

Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа

О.Г. Мельникова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

В 1977 г. в Великобритании было начато широкомаштабное проспективное многоцентровое рандомизированное исследование сахарного диабета (СД) – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), продолжавшееся до 1997 г. и охватившее 5102 больных с впервые диагностированным СД2. В исследовании было выделено несколько направлений для решения ряда важных клинических задач. Основными целями исследования были: оценка влияния раннего интенсивного гликемического контроля на развитие и прогрессирование микро- и макроангиопатий и выявление клинических преимуществ разных видов сахароснижающей терапии. Кроме того, оценивалось влияние строгого контроля уровня АД на развитие осложнений СД2.

4209 пациентов были рандомизированы в группы интенсивного гликемического контроля (2729 больных получали препараты сульфонилмочевины или инсулин, 342 пациента с избытком массы тела принимали метформин) и традиционной диетотерапии (1138 больных, из них 411 с избыточной массой тела). В группах медикаментозной сахароснижающей терапии целевыми являлись показатели гликемии натощак ниже 6,0 ммоль/л, а для пациентов на инсулинотерапии – гликемия перед приемами пищи в пределах 4–7 ммоль/л.

У пациентов, получавших интенсивную терапию, было достигнуто снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с контрольной группой: 6,2–8,2% (медиана 7,0%) vs 6,9–8,8% (медиана 7,9%) ($p < 0,001$). Строгий контроль гликемии в группе пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины и инсулин, ассоциировался с более низким риском развития у них:

- любого клинического исхода, связанного с диабетом, на 12% ($p = 0,029$);
- микроангиопатий на 25% ($p = 0,0099$).

Кроме того, в данной группе пациентов наблюдалось уменьшение относительного риска развития инфаркта миокарда на 16% ($p = 0,052$), связанного с диабетом, на 10% ($p = 0,34$) и смерти по любой причине на 6% ($p = 0,44$), однако изменения не были достоверными.

Значительное снижение риска развития клинических исходов диабета было выявлено и у пациентов с избытком массы тела, получавших метформин, по сравнению с больными на традиционной диетотерапии. В этой группе интенсивного гликемического контроля было выявлено снижение риска развития:

- любого клинического исхода, связанного с диабетом, на 32% ($p = 0,002$);
- смерти, связанной с диабетом, на 42% ($p = 0,01$);
- смерти по любой причине на 36% ($p = 0,01$);
- инфаркта миокарда на 39% ($p = 0,01$).

Таким образом, на основании полученных в ходе 20-летнего исследования данных было доказано, что пациенты с

впервые выявленным СД2, с самого начала получающие интенсивную терапию, имеют значительно меньший риск развития микрососудистых осложнений, чем пациенты, ограничивающиеся традиционными рекомендациями относительно диеты.

В 1987 г. в рамках UKPDS было начато 10-летнее исследование, показавшее, что строгий контроль показателей АД имеет самостоятельный положительный эффект в отношении развития сосудистых осложнений при СД2 (выборку составили 1148 пациентов с артериальной гипертензией). Пациенты, вошедшие в группу строгого контроля уровня АД, получали терапию каптоприлом и ателололом; целью проводимого лечения было поддержание уровня АД менее 150/85 мм рт. ст., при необходимости дополнительно назначались другие антигипертензивные препараты. У больных в группе менее строгого контроля АД показатели не должны были превышать 200/105 мм рт. ст. (в 1992 г. этот критерий был изменен и составил менее 180/105 мм рт.ст.); назначения ингибиторов АПФ и бета-блокаторов в этой группе пациентов избегали. К моменту завершения исследования средний уровень АД составил 142/82 мм рт. ст. в группе строгого контроля АД и 154/87 мм рт. ст. у больных контрольной группы ($p < 0,0001$). При этом для пациентов из группы строгого контроля АД была характерна значительно более низкая частота развития:

- любого клинического исхода, связанного с диабетом, на 24% ($p = 0,0046$);
- смерти, связанной с диабетом, на 32% ($p = 0,019$);
- острого нарушения мозгового кровообращения на 44% ($p = 0,013$);
- микроангиопатий на 37% ($p = 0,0092$).

После завершения основного этапа UKPDS в сентябре 1997 г. больные, участвовавшие в исследовании, продолжили наблюдение у врачей общей практики. При этом и врачи, и пациенты были ориентированы на поддержание максимально близких к нормальным показателей углеводного обмена и АД, однако попыток сохранения первоначально рандомизированных групп больных не предпринималось. В ходе наблюдения пациентов оценивалась динамика уровня HbA_{1c} , анализировались изменения в режимах сахароснижающей терапии, а также изучалось отсроченное влияние раннего гликемического контроля и контроля артериальной гипертензии на развитие микро- и макроангиопатий.

В данном этапе исследования приняли участие 3277 пациентов (2118 – на терапии препаратами сульфонилмочевины и инсулином, 279 – на терапии метформином и 880 пациентов на диетотерапии). В период с 1997 по 2002 г. больные ежегодно проходили клиническое обследование, в течение пяти последующих лет информация о клинически значимых показателях собиралась при помощи опросников. К 2007 г.

были получены данные о 1525 пациентах (из них 1146 – на медикаментозной сахароснижающей терапии, 379 – на монотерапии диетой).

Результаты 10-летнего дополнительного этапа наблюдения пациентов, завершивших участие в UKPDS, были представлены в сентябре 2008 г. на 44-м ежегодном Конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета в Риме (44th Annual Meeting EASD). Уровень общей смертности больных составил 44%, ведущими причинами летальных исходов являлись сердечно-сосудистые (51,5%) и онкологические (24,2%) заболевания. Средний период наблюдения соответствовал 17 годам (от 16 до 30 лет). В течение первых же лет после завершения рандомизированного исследования произошли существенные изменения в характере сахароснижающей терапии: к 2002 г. лишь 5% пациентов оставались на монотерапии диетой, 46% больных принимали один или несколько пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), 49% – получали инсулин в качестве монотерапии или в комбинации с ПССП.

Преимущества в отношении HbA_{1c} , которые были достигнуты у пациентов, получавших медикаментозную терапию, нивелировались в течение первого года после окончания рандомизированного исследования.

Несмотря на это, спустя 10 лет после завершения периода интенсивного наблюдения, у больных, составлявших группу строгого гликемического контроля, риск развития связанных с диабетом клинических исходов и частота развития микроангиопатий оставался ниже, чем у пациентов, ранее получавших традиционную терапию: на 9% ($p=0,04$) и 24% ($p=0,001$) соответственно. Кроме того, с течением времени у пациентов, ориентированных на достижение оптимальных показателей углеводного обмена, было выявлено достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда на 15% ($p=0,01$) и смерти от любых причин на 13% ($p=0,007$).

У пациентов, получавших метформин, и через десять лет после завершения основного этапа исследования сохранялись преимущества в отношении различных клинических исходов по сравнению с группой контроля: риск развития ассоциированных с диабетом клинических исходов был ниже на 21% ($p=0,01$), инфарктов миокарда – на 33% ($p=0,05$), смерти от любых причин – на 27% ($p=0,002$).

По мнению одного из координаторов исследования, профессора Р. Хольмана, полученные данные свидетельствуют об отсроченном, «накопительном» эффекте раннего интенсивного контроля гликемии в отношении клинических исходов диабета.

Что касается показателей АД, то клинические преимущества, достигнутые при строгом контроле, были утрачены в течение двух лет после завершения исследования. По словам Р. Хольмана это означает, что положительное влияние целевых показателей АД на развитие сосудистых осложнений при диабете проявляется лишь при длительном строгом контроле гипертензии, и данный эффект не накапливается.

Таким образом, полученные в UKPDS данные показали, что строгий контроль гликемии, начатый непосредственно после выявления диабета, позволяет отсрочить развитие микрососудистых и макрососудистых заболеваний, а достижение оптимальных показателей АД имеет дополнительный положительный эффект в отношении осложнений диабета. Кроме того, были отражены значительные трудности в длительном поддержании целевых показателей гликемии и АД при наблюдении больных в условиях рутинной практики. Результаты UKPDS – исследования, не имеющего аналогов по длительности периода наблюдения – демонстрируют необходимость как можно более интенсивного ведения пациентов с СД2 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.