



Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Доказательства эффективности и безопасности интенсивного контроля гликемии, полученные в исследовании ADVANCE, позволяют рассматривать данную стратегию как основу лечения большинства больных сахарным диабетом 2 типа»



Основными причинами ранней инвалидизации и смерти больных сахарным диабетом 2 типа являются осложнения, развивающиеся вследствие недостаточной компенсации углеводного обмена. О долгосрочных результатах масштабного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) и роли интенсивного контроля гликемии в снижении риска диабетических осложнений в целом и сердечно-сосудистых в частности беседуем с заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителем отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, заслуженным врачом России, д.м.н., профессором Ашотом Мусаеловичем МКРТУМЯНОМ.

– ADVANCE является крупнейшим клиническим исследованием в области диабетологии. Можно ли сказать, что его результаты устарели, учитывая время, прошедшее с момента его проведения, и новые данные, полученные к настоящему времени в других исследованиях?

– Исследование ADVANCE по-прежнему можно считать эпохальным, несмотря на его давность – с момента включения в исследование первых пациентов прошло практически 20 лет. В нем приняли участие 215 медицинских центров из 20 стран Европы, Азии, Австралии и Северной Америки. В общей сложности в исследование было включено 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Период наблюдения в среднем составил пять лет.

Уровень исследования и значимость его результатов наиболее ярко охарактеризовал выдающийся деятель здравоохранения США Дэвид Метьюз: «Исследование ADVANCE стало триумфом организации, непоколебимости клинической науки и прикладной мудрости. Оно заслуживает почетного места в анналах истории изучения сахарного диабета».

Мало того, исследование ADVANCE стало предиктором других исследований. Так, оно натолкнуло международное диабетологическое сообщество на дальнейшее изучение сахароснижающих препаратов, в том числе в отношении тех аспектов,



Актуальное интервью

которые рассматривались в исследовании ADVANCE.

Безусловно, и на сегодняшний день результаты исследования ADVANCE сохраняют свою актуальность как для клиницистов, так и для исследователей.

– **В чем заключалась особенность данного проекта?**

– Возможности разных стратегий в отношении достижения контроля гликемии и профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа изучались и ранее. В частности, было проведено крупное британское проспективное исследование UKPDS. Это исследование стало своего рода пионером в изучении влияния раннего интенсивного контроля гликемии на риск развития микро- и макрососудистых событий и общую смертность у больных сахарным диабетом 2 типа. Оно помогло понять важность контроля гликемии, к каким уровням глюкозы в крови необходимо стремиться, как это отражается на развитии микро- и макрососудистых событий и показателях смертности. Результаты исследования позволили сделать вывод, что раннее назначение интенсивной сахароснижающей терапии способствует значительному снижению риска развития осложнений или смерти, связанных с сахарным диабетом. В группе интенсивной терапии в отличие от группы стандартного лечения риск общей смерти снизился на 21%, от инфаркта миокарда – на 14%, от инсульта – на 12%. Риск развития макрососудистых осложнений уменьшился на 37%, ампутации конечностей – на 43%. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в данном исследовании интенсивную терапию назначали сразу при установлении диагноза «сахарный диабет 2 типа».

Исследование ADVANCE должно было ответить на вопрос: можно ли достичь таких же результатов

у пациентов с большой длительностью сахарного диабета и уже имеющих какие-либо осложнения? Так, пациенты, включенные в исследование ADVANCE, страдали сахарным диабетом в среднем восемь лет. Еще одна задача проекта – оценить эффективность не только интенсивного гликемического контроля (достижение гликированного гемоглобина (HbA1c), близкого к норме, то есть 6,5% и менее), но и контроля артериального давления.

– **Каковы были конечные точки исследования ADVANCE?**

– Первичными конечными точками исследования стали развитие микро- (нефропатия, диабетическое поражение глаз) и макрососудистых осложнений (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или смерть по причине сердечно-сосудистого осложнения).

– **Ашот Мусаелович, расскажите более подробно о дизайне исследования...**

– В исследовании ADVANCE применялся факториальный дизайн, подразумевавший две ветви наблюдения. Рандомизация пациентов проводилась централизованно «два на два». Это способствовало независимой оценке эффективности двух направлений терапии – антигипергликемической и антигипертензивной.

Для контроля гликемии группа интенсивного лечения в качестве основного препарата получала гликлазид модифицированного высвобождения (МВ) Диабетон® МВ. Для достижения целевых показателей артериального давления использовали комбинированный препарат Нолипрел®, содержащий индапамид (диуретик из группы производных сульфонамида) и периндоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента).

Как было отмечено ранее, дизайн исследования позволил рассмо-

треть по отдельности вопросы влияния интенсивного контроля гликемии и контроля артериального давления на конечные точки. Наконец, изучить роль совместного контроля гликемии и артериального давления в отношении исходов.

Наряду с эффективностью в исследовании оценивалась безопасность разных стратегий.

– **Какие преимущества продемонстрировал интенсивный гликемический контроль?**

– Как было отмечено ранее, интенсивное лечение предполагало применение гликлазида МВ (Диабетона МВ) в дозе 30–120 мг/сут, а также при необходимости других препаратов (исключая иные производные сульфонилмочевины) для достижения целевого уровня HbA1c.

Результаты исследования ADVANCE свидетельствовали о превосходстве интенсивной терапии с применением препарата Диабетон® МВ над стандартным лечением в отношении контроля гликемии. Так, на фоне интенсивной терапии удалось достичь уровня HbA1c 6,5% и менее, стандартного лечения – в пределах 7,3%.

Интенсивная стратегия лечения улучшала показатели макрососудистых исходов, в частности в отношении нефропатий. Частота случаев последней снизилась почти на 20%.

В отношении макрососудистых исходов (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) группы практически не различались. Разница результатов не достигла статистической значимости, однако была в пользу интенсивного контроля.

– **Были ли открытия в отношении контроля артериального давления у пациентов с сахарным диабетом?**

– Прежде всего результаты исследования доказали важность контроля артериального давле-



Актуальное интервью

ния наряду с контролем гликемии. Кроме того, было продемонстрировано преимущество интенсивной антигипертензивной терапии на основе фиксированной комбинации индапамида и периндоприла (Нолипрела).

– **Какие уроки можно извлечь из исследования ADVANCE?**

– В исследование включали больных сахарным диабетом 2 типа в возрасте 55 лет и старше с дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, такими как возраст старше 65 лет, микро- и макрососудистые осложнения в анамнезе, длительность диабета десять лет и более. Анализ исходных характеристик участников исследования показал, что большинство из них имели высокий сердечно-сосудистый риск, микро- или макрососудистые осложнения, микроальбуминурию.

В исследовании ADVANCE интенсивную сахароснижающую терапию назначали в зависимости от наличия факторов риска развития осложнений и, конечно, индивидуального ответа на лечение. Грамотно сформулированный протокол исследования, четкие критерии включения и персонализированный подход к лечению позволили безопасно контролировать уровень глюкозы в крови с плавным достижением среднего уровня HbA1c 6,5% и статистически значимо снизить общий риск осложнений. Это один из уроков исследования.

Еще раз подчеркну, что в группе интенсивной сахароснижающей терапии с использованием Диабетона МВ происходило постепенное снижение уровня HbA1c до целевых значений, после чего этот показатель поддерживался в течение всего периода наблюдения. Как известно, быстрое снижение уровня HbA1c ассоциируется с высокой частотой гипогликемических состояний и риском смерти.

Большинство пациентов не могут достичь целевых показателей HbA1c на фоне монотерапии. Поэтому приходится корректировать дозы, добавлять другие препараты. В этом отношении исследование ADVANCE также представляет особую ценность. Его результаты позволили установить, какая доза является эффективной, при какой дозе надо вводить комбинированную терапию. Это тоже урок...

Согласно протоколу, в группе интенсивной терапии обязательной составляющей был Диабетон® МВ. Лечение начинали с 30 мг/сут. Титрацию дозы осуществляли в зависимости от уровня HbA1c. В рамках исследования подавляющее большинство (70%) пациентов было переведено на максимальную суточную дозу 120 мг, однако количество эпизодов гипогликемий не повысилось, масса тела не увеличилась. В отсутствие эффекта добавляли еще один препарат.

– **Повлияли ли результаты исследования на стратегию ведения больных сахарным диабетом?**

– Доказательства эффективности и безопасности интенсивной терапии в целях предупреждения развития осложнений сахарного диабета 2 типа, полученные в ходе исследования, позволили рассматривать данную стратегию как основу для большинства больных сахарным диабетом 2 типа.

Благодаря исследованию ADVANCE особое внимание при лечении пациентов с сахарным диабетом стали уделять нефропротекции, что отражено в рекомендациях как международных, так и национальных диабетических ассоциаций.

– **В исследовании ADVANCE интенсивная стратегия лечения предполагала применение гликлазида. На какие патогенетические звенья воздействует данный препарат?**

– Гликлазид является представителем производных сульфонилмочевины. В клинической практике этот класс препаратов используется с 1950-х гг.

Востребованность производных сульфонилмочевины обусловлена выраженным сахароснижающим действием.

В отличие от производных сульфонилмочевины первого поколения препараты второго поколения, к которым относится гликлазид, характеризуются еще более выраженным сахароснижающим действием и реже вызывают побочные эффекты.

Необходимо подчеркнуть, что действие производных сульфонилмочевины направлено на стимуляцию секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса путем взаимодействия со специфическими рецепторами (SUR), которые присутствуют в разных клетках организма. В настоящее время выделяют два типа рецепторов: SUR-1 и SUR-2. SUR-1 представлен в β -клетках поджелудочной железы, SUR-2A – в кардиомиоцитах, SUR-2B – в гладкомышечных клетках.

Селективность действия производных сульфонилмочевины определяется аффинностью с данными рецепторами.

Взаимодействие некоторых производных сульфонилмочевины с рецепторами SUR-2 приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, усиливается приток кальция. Нарушение метаболизма калия в кардиомиоцитах приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых событий.

Препараты с селективностью в отношении SUR-1 ассоциируются с меньшим сердечно-сосудистым риском.

Гликлазид преимущественно взаимодействует с SUR-1, что объясняет его прямой превентивный эффект на сердечно-сосудистую систему.

В развитии сосудистых осложнений при сахарном диабе-



Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



Краткая инструкция по применению препарата Диабетон® МВ

Состав®. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид — 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Показания к применению®.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Способ применения и дозы®.** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таблетки). Коррекция дозы для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). **Комбинированный приём с другим гипогликемическим лекарственным средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с биганидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **Противопоказания®.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. Не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Особые указания®.** При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, после употребления алкоголя, у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке лекарственного препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами®.** 1) *Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии.* Противопоказанные сочетания: миконазол; не рекомендуемые сочетания: фенилбутазон, этанол; сочетания, требующие осторожности: другие сахароснижающие средства (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов ГПП-1); бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H2-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) *Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови.* Не рекомендуемые сочетания: даназол; сочетания, требующие осторожности: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды и тетракозактид, ритидрин, сабутамолом, тербуталин, препараты зверобоя продырявленного. 3) *Препараты, которые могут вызвать дислипемию (изменение концентрации глюкозы в крови).* Сочетания, требующие осторожности: фторинолоны. 4) *Сочетания, требующие внимания:* антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания®.** Беременность: рекомендуется заменить на инсулинотерапию или заранее — в случае планируемой беременности, или сразу после выявления беременности. Период грудного вскармливания: противопоказан. **Фертильность®.** Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами®. Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **Побочное действие®.** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. Реже: сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства, особенно в начале терапии. Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **Передозировка®.** В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **Форма выпуска®.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14, 15 или 30 таблеток по блистер (ПВХ/Ал), по 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **Производитель®.** «Лаборатории Сервье Индустри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУ», Россия.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru





Актуальное интервью

те 2 типа одним из ведущих механизмов признан оксидативный стресс. Гликлазид МВ предотвращает и уменьшает выраженность оксидативного стресса благодаря уникальной химической структуре. Речь, в частности, идет о азобициклооктановом кольце.

Оказывая метаболическое и антиоксидантное воздействие, гликлазид влияет на патогенетические механизмы микро- и макрососудистых осложнений. Данные свойства препарата особенно важны при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

– В чем особенность гликлазида модифицированного высвобождения?

– Диабетон® МВ – это лекарственная форма гликлазида, содержащая специальный гидрофильный матрикс, регулирующий высвобождение действующего вещества. Контролируемое и постепенное (в течение 24 часов) высвобождение гликлазида достигается с помощью гипромеллозы, входящей в состав гидрофильного матрикса таблетки. В желудке высокомолекулярные полимерные волокна гипромеллозы трансформируются в гель, из которого высвобождается активное вещество. Оригинальная форма обеспечивает эффективный контроль гликемии с низким риском развития гипогликемии. Диабетон® МВ принимают один раз в день во время завтрака вне зависимости от суммарной дозы (30–120 мг, или половина – две таблетки) в один прием.

Безопасность гликлазида МВ в отношении риска развития гипогликемии подтверждена в исследовании RAMADAN. Во время празднования Рамадана у больных сахарным диабетом 2 типа повышается частота эпизодов тяжелых гипогликемий. В исследовании показано, что

на фоне лечения гликлазидом МВ у соблюдавших пост отмечалась минимальная частота гипогликемий. Безопасность Диабетона МВ была сравнима с безопасностью ингибиторов дипептидилпептидазы 4.

– Как вы оцениваете место и роль Диабетона МВ в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа?

– Диабетон® МВ является одним из препаратов выбора в разных группах пациентов. Прежде всего это лица с хронической болезнью почек, микро- и макроальбуминурией. Известно, что альбуминурия и скорость клубочковой фильтрации служат независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В рамках исследования ADVANCE было проведено несколько независимых наблюдений в отношении биомаркеров, связанных с заболеванием почек. Установлено, что интенсивный контроль гликемии с применением Диабетона МВ и артериального давления с помощью препарата Нолипрел® замедлял прогрессирование альбуминурии. Именно поэтому наряду с инновационными антидиабетическими препаратами, такими как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, гликлазид МВ занимает достойное место в лечении пациентов с высоким риском почечных событий и хронической болезнью почек разных стадий.

Большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа страдают артериальной гипертензией, избыточной массой тела, ожирением. Результаты исследований, прежде всего исследования ADVANCE, продемонстрировали, что препарат Диабетон® МВ обеспечивает безопасный контроль гликемии в отношении указанных параметров, что также

обуславливает его широкое применение в клинической практике.

Важно подчеркнуть, что в настоящее время Диабетон® МВ считается самым безопасным производным сульфонилмочевины.

– Ашот Мусаелович, какие результаты исследования ADVANCE следует учитывать при назначении терапии больным сахарным диабетом?

– Среди наиболее важных для клинической практики выводов исследования ADVANCE следует выделить следующие:

- стратегия лечения должна обеспечивать не только эффективный, но и безопасный контроль гликемии, подразумевающий плавное снижение уровня HbA1c для предупреждения развития гипогликемических состояний;
- для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и исходов необходим многофакторный подход к ведению больных, включающий контроль гликемии и артериального давления;
- перед назначением схемы сахароснижающей терапии у пациентов необходимо исследовать функциональное состояние почек, поскольку использование некоторых антидиабетических препаратов лимитировано скоростью клубочковой фильтрации.

Подводя итог, следует отметить, что Диабетон® МВ является одним из препаратов выбора для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в том числе с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, так как обеспечивает благоприятный профиль безопасности в сочетании с интенсивным контролем гликемии. Он удобен в применении и доступен по стоимости. Все это может способствовать повышению приверженности терапии. ☺