

# Цели и задачи исследования ADVANCE. Дизайн исследования. Обоснование применения диабетона МВ

О.М. Смирнова

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

**Ключевые слова:** сахарный диабет, факторы риска, микро- и макрососудистые осложнения

Smirnova O.M.

**Tasks and objectives of the ADVANCE study. Design of the study. Rationale for the use of diabeton MB**

**Key words:** diabetes mellitus, risk factors, micro- and microvascular complications, arterial hypertension

Увеличивающаяся средняя продолжительность жизни, демографические изменения в разных возрастных группах населения, усиливающийся процесс урбанизации и дальнейшее ускорение научно-технического прогресса по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), могут привести к увеличению количества больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) к 2010 году в два раза. Важнейшим событием в диабетологии в 2008 г. явилось представление результатов нескольких завершённых многолетних международных исследований. Представленные данные носили противоречивый характер и поэтому активно обсуждаются. Главным вопросом этих дискуссий является вопрос о необходимом и безопасном уровне компенсации углеводного обмена, который в то же время обеспечивает профилактику сосудистых осложнений диабета. В настоящее время представлены сравнительные данные следующих исследований: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), ACCORD — (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), PROactive (The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events).

Известным является факт, что степень компенсации углеводного обмена существенно влияет на предполагаемую продолжительность жизни больных СД. Так, при уровне гликогемиоглобина 7%, она составляет 83 года; при 8% — 42 года; при 9% — 28 лет, при 10% — 21 год и при 11% — 16 лет соответственно.

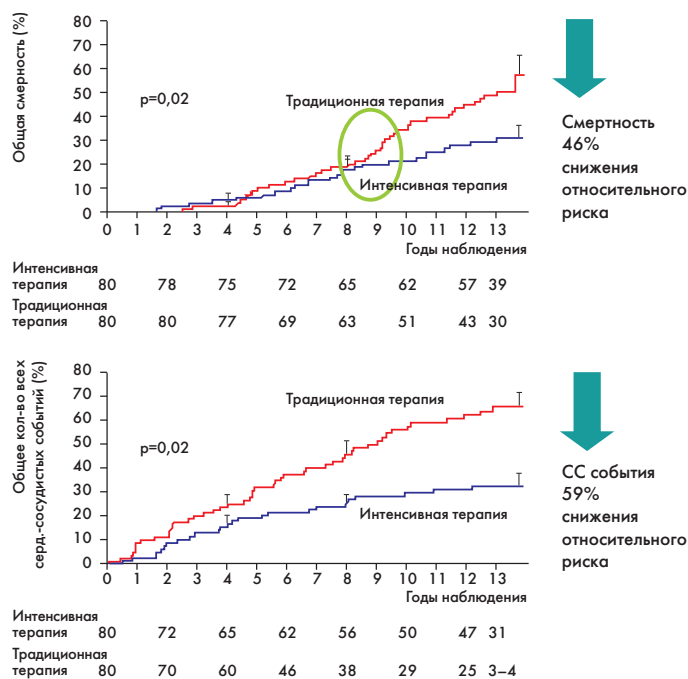
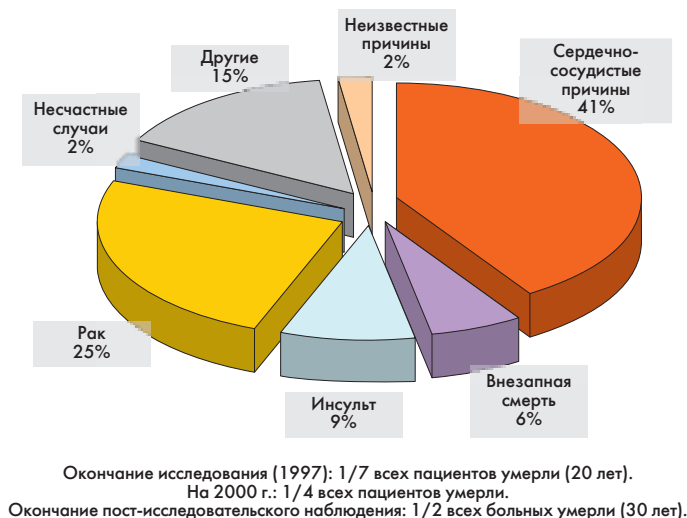


Рис. 2. Долгосрочные преимущества многофакторного подхода в лечении СД 2 типа

Известные сегодня результаты приведенных выше международных исследований носят противоречивый характер. Основой при планировании исследования ADVANCE явились выводы предшествующего исследования UKPDS и результаты 30-летнего наблюдения больных СД2. После завершения основного этапа исследования в 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 артериального давления. В ходе наблюдения один раз в год больные проходили клиническое обследование. К 2007 г. были получены и суммированы данные о 1525 пациентах. Уровень общей смертности через 10 дополнительных лет составил 44%, ведущими причинами летальных исходов явились сердечно-сосудистые (51,5%) и онкологические (24,2%) заболевания (рис. 1).

К 2002 г. только 5% больных оставались на монотерапии диетой. 46% получали один или несколько пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и 46% — получали инсулин в качестве монотерапии или в комбинации с ПССП.

Вторым исследованием, результаты которого были положены в основу при планировании ADVANCE, было исследование STENO 2 (Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes). В данное исследование были включены 160 пациентов с микроальбуминурией; исходный уровень HbA<sub>1c</sub> в группе составил ~ 8,4%. Исследование было рандомизированным, открытым, в параллельных группах. Активное наблюдение (лечение) продолжалось в течение 7,8 лет, затем оно продлилось еще 5,2 лет (всего 13 лет). **Диабетон являлся препаратом сульфомочевины (СМ) первого выбора в группе интенсивной терапии.**

Анализ данных STENO 2 показал долгосрочные преимущества многофакторного воздействия при лечении СД2 (рис. 2).

Основными результатами STENO 2 является то, что:

- установлена взаимосвязь интенсивной терапии с низким риском смертности от кардиоваскулярных причин (отн. риск 0,43; 95% [CI], 0,19 – 0,94;  $p=0,04$ );
- установлена взаимосвязь интенсивной терапии с низким риском кардиоваскулярных эпизодов (отн. риск 0,41; 95% [CI], 0,25 – 0,67;  $p<0,001$ );
- 24 пациента умерли в группе интенсивной терапии против 40 в группе стандартного лечения (отн. риск 0,54; 95% доверит. интервал [CI], 0,32–0,89;  $p=0,02$ );
- только у одного пациента группы интенсивной терапии отмечено прогрессирование нефропатии до ХПН против 6 пациентов в группе традиционной терапии ( $P=0,04$ );
- нескольким пациентам потребовалась лазерная фотokoагуляция сетчатки (ЛФК) (отн. риск 0,45; 95% [CI], 0,21 – 0,86;  $p<0,02$ ). Отмечено несколько серьезных побочных эффектов.

Достигнуто 50%-ое снижение риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Исходя из вышеприведенных данных, можно сформулировать цель исследования ADVANCE следующим образом:

**изучение эффективности режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения (диабетона МВ), а также эффективности антигипертензивной терапии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2.**

В исследовании были поставлены три основных вопроса:

1. Какие преимущества могут быть получены в результате жесткого контроля (более выраженного снижения) АД у пациентов с СД2, включая нормотензивных?
2. Какие преимущества могут быть получены в результате более интенсивного гликемического контроля (HbA<sub>1c</sub> <6,5%) в сравнении со стандартным?
3. Какие преимущества могут быть получены в результате комбинации первых двух?

По окончании исследования оценивались первичные и вторичные конечные точки.

К первичным конечным точкам были отнесены комбинации микро- и макрососудистых осложнений. Из макрососудистых учитывали нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или смерть по причине сердечно-сосудистого осложнения (включая внезапную смерть); из микрососудистых – впервые возникшую или прогрессирующую нефропатию, диабетическое поражение глаз. При оценке вновь развившейся или прогрессирующей нефропатии оценивали развитие макроальбуминурии (соотношение альбумин-креатинин >300 мкг/мг [33,9 мг/ммоль]), удвоение креатинина плазмы выше 200 мкмоль/л (2,3 мг/%), возникновение необходимости почечно-заместительной терапии или смерть по причине патологии почек.

О прогрессировании ретинопатии судили по развитию пролиферативной ретинопатии, макулярного отека, слепоты по причине диабета или проведению ретикулярной фотokoагуляции.

Таблица 1

| Характеристика больных в начале исследования                |                               |                               |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Характеристика                                              | Интенсивный контроль (n=5571) | Стандартный контроль (n=5569) |
| Возраст (лет)                                               | 66±6<br>Россия 64             | 66±6                          |
| Длительность диабета (лет)                                  | 7,9±6,3                       | 8±6,4                         |
| Основное макрососудистое заболевание в анамнезе (%)         | 1794 (32,2)                   | 1796 (32,3)                   |
| Основное микрососудистое заболевание в анамнезе (%)         | 571 (10,3)                    | 584 (10,5)                    |
| Средний HbA <sub>1c</sub> , нестандартизованный уровень (%) | 7,51±1,57<br>Россия 8,2%      | 7,52±1,54                     |
| САД (мм рт. ст.)                                            | 145±21,7<br>Россия 152        | 145±21,4                      |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                                    | 28±5                          | 28±5                          |

Вторичными конечными точками в исследовании являлись:

- все и основные случаи цереброваскулярных заболеваний;
- все и основные случаи коронарной болезни сердца;
- все случаи сердечной недостаточности;
- все случаи периферической сосудистой патологии;
- все сердечно-сосудистые заболевания;
- общая смертность;
- госпитализация;
- микроальбуминурия;
- нарушения зрения;
- новая или прогрессирующая нейропатия;
- когнитивная дисфункция и деменция.

Исследование ADVANCE изначально было разработано таким образом, чтобы обеспечить статистическую мощность не менее 90% для обнаружения снижения относительных рисков основных макрососудистых и микрососудистых событий на 16%. Вычисленные размеры требуемой выборочной совокупности и длительность наблюдения основывались на предположениях о том, что общая частота макро- и микрососудистых событий составит около 3%, различие по уровням АД между группами активной терапии и плацебо в антигипертензивной ветви исследования составит 6 мм рт. ст., а различие по уровням гликогеомоглобина между группами интенсивного и стандартного контроля превысит 1%. Однако в середине периода наблюдения (приблизительно через 3 года) стало очевидным, что общая частота регистрируемых событий значительно меньше, чем ожидалось. С целью повышения статистической мощности для достоверного выявления эффектов лечения было принято реше-

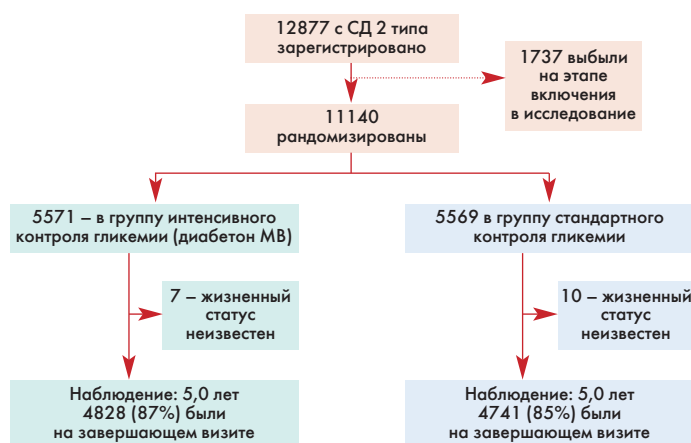


Рис. 3. ADVANCE: схема исследования

Таблица 2

| Сахароснижающие препараты на момент начала исследования |                              |                      |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Наименование                                            | Рандомизированная терапия, % |                      |
|                                                         | интенсивная (n=4828)         | стандартная (n=4741) |
| ПСМ                                                     | 71                           | 71                   |
| Метформин                                               | 61                           | 60                   |
| Тиазолидиндионы                                         | 4                            | 4                    |
| Акарбоза                                                | 9                            | 8                    |
| Глиниды                                                 | 2                            | 2                    |
| Инсулин                                                 | 1                            | 1                    |

Таблица 3

| Сахароснижающие препараты на момент завершения исследования |                              |                      |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Наименование                                                | Рандомизированная терапия, % |                      |
|                                                             | интенсивная (n=4828)         | стандартная (n=4741) |
| Диабетон МВ                                                 | 90                           | 2                    |
| Другое ПСМ                                                  | 2                            | 57                   |
| Метформин                                                   | 74                           | 67                   |
| Тиазолидиндионы                                             | 17                           | 11                   |
| Акарбоза                                                    | 19                           | 13                   |
| Глиниды                                                     | 1                            | 3                    |
| Инсулин                                                     | 40                           | 24                   |

ние о продлении периода наблюдения пациентов в антигипертензивной ветви исследования на 12 месяцев, а в сахароснижающей — на 18 месяцев.

Критерии включения в исследование были следующие:

- сахарный диабет 2 типа;
- возраст 55 лет и старше;
- наличие добавочных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений:

- возраст старше 65 лет;
- макрососудистые осложнения в анамнезе;
- микрососудистые осложнения в анамнезе;
- сахарный диабет 2 типа в анамнезе в течение 10 лет и более;
- другие факторы риска;

- пациенты с нормальным или повышенным АД.

Схема проведения исследования представлена на рис. 3.

Интенсивная стратегия лечения заключалась в более частых визитах к врачу, акценте на изменение образа жизни, назначении препаратов — на усмотрение врача, исходя из поставленных целей по уровням HbA<sub>1c</sub> и глюкозы плазмы натощак:

- титрация диабета МВ — до максимальной дозы;
- добавление других ПССП;
- добавление продленного инсулина;
- назначение мультиинъекционной инсулинотерапии.

Титрация доз препаратов в группе интенсивного контроля проводилась по следующей схеме. Если уровень HbA<sub>1c</sub> был 6,5% или меньше, оставалась прежняя терапия. Если уровень HbA<sub>1c</sub> был в пределах 6,5%–7,5%, то проводилась титрация дозы препарата. При уровне HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% проводилась титрация дозы и/или назначалась дополнительная терапия. Разрешалось неограниченное использование других сахароснижающих препаратов (кроме производных сульфонилмочевины (ПСМ)), при этом обязательным был самоконтроль уровня глюкозы крови, диета, физические нагрузки. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

В начале исследования пациенты получали разные схемы лечения и не было существенных различий между группами интенсивного и стандартного контроля (табл. 2).

В конце исследования терапия в группах была изменена и имелись существенные отличия между группами (табл. 3).

Следует обратить внимание на то, что большинство пациентов в конце исследования получали комбинированную терапию, причем в большинстве случаев она включала более двух

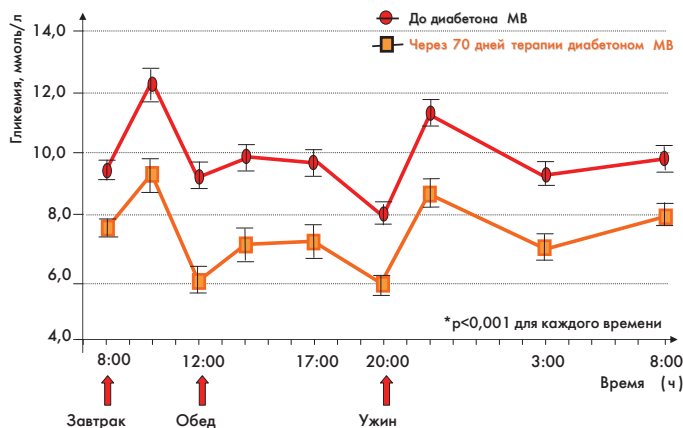
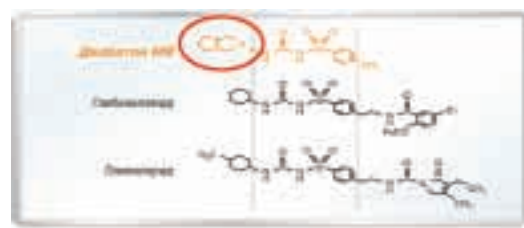


Рис. 4. Диабетон МВ обеспечивает эффективный контроль гликемии на протяжении 24-х часов



Уникальное кольцо, ответственное за нейтрализацию свободных радикалов  
Снижает оксидативный стресс

- Нефропатия связана с оксидативным стрессом
- Протективное действие в отношении почек
- Замедление атеросклеротического процесса

Рис. 5. Диабетон МВ: сосудистые свойства

препаратов. В группе интенсивной терапии обязательной составляющей любой комбинированной терапии являлся диабетон МВ. Важно отметить, что у подавляющего большинства больных препарат назначался в максимальной дозе — 120 мг в сутки (4 таблетки).

Выбор в пользу диабета МВ как основы сахароснижающей терапии в группе интенсивного контроля был сделан в связи с тем, что применение метформина ассоциируется с высокой частотой случаев непереносимости лечения и наличия противопоказаний (около 30%). В то же время диабетон МВ не имеет подобных ограничений. Из опубликованных ранее работ известно, что диабетон МВ — это:

- инновационная структура — эффективное 24-часовое действие при однократном приеме во время завтрака;
- эффективный и долгосрочный гликемический контроль;
- отличная переносимость даже в высоких дозах;
- антиоксидантные свойства и прямая сосудистая защита.

Доказано, что в диабете МВ действующее начало (гликлазид) помещено на специальный матрикс, представленный волокнами гипромелозы. При попадании в желудок за счет присоединения воды из матрикса образуется гель, из которого при продвижении по кишечнику высвобождается активное вещество. Главной особенностью подобного механизма выделения препарата является то, что, будучи введенным один раз в сутки (вся доза утром), препарат обеспечивает поддержание нормогликемии в течение всех суток [1, 2] (рис. 4).

Особые свойства диабета МВ обусловлены наличием в его структуре азобикарбонатного кольца (рис. 5).

Уникальные свойства диабетона МВ подтверждены во многих клинических исследованиях. Доказано, что диабетон МВ обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления липопротеидов низкой плотности и уменьшению выработки свободных радикалов кислорода [3, 4]. Это уникальное свойство препарата объясняет, почему диабетон МВ способен ослаблять прогрессирование атеросклероза в сонных артериях и уменьшать массу миокарда левого желудочка у пациентов с СД2 [5].

Имеются доказательства более высокой эффективности диабетона МВ в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и выживаемости у пациентов с СД2 по сравнению с другими

ПСМ (глибенкламид, глипизид, толбутамид) [6]. В исследовании GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus glimepiride study) было убедительно показано, что при использовании диабетона МВ наблюдается на 50% меньше гипогликемий при равном уровне эффективности по сравнению с глимепиридом [7]. Это делает еще более убедительным обоснование возможности его применения в высоких дозах (до 4-х таблеток в сутки).

Результаты исследования ADVANCE [8], безусловно, будут иметь огромное значение для реальной клинической практики, поскольку результаты подобных исследований помогают разработать эффективную систему профилактики сахарного диабета и, следовательно, уменьшить последствия грядущего резкого роста распространенности этого заболевания.

### Литература

1. Guilleseau PJ, Greb W. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily. *Diabetes Metab.* 2001; 27:133–137.
2. Guilleseau PJ. Compliance and optimization of oral antidiabetic therapy. A longitudinal study, *Presse Med.* 2004; 33:156–160.
3. Drouin P. DIAMICRON MR study group. DIAMICRON MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes. A doubleblind, randomized, multinational study. *J. Diabetes Complications.* 2000; 14:185–191.
4. O'Brien RS, Luo M, Balasz N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J. Diabetes Complications.* 2000; 14:201–206.
5. Fava D, Cassone-Faldetta M, Lauretti O. E.a. Gliclazide improves antioxidant status and nitric oxide-mediated vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2002; 19: 752–757.
6. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML e.a. Risk and short term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther.*; 13: 134–140.
7. Scherthaner G, Grimaldi A, Mario U, e.a.; GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus glimepiride) study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetes patients. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:535–542.
8. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560–2572.

Смирнова О.М. д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва. E-mail: dr\_smr@mail.ru