У больных сахарным диабетом добавление фибрата к статину не принесло дополнительной пользы: результаты исследования ACCORD Lipid

Применение статинов у больных сахарным диабетом (СД) приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Однако и на фоне такой терапии риск сердечно-сосудистых осложнений остается высоким. В исследовании ACCORD Lipid – фрагменте крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) – впервые оценивалась клиническая эффективность комбинированной терапии фенофибратом и статином у больных СД с высоким сердечно-сосудистым риском.

Материалы и методы исследования

Рандомизация участников проводилась в 77 центрах США и Канады с 2001 по 2005 гг. Последний визит исследования был запланирован между мартом и июнем 2009 г. В исследование включались больные СД с уровнем гликозилированного гемоглобина не менее 7,5%. Пациенты в возрасте от 40 до 79 лет должны были иметь клинически явное сердечно-сосудистое заболевание, в возрасте от 55 до 79 лет – субклиническую сердечно-сосудистую патологию или не менее двух сердечно-сосудистых факторов риска. Дополнительными критериями включения в данный фрагмент исследования были уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) от 1,55 до 4,65 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – менее 1,42 ммоль/л у женщин и лиц негроидной расы и менее 1,29 ммоль/л у мужчин европеоидной расы, триглицеридов (ТГ) – менее 8,5 ммоль/л без липидоснижающей терапии и менее 4,5 ммоль/л на фоне липидоснижающей терапии.

В начале исследования всем участникам назначалась открытая терапия симвастатином. Через 1 месяц пациенты рандомизировались на маскированный прием фенофибрата или плацебо. В процессе наблюдения доза симвастатина корректировалась в соответствие с действующими рекомендациями (но не более 40 мг в сутки). Фенофибрат назначался в дозе 160 мг в сутки, однако при повышении уровня креатинина в сыворотке крови проводилась коррекция дозы препарата. Контрольные исследования липидов крови проводились через 4, 8 и 12 месяцев после рандомизации и далее ежегодно.

Первичной конечной точкой исследования были основные сердечно-сосудистые события (смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда [ИМ], инсульт). Вторичные конечные точки: комбинация основных сердечно-сосудистых событий с процедурами реваскуляризации и госпитализациями по поводу застойной сердечной недостаточности; комбинация фатальных коронарных событий, нефатального ИМ и нестабильной стенокардии; нефатальный ИМ; фатальный и нефатальный инсульт; нефатальный инсульт; смерть от любой причины; смерть от сердечно-сосудистой причины; госпитализация или смерть от сердечной недостаточности.

Длительность наблюдения составила 4,7 года.

Результаты и их обсуждение

Рандомизированы 5518 пациентов: 2765 – в группу фенофибрата + симвастатин, 2753 – в группу плацебо + симвастатин. Средний возраст участников составил 62 года, женщины – 31%, больные с установленной сердечно-сосудистой патологией – 37%, пациенты, принимавшие статины, – 60%. На момент заключительного визита 77,3% больных группы фибрата и 81,3% группы плацебо принимали препараты исследования.

За время наблюдения повышение уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз верхней границы нормы (ВГН) отмечено у 10 (0,4%) больных группы фибрата против 9 (0,3%) пациентов группы плацебо; превышение показателя аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 3 раза ВГН – у 52 (1,9%) и 40 (1,5%) пациентов соответственно. В группе фенофибрата уровень креатинина повысился с 82 до 97 мкмоль/л в течение первого года, но оставался относительно стабильным в дальнейшем (при применении плацебо – с 82 до 92 мкмоль/л соответственно). Из-за снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) препарат исследования был отменен у 66 (2,4%) больных группы фибрата и у 30 (1,1%) пациентов группы плацебо.

За время исследования уровни липидов в несколько большей степени изменились в группе фибрата: ХС ЛПНП снизился с 2,59 до 2,10 ммоль/л против с 2,61 до 2,07 ммоль/л в контроле (p=0,16), ХС ЛПВП увеличился с 0,98 до 1,07 ммоль/л против с 0,99 до 1,05 ммоль/л соответственно (p=0,01), уровень ТГ снизился с 1,85 до 1,38 ммоль/л против с 1,81 до 1,63 ммоль/л соответственно (p<0,001).

Ежегодная частота первичной конечной точки между группами не различалась: 2,2% в группе фибрата против 2,4% в группе плацебо (отношение риска [ОР] – 0,92; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,08; p=0,32). Не получено статистически значимых межгрупповых различий и для всех вторичных исходов. Частота общей смертности составила 1,5% в год при терапии фибратом против 1,6% в группе плацебо (ОР – 0,91; 95% ДИ 0,75–1,10; p=0,33).

При анализе подгрупп участников только пол оказался значимым фактором взаимодействия между группой терапии и первичным исходом. Частота первичной конечной точки у мужчин составила 11,2% в группе фибрата против 13,3% в контроле, у женщин – 9,1% против 6,6% соответственно (p для взаимодействия = 0,01). Не исключена также дополнительная польза фенофибрата в подгруппе пациентов с исходно высоким уровнем ТГ (≥2,30 ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП (≤0,88 ммоль/л). Частота первичной конечной точки у этих больных составила 12,4% при терапии фибратом против 17,3% в контроле, в то время как у всех остальных участников – 10,11% против 10,11% соответственно (p для взаимодействия = 0,057).

Выводы

У больных СД с высоким сердечно-сосудистым риском добавление фенофибрата к симвастатину не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Таким образом, результаты данного исследования не поддерживают рутинное назначение фенофибрата в дополнение к статину у большинства больных СД, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

По материалам ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362 (17). – P. 1563–1574.