

Натеглинид и валсартан в исследовании исходов нарушенной толерантности к глюкозе

Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

результаты исследования

NAVIGATOR

RR. Holman, R M. Califf For the NAVIGATOR Study Group
American College of Cardiology, 14 марта 2010

Подготовлено

Л.М. Доборджгинидзе

Размещено 09.04.2010

Размещено 09.04.2010

NAVIGATOR

Рандомизированное, двойное «слепое», плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование эффективности и безопасности длительного применения натеглинида и валсартана у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе с целью профилактики сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений

*протокол No. CDJN608B2302, фаза III,
спонсор компания НОВАРТИС ФАРМА*

Исследовательские препараты

Натеглинид (старликс) -производное D-фенилаланина с **инсулиотропным действием**. Воздействуя непосредственно на K^+ АТФ-зависимые каналы бета-клеток поджелудочной железы, вызывает деполяризацию клеточной мембраны, приток внеклеточных ионов кальция и экзоцитоз инсулина.

Относится к группе **глинидов**, которые **стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи**, снижают уровень глюкозы натощак, но в большей степени – постпрандиальную глюкозу.

Валсартан (диован)- антагонист ангиотензина II. Имеются данные, что блокируя эффекты ангиотензина II, антагонисты ангиотензиновых рецепторов уменьшают инсулинорезистентность.

Основная цель

оценить, может ли терапия валсартаном и натеглинидом в дополнении к мерам по модификации образа жизни,

снизить риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых событий

у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска).

ОСНОВНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

- **Новые случаи возникновения диабета:**

глюкоза в плазме натощак ≥ 7.0 ммоль/л и/или 2х часовая глюкоза в плазме ≥ 11.1 ммоль/л, подтвержденная повторным тестом толерантности к глюкозе в течение 2х недель.

- **Сердечно-сосудистые исходы (расширенно):**

сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, реваскуляризации или нестабильной стенокардии.

- **Основные (core) сердечно-сосудистые исходы:**

сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности.

Всего протоколом была предусмотрена регистрация 1374 сердечно-сосудистых событий. Частота развития сердечно-сосудистых событий, регистрируемых в данном исследовании как «конечные точки», оказалась ниже прогнозируемой. В связи с этим сроки исследования были продлены.

Основные критерии включения

- Мужчины и женщины в возрасте 50 лет и старше.
- Для возраста 50-54 года - наличие 1-го или более сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)
- Для возраста 55 лет и старше - наличие 1-го или более факторов риска или 1-го или более ССЗ.

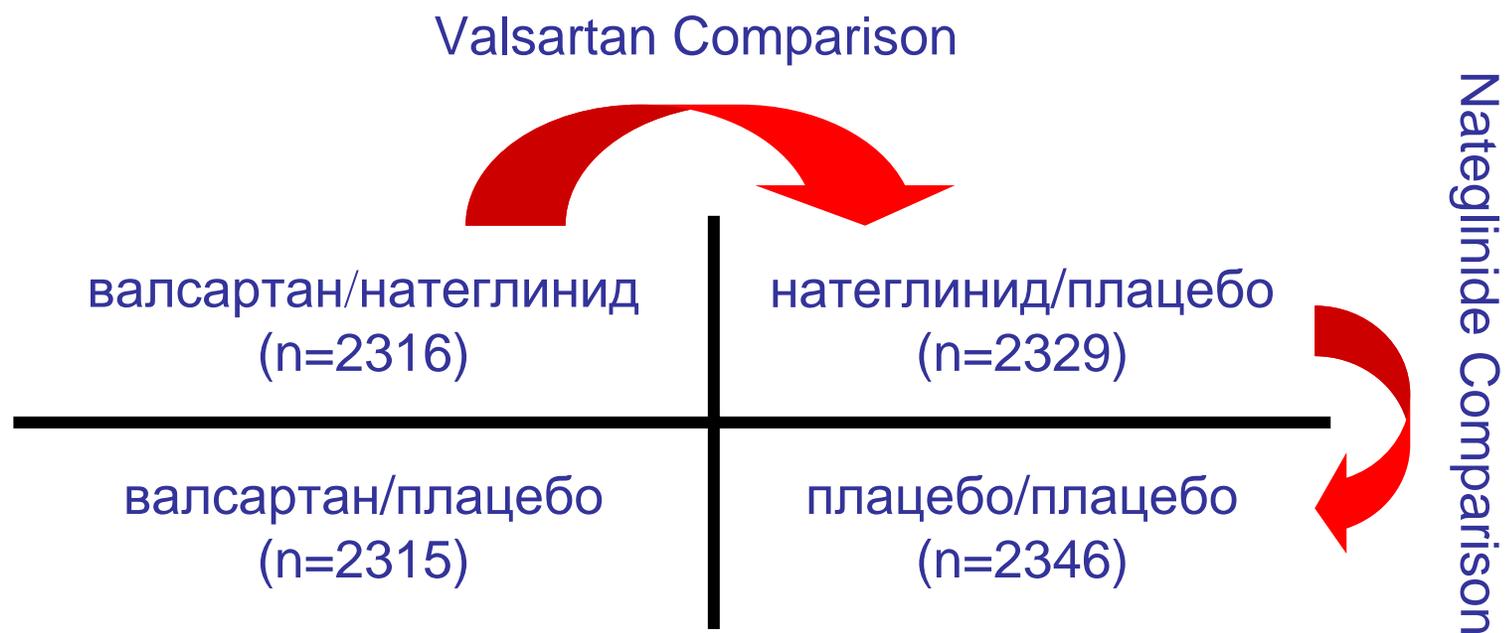
Гликемические критерии:

нарушение толерантности к глюкозе*, подтвержденное дважды.

Глюкоза плазмы натощак ≥ 5.3 ммоль/л, но < 7.0 ммоль/л. Глюкоза в плазме через 2 часа после приема 75 грам глюкозы ≥ 7.8 ммоль/л, но < 11.1 ммоль/л.

**Impaired glucose tolerance according to ADA definition: Nathan DM et al, Diabetes Care, 2007*

НАВИГАТОР: 2 × 2 факториальный дизайн



- все больные участвовали в программе по модификации образа жизни;
- доза натеглинида: до 60 мг 3 раза в день перед едой;
- доза валсартана: до 160 мг один раз в день.
- исследование было начато 07.01. 2002, набор больных закончен 26.01. 2004, завершилось исследование осенью 2009 года, медиана периода наблюдения – 5 лет.

Навигатор - многоцентровое исследование

40 стран

806 центров

9306 больных

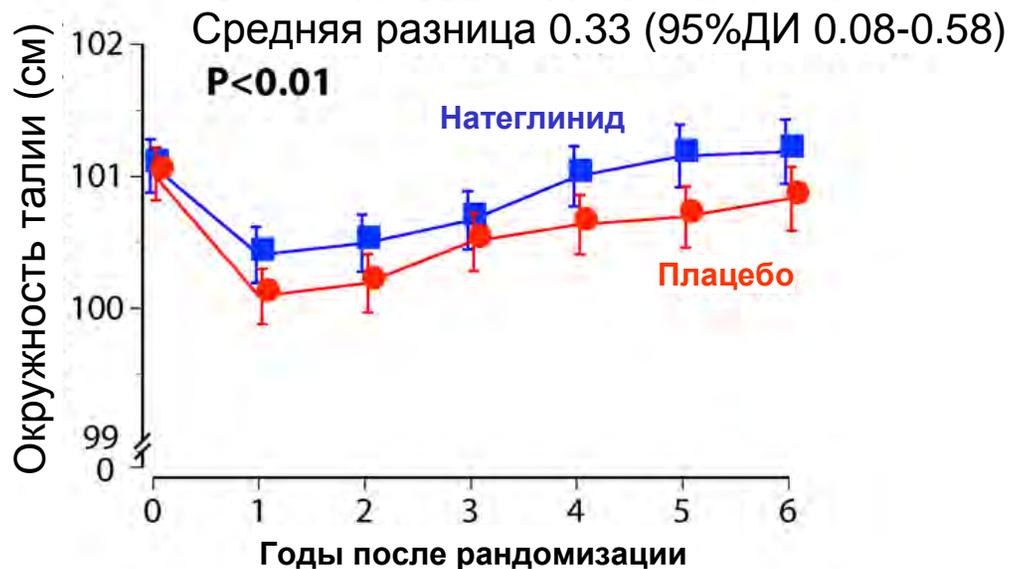
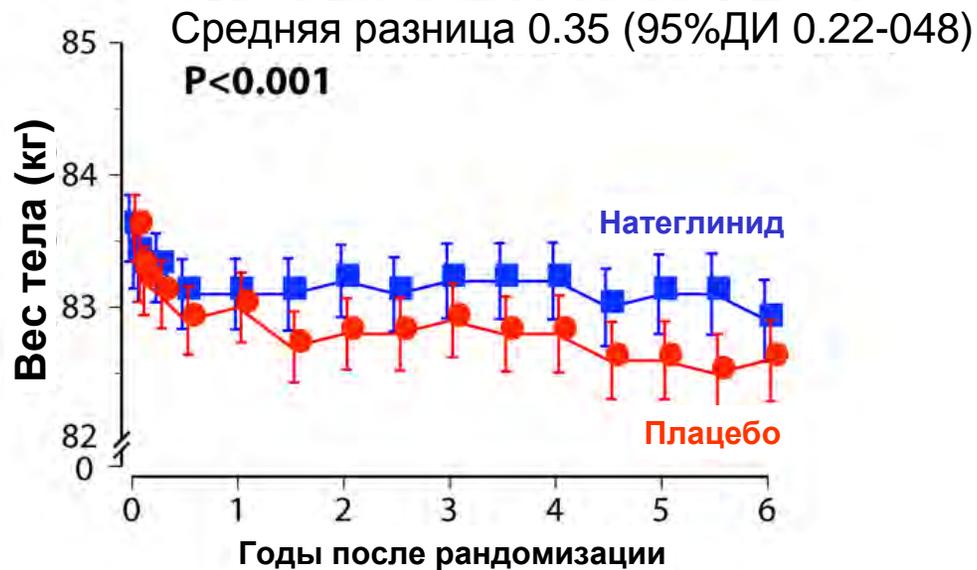
В 36 российских центрах в исследование было рандомизировано 634 пациента. Среди 40 стран Россия находилась на 5 месте по абсолютному числу рандомизированных пациентов после США, Англии, Аргентины и Италии.

Данные по натеглиниду

Приверженность к протоколу

- Принимали исследовательский препарат к пятому году наблюдения:
 - натеглинид -70%;
 - плацебо -71%.
- 13% отозвали информированное согласие или были потеряны для наблюдения (*в основном в периоде продления исследования extension of trial*).
- Статус жизни был доступен в течение 96% возможного времени наблюдения
- Медиана периода наблюдения:
 - 6.5 лет для статуса жизни;
 - 5.0 лет для регистрации новых случаев сахарного диабета.

Вес и окружность талии на натеглиниде



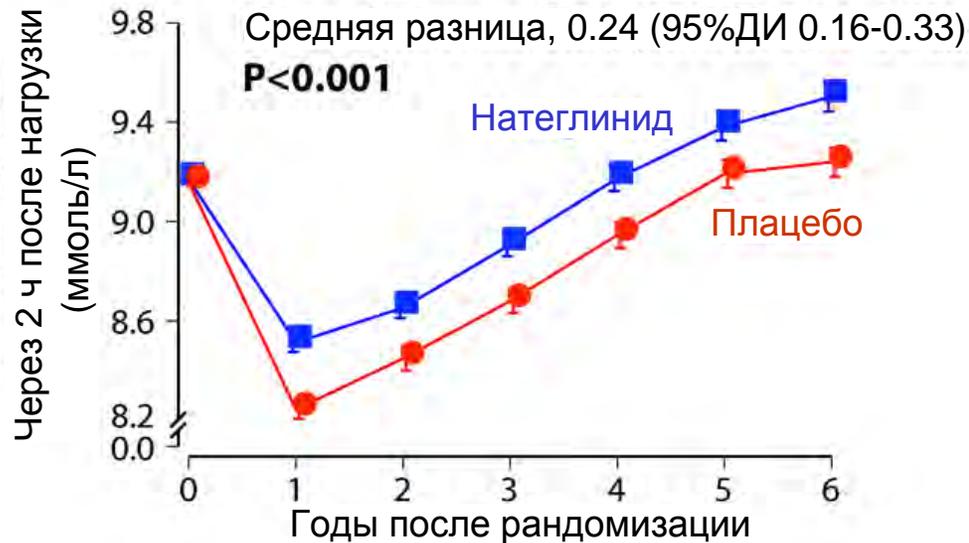
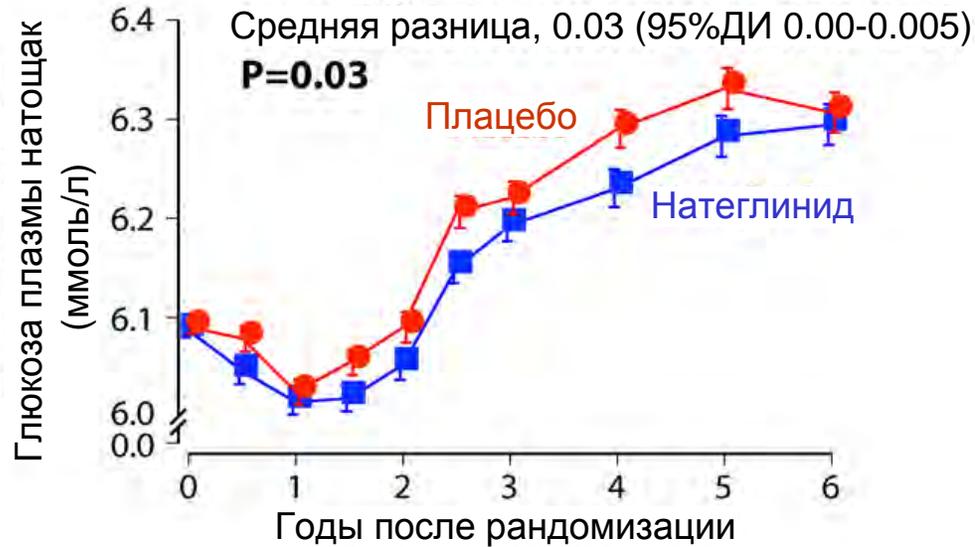
Побочные эффекты натеглинида - гипогликемия *

	Натеглинид n=4645	Плацебо n=4661	P
Всего, n (%)	911 (19.6)	527 (11.3)	<0.001
Мягкие	676	411	
Умеренные	214	104	
Тяжелые	21	12	
Прекращение из-за нежелательных событий, n (%)	520 (11.2)	485 (10.4)	0.23

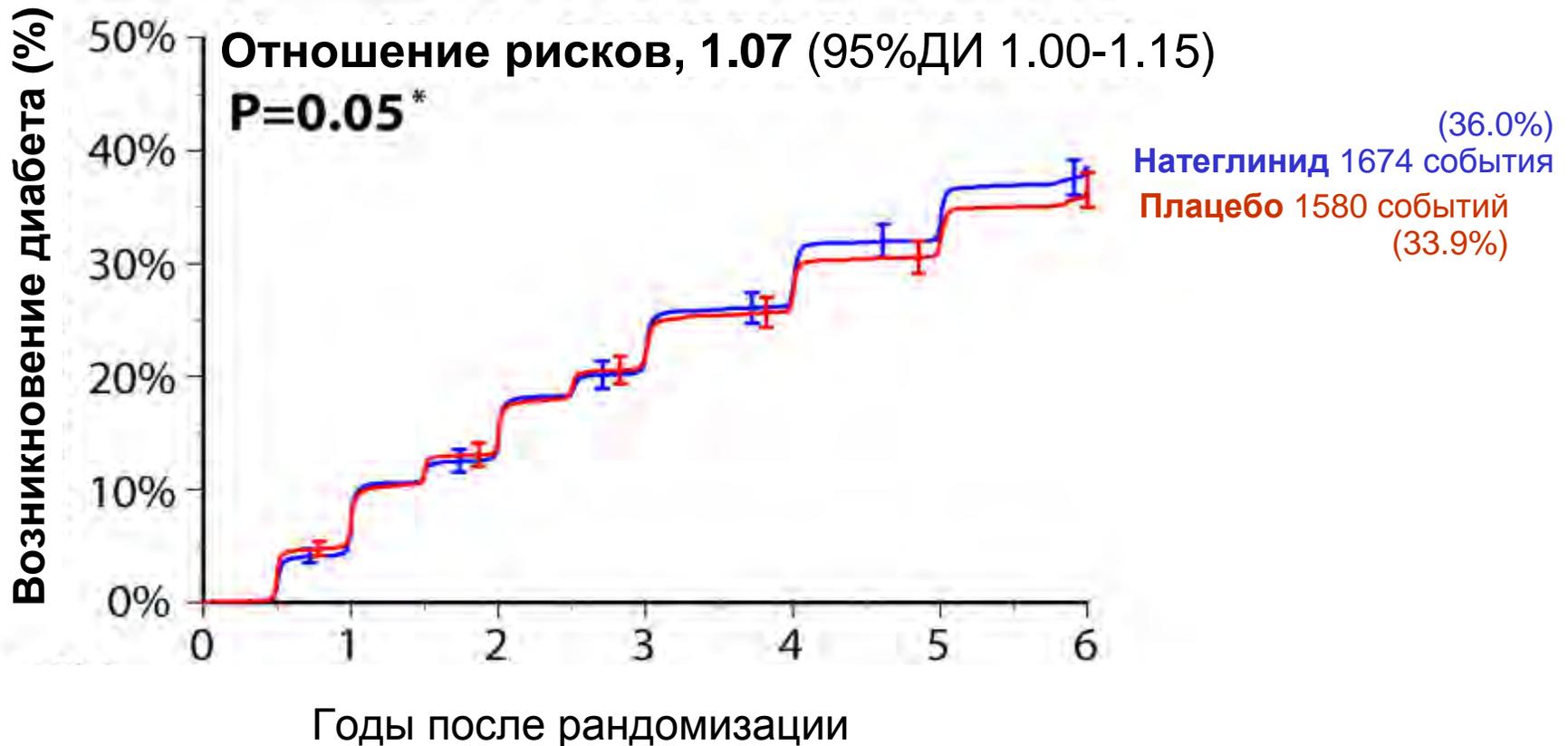
* Includes MedDRA preferred terms: hypoglycemia and hypoglycemic seizure

Adverse events otherwise did not differ between treatment groups

Глюкоза плазмы натощак и через 2 часа после ТТГ: натеглинид

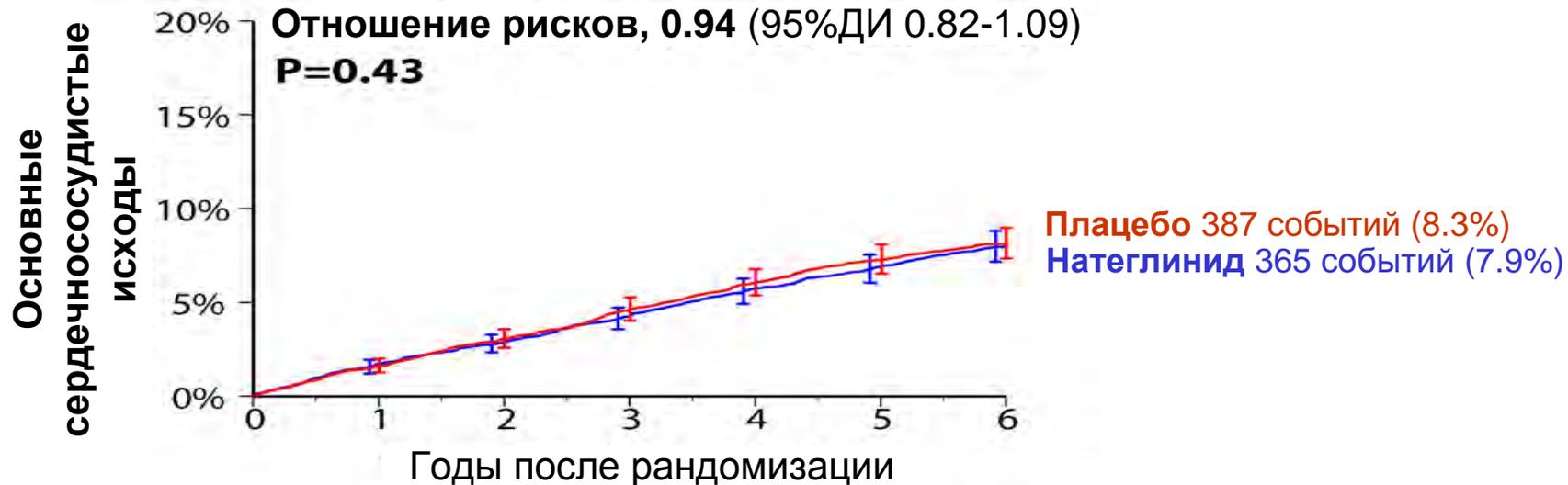
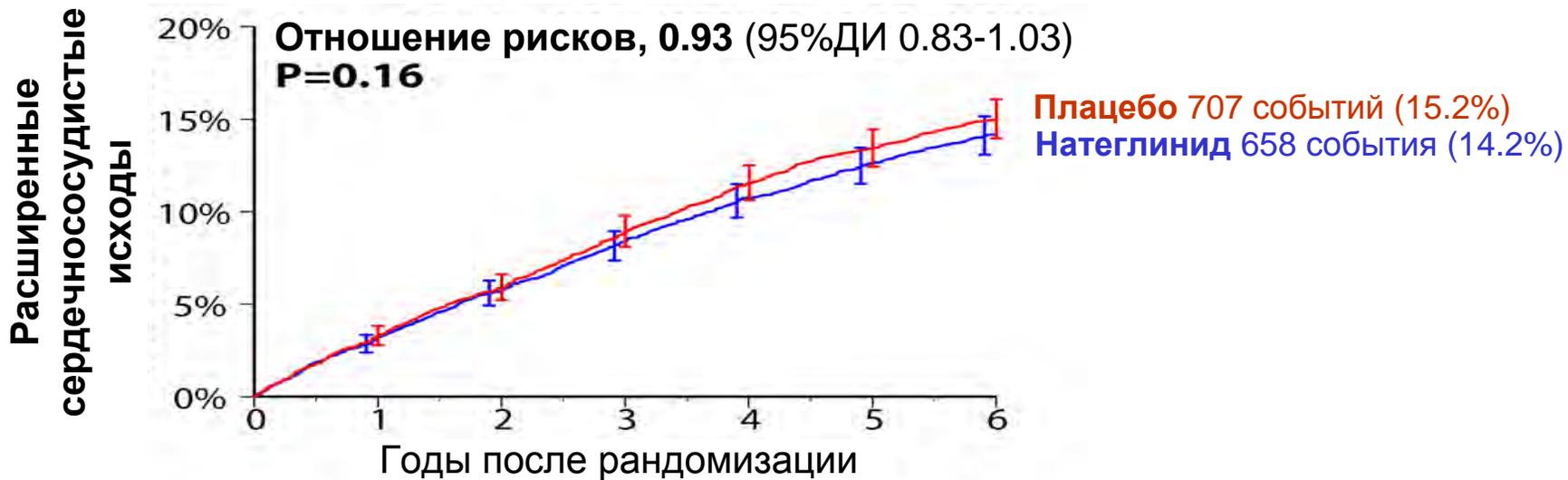


Частота новых случаев сахарного диабета: натеглинид



**не достоверно при многофакторном анализе*

Сердечно-сосудистые исходы: натеглинид



Заключение по натеглиниду

у больных с нарушением толерантности к глюкозе
и сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо факторами риска,

натеглинид

при одновременной модификации образа жизни,

не снижает частоту новых случаев диабета

(медиана периода наблюдения 5 лет) и

не снижает количество сердечно-сосудистых исходов.

Данные по валсартану

Приверженность к протоколу

- Прием исследовательского препарата к 5 году наблюдения
Taking study drug at 5 years
 - валсартан 67%
 - плацебо 66%
- 13% отозвали информированное согласие или были потеряны для наблюдения
- Жизненный статус был доступен в течение 96% времени периода наблюдения
- Медиана и периода наблюдения
 - 6.5 лет для статуса жизни
 - 5.0 лет для регистрации новых случаев сахарного диабета.

Сопутствующая терапия

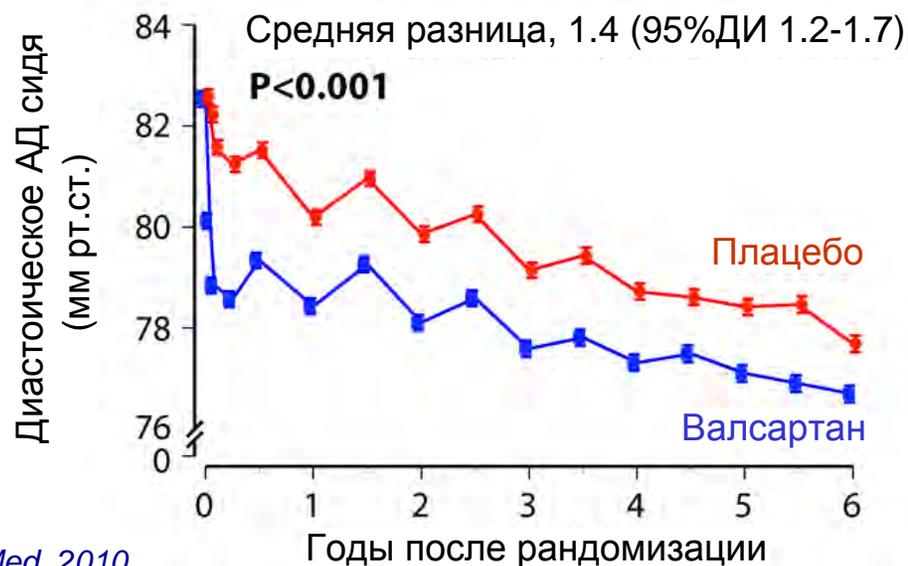
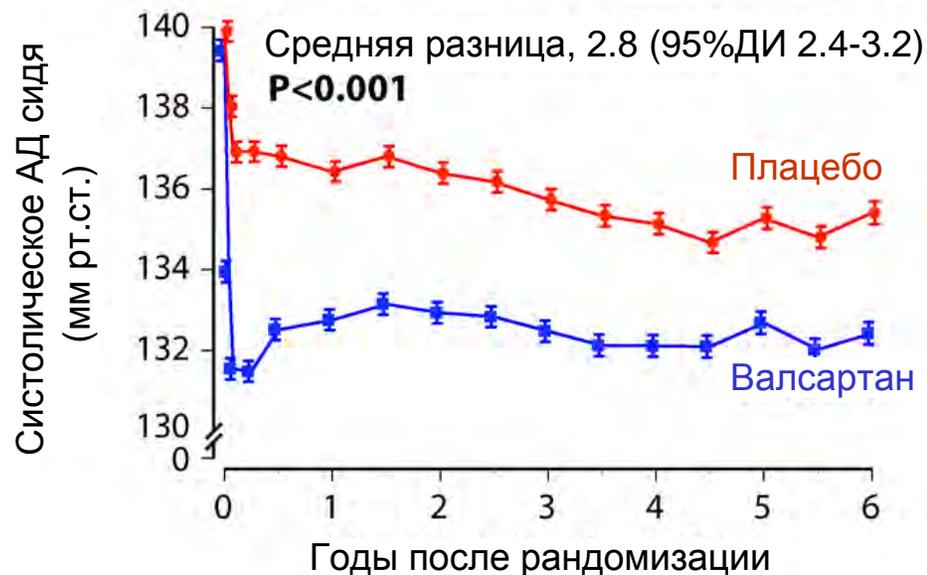
	Валсартан n=4631 n (%)	Плацебо n=4675 n (%)	<i>P</i>
Ингибитор АПФ			
Исходно	351 (7.6)	325 (7.0)	
Последний визит	688 (14.9)	786 (16.8)	0.005
Блокатор рецепторов к ангиотензину			
Исходно	10 (0.2)	20 (0.4)	
Последний визит	212 (4.6)	266 (5.7)	0.02
Бета-блокатор			
Исходно	1863 (40.2)	1803 (38.6)	
Последний визит	1840 (39.7)	2000 (42.8)	<0.001
Блокатор кальциевых каналов			
Исходно	1483 (32.0)	1529 (32.7)	
Последний визит	1537 (33.2)	1857 (39.7)	<0.001
Диуретик			
Исходно	1451 (31.3)	1509 (32.3)	
Последний визит	1578 (34.1)	1841 (39.4)	<0.001

Сопутствующая терапия (продолжение)

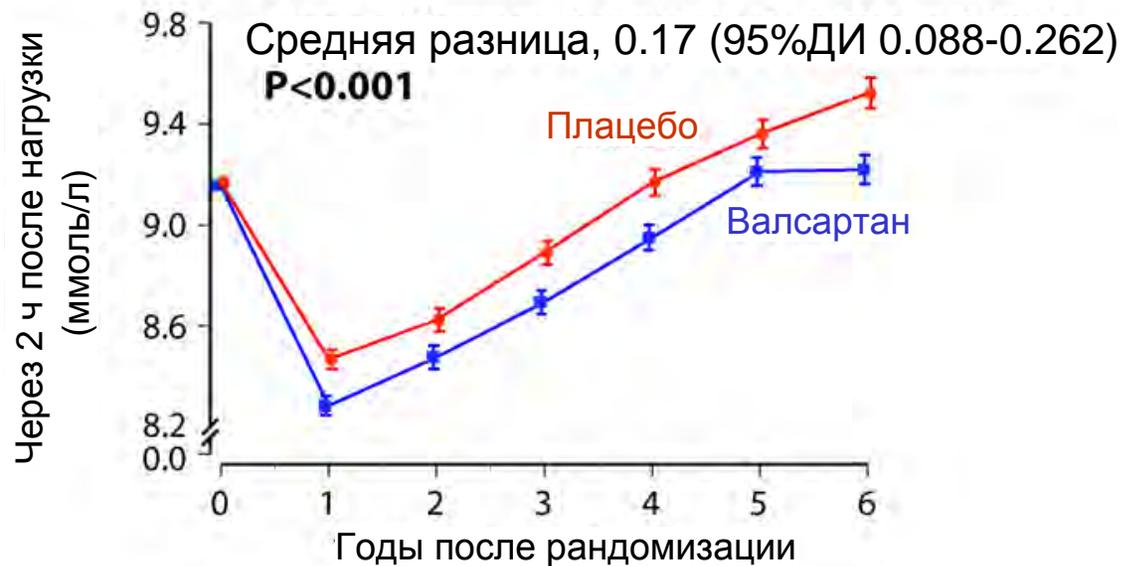
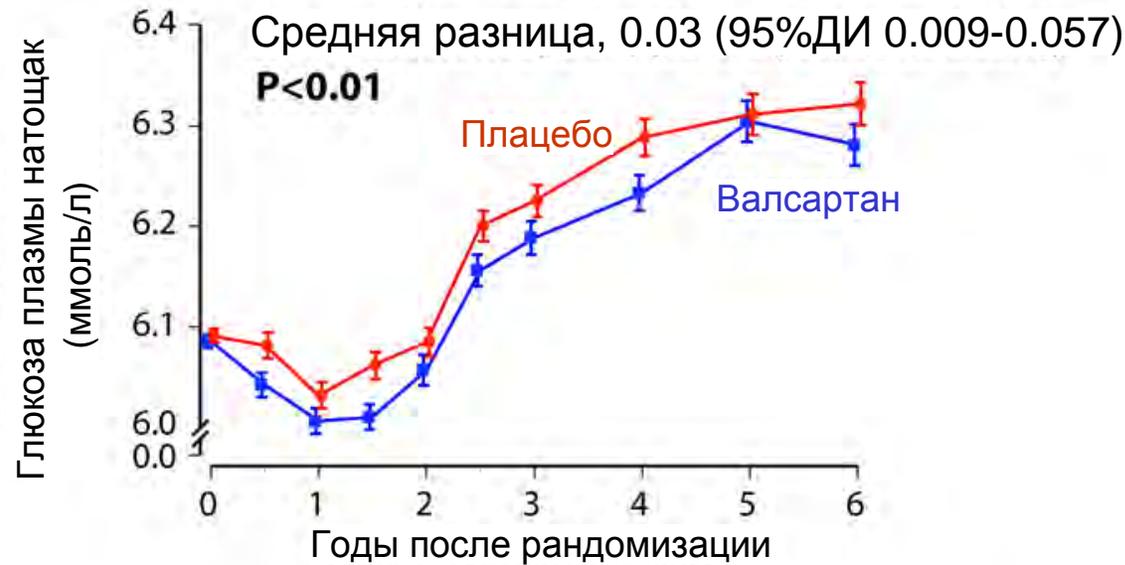
Лекарства	Валсартан n=4631 n (%)	Плацебо n=4675 n (%)	P
Липид-снижающие, n (%)			
Исходно	1782 (38.5)	1795 (38.4)	
Последний визит	2298 (49.6)	2361 (50.5)	0.27
Аспирин/другие антитромбоцитарные, n (%)			
Исходно	1729 (37.3)	1696 (36.3)	
Последний визит	2103 (45.4)	2130 (45.6)	0.64
Антидиабетические, n (%)			
Исходно	1 (<0.1)	6 (0.1)	
Последний визит – все включенные*	588 (12.7)	733 (15.7)	<0.001

*Среди участников с диабетом: 33.4% валсартан, 37.2% плацебо

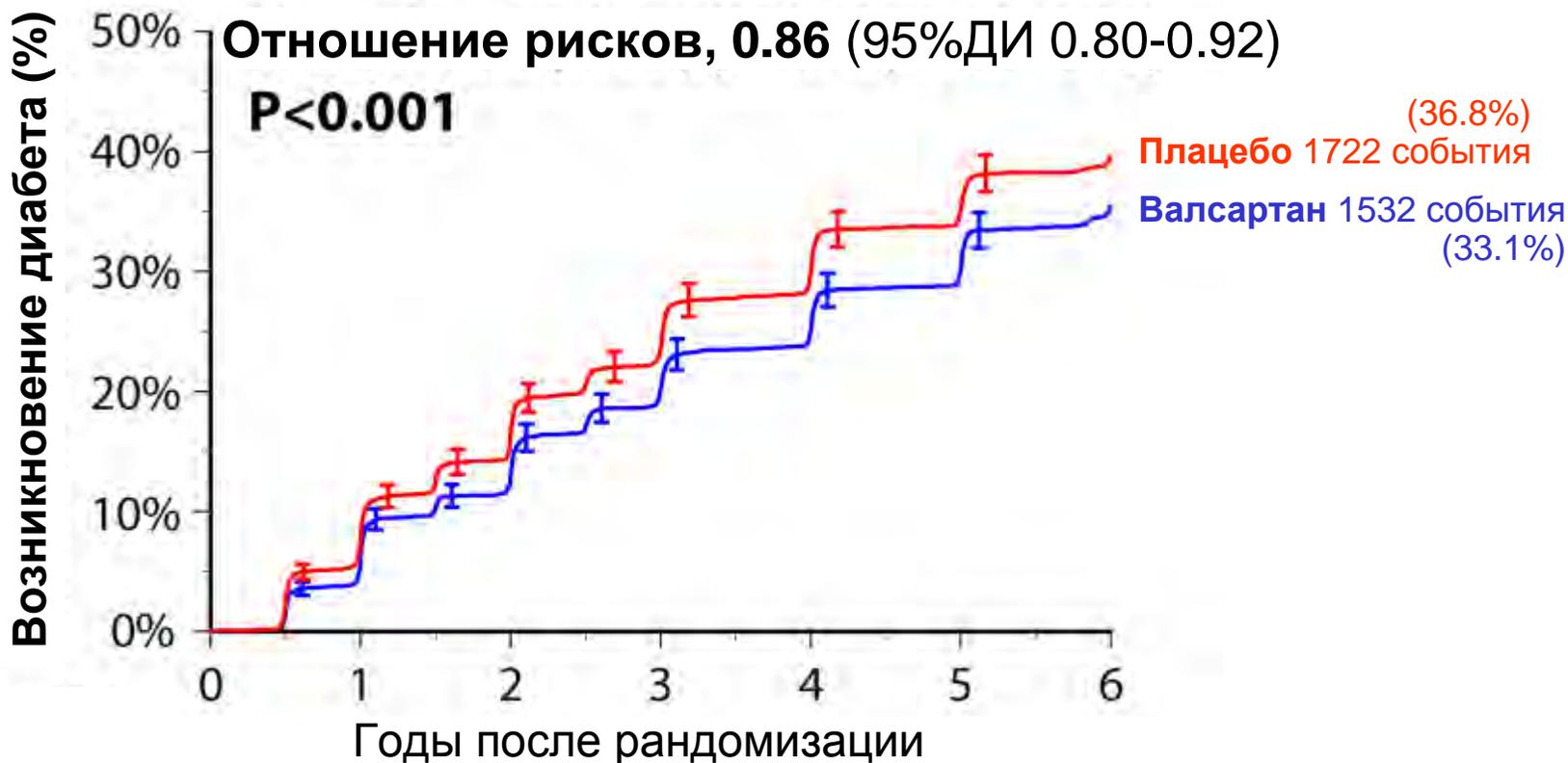
Валсартан достоверно снижал среднее АД в положении сидя



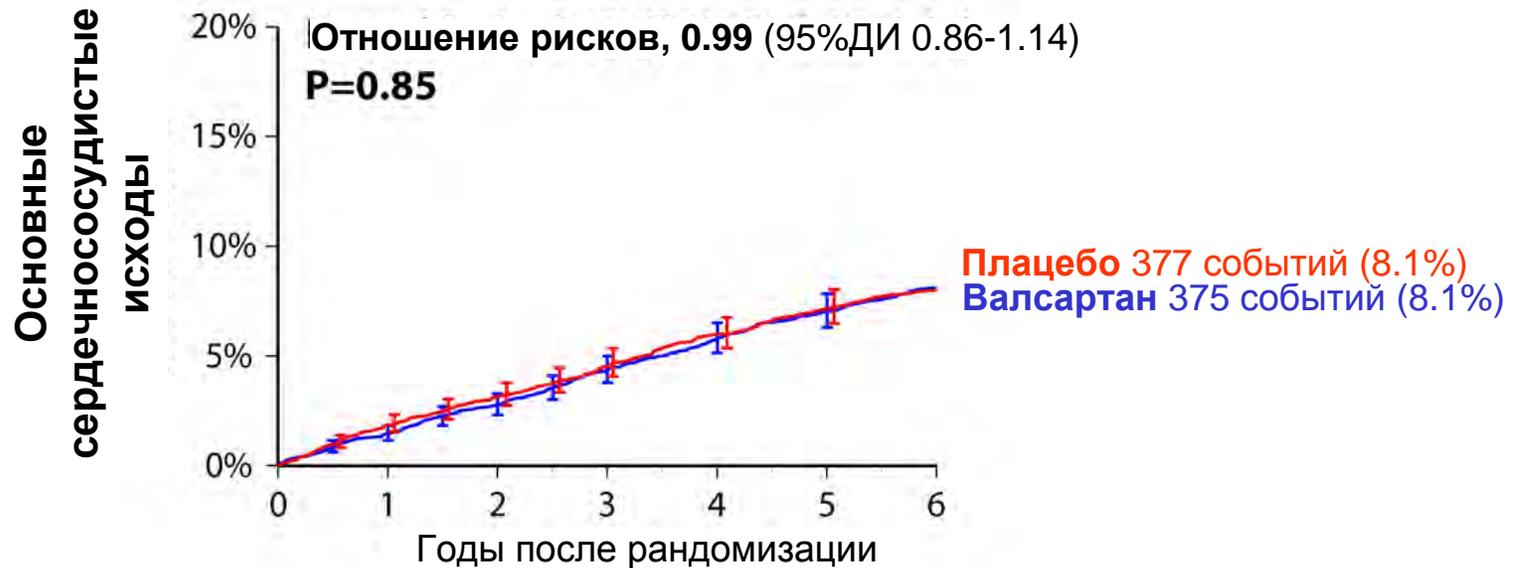
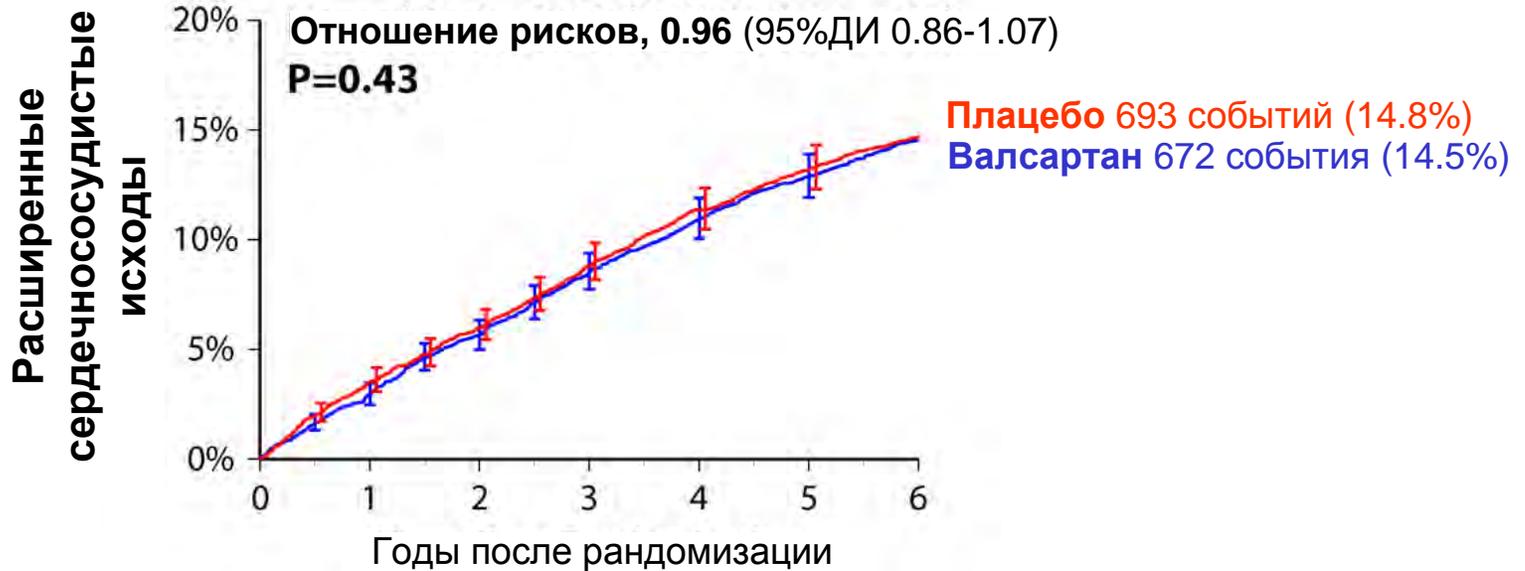
Глюкоза плазмы натощак и через 2 часа после ТТГ: валсартан



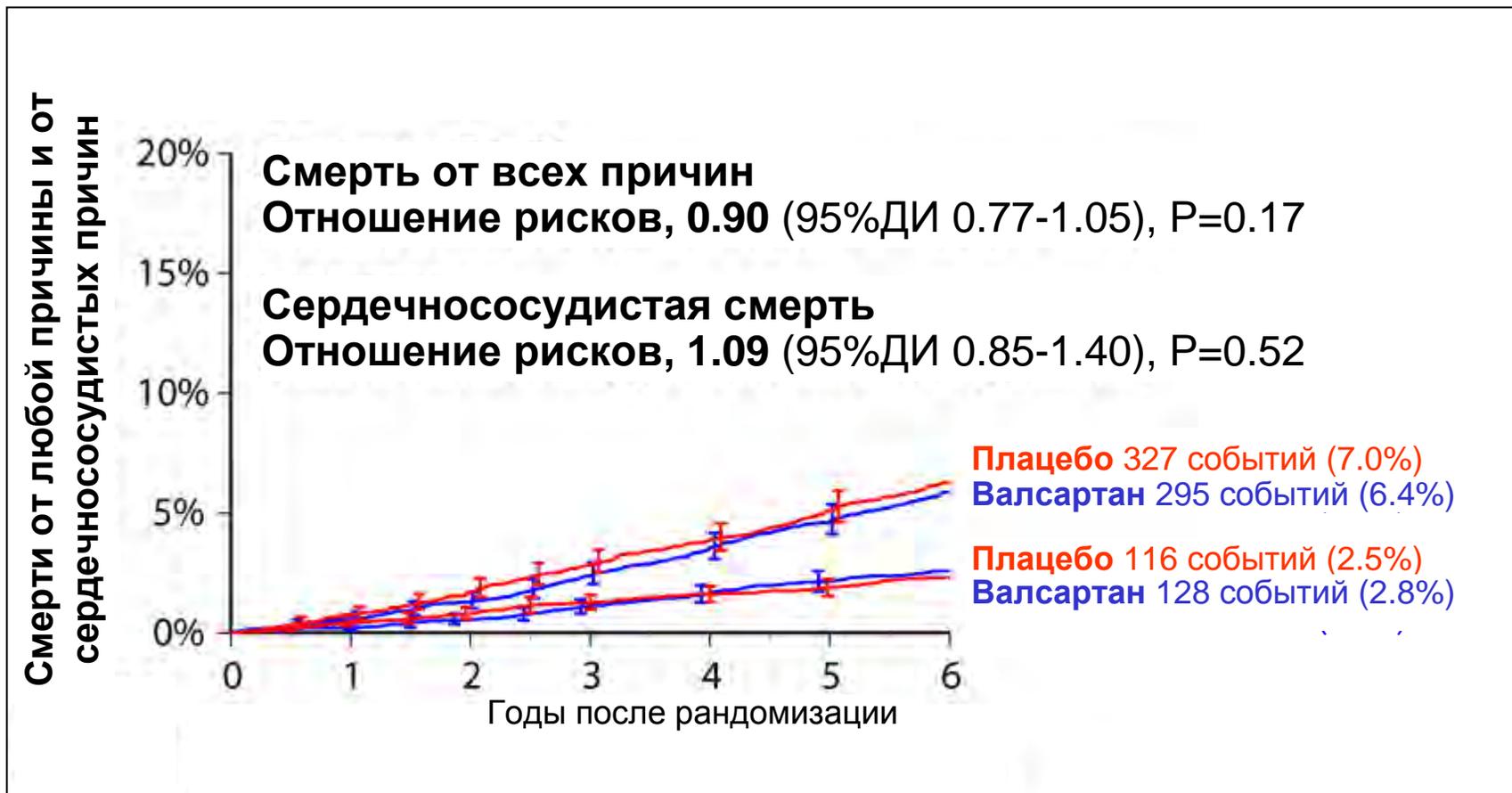
Частота новых случаев диабета: валсартан



Сердечно-сосудистые исходы: валсартан



Валсартан и сердечно-сосудистая и общая смертность



Заключение по валсартану

у больных с нарушением толерантности к глюкозе
и сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо факторами риска,
терапия **валсартаном** ведет
к относительному **снижению** на 14%
и абсолютному снижению на 3.8% - **частоты новых случаев диабета**
(медиана периода наблюдения 5 лет),
но не снижает количество сердечно-сосудистых исходов.

Мысли после НАВИГАТОРА

- Наблюдается глобальная эпидемия ожирения, диабета и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.
- Даже при стандартном медицинском подходе у многих больных с нарушенной толерантностью к глюкозе за короткий период развивается сахарный диабет.
- Изменение образа жизни остается краеугольным камнем профилактики диабета и терапии нарушенной толерантности к глюкозе.
- Следует и далее искать лучшие фармакологические подходы, продолжая подчеркивать роль физической активности и контроля за весом для профилактики диабета и его последствий (morbid and mortal consequences).
- NAVIGATOR еще раз демонстрирует, что риск и благоприятные эффекты терапии **не могут быть точно предсказаны** на основании *биологии (предполагаемых механизмов действия препарата)* и промежуточных данных (measures), **и должны быть эмпирически продемонстрированы** в правильно (proper) организованных рандомизированных клинических исследованиях.