

ИССЛЕДОВАНИЕ ADVANCE: РЕЗУЛЬТАТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ОБЪЯСНЕНИЙ

Ан. А. Александров

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Очередной, последний по счету Европейский конгресс кардиологов состоялся в Вене в сентябре 2007 г. Одно из центральных событий конгресса было связано с первым публичным представлением результатов исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation), посвященного предотвращению сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Решение этой проблемы – одна из важнейших задач современной медицины. Эпидемия сахарного диабета, захлестывающая сегодняшний мир, ведет к ранней инвалидизации и смертности сотен миллионов человек. Как правило, трагические исходы обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями СД 2, в первую очередь – ишемической болезнью сердца (ИБС).

Совсем недавно эксперты с полным основанием утверждали, что, несмотря на проводимое лечение, смертность от ИБС у больных СД мужского пола уменьшается относительно незначительно по сравнению с теми успехами, которые достигнуты у больных без нарушений углеводного обмена. В то же время у женщин, страдающих СД, несмотря на проводимое лечение, смертность от ИБС продолжает расти (рис. 1).

Основной вывод ADVANCE 2007 г. – смертность (и в первую очередь – сердечно-сосудистая) у больных СД 2 может быть снижена при проведении медикаментозного лечения современными препаратами, уже имеющимися на фармакологическом рынке большинства раз-

витых стран мира, в том числе и в России. Почему же у этих исследователей получилось то, чего не могли добиться другие? Существует ли приемлемое объяснение полученных результатов?

Для ответа необходим анализ деталей проведенного исследования.

Детали исследования ADVANCE

Идеология исследования связана с общепринятыми представлениями о возможности снижения макро- и микрососудистых осложнений СД 2 путем контроля факторов риска их развития.

В качестве основного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД рассматривается повышенное АД (АД). Превентивная роль гипотензивных средств в профилактике сердечно-сосудистых осложнений СД подтверждена многими исследованиями [1-3]. При этом у больных СД снижения сердечно-сосудистых осложнений можно ожидать даже при уменьшении уровня систолического АД до < 125-130 мм рт. ст., а диастолического АД до < 75-80 мм рт. ст., т.е. практически при модификации уровня АД, находящегося в зоне «нормальных» значений [3-7]. Особую роль в этом эффекте, по мнению большинства исследователей, играют ингибиторы АПФ [8-11].

Учитывая, что у основной массы больных СД эффективный контроль АД достигается чаще всего с помощью комбинированной терапии [12], профилактический сердечно-сосудистый эффект именно подобной терапии особенно актуален и интересен. При выборе ингибиторов АПФ в качестве основного гипотензивного средства их чаще всего комбинируют с мочегонными препаратами (в первую очередь, индапамидом, не обладающим побочным метаболическим воздействием) [13, 14]. В исследовании ADVANCE в качестве комбинации гипотензивных препаратов был использован периндоприл с индапамидом в фиксированной форме нолипрела (2 мг периндоприла и 0.625 мг индапамида) и нолипрела форте (4 мг периндоприла и 1.25 мг индапамида).

В ранее проведенных исследованиях комбинация периндоприла и индапамида уже продемонстрировала свои превентивные сердечно-сосудистые эффекты [15-18]. Однако проведенные исследования оставили нерешенными важные вопросы по применению антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2:

- Имеются ли дополнительные преимущества по

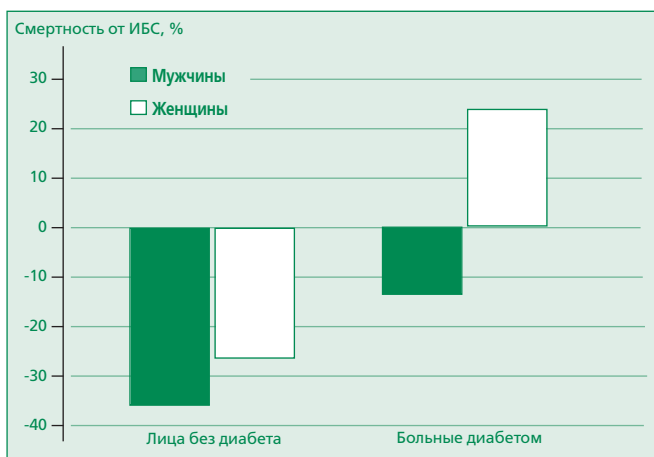


Рисунок 1. Динамика смертности от ИБС у мужчин и женщин в США за последние 10 лет (адаптировано из: Gu K, Cowie CC, Harris MI. JAMA. 1999;281(14):1291-7)

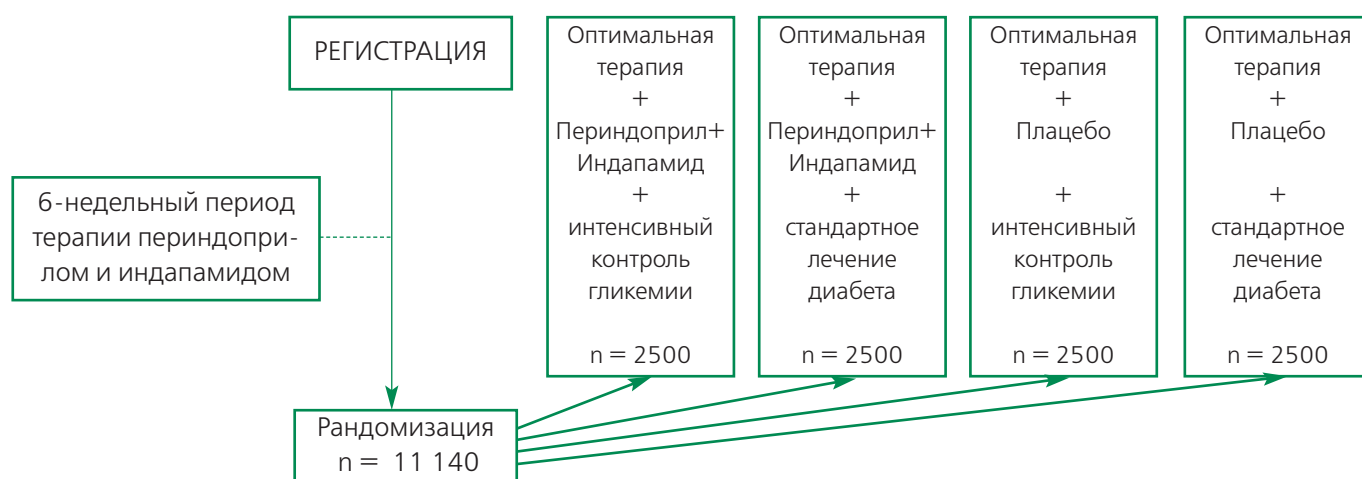


Рисунок 2. Дизайн исследования ADVANCE.

Пациентам, рандомизированным в группу периндоприл+индапамид, в дополнение к обычной гипотензивной терапии назначался нолипрел (в первые 3 мес по 1 табл./сут, а затем – по 2 табл. ежедневно утром)

предотвращению сердечно-сосудистых осложнений при снижении САД ниже 145 мм рт. ст.?

- Равнозначен ли эффект снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в группах пациентов с АГ и без таковой?
- Усиливается ли эффект предотвращения сердечно-сосудистых осложнений при подключении к стандартной терапии ингибиторов АПФ?

Эти проблемы и легли в основу одной из основных идей исследования ADVANCE – получение дополнительной пользы от более интенсивных усилий по снижению АД у пациентов СД 2, как страдающих, так и не имеющих АГ.

Вторая основополагающая идея ADVANCE связана с традиционным мнением об усилении профилактического сердечно-сосудистого эффекта при тщательной коррекции углеводного обмена с помощью сахароснижающих препаратов.

В отношении микрососудистых осложнений сахарного диабета – это достоверно установленный и общепризнанный факт. В то же время, несмотря на наличие обширной экспериментально-эпидемиологической доказательной базы о взаимосвязи уровня глюкозы крови с сердечно-сосудистыми осложнениями [19,20], статистически безупречно подтвердить профилактический эффект сахароснижающих средств в отношении макрососудистых осложнений, в том числе и ИБС, пока не удастся [20-21]. Однако есть основания полагать, что определенные сахароснижающие препараты обладают особо выраженными профилактическими свойствами в отношении ишемизированного миокарда. Одним из подобных препаратов является гликлазид модифицированного высвобождения – диабетон МВ. Именно этот препарат и был использован для интенсификации контроля углеводного обмена в исследовании

ADVANCE.

Основной целью этого исследования было изучение влияния активной антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией ингибитора АПФ (периндоприла) и диуретика (индапамида) и интенсивного контроля гликемии до достижения состояния компенсации углеводного обмена с применением диабетона МВ на риск макро- и микрососудистых осложнений у больных СД 2, относящихся к группе высокого риска и страдающих и не страдающих АГ.

Исследование ADVANCE, проводимое в 20 странах на базе 215 центров, включает 11 140 больных СД 2. Набор пациентов начался в 2001 г. и был завершен в марте 2003 г., средний период наблюдения за пациентами составил 4,3 года.

Рандомизации в исследовании предшествовал 6-недельный период, во время которого всем пациентам в дополнение к гипотензивной терапии назначался приём нолипрела с целью оценить переносимость данной комбинации препаратов и приверженность пациентов лечению.

Больные СД 2 были рандомизированы в группы стандартного (HbA1c = 7.5-8%) и интенсивного контроля гликемии (HbA1c < 6.5%) (в группе интенсивного контроля дополнительно применялся диабетон МВ в дозе 30-120 мг/сут). Далее группы были подразделены на стандартный контроль АД с применением плацебо и интенсивный контроль АД (< 130/80 мм рт. ст.) с применением нолипрела форте (рис. 2).

В группе активной сахароснижающей терапии был установлен целевой уровень HbA1c менее 6,5%. При рандомизации пациентам этой группы назначали диабетон МВ. В дальнейшем с целью достижения целевого уровня HbA1c предусматривалось последовательное добавление к терапии или увеличение дозы мет-

формина, тиазолидиндионов, ингибиторов альфа-глюкозидаз, глинидов и, при необходимости, инсулина.

Результаты исследования, доложенные в Вене в сентябре 2007 г. и доступные в настоящее время для анализа, связаны с применением нолипрела [22]. Данные по применению диabetона МВ будут опубликованы позже.

Большинство больных СД 2 имело высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [22].

Вопрос: Что конкретно скрывается за определением «высокий риск»?

В группах активного лечения и плацебо было примерно по 42% больных с выраженными макро- и микрососудистыми осложнениями. Это значит, что у них в анамнезе было, по крайней мере, одно из следующих осложнений – инсульт, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу транзиторной ишемической атаки, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация, периферическая реваскуляризация или ампутация, обусловленная сосудистым поражением ног, пролиферативная диабетическая ретинопатия, проведение ретикулярной фотокоагуляции в анамнезе, отек макулы или слепота одного глаза.

Наличие подобных осложнений с высокой вероятностью позволяет предположить, что у них имело место выраженное поражение коронарных артерий, либо очень высокий риск значительного снижения коронарного резерва сердца, т.е. клинически явная или скрыто протекающая ИБС. Общее же количество больных с ИБС было, по-видимому, еще больше, так как 59% больных находилось в возрасте старше 65 лет, и средняя продолжительность СД до начала исследования составляла у них 8,9 лет. Как известно, именно в этих группах больных наличие скрыто протекающей ИБС особенно велико.

В результате создается впечатление, что пациенты с выраженными поражениями коронарного русла и сопутствующей хронической ишемией миокарда на момент включения в исследование могли составлять не менее половины из всех включенных больных. Это не могло не оказать влияния на результаты проводимой терапии.

Вопрос: Какова была доза периндоприла у больных в активной группе?

В соответствии с протоколом исследования, до рандомизации больных все другие ингибиторы АПФ должны были быть заменены на периндоприл в дозе, не превышающей 4 мг/сут. Таких больных в группах активного лечения и плацебо было по 35%. При окончании исследования другие (не периндоприл) ингибиторы АПФ продолжали получать по 5% больных этих групп, т.е. 30% были успешно переведены на периндоприл. Для группы активного лечения это означает,

что именно такой процент больных имел наибольшие шансы получить при окончании исследования максимальную дозу периндоприла в 8 мг/сут. Других сведений о реальных дозах периндоприла, полученных больными активных групп, пока не опубликовано.

Таким образом, в группе активного лечения, по-видимому, достаточно большой процент больных получил максимальную дозу периндоприла, что не могло не оказать влияния на результаты длительной терапии.

Вопрос: Каковы же результаты многолетней терапии?

Самый главный, практически самый значимый результат ADVANCE – достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 18% ($p = 0,027$) в группе активного лечения по сравнению с группой контроля. Отмеченное снижение общей смертности на 14% ($p = 0,025$) в группе активного лечения по сравнению с группой контроля, по-видимому, вторично, так как было, в основном, обусловлено снижением сердечно-сосудистой смертности, в то время как уровень несердечно-сосудистой смертности в этих группах был практически одинаков (3,5% против 3,8%; $p = 0,41$).

Второй очевидный результат – уменьшение новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения на 21% ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Подобное свойство ингибиторов АПФ, и в частности периндоприла, у больных СД давно известно. С другой стороны, никаких других достоверных эффектов активной терапии в отношении почечных осложнений выявить не удалось.

Вопрос: За счет каких причин уменьшилась сердечно-сосудистая смертность?

Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти, вероятно, в первую очередь, обусловлено снижением общих коронарных осложнений на 14% ($p = 0,02$) в группе активного лечения по сравнению с группой контроля.

Количества других сердечно-сосудистых осложнений, таких как цереброваскулярные осложнения и недостаточность кровообращения, в группах активного лечения и плацебо не различались.

Вопрос: Какие из коронарных осложнений внесли наиболее существенный вклад в снижение сердечно-сосудистой смертности?

Однозначно ответить на этот вопрос на основании опубликованных данных трудно. При разделении группы общих коронарных осложнений на группу больших коронарных осложнений (коронарная смерть, внезапная смерть и несмертельный инфаркт миокарда) и группу «других коронарных осложнений» (нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация и безболевого инфаркта миокарда) различия между группами больных с активным лечением и плацебо исчезают. С одной стороны, это свидетельствует о том, что разделение на указанные подгруппы не позволяет выявить коронар-

ную причину снижения сердечно-сосудистой смертности под влиянием нолипрела. С другой – о том, что в группе больших коронарных осложнений логически ожидаемое положительное воздействие нолипрела на коронарную, в том числе внезапную смертность, невелируется показателем нефатального инфаркта миокарда, частота развития которого, по-видимому, не меняется под влиянием нолипрела, добавленного к основной антигипертензивной терапии.

Вопрос: Есть ли доказательства, что дополнительная терапия нолипрелом достоверно уменьшает количество макрососудистых и микрососудистых осложнений СД?

Активная терапия нолипрелом не влияет ни на частоту макрососудистых, ни на частоту микрососудистых осложнений СД 2, проанализированных отдельно друг от друга. Однако при оценке влияния активной терапии на объединенные макро- и микрососудистых осложнения выявляется их достоверное ($p = 0,041$) снижение на 9% по сравнению с группой плацебо. Представляется, что объяснить это довольно просто. В группу макрососудистых осложнений одновременно входит показатель сердечно-сосудистой смертности, на который активная терапия влияет, и несмертельный инсульт, на который такая терапия не влияет. Естественно, что при подобной группировке выявить достоверное воздействие активной терапии на макрососудистые осложнения трудно.

В микрососудистые осложнения входит большое количество показателей, относящихся как к нефропатии, так и к ретинопатии. Среди них единственным показателем, на который выраженно воздействует активная терапия, является микроальбуминурия. Таким образом, комбинация достоверно меняющихся и не реагирующих на терапию показателей вновь в сумме дает статистически недостоверный эффект. Вполне понятно, что при объединении макро- и микрососудистых осложнений в одну группу, содержащую как достоверно меняющиеся, так и не реагирующие показатели, вполне реально получить достоверное уменьшение суммарного показателя осложнений. Другое дело, что подобное объединение мало что дает в понимании сути происходящего в сердечно-сосудистой системе больного СД 2 и не облегчает выработки практических рекомендаций.

Вопрос: Каковы же причины снижения сердечно-сосудистой смертности при дополнительной терапии нолипрелом?

Возможный ответ: снижение систолического и диастолического АД в группе активной терапии нолипрелом (рис.3).

Положительное влияние снижения АД на сердечно-сосудистый прогноз больных сахарным диабетом 2-го типа не вызывает сомнения. В исследовании HOPE по-

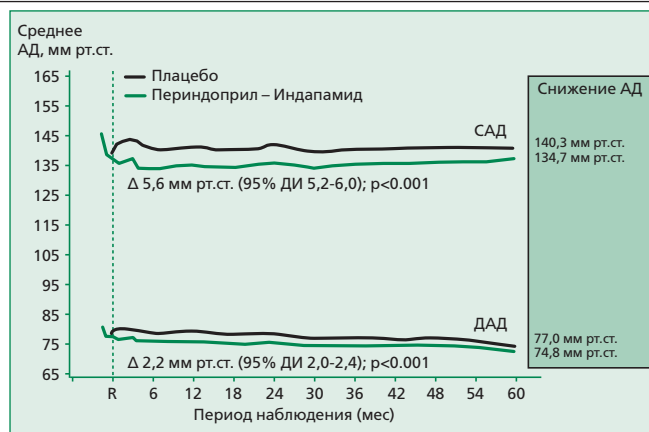


Рисунок 3. Влияние терапии нолипрелом на уровень АД

казано, что при длительном применении ингибитора АПФ рамиприла, ведущем к снижению САД лишь на 3 мм рт. ст., отмечается снижение риска инсульта на 1/3, а риска острого коронарного синдрома – на 1/5 среди пациентов с СД, большинство которых страдало ИБС. Однако в исследовании ADVANCE не было отмечено достоверного уменьшения количества кардиальных, церебральных и периферических сосудистых синдромов как таковых. Кроме того, дополнительная терапия нолипрелом не привела к снижению общего количества госпитализаций, т.е. не предотвращала утяжеление основных заболеваний, ведущих к смерти больных. Исходя из этого правомерно предположить, что вероятность ведущей роли снижения АД в уменьшении сердечно-сосудистой смертности этих больных достаточно мала.

Заключение авторов ADVANCE о том, что дополнительная терапия нолипрелом по усилению контроля основных факторов риска развития и прогрессирования ИБС приведет к снижению сердечно-сосудистых осложнений СД, безусловно, формально подтверждено. Парадокс заключается в том, что сердечно-сосудистая смертность достоверно снизилась на фоне отсутствия существенного снижения основных кардиальных осложнений. Ожидаемый результат возник, несмотря на формальное отсутствие причин для его появления.

Вопрос: Можно ли предложить рациональное объяснение данного «парадокса»?

Существует ли взаимосвязь между внезапной кардиальной смертностью больных СД с выраженным поражением коронарных сосудов и приемом высоких доз ингибитора АПФ и индапамида при наличии или отсутствии у них АГ?

С позиций сегодняшних знаний, на эти вопросы может быть дан положительный ответ. Хорошо известно, что у больных СД внезапная коронарная смерть возникает чаще, чем у больных без диабета. У мужчин с СД внезапная смерть возникает в 1,5 раза чаще, а у женщин - в 3 раза чаще. Стоит отметить, что в ADVANCE доля

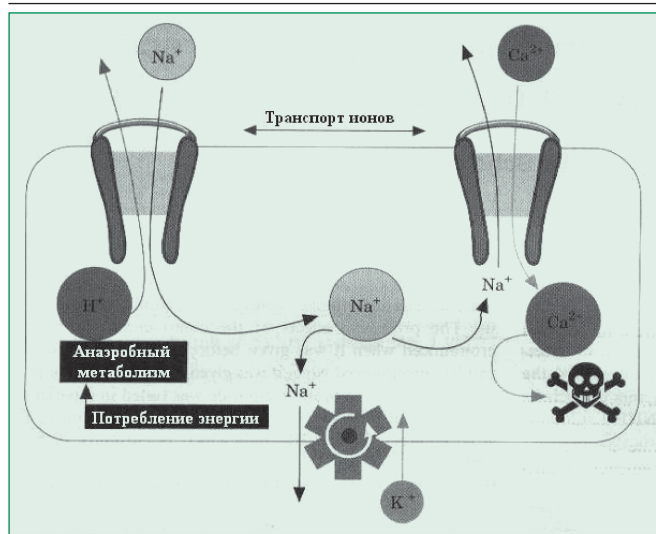


Рисунок 4. Схема нарушения Na-Ca обмена при ишемии/реперфузии миокарда

женщин была достаточно велика (43%).

Подверженность больных СД 2 внезапной коронарной смерти связывают с развитием у них нарушений натрий-кальциевого обмена миокарда под влиянием длительной гипергликемии. Механизмы этих нарушений очень похожи на механизмы развития «хронического оглушения/гибернации» у больных с ИБС под влиянием персистирующей ишемии (рис. 4).

Сочетание СД и ИБС является мощнейшим фактором развития в миокарде состояния «хронического оглушения/гибернации». Основная причина гибели больных с подобным состоянием миокарда – внезапная смерть. Предотвратить ее можно либо с помощью реваскуляризации, либо используя препараты, воздействующие на механизмы миокардиального натрий-кальциевого обмена. Ингибиторы АПФ, обладающие высокой тканевой активностью (типа периндоприла), существенно уменьшают концентрацию ангиотензина II в миокарде и таким образом блокируют развитие натрий-кальциевых нарушений (рис. 5) и состояние «хронического оглушения/гибернации».

Возможно, что сочетание их с индапамидом, так же

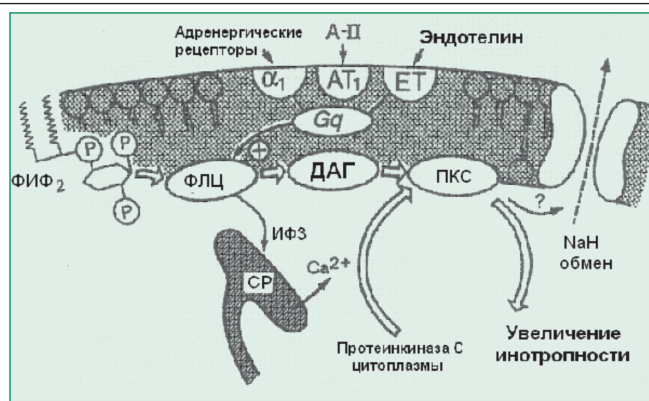


Рисунок 5. Внутриклеточный фосфоинозитольный путь регуляции электролитного обмена

А II – ангиотензин II, Gq – g-белок, SR – саркоплазматический ретикулум, DAG – 1,2-диацилглицерин, ФИФ₂ – фосфоинозитолдифосфат, ФЛЦ – фосфолипаза С, ИФЗ – инозитол 1,4,5 – трифосфат, ПКС - протеинкиназа С, P – фосфат.

активно влияющим на обмен натрия и кальция, обладает в этом плане особенно сильным воздействием. Таким образом, механизм, позволяющий периндоприлу в сочетании с индапамидом уменьшать риск внезапной коронарной смерти у больных СД с тяжелым течением ИБС, реально существует, и эта гипотеза может объяснить результаты ADVANCE.

Основной вывод: прием нолипрела пожилыми больными СД 2 с наличием выраженных поражений коронарных артерий может увеличить выживаемость и продолжительность жизни независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии.

Результаты ADVANCE являются ярким примером возможного вмешательства незапланированных факторов в формирование результатов исследования. Пытаясь идти вперед, мы должны быть готовыми к поискам новых путей, выходящих за жесткие схемы предыдущих знаний.

Литература

- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
- UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Hansson L., Zanchetti J.A., Carruthers S.G., et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl. 1):S4-S42.
- Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
- Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
- Buse JB., Ginsberg HN., Bakris GL. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115(1):114-26.
- Barkis G.L., Weir M.R., DeQuattro V., McMahon F.G. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54(4):1283-9.
- Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic / beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-6.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- Fressinaud P, Berrut G., Gallois H. Antihypertensive action, clinical and biological acceptability of perindopril: main results in 23,460 patients with mild to moderate hypertension treated for 6 months in general practice [in French]. *Ann Cardiol Angeiol.* 1993;42(1):51-9.
- Gosse P, Sheridan DJ., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18:1465-75.
- Marre M, Garcia Puig J, Kokot F, et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria--the NESTOR study (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microAlbuminuria)--rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens Suppl.* 2003;21(1):S19-24.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F. et al., on behalf of the REASON Project Coordinators and investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:92-9.
- Dahl f B., Gosse P, Gueret P. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005;23:2063-70.
- Mourad J.J., Hanon O., Deverre J.R. et al. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy: a pilot PET study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4:94-5.
- Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al.; Asia Pacific Cohort Studied Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004;27:2836-42.
- Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Stettler C., Allemann S., Juni P. et al. Glycaemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006;152:27-38.
- Patel A., ADVANCE Collaborative Group. Effects of 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;370:829-840.