

© В. Н. ШИШКОВА, 2009

УДК 616.379-008.64-06-084

В. Н. Шишкова

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ADVANCE ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА — ВОЗМОЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Федерального
Агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва

ADVANCE — многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, целью которого являлось изучение влияния интенсивного контроля артериального давления и гликемии на основные микро- и макрососудистые осложнения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В той части исследования, где оценивалась роль контроля гликемии, пациенты получали гликлазид модифицированного высвобождения Диабетон МВ в качестве основного препарата. Результаты исследования ADVANCE показывают, что интенсивная сахароснижающая терапия с использованием препарата Диабетон МВ позволяет эффективно и безопасно контролировать гликемию с достижением среднего уровня HbA_{1c} 6,5% и менее, достоверно снизить общий риск тяжелых осложнений диабета на 10%, риск нефропатии — на 21% и риск протеинурии — на 30%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, макро- и микрососудистые осложнения, исследование ADVANCE, Диабетон МВ.

V.N. Shishkova

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE ADVANCE STUDY FOR A PRACTITIONER: POSSIBILITY TO TREAT AND PREVENT COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

State Research Centre of Preventive Medicine, Federal Agency for High Medical Technologies

ADVANCE is a multicentre placebo-controlled randomized trial undertaken to investigate effects of intensive decrease of blood pressure and blood glucose level on the development of major micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Patients included in the study designed to evaluate results of intense glycaemic control were given glyclazide modified release (diabeton MR) as the basic treatment. The main results of ADVANCE indicate that intense hypoglycemic therapy with the use of diabeton MR allows for efficient and safe control of blood glucose level with the reduction of the mean HbA_{1c} level to 6.5% or less. Also, this treatment significantly decreases the risk of severe diabetic complications by 10% including nephropathy and proteinuria (by 21% and 30% respectively).

Key words: type 2 diabetes mellitus, microvascular complications, macrovascular complications, ADVANCE study, diabeton MR

Согласно данным Международной федерации диабета, еще 20 лет назад количество людей с диагнозом "сахарный диабет" во всем мире не превышало 30 млн, а сегодня оно составляет уже более 240 млн. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 г. число больных сахарным диабетом (СД) увеличится до 380 млн, из которых до 90% составят лица с СД 2-го типа (СД2) [20]. В разных странах от 40 до 80% больных не осознают серьезности своего заболевания и зачастую не получают адекватного лечения, препятствующего развитию необратимых осложнений.

Заболеваемость СД в современном мире давно приняла масштаб эпидемии. Увеличение распространенности СД сопровождается повышением частоты сосудистых осложнений, которые являются причиной слепоты, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, инсульта, нейропатии и диабетической гангрены, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности пациентов.

В России, согласно данным официального сайта Минздравсоцразвития, зарегистрировано 2,6 млн

людей с СД. Однако контрольно-эпидемиологические исследования показывают, что число лиц с диабетом составляет не менее 8 млн. Возраст больных на момент дебюта СД2 постепенно становится меньше, вызывает тревогу повышение риска развития СД2 у молодых людей, подростков и детей [1]. Долгосрочные последствия этой эпидемии выливаются в огромные человеческие страдания и экономические затраты. Несмотря на появление новых классов сахароснижающих препаратов и их комбинаций, лечение в настоящее время не приводит к достижению и поддержанию оптимального метаболического контроля у большинства пациентов с СД2 [13].

Частота развития сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 в 4 раза выше, чем у лиц без СД. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД2 являются макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность) [2]. Эпидемиологические исследования показали, что уже в дебюте СД2 около 50% больных имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, метаболические нарушения возникают гораздо раньше клинических проявлений СД и к моменту постановки диагноза приводит к необратимым сосудистым изменениям. Проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [18] показало, что к моменту клинической манифестации СД всего 50–60% β-клеток поджелудочной железы продолжают нор-

Для контактов:

Шишкова Вероника Николаевна, канд. мед. наук, науч. сотр. отдела метаболических нарушений.

Адрес: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Телефон: 8-495-627-03-94

e-mail: Veronika-1306@mail.ru

мально вырабатывать инсулин. Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в UKPDS, подтвердило, что, несмотря на применение сахароснижающей терапии, прогрессирование заболевания продолжается. Ведущим звеном патогенеза диабетических сосудистых осложнений и прогрессирующего снижения функции β -клеток является окислительный стресс. Повышение продукции свободных радикалов и ослабление антиоксидантной защиты стимулируют окисление липопротеинов низкой плотности, запуская процесс атеросклероза. Кроме того, окислительный стресс и накопление продуктов гликирования приводят к дисфункции эндотелия, обуславливая нарушение микроциркуляции.

Очевидно, нарушения метаболических процессов, ведущие к развитию СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), возникают за 10–12 лет до манифестации самого диабета [17]. Учитывая темпы роста скрытых нарушений углеводного обмена (нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак), сопровождающихся ожирением, прогрессирующим атеросклерозом и артериальной гипертонией, своевременная диагностика и терапия этих состояний становится весьма актуальной. Начинать лечения СД2 следует как можно раньше, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование снижения инсулинсекреторной способности β -клеток и развитие тяжелых ССЗ, поскольку у больных диабетом существует так называемая метаболическая память [19]. Отсюда следует очень важный практический вывод: приступать именно к интенсивной терапии диабета надо тогда, когда нарушения углеводного обмена еще слабо выражены; необходимо всемерно сокращать сроки неудовлетворительного контроля гликемией.

Известно, что частота микро- и макрососудистых, а также нейропатических осложнений СД может быть существенно снижена при достижении уровней глюкозы, близких к нормальным. Однако это не всегда удается осуществить. Безопасные и эффективные пути достижения этой цели, особенно у пациентов с длительным СД2, на сегодняшний день не известны. Вопрос, который длительное время оставался без ответа: реально ли предупредить или замедлить развитие ССЗ у больного СД2? Теперь, благодаря полученным результатам исследования ADVANCE (что в переводе с английского означает "прорыв"), можно с уверенностью ответить — "ДА". Это действительно прорыв в профилактике и лечении грозных осложнений СД2.

Исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial) возглавляли и проводили специалисты из разных стран. Центральным координатором выступил Институт Джорджа (The George Institute for International Health) в Сиднее. В исследовании принимали участие 215 клинических центров, расположенных в 20 странах Европы, Азии, Австралии и Северной Америки. Каждым центром было получено согласие этической комиссии на проведение исследования. Все участники также дали свое письменное согласие.

ADVANCE было профинансировано компанией "Сервье" и Национальным советом по здравоохра-

нению и медицинским исследованиям Австралии. Необходимо отметить, что спонсор исследования не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе, анализе, интерпретации данных и в составлении отчета.

ADVANCE — многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование бифакториального дизайна, целью которого являлось изучение влияния интенсивного контроля артериального давления (АД) и гликемии на основные макрососудистые (развитие или прогрессирование нефропатии или ретинопатии) и макрососудистые (инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) осложнения.

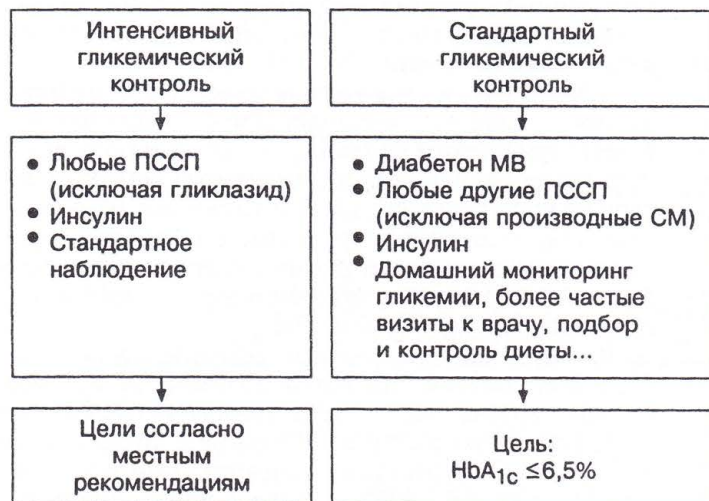
В исследование включали пациентов, у которых СД2 был диагностирован в возрасте 30 лет или старше, возраст на момент начала исследования составлял 55 лет и старше. В анамнезе должно было быть либо ССЗ (инсульт, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу транзиторной ишемической атаки, или нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, периферической реваскуляризации, или ампутации в связи с сосудистой болезнью), либо какой-нибудь из факторов их риска (макроальбуминурия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, фотокоагуляционная терапия сетчатки, макулярный отек или слепота на один глаз вследствие диабета, курение, уровень общего холестерина более 6 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности менее 1 ммоль/л, микроальбуминурия). Диагноз СД2 должен был быть установлен за 10 лет или более до начала исследования, или возраст 65 лет и больше к началу исследования. В последнее могли быть включены пациенты, у которых были показания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и специфические показания к использованию другого, исключая периндоприл, ИАПФ с максимальной суточной дозой 4 мг в сутки. Критерии исключения: показания или противопоказания к лечению, которое использовалось в исследовании; показания к длительной инсулинотерапии к началу исследования; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Были отобраны 12 877 пациентов с СД2 в возрасте 55 лет и старше, имевшие высокий риск развития ССЗ. Средний возраст пациентов составлял 65,8 года, длительность СД2 — около 8 лет, доля женщин — 43%, средний уровень АД — 145/81 мм рт. ст., средний индекс массы тела — 28 кг/м². Почти 2/3 участников страдали артериальной гипертензией, 75% — получали сопутствующую гипотензивную терапию, 91% — принимали пероральные сахароснижающие препараты, 40% — имели в анамнезе микро- или макрососудистое заболевание, 14% — были курильщиками [4].

Масштабы исследования и популяция включенных пациентов были таковы, что его результаты, безусловно, имеют практическую значимость для ведения пациентов с различными уровнями АД и повышенным содержанием глюкозы в крови, характерным для большей части пациентов с СД2.

Результаты "гипотензивной" ветви исследования уже достаточно известны. В данной работе хо-

**Пострандомизационная терапия
Сахароснижающая ветвь**



Дизайн "сахароснижающей" ветви исследования ADVANCE.

телось подробнее остановиться на "сахароснижающей" составляющей проекта ADVANCE. Пациенты получали гликлазид модифицированного высвобождения Диабетон МВ в дозе 30–120 мг/сут (1–4 таблетки) в качестве основного препарата, а также дополнительно любые другие препараты (кроме препаратов сульфаниламочевин) для контроля гликемии и достижения целевого уровня HbA_{1c} — меньше 6,5%. По своему усмотрению лечащий врач мог добавить к терапии (или увеличить дозу) метформин и/или тиазолидиндионы, глиниды и (при необходимости) инсулин (см. рисунок). Рекомендовалось максимально использовать как медикаментозные, так и нелекарственные методы. Пациенты группы сравнения (стандартная терапия СД2) также могли получать любые сахароснижающие препараты в необходимых дозах, исключая Диабетон МВ, а контроль гликемии осуществлялся в соответствии с действующими региональными рекомендациями.

Длительность наблюдения составила в среднем 5 лет. У всех пациентов периодически измеряли уровни АД и HbA_{1c} . Кроме того, при каждом визите у больных регистрировали клинические исходы, определяли содержание белка в моче, а также проводили стандартный осмотр глазного дна.

Первичная конечная точка включала комбинацию:

— основных макрососудистых осложнений (нефатальный инсульт, нефатальный острый коронарный синдром и смерть от любой сердечно-сосудистой причины);

— основных микрососудистых осложнений [развитие или прогрессирование нефропатии (макроальбуминурия, повышение уровня креатинина сыворотки до 200 мкмоль/л и более, возникновение потребности в диализной терапии или трансплантации почки, смерть от почечного заболевания); развитие или прогрессирование ретинопатии (потребность в фотокоагуляции сетчатки, прогрессирование ретинопатии до пролиферативной ста-

дии, макулярный отек или потеря зрения, связанная с диабетом)] [8].

Диабетон МВ имеет в качестве действующего начала гликлазид, уникальная высокотехнологичная фармакологическая форма которого обеспечивает постепенное высвобождение лекарственной субстанции в соответствии с колебаниями уровня гликемии и при однократном приеме перед завтраком дает устойчивый сахароснижающий эффект в течение суток. Одним из уникальных свойств Диабетона МВ является его способность восстанавливать ранний пик секреции инсулина и продлевать доинсулиновый период на 14 лет у больных с впервые выявленным СД2. Эффект Диабетона МВ зависит от содержания глюкозы в крови, т. е. секреция инсулина, обусловленная приемом Диабетона МВ, регулируется гликемией и поэтому является физиологичной [10, 11].

Диабетон МВ не только восстанавливает первую фазу секреции инсулина, но и улучшает прандиальный контроль гликемии и уменьшает постпрандиальное повышение уровня инсулина. Высвобождение препарата происходит не в связи с приемом пищи, а соответственно уровню гликемии, что обеспечивает более физиологичную секрецию инсулина в дневное время [7].

Диабетон МВ совершенно безопасен (даже при применении в максимальных дозах); риск гипогликемии при его использовании минимален (менее 5%), и он не влияет на массу тела [9, 16].

Главное преимущество препарата "Диабетон МВ" — плейотропные эффекты, не зависящие от уровня гликемии. Так, терапия Диабетона МВ улучшает чувствительность тканей к инсулину, таким образом влияя на одно из главных звеньев патогенеза СД2. Этот эффект наиболее выражен в мышечной ткани и печени — основных мишенях развивающейся инсулинорезистентности. У пациентов с СД2 Диабетон МВ повышает активность гликогенсинтазы в скелетной мускулатуре и одновременно улучшает инсулинопосредованную утилизацию глюкозы [12]. Эти эффекты являются прямыми, не зависящими от снижения глюкозотоксичности на фоне терапии, поскольку активность гликогенсинтазы повышается, несмотря на неизменную киназную активность рецепторов инсулина. Диабетон МВ также подавляет выработку глюкозы в печени независимо от концентрации инсулина в портальной вене [6, 15].

Помимо эффективного контроля гликемии и отличной переносимости, Диабетон МВ обладает уникальными антиоксидантными свойствами и тем самым устраняет важнейший фактор патогенеза сосудистых осложнений. Препарат не только нейтрализует свободные радикалы, подавляя активность окислительного стресса, но и улучшает выживаемость и функцию β -клеток и оказывает прямое защитное действие на сердечно-сосудистую систему [14]. Благодаря таким эффектам Диабетон МВ способен улучшать прогноз у пациентов с СД2, что и показали результаты исследования ADVANCE.

Все пациенты стартовали со среднего уровня HbA_{1c} , равного 7,5%; спустя 5 лет в группе стан-

Частота развития гипогликемий в исследовании ADVANCE

Гипогликемия	Число пациентов с гипогликемией		Снижение относительного риска (95% ДИ)
	интенсивная терапия (n = 5571)	стандартная терапия (n = 5569)	
Все	2931 (52,6%)	2102 (37,7%)	-57% (-66—-49)
Легкая	2898 (52%)	2077 (37,3%)	-57% (-66—-49)
Тяжелая	150 (2,7%)	81 (1,5%)	-86% (-144—-42)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

дартной терапии этот показатель составлял 7,3%, а в группе интенсивного контроля гликемии было достигнуто целевое значение — 6,5%. Следует подчеркнуть, что снижать этот показатель у пациентов с СД2 следует очень постепенно, поскольку они имеют высокий риск ССЗ и им необходимы щадящие темпы лечения. Например, через 1 год уровень HbA_{1c} снижался лишь на 0,5%. Уместно напомнить о прекращенном раньше срока исследовании ACCORD, в котором резкое снижение уровня HbA_{1c} за первые 6 мес терапии сопровождалось учащением тяжелых гипогликемий и увеличением смертности больных [3].

Основные результаты исследования ADVANCE показывают, что интенсивная сахароснижающая терапия с использованием препарата Диабетон МВ:

- позволяет эффективно и безопасно контролировать гликемию с достижением среднего уровня HbA_{1c} 6,5% и менее;

- достоверно снижает общий риск тяжелых осложнений диабета на 10%, риск нефропатии — на 21% и риск протеинурии (одного из наиболее надежных маркеров высокого сердечно-сосудистого риска) — на 30%;

- снижает (на 12%) риск смерти вследствие сердечно-сосудистой причины.

Исследователи также оценивали развитие гипогликемий у пациентов, легкие гипогликемии случались чаще в группе интенсивной терапии, тяжелые наблюдались чрезвычайно редко в обеих группах (см. таблицу). И, наконец, важнейший момент — интенсивный контроль гликемии не привел к повышению риска смерти у пациентов, уже имеющих серьезные ССЗ [5].

Таким образом, результаты "сахароснижающей" ветви исследования ADVANCE (самого крупного многофакторного исследования, когда-либо про-

водившегося в диабетологии) значительно расширили представление о возможности лечения диабета. Впервые получены доказательства того, что снижение уровня HbA_{1c} до 6,5% с помощью препарата "Диабетон МВ" является во-первых, выполнимым; во-вторых, эффективным; в-третьих, безопасным, а главное, легким способом снижения риска серьезных осложнений СД2.

Результаты данного раздела исследования ADVANCE уже оказали влияние на выбор препаратов сульфанилмочевины в новом консенсусе ADA/EASD по лечению СД2, опубликованном в октябре 2008 г. [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова В. А. // Сахарный диабет. — 2001. — № 4. — С. 26—31.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М., 2006. — С. 344.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2545—2559.
4. ADVANCE Collaborative Group // Diabet. Metab. — 2003. — Vol. 29. — P. 47—48.
5. ADVANCE Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2560—2572.
6. Bak J., Schmitz O., Niels S. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 1343—1350.
7. Bruttomesso D., Pianta A., Veiro A. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 99—105.
8. Chalmers J. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1118—1120.
9. Droin P. and the Diamicron MR Study Group // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14. — P. 185—191.
10. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al. // Diabet. Res. Clin. Prac. — 1992. — Vol. 18. — P. 197—206.
11. Francillard M., Frey N., Paraire M. et al. // J. Nutr. Hlth Aging. — 2001. — Vol. 5 (Special Issue). — P. 14.
12. Johnson A., Argyraki M., Thow Jr. et al. // Diabet Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 243—253.
13. Nathan D. M. et al. // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, N 12.
14. O'Brien R. C., Luo M., Balaz N. et al. // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14. — P. 201—206.
15. Riccio A., Lisato G., Vigili de Kreutzenberg S. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45. — P. 1196—1202.
16. Scherthaner G., Di Vario U., Grimaldi A. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. A28.
17. Steven E., Kahn C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4047—4058.
18. The UKPDS Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249—1258.
19. Wallace T. M., Matthews D. R. // Textbook of Diabetes: Selected Chapters / Eds J. C. Pickup et al. — 3-rd Ed. — Oxford, 2005. — P. 15—18.
20. Wild S., Roglic G. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047—1053.

Поступила 28.01.09