

Основные результаты ADVANCE: клиническая интерпретация для эндокринологов

А.Г. Залевская, А.Ю. Бабенко, А.Р. Волкова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(ректор — проф. М.Д. Дидур)

Ключевые слова: сахарный диабет, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, гликемия

Zalevskaya A.G., Babenko A.Yu., Volkova A.R.

Main results of the ADVANCE study: clinical interpretation for endocrinologists

Key words: diabetes mellitus, risk factors of cardiovascular diseases, glycemia

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) в мире приобрела характер эпидемии. Известно, что частота развития СД2 в общей популяции увеличивается с возрастом от 1,5% (в категории лиц от 18 до 44 лет) до 11% (у лиц старше 65 лет). Основной причиной ранней летальности и заболеваемости в этой группе пациентов по-прежнему являются сосудистые осложнения. Распространенность ожирения, низкая физическая активность, по прогнозу эпидемиологов, приведут к 2030 году к смещению кривой распространенности СД2 в сторону более молодых людей с высокой ожидаемой продолжительностью жизни [1]. Поэтому предотвращение и своевременное эффективное лечение инвалидизирующих или смертельных сосудистых осложнений СД2 остается определяющим направлением современной диабетологии [2].

В различных масштабных проспективных исследованиях получены убедительные данные об эффективности различных однофакторных и многофакторных вмешательств в лечении атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, ожирения [3].

Тем не менее, на сегодняшний день кардиоваскулярная заболеваемость у этих пациентов составляет 80% всех госпитализаций и является причиной смерти 2/3 больных. С позиций сердечно-сосудистого континуума наиболее опасным является сочетание артериальной гипертензии и СД. Поэтому пациенты с СД в течение уже многих лет рассматриваются как особая группа с точки зрения важности контроля уровня артериального давления и гликемии. Для этой категории пациентов во всех международных рекомендациях определены более низкие целевые группы артериального давления (130/80 мм рт.ст.), что связано с большей необходимостью органопротекции, в первую очередь нефропротекции [4].

Проспективные исследования показали четкую зависимость качества контроля СД (оцениваемого как по уровню гликемии,

так и по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c})) и риском сосудистых катастроф. Очевидный вывод — необходимость достижения параметров гликемии, максимально приближенных к нормальным [5, 6].

Кроме того, мы знаем о необходимости многофакторного вмешательства: эффективного лечения артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений реологических свойств крови [3]. Оценка роли антигипертензивной терапии в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД2 проводилась в 15 крупных клинических исследованиях, посвященных как исключительно пациентам с СД2 (UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study], ABCD-NT [Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes], IDNT [Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial], RENAAL [Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan] и др.), так и в тех, в которых анализировались больные с СД как отдельная подгруппа (SHEP [Systolic Hypertension in the Elderly Program], SYST-EUR2 [Systolic Hypertension in Europe] и др.). Результаты исследований стали доказательной базой сформулированного консенсуса относительно целевых цифр артериального давления, которые необходимо поддерживать, что нашло отражение в последних рекомендациях [7, 8].

Главное: ни в одном из этих исследований не было показано увеличения риска при более низких цифрах артериального давления. Обсуждение целевых показателей гликемии продолжается до настоящего времени. Не вызывает сомнения тот факт, что общей целью лечения СД является достижение «околоноrmогликемии» без увеличения риска гипогликемий и ущерба качеству жизни. Однако выбор безопасного пути к этой комплексной цели является личной ответственностью каждого. Эти гликемические цели являются результатом множества проведенных клинических исследований, посвященных сравнению стандартной и интенсивной стратегии лечения СД (табл. 1)

Таблица 1

Гликемические цели лечения СД 2				
Биохимические показатели	*ADA 2005	**AACE 2002	***IDF 1999	Россия 2002 (национальные стандарты)
HbA_{1c} (%)	<7	≤6,5	≤6,5	≤6,5
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	5,0–7,2	≤6,0	≤6,0	≤5,5
Глюкоза плазмы постприандиальная (ммоль/л)	≤10,0	≤7,8	≤7,5	≤7,5
Глюкоза плазмы перед сном (ммоль/л)	6,0–8,3	–	–	6,0–7,0

*ADA – Американская диабетологическая ассоциация; **AACE – Американская ассоциация клинических эндокринологов;

***IDF – Международная федерация диабета



Рис. 1. ADVANCE: схема исследования

Достижение и поддержание околонормогликемии очевидны при оценке микрососудистых осложнений и не столь доказательны в отношении риска макрососудистых осложнений. Основным вопросом современной диабетологии стало определение роли интенсификации сахароснижающей терапии, возможно, выбор препаратов, в предотвращении сердечно-сосудистых катастроф. Именно ответу на этот вопрос были посвящены несколько последних международных рандомизированных контролируемых исследований —

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation), VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Важность и значимость этих исследований определяется не только длительностью наблюдения (около 5 лет), числом пациентов, принявших в них участие (более 10000 в исследовании ADVANCE, более 9000 в исследовании ACCORD и около 1700 — в VADT), но и, прежде всего, контингентом больных [9, 10, 11].

В отличие от исследования UKPDS, в которое включили пациентов с впервые выявленным СД 2, в трех исследованиях участвовали пациенты с длительностью СД 8–10 лет, имевшие анамнез сердечно-сосудистых заболеваний или один и более фактор их риска. Дизайн всех трех исследований предполагал оценку влияния интенсивной стратегии лечения СД с применением комбинированной сахароснижающей терапии для достижения целевых значений гликемии ($HbA_{1c} < 6,5\%$) на сердечно-сосудистые исходы. В исследованиях ADVANCE и ACCORD проводилась изолированная оценка влияния интенсивного гликемического контроля и контроля артериального давления на конечные сердечно-сосудистые точки.

Исследование ADVANCE — двухфакториальное (уровень гликемии и артериальное давление) рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 215 центрах в 20 странах Азии, Австралии и Северной Америки (рис. 1).

Это исследование было инициировано диабетологическим научным обществом, это означало, что проведение исследования, учет результатов и их интерпретация не зависели от спонсоров. В исследование были включены 11 140 пациентов (табл. 2).

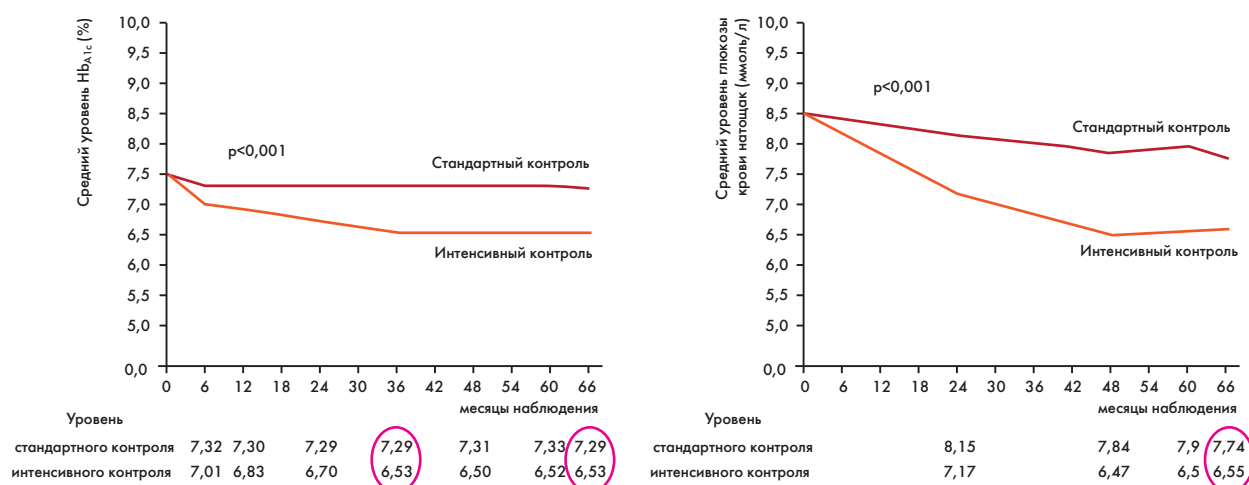
Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} гликемии натощак в двух группах

Таблица 2

Характеристика больных в начале исследования			
Характеристика	Варианты лечения		
	Группа активной терапии n=5569	Характеристика русских пациентов:	Группа плацебо n=5571
Возраст (лет)	66	64	66
Артериальное давление (САД/ДАД (мм рт.ст.))	145/81	152/86	145/81
Артериальная гипертензия в анамнезе	68%		69%
Уровень HbA_{1c} (%)	7,5	8,2	7,5
Макрососудистые осложнения в анамнезе	32%	39%	32%
Микрососудистые осложнения в анамнезе	10%		10%
Микроальбуминурия	26%		26%
ИМТ ($кг/м^2$), в среднем	28		28

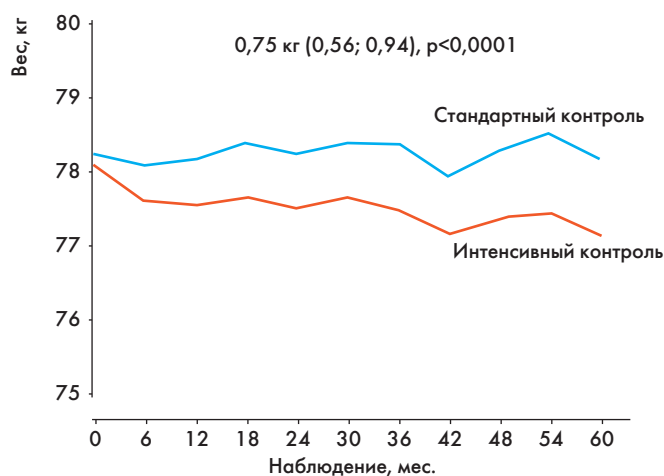


Рис. 3. Динамика массы тела

Эти пациенты в течение 6-месячного вводного периода продолжали начатую сахароснижающую терапию и начинали получать фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида дополнительно. В последующем, при хорошей переносимости терапии и комплаентности пациенты были рандомизированы на две группы: интенсивного контроля гликемии (целевой уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$) и стандартного контроля гликемии в соответствии с принятыми в странах рекомендациями по лечению СД2. Пациенты интенсивной группы получали диабетон МВ в дозе от 30 до 120 мг в день с отменой ранее получаемого препарата сульфонилмочевины. Согласно протоколу исследования при необходимости врач назначал комбинированную терапию метформином, тиазолидиндионами, акарбозой и инсулином (базальный инсулин, а при необходимости — введение инсулина короткого действия перед едой). Пациентов интенсивной группы приглашали на визиты через 2 недели, затем в конце 1, 2, 3, 4 и 6 месяца и каждые 3 месяца в последующем. Оценка состояния глазного дна, исследование мочи (соотношение альбумин/креатинин) проводилось трижды за время исследования. Пациенты обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам, среднему уровню HbA_{1c} и другим показателям. В начале исследования ($HbA_{1c} = 7,5\%$) пероральную сахароснижающую терапию получали 91% пациентов. К концу исследования в группе интенсивного контроля средний уровень HbA_{1c} составил 6,5%, в то время как в группе стандартного лечения изменился мало — 7,3% (рис. 2).

Различие было высокодостоверным как для HbA_{1c} ($p < 0,0001$) и составило 0,67%, так и для уровня гликемии натощак — 1,2 ммоль/л. В интенсивной группе 90% пациентов к финальному визиту продолжали получать диабетон МВ (70% — в дозе 120 мг). Инсулин был назначен 40,5% пациентов в интенсивной группе и 24,1% пациентов стандартной группы. Тиазолидиндионы получали 16,8% пациентов интенсивной и 10,9% пациентов стандартной групп. По структуре использованных антигипертензивных, гиполипидемических и антитромботических препаратов существенных различий между группами выявлено не было.

Как известно, интенсификация сахароснижающей терапии неизбежно сопровождается увеличением частоты развития гипогликемий [12, 13]. Так, у 150 пациентов интенсивной группы (2,7%) отмечался по меньшей мере один эпизод тяжелой гипогликемии в сравнении с 81 пациентом (1,5%) стандартной группы. Частота легких гипогликемий также была несколько выше. Следует заметить, что приблизительно у 47% пациентов интенсивной и 62% стандартной групп гипогликемий в течение всего периода наблюдения отмечено

не было. Частота тяжелых гипогликемий в исследовании ADVANCE составила лишь одну четверть от числа всех случаев, зарегистрированных в исследовании UKPDS, несмотря на достигнутый более низкий уровень среднего гликированного гемоглобина.

В исследовании ADVANCE удалось избежать нежелательной прибавки в весе, нередко сопутствующей интенсификации сахароснижающей терапии (рис. 3).

Сравнительный анализ двух стратегий лечения показал достоверные преимущества интенсивного контроля гликемии в отношении снижения частоты микро- и макрососудистых исходов — на 10% (комбинированные конечные точки). Частота появления макроальбуминурии была достоверно ниже в группе интенсивного контроля (2,9% против 4,1%, $p < 0,001$). Частота появления микроальбуминурии была также достоверно ниже. В отношении макрососудистых исходов преимущества интенсивного контроля СД можно оценить как тенденцию, не достигшую статистической значимости ($p = 0,32$). Достоверных различий в смертности от любых причин или смерти от сердечно-сосудистых причин в исследуемых группах не было.

Результаты гипотензивной ветви исследования ADVANCE сформулировали новую стратегию. В рутинной практике простой алгоритм, использующий фиксированную комбинацию периндоприл/индапамид оказал аддитивный положительный кардиоваскулярный эффект при достижении уровня нормальных значений артериального давления [14]. Результаты исследования VADT (длвшегося 5,6 лет) были схожими: достоверных различий в отношении частоты основных сердечно-сосудистых событий и смерти получено не было [11].

Эти результаты драматически отличаются от результатов исследования ACCORD, где увеличение смертности в группе интенсивного контроля гликемии потребовало преждевременного прекращения этой части исследования. ACCORD включало схожую по возрасту, стажу СД 2 и достигнутому уровню гликемического контроля популяцию больных. Отличительной особенностью дизайна этого исследования была необходимость быстрой интенсификации сахароснижающей терапии в группе активного лечения. Как можно объяснить полученные различия в клинических исходах этих двух исследований?

Во-первых, несмотря на то, что достигнутый уровень гликемии в группе интенсивного лечения в обоих исследованиях был схожим, степень снижения уровня гликированного гемоглобина значимо различалась. В исследовании ACCORD пациенты интенсивной группы лечения имели очень быстрый темп снижения этого показателя (1,4% за 4 месяца), в исследовании ADVANCE темп снижения гликированного гемоглобина составил 0,5% за 6 месяцев и 0,6% за 12 месяцев.

Во-вторых, несмотря на то, что в обоих исследованиях была использована очень агрессивная фармакологическая интервенция, стратегия ее применения была различной. В исследовании ACCORD частота использования тиазолидиндионов и инсулина была значительно выше, чем в исследовании ADVANCE, в котором стратегия интенсивного лечения базировалась на использовании гликлазида модифицированного высвобождения у более чем 90% пациентов. Тем не менее, различия в использовании сахароснижающих средств не объясняют различий в уровне смертности.

Большинство случаев смерти в исследовании ACCORD было охарактеризовано как «неожиданная» или «преждевременная». В качестве вероятной причины, безусловно требующей дальнейшего анализа, рассматриваются гипогликемии, вызванные быстрой интенсификацией сахароснижающей терапии, возможно, ответственные за увеличение риска аритмий или острых сосудистых катастроф.

В свете этого факта результаты ADVANCE приобретают особое значение. Могло показаться, что плохие новости исследо-

вания ACCORD могут поколебать уверенность специалистов в важности и необходимости достижения хорошего гликемического контроля при СД. Благодаря результатам исследования ADVANCE получены четкие доказательства того, что стратегия

постепенного усиления сахароснижающей терапии с целью достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (6,5%) безопасна и эффективна в отношении снижения риска поражения почек и макрососудистых исходов.

Литература

1. International Diabetes Federation. // Diabetes Atlas 3-rd Ed.Brussels: International Diabetes Federation, 2006.
2. Anselmino M. et al. // Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected Diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. // Eur. Heart J., 2007, Dec 21: 18156611.
3. Gaede P et al. // Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. // N.Engl. J.Med; 2008: 358: 580–591.
4. The Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. // The Seventh Report of the Joint National Committee: JNCVII Express. // JAMA, 2003: 289 (19) 2560:2572
5. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the DCCT. // Am.J.Cardiol. 1995; 75: 894–903.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet, 1998; 352: 837–853.
7. Mancia G.et al. // Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials // J.Hypertens., 2002; 20: 1461–1464.
8. Dahlöf B. et al. // For the ASCOT investigators. Prevention of Cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. // Lancet 2005, 366:895–906.
9. ADVANCE Collaborative Group. // Intensive Blood Glucose Control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N.Engl. J Med. 2008; 358: 2560–2572.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 Diabetes; // N.Engl. J.Med. 2008; 358: 2545–2559.
11. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes; // N.Engl. J.Med. 2009, 360, I–II.
12. Zammitt N. N. et al. // Hypoglycemia in type 2 Diabetes. // Diabetes Care 2005; 28: 2948–2961.
13. Miller C. D. et al. // Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. // Arch. Int. Med. 2005; 161: 1653–1659.
14. ADVANCE Collaborative Group. // Rationale and design of the ADVANCE Study: a Randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 Diabetes mellitus. // J. Hypertens. 2001; 19, suppl. 4: S21–S28.

Залевская А.Г. к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

E-mail: alsu-zalevskaya@mail.ru

Бабенко А.Ю. ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Волкова А.Р. ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург