

Исследование ADVANCE: новые возможности предупреждения осложнений СД 2 типа

А.М. МКРТУМЯН,
д.м.н., профессор
МГМСУ

В последнее время в мой адрес стали поступать письма от эндокринологов, поднимающих вопросы, идентичные тем, которые в этом же отрезке времени задавали слушатели сертификационных циклов. Как отмечают сами врачи, поводом для этого послужили, с одной стороны, завершение крупнейшего исследования ADVANCE, а с другой стороны, события вокруг исследования ACCORD. В связи с этим нам кажется целесообразным ответить на эти вопросы в журнале «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии», т.к. эта публикация может заинтересовать многочисленных читателей.

Вопрос. Есть ли необходимость ужесточения критериев углеводного обмена для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и не сопряжено ли это со снижением безопасности?

Ответ. В силу своего эпидемиологического характера и сосудистых осложнений сахарный диабет стоит в одном ряду с наиболее актуальными проблемами государственной важности. Главными причинами ранней инвалидизации и смерти больных СД являются не прямые последствия этого заболевания, а сосудистые осложнения, возникающие вследствие плохой компенсации заболевания. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях были получены данные, свидетельствующие об отсутствии компенсации углеводного обмена у 75% пациентов и, кроме того, имеются многочисленные до-

казательства наличия корреляции между хронически повышенными уровнями глюкозы крови и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В частности, в исследовании UKPDS была продемонстрирована корреляция между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови и риском микрососудистых и макрососудистых осложнений.

Вопрос. Исследование ACCORD было приостановлено из-за повышенной смертности в группе интенсивного снижения уровня гликированного гемоглобина. Не говорит ли это против целесообразности интенсивного лечения с целью достижения нормальных показателей углеводного обмена?

Ответ. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) изучались возможности снижения риска сердечно-сосудистых исходов у 10 000 пациентов с сахарным диабетом, наблюдавшихся в среднем в течение 5,6 лет. С этой целью пациенты были разделены на группы для установления эффективности следующих вмешательств в снижении риска основных сердечно-сосудистых событий:

- интенсивный контроль гликемии (целевой уровень HbA1c < 6,0%) против стандартного контроля гликемии (целевой средний уровень HbA1c < 7,5%);
- интенсивная коррекция дислипидемии, по сравнению со стандартным лечением (фенофибрат, либо плацебо в дополнение к стан-

дартной терапии статином);

- интенсивный контроль артериального давления (целевой уровень систолического АД < 120 мм рт. ст.), по сравнению со стандартным контролем АД (< 140 мм рт. ст.).

Проведение исследования ACCORD в группе интенсивного контроля гликемии было остановлено в феврале 2008 года в связи с обнаружением повышенного риска смертности среди пациентов этой группы, по сравнению с группой стандартного гликемического контроля. Все пациенты были переведены в группу стандартного контроля гликемии. В частности, в группе интенсивного контроля гликемии умерло 257 пациентов, тогда как в группе стандартного контроля гликемии – 203 пациента. Это различие в 54 смерти соответствует 3 случаям смерти на каждые 1000 участников в год, с учетом того, что в среднем прошло практически 4 года с начала терапии.

Вопрос. В таком случае какая же гипотеза проверялась в исследовании ADVANCE?

Ответ. В исследовании ADVANCE проверялась гипотеза о том, что интенсивное медикаментозное лечение, направленное на снижение уровней артериального давления (АД) с помощью Нолипрела, а также снижение уровней глюкозы крови с помощью Диабетона МВ может привести к уменьшению риска развития инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, а также предупредить или замедлить прогрессирование диабетической нефропатии или ретинопатии. Та-

Интенсивный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + Нолипрел	Стандартный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + Нолипрел
Интенсивный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + плацебо Нолипрела	Стандартный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + плацебо Нолипрела

Рисунок. Факторный дизайн исследования ADVANCE

ким образом, цель исследования ADVANCE заключалась в оценке эффективности многофакторного подхода (контроль АД и гликемии) в дополнительном снижении риска развития макрососудистых осложнений и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, уже получающих оптимальное стандартное лечение.

Вопрос. Чем же тогда отличался дизайн исследования ADVANCE от дизайна ACCORD?

Ответ. Исследование ADVANCE является многоцентровым (215 центров), рандомизированным, контролируемым клиническим исследованием с участием более 11 000 пациентов и периодом наблюдения 5 лет. Хотелось бы отметить, что это исследование было инициировано Комитетом специалистов-исследователей, и организация, проведение, оценка результатов и их представление проводились независимо от спонсоров. Благодаря факторному дизайну 2x2 исследование ADVANCE позволяло независимо оценить благоприятные эффекты двух изучаемых препаратов – Нолипрела и Диабетона МВ. В исследовании ADVANCE Нолипрел или плацебо Нолипрела добавлялись к любой терапии, включавшей другие антигипертензивные препараты (рисунок).

В части исследования с оценкой сахароснижающей терапии пациенты, распределенные на группу с интенсивным контролем гликемии, в качестве основного препарата получали Диабетон МВ. Через 6 недель открытого применения Нолипрела пациенты, удовлетворявшие критериям включения в исследование, проходили рандомизацию на две группы – с продолжением приема Нолипрела либо приемом соответствующего плацебо Ноли-

прела, а также на другие две группы – с интенсивным контролем гликемии, основанным на применении Диабетона МВ, либо стандартным контролем гликемии, основанным на действующих местных терапевтических рекомендациях. Продолжительность наблюдения пациентов в антигипертензивной ветви исследования составила 4,3 года, медиана сахароснижающей ветви – 5 лет.

С точки зрения исходных характеристик оба исследования очень похожи по таким показателям, как число участников, длительность течения диабета, распространенность сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска. Тем не менее в исследовании ACCORD был несколько больше процент лиц с избыточной массой тела (средний ИМТ 32 против 28 кг/м² в исследовании ADVANCE), тогда как в исследовании ADVANCE были более старшие по возрасту пациенты, чем в исследовании ACCORD (66 лет и 62 года соответственно). В обоих исследованиях был достигнут средний уровень HbA1c 6,4% (при исходном среднем уровне HbA1c 8,3% в исследовании ACCORD и 7,5% – в исследовании ADVANCE). Но главное различие между этими исследованиями заключалось в применении Диабетона МВ только в группе интенсивного контроля гликемии в исследовании ADVANCE, что позволяет объяснить, по крайней мере частично, более благоприятные результаты в отношении общей смертности.

Вопрос. Почему Диабетон МВ, а не метформин был выбран для изучения в исследовании ADVANCE?

Ответ. Выбор в пользу Диабетона МВ был сделан из-за случаев непереносимости метформина и наличия противопоказаний к нему

(около 30%). Подобные ограничения для Диабетона МВ не характерны, в связи с чем он может широко назначаться пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 20 мл/мин), а также пациентам с сердечной недостаточностью.

Диабетон МВ стал основой для лечения пациентов, распределенных в группу интенсивного контроля гликемии в исследовании ADVANCE.

По ряду дополнительных причин Диабетон МВ мог считаться наилучшим кандидатом для этого фундаментального исследования, ибо:

во-первых, Диабетон МВ представляет собой современный стандарт терапии первого ряда для пациентов СД 2 типа;

во-вторых, Диабетон МВ обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное главным образом с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и уменьшению выработки свободных радикалов кислорода. Это уникальное свойство препарата вносит существенный вклад в объяснение того, почему Диабетон МВ способен ослаблять прогрессирование атеросклеротических бляшек в сонных артериях и уменьшать массу левого желудочка сердца у пациентов СД 2 типа.

Все эти наблюдения объясняют более высокую эффективность Диабетона МВ в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и выживаемости у пациентов с СД 2 типа, по сравнению с другими производными сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, толбутамид).

Кроме того, в настоящее время Диабетон МВ общепризнанно считается самым безопасным производным сульфонилмочевины среди

препаратов данного класса.

Вопрос. В какой дозе назначался Диабетон МВ в исследовании ADVANCE?

Ответ. Согласно протоколу, пациенты, рандомизированные на группы с интенсивным контролем гликемии, должны были получать Диабетон МВ в дозе от 1 до 4 таблеток в сутки во время завтрака. Титрацию осуществляли в зависимости от уровня HbA1c:

- при уровне HbA1c \leq 6,5% коррекции лечения не требовалось;
- при уровне HbA1c 6,5-7,5% рекомендовалось продолжить лечение или увеличить дозу препарата;
- при уровне HbA1c \geq 7,5%: рекомендовалось увеличить дозу препарата и/или добавить другие сахароснижающие средства (разрешалось применение сахароснижающих препаратов любых других классов, за исключением производных сульфонилмочевины). На момент завершения исследования 70% пациентов в группе интенсивного контроля гликемии получали Диабетон МВ в дозе 4 таблетки во время завтрака при достигнутом среднем уровне HbA1c в группе интенсивного контроля в 6,5%.

Вопрос. Считаете ли Вы, что благоприятные эффекты лечения в исследовании ADVANCE связаны с применением Диабетона МВ?

Ответ. Да, поскольку Диабетон МВ систематически назначался в качестве основного препарата для лечения диабета в группе пациентов с интенсивным контролем гликемии. Это аналогично применению метформина в исследовании UKPDS в качестве основного противодиабетического препарата в группе пациентов с ожирением.

Вопрос. Играет ли Диабетон МВ специфическую роль в снижении риска развития нефропатии у пациентов в группе интенсивного контроля гликемии?

Ответ. Известный факт, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе нефропатии при сахарном диабете. В то же время, в исследованиях *in vitro*, а также *in vivo* было продемонстрировано наличие у Диабетона МВ независимого от сахароснижающего эф-

фекта антиоксидантного действия. Таким образом, можно утверждать, что Диабетон МВ, назначавшийся в качестве базового препарата для лечения пациентов в группе интенсивного контроля гликемии, является основным фактором снижения риска развития и прогрессирования нефропатии главным образом благодаря уникальному антиоксидантному действию.

Вопрос. Была ли подтверждена польза интенсивного контроля гликемии в снижении риска нефропатии в каких-либо других крупномасштабных исследованиях?

Ответ. Нет, ни в одном другом исследовании до сих пор не была продемонстрирована польза интенсивного контроля гликемии в снижении риска развития нефропатии у пациентов сахарным диабетом 2 типа через 5 лет лечения.

Впервые в столь масштабном исследовании, как ADVANCE, достигнуто снижение риска развития или прогрессирования диабетической нефропатии на 21%, а предотвращение поражения почек у пациентов с диабетом – исключительно важная задача в плане борьбы с основными осложнениями этого заболевания. По мнению главного руководителя исследования ADVANCE профессора Джона Чалмерса, почечные осложнения связаны с крайне неблагоприятными последствиями, со временем они приводят к потребности в диализе или трансплантации и в конечном счете к смерти пациента. Кроме того, они являются одним из значимых маркеров других опасных состояний при диабете. Обнаружение белка в моче и развитие нефропатии является указанием на то, что пациент с диабетом может умереть от инсульта или инфаркта миокарда. И, в заключение, лечение почечных осложнений очень затратное.

Вопрос. Является ли контроль АД более значимым, по сравнению с контролем гликемии?

Ответ. Необходимо отметить равноценное значение обоих факторов в развитии макрососудистых

осложнений. Однако, можно сказать, что благоприятные эффекты управления АД реализуются быстро, уже на краткосрочном этапе, в то время как нормализация уровня гликемии благоприятно сказывается на отдаленном прогнозе.

Вопрос. Как повлияют результаты исследования ADVANCE на международные рекомендации?

Ответ. Результаты исследования ADVANCE должны найти отражение в соответствующих терапевтических руководствах в качестве следующих рекомендаций:

- достижение целевого уровня HbA1c 6,5%;
- применение Диабетона МВ в качестве базового препарата (т.е. в качестве препарата первого или второго ряда) в составе любой стратегии лечения диабета, независимо от стадии и степени тяжести заболевания.

Вопрос. Почему исследование ADVANCE не продемонстрировало значимого влияния терапии на риск макрососудистых событий?

Ответ. Необходимо отметить, что в современной популяции диабетиков довольно высокий уровень лечения, поэтому частота основных макрососудистых событий в целом оказалась меньше, чем предполагалось и было необходимо для выявления статистически достоверного эффекта терапии: 2,2% против ожидавшихся 3%. При этом в исследовании достигнута очевидная положительная тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности, которая составила 12%. Кривые макрососудистых событий в группах стандартного и интенсивного гликемического контроля начали расходиться к концу 4го года терапии, что представляется логичным, исходя из понимания природы заболевания: СД – хроническое заболевание, выявлению которого предшествуют годами существующая инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, поэтому и требуется более длительный период наблюдения для

оценки положительного эффекта контроля гликемии на сердечно-сосудистый риск.

Вопрос. Действительно ли польза интенсивного контроля гликемии перевешивает связанные с ним риски, такие как повышение частоты серьезных эпизодов гипогликемии?

Ответ. Безусловно, да. Но здесь принципиальное значение приобретает выбранная терапия. В исследовании ADVANCE у пациентов в группе интенсивного контроля гликемии серьезные эпизоды гипогликемии развивались редко, и ни один из эпизодов гипогликемии не приводил к летальному исходу. Стратегия интенсивного контроля диабета, основанная на применении Диабетона МВ, сопровождалась в 4 раза более низкой частотой развития эпизодов тяжелой гипогликемии, чем в исследовании UKPDS, хотя достигнутый при этом уровень HbA1c (6,5%) был значительно меньше, чем в исследовании UKPDS (7%).

Вопрос. Частота применения инсулина диабетиками в группе интенсивного контроля гликемии была довольно высокой, тогда можно ли независимо оценить благоприятные эффекты Диабетона МВ и инсулина?

Ответ. Диабетон МВ значительно более часто применялся в группе интенсивного контроля гликемии (у 90% пациентов, против 41% пациентов, получавших инсулин), и в то же время он практически не использовался в группе стандартного лечения (2% против 24% пациентов, получавших инсулин). Таким образом, можно утверждать о преобладающем вкладе Диабетона МВ в развитие благоприятных эффектов, наблюдавшихся в группе интенсивного контроля гликемии. Более того, в соответствии с протоколом, Диабетон МВ был единственным препаратом, который назначался сразу же после рандомизации пациентов, в то время, как инсулин добавляли в ходе исследования лишь тем, у которых уровень

HbA1c, несмотря на максимальные дозы пероральной терапии, оставался более 6,5%.

Таким образом, результаты исследования ADVANCE демонстрируют, что стратегия интенсивного гликемического контроля, основанная на применении Диабетона МВ, обеспечивает эффективный и безопасный контроль гликемии с достижением среднего уровня HbA1c 6,5% и защищает пациентов от развития тяжелых осложнений диабета: снижение риска комбинированной конечной точки, включавшей основные макро- и микрососудистые осложнения на 10%. Причем защитный эффект особенно выражен в отношении развития патологии почек (снижение риска нефропатии на 21%, риска развития макроальбуминурии на 30%). **Результаты исследования ADVANCE позволяют рассматривать Диабетон МВ как основу терапии для большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа.** 

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ

ДИАБЕТОН® МВ

Иновационный препарат сульфонилмочевины с однократным суточным приемом, созданный на основе гидрофильного матрикса

- ✓ **Высокая β -клеточная селективность**
- ✓ **Эффективный метаболический контроль**
- ✓ **Дополнительные гемоваскулярные свойства**

Всестороннее метаболическое и сосудистое лечение сахарного диабета 2 типа

Рег. номер П № 011940/01 от 26.01.2005



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

2-4 таблетки*

во время завтрака

*для большинства пациентов