

Клінічні дослідження, які змінили кардіологію: цукровий діабет

STENO-2 – це одне часто цитоване (хоча і досить невелике) дослідження, оскільки його результати продемонстрували значний вплив на основні серцево-судинні явища, пов'язаний з багатоаспектною стратегією інтенсивної терапії порівняно зі стандартним лікуванням. Поки не зрозуміло, який(і) компонент(и) втручання є (були) ефективними, але оскільки припинення куріння не було досягнуто – точно відомо, що цей фактор не був відповідальним за отримані результати.

Дослідження CARDS – перше дослідження, в рамках якого було продемонстровано значні переваги застосування статинів у первинній профілактиці основних серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Також у гіпотензивній гілці дослідження ADVANCE було виявлено важливий позитивний вплив на судини, пов'язаний зі зниженням артеріального тиску, незалежно від того, були пацієнти з артеріальною гіпертензією або мали нормальний артеріальний тиск на початку дослідження.

Результати дослідження FIELD не продемонстрували значного впливу фібрату як потенційного доповнення до статину щодо запобігання серцево-судинним ускладненням у хворих на цукровий діабет. Досі не виявлено оптимального засобу другої лінії при дисліпідемії серед хворих на цукровий діабет.

У трьох дослідженнях – ADVANCE, ACCORD, VADT – оцінювали вплив інтенсивності підвищення рівня глюкози на основні судинні події. Всі три дослідження не показали значного позитивного впливу на макросудинні події (хоча в дослідженні ADVANCE було зафіксовано суттєвий позитивний вплив на мікросудинні події), причому дослідження ACCORD було припинено достроково у зв'язку зі значним негативним впливом на показники смертності. В дослідженні ADVANCE, в якому період подальшого нагляду був довшим, не було помічено такого несприятливого ефекту. Залишається спірним питання про те, чому ці два дослідження дали такі різні результати загальної смертності, але, звичайно, зрозуміло, що застосовані лікарські препарати мали значні відмінності. Тим не менше, незважаючи на результати ADVANCE, у деяких рекомендаціях вже підняли цільові показники глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

STENO-2

Інтенсивна терапія vs традиційна терапія

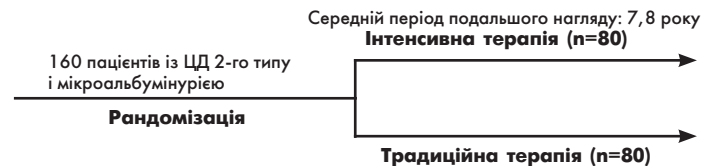
Мета

Порівняти вплив інтенсивних і традиційних стратегій лікування на показники серцево-судинної (СС) смертності та захворюваності серед пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і мікроальбумінурією. Інтенсивна терапія складалася з цільових, багатофакторних втручань, що включали в себе поступову модифікацію стилю життя і медикаментозну терапію гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та мікроальбумінурії, поряд із вторинною профілактикою серцево-судинних захворювань (ССЗ) з використанням аспірину. Традиційна терапія полягала у стандартному лікуванні модифікованих факторів ризику розвитку ССЗ.

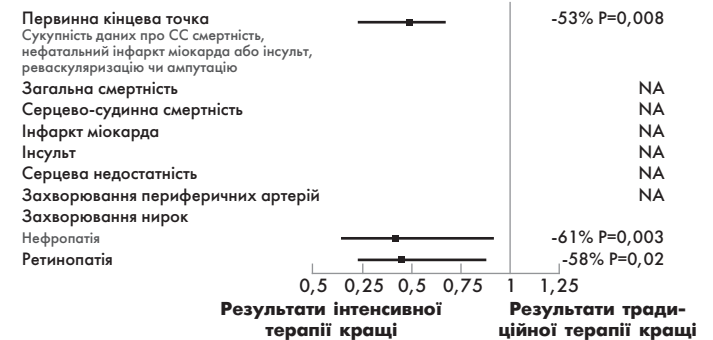
Популяція

160 пацієнтів (середній вік – 55,1 року) з ЦД 2-го типу і мікроальбумінурією з Данії.

Схематичне зображення



Результати



Клінічні аспекти

Застосування цільової, тривалої, інтенсивної стратегії лікування із застосуванням гліклазиду значно знижує ризик СС і серцево-судинних подій – приблизно на 50% порівняно з традиційною терапією у пацієнтів з ЦД 2-го типу і мікроальбумінурією. Steno-2 – це перше широкомасштабне клінічне дослідження, результати якого продемонстрували позитивний вплив від інтенсивного багатофакторного втручання на контроль факторів ризику, пов'язаних з ЦД 2-го типу. Це зумовило концентрування терапевтичних рекомендацій на багатосторонньому підході до інтервенції при ЦД і хронічному захворюванні нирок.

Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 383–393.

CARDS

Аторвастатин vs плацебо

Мета

Оцінити ефективність аторвастатину для первинної профілактики основних серцево-судинних (СС) подій у пацієнтів з цукровим

діабетом (ЦД) 2-го типу без високих показників холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ).

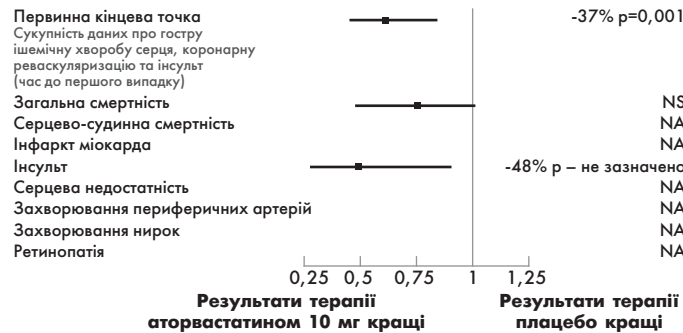
Популяція

2838 пацієнтів (середній вік – 61,7 року) з ЦД 2-го типу з Великобританії та Ірландії. Пацієнти повинні були мати ≥ 1 з таких факторів СС ризику: артеріальна гіпертензія в анамнезі; ретинопатія; мікро- чи макроальбумінурія; куріння. Середній показник глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}): 7,84%. Середня тривалість ЦД: 7,9 року. Середній показник ХС ЛПНГ в сироватці крові: $\leq 1,6$ г/л. Середній показник тригліцеридів у сироватці крові: $\leq 6,0$ г/л.

Схематичне зображення



Результати



Клінічні аспекти

Застосування аторвастатину (10 мг на добу) було безпечним і значно знизило ризик виникнення перших СС подій, включаючи інсульт, у хворих на ЦД 2-го типу без підвищення рівня ХС ЛПНГ. Результати дослідження CARDS поставили під сумнів доцільність використання того чи іншого порогового рівня ХС ЛПНГ як єдиного фактора для ініціювання терапії статинами і надали переконливі докази позитивного впливу гіполіпідемічної терапії статинами серед хворих на ЦД 2-го типу із середнім рівнем холестерину. Ці дані відіграли важливу роль у наданні аторвастатину подовження ринкової ліцензії для профілактики СС подій у хворих на ЦД 2-го типу з іншим СС фактором ризику, з гіперліпідемією або без неї.

Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.

FIELD

Фенофібрат vs плацебо

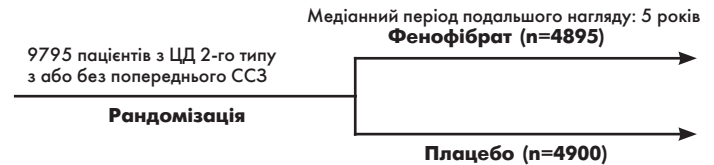
Мета

Оцінити ефективність та безпечність фенофібрату у профілактиці серцево-судинних (СС) подій у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу з або без раніше виявленого серцево-судинного захворювання (ССЗ).

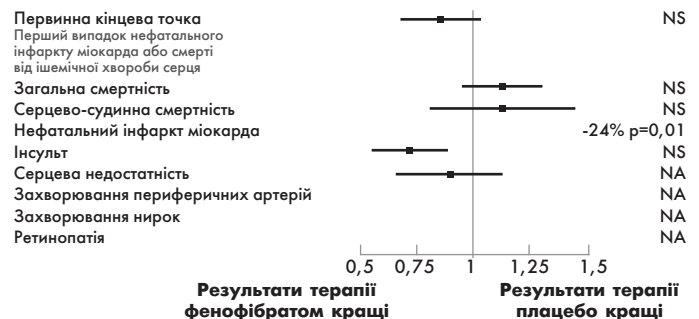
Популяція

9795 пацієнтів (середній вік – 62,2 року) з (22% пацієнтів) або без раніше виявленого ССЗ із Австралазії та Фінляндії. Середній показник глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}): 6,9%. Середня тривалість ЦД: 5 років. Середній показник ХС ЛПНГ: 3,07 ммоль/л. Середній показник загального холестерину: 5,03 ммоль/л.

Схематичне зображення



Результати



Клінічні аспекти

Фенофібрат (200 мг один раз на добу) не сприяв зниженню ризику виникнення коронарних подій у хворих на ЦД 2-го типу з або без ССЗ, але був пов'язаний зі значним скороченням частоти виникнення СС і мікросудинних подій. Отже, згідно з результатами дослідження FIELD не рекомендується застосовувати фібрати в комбінації зі статинами на постійній основі, але було доведено, що фібрати можуть бути варіантом монотерапії у хворих на ЦД без ССЗ.

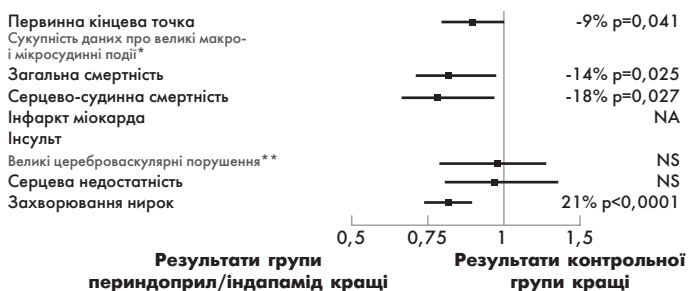
The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1849–1861.

ADVANCE**(група зниження артеріального тиску)****Периндоприл/індапамід vs плацебо на додаток до поточної терапії****Мета**

Оцінити вплив комбінації фіксованих доз препаратів периндоприл/індапамід на великі макро- і мікросудинні події, в тому числі смертність, у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Популяція

11 140 пацієнтів (середній вік – 66 років) з ЦД 2-го типу (середній показник глікозильованого гемоглобіну [HbA_{1c}]: 7,5%), діагностованим у віці ≥ 30 років з Азії, Австралазії, Європи і Північної Америки. У пацієнтів групи високого серцево-судинного (СС) ризику мало бути серцево-судинне захворювання (ССЗ) в анамнезі або щонайменше 1 додатковий фактор СС ризику. Середній показник артеріального тиску (АТ): 145/81 мм рт.ст.

Схематичне зображення**Результати****Клінічні аспекти**

Комбінація фіксованих доз препаратів периндоприл/індапамід (до 4/1,25 мг на добу)*** значно знижує ризик виникнення тяжких СС подій, в тому числі смертності у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Згідно з цими результатами одному випадку смерті з усіх причин можна було б запобігти на кожні 79 пацієнтів, які пройшли лікування даною комбінацією протягом 5 років. ADVANCE стало першим клінічним випробуванням, в рамках якого було продемонстровано позитив-

* – Великі макросудинні події: СС смертність, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт. Великі мікросудинні події: вперше виявлена чи погіршена нефропатія або ретинопатія.

** – Великі цереброваскулярні порушення: смерть в результаті цереброваскулярної хвороби або нефатальний інсульт.

***Периндоприл доступний в усьому світі в дозах 5 і 10 мг як периндоприл аргінін, який є біологічно еквівалентним дозам 4 та 8 мг периндоприлу трет-бутіламіну.

ний вплив на зниження АТ нижче порога 140/90 мм рт.ст. з фіксованими дозами периндоприлу/індапаміду у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Ці дані підтримують доцільність застосування агресивної терапії, націленої на зниження АТ серед всіх хворих з ЦД 2-го типу, незалежно від їхнього базового рівня АТ.

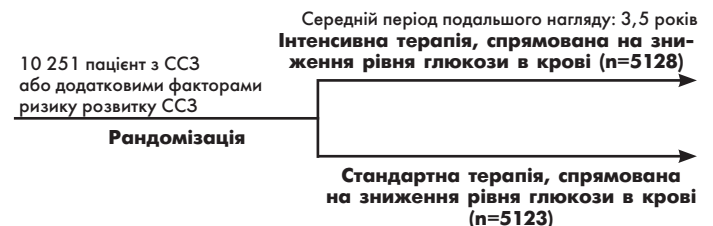
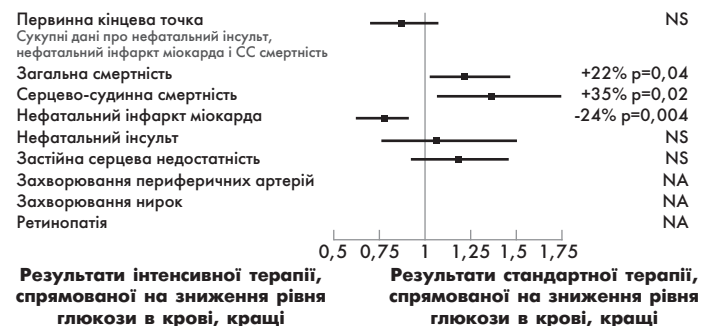
ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.

ACCORD**Інтенсивний vs стандартний контроль рівня глюкози в крові****Мета**

Визначити, чи здатен інтенсивний контроль рівня глюкози в крові (ціловий показник глікозильованого гемоглобіну [HbA_{1c}] $\leq 6,0\%$) зменшити ризик серцево-судинних (СС) подій порівняно зі стандартним контролем рівня глюкози в крові (ціловий показник HbA_{1c} 7,0–7,9%) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і діагностованим серцево-судинним захворюванням (ССЗ) або додатковими факторами ризику розвитку ССЗ.

Популяція

10 251 пацієнт (середній вік – 62,2 року) з діагностованим ССЗ або ≥ 2 додатковими факторами ризику розвитку ССЗ (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, куріння, ожиріння) з США та Канади. Середній показник HbA_{1c} на початку дослідження: 8,3%. Середня тривалість ЦД на початку дослідження: 10 років.

Схематичне зображення**Результати**

Клінічні аспекти

Інтенсивна терапія, спрямована на зниження рівня глюкози в крові, підвищує ризик смертності і не знижує ризик виникнення основних СС подій порівняно зі стандартною терапією, спрямованою на зниження рівня глюкози в крові, у хворих на ЦД 2-го типу з діагностованим ССЗ або додатковими факторами ризику розвитку ССЗ. Дослідження було передчасно припинено з міркувань безпеки у зв'язку зі збільшенням випадків смертності з усіх причин в групі інтенсивної терапії, спрямованої на зниження рівня глюкози в крові. Результати дослідження ACCORD виявили раніше невідомий ризик застосування інтенсивної терапії, спрямованої на зниження рівня глюкози в крові, серед пацієнтів групи високого ризику з ЦД 2-го типу, припускаючи, що цільовий показник HbA_{1c} <6% був занадто низьким. В результаті було поставлено під сумнів підхід «чим нижче, тим краще» щодо зниження рівня глюкози в крові – можливо, через підвищений ризик гіпоглікемії.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.

ADVANCE (група зниження рівня глюкози)

Інтенсивний vs стандартний контроль рівня глюкози в крові

Мета

Визначити вплив інтенсивного контролю рівня глюкози в крові (цільовий показник глікозильованого гемоглобіну [HbA_{1c}] ≤6,5%) з модифікованим вивільненням гліклазиду на тяжкі макро- і мікросудинні наслідки серед пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

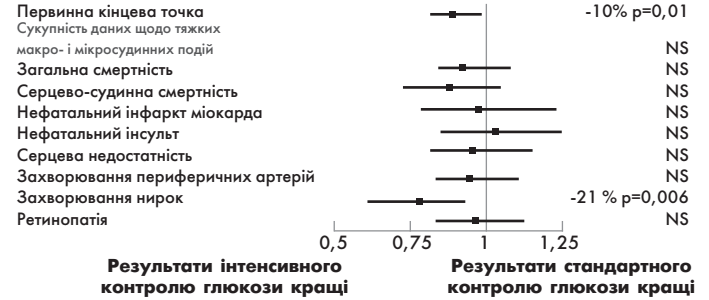
Популяція

11 140 пацієнтів (середній вік – 66 років) з ЦД 2-го типу, діагностованим у віці ≥30 років, із макро- і мікросудинними захворюваннями в анамнезі або ≥1 додатковим фактором ризику судинної хвороби з Азії, Австралазії, Європи, Північної Америки. Середній стандартизований показник HbA_{1c}: 7,48%. Середня тривалість ЦД: 8 років.

Схематичне зображення



Результати



Клінічні аспекти

Інтенсивний контроль глюкози в крові з модифікованим вивільненням гліклазиду (30–120 мг) значно знижує ризик тяжких макро- і мікросудинних подій порівняно зі стандартною стратегією контролю глюкози у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Згідно з отриманими результатами така схема інтенсивного контролю запобігає одному випадку макро- або мікросудинної події після лікування 52 хворих протягом 5 років. ADVANCE стало першим широкомасштабним дослідженням, результати якого продемонстрували, що досягнення цільових показників HbA_{1c} з <7% серед пацієнтів з ЦД 2-го типу було безпечним і позитивно вплинуло на зменшення мікро- і макросудинних подій.

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.

VADT

Інтенсивний vs стандартний контроль глюкози

Мета

Порівняти вплив інтенсивного (з абсолютною різницею між рівнями глікозильованого гемоглобіну [HbA_{1c}] у 1,5% порівняно з групою стандартної терапії) і стандартного контролю глюкози на серцево-судинну (СС) смертність та захворюваність у пацієнтів з погано контрольованим цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

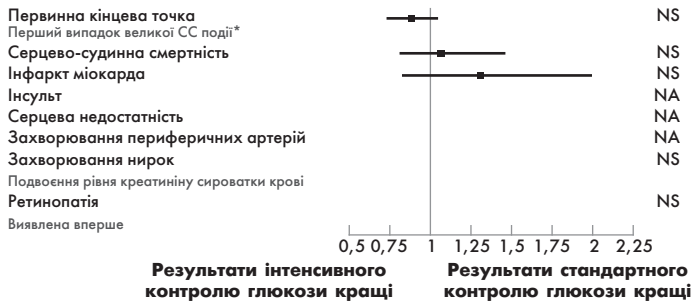
Популяція

1791 військовий ветеран (середній вік – 60,4 року) з погано контрольованим ЦД 2-го типу (неадекватна реакція на максимальні дози перорального засобу або інсулінотерапію) із США. Рівень HbA_{1c}: 9,4%. Середня тривалість ЦД: 11,5 років. Попередня СС подія: 40% пацієнтів.

Схематичне зображення



Результати



* – Сукупність інфаркту міокарда, інсульту, СС смертності, застійної серцевої недостатності, операції з приводу судинних захворювань, неоперабельної ішемічної хвороби серця та ампутації внаслідок ішемічної гангрени.

Клінічні аспекти

Інтенсивний контроль глікемії не мав істотного впливу на ризик розвитку тяжких СС подій порівняно зі стандартним контролем глюкози у пацієнтів з погано контрольованим ЦД 2-го типу. Дослідженню VADT не вдалося продемонструвати значне зниження макроваскулярних або мікросудинних подій з інтенсивним контролем глюкози. Результати цього дослідження, поряд з даними із досліджень ACCORD і ADVANCE, дозволили Американській асоціації діабету та Американському коледжу кардіології / Американській асоціації серця рекомендувати зниження цільового показника HbA_{1c} до <7,0% і зазначити, що перевага від інтенсивної терапії, спрямованої на зниження рівня глюкози в крові, ймовірно, є достатньо незначною порівняно з перевагами від лікування інших факторів СС ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія і дисліпідемія).

Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.

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.