

И.Е. Чазова, ... Антигипертензивная терапия у больных СД-2: исследование ADVANCE...

Исследование ADVANCE: антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом 2 типа снижает риск сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня артериального давления

И.Е. Чазова

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии. Москва, Россия

ADVANCE Study: in patients with Type 2 diabetes mellitus, antihypertensive therapy decreases cardiovascular risk independently of baseline blood pressure

I.E. Chazova

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Уровень артериального давления (АД) – важный фактор, определяющий риск микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Поэтому не вызывает сомнений актуальность исследования ADVANCE, одним из разделов которого является определение влияния фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрела®), добавляемой к проводимой терапии у пациентов с СД-2 на риск сердечно-сосудистых, почечных и других осложнений. В исследовании участвовали 11140 пациентов с СД-2, которые в течение ~ 4 лет принимали либо Нолипрел®/Нолипрел® форте, либо плацебо на фоне предшествующей терапии. При анализе результатов ADVANCE было определено, что добавление к терапии Нолипрела® приводило к снижению систолического АД на 5,6 мм рт.ст., диастолического – на 2,2 мм рт.ст. Это сопровождалось снижением относительного риска основных микро- и макроваскулярных осложнений на 9%, смерти от сердечно-сосудистых осложнений – на 18%, общей смертности – на 14%, почечных осложнений – на 21%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений, исследование ADVANCE.

Blood pressure (BP) level is an important determinant of micro- and macrovascular complication risk in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2). One of the aims of ADVANCE Study was, therefore, to assess the effects of fixed-dose perindopril and indapamide (Noliprel®) combination, added to standard therapy, on cardiovascular, renal and other complication risk in DM-2 individuals. The four-year study included 11140 DM-2 patients taking Noliprel®/Noliprel® forte or placebo, together with previously administered standard treatment. Additional therapy with Noliprel® was associated with the reduction in systolic and diastolic BP levels – by 5,6 and 2,2 mm Hg, respectively. Relative risk of main micro- and macrovascular complications decreased by 9%, and the risks of cardiovascular death, all-cause death and renal complications – by 18%, 14%, and 21%, respectively.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular complication risk, ADVANCE Study.

Сахарный диабет типа 2 (СД-2) в последние годы все чаще становится предметом обсуждения на конгрессах, научно-практических конференциях и в средствах массовой информации. Это связано с широким распространением этой болезни (в

2007г в мире насчитывалось 246 млн. больных СД-2, а в 2025г ожидается рост их числа до 390 млн.) и с тем, что наличие СД-2 ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сердечно-сосудистой смерти. В ис-

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: chazova@hotmail.com

Передовая статья

следовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) было показано, что у пациентов с СД-2 риск смерти от инсульта возрастает в 2,8 раза, ишемической болезни сердца — в 3,2 раза, других сердечно-сосудистых заболеваний — в 2,3 раза [1]. По данным Asia — Pacific Cohort Studies Collaborator [2], в котором приняли участие 3305 пациентов с СД-2 и 88257 больных без этого заболевания, риск смерти от сердечно-сосудистых причин был достоверно выше при наличии СД-2. Наиболее заметной была разница в группе с нормальным уровнем артериального давления (АД) (рисунок 1).

СД-2 ассоциируется не только с более высоким риском ССО, но и с более частым развитием артериальной гипертензии (АГ). Основными особенностями АГ при этом состоянии являются повышенная активность симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем, высокая солечувствительность, нарушение суточного ритма АД с преобладанием non-dippers и night-peakers, приводящее к раннему поражению органов-мишеней — сердца, почек, сосудов, головного мозга.

Ряд крупных, многоцентровых исследований — UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), ABCD ((Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), Syst-Eur (Systolic hypertension — Europe) убедительно доказали, что снижение АД позволяет сократить риск микро- и макрососудистых осложнений у больных АГ и сопутствующим СД-2, а также то, что у этой категории больных интенсивный контроль АД лучше, чем менее жесткий, предотвращает развитие осложнений СД-2. В отличие от предыдущих исследований ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation) было спланировано для того, чтобы определить будет ли усиление антигипертензивной терапии (АГТ) с помощью добавления фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и диуретика индапамида (Нолипрел®, Лаборатории Сервье, Франция) к предшествующему лечению у пациентов с СД-2 как имеющих АГ, так и с нормальным уровнем АД эффективным в плане уменьшения риска микро- и макрососудистых осложнений. Также в исследовании ADVANCE оценивалось влияние более интенсивного гликемического контроля с помощью гликлазида МВ со снижением гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) < 6,5% в сравнении с общепринятой практикой гипогликемической терапии на развитие макро- и микрососудистых осложнений у этой категории пациентов.

Критериями включения в исследование были:

- СД-2;
- возраст ≥ 55 лет;
- дополнительные факторы риска (ФР) ССО

(возраст > 65 лет, наличие макро- и микрососудистых осложнений в анамнезе, длительность СД-2 ≥ 10 лет, другие ФР);

— пациенты с нормальным или повышенным АД.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2. После скрининга все пациенты в течение 6 недель принимали фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом. На этом этапе из исследования были исключены пациенты, не переносившие такое лечение.

Пациентов поделили на 4 группы:

- активная АГТ Нолипрелом® и интенсивный гликемический контроль,
- активная АГТ Нолипрелом® и стандартный контроль глюкозы,
- стандартная АГТ и интенсивный контроль глюкозы,
- стандартная АГТ и стандартный контроль глюкозы.

Исследование продолжалось ~ 4,5 года.

Раздел исследования по снижению АД был двойным слепым сравнением фиксированной комбинации периндоприла и индапамида в дозе 2,0/0,625 мг/сут. в течение первых 3 мес. и 4,0/1,25 мг в дальнейшем с плацебо; раздел исследования по снижению уровня глюкозы представлял собой открытое изучение интенсивного снижения глюкозы крови с помощью гликлазида МВ (достижение уровня HbA_{1c} < 6,5%) по сравнению с другой базовой сахаропонижающей терапией.

Участники исследования ADVANCE могли исходно получать лечение ИАПФ на протяжении исследования, но единственным возможным к назначению представителем этого класса антигипертензивных средств мог быть периндоприл в дозе 2-4 мг/сут. Терапия периндоприлом могла быть иницирована или прекращена в любое время по решению исследователя.

Следует подчеркнуть, что включение в исследование не зависело от уровня АД. Возможно было набирать пациентов как с нормальным, так и с высоким уровнем АД. При этом помимо препаратов, предусмотренных протоколом, врач мог использовать другие дополнительные антигипертензивные препараты по своему усмотрению, за исключением тиазидоподобных диуретиков и ИАПФ, кроме периндоприла.

Рандомизировано 11400 больных СД-2 в России, Австралии, Канаде, Китае, Чешской республике, Эстонии, Франции, Германии, Венгрии, Индии, Ирландии, Италии, Литве, Малайзии, Нидерландах, Новой Зеландии, Филиппинах, Польше, Словакии и Великобритании. Средний возраст включенных в исследование составил 66 лет; мужчины 57%; исходный уровень АД 145/81 мм рт.ст., диагноз АГ был выставлен 69%; исходный уровень HbA_{1c} 7,5%, индекс массы тела

И.Е. Чазова, ... Антигипертензивная терапия у больных СД-2: исследование ADVANCE...

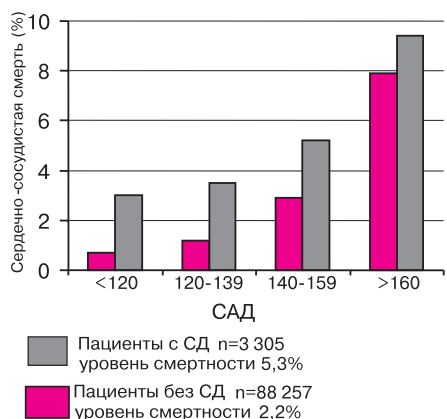


Рис. 1 Уровень АД и сердечно-сосудистая смертность [2].

Наличие в анамнезе	%
Макрососудистых заболеваний	33
Микрососудистых заболеваний	11
Сочетание микро - или макрососудистых заболеваний	40
Другие ФР	
Возраст >65 лет	59
СД >10 лет	37
Курение	14
Уровень ОХС > 6,0 ммоль /л	22
ХС ЛВП <1,0 ммоль /л	21
МАУ	25

Рис. 3 Основные характеристики пациентов в исследовании ADVANCE [4].

	Вариант лечения	
	Группа активной терапии, n=5569	Группа плацебо, n=5571
Любые антигипертензивные средства	74%	83%
ИАПФ	50%	60%
Пероральные сахароснижающие средства	90%	91%
Инсулин	33%	30%
Статины	44%	45%
Гиполипидемические средства	8%	7%
Аспирин	56%	55%
Другие антиагреганты	6%	6%

Рис. 5 Дополнительная терапия в исследовании ADVANCE (на момент окончания наблюдения и лечения).

(ИМТ) – 28 кг/м². Основные характеристики пациентов исследования ADVANCE представлены на рисунке 3. У большинства участников этого проекта были микро- и макрососудистые осложнения, более половины > 65 лет, более трети имели длительный анамнез СД-2, у пятой части был повышенный уровень общего холестерина (ОХС) и сниженное содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП); микроальбуминурия (МАУ) определена у четверти пациентов.

Следует подчеркнуть, что пациенты, участво-

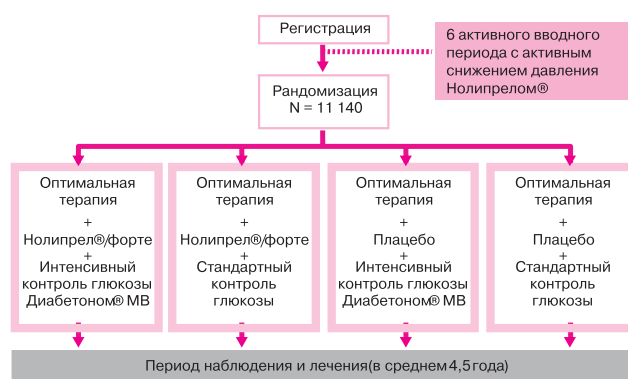
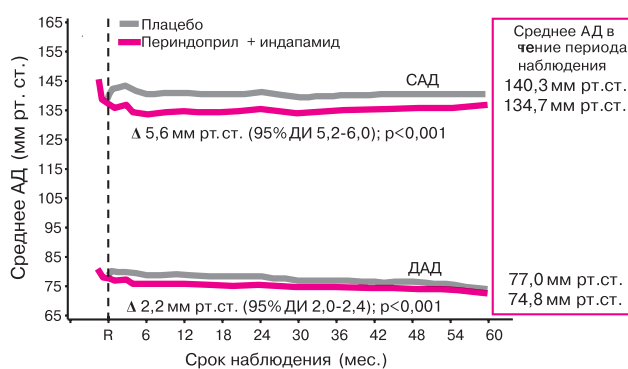


Рис. 2 Дизайн исследования ADVANCE.



Примечание: Δ - изменение показателя, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 4 Динамика АД в исследовании ADVANCE.

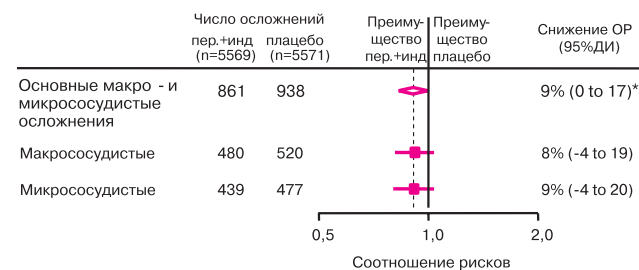


Рис. 6 ОР всех оцениваемых в исследовании ADVANCE микро- и макрососудистых осложнений.

вавшие в ADVANCE, до начала исследования активно лечились. 75% больных получали АГТ: 47% – ИАПФ, 5% – блокаторы рецепторов ангиотензина II, 24% – β-адреноблокаторы, 31% – антагонисты кальция, 25% – диуретики, 12% – другие антигипертензивные препараты; на терапии статинами находилось 28% пациентов, другая липид-снижающая терапия проводилась 8%, аспирин назначался 44% и другие антитромбоцитарные препараты – 5% больных.

В рамках исследования ADVANCE проводятся

Передовая статья

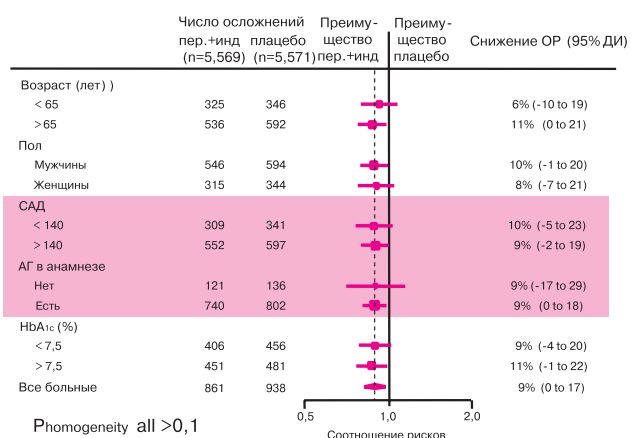
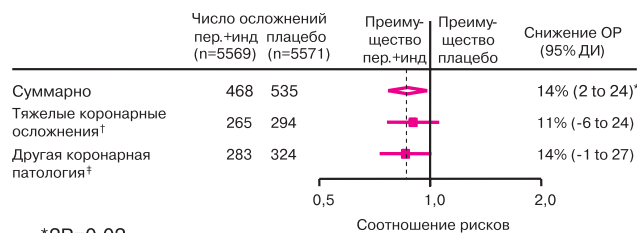
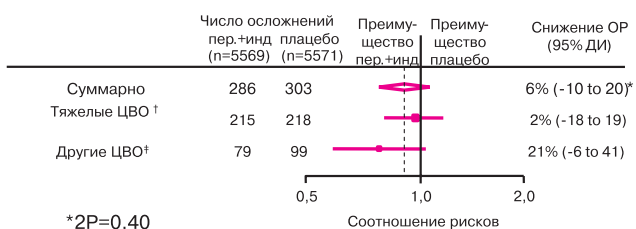


Рис. 7 Влияние пола, возраста, уровня АД и HbA_{1c} на основные исходы в исследовании ADVANCE.



Примечание: † - ИМ, смерть от коронарных осложнений; ‡ - нестабильная стенокардия, требующая госпитализации или ангиопластики, бессимптомный ИМ.

Рис. 8 ОР коронарных осложнений в исследовании ADVANCE.



Примечание: † - инсульт, смерть от ЦВО; ‡ - ПНМК, субарахноидальное кровоизлияние.

Рис. 9 ОР ЦВО в исследовании ADVANCE.

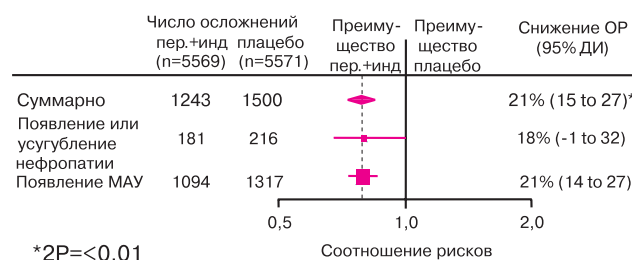


Рис. 10 ОР почечных осложнений в исследовании ADVANCE.

4 подисследования:

– Эхокардиографическое, цель которого определить, повлияет ли агрессивное снижение АД и контроль уровня глюкозы на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и его структуру. Конечными точками исследования являются диастолическая функция ЛЖ и масса миокарда (ММ) ЛЖ;

– Ad Rem (ADVANCE retinopathy measurements substudy), в результате проведения которого планируется определить повлияет ли снижение АД с помощью Нолипрела® и интенсивный контроль гликемии с помощью гликлазида МВ на частоту возникновения или прогрессирования диабе-

тической ретинопатии;

– CEQoL (Cost Effectiveness and Quality of Life Substudy) призвано оценить экономическую эффективность терапии и ее влияние на качество жизни (КЖ) пациентов;

– Prognomix (ADVANCE Genetic substudy), задачей которого служит определение генетических предикторов сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Результаты раздела исследования ADVANCE, касающиеся АГТ, были доложены в сентябре 2007г на конгрессе Европейского общества кардиологов в г. Вене и опубликованы в журнале Lancet [3]. Данные о гликемическом контроле и результаты подисследований, будут обнародованы и опубликованы позже.

В начале исследования группы активного лечения и плацебо не различались по уровню АД, но к концу периода наблюдения разница в АД составила 5,6 мм рт.ст. для систолического (САД) и 2,2 мм рт.ст. для диастолического АД (ДАД) (рисунок 4). При этом в финале исследования средние уровни HbA_{1c} (6,9%), глюкозы плазмы, определяемой натощак (7,2 ммоль/л), ОХС (5,0 ммоль/л) и ХС ЛВП (1,0 ммоль/л) достоверно не различались между группами.

Среди пациентов, рандомизированных в

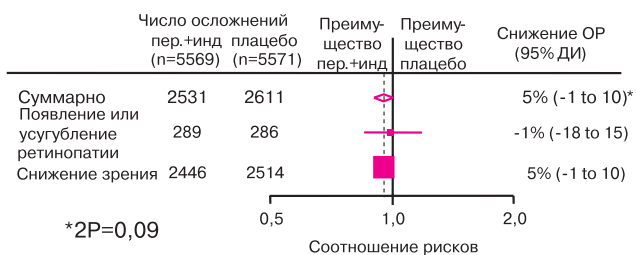


Рис. 11 ОР ретинопатии в исследовании ADVANCE.

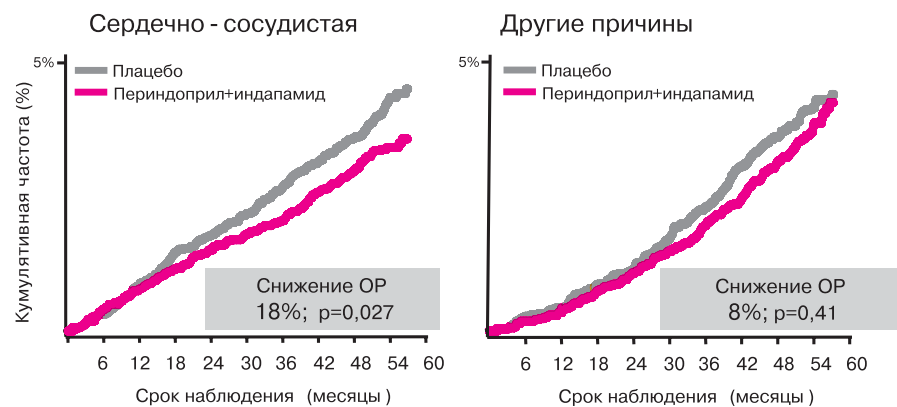


Рис. 12 ОР смерти в исследовании ADVANCE.

группу активной терапии, меньше использовались другие антигипертензивные препараты, включая периндоприл, по сравнению с получающими плацебо (74% и 83% соответственно), но частота назначения липид-снижающих препаратов, дезагрегантов и гипогликемических препаратов, включая инсулин, достоверно не различалась между группами (рисунок 5).

Применение Нолипрела®/Нолипрела® форте достоверно снижало относительный риск всех оцениваемых в исследовании микро- и макрососудистых осложнений на 9% по сравнению с плацебо. При этом риск макрососудистых осложнений снизился на 8%, а микрососудистых – на 9% (рисунок 6).

Эффективность активной АГТ у больных СД-2 в исследовании ADVANCE не зависела от возраста, пола, уровня САД, величины HbA_{1c} , наличия или отсутствия АГ (рисунок 7).

Активная АГТ больных СД-2 позволила снизить относительный риск (ОР) развития коронарных осложнений на 14%: тяжелых: инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от коронарных осложнений на 11%, других – на 14% (рисунок 8).

Снижение цереброваскулярных осложнений (ЦВО) было незначительным – всего 6%, при этом тяжелые ЦВО – инсульт, смерть от цереброваскулярных заболеваний, уменьшались лишь на 2%, в то время как другие ЦВО – преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), субарахноидальные кровоизлияния – на 21% (рисунок 9). В свою очередь ОР почечных осложнений при использовании Нолипрела® в сравнении с менее активным лечением снижался достоверно – на 21%: частота появления или усугубления нефропатии уменьшалась на 18%, МАУ – на 21% (рисунок 10).

ОР появления и усугубления ретинопатии, а также ухудшения зрения достоверно не различался в группе более активной терапии и обычного режима лечения (рисунок 11).

Важным преимуществом терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида

по сравнению с добавлением плацебо к предшествующей терапии было снижение ОР всех случаев смерти на 14%. При этом наиболее значимо сокращалась сердечно-сосудистая смертность – на 18%; смерть от других причин уменьшалась только на 8% (рисунок 12).

Следует подчеркнуть, что лечение комбинацией периндоприла и индапамида хорошо переносилось. Частота побочных эффектов и приверженность рекомендациям врача были практически такими же, как в группе плацебо.

Полученные результаты позволили авторам исследования ADVANCE сделать вывод, что терапия Нолипрелом® в течение 5 лет позволит предотвратить 1 тяжелое сосудистое осложнение на 66 пролеченных больных, 1 смерть на 77, 1 коронарное осложнение на 75 и 1 почечное осложнение (главным образом развитие МАУ) на 20 пролеченных пациентов.

При проведении крупных, клинических исследований, в которых решаются глобальные задачи, такие как изучение эффективности препарата в плане влияния на развитие осложнений и смертность, всегда встает вопрос можно ли экстраполировать результат, полученный на конкретном препарате или комбинации препаратов на другие представители этого класса лекарств. В исследовании ADVANCE, очевидно, полученные положительные результаты были связаны не только и не столько со снижением АД *per se*, сколько с дополнительными положительными эффектами фиксированной комбинации периндоприла и индапамида – препарата Нолипрел®. Эта комбинация имеет хорошую доказательную базу. В исследованиях STRATHE (STRATegies of Treatment in Hypertension: Evaluation), REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study), PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril) и других были доказаны не только высокие антигипертензивная эффективность и безопасность Нолипрела®, определяющие высокую приверженность пациентов этой лекарственной форме, но и

Передовая статья

положительное влияние на состояние органов-мишеней, в первую очередь сердца и сосудов. Поэтому для того, чтобы соотнести позитивные результаты, полученные в исследовании ADVANCE, с другими антигипертензивными препаратами и их комбинациям, необходимы даль-

нейшие крупномасштабные исследования.

Важной задачей в настоящее время является внедрение результатов ADVANCE в повседневную клиническую практику. «Если успехи, достигнутые в исследовании ADVANCE, удастся распространить хотя бы на половину больных СД во всем мире, это

Литература

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wetworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2): 434-44.
2. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes care* 2004; 27(3): 2836-42.
3. 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 randomised controlled trial. *The Lancet* < 2007 < published online September 2, 2007.
4. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabetes Med* 2005; 22(7): 882-8.

Поступила 04/02-2008