

Исследование ADVANCE: влияние Нолипрела – фиксированной комбинации ингибитора АПФ (Периндоприла) и диуретика (Индапамида) – на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

(по материалам ESC congress, ADVANCE Collaborative Group, VIENNA 2007)

М.В. Шестакова, Ан.А. Александров, Н.А. Галицина

ФГУ Эндокринологический центр Росмедтехнологий, Москва

В сентябре 2007 г. в Вене на очередном Европейском конгрессе кардиологов впервые были публично представлены результаты исследования ADVANCE, посвященного предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Решение этой проблемы – одна из важнейших задач современной медицины. Эпидемия сахарного диабета, захлестывающая сегодняшний мир, ведет к ранней инвалидизации и смертности миллионов таких больных. Как правило, трагические исходы обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями сахарного диабета 2 типа (СД 2), в первую очередь ишемической болезнью сердца.

Важнейшими факторами, определяющими величину риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2, являются: артериальная гипертензия (АГ), состояние углеводного обмена, липидный спектр плазмы крови и сопутствующая почечная патология.

Как показали результаты исследования STENO-2, применение активной гипотензивной терапии (с целью достижения уровня АД < 130/80 мм рт.ст.), сахароснижающей терапии (до уровня HbA1c < 6,5%), гиполипидемической терапии (до достижения уровня общего холестерина < 4,5 ммоль/л и триглицеридов < 1,7 ммоль/л) наряду с назначением аспирина позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом более чем на 50% (p=0,008).

Предпосылки исследования ADVANCE

В настоящее время окончательно установлено, что высокий уровень АД является наиболее опасным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у больных СД. При сочетании у одного и того же пациента СД и АГ риск развития ИБС повышается в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз.

Снижение уровня АД имеет приоритетное значение в предотвращении макро- и микрососудистых осложнений СД. Исследования MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial и PROCAM, PROspective Cardiovascular Munster Study показали, что у больных диабетом АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большей степени, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Это дополнительное увеличение риска может объясняться повреждающим воздействием повышенного АД на сосудистую стенку, прогрессированием эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению регуляции тонуса сосудов, ремоделированию сосудистой стенки, активации оксидативных процессов, нарушению реологии крови и другим факторам, способствующим прогрессированию макро- и микросо-

судистых осложнений СД. Одним из ранних маркеров эндотелиальной дисфункции является появление микроальбуминурии, которая в данном случае выступает в качестве не только раннего признака почечного поражения, но и индикатора повышенного сердечно-сосудистого риска, в частности риска развития гипертрофии миокарда, миокардиальной ишемии и сердечной недостаточности.

Результаты эпидемиологического исследования не обнаружили порогового уровня АД, ниже которого не происходило бы дальнейшего снижения риска осложнений. Согласно современным рекомендациям, целевые уровни АД у больных диабетом (<130/80 мм рт.ст.) должны быть ниже, чем у лиц без СД (<140/90 мм рт.ст.). У больных с диабетической нефропатией АД следует стремиться к еще более низким цифрам, при условии хорошей переносимости терапии.

Практически все основные классы антигипертензивных препаратов доказали свою эффективность в плане снижения риска инсульта и ишемической болезни сердца у лиц с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. В исследовании UKPDS: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 24% было достигнуто при тщательном контроле артериального давления с использованием препаратов ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов. Сходные результаты были получены и в исследовании HOT с использованием антагонистов кальция. В исследовании ABCD отмечено снижение уровня смертности в группе пациентов с интенсивным контролем АД, однако не получено четких данных для частных случаев сердечно-сосудистых осложнений. В целом данные исследования продемонстрировали сокращение риска инсульта на 35–40% при снижении уровня систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. и уменьшение показателя сердечно-сосудистых осложнений в целом на 20%. В исследовании HOPE по оценке предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2, в том числе не страдающих АГ, показано, что длительное применение ингибиторов АПФ (рамиприла) привело к снижению САД лишь на 3 мм рт.ст., однако и при этом среди пациентов СД отмечено снижение риска инсульта на одну треть, а риск острого коронарного синдрома на одну пятую.

В последнее время проводятся клинические испытания и метаанализы, в которых различные классы антигипертензивных средств сравниваются друг с другом. Наиболее убедительные доказательства эффективности получены для препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), особенно при лечении АГ у больных сахарным диабетом с максимально высоким риском ССЗ. У этих же больных продемонстрировано преимущество ингибиторов АПФ перед АК в отношении профилактики и замедления прогрессирования микроальбуминурии. Необходимо под-

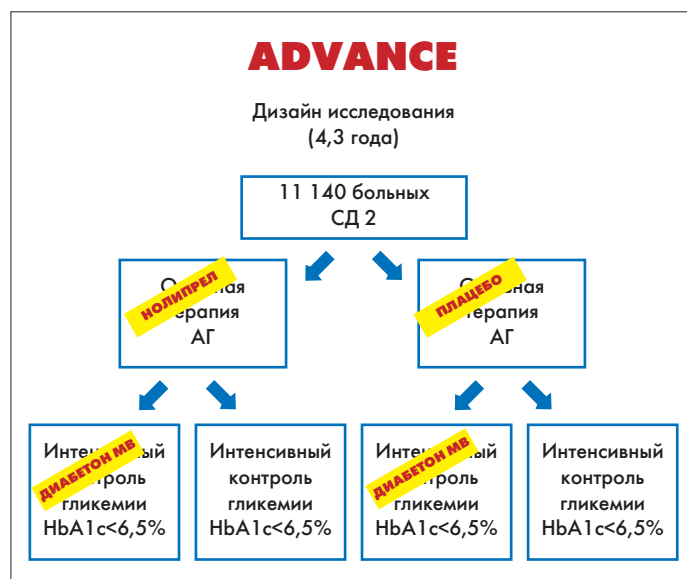


Рис. 1. Дизайн исследования ADVANCE

черкнуть то, что использование таких гипотензивных средств, как ингибиторы АПФ, ведет к достоверному снижению общей смертности у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

К сожалению, по данным многочисленных регистров и клинических исследований, у большинства пациентов СД целевые уровни АД так и не достигаются. В частности, по данным Российского исследования АРГУС, контроль АД у пожилых больных с АГ и СД в реальной практике российских врачей не превышает 0,8%.

Нерешенные вопросы профилактики сосудистых осложнений у больных СД

Несмотря на наличие большого количества исследований, доказывающих эффективность применения антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2, остаются нерешенными чрезвычайно важные вопросы, такие как:

- Каков же должен быть контроль АД у больных СД? Имеются ли дополнительные преимущества по предупреждению развития ССЗ при снижении САД ниже 145 мм рт. ст.?
- Нужно ли назначать АГ препараты у больных СД с исходно нормальным уровнем АД с целью профилактики развития сосудистых осложнений?
- Нужно ли усиливать АГ терапию у пациентов, уже получающих терапию ингибиторами АПФ?
- Есть ли преимущества в назначении комбинации малых доз гипотензивных препаратов?
- Есть ли преимущества более интенсивного контроля гликемии ($HbA_{1c} < 6,5\%$) в профилактике сосудистых осложнений СД?

Для ответа на поставленные вопросы было предпринято новое крупномасштабное рандомизированное исследование: Action in Diabetes and Vascular disease – Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation (ADVANCE), включавшее больных СД 2.

Основной целью исследования ADVANCE было изучение раздельного и совместного влияния интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений СД 2. По своему дизайну ADVANCE является многоцентровым рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием факториального дизайна «2х2» (рис. 1). Всем больным была назначена интен-

сивная антигипертензивная терапия на усмотрение лечащих врачей. При этом часть больных рандомизировано на фоне интенсивной антигипертензивной терапии получала препарат Нолипрел (комбинация периндоприла и индапамида), другая часть больных вместо Нолипрела получала плацебо. Рандомизации больных в исследовании предшествовал 6-недельный период, во время которого всем пациентам в дополнение к уже принимаемой гипотензивной терапии назначался прием нолипрела (фиксированной комбинации периндоприла 2,0 мг и индапамида 0,625 мг) с целью оценить переносимость указанной комбинации препаратов и приверженность пациентов лечению. Затем пациенты переводились на прием препарата Нолипрела форте (периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг).

В группе активной сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня $HbA_{1c} (< 6,5\%)$ использовалось добавление к стандартной сахароснижающей терапии Диабетона МВ (гликлазид замедленного высвобождения). В дальнейшем с целью достижения целевого уровня HbA_{1c} предусматривалось последовательное добавление к терапии или увеличение дозы метформина, тиазолидиндионов, глинидов и, при необходимости, инсулинотерапии.

Исследование ADVANCE проводилось в течение в среднем 4,3 года в 20 странах на базе 215 центров. Были включены 11 140 больных СД 2. Набор пациентов начался в 2001 г. и был завершен в марте 2003 г.

Критерии включения больных в исследование приведены в табл.

В течение исследования регистрировалась частота следующих основных показателей:

- макрососудистые осложнения: нефатальные инсульты и инфаркты миокарда или смерть в результате любого сердечно-сосудистого заболевания, включая внезапную смерть.
- микрососудистые осложнения: впервые возникшая, либо прогрессирующая нефропатия, или диабетическая ретинопатия.
- частота комбинированной конечной точки – макрососудистых и микрососудистых осложнений.

Таблица

Критерии включения и исключения в исследовании ADVANCE	
Критерии включения	
1. Диагноз сахарного диабета 2 типа, впервые установленный в возрасте 30 лет и старше.	
2. Возраст ≥ 55 лет на момент включения в исследование.	
3. Подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.	
4. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (наличие одного или более из ниже перечисленных признаков).	
• Макрососудистое заболевание в анамнезе.	
• Микрососудистое заболевание в анамнезе.	
• Длительность заболевания СД 2 типа ≥ 10 лет на момент включения в исследование.	
• Другие факторы риска сосудистых заболеваний (курение, уровень общего холестерина крови $> 6,0$ ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л или микроальбуминурия.	
• Возраст ≥ 65 лет	
Критерии исключения	
1. Наличие противопоказаний к лечению ингибиторами АПФ или тиазидоподобными диуретиками.	
2. Наличие специальных показаний к лечению ингибиторами АПФ (кроме периндоприла 2–4 мг/сут) или тиазидоподобными диуретиками.	
3. Наличие специальных показаний к лечению гликлазидом или к достижению уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$.	
4. Наличие противопоказаний к лечению гликлазидом или к достижению уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$.	
5. Наличие показаний к длительной терапии инсулином	

Результаты исследования ADVANCE

Результаты исследования, доложенные в Вене в сентябре 2007 г. и доступные в настоящее время для анализа, связаны с применением нолипрела. Предполагается, что данные по применению диабетона МВ будут опубликованы в декабре этого года.

При анализе сформированные в процессе рандомизации группы достоверно не различались по возрасту, уровню исходного АД (как систолического, так и диастолического), степени компенсации углеводного обмена, наличию в анамнезе микро- и макрососудистых осложнений, степени выраженности микроальбуминурии. Также не определялось различий между группами интенсивного и стандартного наблюдения по исходной частоте применения следующих групп препаратов: ингибиторов АПФ и других антигипертензивных средств, пероральных сахароснижающих средств, статинов и других групп липидснижающих препаратов, а также ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов.

Исходно 75% пациентов в каждой группе получали антигипертензивную терапию одним или более препаратами: ингибиторы АПФ получали 43% пациентов, 37% гипополипидемическую терапию и 48% терапию аспирином и антикоагулянтами. Таким образом, терапия периндоприл/индапамидом либо плацебо была подключена к базовой терапии. К концу исследования липидснижающую терапию получали 61% пациентов и 62% получали аспирин или антикоагулянты. 74% в группе активного лечения гипертонии и 83% в группе плацебо продолжили исходную антигипертензивную терапию, прием ингибиторов АПФ продолжали 50% пациентов в группе периндоприл/индапамид и 60% в группе плацебо.

В процессе периода наблюдения отмечено преимущественное, с высокой степенью достоверности, снижение систолического АД (САД) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо: 134,7 мм рт. ст. против 140,3 мм рт. ст., что соответствует $\Delta 5,6$ мм рт. ст. (95% ДИ 5,2–6,0); $p < 0,001$; а также диастолического АД (ДАД) 74,8 мм рт. ст. vs. 77,0 мм рт. ст., что соответствует $\Delta 2,2$ мм рт. ст. (95% ДИ 2,0–2,4); $p < 0,001$ (рис. 2).

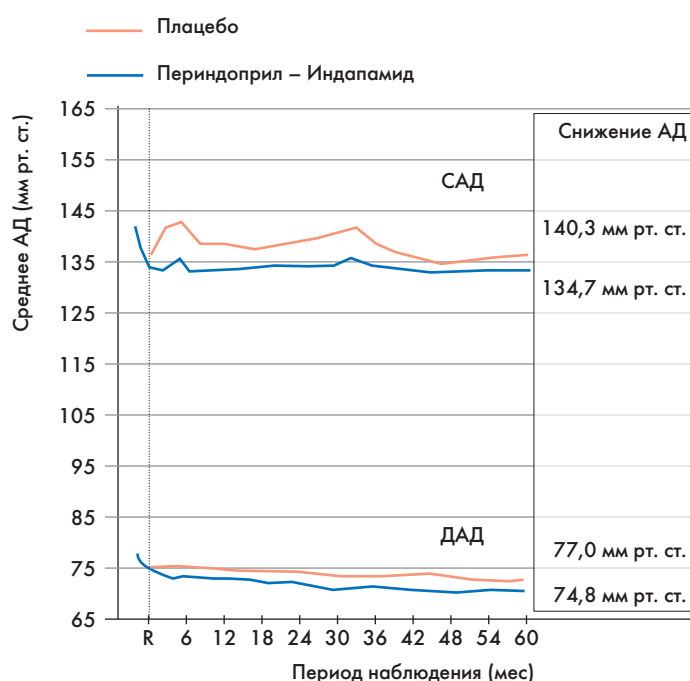


Рис. 2. Влияние Нолипрела (периндоприл/индапамид) на контроль артериального давления

Снижение риска развития всех случаев цереброваскулярных заболеваний (инсульт, смерть в результате цереброваскулярного заболевания, транзиторная ишемическая атака, субарахноидальное кровоизлияние) на 6% и снижение риска офтальмологической патологии (снижение зрения, впервые возникшая или прогрессирующая ретинопатия) на 5% ($p = 0,4$) не достигли степени значимости.

При этом было отмечено отсутствие достоверного влияния факторов пола, возраста, степени компенсации углеводного обмена, наличия/отсутствия АГ в анамнезе, исходного уровня САД, проводимой ранее антигипертензивной и антиатеросклеротической терапии.

Таким образом, результаты исследования позволяют утверждать преимущество дополнительного применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид перед традиционной антигипертензивной терапией в плане снижения риска смертности и риска основных макро- и микрососудистых осложнений, а именно статистически значимое снижение риска коронарных событий в целом, а также снижение риска прогрессирования нефропатии и возникновения/прогрессирования микроальбуминурии.

Результаты, полученные в исследовании ADVANCE, сопоставимы с данными, полученными в предыдущих исследованиях, изучавших применение ингибиторов АПФ у пациентов с/без СД 2. В очередной раз подтвержден нефропротекторный эффект ингибиторов АПФ по предотвращению развития/прогрессирования микроальбуминурии.

Для наглядной оценки вычислено, что, по данным исследования, речь идет о снижении риска макро- и микрососудистых осложнений от 16,8 до 15,5%, предполагая, что для каждого 66 пациентов, получающих периндоприл/индапамид, один пациент избежит по крайней мере одного основного сердечно-сосудистого осложнения за 5-летний период. Основной вклад в 9%-ное снижение риска основных макро и микрососудистых осложнений суммарно, по всей видимости, вносит сокращение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (на –18%), которое в значительной степени объясняет снижение общей смертности на 14%. Показано, что при 5-летнем наблюдении на фоне приема исследуемых препаратов в группе из каждых 79 пациентов будет предотвращена 1 смерть, в группе из каждых 55 пациентов – один острый коронарный эпизод, в группе из каждых 20 пациентов – возникновение/прогрессирование нефропатии.

На заданные исследователями вопросы получены положительные ответы – и это дает право на проведение активной антигипертензивной терапии на практике: а именно: достижение строгого контроля АД, применение терапии во всех группах пациентов, в том числе и без АГ и назначение профилактического лечения ингибиторами АПФ ввиду их хорошей переносимости. С учетом прогнозируемого роста частоты заболеваемости СД 2 на 55% к 2025 г. данные, полученные в исследовании, при практическом применении будут способствовать значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости.

В расчете на каждый миллион пациентов с СД 2, уже получающих препараты с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, плановое (рутинное) назначение НОЛИПРЕЛА в течение 5 лет позволяет дополнительно предотвратить:

- 15 000 сосудистых событий,
- 13 300 коронарных событий,
- 50 000 почечных событий, –
- и спасти 13 000 жизней.

Литература

1. ADVANCE trial: presented also at the Hot-line session at the European Congress of Cardiology in Vienna 2007, September 2. <http://www.advance-trial.com>
2. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J et al. 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. *Lancet* 2007; Sep 8;370(9590): 829-840
3. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412
4. Adler AI, Stratton IM, Neil AW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419
5. Adler AI, Stratton IM et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group *BMJ* 1998 317: 703-713.
6. Tuomilehto J. Controlling glucose and blood pressure in type 2 diabetes *BMJ* 2000 321: 394-395.
7. Mancia, G., De Backer, G. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 0: ehm236v1-75
8. Leita, C. B., Canani, L. H., Kramer, C. K., Boza, J. C., Pinotti, A. F., Gross, J. L. Masked Hypertension, Urinary Albumin Excretion Rate, and Echocardiographic Parameters in Putatively Normotensive Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*; 2007 30: 1255-1260 Stults, B., Jones, R. E. (2006). Management of Hypertension in Diabetes. *Diabetes Spectr.* 19: 25-31
9. Webster MW et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259,
10. Weir M. R. Microalbuminuria and Cardiovascular Disease *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, May 1, 2007; 2(3): 581 – 590
11. G de P, Pedersen O: Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes* 2004;53(suppl 3):S39-S47.
12. Pedersen O, G de PH: Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2-study. *Metabolism* 2003;52:19-23.
13. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС) *Артериальная гипертензия* 2002;Том08/№ 5
14. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1982 Sep 24;248(12):1465-77.
15. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987 May 29;59(14):9G-17G.
16. Hanson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: randomization, risk profiles and early blood pressure results *Blood Press.* 1994; v.3, -322-327
17. Pahor M., M. Psaty B. Meta-analysis of Hypertension Trials in Diabetic Patients *Diabetes Care* 24:178-180, 2001
18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes; estimates for year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 21:1047-53.
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410-19.
20. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *Hypertens* 2002; 20:1461-64.
21. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38.
22. ADVANCE Management Committee. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation.* *J Hypertens Suppl* 2001; 19: S21-28.
23. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials I: endpoints and treatments. *Lancet* 2005; 365:1591-95.