

Профилактика риска сосудистых осложнений – новые показания к терапии Диабетом МВ (комментарии к решению о внесении изменений в регистрационное досье препарата)

Викулова О.К.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Настоящая статья представляет собой комментарии автора в связи с включением профилактики риска сосудистых осложнений в официальные показания к назначению терапии Диабетом МВ и включает детальный обзор результатов исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation), в том числе по сравнению с данными других крупных рандомизированных исследований по оценке интенсивного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, микрососудистые осложнения, нефропатия, сердечно-сосудистый риск, гипогликемия, исследование ADVANCE, Диабетон МВ

Commentary on prevention of cardiovascular complications in diabetes mellitus as novel indication for Diabeton MR

Vikulova O.K.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Current article presents commentary on official inclusion of cardiovascular prophylaxis in indications for Diabeton MR therapy. The paper features extensive review of data from ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation) trial and its comparative analysis with other major randomized studies of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus type 2, microvascular complications, nephropathy, cardiovascular risk, hypoglycemia, ADVANCE, Diabeton MR

В 2011 г. приказом Минздравсоцразвития России № 31-3-408483 вынесено решение о внесении изменений в регистрационное досье препарата Диабетон МВ (Гликлазид модифицированного высвобождения), в том числе, в раздел «показания к применению», которые были дополнены следующей формулировкой: «профилактика осложнений сахарного диабета: микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля» [1].

Предпосылкой для этого послужили результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation) [2], где в качестве базового препарата в группе больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) интенсивной терапии использовался Диабетон МВ. Стратегия интенсивного гликемического контроля в этой группе предусматривала назначение и первоочередное повышение дозы Диабетона МВ перед добавлением любого другого сахароснижающего препарата,

в том числе инсулина, до достижения целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. Исследование показало достоверное снижение риска комбинированной конечной точки микро- и макрососудистых осложнений (на 10%), достигнутое преимущественно за счет значимого снижения риска микрососудистой патологии (на 14%), в том числе: развития и прогрессирования диабетической нефропатии (ДН) – на 21%, развития новых случаев микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ) – на 9% и 30% соответственно, любых почечных исходов – на 11% [2].

Органопротективные эффекты целевого контроля гликемии в ADVANCE проявлялись преимущественно снижением риска развития и прогрессирования нефропатии. Помимо первичных результатов, при post-hoc анализе данных [3] у 62% пациентов с альбуминурией (МАУ или ПУ) в группе интенсивной терапии был выявлен регресс ДН как минимум на одну стадию, при этом в большинстве случаев была достигнута нормоальбуминурия. Следует особо подчеркнуть, что нефропротективный эффект интенсивного контроля гликемии отмечался даже у тех пациентов, которые исходно имели $HbA_{1c} < 7\%$ [3].

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследований

Параметры	ACCORD	ADVANCE	VADT
Количество больных, n	10251	11140	1791
Длительность СД2, годы	10	8	11,5
Средний возраст, лет	62	66	60
ССП в анамнезе, %	35	32	40
Инсулиноterapia при включении в исследования, %	35	1,5	52
Исходный HbA _{1c} (медиана), %	8,1	7,2	9,4
Интенсивная/стандартная терапия			
Достигнут HbA _{1c} (медиана), %	6,4/7,5*	6,3/7,0*	6,9/8,5*
Инсулиноterapia при окончании исследований, %	77/55	40/24	89/74
Изменение веса, кг	+3,5/+0,4	-0,1/-1,0	+7,8/+3,4
Частота тяжелых гипогликемий (пациенты с ≥1 эпизодом в течение исследования, %)	16,2/5,1*	2,7/1,5*	21,2/9,9*
Сердечно-сосудистые риски и смертность			
Первичная конечная точка	Нефатальный ИМ, инсульт или ССС	Микро- и макрососудистые осложнения	Нефатальный ИМ, инсульт, ССС, госпитализация вследствие СН, реваскуляризация
Относительный риск первичной конечной точки (HR, 95% CI)	0,90 (0,78–1,04)	0,9 (0,82–0,98), для макрососудистых осложнений: 0,94 (0,84–1,06)	0,88 (0,74–1,05)
Относительный риск общей смертности (HR, 95% CI)	1,22 (1,01–1,46)*	0,93 (0,83–1,06)	1,07 (0,81–1,42)
Относительный риск ССС (HR, 95% CI)	1,35 (1,04–1,76)*	0,88 (0,74–1,04)	-

* – различия между группами статистически значимы, ССП – сердечно-сосудистая патология, ИМ – инфаркт миокарда, ССС – сердечно-сосудистая смертность, СН – сердечная недостаточность

Эти данные могут свидетельствовать о том, что для снижения риска микрососудистой патологии нижнего предела HbA_{1c} может не существовать и оптимальным является максимальное приближение к нормогликемии.

В отношении макрососудистого риска данные ADVANCE не столь однозначны – так, при анализе конечной точки макрососудистых исходов отдельно от микрососудистых, достоверного снижения риска получено не было (табл. 1). Тем не менее, результаты ADVANCE оказались самыми успешными по сравнению с аналогичными исследованиями по оценке интенсивного гликемического контроля у пациентов с СД2: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [5]. Так, наряду с достоверным снижением риска ДН, в ADVANCE было выявлено не значимое статистически, но крайне важное в клиническом отношении снижение сердечно-сосудистой смертности – на 12% (HR 0,88, 95%CI: 0,74–1,04) и общей смертности – на 7% (HR 0,93, 95%CI: 0,83–1,06). В то время как в исследовании VADT отмечалось повышение риска общей смертности, не достигавшее уровня статистической значимости (HR 1,07, 95%CI: 0,81–1,42) [5], а ACCORD было досрочно прекращено через 3,5 года вследствие достоверного повышения в группе интенсивной терапии риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 35% и 22% соответственно (HR 1,35 (1,04–1,76); HR 1,22, 95%CI: 1,01–1,46) [4] (табл. 1).

Исходно когорты пациентов данных исследований не различались по степени сердечно-сосудистого риска: частота предшествующей сердечно-сосудистой пато-

логии при включении в ACCORD, ADVANCE и VADT составила 35%, 32% и 40% соответственно. Клинические характеристики, такие как возраст и длительность СД, также были сопоставимы (табл. 1).

Одним из основных отличий, выявленных между исследованиями, была частота развития гипогликемических эпизодов, в том числе тяжелых. В настоящее время гипогликемии рассматриваются в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистого риска и смертности [6], вследствие целого комплекса механизмов – активации симпатоадреналового ответа, системы цитокинов, интерлейкинов, дисфункции эндотелия, гиперкоагуляции, провоцирующих развитие миокардиальной ишемии, аритмий и других факторов, ведущих к прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [7].

Частота тяжелых гипогликемий в группах интенсивной терапии по сравнению со стандартным контролем гликемии достоверно возрастала во всех трех исследованиях, однако в ADVANCE эти показатели были наименьшими: 2,7% и 1,5 % против 16,2% и 5,1% в ACCORD, 21,2% и 9,9% в VADT соответственно [8]. При этом хотелось бы особо подчеркнуть, что большинство пациентов в группе интенсивной терапии ADVANCE достигли очень жестких критериев контроля гликемии: уровня HbA_{1c} ≤ 7% – 81,1% пациентов, из них ≤ 6,5% – 64,9% и ≤ 6,0% – 21,3% пациентов [9].

Гипогликемии, безусловно, могли стать одним из главных факторов, повлиявших на исходы смертности, однако далеко не единственным. Так, в исследовании VADT, где частота тяжелых гипогликемий была

на порядок выше, чем в ACCORD, тем не менее, не было столь значимого увеличения риска смертности [5]. Следует отметить, что роль гипогликемий в исходах ACCORD и взаимосвязь между их развитием, группой терапии и риском смерти, крайне сложна и неоднозначна. Так, при анализе подгруппы пациентов, испытавших по крайней мере один эпизод тяжелой гипогликемии в течение исследования, смертность была выше у тех, кто получал стандартную терапию, в то время как среди пациентов без тяжелых гипогликемий, смертность, напротив, была выше на интенсивной терапии [8]. Несмотря на большую частоту тяжелых гипогликемий в группе интенсивной терапии, относительный риск смертности, ассоциированный с гипогликемиями, был выше в группе стандартного контроля гликемии (HR 2,87 против 1,28) [7]. При анализе подгрупп было выявлено, что у пациентов без предшествующей сердечно-сосудистой патологии и с исходно меньшим уровнем $HbA_{1c} < 8,0\%$ отмечалось достоверное снижение риска первичной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или сердечно-сосудистую смерть. Факторами риска, ассоциированными со смертностью вследствие тяжелых гипогликемий, оказались: женский пол, этническая принадлежность (у афроамериканцев), старший возраст, повышение соотношения альбумин/креатинин (т.е. наличие нефропатии), большая длительность СД и исходно более высокий уровень HbA_{1c} [7]. Таким образом, определяющее значение для повышения риска смертности в этом исследовании имел не сам факт развития гипогликемий, а интенсификации лечения у исходно более тяжелой группы пациентов, когда целевой контроль гликемии не только не оказывал благоприятных эффектов, но и мог спровоцировать ухудшение сердечно-сосудистого прогноза вследствие более высокой частоты гипогликемий.

В качестве дополнительных причин, которые могли повлиять на частоту исходов, также рассматривается наличие значимой прибавки массы тела в VADT и ACCORD, в том числе в связи с более частым использованием инсулинотерапии (табл. 1). Вследствие связи ожирения с такими мощными факторами развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности, как гипертония, атеросклероз и дислипидемия, повышение веса у пациентов с СД2 признано одним из наиболее неблагоприятных побочных эффектов интенсификации лечения. По окончании ADVANCE инсулин получали меньшее количество пациентов, чем в группах интенсивной терапии VADT и ACCORD — 40% против 89% и 77%, соответственно (табл. 1) и не отмечалось прибавки массы тела [8]. Кроме того, при анализе показателей в подгруппах оказалось, что повышение веса наблюдалось только у пациентов, получавших глитазоны, инсулин или их комбинацию, а в отсутствие данной терапии — вес значительно снижался как в группе стандартного, так и интенсивного контроля, в среднем на 2 кг [9].

Однако определяющим различием, которое, по мнению большинства исследователей, могло стать решающим фактором преимуществ ADVANCE в отно-

шении сердечно-сосудистых рисков и смертности, были темпы и тактика достижения целевого гликемического контроля. В отличие от агрессивной схемы лечения в ACCORD, где за счет многокомпонентной терапии (пациенты одномоментно получали от 3 до 5 сахароснижающих препаратов) было достигнуто излишне быстрое снижение HbA_{1c} от исходного уровня 8,1% до 6,4% через 12 месяцев терапии, в том числе на 1,5% в первые 6 месяцев исследования [4], — в ADVANCE целевой уровень гликемии достигался очень постепенно. Снижение HbA_{1c} в группе интенсивной терапии составило лишь 0,5% за первые 6 месяцев лечения и достигло целевого уровня 6,5% только через 36 месяцев исследования, далее показатель стабильно сохранялся на этом уровне до конца периода наблюдения [2]. Контроль гликемии осуществлялся за счет поэтапной эскалации дозы Диабетона МВ и, при необходимости, добавления других пероральных препаратов или инсулина.

Результаты ADVANCE убедительно продемонстрировали, что выбор безопасных режимов терапии с постепенным достижением целевого контроля гликемии является оптимальной стратегией по соотношению эффективности/безопасность, и имеет приоритетное значение для предупреждения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД2.

Низкий риск развития гипогликемий на терапии Диабетоном МВ подтвержден во многих других исследованиях, в том числе в крупном российском проекте, ставшем попыткой перенести стратегию терапии, использованную в ADVANCE, в условия повседневной клинической практики [10]. В это исследование были включены 394 пациента с неудовлетворительным контролем СД2 на терапии диетой или одним пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП), которые переводились на прием Диабетона МВ в течение 6 месяцев (в монотерапии — у 30% или комбинации — у 70% пациентов). Тяжелых гипогликемий не было за весь период наблюдения, а легкие гипогликемии зарегистрированы лишь у 2,28% пациентов. Низкая частота гипогликемий в исследовании отмечалась при значимом снижении уровня HbA_{1c} на 1,6% и достижении жестких целевых параметров углеводного обмена $HbA_{1c} < 7\%$ и $< 6,5\%$ у 64,7% и 30,7% пациентов соответственно. Несмотря на непродолжительный период наблюдения, так же, как и в ADVANCE, отмечался ряд нефропротективных эффектов: снижение среднего уровня альбуминурии и регресс МАУ и ПУ у части пациентов. В некоторых исследованиях установлены преимущества в отношении безопасности терапии Диабетоном МВ по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины — глимепиридом [11] и глибенкламидом [12, 13]. Так, в исследовании GUIDE (GIUcose control in tipe 2 diabetes: Diamicron MR vs. glimEpiride) [11] при равном сахароснижающем эффекте препаратов и одинаковом количестве пациентов, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (50% в обеих группах), терапия Диабетоном МВ ассоциировалась с 50% снижением риска развития гипогликемий. Крайне важно, что достоверные различия в частоте гипоглике-

мий отмечались у пациентов в группах риска — с уровнем $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ и сниженной функцией почек.

Возвращаясь к факту отсутствия в ADVANCE достоверного снижения риска макрососудистых осложнений, хотелось бы провести параллель с результатами других крупнейших исследований по оценке интенсивного гликемического контроля — Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) [14, 15] и UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [16, 17]. В период активной рандомизированной фазы этих исследований, так же как в ADVANCE, было получено достоверное снижение риска только микрососудистых осложнений. Так, в DCCT в течение первых 6,5 лет интенсивной терапии у пациентов с СД1 отмечалось достоверное снижение частоты ретино-, нефро- и нейропатии на 60%, в то время как снижение макрососудистого риска по сравнению с группой стандартной терапии не было статистически значимо [14]. И лишь последующее 9-летнее наблюдение в EDIC выявило достоверное снижение частоты любых сердечно-сосудистых исходов на 42% ($p=0,02$) и конечной комбинированной точки, включавшей ИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смертность на 57% ($p=0,02$) [15]. Практически аналогично этим данным, недостоверное снижение частоты ИМ на 16% в группе интенсивной терапии исследования UKPDS в течение первых 10 лет [16], при продлении периода наблюдения (от 16 до 30 лет, в среднем 17 лет) выразилось в статистически значимом снижении риска ИМ на 15% и общей смертности на 13% [17]. Таким образом, именно в отношении риска макрососудистой патологии эффекты целевого контроля гликемии проявлялись позднее, при более длительном периоде наблюдения. При этом крайне важно, что преимущества интенсивной терапии накапливались и проявлялись с течением времени, несмотря на ухудшение компенсации в наблюдательной фазе исследований. Вполне возможно, что продление наблюдения за когортой ADVANCE (что уже осуществ-

ляется в проекте ADVANCE ON), позволит выявить дополнительное снижение риска осложнений, в том числе макрососудистых.

В целом, исследования ADVANCE, ACCORD и VADT, показавшие опасность чрезмерно агрессивного достижения показателей, близких к нормогликемии, инициировали глобальное изменение взглядов на целевые параметры терапии и способы их достижения. Результаты этих масштабных международных исследований послужили предпосылкой для пересмотра международных [18] и российских стандартов [19] лечения СД2, которые отразили ключевые аспекты — важность выбора индивидуальных целей и темпов интенсификации гликемического контроля и необходимость дифференцированного подхода к лечению у лиц разных возрастных групп, с различной тяжестью осложнений, сердечно-сосудистой патологии и разным риском гипогликемий.

Включение профилактики сосудистых осложнений в качестве официальных показаний к применению сахароснижающего препарата является беспрецедентным случаем в диabetологии. Комментируя этот факт, хотелось бы четко обозначить приоритеты: достигаемое снижение сосудистого риска, как в исследовании ADVANCE, так и в целом, не может рассматриваться иначе, чем следствие достижения целевого контроля гликемии, а также адекватного контроля других факторов сосудистого риска (артериальной гипертензии, дислипидемии и т.д.). Мы совершенно не склонны ожидать наличия у Диабетона МВ значимых собственных органопротективных свойств, не связанных с гликемическим контролем. Тем не менее, назначение этого препарата с полным правом, с позиций доказательной медицины, можно позиционировать как терапию с минимальным риском гипогликемий, в том числе, при достижении жестких целевых параметров углеводного обмена, что сопровождается снижением частоты осложнений и улучшением сердечно-сосудистого прогноза.

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Диабетон® МВ, таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг. Изменение № 4 от 14 февраля 2011 года. ЛСР-006030/09-140211.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358(24): 2560–2572.
3. Zoungas S, Chalmers J, Patel A, et al. Intensive glucose control is renoprotective in type 2 diabetes: new analyses from ADVANCE. Abstracts of 46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 2010. *Diabetologia.* 2010; 53(Suppl1): S98.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358(24): 2545–2559. Epub 2008 Jun 6.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8; 360(2): 129–139. Epub 2008 Dec 17.
6. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Stern MP, Blair SN. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation.* 2000 May 2; 101(17): 2047–2052.
7. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010 Jun; 33(6): 1389–1394.
8. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P,

- Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):351–357. Epub 2008 Dec 17.
9. Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, Pillai A, Billot L, de Galan B, Marre M, Neal B, Harrap S, Poulter N, Patel A. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Aug;89(2):126–133. Epub 2010 Jun 11.
10. Шестакова МВ, Викулова ОК. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND. *Сахарный диабет*. 2011;(3):96–102.
11. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GE, Shaw KM. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004 Aug;34(8):535–542.
12. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994 Dec;11(10):974–980.
13. Veitch PC, Clifton-Bligh RJ. Long-acting sulfonylureas – long-acting hypoglycaemia. *Med J Aust*. 2004 Jan 19;180(2):84–85.
14. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–986.
15. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–2653.
16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–853.
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577–1589. Epub 2008 Sep 10.
18. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009 Sep–Oct;15(6):540–559.
19. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АО, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;(4):6–17.

Викулова Ольга Константиновна

К.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный Центр, Москва
E-mail: Olga.Vikulova@yandex.ru