

Первые результаты исследования ADVANCE: значение для клинической практики

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

First results of ADVANCE Study: clinical practice value

S.V. Nedogoda

Volgograd State Medical University

В исследование ADVANCE, стартовавшее в начале 2001г, были включены 11140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в возрасте > 55 лет и еще одним фактором риска (ФР): возраст \geq 65 лет, наличие макро- или микрососудистой патологии в анамнезе, давностью СД-2 > 10 лет и другими важными ФР. Оно показало, что у пациентов с СД-2 и артериальной гипертензией (АГ) для улучшения контроля артериального давления необходимо использовать комбинацию периндоприл+индапамид (4,0/1,25 мг) вне зависимости от клинико-демографических характеристик больных. Назначение комбинации периндоприл+индапамид у пациентов с СД-2 на протяжении 4,5 лет существенно снижает риск развития большинства сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от наличия АГ и характера проводимой терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комбинация периндоприл+индапамид, снижение риска осложнений

The ADVANCE Study, started in early 2001, included 11140 patients aged over 55 years, with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and one more risk factor (RF): age 65 years and above, macro- or microvascular pathology in anamnesis, DM-2 duration over 10 years, etc. In patients with DM-2 and arterial hypertension (AH), blood pressure control could be achieved with perindopril + indapamide combination (4,0/1,25 mg), regardless of clinical and demographical parameters. Long-term combination therapy (4,5 years) was associated with substantial decrease in cardiovascular risk among DM-2 individuals, regardless of AH presence or absence and treatment characteristics.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, combination "perindopril + indapamide", complication risk reduction.

Когда появляются первые результаты крупных, рандомизированных, клинических исследований, то возникает естественный вопрос, как их можно и нужно использовать в повседневной реальной клинической практике.

Данные, полученные в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation) [1], были доложены в начале сентября 2007г на Европейском конгрессе кардиологов в Вене (Австрия). В настоящее время медицинской общественности доступны результаты только одной из ветвей исследования, касающиеся антигипертензивной терапии.

Что представляет собой исследование ADVANCE? В это исследование, стартовавшее в начале 2001г, были включены 11140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в возрасте > 55 лет и еще одним фактором риска (ФР): возраст \geq 65 лет, наличие макро- или микрососудистой па-

тологии в анамнезе, давностью СД > 10 лет и др. важными ФР.

Пациенты были разделены на 4 группы и получали дополнительно к стандартной терапии антигипертензивными препаратами у больных с повышенным артериальным давлением (АД) и глюкозоснижающими препаратами комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика (периндоприл и индапамид), гликлазид медленного высвобождения с жестким контролем за уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) или плацебо (факториальное построение протокола) в среднем в течение 4,3 лет. На рисунке 1 представлен дизайн антигипертензивной ветви исследования ADVANCE.

При планировании исследования его авторы сформулировали три вопроса, которые, по их мнению, были актуальными для дальнейшей оптимизации лечения пациентов с СД-2:

– возможно ли получить дополнительные преимущества: снижение смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в этой популяции пациентов при снижении систолического АД (САД) < 145 мм рт.ст.?

– будут ли эти преимущества одинаковыми у лиц с повышенным и нормальным АД?

– будет ли возможным достижение этих преимуществ на фоне современной терапии, в т.ч. с использованием ИАПФ?

Возможно ли получить дополнительные преимущества: снижение смертности и риска развития ССО в этой популяции пациентов при снижении САД < 145 мм рт.ст.?

До окончания исследования ADVANCE было только два исследования – UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), в которых анализировали влияние достигнутого уровня АД на жесткие конечные точки у пациентов с СД. Известно, что в этих исследованиях достигнутый целевой уровень АД составил 144/82 мм рт.ст. и 138/82 мм рт.ст., соответственно. В то же время российские и международные рекомендации предлагают добиваться более низких уровней АД у больных СД, особенно при наличии поражения почек.

В исследовании ADVANCE достигнутый уровень АД в группе, принимавшей Нолипрел® (Лаборатории СЕРВЬЕ, Франция), составил 136/73 мм рт.ст. и сопровождался достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности, коронарных событий, улучшением функции почек. При этом необходимо отметить, что исходный уровень АД в группе активной терапии составлял 137/78 мм рт.ст.

Интересным является сравнение результатов, полученных в исследованиях ADVANCE и UKPDS (таблица 1).

На первый взгляд, кажется, что в UKPDS были получены более впечатляющие результаты, однако совершенно очевидно, что это связано, прежде всего, с различиями в снижении АД – в ADVANCE оно было для САД в 17 (!) раз и для диастолического АД (ДАД) в 2,5 (!) раза меньшим, чем в UKPDS, и длительностью терапии, которая в ADVANCE также была в 2 раза короче по сравнению с UKPDS. При этом антигипертензивная терапия Нолипрелом® начиналась фактически при том уровне АД, который был достигнут через 9 лет терапии в исследовании UKPDS.

Но даже при такой “невыгодной” исходной позиции для Нолипрела® в исследовании ADVANCE удалось добиться более выраженного нефропротективного эффекта, чем в UKPDS, что, безусловно связано не только со снижением АД, но прямым нефропротективным эффектом периндоприла и индапамида МВ, входящих в его состав.

Таким образом, ответ на вопрос о том, возможно ли получить дополнительные преимущества

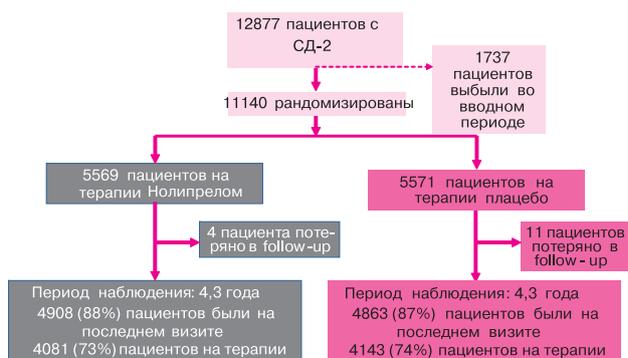


Рис. 1 ADVANCE: дизайн антигипертензивной ветви исследования.

(снижение смертности и риска развития ССО) в этой популяции пациентов при снижении САД < 145 мм рт.ст. очевиден – да, если назначать пациентам с СД-2 Нолипрел® на протяжении 4,5 лет.

Будут ли преимущества от терапии Нолипрелом® одинаковыми у лиц с повышенным и нормальным АД?

В настоящее время большинство практических врачей полностью осознали необходимость антигипертензивной терапии с использованием ИАПФ при наличии повышенного АД у пациентов с СД, что обусловлено большим количеством клинических исследований в этом направлении. В то же время целесообразность активной антигипертензивной терапии у лиц с нормальными цифрами АД многими врачами еще не осознана.

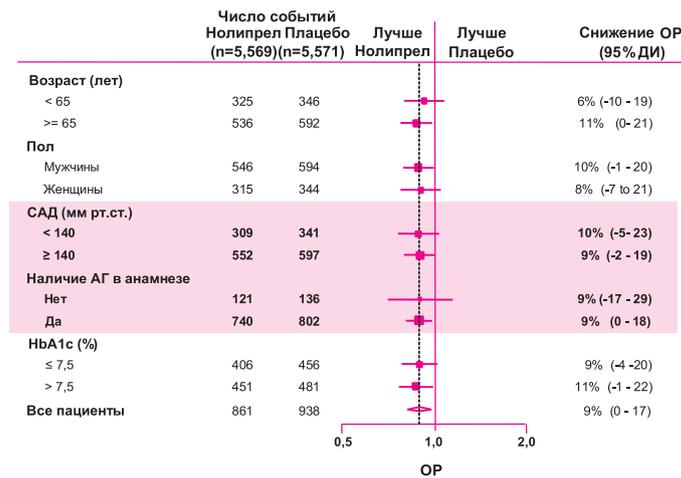
Оценка влияния на первичную комбинированную конечную точку: макрососудистые осложнения – сердечно-сосудистая смертность, несмертельный инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт (МИ) + микрососудистые осложнения – появление или прогрессирование нефропатии или ретинопатии, в исследовании ADVANCE в различных подгруппах пациентов не выявила различий в эффективности применения Нолипрела® (рисунок 2). Снижение риска развития по первичной комбинированной точке у пациентов с САД < 140 мм рт.ст. составляло 10 %, а при САД ≥ 140 мм рт.ст. – 9 %. Вне зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе снижение риска по этому

Таблица 1

Влияние снижения АД на конечные точки в исследованиях ADVANCE и UKPDS

Показатель	ADVANCE	UKPDS
АД исходно, мм рт.ст.	137/78	161/94
Δ снижения АД, мм рт.ст.	1/5	17/12
Снижение риска ИМ, %	11	21
Снижение риска МИ, %	2	44
Снижение риска МАУ, %	21	13
Снижение риска ухудшение зрения, %	5	47
Длительность лечения, лет	4.3	9

Примечание: МАУ – микроальбуминурия, Δ – изменение показателя.



Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2 ADVANCE: эффективность терапии Нолипрелом® в подгруппах.

же показателю было абсолютно одинаковым и составило 9 %.

Таким образом, практически впервые в рамках широкомасштабного, хорошо спланированного, клинического исследования показана необходимость применения комбинации периндоприла и индапамида МВ вне зависимости от уровня АД у больных СД-2 для снижения риска развития макро- и микрососудистых осложнений.

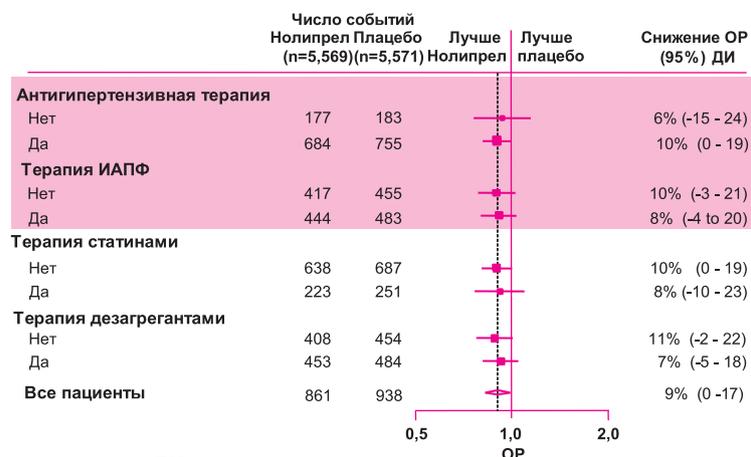
Будет ли возможным достижение преимуществ от применения Нолипрела® на фоне проведения современной терапии, в т.ч. с использованием ИАПФ?

За последние годы “агрессивность” фармакотерапии у пациентов с СД-2 существенно и обоснованно возросла – гораздо чаще стали назначаться статины, дезагреганты и ИАПФ. Фактически каждое из этих медикаментозных вмешательств само по себе может существенно снижать риск развития ССО у больных СД-2. В этой связи вопрос о целесообразности дальнейшей интенсификации антигипертензивной терапии представляется вполне логичным.

В исследовании ADVANCE положительное влияние Нолипрела® на первичную комбиниро-

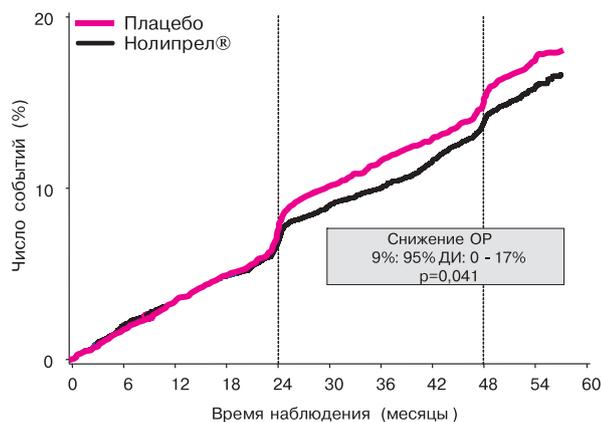
ванную конечную точку (рисунок 3) не зависело: проводится или не проводится иная антигипертензивная терапия – снижение риска на 10 % и 6 % соответственно; получает пациент статины или нет – снижение риска на 8 % и 10 % соответственно; принимает дезагреганты или нет – снижение риска на 7 % и 11 % соответственно, или ИАПФ – снижение риска на 8 % и 10 % соответственно.

При этом исходно (до начала терапии Нолипрелом®) 75 % пациентов получали антигипертензивную терапию, и надо отметить, что на ней удалось добиться достаточно выраженного снижения АД), 43 % – ИАПФ, 37 % – гиполипидемическое лечение – 28 % – статины; 48 % – дезагреганты – 44 % аспирин. Следовательно, терапия была адекватной и современной как минимум у каждого второго пациента, включенного в исследование. По “качеству” исходной терапии ADVANCE является несомненным лидером среди исследований, выполненных у пациентов с высоким риском ССО, таких как HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treat-



Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3 ADVANCE: эффективность терапии Нолипрелом® в подгруппах.



Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 4 ADVANCE: влияние на первичную комбинированную (макро- и микрососудистые осложнения) точку.

ment to prevent Heart Attack Trial), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). А это значит, что такая базисная терапия должна была существенно снизить риск у больных СД-2, но и в этой ситуации Нолипрел® оказал положительное влияние на большинство негативных клинических исходов.

Таким образом, исследование ADVANCE дало убедительные и положительные ответы на исходно поставленные его авторами вопросы.

Какие еще выводы может сделать, анализируя результаты ADVANCE?

Во-первых, у пациентов с СД-2 и АГ для хорошего контроля АД необходимо использовать Нолипрел® форте, т.к. практически все пациенты, участвовавшие в исследовании через 3 месяца от начала терапии были переведены с фиксированной комбинации периндоприл/индапамид МВ 2,0/0,625 мг на комбинацию 4,0/1,25 мг.

Во-вторых, снижение риска можно ожидать не раньше, чем через 2 года от начала лечения, о чем очень наглядно свидетельствует расхождение кривых по первичной комбинированной конечной точке на рисунке 4.

Какие же рекомендации можно дать практическому врачу, основываясь на результатах исследования ADVANCE?

Литература

1. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007; DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
2. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes,

Терапия Нолипрелом® на протяжении 4,5 лет предотвратит :

одно серьезное сосудистое событие	66 пациентов
одну смерть	79 пациентов
одно коронарное событие	75 пациентов
одно почечное осложнение *	20 пациентов

Среди

Примечание: * преимущественно появление микроальбуминурии.

Рис. 5 ADVANCE: эффективность терапии Нолипрелом® по предотвращению ССО.

Применение Нолипрела® у больных СД-2 на протяжении 4,5 лет существенно снижает риск развития большинства ССО вне зависимости от наличия АГ и характера проводимой терапии (рисунок 5). Иными словами, Нолипрел® целесообразно использовать у этой категории пациентов не только для достижения целевого АД, но и для снижения индивидуального риска.

Эффективность Нолипрела® у больных СД не зависит от их клинико-демографических показателей, а это значит, что его назначение не требует от врача проведения тщательного отбора пациентов “подходящих” для этой терапии.

Даже если больной СД-2 получает “современную” медикаментозную терапию (ИАПФ+статины+дезагреганты) и у него достигнуто существенное снижение АД, то назначение Нолипрела® может дать дополнительное снижение риска развития ССО и продлить качественную жизнь пациента.

Количество больных СД постоянно растет, и по расчетам специалистов в 2025г их будет ~ 300 млн. В настоящее время главной причиной высокой смертности в этой популяции пациентов является высокая частота ССО [2,3]. Поэтому разработка стратегии снижения сосудистых осложнений имеет приоритетное значение для всей системы здравоохранения большинства стран мира. Первые результаты исследования ADVANCE, безусловно, станут основой для дальнейшего совершенствования стратегии по снижению сосудистых рисков у пациентов с СД-2.

1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–31.

3. Haffner S, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.

Поступила 28/11–2007