hoerger T.J., Ahmann A.J.* The impact of diabetes and associated cardiometabolic risk factors on members: strategies for optimizing outcomes // *Rev.Med. Liege*, 2008, Jul-Aug; 63 (7–8): 511–518.
22. *Boyko E.J.* // *Diabetes*, 2010; 33: 1149–1150.
23. *Calles-Escandón J., Lovato L. C., Simons-Morton D.G.* et al. // *Diabetes Care*, 2010; 33: 721–727.
24. *Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.* et al. // *BMJ*, 2010. [In press.]
25. *Miller M.E., Bonds D.E., Gerstein H.C.* et al. // *BMJ*, 2010. [In press.]
26. *Riddle M.C., Margolis K.L., Ambrosius W.T.* et al. // *Diabetes*, 2010; 33: 983–990.
27. *Stratton I., Adler A.I., Neil H.A.* et al. // *BMJ*, 2000; 321: 405–412.
28. *Gerstein H.C., Pogue J., Mann J.F.* et al. // *Diabetologia*, 2005; 48: 1749–1755.
29. The ADVANCE Collaborative Group // *New Engl.J. Med.*, 2008; 358: 2560–2572.