

АНТИADVANCE, или неоправданные надежды

Константин Зуев

Ценность негативных результатов ...

Прогресс в области медицинских знаний начиная с недавнего прошлого неразрывно связан с появлением результатов новых крупномасштабных исследований, проведенных в полном соответствии с требованиями доказательной медицины. При этом появление основанного на такого рода результатах суждения о той или иной проблеме имеет сегодня, пожалуй, не меньший вес, нежели утверждение, что “Земля всё-таки вертится”, появившееся в своё время на основании наблюдений за явлениями природы и индивидуальных умозаключений. С тех пор кое-что изменилось. Ныне, прежде чем утверждать что-либо, необходимо, прежде всего, иметь в активе достоверные, то есть статистически незыблемые, факты, получить которые без проведения многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не представляется возможным. При этом, когда речь идёт о статистике, результаты исследований, а значит и направление прогресса, могли бы быть предсказуемы, более того прогнозируемы (читай, управляемы), если бы не Его Величество Случай. Именно случай, как ни странно, при частой его повторяемости в популяции обнажает реальное положение дел. Именно из множества на первый взгляд “случайностей” складывается закономерность – то, что и называется правдой. Оно и понятно – чем больше выборка, тем вернее результат. В этом плане всё “действительно честно”. Кроме того, до окончательного подведения итогов никто не может быть уверен в “исходе дела”, а исход нередко оказывается прямо противоположен поставленной цели.

В истории клинических испытаний

лекарственных средств примеров тому достаточно много. Вспомним, например, о судьбе фенофибратов после исследования FIELD (Keech A. et al., 2005) или розиглитазона после проведения метаанализа данных проектов DREAM и ADOPT (Viberti G. et al., 2002; Gerstein H.C. et al., 2006), или о судьбе селективного ингибита ЦОГ-2 рофекоксиба (Bombardier C. et al., 2000) и так далее, и так далее...

Вот почему столь велико наше нетерпение в ожидании результатов проводимых или же лишь только завершённых крупномасштабных исследований (тем более, что такие события, как правило, заранее активно ангажируются). И столь же, если не еще более, велико разочарование в случае неуспеха. Хотя “неуспех” для какого-то вида лечения или, иными словами, отсутствие успеха по результатам того или иного исследования, в любом случае является неоспоримым шагом вперед для клинической медицины в целом и ценным фактом для практикующего врача. Ведь благодаря именно таким данным появляются надежные основания сказать во всеулышанье: “Этот подход к терапии неэффективен!”, что позволяет оставить “пустое занятие”, переключившись на новое, как ожидается, более перспективное направление или, что не менее важно, остаться на прежних, проверенных временем позициях ради блага больного, ради чего всё, собственно, и затевалось.

В этом плане 2008 год оказался действительно богатым на события. В июне в одном из номеров авторитетного медицинского издания “Медицинский журнал Новой Англии” (The New England Journal of Medicine – NEJM) были опубликованы результаты сахароснижающей ветви исследования ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial – Действие при диабете и сосудистых заболеваниях: контролируемое оценочное испытание препаратов претаракса и диамикрона с контролируемым высвобо-



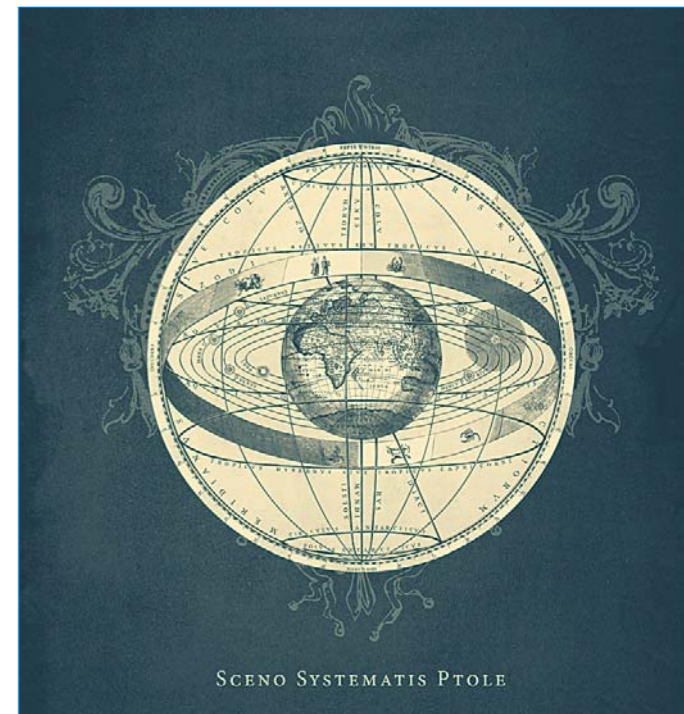
ждением активных веществ) (The ADVANCE Collaborative Group, 2008). Это событие могло бы стать одним из важнейших для всей медицинской общественности, так или иначе связанной с ведением страдающих сахарным диабетом пациентов, и, простите за сарказм, оно таковым стало. И вот почему: 1) масштабы – более 11 тысяч рандомизированных пациентов, которые находились под наблюдением в течение 5 лет 2) тематика – комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа (СД2); здесь следует напомнить, что со времени публикации таких эпохальных для диабетологии исследований, как, например, UKPDS и DCCT, с которыми, разве что, можно сравнить данное исследование, прошло 10 и 15 лет соответственно (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) 3) ответственная цель – жёсткий гликемический контроль, а именно, достижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,5% и менее, что, как ясно всем, реально пытающимся бороться за такие показатели у собственных пациентов, чаще всего действительно трудно достижимо (хотя в большинстве случаев всё же реально) 4) универсальность по влиянию на конечные точки – предполагалось получить ответ в отношении эффективности влияния комбинированного лечения с включением гликлазида модифицированного высвобождения (гликлазида МВ) практически на все осложнения сахарного диабета (макрососудистые – ИБС, в том числе инфаркт миокарда – ИМ, внезапную смерть, сердечную недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения – ОНМК, а также другие проявления цереброваскулярной болезни, микрососудистые осложнения – нефропатию, ретинопатию, наряду с возникновением или прогрессированием нейропатии).

... и не оправдание надежд ...

И вот, результаты исследования ADVANCE, которых действительно ждали... Их не следует считать шокирующими, более верно было бы назвать их не оправдавшими надежд. Не оправдавшими вот почему. До окончания ADVANCE казалось, что более жёсткий гликемический контроль с достижением уровня HbA_{1c} 6,5% и менее может оказаться более эффективным во влиянии на частоту осложнений СД2, чем это было отмечено, например, в исследовании UKPDS, где среднее значение HbA_{1c} составило 7,4% в группе интенсивного контроля и 8% в группе традиционного лечения (в целом в исследовании приняло участие 4075 пациентов с впервые выявленным заболеванием). Напомним, что поддержание контроля гликемии на протяжении, в среднем, 10,7 лет в UKPDS у принимавших метформин пациентов привело к достоверному снижению смертности, связанной с диабетом, на 42% (95% ДИ¹ 9–63; p=0,017), общей смертности – на 36% (95% ДИ 9–55; p=0,011) и всех осложнений СД2 – на 32% (95% ДИ 13–47; p=0,002), а также к достоверному уменьшению частоты макрососудистых осложнений, а именно – ОНМК и ИМ, соответственно, на 41% (p=0,032) и 39% (p=0,01). Следует особо отметить достоверное снижение суммарного риска всех макрососудистых осложнений (ИМ, внезапной смерти, ИБС, ОНМК и периферической ангиопатии) у принимавших метформин больных на 30% (95% ДИ 5–48%; p=0,02) по сравнению с пациентами, получавшими диетотерапию, и отсутствие достоверного отличия от соответствующего риска у больных на фоне интенсивной терапии препаратами производных

сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид) или инсулина (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Комбинированный анализ результатов основного и дополнительного исследований UKPDS также показал достоверное снижение суммарного риска развития всех диабетических осложнений у больных, получавших метформин, на 19% (95% ДИ 2–33, p=0,033). Эпидемиологическая оценка возможной связи между смертностью от СД2 и проведением лечения данного заболевания среди 4416 больных не выявила повышения риска обусловленной им смерти для пациентов, получавших комбинацию препаратов сульфонилмочевины и метформина².

В тоже время, в рамках UKPDS у больных, получавших интенсивное лечение метформином или иную терапию такого рода (препараты инсулина или производных сульфонилмочевины по отдельности или в комбинации с метформином), по сравнению со случаями диетотерапии, частота развития ретинопатии через 9 лет наблюдения была достоверно (p=0,044) ниже, однако при



Геоцентрическая система мира (вселенная) Клавдия Птолемея до признания гелиоцентрической системы Николая Коперника, иллюстрация из “Harmonia Macrocosmica”, 1661

¹ Доверительный интервал (прим. ред.)

² При этом отмечалось недостоверное снижение риска на 5% (95% ДИ -33–32, p=0,78) (прим. авт.)

оценке к 12 году наблюдения таких различий более не наблюдалось. В свою очередь, доля субъектов исследования, имевших концентрацию альбумина в моче >50 мг/л среди реципиентов метформина, а также получавших интенсивную терапию инсулином или производными сульфонилмочевин (монотерапия или в комбинации с метформином) по сравнению с лицами группы диетотерапии существенно не различалась (24, 23 и 23%, соответственно). Таким образом, в исследовании UKPDS влияние интенсивного контроля гликемии на частоту развития микрососудистых осложнений доказано не было, несмотря на высокую эффективность воздействия на макрососудистые события. Согласно одной из версий до проведения ADVANCE, причиной этого было отсутствие достижения в UKPDS более низкого значения HbA_{1c}.

В свою очередь, применительно к возможностям современной терапии в предотвращении осложнений сахарного диабета, нельзя не вспомнить о столь же внушительных результатах исследования DCCT (Diabetes control and Complication Trial – Испытание по контролю сахарного диабета и его осложнений). Несмотря на то, что последнее проводилось среди больных СД 1 типа, тем не менее, является (и будет далее) од-

ним из ярчайших триумфов сахароснижающей терапии.¹ Поэтому до публикации результатов ADVANCE действительно казалось, что дальнейшее снижение HbA_{1c}, приближаясь к нормальному уровню (здоровые лица), действительно может обеспечить прирост эффективности терапии по влиянию на жёсткие конечные точки.²

Итак, результаты ADVANCE... К концу наблюдения в группе комбинированной терапии с использованием гликлазида МВ был достигнут средний уровень HbA_{1c} 6,5%, тогда как в группе реципиентов комбинированной терапии без гликлазида МВ – 7,3%. Тем не менее, комбинированная терапия с гликлазидом МВ в течение 5-ти лет не смогла повлиять на смертность пациентов (8,9 и 9,6% в группе реципиентов гликлазида МВ и группе сравнения, соответственно (ОР³ 0,93; 95% ДИ 0,83–1,06; p=0,28), а также не оказала влияния на частоту макрососудистых событий (ОР 0,94; 95% ДИ 0,84–1,06; p=0,32) (The ADVANCE Collaborative Group, 2008). То есть, наблюдалась всего лишь тенденция к снижению смертности и частоты макрососудистых событий, так как изменения этих показателей к концу исследования были недостоверны. Так что между эффектами и эффективностью лечения существует огромная пропасть...

... из-за пятнадцати неудач

Далее, по представленным в журнале NEJM данным, ни по одной из вторичных конечных точек также не отмечено достоверных отличий между двумя группами лечения. Следует перечислить их полностью:

- > смерть от любой причины
- > сердечно-сосудистая смерть
- > значительные коронарные события (смерть вследствие ИБС, включая внезапную смерть или нефатальный ИМ)
- > все коронарные события (значительные коронарные события, бессимптомный ИМ, коронарная реваскуляризация или госпитализация с диагнозом нестабильная стенокардия)
- > значительные цереброваскулярные события (смерть вследствие цереброваскулярной недостаточности или нефатальное ОНМК)
- > все цереброваскулярные события (значительные цереброваскулярные события, транзиторная ишемическая атака или субарахноидальное кровоотечение)
- > сердечная недостаточность (смерть вследствие сердечной недостаточности, госпитализация с диагнозом "сердечная недостаточность" или ухудшение клинического класса по классификации NYHA)
- > периферические сосудистые события
- > все сердечно-сосудистые события
- > ухудшение зрения
- > вновь возникшая или прогрессирующая ретинопатия
- > вновь возникшая нейропатия или прогрессирование нейропатии
- > снижение когнитивной функции
- > деменция
- > госпитализация на сутки и более.

Таким образом, по всем (!!!) вышеперечисленным критериям комбинированное лечение с включением гликлазида МВ в течение 5 лет, даже на фоне достижения контроля гликемии предельно близкого к нормальному, оказалось неэффективным.

¹ В DCCT интенсивная инсулинотерапия с достижением целевого значения HbA_{1c} на уровне 7% по сравнению с традиционной инсулинотерапией привела к достоверному уменьшению частоты новых случаев ретинопатии на 76% (p<0,001), новых случаев нефропатии – на 34% (p=0,04) и новых случаев нейропатии – на 69% (p=0,006) (DCCT Research Group, 1993) (прим. авт.)

² В профилактике осложнений (прим. ред.)

³ Относительный риск (прим. ред.)



И только в отношении частоты выявления почечных событий отмечались достоверные различия при сравнении двух стратегий лечения в пользу комбинированной терапии с включением гликлазида МВ. Речь идет о достоверном снижении риска возникновения нефропатии или прогрессирования уже имевшейся нефропатии (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,93; p=0,006), риска появления новых случаев микроальбуминурии (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98; p=0,02), а также риска развития макроальбуминурии (2,9% на фоне интенсивного лечения по сравнению с 4,1% на фоне стандартной терапии; ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,85; p<0,001). Впрочем, в рамках ADVANCE было показано, что комбинированное лечение с включением гликлазида МВ не приводит к уменьшению потребности в заместительной почечной терапии (диализе), а также не обеспечивает снижение риска смерти вследствие почечной недостаточности (0,4% на фоне интенсивного лечения по сравнению с 0,6% на фоне стандартной терапии; ОР 0,64; 95% ДИ 0,38–1,08; p=0,09).

Здесь надлежит подчеркнуть, что по мнению экспертов-разработчиков специализированных клинических рекомендаций по

ведению пациентов с диабетической болезнью почек в США (KDOQI, 2007):

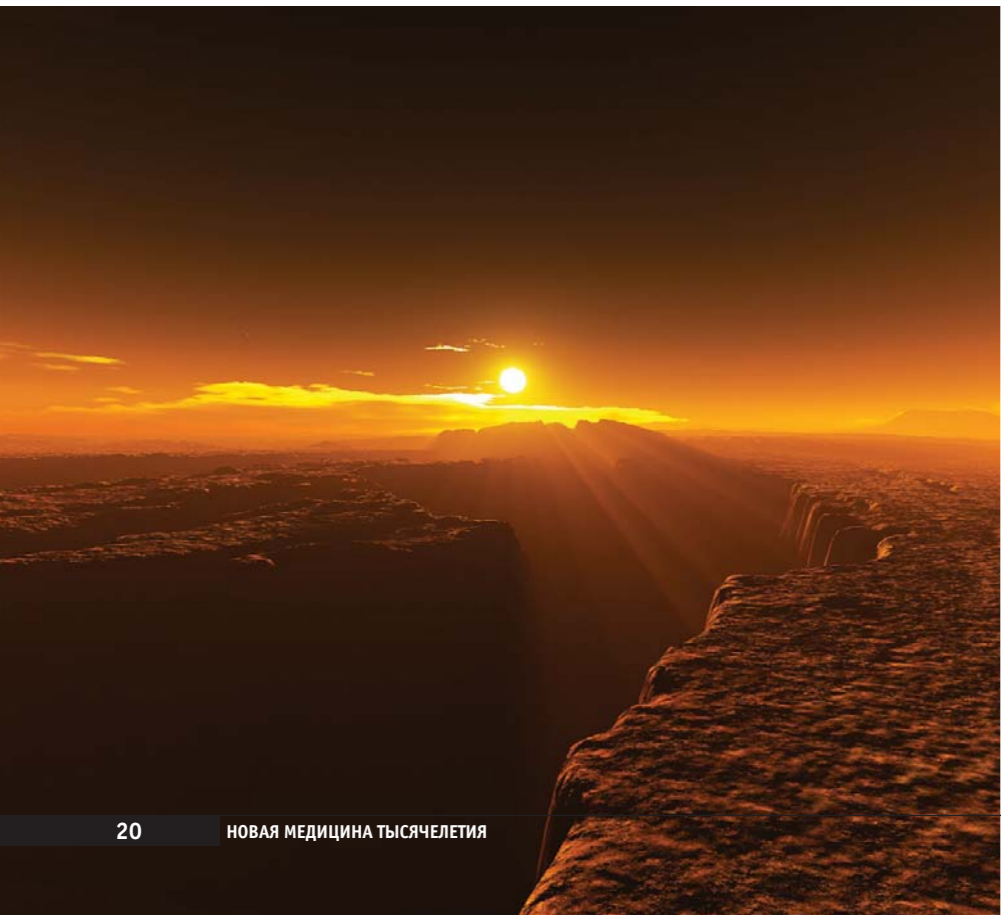
- > для демонстрации эффективности любого метода лечения диабетической болезни почек не достаточно только доказательств снижения альбуминурии
- > для доказательства эффективности нефропротекторной терапии необходима демонстрация снижения частоты жёстких клинических конечных точек, таких как развитие хронической почечной недостаточности (5-й стадии хронической болезни почек), уменьшение количества сердечно-сосудистых исходов и смертности пациентов.

Обращаем внимание, что именно благодаря позитивному влиянию на параметры экскреции альбумина с мочой (влияние на первичную конечную точку, которая была комбинированной ввиду сочетания макро- и микрососудистых осложнений), эффект комбинированной сахароснижающей терапии с включением гликлазида МВ был оценен как позитивный (снижение риска на 10%; 95% ДИ 30–213). Это также подчёркнуто авторами статьи в NEJM, которые, говоря о влиянии интенсивного контроля гликемии на фоне комбинированной терапии с включением гликлазида МВ, указывают лишь на тенденцию к снижению риска макрососудистых событий. По той же причине также позитивным, несмотря на отсутствие какого-либо влияния на частоту развития ретинопатии (по всем параметрам оценки), оказалось влияние на одну из первичных конечных точек – частоту всех микрососудистых осложнений (в группе интенсивного лечения отмечалось уменьшение их количества на 14%; ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; p=0,01).

Оценка эффективности комбинированного лечения с включением гликлазида МВ в подгруппах в исследовании ADVANCE не выявила отличий влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений. В тоже время, в упоминавшемся исследовании UKPDS было отмечено чёткое преимущество терапии метформином у больных СД2 с избыточной массой тела или ожирением (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Возможно, причиной преимущества терапии метформином у данной категории пациентов, в отличие от стратегии лечения на основе производных сульфонилмочевин, является свойство метформина снижать гипергликемию за счёт уменьшения инсулинорезистентности.

Критичность дизайна

Однако неудачи ADVANCE было бы неправильно отнести исключительно на счет препарата, базисного для группы интенсивного лечения. В соответствии с протоколом исследования ADVANCE, при не достижении целевых значений уровня HbA_{1c} надлежало увеличивать дозу гликлазида МВ до максимальной, а затем последовательно добавлять препараты метформина и/или тиазолидиндионов, и/или акарбозы, а далее - инсулина. К концу пятилетнего периода наблюдения, таким образом, количество пациентов принимавших, например, метформин выросло с 61 до 73,8% в группе интенсивного контроля, тогда как в группе стандартного контроля – с 60,2 до 67%, соответственно. Также достоверно чаще к концу исследования в группе реципиентов гликлазида МВ в лечении имели место тиазолидиндионы (3,6% субъектов в начале исследования и 16% при его завершении), со временем чаще принимали пациенты и лекарственные формы акарбозы (соответственно, 9,2 и 19,1%). Частота же добавления препаратов инсулина в схему лечения реципиентов гликлазида МВ в итоге достигла 40,5% (исходно инсулин получали лишь 1,5% больных). Для сравнения, в контрольной группе препараты инсулина к концу исследования получали 24,1% пациентов (первоначально – 1,4% из них). Кроме того, 90% субъектов ADVANCE получали пероральные сахароснижающие препараты уже до начала исследования и фактически 8% больных в каждой группе уже принимали гликлазид МВ до включения в протокол. В этой связи вызывает недоумение несоответствие результатов исследования по влиянию на конечные точки исключительно с эффектом гликлазида МВ, тогда как объективно речь идёт о влиянии комбинированного лечения с применением различных сахароснижающих препаратов, в том числе инсулина.



Очевидно, а не только вероятно ...

ADVANCE нельзя рассматривать как исследование первой линии терапии. **В связи с одновременным использованием множества различных препаратов в исследовании ADVANCE их индивидуальный вклад в любой из полученных позитивных эффектов не может быть оценен. Исследование ADVANCE не предоставило ни одного указания на то, что гликлазид MB имеет какое-либо преимущество в качестве средства терапии первой линии.**

И дело вовсе не в том, что монотерапия гликлазидом MB, направленная на поддержание целевого уровня HbA_{1c}, в течение пятилетнего периода наблюдения оказалась неэффективной у значительного количества субъектов исследования. Ведь по мнению, в частности, G. Viberti и соавторов (2002), монотерапия пероральными сахароснижающими средствами в большинстве случаев позволяет удерживать целевой уровень HbA_{1c} не дольше 2-х лет, что связано, вероятно, с прогрессированием СД2.

Так что одно из наиболее масштабных исследований, посвящённых комбинированной терапии СД2 – ADVANCE – оказалось не шагом вперёд, а скорее “топтанием на месте”.¹

Здесь нельзя не упомянуть о других крупномасштабных исследованиях в данном направлении, завершившихся практически одновременно с ADVANCE. Вест о досрочном прекращении другого сходного по дизайну и целям терапии клинического испытания ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study – Исследование действий по контролю кардиоваскулярных рисков при диабете) в связи с увеличением смертности пациентов пришла практически в одно время с публикацией результатов ADVANCE (Havas S., 2009). При этом, несмотря на отсутствие увеличения смертности в исследовании ADVANCE, его “скромные” результаты не позволяют сделать вывод о преимуществе стратегии комбинированного лечения с исходной титрацией гликлазида MB до максимальной дозы с последующим добавлением сахароснижающих препаратов других групп. Отсутствие результата лечения в клинических ис-

пытаниях следует рассматривать как отрицательный результат.

Разочарование тем более велико, что дизайн ADVANCE предельно близко отображает современную ситуацию с клиническими подходами в лечении СД2, в том числе, в нашей стране. Приходится признавать, что вопреки всем усилиям по компенсации СД2, а именно – несмотря на титрацию доз препаратов, тщательный мониторинг гликемии, своевременное добавление в схему лечения препаратов инсулина, мы всё равно не решаем всех проблем наших пациентов, относящихся к группе “примерных” по целевому уровню HbA_{1c}. Видимо поэтому, осознавая ответственность перед практикующими врачами, авторы публикации в NEJM акцентируют внимание на необходимости комплексных подходов в коррекции всех модифицируемых факторов риска в русле предотвращения макрососудистых осложнений, так как только сахароснижающей терапии для достижения этой цели, по их мнению, явно недостаточно. К слову, использование препаратов статинов, антитромботических агентов и антигипертензивных средств в популяции субъектов ADVANCE было, мягко говоря, скромным (у ~17, 20 и ~19% пациентов, соответственно, для трёх групп препаратов в ветви интенсивного лечения). И это несмотря на то, что большинство принимавших участие медицинских центров находятся в

странах с развитыми системами здравоохранения с максимальным использованием клинических рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины.

В настоящее время продолжается наблюдение за популяцией пациентов исследования ADVANCE. Быть может, результаты пролонгированного лечения с использованием данной стратегии будут более убедительными, что вовсе не обязательно, так как продолжительность ADVANCE уже продлевалась с 3 до 5 лет.

Триада исследований ADVANCE, ACCORD и VADT (Duckworth W. et al., 2009) “закрывает занавес в спектакле” с участием “старых” сахароснижающих препаратов в связи с “исчерпанием темы”. На подходе к широкому внедрению в клиническую практику лечения СД2 абсолютно новые классы медикаментозных агентов, например, влияющие на инкретиновую систему регуляции уровня глюкозы крови, снижающие реабсорбцию глюкозы в почках и ряд других. Разработкой и клинической апробацией новых лекарственных средств занимаются сейчас практически все ведущие фармацевтические производители. Так что надежда на продвижение вперёд в лечении больных СД2 существует.

Литература

Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. for The VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.

Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.

Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368 (9541): 1096–1105.

Havas S. The ACCORD Trial and control of blood glucose level in type 2 diabetes mellitus: time to challenge conventional wisdom. *Arch Intern Med* 2009; 169(2): 150–154.

KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2007; 49(2), Suppl 2: 40.

Keech A., Simes R.J., Barter P., FIELD study investigators et al. 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; 366(9500): 1849–1861.

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

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; 352: 837–853.

Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1737–1743.

¹ Англ. advance – шаг вперёд, прогресс, успех (прим. авт.)