

Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND

Шестакова М.В., Викулова О.К.

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

Цель. DIAMOND (DIAMicrON MR in Daily practice) — наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности терапии Диабетом МВ в повседневной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 394 пациента с неудовлетворительным контролем сахарного диабета 2 типа (СД2) на терапии диетой или одним пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП), которые переводились на Диабетон МВ с продолжением или отменой предшествующей терапии (если ранее пациент принимал препарат из группы секретагогов).

Результаты. Через 6 месяцев лечения Диабетом МВ (в монотерапии у 30% или комбинации у 70% пациентов) целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ достигнут у 64,7% пациентов, из них $HbA_{1c} < 6,5\%$ — у 30,71% пациентов. Отмечалось достоверное снижение массы тела, уровня систолического и диастолического АД, уровня альбуминурии (АУ), а также количества пациентов с микроальбуминурией (МАУ) с 29,19% до 22,59% и протеинурией (ПУ) с 5,08% до 3,30%. Тяжелых гипогликемий отмечено не было, легкие гипогликемии зарегистрированы у 2,28% пациентов.

Выводы. Диабетон МВ показал высокую сахароснижающую эффективность и хорошую переносимость терапии с низким риском гипогликемий и полным отсутствием серьезных нежелательных явлений в условиях повседневной клинической практики. На фоне улучшения контроля гликемии отмечены нефропротективные эффекты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипогликемия, Диабетон МВ, исследование ADVANCE.

The results of open observational trial DIAMOND

Shestakova M.V., Vikulova O.K.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. DIAMOND (DIAMicrON in Daily practice) is an open non-randomized observational trial aimed to estimate the efficacy and safety of gliclazide (Diamicon MB) in routine clinical practice.

Materials and methods. 394 patients with poor control of type 2 diabetes mellitus (T2 DM), previously treated with diet or one of oral antidiabetic drug (OAD), were switched to Diamicon MB. Previous therapy was left unchanged, except for a sulfonylurea or glinide that were canceled.

Results. After 6 months of Diamicon MB therapy (30% monotherapy, 70% combined therapy) target $HbA_{1c} < 7\%$ was reached in 64,7% of patients, $HbA_{1c} < 6,5\%$ in 30,71% patients. Statistically significant reduction of body weight, systolic and diastolic blood pressure, microalbuminuria rate was reached. The number of patients with microalbuminuria decreased from 29,19% to 22,59%, with proteinuria from 5,08% to 3,30%. No severe hypoglycemia was registered, light hypoglycemia was seen in 2,28% of patients.

Conclusions. Diamicon MB was effective and well-tolerated and showed low risk of hypoglycemia with no severe adverse effects in daily routine practice. Diamicon MB demonstrated nephroprotective features as a result of better glycemic control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, Diamicon MB, ADVANCE trial.

Вследствие многообразия механизмов, участвующих в развитии нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа (СД2), спектр возможных терапевтических воздействий также достаточно широк.

Дисфункция β -клеток — один из ключевых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования СД2. Дефект секреции инсулина обязательно присутствует практически у всех пациентов СД2, и с этой точки зрения секретагоги абсолютно востребованы в качестве патогенетической терапии. Несмотря на появление новых классов сахароснижающих средств, влияющих на секрецию инсулина, производные сульфонилмочевины (СМ) остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в реальной клинической практике. Так, по данным исследования ДИА-контроль по оценке диабетологической ситуации в различных регионах РФ, включившего более 5 тысяч пациентов с СД2, препараты СМ занимают до 54% в структуре сахароснижающей терапии [1]. Причины столь частого назначения СМ заключаются не только в экономической доступности, но в немалой степени обусловлены самой высокой среди ПССП сахароснижающей эффективностью, предсказуемыми эффектами и длительным опытом успешного применения.

Традиционно с препаратами СМ связывают наиболее высокий риск таких побочных эффектов, как гипогликемии и повышение веса. Однако, пожалуй, ни один другой класс ПССП не обладает столь выраженными различиями характеристик

препаратов внутри класса [2]. Особенности фармакокинетики, различное сродство, селективность и обратимость рецепторного взаимодействия обуславливают значимые отличия в свойствах различных представителей СМ и, в первую очередь, профиле безопасности [3–5].

Гликлазид МВ (Диабетон® MR) — препарат СМ 2-й генерации — обладает целым спектром положительных качеств, которые обеспечивают оптимальную переносимость препарата [2]. Обратимость связывания гликлазида МВ с рецептором, восстановление физиологической секреции инсулина, образование неактивных метаболитов способствуют меньшему риску развития гипогликемий (табл. 1). Оптимальная переносимость и безопасность гликлазида МВ подтверждены данными многих клинических исследований [3, 6, 7].

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreTarAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation) [6], где в качестве базовой терапии в группе интенсивного контроля использовался Диабетон МВ, отмечался наименьший риск гипогликемий по сравнению с другими исследованиями по оценке интенсивного контроля гликемии [8, 9], несмотря на то, что 70% пациентов получали препарат в максимальной терапевтической дозе 120 мг/сутки. Наряду с достоверным снижением риска микрососудистых осложнений (нефропатии), ADVANCE показало важную в клиническом отношении тенденцию снижения сердечно-сосудистой

Таблица 1

Свойства гликлазида, способствующие меньшему риску развития гипогликемий

Для гликлазида МВ, в отличие от глибенкламида и глимепирида, характерна высокая обратимость связывания с рецептором β -клеток. Это позволяет избежать длительной стимуляции секреции и развития гиперинсулинемии, а следовательно: снижает риск гипогликемий и увеличение веса – с одной стороны, истощение β -клеток и развитие резистентности к действию препарата – с другой
Гликлазид МВ, в отличие от глибенкламида, способствует восстановлению раннего пика, а не II фазы секреции инсулина, что способствует лучшему контролю постпрандиальной гликемии и также уменьшает гиперинсулинемию, являющуюся ключевым патогенетическим звеном повышения веса, атерогенных нарушений липидного спектра и атеросклероза при СД2
Фармакологическая форма гликлазида МВ на гидрофильном матриксе обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества с максимальной концентрацией препарата в дневное время и постепенным снижением ночью, что соответствует суточному профилю гликемии и является дополнительным фактором снижения риска гипогликемий
Гликлазид метаболизируется в печени с образованием 7 неактивных метаболитов. Выведение осуществляется в основном почками, менее 1% выводится в неизменном виде, активные метаболиты в плазме отсутствуют

смертности на 12 % и общей смертности на 7%. Это исследование убедительно доказало, что выбор наиболее безопасных режимов терапии с меньшим риском гипогликемий имеет определяющее значение для предупреждения сердечно-сосудистых рисков при СД2.

DIAMOND (DIAMicrON MB in Daily practice) – наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности терапии Диабетоном МВ, которая стала попыткой воспроизведения дизайна исследования ADVANCE в условиях повседневной клинической практики.

Основной целью программы было: изучить эффективность терапии Диабетоном МВ в монотерапии и/или комбинации у пациентов с ранее неудовлетворительным контролем СД, а также безопасность стратегии увеличения дозы Диабетона МВ до максимальной (120 мг/сутки).

Дизайн исследования. Многоцентровая нерандомизированная программа с открытым дизайном. Следует подчеркнуть, что исследование предусматривало максимально простой дизайн в условиях реальной клинической практики: последовательное включение пациентов без процедуры рандомизации, отсутствие контрольной группы и минимум обследования. Программа носила только наблюдательный характер и не предусматривала жесткого следования определенным условиям протокола и четких критериев для титрования дозы препарата исследования или добавления и титрования сопутствующей терапии (в случае комбинации). При титровании дозы препарата и назначении комбинированной терапии врачи руководствовались существующими стандартами ведения пациентов с СД2 и личным опытом и знаниями. Период наблюдения – 6 месяцев, количество визитов – 6. На первом визите осуществлялся перевод пациентов на терапию Диабетоном МВ (в монотерапии или комбинации по усмотрению исследователя), на 3 последующих – возможное титрование дозы препарата в зависимости от показателей гли-

кемии, на 5-м визите – оценка эффективности терапии. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Материалы и методы

В программе участвовало 12 эндокринологических центров Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Твери, Белгорода, Волгограда, Красноярска, Новосибирска.

В исследование включались пациенты с неудовлетворительным контролем СД2 на терапии диетой или одним ПССП: метформином, глитазоном, ингибитором ДПП-4, акарбозой, глинидом или препаратами СМ (кроме Диабетона МВ).

Все пациенты подписали информированное согласие

Критерии включения

1. Пациенты с СД2 в возрасте старше 35 лет с любой длительностью СД.
2. $7,0\% < \text{HbA}_{1c} < 10,0\%$ на предшествующей терапии диетой или одним ПССП.

Перевод на терапию Диабетоном МВ

В зависимости от наличия и вида предшествующей терапии все пациенты на этапе включения были распределены на две группы.

1. На монотерапии диетой (группа А) – препарат назначался в начальной дозе 30 мг/сутки при исходном уровне $\text{HbA}_{1c} < 8,5\%$ или 60 мг/сутки – при $\text{HbA}_{1c} > 8,5\%$.
2. На терапии ПССП (группа В). Если пациент получал не секретогог – допускалась комбинация с ранее принимаемым препаратом или отмена предшествующей терапии и перевод на Диабетон МВ в дозе 30 или 60 мг соответственно уровню HbA_{1c} . Если пациент получал секретогог – предшествующая терапия отменялась и назначался Диабетон МВ в эквивалентной ранее принимаемому препарату дозе (например, 2 таблетки манинила 3,5 мг = 2 таблетки Диабетона МВ, амарил 1 мг=30 мг, 2 мг=60 мг Диабетона МВ соответственно и т.д.).

Критерии оценки эффективности терапии

1. Уровень HbA_{1c} через 4 и 6 месяцев терапии.
2. Уровень гликемии натощак (ГН) в течение всего периода наблюдения.
3. Количество пациентов, достигших уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ и $< 6,5\%$ через 4 и 6 месяцев терапии.
4. Уровень и динамика альбуминурии (АУ) через 6 месяцев терапии.
5. Динамика массы тела.

Критерии оценки безопасности терапии: количество пациентов, у которых отмечались нежелательные явления, в том числе гипогликемии. Оценка переносимости терапии врачом.

Гипогликемией считался уровень глюкозы крови (ГК) $< 3,9$ ммоль/л и/или наличие клинических симптомов, которые расценивались пациентом как типичные проявления

	B1	B1a	B2	B3	B4	B5
	0 мес.	2 недели	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.
Анамнез жизни, болезни	X					
Осмотр	X		X	X	X	X
АД, ЧСС	X		X	X	X	X
Вес, рост	X					X
Изменение образа жизни	X		X	X	X	X
Глюкоза крови натощак	X	X	X	X	X	X
HbA_{1c}	X				X	X
Микроальбуминурия	X					X
Эффективность терапии/коррекция лечения	X	X	X	X	X	X
Переносимость лечения	X	X	X	X	X	X

Рис. 1. Дизайн наблюдательной программы DIAMOND

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов при включении (N=394)	
Параметры	Среднее значение \pm SD, %
Возраст, лет	59,0 \pm 9,2
Пол, мужской/женский	28,9/71,1
Длительность СД, лет	2,6 \pm 3,3
HbA _{1c} , %	8,4 \pm 0,9
Гликемия натощак (ГН), ммоль/л	9,0 \pm 1,9
Вес, кг	85,4 \pm 14,5
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	31,3 \pm 5,1
Систолическое АД (САД), мм рт. ст.	142,1 \pm 18,8
Диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.	85,9 \pm 10,7
Артериальная гипертония (АГ), %	79,7
Дислипидемия, %	44,4
Диабетическая нефропатия (ДН), %	10,41
Диабетическая ретинопатия (ДР), %	17,51
Диабетическая полинейропатия (ДПН), %	30,96
Заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПА), %	4,06
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), %	20,05
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), %	6,35
Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), %	3,05
Нарушения ритма, %	2,79
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, %	0,76

гипогликемии, даже в отсутствие подтверждения данными измерения ГК. Гипогликемия расценивалась как легкая, если эпизод самостоятельно купировался пациентом. Тяжелая гипогликемия — эпизод с потерей сознания или без, потребовавший для купирования помощи других лиц.

Критерии оценки наличия осложнений: программа не предусматривала включения в протокол методов оценки наличия осложнений, кроме уровня АУ при включении и через 6 месяцев терапии. Наличие осложнений (ретинопатии, нейропатии, нефропатии) и сопутствующей патологии фиксировалось врачом на основании доступной в медицинских картах информации.

Клиническая характеристика пациентов

В программу было включено 394 пациента с СД2, средний возраст составил 59,0 \pm 9,2 лет, средний уровень HbA_{1c} при включении — 8,4 \pm 0,9%, ГН — 9,0 \pm 1,9 ммоль/л. Клиническая характеристика пациентов при включении представлена в табл. 2.

HbA_{1c} при оценке компенсации углеводного обмена при включении HbA_{1c}<8,0% имели 35,28% пациентов (n=139), 8,0% \le HbA_{1c}<9,0% — 42,13% пациентов (n=166), 9,0% \le HbA_{1c}<10,0% — 19,04% пациентов (n=75) и HbA_{1c} \geq 10,0% — 3,55% (n=14). Следует отметить, что в соответствии с критериями включения исходный уровень HbA_{1c} должен быть 7,0%<HbA_{1c}<10,0%. Тем не менее, у 14 пациентов (3,55%) исходное значение HbA_{1c} было \geq 10,0% и у 3 пациентов было равно 7%.

Возраст. Анализ распределения по возрасту показал, что большинство пациентов относились к средней и старшей возрастной группе: 50–59 лет — 42,64% (n=168), 60–69 лет — 28,68% (n=113), 70–79 лет — 14,21% (n=56) пациентов. Другие возрастные группы составили: 40–49 лет — 11,68% (n=46), менее 40 лет — 2,03% (n=8) и более 80 лет — 0,76% (n=3) пациентов соответственно.

Длительность СД: при средней длительности СД2,6 \pm 3,3 лет, большинство пациентов имели небольшую продолжительность заболевания: до 1 года — 43,15% (n=170) пациентов, 1–5 лет —

40,36% (n=159), 5–10 лет — 11,68% (n=46), более 10 лет — 3,81% (n=4) и у 1,02% пациентов (n=4) не было данных по этому параметру.

ИМТ: по ИМТ пациенты распределились следующим образом: нормальную массу тела имели лишь 8,88% (35) пациентов, у большинства пациентов исследуемой когорты отмечалась избыточная масса тела (25<ИМТ<30 кг/м²) или ожирение I степени (30<ИМТ<35 кг/м²): 31,47% (124) и 39,34% (155) пациентов соответственно, ожирение II и III степени — 15,48% (61) и 4,83% (19) пациентов соответственно.

Осложнения: у значительной части пациентов отмечались микрососудистые осложнения: у 10,41% — диабетическая нефропатия (ДН), у 17,51% — диабетическая ретинопатия (ДР), у 30,96% — диабетическая полинейропатия (ДПН). Поражение крупных артерий: у 20,05% ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 4,06% — заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПА), 3,05% в анамнезе перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 0,76% — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У 79,70% пациентов зафиксирована артериальная гипертония (АГ), у 44,42% — дислипидемия.

Сопутствующая терапия: помимо сахароснижающей терапии, 58,88% пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), 30,50% — диуретики, 24,37% — бета-блокаторы, 10,41% — блокаторы кальциевых каналов, 7,61% — блокаторы рецептора ангиотензина-II (БРА), 20,05% — статины и 17,01% — антиагреганты. Тем не менее, исходно при включении лишь 6,85% пациентов имели целевой уровень АД (САД<130 и ДАД<80 мм рт. ст.).

Группы пациентов в зависимости от предшествующей терапии

В зависимости от предшествующей

терапии пациенты распределились следующим образом: группа А на монотерапии диетой — 28,93% пациентов, группа В1 на предшествующей терапии не секреторагами — 52,03% и группа В2 на терапии секреторагами — 19,54% пациентов.

В таблице 3 представлен перечень препаратов, которые заменялись на Диабетон МВ на первом визите. Из данной таблицы становятся очевидными ряд отклонений от протокола: 1) 10 пациентов получали при включении комбинированный препарат Глибомет, что не соответствует критериям включения — допускалась предшествующая терапия только одним ПССП; 2) согласно табл. 3, препараты СМ (включая пациентов на глибомете) и глиниды были отменены при включении у 70 пациентов (17,77%), в то время как врачами к группе В2 на терапии секреторагами отнесены 77 человек (19,54%), таким образом между заявленной и фактической группой имеется разница в 1,77% или недоучет данных исходной терапии.

Сахароснижающая терапия в ходе исследования

Диабетон МВ

На визите включения Диабетон МВ был назначен в дозе 30 мг 70,05% пациентов, в дозе 60 мг — 22,08% пациентов, в дозе 90 мг — 6,35% пациентов, в дозе 120 мг — 1,52% пациентов.

Таблица 3

Отмена сахароснижающих препаратов на визите 1		
	n	%
Глибенкламид (Манинил)	40	10,15
Глибомет (глибенкламид+метформин)	10	2,54
Репаглинид (Новонорм)	9	2,28
Гликвидон (Глюренорм)	8	2,03
Глимеперид (Амарил)	3	0,76
Акарбоза (Глюкобай)	1	0,25
Всего	71	18,02

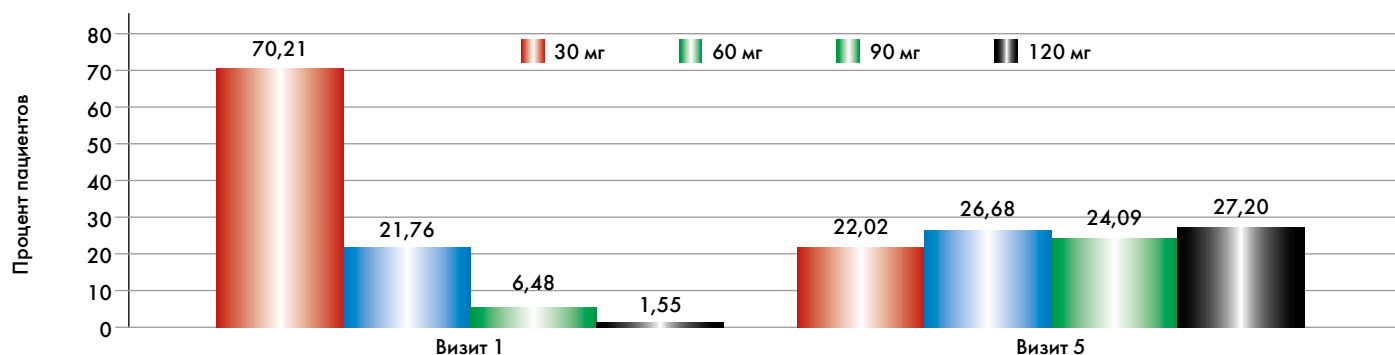


Рис. 2. Доза Диабетона МВ на визите 1 (при включении) по сравнению с визитом 5 (через 6 месяцев терапии)

В течение периода наблюдения количество пациентов, получавших Диабетон МВ в дозе 30 мг, сокращалось за счет увеличения количества пациентов, получавших препарат в более высоких дозах. Так, на визите 5 Диабетон МВ в дозе 30 мг получали 22,02% пациентов, в дозе 60 мг – 26,68% пациентов, в дозе 90 мг – 24,09% пациентов, в дозе 120 мг – 27,20% (рис. 2.)

Средняя суточная доза Диабетона МВ увеличилась за 6 месяцев лечения с 41,8 мг на визите 1 до 76,9 мг на визите 5.

Метформин. До включения в исследование метформин принимали 50% пациентов, на первом визите комбинированная терапия Диабетом МВ и метформином была назначена 57,87% пациентов.

В ходе исследования отмечалось увеличение как количества пациентов, получавших метформин: с 57,87% при включении до 67,26% через 6 месяцев терапии, так и средней суточной дозы метформина: с 1621 мг/сутки до 1685 мг/сутки соответственно. Увеличение средней суточной дозы метформина было статистически значимо, $p < 0,00001$. Увеличение дозы метформина отмечалось у 32,67% пациентов при дозе Диабетона МВ 120 мг, у 21,28% пациентов – при дозе 90 мг, у 20,39% пациентов – при дозе 60 мг и у 11,11% пациентов, получавших 30 мг Диабетона МВ.

Другие ПССП: количество пациентов, получавших в течение наблюдения комбинированную терапию Диабетом МВ с другими ПССП (не метформином), было ничтожно мало.

Так, акарбозу на визитах 1 и 5 принимали 3 и 1 пациента (0,76–0,25% случаев) соответственно, глитазоны – 4 и 3 пациента (1,02–0,76% случаев), и ДПП-4 – 3 и 5 пациентов (0,76–1,27% случаев), соответственно, 1 пациенту (0,25% случаев) на В5 был добавлен агонист ГПП-1.

Комбинация с инсулином: терапия базальным инсулином была добавлена 2 пациентам (0,51% случаев). Одному пациенту на визите В3 инсулин назначен в дополнение к монотерапии Диабетом МВ, другому пациенту – на визите В4 в дополнение к комбинации Диабетона МВ и метформина.

Результаты исследования

Оценка эффективности терапии: результаты по различным критериям эффективности суммированы в табл. 4.

Через 6 месяцев терапии отмечалось статистически значимое снижение среднего уровня ГН – с $9,1 \pm 1,8$ ммоль/л при включении до $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л, среднего уровня HbA_{1c} – с $8,4 \pm 0,9\%$ до $6,7 \pm 0,7\%$ соответственно. Уровня $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 45,43% и 64,72% пациентов через 4 и 6 месяцев терапии, $HbA_{1c} < 6,5\%$ – 19,03% и 30,71% пациентов соответственно.

Также наблюдались статистически значимые изменения следующих параметров: снижение массы тела, уровня САД и ДАД (табл. 4). При этом количество пациентов с целевыми показателями АД ($< 130/80$ мм рт. ст.) возросло с 6,99% до 11,40%.

В 42,89% случаев врачи оценили эффективность терапии как отличную, в 35,79% как очень хорошую, в 16,24% как хорошую. Неудовлетворительная эффективность терапии,

по мнению врачей, отмечена всего в 2,79% случаев. 96,70% пациентов выразили желание продолжить терапию Диабетом МВ и после завершения программы.

Уровень АУ статистически значимо снизился с 59 ± 115 мг/сут при включении до 43 ± 92 мг/сут через 6 месяцев терапии. Количество пациентов с микроальбуминурией (МАУ) за это время уменьшилось с 29,19% до 22,59%, с протеинурией (ПУ) с 5,08% до 3,30%, и напротив, количество пациентов с нормоальбуминурией (НАУ) возросло до 72,08% (табл. 5).

Следует отметить, что при характеристике осложнений СД при включении врачи отметили наличие ДН всего у 10,41% пациентов, в то время как фактическая частота этого осложнения при проведении исследования на МАУ составила 34,27%, т.е. более чем на 20% выше заявленной, из них у 5% пациентов – на выраженной стадии ПУ. Это является очередным подтверждением того факта, что в реальной клинической практике не уделяется должного внимания диагностике ДН.

Таблица 4

Результаты исследования по различным критериям эффективности				
Параметры	При включении	Через 6 месяцев терапии	Изменения за время терапии	P
HbA_{1c} , %	$8,4 \pm 0,9$	$6,7 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,9$	$P < 0,000001$
Гликемия натощак, ммоль/л	$9,1 \pm 1,8$	$6,0 \pm 0,7$	$3,0 \pm 1,8$	$P < 0,000001$
Уровень альбуминурии, мг/сутки	59 ± 115	43 ± 92	$16,6 \pm 49,1$	$P < 0,000001$
САД, мм рт. ст.	$142,6 \pm 17,4$	$131,6 \pm 10,9$	$10,9 \pm 15,3$	$P < 0,000001$
ДАД, мм рт. ст.	$86,1 \pm 9,8$	$81,2 \pm 6,7$	$4,9 \pm 9,9$	$P < 0,000001$
ЧСС, в минуту	$76,9 \pm 8,7$	$74,5 \pm 6,5$	$2,4 \pm 7,9$	$P < 0,000001$
Масса тела, кг	$85,4 \pm 14,5$	$83,5 \pm 13,5$	$1,9 \pm 4,0$	$P < 0,000001$

p – различия между уровнем при включении и через 6 месяцев терапии.

Таблица 5

Количество пациентов с НАУ, МАУ и ПУ при включении и через 6 месяцев терапии						
	Норма		Микроальбуминурия		Протеинурия	
	п	%	п	%	п	%
Визит В1	251	63,71	115	29,19	20	5.08
Визит В5	284	72.08	89	22.59	13	3.30

Таблица 6

Причины преждевременного исключения		
	n	%
Недостаточная эффективность	4	1,02
Отказ пациента	2	0,51
Потеря связи с больным	1	0,25
Состояние не требует применения Диабетона МВ	1	0,25

Таблица 7

Все случаи гипогликемии в ходе терапии		
	n	%
1 случай гипогликемии	6	1,52
2 случая гипогликемии	1	0,25
3 случая гипогликемии	1	0,25
4 случая гипогликемии	1	0,25
Всего	9	2,28

Оценка безопасности терапии

В программу были включены 394 пациента, из них 97,97% (386 пациентов) завершили исследование полностью и 2,03% (8 пациентов) выбыли преждевременно, из них в связи с недостаточной эффективностью — 4 пациента (1%). Причины преждевременного выбывания указаны в табл. 6.

В 46,95% случаев врачи оценили безопасность терапии как отличную, в 34,01% как очень хорошую, в 16,75% как хорошую, неудовлетворительной оценки безопасности терапии не было ни в одном случае. Выразили желание продолжать терапию Диабетом МВ и после завершения программы 96,70% пациентов.

Нежелательные явления: нежелательные явления развились у 11 пациентов: из них гипогликемии — у 9 пациентов (2,28%), тошнота — у 1 пациента (0,25%), ОРВИ с последующим обострением хронического бронхита — у 1 пациента (0,25%). Серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

Гипогликемии: за период наблюдения зафиксировано 15 случаев гипогликемии у 9 пациентов, что составило 2,28% исследуемой когорты (табл. 7). Случаев тяжелой гипогликемии за весь период наблюдения зафиксировано не было.

Обсуждение результатов

Результаты программы DIAMOND показали, что назначение Диабетона МВ в монотерапии или комбинации у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на предшествующей терапии диетой или одним ПССП обладает выраженным сахароснижающим эффектом и позволяет добиться целевых показателей контроля углеводного обмена у значительной части пациентов: $HbA_{1c} < 7\%$ через 6 месяцев терапии у 95,43% пациентов, наряду с высоким профилем безопасности терапии: полным отсутствием серьезных нежелательных явлений, низкой частотой гипогликемий (2,28% пациентов) и снижением массы тела.

Следует подчеркнуть, что данные результаты были получены в наблюдательной программе в условиях реальной клинической практики, т.е. в отсутствие жесткого протокола и идеальных условий с привлечением больших материальных и трудовых затрат, характерных для крупных рандомизированных исследований.

Большинство пациентов (70%) получали препарат в комбинированной терапии: с метформином — от 58% до 67% пациентов в течение периода наблюдения, с другими ПССП (акарбозой, глитазоном, иДПП-4, агонистом ГПП-1) — 3% пациентов, с инсулином — 0,5% пациентов.

Значительное использование комбинированной терапии, а также статистически значимое увеличение средней суточной дозы метформина в ходе исследования, безусловно, могли повлиять на эффективность лечения и полученные результаты. С другой стороны, большая часть пациентов на комбинированной терапии (группа В1 — 52%) исходно уже получали метформин или другие не секретораги и тем не менее имели неудовлетворительный контроль СД. При титровании дозы препарата и добавлении комбинированной терапии врачи руководствовались преимущественно собственным опытом

и знаниями, поскольку четких критериев титрования протоколом программы предусмотрено не было. Тот факт, что увеличение дозы метформина отмечалось у пациентов, получавших небольшую дозу Диабетона МВ (у 11,11% и 20,39% пациентов при дозе 30 мг и 60 мг соответственно), свидетельствует о том, что резервы титрования дозы основного препарата исследования использовались не в полной мере.

Высокая частота комбинации с метформином, возможно, могла послужить и одним из факторов снижения массы тела: в среднем $-1,9$ кг (с $85,4 \pm 14,5$ до $83,5 \pm 13,5$), что оказалось статистически значимо. Тем не менее, вопреки традиционно сложившемуся мнению о повышении веса на терапии любыми препаратами СМ, многие исследования показали отсутствие значимой динамики массы тела в группах Диабетона МВ: $+0,5$ кг за 27 недель монотерапии [3], $+0,36$ кг за 2 года в монотерапии или комбинации с одним ПССП [7], $+0,1$ кг в течение 5 лет в ADVANCE при комбинированной терапии [10]. В исследовании ADVANCE при анализе показателей в подгруппах оказалось, что повышение веса наблюдалось у пациентов, получавших помимо гликлазида глитазоны и инсулин или их комбинацию, а у пациентов без данной терапии вес снижался как в группе интенсивного, так и стандартного контроля, в среднем на 2 кг [10].

По своим характеристикам пациенты в программе DIAMOND представляли типичную когорту пациентов с СД2: с избыточной массой тела или ожирением (у 92%), сопутствующей АГ (у 80%), дислипидемией (у 44%) и сердечно-сосудистой патологией (ИБС — 20%, атеросклерозом периферических артерий — 4%, ИМ — 3% и ОНМК — 1% в анамнезе). Непрямые эффекты терапии по снижению массы тела и уровня АД, полученные в данном исследовании, следует рассматривать как крайне благоприятные в отношении потенциального снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Безопасность сахароснижающей терапии при СД2 имеет приоритетное значение в силу очень многих причин (пожилого возраста пациентов, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижения функции почек, более частых ментальных и когнитивных нарушений).

За 6 месяцев исследования было зафиксировано 15 эпизодов гипогликемии у 9 пациентов, что составило 2,28% исследуемой когорты, тяжелых гипогликемий отмечено не было.

Низкая частота гипогликемий в исследовании отмечалась при значимом снижении уровня HbA_{1c} на 1,6% и достижении $HbA_{1c} < 7\%$ и $< 6,5\%$ у 65% и 31% пациентов соответственно. Средняя суточная доза Диабетона МВ составила 76,9 мг/сутки, количество пациентов, получавших препарат в дозе 90 и 120 мг/сутки, — 52%. Для характеристики эпизодов гипогликемии было бы желательно иметь более подробную информацию. В частности важно знать, дневная или ночная гипогликемия, симптоматическая или бессимптомная. Однако эта информация структурой карты в данном исследовании не была предусмотрена. Также не проводился анализ частоты гипогликемий в зависимости от дозы Диабетона МВ. Полученные данные по безопасности терапии Диабетом МВ, в том числе на терапии в суб- и максимальной дозах, согласуются с данными литературы.

Высокая эффективность Диабетона МВ в достижении целевых показателей углеводного обмена в сочетании с низким риском гипогликемий доказана во многих клинических исследованиях, в том числе в длительном 2-летнем наблюдении [7]. В течение первых 10 месяцев пациенты получали Диабетон МВ или обычную форму препарата, а затем переводились на Диабетон МВ в монотерапии или комбинации с одним ПССП. По окончании наблюдения 53% пациентов получали препарат в максимальной дозе 120 мг, 49% достигли $HbA_{1c} \leq 7\%$. Во всех группах (на монотерапии и в комбинации), наряду с достовер-

ным по сравнению с исходным уровнем и, что особенно важно, устойчивым в течение 2 лет терапии снижением уровня HbA_{1c} , отмечалась очень низкая частота гипогликемий (4,8 эпизодов/100 пациентов/лет), в том числе в группах риска — у пациентов с начальным и умеренным снижением функции почек и в возрасте старше 65 лет.

В ряде исследований установлены преимущества в отношении безопасности терапии Диабетоном МВ по сравнению с другими препаратами СМ — глимепиридом [3] и глибенкламидом [4, 5]. Так, в исследовании GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes: Diamicon MR vs. glimepiride) [3] 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 по сравнению с глимепиридом: количество эпизодов с уровнем гликемии < 3 ммоль/л составило 3,7% против 8,9%, $p=0,003$, с уровнем гликемии от 3 до 4 ммоль/л — 7,7% против 14,4%, $p=0,002$. Кроме того, отмечались выраженные различия в частоте гипогликемий у пациентов с уровнем $HbA_{1c} \leq 6,5\%$: 2,1% против 17,5% и у пациентов с умеренным снижением функции почек (клиренс 50–80 мл/мин): 3,2% против 12,6%, $p<0,02$.

В исследовании ADVANCE Диабетон МВ использовался в качестве базового препарата в группе интенсивной терапии, более 70% пациентов по окончании 5-летнего периода наблюдения получали максимальную дозу 120 мг. В ADVANCE отмечался наименьший риск гипогликемий по сравнению с аналоговыми исследованиями по оценке интенсивного лечения СД2, при этом большинство пациентов в группе интенсивной терапии достигли очень жестких критериев контроля HbA_{1c} : $\leq 7\% - 80\%$; (6,0–6,5%) — 43,6% и $\leq 6,0\% - 21,3\%$ пациентов [10]. ADVANCE убедительно продемонстрировало, что тактика постепенного достижения целевого контроля гликемии посредством поэтапной интенсификации терапии является оптимальной по соотношению эффективность/безопасность. Это исследование оказалось самым успешным как в отношении безопасности терапии [11], так и микрососудистых и сердечно-сосудистых исходов [12] по сравнению с ACCORD [8] и VADT [9], где стратегия агрессивной многокомпонентной терапии, приведшей к достоверному повышению частоты тяжелых гипогликемий в группах интенсивного контроля, явилась одним из основных факторов повышения смертности.

Таким образом, Диабетон МВ доказал высокий профиль безопасности и может рассматриваться в качестве препарата выбора среди производных СМ у пациентов с высоким риском развития гипогликемий, а также для достижения жестких целевых параметров контроля СД2.

Еще один аспект в отношении безопасности терапии препаратами СМ представляется крайне важным — это данные о различном влиянии на сердечно-сосудистую патологию и смертность. Гликлазид, молекула которого не содержит бензамидной группы, имеющей сродство к сердечной мышце и сосудам, проявляет в 16 000 раз большую селективность к SUR1 рецепторам, практически не оказывая влияния на миокард [2]. Селективно взаимодействуя с рецептором β -клеток, гликлазид, в отличие от глибенкламида [13], не нарушает процессы так называемого ишемического preconditionирования [14], т. е. адаптацию миокарда к ишемии. И хотя однозначное мнение по проблеме сердечно-сосудистой безопасности различных представителей класса см не сформировано, в ряде популяционных исследований и ретроспективных анализов терапия глибенкламидом ассоциируется с достоверным по-

вышением риска ИБС и ИМ [15, 16], а также общей [17–20] и сердечно-сосудистой смертности [19, 20], в отличие от гликлазида и глимепирида, с наименьшими показателями риска на терапии гликлазидом [20]. Кроме того, уникальные гемореологические и антиоксидантные свойства, не связанные с сахароснижающим действием (снижение агрегации тромбоцитов, восстановление баланса простаглицлина и тромбоксана A_2 , усиление фибринолиза, угнетение оксидативного стресса за счет стимуляции активности супероксиддисмутазы) [21] могут быть дополнительным аргументом в пользу оптимальной переносимости и выбора препарата у пациентов с СД2 с сердечно-сосудистой патологией.

Одним из важнейших результатов DIAMOND стало достоверное снижение уровня АУ, а также количества пациентов с МАУ и ПУ, несмотря на очень небольшую продолжительность исследования. Безусловно, просто констатировать факт положительной динамики АУ на фоне терапии сахароснижающим препаратом было бы некорректно. Так, дизайн исследования не позволяет оценить динамику этого показателя в зависимости от нефропротективной терапии, например, ингибиторов АПФ. Следует отметить, что обратной стороной относительно «щадящего дизайна» в любой наблюдательной программе является несколько меньшее «качество» данных по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями. В частности, когорта пациентов в наблюдательных программах может быть весьма неоднородна из-за отсутствия процедуры рандомизации. Данное исследование не стало исключением, на что указывает непараметрическое распределение таких показателей, как величина АУ исходно и через 6 месяцев терапии (табл. 5). Тем не менее, в программе DIAMOND удалось подтвердить эффективность, безопасность и органопротективные свойства контроля гликемии на терапии Диабетоном МВ, полученные в крупном рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE. Результаты ADVANCE, показавшие достоверное снижение частоты целого спектра почечных исходов, в том числе развития или прогрессирования ДН на 21%, новых случаев МАУ на 9%, ПУ на 30% [6], доказали определяющее значение контроля гликемии в снижении риска микрососудистых осложнений. Регресс ДН как минимум на одну стадию был выявлен у 62% пациентов, большинство из которых достигли НАУ. Следует особо подчеркнуть, что протективный эффект интенсивного контроля гликемии в ADVANCE отмечался даже у тех пациентов, которые исходно имели $HbA_{1c} < 7\%$ [22]. Это еще раз подтверждает, что для снижения риска микрососудистой патологии нижнего предела HbA_{1c} может не существовать, и оптимальным является максимальное приближение к нормогликемии.

Заключение

Программа DIAMOND показала, что терапия Диабетоном МВ позволяет эффективно достигать целевых параметров контроля СД без увеличения риска гипогликемий и повышения массы тела на фоне улучшения контроля гликемии, несмотря на непродолжительный период наблюдения, отмечались нефропротективные эффекты (снижение уровня альбуминурии и регресс МАУ до нормоальбуминурии у 7% пациентов). Результаты программы в очередной раз продемонстрировали сообществу практикующих врачей, что основной целью терапии СД2 является целевой контроль гликемии, а также реальные возможности современных препаратов СМ в достижении этой цели.

Литература

1. Шестакова М.В. Из доклада «Новые рекомендации по терапии СД2 в России». Обучающий курс Joslin Diabetes Center и ЭНЦ МЗРФ. – М., 25 мая 2011 г.
2. Gribble F.M., Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions // *J. Diabetes Complications*. – 2003. – № 17. – P. 11–15.
3. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U., Drzewoski J., Kempler P., Kvapil M., Novials A., Rottiers R., Rutten G. E. H. M. and Shaw K. M. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – № 34. – P. 535–542.
4. Tessier D., Dawson K., Tetrault J.P., Bravo G., Meneilly G.S. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // *Diabet Med.* – 1994. – № 11. – P. 974–980.
5. Veitch P.C., Clifton-Bligh R.J. Long-acting sulfonylureas – long-acting hypoglycaemia // *Med. J. Aust.* – 2004. – № 180. – P. 84–85.
6. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358. – P. 2560–2572.
7. Drouin P., Standl E. for the Damicron MR Study Group. Gliclazide modified release*: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2004. – № 6. – P. 414–421.
8. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. et al. 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. – P. 2545–2559.
9. Duckworth W., Abraira C., Mortiz T., Reda D. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 129–139.
10. Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P., 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 // *Diab. Res. Clin. Pract.* – 2010. – № 89. – P. 126–133. doi:10.1016/j.diabres.2010.05.012.
11. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events // *Diabetes Care*. – 2010. – № 33(6). – P. 1389–1394.
12. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J. et al. Intensive glycaemic 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. – № 119. – P. 351–357.
13. Klepzig H., Kober G., Matter C. et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur. Heart J.* – 1999. – № 20. – P. 439–446.
14. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2004. – № 18. – P. 113–119.
15. Thisted H., Johnsen S.P., Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction // *Metabolism*. – 2006. – № 55. – P. S16–S19.
16. Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // *Am. J. Ther.* – 2006. – № 13. – P. 134–140.
17. Monami M., Balzi D., Lamanna C., Barchielli et al. Are sulfonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer related mortality // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007. – № 23. – P. 479–484.
18. Monami M., Luzzati C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2006. – № 22. – P. 477–482.
19. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – № 86. – P. 247–253.
20. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A., Rasmussen J.N. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *European Heart Journal*. – 2011. – doi:10.1093/eurheartj/ehr077.
21. Gram J., Jespersen J. Increased fibrinolytic potential induced by gliclazide in types I and II diabetic patients // *Am. J. Med.* – 1991. – № 90. – P. 62S–66S.
22. 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.

Викулова Ольга Константиновна

К.м.н., вед.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: olga-vikulova@yandex.ru

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., проф., директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва