

Новая страница в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом.

Первые данные исследования ADVANCE

А.О. Конради

ФГУ ФЦСКИЭ им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий

Резюме

В статье приведены предпосылки к проведению, дизайн и первые результаты исследования ADVANCE, обсуждается практическое значение полученных в этом исследовании результатов. Дан обзор состояния проблемы контроля артериального давления у больных сахарным диабетом типа 2, подчеркнута важность исследования ADVANCE для понимания необходимости интенсивного снижения АД при сахарном диабете.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, периндоприл, индапамид, сердечно-сосудистые осложнения.

A new page in hypertension management in diabetes mellitus type 2. ADVANCE study first results

Konradi AO

Almazov Federal heart, blood and endocrinology center, St.Petersburg.

Resume

The paper is devoted to the rationale, design and first results of the ADVANCE study, its discussion and interpretation concerning clinical practice. The problem of blood pressure control in diabetic patients is reviewed, the impact of ADVANCE study into intensive blood pressure control is stressed.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, perindopril, indapamide, cardiovascular complications.

Статья поступила в редакцию: 17.09.07. и принята к печати: 24.09.07.

Введение

Пациенты с сахарным диабетом (СД) в течение уже многих лет рассматриваются как особая группа больных с точки зрения важности контроля уровня артериального давления (АД) [1–2]. Для этой категории пациентов во всех международных рекомендациях определены более «низкие» целевые уровни артериального давления (130 и 80 мм рт.ст.), что связано с большей необходимостью органопroteкции, в первую очередь нефропротекции [1–3]. С другой стороны, достижение целевых уровней АД у больных сахарным диабетом более затруднено, чем в общей популяции больных АГ, что делает назначение многокомпонентной комбинированной терапии еще более актуальным. Так, даже в ходе клинических исследований доля больных с СД, достигших целевых значений АД, невелика. В частности, в исследовании ASCOT, установившем современные целевые значения АД для СД 130/80 мм рт.ст., она составила 30% [4]. Еще меньше этот показатель в реальной клинической практике. Исследование ForLife при анализе 2491 больных с СД выявило, что лишь у 3% имеется уровень АД менее 130/80 мм рт.ст, целевые значения 140/90 достигаются еще у 14,9%, тогда как остальные пациенты находятся в пределах еще более высоких значений [5].

Несмотря на то, что СД характеризуется целым рядом микрососудистых осложнений, основной причиной смерти и инвалидизации больных являются осложнения

со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако профилактика сердечно-сосудистых катастроф у больных с СД может иметь свои особенности по сравнению с общей популяцией, что требует отдельного анализа данной подгруппы в ходе клинических исследований с целью формулировки наиболее рациональных подходов к терапии. Артериальная гипертензия при СД является одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистой смертности. Важно, что повышение АД выступает как негативный прогностический фактор и в отношении микроангиопатии. В частности, повышение систолического АД более 149 мм рт.ст. в исследовании IDNT сопровождалось более чем двукратным нарастанием уровня креатинина [6].

Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете

Артериальная гипертензия при СД характеризуется целым рядом патогенетических и клинических особенностей, которые определяют требования к проводимой терапии. К их числу следует отнести, прежде всего, выраженную нейрогуморальную активацию, в частности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), участвующую в микро- и макрососудистых осложнениях СД. Для СД характерна и более высокая активность симпатической нервной системы (СНС), сочетающаяся нередко с проявлениями автономной нефропатии.

Согласно последним данным, среди лиц с впервые выявленным СД типа 2 автономная дисфункция встречается почти у половины [7]. Это может приводить к плохой переносимости целого ряда антигипертензивных препаратов, особенно тех, которые часто вызывают ортостатическую гипотонию.

Суточный профиль артериального давления у лиц с СД также имеет свои особенности, характеризующиеся отсутствием снижения АД в ночные часы при одновременной повышенной вариабельности АД. Суточное мониторирование АД продемонстрировало, что при наличии СД снижение АД ночью на 50% меньше в сравнении с лицами с АГ без СД [8]. Такие особенности также отчасти обусловлены автономной нейропатией и наличием нефропатии. Это обстоятельство делает еще более актуальным использование у данной категории пациентов препаратов длительного действия, назначаемых один раз в сутки. Более того, ряд авторов связывает столь очевидную необходимость лечения АГ при СД на самых ранних стадиях именно с необходимостью уменьшения нагрузки артериальным давлением за счет снижения ночного АД [9]. Не исключается, что нарушения суточного ритма АД являются одним из механизмов формирования резистентной АГ при СД [9].

В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о повышенной чувствительности к поваренной соли у лиц с СД [10]. Высокая распространенность соль-чувствительности может во многом объяснять имеющуюся резистентность к проводимой терапии у таких пациентов и создает теоретические предпосылки к использованию диуретиков в комбинированной терапии.

Наконец, наличие сахарного диабета ставит задачу применения терапии, которая не оказывает негативно влияния на метаболические показатели, в первую очередь углеводного и липидного обмена, и не способствует прогрессированию инсулинорезистентности. Несмотря на то, что в литературе в течение как минимум трех десятилетий широко обсуждается вопрос о метаболических эффектах антигипертензивной терапии, высказываются предположения о преимуществах новых классов препаратов перед более старыми с позиций более оптимального влияния на обмен углеводов и липидов, реальная сравнительная оценка различных режимов терапии на течение сахарного диабета и собственно контроль гликемии проводились в очень ограниченном контингенте исследований. Список клинических исследований, в которых анализ антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом сопровождался систематической оценкой степени компенсации диабета (по уровню гликированного гемоглобина) и потребностью в сахароснижающих препаратах, сводится к трем – UKPDS, ABCD-NT и ABCD-HT [11–13]. При этом, несмотря на отсутствие значимых различий между группами лечения каптоприлом и ателололом, в исследовании UKPDS по конечным точкам, включая микроангиопатии, среди больных, получавших терапию бета-блокатором, через 4 года наблюдения был достоверно выше уровень гликированного гемоглобина (7,0 и 7,5%, $p < 0,05$), выросла масса тела, а также большая доля больных потребовала дополнительного назначения сахароснижающих препаратов (66% против 53%). Исследования ABCD как сре-

ди лиц с повышенным, так и с нормальным АД, не продемонстрировали различий между антагонистами кальция и ингибиторами АПФ в отношении компенсации СД [12]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что с точки зрения компенсации СД и контроля гликемии терапия бета-блокаторами уступает более новым классам АГ препаратов, несмотря на все доказанные позитивные эффекты бета-блокаторов в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. При этом не следует забывать о том, что доказано повышение риска развития сахарного диабета при лечении бета-блокаторами и тиазидовыми диуретиками (хлорталидон и гидрохлортазид) [14–15]. Все это привело к тому, что в рекомендациях 2007 года Европейского общества кардиологов появилась формулировка о негативном влиянии бета-блокаторов на уровень гликемии и потребность в сахароснижающих препаратах у больных СД [3].

Препараты, блокирующие активность PАС, напротив обладают эффектами, способствующими улучшению метаболических показателей. «Противодиабетическое» действие ингибиторов АПФ связывают с несколькими механизмами, среди которых наиболее важными считаются улучшение сигнальных путей действия инсулина, улучшение тканевого кровотока за счет активации выработки оксида азота, уменьшение оксидативного стресса, пермиссивный антиадренэргический эффект и стимуляция адипогенеза [16–18]. В целом, большинство позитивных метаболических эффектов связано с увеличением продукции брадикинина, что способствует увеличению транспортера глюкозы GLUT 4. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II не обладают способностью активировать брадикинин, но также способствуют уменьшению инсулинорезистентности.

Предпосылки к проведению исследования ADVANCE

1. Эпоха антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом до исследования ADVANCE – что было известно?

Первым этапом в оценке роли антигипертензивной терапии в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД явилось уточнение необходимости снижения АД и установления должного уровня его снижения. Подобная задача в большей или меньшей степени решалась в 10 крупных исследованиях, пять из которых были посвящены исключительно пациентам с сахарным диабетом (UKPDS [11], ABCD-NT [12], ABCD для больных с СД [13], IDNT [6] и RENAAL [19]), а пять других анализировали больных с СД как отдельную подгруппу среди всей популяции (SHEP [20], Syst-Eur2 [21], PROGRESS 8 [22], HOT [23] и HOPE [24]). Исследование UKPDS, как наиболее крупное, показало, что снижение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. сопровождается снижением риска микро- и макроангиопатий на 12–19%. Не вдаваясь в детали, суммарный анализ результатов этих исследований показал, что интенсивный контроль АД у больных СД сопровождается существенным снижением числа сердечно-сосудистых осложнений. Достигнутый уровень АД в представленных исследованиях существенно не различался, и они

не смогли сделать окончательный вывод о том уровне АД, который является оптимальным. Однако ни в одном из этих исследований не было показано увеличения риска при более низких цифрах АД.

Вторым этапом анализа исследований явилось сравнение различных режимов терапии у больных СД с позиций профилактики специфических конечных точек. К числу наиболее крупных таких исследований можно отнести UKPDS [11], CAPPP [25], STOP-2 [26] (сравнение ИАПФ и диуретиков/бета-блокаторов), INSIGHT [27], NORDIL [28], INVEST [29] (посвященные в большей степени антагонистам кальция), а также более новые исследования по применению антагонистов рецепторов к ангиотензину II (LIFE [30], IRMA [31], IDNT [6], VALUE [32]). Этот вопрос рассматривался также и при сравнении различных режимов терапии в исследованиях ALLHAT [33], ABCD-NT [22] ABCD-NT [13]. С учетом того, что в большинстве этих исследований был достигнут достаточно хороший контроль АД с минимальными или отсутствующими различиями в уровне АД между группами, реальные преимущества терапии тем или иным классом лекарственных препаратов были показаны в очень немногих из них. Так, при сравнении терапии, основанной на ингибиторах АПФ, только в исследовании CAPPP были получены преимущества в отношении общей смертности и основных сердечно-сосудистых осложнений. Исследование LIFE продемонстрировало убедительные преимущества лосартана перед атенололом в отношении жестких точек, включая общую и сердечно-сосудистую смертность. При этом сравнении антагонистов рецепторов к ангиотензину II с блокаторами кальциевых каналов не выявлено преимуществ с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В целом проведенные исследования позволяют предполагать наличие определенных преимуществ лечения больных сахарным диабетом препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему.

Следует иметь в виду, что во всех описываемых исследованиях использовалась комбинированная антигипертензивная терапия. Суммарная доля больных, находившихся на комбинированной терапии, колебалась от 30 до 90% и была еще выше в подгруппах больных с сахарным диабетом. Это обстоятельство делает интерпретацию результатов в пользу применения того или иного класса препаратов еще более проблематичной, тем более что субанализ больных на комбинированной терапии и эффекты ее состава по данным большинства исследований не публиковались.

Нефропротективные эффекты терапии могут оцениваться по различным параметрам, из которых чаще всего изучается изменение функции почек (креатинина сыворотки, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), частота развития почечной дисфункции и хронической почечной недостаточности (ХПН), изменение экскреции альбумина, а также появление новых случаев микроальбуминурии или ее переход в протеинурию). Замедление прогрессирования почечной дисфункции на фоне интенсивной антигипертензивной терапии было показано лишь в двух крупных исследованиях с применением антагонистов рецепторов к ангиотензину II – RENAAL (лосартан) [19] и IDNT (ирбесартан) [6]. Од-

нако в последнем исследовании не было выявлено преимуществ перед антагонистом кальция в отношении изменения показателей функции почек. Возможно, отсутствие столь значимых эффектов терапии на скорость прогрессирования почечной недостаточности объясняется относительно малым числом случаев ХПН в большинстве исследований.

Значительно более убедительные результаты о необходимости снижения АД до низких цифр были получены при оценке показателей микроальбуминурии. Практически все исследования, в которых ставилась подобная задача (IRMA [31], ABCD-NT [12], ABCD-NT [13], MICRO-HOPE [24], UKPDS [11] и др.), свидетельствуют о том, что чем ниже уровень АД, тем в большей степени достигается антипротеинурический эффект лечения.

Что касается сравнения эффектов различных классов препаратов, то подобная цель преследовалась в шести крупных исследованиях. Если UKPDS, INSIGHT ABCD-NT не продемонстрировали преимуществ терапии ингибиторами АПФ и антагонистами кальция перед бета-блокаторами, диуретиками и кальциевыми антагонистами соответственно, то в исследовании ABCD-NT было выявлено преимущество ингибиторов АПФ в сравнении с антагонистами кальция в виде уменьшения МАУ. Наконец, наиболее убедительные данные в отношении нефропротекции у больных с СД типа 2 были получены в исследовании IDNT (преимущество антагониста рецепторов к ангиотензину II перед антагонистом кальция), а также исследовании LIFE (преимущество антагониста рецепторов к ангиотензину II перед бета-блокатором). Эти данные послужили основой для определения преимущественных показаний к назначению препаратов, блокирующих эффекты РАС, при сочетании АГ с СД. Классическим исследованием по лечению нефропатии при СД типа 1 является работа Lewis с соавторами [34], выполненная еще в 1993 году. При назначении каптоприла в сравнении с плацебо больным с протеинурией более 500 мг в день было показано 50% снижение риска смерти, гемодиализа и трансплантации почки. При этом протективный эффект каптоприла был независим от уровня АД. В дальнейшем нефропротекция ингибиторов АПФ была доказана для больных с микроальбуминурией [35–36]. В целом применение ингибиторов АПФ позволяет уменьшить протеинурию у таких пациентов на 18% в год [37].

Как уже упоминалось, в большинстве случаев больным с сахарным диабетом, особенно с нефропатией, требуется проведение комбинированной терапии, эффекты которой с позиций нефропротекции изучены недостаточно. Получены данные об эффективности сочетанной терапии ингибитором АПФ и тиазидоподобным диуретиком индапамидом в качестве фиксированной низкодозовой комбинации в лечении микроальбуминурии у больных СД [38].

2. Нерешенные вопросы к 2000 году, которые легли в основу дизайна исследования ADVANCE

Таким образом, к 2000 году было показано, что снижение АД у пациентов с сахарным диабетом является чрезвычайно важной задачей, однако не было определено, имеет ли это преимущества при снижении САД *ниже*

145 мм рт. ст., а также одинаковы ли преимущества снижения АД у больных с артериальной гипертензией и без таковой? Что касается выбора лекарственной терапии, то имелось достаточно доказательств благоприятных эффектов ингибиторами АПФ, но не было определено может ли иметь преимущества терапия ИАПФ и индапамидом в сравнении с другой терапией, включающей препараты, влияющие на РАС. Все это и определило целесообразность выполнения исследования на момент его планирования (1999–2000 годы). Отметим, что исследование имеет и вторую важную задачу – оценить роль неинтенсивного контроля уровня глюкозы в профилактике осложнений СД, а также возможность аддитивного эффекта контроля АД и гликемии. Однако результаты, касающиеся контроля гликемии, на сегодняшний день еще не известны, поэтому данная публикация посвящена той части исследования, которая оценивала роль собственно контроля уровня АД.

Обоснование применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида в качестве основного исследуемого препарата в исследовании

Планирование исследования проходило в 1999 году, когда комбинированная терапия уже была рекомендована на начальном этапе лечения АГ у лиц высокого риска, в частности при СД. Выбор периндоприла и индапамида был основан на том, что оба препарата были достаточно хорошо изучены при СД и имелись данные об их преимуществах. Комбинация ИАПФ и диуретика представляет собой не только самую рациональную с позиций эффективности и переносимости лечения, но достаточно экономически выгодную комбинацию. Применение именно фиксированной лекарственной комбинации было продиктовано соображениями повышения приверженности к лечению и, соответственно, его эффективности, что признается большинством современных рекомендаций по лечению АГ. Более того, на тот момент уже были известны результаты исследований, в которых комбинация периндоприл/индапамид продемонстрировала более выраженный органопротективный эффект. Это, прежде всего, исследование REASON, которое доказало преимущества данной комбинации в отношении эффектов на жесткость сосудистой стенки и гипертрофию левого желудочка [40], а также упомянутое выше исследование PREMIER в отношении альбуминурии [39]. Таким образом, в качестве основного исследуемого препарата экспертами была выбрана фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом (название в России – Нолипрел и Нолипрел форте, Сервье).

ADVANCE: факториальное рандомизированное исследование снижения артериального давления и интенсивного контроля глюкозы крови у 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Общая характеристика исследования [40–41]

ADVANCE – многоцентровое многонациональное исследование

Критерии включения

- сахарный диабет 2 типа
- возраст 55 лет и старше

- добавочные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений
- возраст старше 65 лет
- наличие макрососудистых осложнений в анамнезе
- наличие микрососудистых осложнений в анамнезе
- наличие сахарного диабета 2 типа в анамнезе в течение 10 лет и более
- другие факторы риска
- пациенты с нормальным или повышенным АД

Рандомизация и лечение

После 6 недель вводного периода открытой терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида 2,0/0,625 проводилась рандомизация по двум направлениям.

1. Снижение АД

Двойное слепое исследование: комбинация периндоприла с индапамидом против плацебо
2,0/0,625 мг или плацебо в течение 3 мес
4,0/1,25 мг или плацебо в последующем

2. Снижение уровня глюкозы (исследование продолжается)

Открытое сравнительное исследование интенсивной терапии гликлазидом медленного высвобождения (Диабетомом МВ), целью которой являлось снижение уровня HbA1c менее 6,5% по сравнению со стандартной (обычной) терапией. При этом ставилась задача получить различия в уровне HbA1c между группами в 1%.

Сопутствующая терапия, разрешенная во время проведения исследования

Была возможна любая антигипертензивная терапия по усмотрению лечащего врача. Запрещены были только тиазидные диуретики. Из ингибиторов АПФ при необходимости мог назначаться периндоприл до 4 мг/сут, так, чтобы суммарная доза периндоприла не превышала 8 мг.

Конечные точки

1. Макрососудистые осложнения
 - Несмертельные инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную смерть
 2. Микрососудистые осложнения
 - Появление или усугубление существующей диабетической нефро- или ретинопатии
- Анализ событий включал:
- Макро- и микрососудистые осложнения совместно
 - Макро- и микрососудистые осложнения по отдельности

Результаты исследования

Набор пациентов в исследование был завершен за 20 месяцев, начиная с июня 2001 года в Сиднее и заканчивая мартом 2003 года в России, Эстонии и Литве. В Сиднее располагался международный координационный центр исследования. На рисунке 1 приведена схема проведения исследования. Таблица 1 иллюстрирует основные клинические характеристики больных в сравниваемых группах.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Таблица 1

	Вариант лечения	
	Группа активной терапии n=5569	Группа плацебо n=5571
Возраст (лет)	66	66
Систолическое АД (мм рт. ст.)	145	145
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	81	81
Уровень HbA1c (%)	7.5	7.5
Макрососудистые осложнения в анамнезе	32%	32%
Микрососудистые осложнения в	10%	10%

Как видно из представленных данных, пациенты не различались по возрасту, полу, уровню АД и сопутствующим факторам риска и наличию осложнений СД. В ходе исследования приверженность к терапии составила более 80% в обеих группах. Общее число осложнений составило около 2,5%, что было ниже ожидаемых 3%. В связи с этим длительность наблюдения за больными была увеличена до середины 2007 года, когда и был завершен ввод данных, касающихся антигипертензивной терапии, а наблюдение за группами с различным контролем гликемии продолжится еще до конца 2007 года.

Исследование включало несколько подисследований, которые касались эхокардиографии, оценки ретинопатии, качества жизни и стоимости терапии, а также генетики. В связи с этим в ближайшее время ожидается появление все новых и новых публикаций о результатах этого крупнейшего трайла среди больных с СД.

Результаты исследования (доложены 2 сентября 2007 года на Европейском конгрессе кардиологов, Вена, Австрия, опубликованы on-line в Lancet)

На рисунке 2 приведена динамика уровня АД на протяжении исследования в основной и контрольной группах. В группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида, получено достоверно более выраженное снижение уровня АД, прежде всего систолического. Это различие было выявлено уже в первые месяцы терапии и сохранялось в течение всего исследования, несмотря на возможность любой сопутствующей антигипертензивной терапии. Рисунок 3 иллюстрирует диапазоны снижения АД, которое было достигнуто в исследовании ADVANCE в сравнении с UKPDS. Видно, что эффекты снижения АД, наблюдаемые в данном исследовании, выявлены за счет различий в уровне АД в диапазоне высоких нормальных значений, что отражает решение именно тех задач, которые ставились перед исследованием (см. выше).

На рисунке 4 представлены результаты в отношении общей смертности пациентов. Общая смертность снизилась в основной группе по сравнению с контрольной на 14%, что является, безусловно, одним из наиболее наглядных и клинически значимых результатов исследования. Далее, на рисунки 5 представлена структуры летальности. Видно, что имелось достоверное снижение именно сердечно-сосудистой смертности (на 18%), при этом смертность от других причин также незначительно снизилась (на 8%, не достоверно).

Рис. 1 ADVANCE
Схема исследования



Рис. 2 Снижение АД

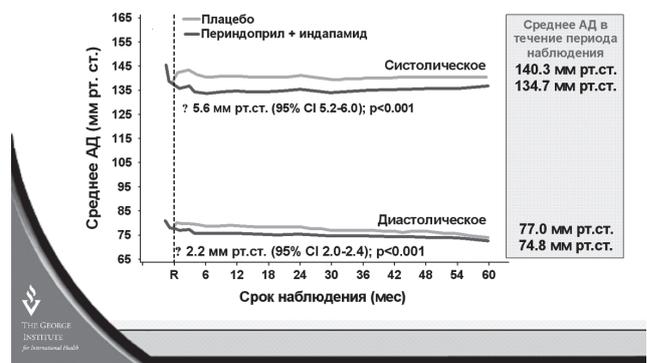
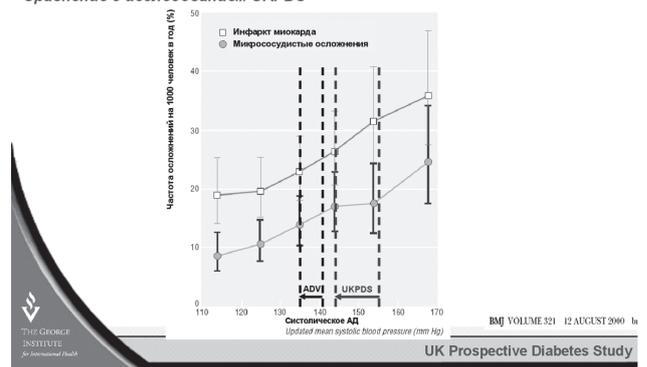


Рис. 3 Влияние снижения АД в исследовании ADVANCE на частоту сосудистых осложнений
Сравнение с исследованием UKPDS



На рисунке 6 приведена кривая развития всех оцениваемых в исследовании макро- и микрососудистых осложнений. Отмечено достоверное снижение этой комбинированной конечной точки на 9%. В группе периндоприла/индапамида среди 5569 пациентов отмечено 861 осложнение (480 макрососудистых и 439 микрососудистых), в группе плацебо из 5571 больных – 938 (520 и 477, соответственно). При этом было показано, что снижение риска осложнений в равной степени справедливо для лиц моложе и старше 65 лет, для больных обо-

ADVANCE

Рис. 4. Все случаи смерти

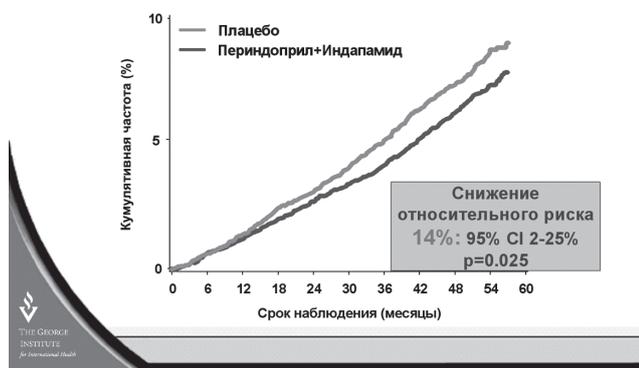


Рис. 5. Смертность

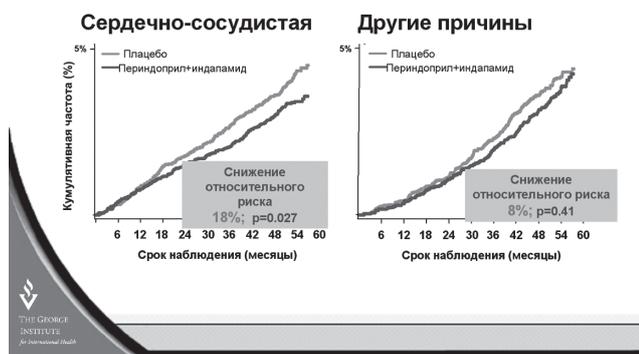
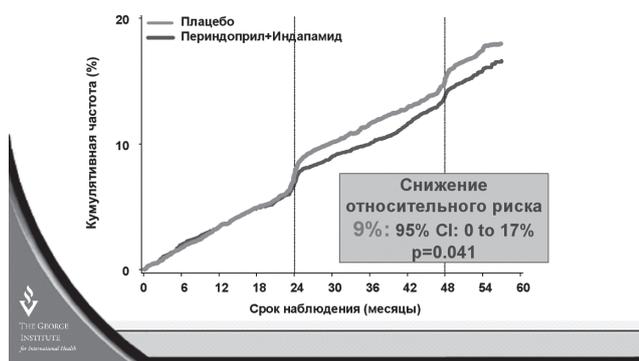


Рис. 6. Все оцениваемые в исследовании макро- и микрососудистые осложнения



его пола, для лиц с АГ и без АГ, а также при наличии компенсации СД и без таковой (см. рис. 7). Эффект терапии не зависел также от сопутствующей терапии статинами, ингибиторами АПФ, другими антигипертензивными средствами, антиагрегантами. Снижение риска коронарных осложнений составило 14% (p=0,02).

Рисунок 8 иллюстрирует динамику почечной функции на протяжении исследования. Суммарное число почечных осложнений уменьшилось в основной группе

на 21%, что касалось как появления или усугубления нефропатии, так и микроальбуминурии.

В таблице 2 приведены результаты расчета абсолютной выгоды от снижения АД при использовании комбинации периндоприла и индапамида, полученной за 5 лет наблюдения. Количество больных, которых необходимо пролечить, для того чтобы предотвратить осложнение со стороны почек, оказалось минимальным (20 пациентов), закономерно для смертельного исхода оно было больше и составило 79 больных. Однако, согласно мировым стандартам, все приведенные показатели можно считать лечением, которое экономически оправдано.

Таблица 2

АБСОЛЮТНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛА С ИНДАПАМИДОМ

Заключение

Таким образом, активная антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом, основанная на применении фиксированной лекарственной комбинации периндоприла и индапамида и нацеленная на достижение целевых значений АД, привела к следующим значимым эффектам:

Рис. 7. Влияние пола, возраста, уровня АД и HbA1c

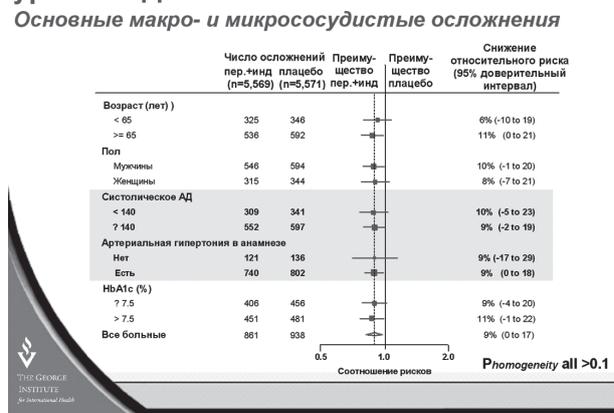
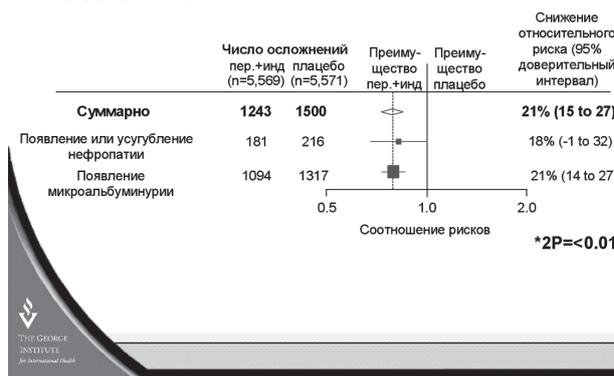


Рис. 8 Почечные осложнения



- 14% снижению общей смертности
- 18% снижению сердечно-сосудистой смертности
- 9% снижению основных сосудистых осложнений
- 14% общему снижению сердечно-сосудистых событий
- 21% снижению почечных осложнений

Полученные преимущества были идентичными во всех подгруппах. Переносимость терапии была хорошей. Частота побочных эффектов и приверженность к лечению были сопоставимы в основной группе и в группе плацебо.

Таким образом, первые результаты исследования уже позволили дать ответ на те вопросы, которые ставились перед его началом. Действительно, снижение АД у больных сахарным диабетом позволяет получить дополнительные преимущества при снижении САД ниже 145 мм рт. ст., одинаково эффективно у больных с АГ и без АГ, а лечение, основанное на комбинации периндоприла с индапамидом, способно обеспечить дополнительные преимущества, независимо от применения другой терапии, включая ингибиторы АПФ.

Исследование еще раз подчеркивает необходимость и возможность активной тактики у больных сахарным диабетом в плане контроля уровня АД, важность использования комбинированной терапии на ранних этапах лечения, достижения целевых значений АД, определяемых именно для этой категории лиц. Хочется верить, что результаты исследования ADVANCE помогут реально изменить клиническую практику и будут достаточным аргументом для повышения активности врачей в плане коррекции АД у больных сахарным диабетом.

Литература

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension*. 2003; 21:1011–1053.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 2003.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1462–1536.
4. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895–906.
5. Mancia G, Ambrosioni E, Rosei EA, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M; ForLife study group. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens*. 2005;23(8):1575–1581.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.
7. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007; 23;115(3):387–397.
8. Frattola A, Parati G, Castiglioni P, Paleari F, Ulian L, Rovaris G, Mauri G, Di Rienzo M, Mancia G. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2000;622–628.
9. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl*. 2007 Jun;25 Suppl 1:S7–12.
10. Yudkin JS. Mechanisms of vascular disease in hypertension with special reference to diabetes. *Semin Vasc Med*. 2002;2(2):139–148.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317:703–713.
12. Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetes patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Intern* 2002; 61:1086–1097.
13. Estacio RO, Effers BW, Gifford N et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:B54–B64.
14. Opeil L, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertension* 2004; 22:1453–1458.
15. Messerli F, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1845–1847.
16. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwert B et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882–1885.
17. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2004; :2253–2261.
18. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of ALPINE study. *J. Hypertens* 2003; 21:1563–1547.
19. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
20. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998; 158:741–751.
21. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001 ; 19:511–519.
22. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial period of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358: 1033–1041.
23. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12:218–225.
24. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:235–259.
25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999; 353:611–616.
26. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751–1756.
27. Brown M., Palmer C., Castaigne L. et al. Morbidity and Mortality in Patients Randomized to Double-Blind Treatment with Long-Acting Calcium Channel Blockers or Diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a

Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000, 356, 366–372.

28. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension (NORDIL). Study. *Lancet* 2000; 356:359–365.

29. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for the patients with CAD. The INVEST study. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.

30. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359:1004–1010.

31. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J med* 2001; 345:870–878. (IRMA)

32. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363:2022–2031.

33. Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288; 2981–79.

34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329:1456–1462.

35. Viberti GC, Mogenson CE, Groop LC et al. Effects of captopril on progression of clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271:275–279.

36. Laffel LMB, McGill B, Gans DG et al. The beneficial effect of ACE with captopril on diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J ed* 1995; 99:497–504.

37. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of ACE inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:286–289.

38. Mogensen CE, Viberti G, Halmi S et al. Preterax in albuminuria progression (PREMIER) study group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Hypertension* 2003 ; 41 :1063–1071.

39. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzemberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens.* 2004;17(8):660–667.

40. Chalmes PA, Chapmen N, MacMahon S. Blood pressure lowering in diabetes: a brief review of the current evidence and description of a new trial. *Clin exp Physiol* 2001; 28:1108–1111.

41. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 DM. *Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-release Controlled Evaluation. ADVANCE collaborative group.* *J Hypertension Suppl* 2001: 18:S21–S28.