

# Клінічні дослідження, які змінили кардіологію: цукровий діабет

Ще не так давно проводилося досить мало великих досліджень з визначення захворюваності/смертності при цукровому діабеті (ЦД), необхідних для оновлення клінічних рекомендацій, призначених для лікарів. В результаті лікарська практика обмежувалася лише результатами досліджень з сурогатними точками клінічної ефективності, такими як рівень глюкози в крові або протеїнурія.

Результати одного з ранніх досліджень DIGAMI I вплинули на підхід до лікування хворих з коронарною недостатністю після гострого інфаркту міокарда (ІМ), продемонструвавши позитивний вплив на показники загальної смертності при інфузії інсуліну і розчину глюкози з подальшим підшкірним введенням інсуліну. Однак близько 10 років потому було проведено дослідження DIGAMI 2 за участі вдвічі більшої кількості пацієнтів, результати якого суперечили висновкам попереднього дослідження, адже не було виявлено очевидної користі, пов'язаної з тривалістю інсулінотерапії.

Найвідомішим дослідженням щодо ЦД є дослідження UKPDS, згідно з результатами якого більш інтенсивний контроль глюкози сприяв зменшенню мікросудинних, але не макросудинних подій. Десятирічний період подальшого спостереження показав значний позитивний вплив на частоту виникнення ІМ, однак результати UKPDS були типовими, зважаючи також на подальші дослідження, щодо відсутності суттєвого позитивного впливу пероральних гіперглікемічних засобів на основні серцево-судинні явища.

У 2001 році в журналі *New England Journal of Medicine* було опубліковано три статті, в яких йшлося про високу ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) порівняно з іншими активними речовинами або плацебо щодо ренопротективного ефекту. Автори наводять результати досліджень IDNT та RENAAL як два приклади переваги застосування БРА при діабетичній нефропатії.

## Дослідження DIGAMI

DIGAMI: Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction.

Інфузія розчину глюкози з інсуліном на додаток до стандартної терапії vs контрольна група, що отримувала стандартну терапію (рис. 1).

**Мета:** оцінити вплив інфузії розчину глюкози з інсуліном з подальшим підшкірним введенням інсуліну на рівень смертності у хворих з ЦД та гострим ІМ, які отримували стандартну терапію у відділенні інтенсивної терапії для хворих з гострою коронарною недостатністю.

### Популяція

620 пацієнтів зі Швеції (середній вік – 68 років) з ЦД і гострим ІМ. Середній рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) – 8,1%. Інсулінонезалежний ЦД – 83% пацієнтів.

Схему дослідження DIGAMI представлено на рисунку 1.

### Клінічні аспекти

Лікування за допомогою інфузії розчину глюкози з інсуліном (інфузія розчину глюкози з інсуліном протягом ≥24 годин, з подальшим введенням інсуліну підшкірно 4 рази на добу) на додаток до стандартної терапії у відділенні інтенсивної терапії для хворих з гострою коронарною недостатністю значно знизило показники загальної смертності через 1 рік серед пацієнтів з ЦД і гострим ІМ. Вживаемість була найбільшою у пацієнтів з низьким серцево-судинним ризиком без попереднього лікування інсуліном. Дослідження DIGAMI надало попередні дані на підтримку своєчасного застосування інфузії розчину глюкози з інсуліном для досягнення глікемічного контролю у хворих на ЦД з серцево-судинними подіями.

*Maimberg K., Ryden L., Efendic S. et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 57–65.*

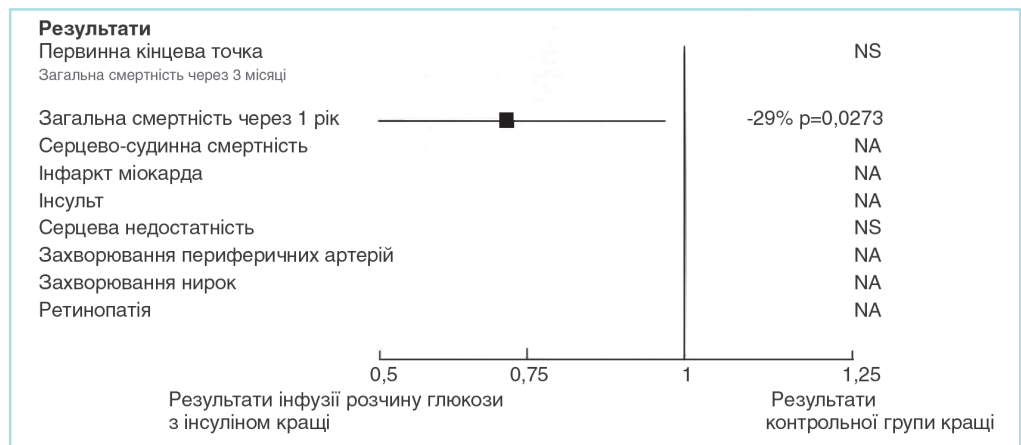
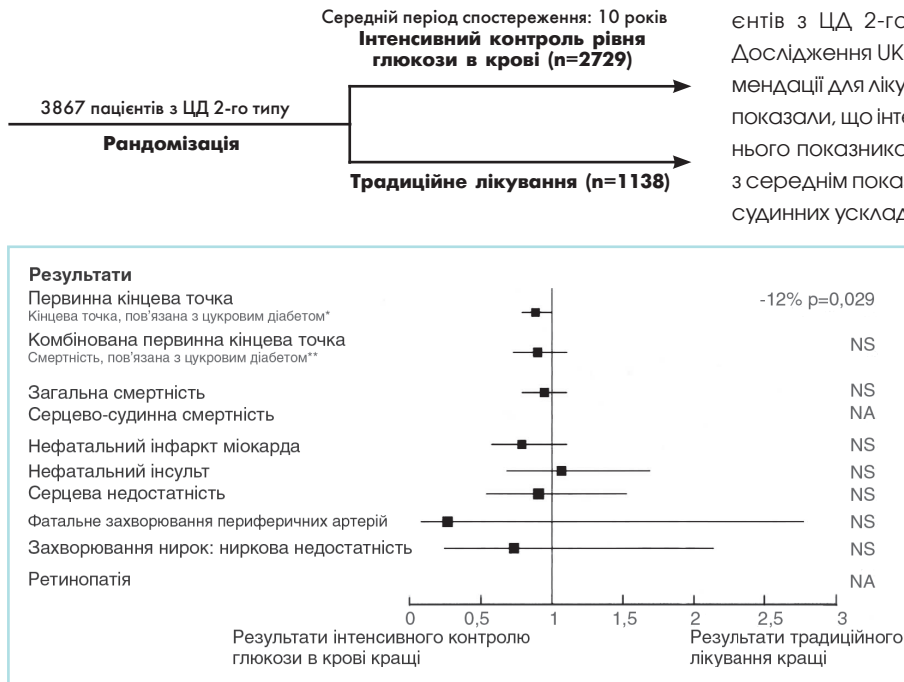


Рис. 1. Схематичне зображення дослідження DIGAMI



**Рис. 2.** Схематичне зображення дослідження UKPDS 33

**Примітки:** \* – раптова смерть, смерть від гіперглікемії або гіпоглікемії, фатальний чи нефатальний інфаркт міокарда, стенокардія, серцева недостатність, інсульт, ниркова недостатність, ампутація  $\geq 1$  пальця, крововилив у склоподібне тіло, фотокоагуляція сітківки, сліпота на одне око або екстракція катаракти; \*\* – смерть від інфаркту міокарда, інсульт, захворювання периферичних артерій, захворювання нирок, гіперглікемія або гіпоглікемія і раптова смерть.

## Дослідження UKPDS 33

Інтенсивний контроль глюкози в крові vs традиційне лікування.

**Мета:** порівняти вплив інтенсивного контролю глюкози в крові

(сульфонілсечовина, інсулін або метформін) і традиційного лікування (контроль харчування, після чого медикаментозне лікування за необхідності) на ризик розвитку мікро- та макросудинних клінічних наслідків у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

### Популяція

3867 пацієнтів з Великобританії (середній вік – 53,3 року) із вперше виявленим ЦД 2-го типу (показник рівня глюкози в плазмі крові натще [ГПН]  $> 1,08$  г/л). Середній показник ГПН – 1,44 г/л. Середній показник глікозилюваного гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) – 7,1%.

Схему дослідження UKPDS 33 представлено на рисунку 2.

### Клінічні аспекти

Інтенсивний контроль рівня глюкози в крові за допомогою препаратів сульфонілсечовини або інсуліну достовірно знизили ризик мікросудинних подій, але не вплинули на макросудинні події, пов'язані з ЦД, у пацієнтів з ЦД 2-го типу порівняно з традиційним лікуванням. Дослідження UKPDS 33 було розроблено з метою уточнити рекомендації для лікування ЦД 2-го типу. Результати цього дослідження показали, що інтенсивний контроль глюкози в крові на рівні середнього показника  $HbA_{1c}$  7,0% порівняно з традиційним лікуванням з середнім показником  $HbA_{1c}$  7,9% ефективно знизив ризик мікросудинних ускладнень.

ентів з ЦД 2-го типу порівняно з традиційним лікуванням. Дослідження UKPDS 33 було розроблено з метою уточнити рекомендації для лікування ЦД 2-го типу. Результати цього дослідження показали, що інтенсивний контроль глюкози в крові на рівні середнього показника  $HbA_{1c}$  7,0% порівняно з традиційним лікуванням з середнім показником  $HbA_{1c}$  7,9% ефективно знизив ризик мікросудинних ускладнень.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)

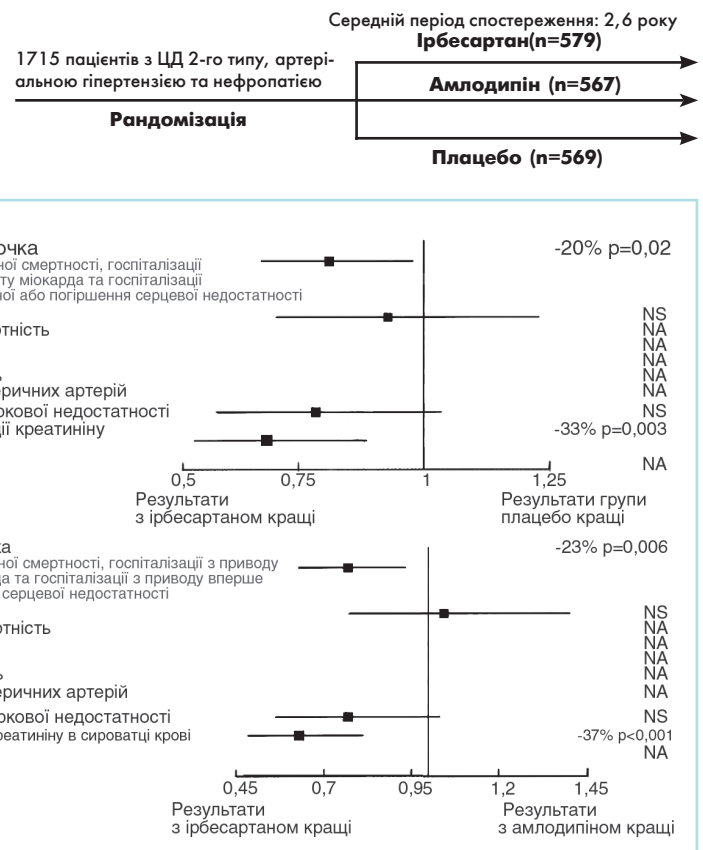
Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.

## Дослідження IDNT

Ірбесартан vs амлодіпін vs плацебо

**Мета:** порівняти ренопротективний ефект лозартану та амлодіпіну у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, артеріальною гіпертензією (АГ) та нефропатією.

### Популяція



**Рис. 3.** Схематичне зображення дослідження IDNT

1715 пацієнтів (середній вік – 58,9 року) з ЦД 2-го типу, АГ та нефропатією. Середній показник глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) – 8,2%. Медіанний показник протеїнурії – 2,9 г/24 год. Середній показник артеріального тиску – 159/87 мм рт.ст.

Схему дослідження IDNT представлено на рисунку 3.

### Клінічні аспекти

Ірбесартан (доза підвищується до 300 мг на добу) мав більш яскраво виражений ренопротективний ефект порівняно з амлодипіном у гіпертензивних пацієнтів з ЦД 2-го типу та нефропатією. Терапія ірбесартаном знизила ризик подвоєння концентрації креатиніну в сироватці крові на 33% порівняно з плацебо (p=0,003) і на 37% порівняно з амлодипіном (p<0,001). Позитивний вплив на нирки ірбесартану не залежав від його гіпотензивної дії. IDNT є одним із перших клінічних випробувань, в рамках якого було продемонстровано здатність ірбесартану захищати від прогресування діабетичної нефропатії. Результати цього дослідження, а також дослідження RENAAL, надали дані на підтримку застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II для уповільнення прогресування захворювання нирок у пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу.

Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.

*Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 851–860.*

### Дослідження RENAAL

Лозартан vs плацебо на додаток до традиційного лікування.

**Мета:** оцінити ренопротективний ефект додавання лозартану до традиційної антигіпертензивної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та нефропатією.

### Популяція

1513 пацієнтів (середній вік – 60,7 року) з ЦД 2-го типу та нефропатією з Азії, Європи, Центральної Америки, Південної та Північної Америки. Середній показник глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) – 8,5%. Медіанне співвідношення альбумін/креатинін у сечі – 1237.

Схему дослідження RENAAL представлено на рисунку 4.

### Клінічні аспекти

Додавання лозартану (50–100 мг на добу) до традиційної антигіпертензивної терапії позитивно вплинуло на стан нирок у пацієнтів з ЦД 2-го типу та нефропатією. На додаток до значного зниження ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, в результаті застосування лозартану спостерігалось значне зниження рівня протеїнурії (-35%, p<0,001 порівняно з плацебо) і

частоти подвоєння концентрації креатиніну сироватки крові (-25%, p=0,006). Дослідження RENAAL було першим клінічним випробуванням, результати якого продемонстрували зниження кількості хворих з термінальною стадією ниркової недостатності шляхом блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на ЦД 2-го типу та нефропатію. Результати цього дослідження, а також дослідження IDNT, надали дані на підтримку застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II для уповільнення прогресування захворювання нирок у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу.

Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.

*Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.*

### Дослідження DIGAMI 2

Інтенсивна інфузія розчину глюкози з інсуліном + довготривалий контроль рівня глюкози крові інсуліном vs інфузія розчину глюкози з інсуліном + стандартний контроль рівня глюкози vs консервативне лікування порушення обміну речовин.

**Мета:** оцінити вплив інтенсивного контролю глюкози за допомогою інсуліну на смертність пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і гострим інфарктом міокарда (ІМ).

### Популяція

1253 пацієнтів (середній вік – 68,3 року) з ЦД 2-го типу і гострим ІМ зі Швеції, Фінляндії, Норвегії та Данії. Середній показник глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) – 7,3%. Середня тривалість ЦД: близько 8 років.

Схему дослідження DIGAMI 2 представлено на рисунку 5.

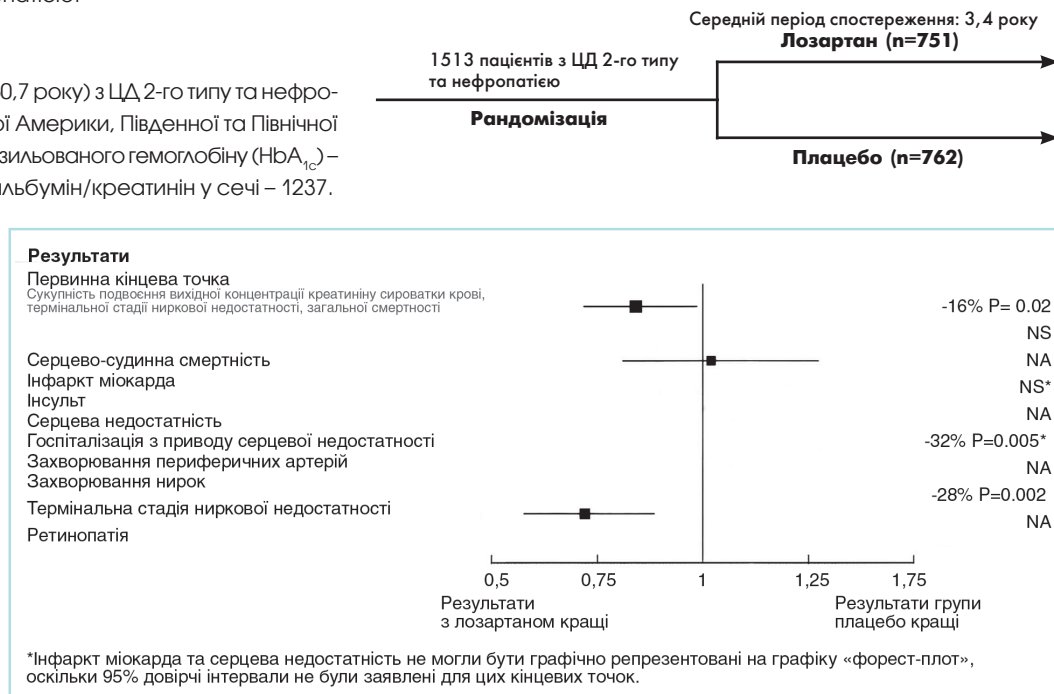
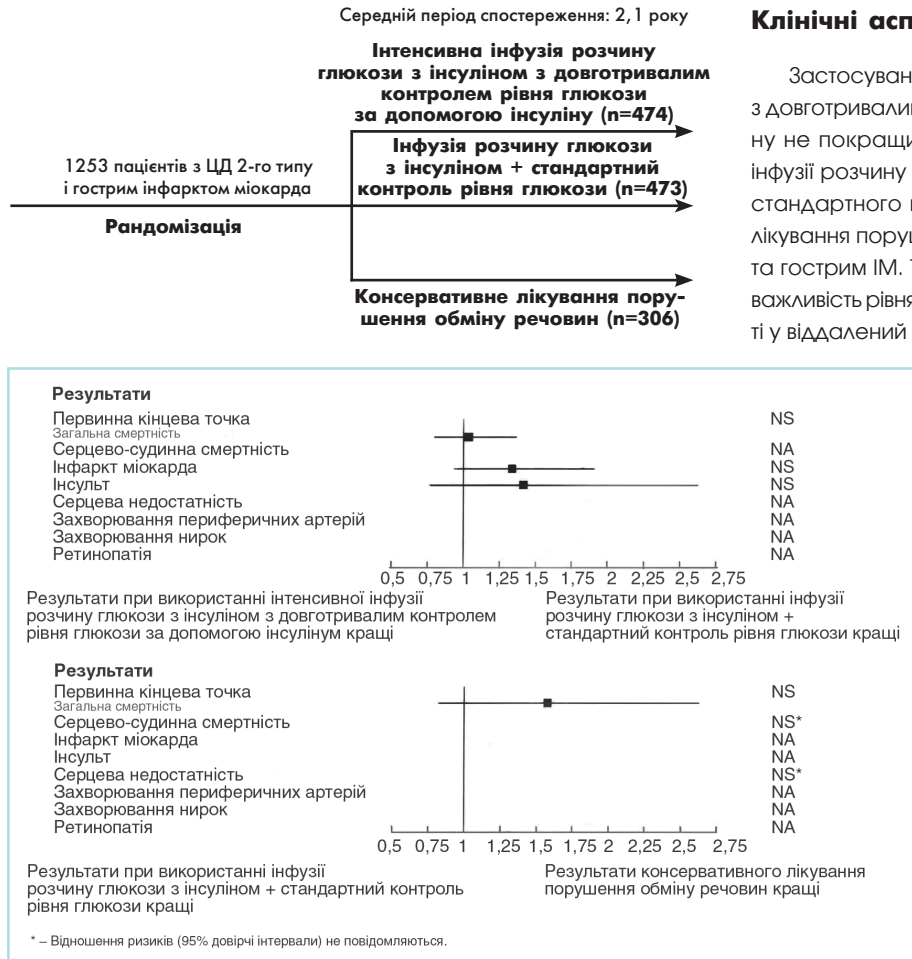


Рис. 4. Схематичне зображення дослідження RENAAL



### Клінічні аспекти

Застосування інтенсивної інфузії розчину глюкози з інсуліном з довготривалим контролем рівня глюкози за допомогою інсуліну не покращило виживаємість порівняно із застосуванням інфузії розчину глюкози з інсуліном з подальшим підключенням стандартного контролю рівня глюкози або консервативного лікування порушення обміну речовин у пацієнтів з ЦД 2-го типу та гострим ІМ. Тим не менше, епідеміологічний аналіз показав важливість рівня глюкози як незалежного предиктора смертності у віддалений період. Хоча результати дослідження DIGAMI 2 не продемонстрували збільшення виживаємість при застосуванні інтенсивної інфузії розчину глюкози з інсуліном з довготривалим контролем рівня глюкози за допомогою інсуліну, це дослідження підтвердило той факт, що рівень глюкози є важливим предиктором смертності у віддалений період серед хворих на ЦД з серцево-судинними подіями, що дозволяє припустити, що контроль рівня глюкози може бути надзвичайно важливим аспектом терапії цих пацієнтів.

*Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 650–661.*

Підготовлено редакцією журналу «Ліки України» за матеріалами книги: Mourad J.-J., Poulter N. 100 trials that have changed cardiology / Kim Fox ed. – Paris: Springer Science + Business Media France Sarl., 2012.

Рис. 5. Схематичне зображення дослідження DIGAMI 2