



Преимущества интенсифицированного гликемического контроля: результаты исследований ADVANCE и ADVANCE-ON

Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Е.В. Гончарова

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Результаты наблюдательного исследования ADVANCE-ON, в котором приняли участие 8494 пациента из группы сахароснижающей терапии (84% выживших пациентов, завершивших исследование ADVANCE), показали, что интенсивная терапия позволяет достичь долгосрочного снижения риска развития терминальной стадии хронической болезни почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, интенсивный контроль, препараты сульфонилмочевины, Гликлазид

Количество больных сахарным диабетом (СД) в мире непрерывно увеличивается, вследствие чего заболевание становится важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой. При этом, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на СД 2 типа приходится около 90% случаев [1]. Заболевание обычно манифестирует после 40 лет (иногда ранее), то есть затрагивает население трудоспособного возраста.

В течение многих лет СД 2 типа может протекать бессимптомно и быть диагностирован случайно – при выявлении повышенного уровня глюкозы в крови или моче или возникновении связанных с диабетом осложнений.

Характерные для СД 2 типа осложнения подразделяют на следующие группы [2]:

- ✓ микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия);
- ✓ макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, цереброваску-

лярная болезнь и хронические облитерирующие заболевания периферических артерий);

- ✓ нейропатия;
- ✓ синдром диабетической стопы;
- ✓ остеоартропатия.

К моменту манифестации СД 2 типа примерно у половины больных уже выявляются хронические осложнения.

Необходимо отметить, что 20-летнее исследование UKPDS продемонстрировало преимущества стратегии интенсивного лечения и в отношении снижения риска развития осложнений [2, 3]. Так, 10-летний период наблюдения после завершения исследования показал значительное уменьшение риска инфаркта миокарда и микрососудистых осложнений в группе интенсивного контроля гликемии. Анализ эффективности затрат свидетельствовал о том, что средства, сэкономленные в результате снижения риска развития диабетических осложнений, превосходят затраты на приобретение препаратов для интенсификации лечения [3, 4].

Сегодня терапия заболевания в России основывается на положениях Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа (2011). Этот документ разрабатывался с учетом данных крупнейших многоцентровых рандомизированных клинических исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS и др.), а также мировых рекомендаций по лечению СД 2 типа [5].

Целью лечения СД 2 типа является безопасное достижение метаболического контроля, то есть поддержание оптимальных для пациента целевых значений гликемии, липидного обмена и артериального давления (АД). При этом целевые значения должны устанавливаться с учетом возраста пациента, длительности заболевания, наличия/выраженности осложнений, а выбор тактики лечения – основываться на исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) и скорости достижения целевых значений глюкозы в крови и HbA1c [2]. Недостижение целевых значений служит основанием для интенсификации лечения [2, 6, 7].

Статистика показывает, что лишь малая часть пациентов достигает целевых значений глюкозы и HbA1c. В связи с этим очевидна необходимость изменения подходов к лечению СД.

Поскольку для СД 2 типа характерно нарушение секреции инсу-



лина в сочетании с инсулинорезистентностью, а дефект секреции инсулина в первую очередь характеризуется нарушением второй фазы секреции инсулина, назначение препаратов сульфонилмочевины (СМ), несомненно, является оправданным.

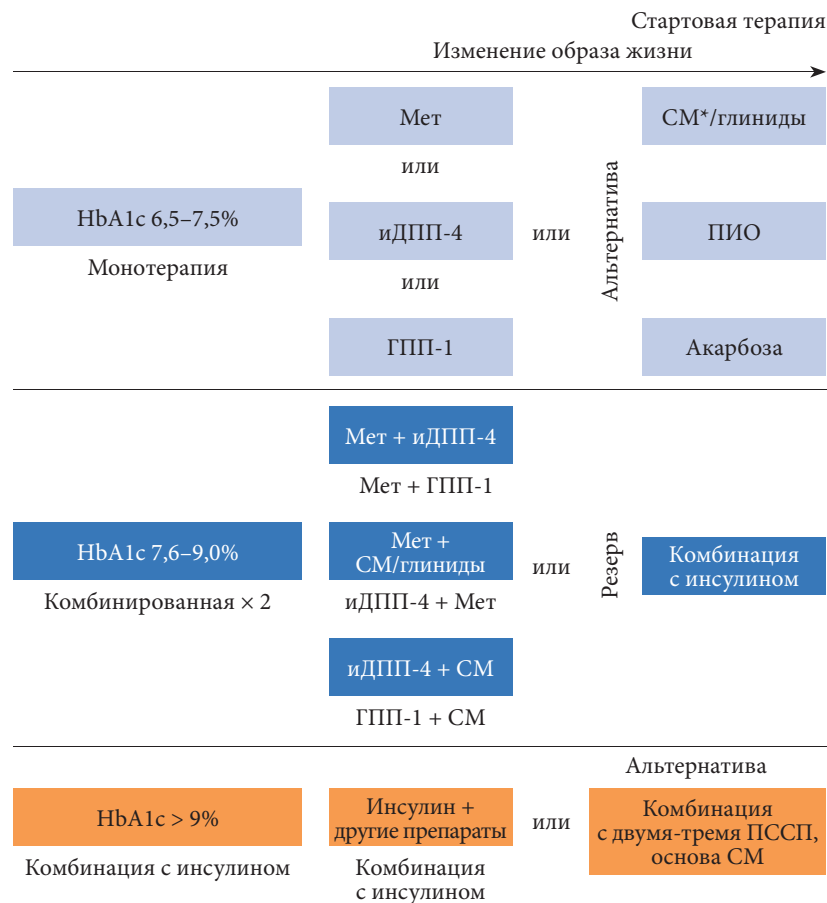
Согласно Консенсусу-2011 препараты СМ занимают ведущие позиции в комбинированной сахароснижающей терапии (рис. 1). Кроме того, они служат основой двух- и трехкомпонентной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [5].

Механизмы действия препаратов СМ на уровне бета-клеток поджелудочной железы изучались в течение многих лет. Важнейшая роль в регуляции секреции инсулина отводится аденозинтрифосфат-зависимым калиевым каналам, которые состоят из рецепторного звена и внутренней части (Kir 6.2). Препараты СМ селективно связываются с SUR-1-рецепторами бета-клеток, которые являются рецепторной частью аденозинтрифосфатзависимых K^+ -каналов. Отмечено, что разные препараты СМ имеют особенности фармакодинамики и фармакокинетики, которые и определяют различия их сахароснижающей активности и безопасности. Очевидно, что избыточная секреция, вызываемая некоторыми препаратами, приводит к увеличению риска развития гипогликемии и истощению секреторной функции бета-клеток.

Особый интерес представляет исследование ADVANCE. Это рандомизированное контролируемое исследование с факториальным дизайном. В нем участвовали 215 медицинских центров

20 стран мира. Общее количество пациентов – 11 140. Изучалось влияние двух видов терапии на показатели метаболического обмена и конечные точки: развитие микрососудистых осложнений (впервые выявленные или прогрессирующие нефро- и ретинопатии) и смерть от сердечно-сосудистых причин. Пациенты были разделены на две группы: интенсивной терапии (Гликлазид МВ) и стандартной терапии, утвержден-

ной местными рекомендациями по терапии СД 2 типа. Через пять лет наблюдения средний уровень HbA1c в группе интенсивной терапии составил 6,5 против 7,3% в группе стандартной терапии (табл. 1). В результате целевые значения гликемии, которые были получены в исследовании UKPDS и на которых основывались предыдущие рекомендации по лечению СД 2 типа, были пересмотрены. Таким образом, исследование



* Кроме глибенкламида.

Примечание. Мет – метформин, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, ПИО – пиоглитазон.

Рис. 1. Стратегия терапии СД 2 типа согласно Консенсусу-2011

Таблица 1. Значение HbA1c в исследовании ADVANCE и наблюдательной фазе ADVANCE-ON

Визит	Значение HbA1c в группах, %	
	стандартная терапия	интенсивная терапия
До рандомизации	7,5 ± 1,5	7,5 ± 1,6
Последний в ADVANCE	7,3 ± 1,1	6,5 ± 0,8
Первый в ADVANCE-ON	7,3 ± 1,3	7,3 ± 1,4
Последний в ADVANCE-ON	7,4 ± 1,3	7,2 ± 1,2

ADVANCE стало новым этапом в понимании целей и задач сахароснижающей терапии.

Кроме того, в первой группе снизился риск развития микрососудистых осложнений – 14% [6, 8–10] (табл. 2).

Исследование также показало, что более интенсивный контроль гликемии достоверно уменьшает прогрессирование и риск развития нефропатии и макроальбуминурии, которая является доказанным маркером сердечно-сосудистого риска, – на 21 и 30% соответственно.

Необходимо отметить, что на фоне интенсификации терапии увеличилось количество эпизодов гипогликемии, однако общий риск развития этого осложнения был низок (50% случаев). При этом по сравнению с исследованием UKPDS в аналогичных группах доля пациентов с эпизодами/эпизодом тяжелой гипогликемии в исследовании ADVANCE за каждый год наблюдения была в три раза меньше [11–14].

Исследование ADVANCE также продемонстрировало, что Гликлазид МВ одинаково эффективен в отношении снижения показателей HbA1c у пациентов как с нормальной массой тела, так и с избыточной. В исследовании также была доказана стойкая и долговременная эффективность Гликлазида МВ у пациентов старше 70 лет, которая сочеталась с хорошими показателями безопасности (риск развития гипогликемических состояний).

Гликлазид МВ продемонстрировал эффективность в том числе у пациентов с уровнем HbA1c $\geq 10\%$.

Учитывая, что для больных СД 2 типа особенно важна оценка прогноза риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в 2010 г. была запущена дополнительная наблюдательная фаза исследования (ADVANCE-ON). В ней участвовали 172 из 215 клинических центров, принимавших участие в исследовании ADVANCE. Основными конечными точками исследования ADVANCE-ON

были смерть от любой причины и основные макрососудистые осложнения (нефатальный инфаркт и инсульт, а также смерть от любой сердечно-сосудистой причины). Результаты исследования ADVANCE-ON в группе сахароснижающей терапии и группе антигипертензивной терапии были представлены на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 14–19 сентября 2014 г. в Вене. Авторы работы отметили, что группа сахароснижающей терапии не показала долгосрочных положительных эффектов интенсивного гликемического контроля в отношении снижения риска развития макрососудистых осложнений и ретинопатии, однако в ней значимо сократилось число случаев развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) (относительный риск (ОР) 0,54 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,34–0,85, $p < 0,01$) (рис. 2, табл. 3).

Таблица 2. Основные характеристики пациентов в исследовании ADVANCE и наблюдательной фазе ADVANCE-ON

Показатель	Исследование ADVANCE		Наблюдательная фаза ADVANCE-ON	
	стандартная терапия (n = 5569)	интенсивная терапия (n = 5571)	стандартная терапия (n = 4211)	интенсивная терапия (n = 4283)
Возраст*, лет	66 $\pm$ 6	66 $\pm$ 6	66 $\pm$ 6	65 $\pm$ 6
Возраст начала СД*, лет	58 $\pm$ 9	58 $\pm$ 9	58 $\pm$ 9	58 $\pm$ 9
ГПН*, ммоль/л	8,5 $\pm$ 2,8	8,5 $\pm$ 2,8	8,5 $\pm$ 2,7	8,4 $\pm$ 2,7
Систолическое АД*, мм рт. ст.	145 $\pm$ 21	145 $\pm$ 22	144 $\pm$ 21	144 $\pm$ 21
Диастолическое АД*, мм рт. ст.	81 $\pm$ 11	81 $\pm$ 11	80 $\pm$ 11	80 $\pm$ 11
Макрососудистые осложнения, абс. (%)	1796 (32)	1794 (32)	1301 (31)	1274 (30)
Микрососудистые осложнения, абс. (%)	584 (11)	571 (10)	415 (10)	385 (9)
Креатинин сыворотки*, мг/дл	87 $\pm$ 27	86 $\pm$ 24	85 $\pm$ 22	84 $\pm$ 22

* Среднее значение показателя.

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак.

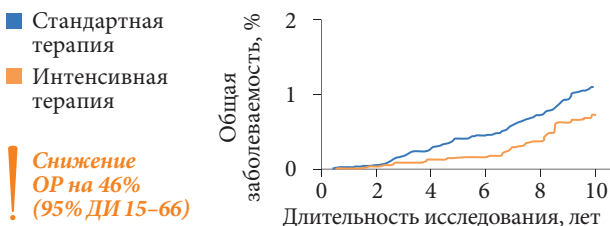


Рис. 2. Сравнительная характеристика групп интенсивной и стандартной терапии в отношении риска развития терминальной стадии ХБП за весь период наблюдения

Таблица 3. Частота развития терминальной стадии ХБП за весь период наблюдения (группа интенсивной терапии против группы стандартной терапии)

Показатель	Во время исследования (5 лет)	После исследования (5,4 года)	За весь период (9,9 года)
Количество событий, абс.	7 против 20	22 против 33	29 против 53
ОР (95% ДИ)	0,33 (0,15–0,83)	0,65 (0,38–1,11)	0,54 (0,34–0,85)

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН® МВ 60



Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ **Впервые выявленный диабет²**
- ➔ **Диабет, неконтролируемый метформином²**
- ➔ **Уникальная защита почек¹ на протяжении длительного времени**



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутанолом или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикоидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутанол, Этианол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритондир, сальбутамол, тебутиалин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервье Индустри», Франция. ООО «Сердикс», Россия



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.

В группе интенсивного контроля были получены ОР и 95% ДИ для основных макрососудистых событий, основных клинических макрососудистых осложнений и фотокоагуляции сетчатки и/или связанной с диабетом слепоты, которые составили 1,00 (0,92–1,08), 0,92 (0,80–1,05) и 0,97 (0,83–1,13) соответственно. Эти данные отличаются от данных, полученных после долгосрочного наблюдения в исследовании UKPDS. Предположительно это связано с тем, что в исследовании UKPDS пациенты

были моложе и имели небольшой стаж диабета по сравнению с пациентами в исследовании ADVANCE.

Следовательно, назначение интенсифицированной терапии в дебюте заболевания может способствовать улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14]. В заключение необходимо отметить, что благодаря исследованиям ADVANCE, GUIDE, DIAMOND, EASYDIA, Ramadan Study были получены данные об эффектив-

ности и безопасности Гликлазида МВ в комбинированной терапии СД 2 типа, а также выявлены преимущества интенсифицированной сахароснижающей терапии. Наблюдательная фаза ADVANCE-ON продемонстрировала, что интенсифицированная терапия в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает смертность пациентов от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения, однако приводит к сокращению случаев развития терминальной стадии ХБП. ☼

Литература

1. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation, Brussels, 2011 // www.idf.org/diabetesatlas/news/fifth-edition-release (Accessed November 2011).
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М., 2013.
3. Turner R.C., Holman R.R. The UK Prospective Diabetes Study. UK Prospective Diabetes Study Group // *Ann. Med.* 1996. Vol. 28. № 5. P. 439–444.
4. Gaede P., Valentine W.J., Palmer A.J. *et al.* Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 8. P. 1510–1515.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2011. № 4. С. 6–17.
6. Петунина Н.А. ADVANCE – движение вперед // *Фарматека.* 2010. № 3. С. 32–38.
7. Петунина Н.А. Лечение больных сахарным диабетом типа 2: проблемы и пути их решения // *Современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболева-*
- ний / под ред. М.Б. Анциферова. М.: Бионика, 2012. С. 84–91.
8. Chalmers J., Zoungas S., Ninomiya T. *et al.* New results from ADVANCE // *IDF Congress Invited Talk.* Monreal, Canada, 2009.
9. Kengne A.P., Patel A., Colagiuri S. *et al.* Derivation of the ADVANCE models for predicting the risk of major cardiovascular disease in people with diabetes // *IDF Congress.* Monreal, Canada, 2009.
10. Stern M.P. The effect of glycemic control on the incidence of macrovascular complications of type 2 diabetes // *Arch. Fam. Med.* 1998. Vol. 7. № 2. P. 155–162.
11. Schramm T.K., Gislason G.H., Norgaard M.L. *et al.* Risk of death differs according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with diabetes and a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. Suppl. P. 304. Abstract.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
13. Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.
14. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. *et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.

Advantages of Intensified Glycemic Control: Results of ADVANCE and ADVANCE-ON Studies

N.A. Petunina, L.V. Trukhina, E.V. Goncharova

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nina Aleksandrovna Petunina, napetunina@mail.ru

The results of the ADVANCE-ON observational study with 8494 patients receiving hypoglycemic therapy (84% survived patients who completed the ADVANCE study) demonstrated that intensive therapy allowed to reach a long-lasting lowering of risk for development of terminal stage of chronic renal disease.

Key words: diabetes mellitus, intensified control, sulfonyl ureas, Gliclazide