

## РЕЗУЛЬТАТЫ И КОММЕНТАРИИ К ИССЛЕДОВАНИЮ ADVANCE

**Влияние сочетанного применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на частоту клинических исходов, связанных с макро- и микрососудистыми осложнениями сахарного диабета 2-го типа (исследование ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)**

Источник: 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. *Lancet* 2007;370:829—840

### Предпосылки к проведению исследования

Предполагается, что к 2030 г. число больных сахарным диабетом (СД) достигнет 350 млн, поэтому профилактика осложнений сосудистых заболеваний, обусловленных СД 2-го типа – одна из главных задач здравоохранения. Большинство больных СД 2-го типа либо умирают от осложнений сосудистых заболеваний, либо становятся инвалидами вследствие таких осложнений. По-видимому, применение препаратов, относящихся к любому из основных классов антигипертензивных средств, при лечении артериальной гипертензии (АГ) у больных СД приводит к снижению риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, получены данные о том, что применение более интенсивных режимов антигипертензивной терапии для достижения более низких желаемых уровней артериального давления (АД) приводит к более эффективной профилактике макрососудистых осложнений. Установлено также, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II приводит к снижению риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии. Имеются и некоторые данные, свидетельствующие о том, что применение более интенсивных режимов антигипертензивной терапии приводит к предупреждению осложнений СД со стороны глаз. Таким образом, можно предположить, что усиление антигипертензивной терапии и достижение более низких уровней АД приведут к эффективному снижению риска развития макро- и микрососудистых осложнений СД.

Однако существующие подходы основываются на произвольном выборе как уровня АД, с которого должна начинаться лекарственная терапия, так и целевого уровня АД, к которому следует стремиться при подборе доз препаратов. При такой тактике не учитываются больные СД, у которых формально отсутствует АГ, но уровень АД остается фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Более того, такая тактика обычно требует существенных затрат, возникает необходимость в по-

вторных посещениях врача и тщательном наблюдении как за уровнем АД, так и развитием побочных эффектов. Необходимы также соблюдение сложного режима лекарственной терапии и тщательное наблюдение как за уровнем АД, так и развитием побочных эффектов. Возможно, поэтому лишь у немногих больных, применяющих антигипертензивные препараты, достигается целевой уровень АД.

Альтернативным подходом к антигипертензивной терапии у больных СД может быть применение комбинированных антигипертензивных препаратов в фиксированных дозах, которые назначаются независимо от исходного уровня АД или применения других антигипертензивных препаратов. Такой подход можно считать комплексным и менее затратным по сравнению с тактикой, основанной на достижении целевых уровней АД. Хотя он не обязательно сопровождается максимально выраженным гипотензивным эффектом, использование такого подхода может обеспечить более низкий уровень АД у больных СД при минимальной потребности в подборе доз препаратов и, возможно, меньшей частоте развития побочных эффектов.

### Цель исследования

Оценить влияние тактики антигипертензивной терапии, основанной на использовании комбинированного препарата, который содержит фиксированные дозы ингибитора АПФ периндоприла и диуретика индапамида, на частоту развития сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа при достаточно широком диапазоне уровня АД.

### Структура исследования

Проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, проведенное по факторному протоколу 2/2. Для части исследования, в которой проводилась оценка эффективности антигипертензивной терапии, средняя продолжительность наблюдения составила 4,3 года. Часть исследования по оценке эффективно-

сти интенсивного режима гипогликемической терапии пока продолжается. В нем с применением открытого протокола, но с использованием слепого метода при оценке клинических исходов сравнивается эффективность гликлазида MR (с регулируемым высвобождением лекарственного вещества) и стандартного лечения СД по достижению уровня гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) 6,5% и ниже.

## Пациенты

В исследование были включены 11 140 больных СД 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, у которых СД был диагностирован в возрасте 30 лет и старше. Кроме того, для включения в исследование требовалось наличие хотя бы одного из следующих факторов: указание в анамнезе на перенесенные инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализацию по поводу преходящего нарушения мозгового кровообращения, нестабильной стенокардии, выполнение реваскуляризации в системе коронарных или периферических артерий, а также ампутацию конечности (из-за сосудистого заболевания) или наличие хотя бы одного из других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к которым относили наличие в анамнезе тяжелого микрососудистого заболевания (микроальбуминурии [МАУ], диагностируемой при соотношении альбумина и креатинина в моче более 300 мкг/мг; пролиферативной диабетической ретинопатии; выполнение фотокоагуляции сетчатки; отек желтого пятна или слепоту одного глаза, предположительно обусловленную СД; курения; концентрацию общего холестерина (ХС) в крови более 6,0 ммоль/л; концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л; МАУ (соотношение альбумина и креатинина в моче от 30 до 300 мкг/мг); установление диагноза СД 2-го типа за 10 лет до включения в исследование и ранее; возраст 65 лет и старше в момент включения в исследование. В исследование могли включаться больные при наличии показаний к применению ингибиторов АПФ, кроме случаев, когда имелись показания к приему определенного ингибитора АПФ, но не периндоприла, в максимальной дозе 4 мг/сут. Определенный уровень АД не был критерием включения в исследование.

Критериями исключения служили определенные показания или противопоказания к приему исследуемых препаратов или достижению желаемого уровня  $HbA_{1c}$  (6,5% и менее); наличие определенных показаний к длительному применению инсулина в момент включения в исследование; продолжающееся участие в других клинических испытаниях.

## Вмешательство

Во время 6-недельного вводного периода все участники получали лечение комбинированным препаратом,

содержащим фиксированные дозы периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг). Другая возможная терапия оставлялась на усмотрение лечащего врача. Однако в случае, когда в качестве ингибитора АПФ больные принимали не периндоприл, препарат этого класса предлагалось отменить и перевести больного на прием периндоприла по 2 или 4 мг/сут без использования слепого метода. После завершения вводного периода в случае соблюдения режима терапии и хорошей ее переносимости больные рандомизированно с использованием двойного слепого метода распределялись в группы приема комбинированного препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг), или соответствующего плацебо, который применялся 1 раз в сутки. Через 3 мес дозу компонентов исследуемого препарата увеличивали в 2 раза: периндоприла до 4 мг и индапамида до 1,25 мг; увеличивали и дозу соответствующего плацебо.

В соответствии с факторным протоколом 2×2 также без использования слепого метода больные были рандомизированно распределены в группу интенсивного режима применения гипогликемической терапии, основанной на приеме гликлазида MR, при которой желаемым считался уровень  $HbA_{1c}$  6,5% и менее, а также в группу стандартного лечения. Наблюдение больных в этой части исследования предполагается завершить в декабре 2007 г.

Рандомизированное распределение больных по группам лечения выполнялось с использованием централизованной компьютеризированной рандомизационной системы с доступом в нее через Интернет, с помощью телефона или факсимильной связи. При этом выполнялась стратификация в зависимости от исследовательского центра, наличия в анамнезе макро- или микрососудистого заболевания, а также базовой терапии периндоприлом без использования слепого метода. Применение сопутствующей терапии (включая антигипертензивную) в ходе исследования оставалось на усмотрение лечащего врача. Однако при этом были 2 исключения: не допускалось применение тиазидных диуретиков, а единственным ингибитором АПФ, который разрешалось применять без использования слепого метода, был периндоприл по 4 мг/сут, что обеспечивало отсутствие превышения максимальной рекомендуемой дозы периндоприла 8 мг в группе активной терапии. Однако если в ходе исследования появлялось мнение о том, что у больного имеются определенные показания к применению другого ингибитора АПФ или тиазидного диуретика, исследуемый препарат мог быть отменен и допускалось применение другой терапии без использования слепого метода.

Больные должны были посещать исследовательский центр через 3, 4 и 6 мес после рандомизации, а затем каждые 6 мес. При посещении оценивали степень соб-

людения режима терапии и переносимость исследуемых препаратов, измеряли АД и определяли уровни HbA<sub>1c</sub> и липидов в крови, а также регистрировали клинические исходы. Отмечали среднее из 2-х измерений АД, выполненных после пребывания больного в спокойном состоянии в положении сидя в течение не менее 5 мин с помощью стандартизованного автоматического сфигмоманометра (Omron HEM 705CP, Токио, Япония). Во время посещения через 2 и 4 года после рандомизации дополнительно оценивали соотношение альбумина и креатинина в моче, состояние сетчатки, а также познавательные функции (с помощью методики MMSE [Mini Mental State Examination]) и качество жизни.

### Критерии оценки/клинические исходы

Основной: комбинированный показатель частоты развития тяжелых макро- и микрососудистых осложнений. Тяжелые макрососудистые осложнения включали смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ или несмертельный инсульт. Тяжелые микрососудистые осложнения диагностировали при впервые развившейся нефропатии или утяжелении имеющейся (развитие макроальбуминурии, увеличение в 2 раза концентрации креатинина в крови до 200 мкмоль/л и более, необходимость в терапии, замещающей функцию почки, а также смерть, обусловленная заболеванием почек) или ретинопатии (развитие пролиферативной ретинопатии, отека желтого пятна, а также связанная с СД слепота и фотокоагуляция сетчатки). Дополнительные: общая смертность; смертность от осложнений ССЗ; частота развития тяжелых осложнений ИБС (смерть от ИБС, включая внезапную смерть, несмертельный ИМ); общее число осложнений ИБС (тяжелые осложнения ИБС, бессимптомный ИМ, выполнение реваскуляризации миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии); частота развития осложнений сосудисто-мозговых заболеваний (СМЗ) (смерть от осложнений СМЗ или несмертельный инсульт), а также общее число осложнений СМЗ (тяжелые осложнения СМЗ, проходящее нарушение мозгового кровообращения или субарахноидальное кровоизлияние). Другие дополнительные показатели включали частоту развития сердечной недостаточности (СН) (смертность от СН, частота госпитализаций по поводу утяжеления СН или увеличение функционального класса по классификации NYHA), заболеваний периферических сосудов, новых случаев нефропатии или утяжеления нефропатии, новых случаев ретинопатии или утяжеления ретинопатии, МАУ, нарушений зрения, новых случаев нейропатии или утяжеления нейропатии, а также оценивали познавательные функции, частоту развития деменции и госпитализаций.

### Результаты

Были обследованы 12 877 больных, из которых 1 737

(13,5%) были исключены после 6-недельного вводного периода. Таким образом, в исследование были включены 11 140 больных (5 569 — в группу активной терапии и 5 571 — в группу плацебо). Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам. Примерно у 30% больных в анамнезе было указание на перенесенное тяжелое макрососудистое заболевание, а у 10% — на тяжелое микрососудистое заболевание. Исходно средний уровень АД у включенных в исследование больных достигал 145/81 мм рт.ст.; при этом у 41% больных уровень систолического АД был менее 140 мм рт.ст., диастолического АД — менее 90 мм рт.ст. При рандомизации в целом 47% больных применяли периндоприл (по 2-4 мг/сут) без использования слепого метода. Кроме того, 47% больных принимали антиагреганты, 35% — гипохолестеринемические препараты и 91% — пероральные гипогликемические препараты.

Средняя продолжительность наблюдения достигала 4,3 года (в группе активного лечения и плацебо общая продолжительность наблюдения за больными была 24 005 и 23 845 человеко-лет, соответственно), а продолжительность наблюдения — от 1 мес до 5,6 года. В ходе выполнения исследования общая продолжительность приема исследуемого препарата, назначенного в соответствии с результатами рандомизации, в группе активного лечения достигала 20 001 человеко-лет (83%), а в группе плацебо — 20 849 (87%). В конце наблюдения в группе активной терапии и группе плацебо соблюдали режим применения исследуемого препарата 4 081 (73%) и 4 143 (74%) больных, соответственно. Основными причинами полного прекращения приема исследуемого препарата в группе активного лечения и группе плацебо был отказ больного или его неспособность посещать исследовательский центр (у 521, или 9,4%, и 635, или 11,4%, больных, соответственно), кашель (у 184, или 3,3%, и 72, или 1,3%, больных, соответственно), артериальная гипотония или чувство дурноты (у 69, или 1,2%, и 22, или 0,4%, больных, соответственно), а также развитие тяжелых неблагоприятных клинических исходов (у 67, или 1,2%, и 66, или 1,2%, больных, соответственно). О развитии тяжелых побочных эффектов, предположительно связанных с применением исследуемых препаратов, в группе активной терапии и группе плацебо сообщили 47 (0,8%) и 31 (0,6%) больных, соответственно; в том числе о развитии ангионевротического отека — 5 больных (3 — в группе активной терапии и 2 — в группе плацебо). Ни в одном случае развитие ангионевротического отека не приводило к смерти.

В ходе исследования в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо снижение уровня систолического и диастолического АД достигало 5,6±0,2 и 2,2±0,1 мм рт.ст., соответственно.

В конце исследования группы значимо не различа-

лись по среднему уровню  $\text{HbA}_{1c}$  (6,9%), а также по концентрации в крови глюкозы (7,2 ммоль/л), общего ХС (5,0 ммоль/л) и ХС липопротеидов высокой плотности (1,0 ммоль/л). В группе активного лечения по сравнению с группой плацебо на последнем визите меньшее число больных принимало другие антигипертензивные препараты, включая периндоприл, применяемый без использования слепого метода (74 и 83% больных, соответственно), но частота применения гиполлипидемических препаратов, антиагрегантов и гипогликемических средств (включая инсулин) была сходной. Существенное увеличение частоты применения инсулина в ходе исследования в обеих группах свидетельствовало об использовании интенсивного режима гипогликемической терапии, которое изучалось в другой части исследования.

В целом, тяжелые макро- и микрососудистые осложнения развились у 1799 больных: в группе активного лечения у 861 (15,5%), в группе плацебо – 938 (16,8%) больных, соответственно (снижение относительного риска [COP]=9% при 95% доверительном интервале [ДИ] от 0 до 17%;  $p=0,041$ ). Показатель ЧБНЛ (число больных, которых необходимо было лечить для того, чтобы предотвратить развитие одного неблагоприятного исхода), рассчитанный на основании полученных данных, составил 66, т.е. для того чтобы предотвратить хотя бы одно тяжелое макро- или микрососудистое осложнение, 66 больных (при 95% ДИ от 34 до 1 068) должны принимать комбинированный препарат, содержащий постоянные дозы периндоприла и индапамида, в течение 5 лет. Результаты раздельного анализа частоты развития макро- и микрососудистых осложнений свидетельствовали о сходном влиянии активной терапии и плацебо на риск развития осложнений, однако различия между группой активной терапии и группой плацебо при этом не достигали статистической значимости ни по одному из показателей (для макрососудистых осложнений COP=8% при 95% ДИ от -4 до 19%;  $p=0,16$ , а для микрососудистых осложнений COP=9% при 95% ДИ от -4 до 20%;  $p=0,16$ ).

Только у 15 больных к концу исследования отсутствовали данные, необходимые для оценки выживаемости. В ходе исследования умерли 879 больных: в группе активной терапии и группе плацебо – 408 (7,3%) и 471 (8,5%) больных, соответственно (COP=14% при 95% ДИ от 2 до 25%;  $p=0,025$ ). Рассчитанный на основании полученных данных ЧБНЛ=79 (при 95% ДИ от 43 до 483) означает, что для предотвращения одного смертельного исхода 79 пациентов должны применять комбинированный препарат, содержащий постоянные дозы периндоприла и индапамида, в течение 5 лет. Такое снижение общей смертности, в основном, было обусловлено снижением смертности от осложнений ССЗ. В группе активной терапии и группе плацебо смертность

от таких осложнений достигала 3,8 и 4,6%, соответственно (COP=18% при 95% ДИ от 2 до 32%;  $p=0,027$ ); при этом не было отмечено статистически значимых различий в смертности от причин, не связанных с ССЗ (от таких причин умерли 3,5 и 3,8% больных, соответственно; COP=8% при 95% ДИ от -12 до 24%;  $p=0,41$ ).

В группе активной терапии и группе плацебо осложнения ИБС развились у 8,4 и 9,6% больных, соответственно (COP=14% при 95% ДИ от 2 до 24%;  $p=0,020$ ; ЧБНЛ=75 при 95% ДИ от 41 до 453). Не отмечено значимых различий между группами в общей частоте нарушений мозгового кровообращения (НМК) (COP=6% при 95% ДИ от -10 до 20%;  $p=0,42$ ) и СН (COP=2% при 95% ДИ от -20 до 19%;  $p=0,86$ ).

Применение активной терапии по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению (на 21%) частоты развития почечных осложнений (при 95% ДИ от 15 до 27%;  $p<0,0001$ ) при снижении частоты развития новых случаев нефропатии или утяжеления имеющейся, которое достигало пограничной статистической значимости (3,3 и 3,9% больных, соответственно; COP=18% при 95% ДИ от -1 до 32%;  $p=0,055$ ) и статистически значимом снижении частоты развития МАУ (у 19,6 и 23,6% больных, соответственно; COP=21% при 95% ДИ от 14 до 27%;  $p<0,0001$ ). Таким образом, снижение частоты развития почечных осложнений достигло уровня, равного один из 20 (ЧБНЛ=20 при 95% ДИ от 15 до 30; причем, ЧБНЛ, в основном, определялся снижением частоты развития МАУ). Не выявлено значимых различий между группами по частоте развития новых случаев ретинопатии или утяжеления имеющейся (COP=-1% при 95% ДИ от -18 до 15%;  $p=0,94$ ), включая необходимость в выполнении фотокоагуляции сетчатки (COP=-14% при 95% ДИ от -41 до 8%;  $p=0,23$ ). Не отмечалось также значимого влияния активной терапии по сравнению с приемом плацебо ни на один из клинических исходов, включенных в дополнительные показатели. Для ухудшения зрения COP=5% (при 95% ДИ от -1 до 10%;  $p=0,10$ ), для развития новых случаев нейропатии или утяжеления имеющейся COP=1% (при 95% ДИ от -5 до 7%;  $p=0,68$ ), для ухудшения познавательных функций COP=2% (при 95% ДИ от -9 до 12%;  $p=0,72$ ), для развития деменции COP=-4% (при 95% ДИ от -64 до 33%;  $p=0,85$ ) и для госпитализаций по любым причинам COP=-3 (при 95% ДИ от -9 до 3%;  $p=0,39$ ).

Эффективность применения активной терапии по сравнению с плацебо для снижения основного комбинированного показателя – частоты развития макро- и микрососудистых осложнений – сохранялась при анализе в подгруппах больных с разными исходными характеристиками (во всех случаях  $p>0,1$  для теста на гетерогенность). Кроме того, не было отмечено взаимодействия между эффектом терапии и исходным уров-

нем систолического АД. Не отмечалось гетерогенности эффекта лечения между теми же подгруппами и для других неблагоприятных клинических исходов, включая смерть от всех причин, смерть от осложнений ССЗ, развитие всех осложнений ИБС, всех НМК и МАУ.

## Выводы

Добавление к стандартной терапии больных СД 2-го типа комбинированного препарата, содержащего фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида, хорошо переносится и приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, включая снижение общей смертности. Несмотря на достаточно широкие ДИ, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение такой тактики у 79 больных в течение 5 лет позволит предотвратить развитие одного смертельного исхода.

## Комментарии

Публикацию результатов исследования ADVANCE можно считать важным событием доказательной кардиологии. В ходе исследования было установлено, что применение препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла и индапамида, у широкого круга больных СД 2-го типа приводит к снижению риска смерти и риска развития тяжелых макро- или микрососудистых осложнений. При раздельном анализе частоты развития макро- и микрососудистых осложнений не было выявлено значимых различий между группами. В то же время отмечалось значимое снижение частоты развития осложнений ИБС, в целом, и почечных заболеваний, но снижение частоты развития, в целом, НМК и осложнений заболеваний глаз отсутствовало. Следует отметить, что положительные эффекты применения комбинированного препарата достигались на фоне базовой лекарственной терапии, которая к концу исследования более чем у 2/3 участников включала антигипертензивные препараты, отличные от исследуемого, а у 90% больных — один гипогликемический препарат и более, в том числе у 30% больных — инсулин. Эффект исследуемых препаратов представлялся независимым от использования в момент включения в исследование дополнительной терапии, в том числе ингибиторов АПФ, которые принимали почти 50% участников. Не получено также данных о зависимости эффекта применяемой терапии от исходных уровней АД и HbA<sub>1c</sub>, а также возраста, пола или наличия в анамнезе сосудистого заболевания.

В течение, в среднем, 4,3 года наблюдения риск развития тяжелых макро- и микрососудистых осложнений снижался с 16,8 до 15,5%. Такое снижение свидетельствует о том, что длительное применение комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы периндоприла и индапамида, у 66 больных СД 2-го типа

позволит в течение 5 лет предотвратить развитие одного тяжелого осложнения сосудистого заболевания. Снижение на 9% риска тяжелых макро- и микрососудистых осложнений было во многом обусловлено снижением на 18% смертности от осложнений сосудистых заболеваний, которое, в свою очередь, в основном определяло снижение общей смертности на 14%. Хотя влияние гипотензивной терапии на общую смертность редко отмечалось в ходе отдельных исследований, включавших больных с АГ [1] или СД [2], результаты ранее выполненных мета-анализов таких исследований позволяли предположить возможность улучшения выживаемости за счет использования антигипертензивных средств [3, 4]. Результаты исследования ADVANCE свидетельствуют о том, что применение комбинированного препарата, содержащего периндоприл и индапамид, в течение 5 лет у 79 больных СД 2-го типа позволяет предотвратить один смертельный исход.

В большинстве случаев влияние терапии на вторичные клинические исходы было сходным, а влияние исследуемых препаратов на основной комбинированный показатель было практически таким же, как в подгруппах больных с разными исходными характеристиками. Кроме того, влияние терапии на частоту развития осложнений ИБС, смертность от ССЗ и общую смертность в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо во многом совпадает с результатами ранее выполненных мета-анализов плацебо-контролируемых исследований эффективности режимов терапии, основанных на применении ингибиторов АПФ как при наличии СД, так и при его отсутствии [3, 5, 6].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что активная терапия по сравнению с плацебо приводит к значимому снижению частоты развития МАУ. Это согласуется с другими данными о возможности профилактики МАУ при использовании ингибиторов АПФ по сравнению с плацебо или антагонистами кальция [7]. Известно, что применение ингибиторов АПФ эффективно замедляет прогрессирование МАУ до макроальбуминурии [7], и результаты исследования ADVANCE, в целом, совпадают с такими данными. Подобный эффект терапии представляется очень важным, поскольку при диабетической нефропатии отмечается высокий риск прогрессирования заболевания почек до терминальной стадии почечной недостаточности и преждевременной смерти, а также в свете появления данных о существенном увеличении риска осложнений ССЗ по мере прогрессирования нарушений функции почек [8, 9].

В ходе исследования ADVANCE не получено данных о снижении частоты развития новых случаев микрососудистых заболеваний глаз или утяжеления имеющихся подобных заболеваний за счет применения активной терапии по сравнению с плацебо, в том числе частоты выполнения фотокоагуляции сетчатки. Эти

данные не совпадают с ранее полученными результатами исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [10], которые свидетельствовали о снижении риска развития микрососудистых заболеваний глаз примерно на 30% (в основном, за счет снижения частоты выполнения фотокоагуляции сетчатки) у больных, включенных в группу применения более интенсивной антигипертензивной терапии. Однако результаты исследования ADVANCE совпадают с данными, полученными в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) в подгруппе больных с СД [2], у которых также не отмечалось статистически значимого снижения частоты выполнения лазерной фотокоагуляции за счет применения рамиприла по сравнению с плацебо. Следует отметить, что применение лазерной фотокоагуляции можно считать специфичным, но малочувствительным показателем прогрессирования микрососудистых заболеваний глаз, поскольку ее использование во многом зависит от сложившейся клинической практики и доступности этого метода лечения. Частота выполнения лазерной фотокоагуляции 0,6% в год в исследовании ADVANCE при использовании плацебо была намного ниже, чем в исследованиях UKPDS и HOPE, в которых частота выполнения фотокоагуляции достигала 1,7 и 2,2% в год. Дополнительные данные о возможном влиянии исследуемой терапии на выраженность ретинопатии будут получены при анализе фотографий сетчатки, которые выполнялись в подгруппе больных, включенных в исследование ADVANCE [11].

Следует отметить хорошую переносимость применяемого комбинированного препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла и индапамида. В ходе вводного периода, когда все возможные будущие участники исследования принимали активную терапию, лишь 3,6% больных прекратили прием исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов.

Через 4,3 года после рандомизации в группе активной терапии 73% больных продолжали прием исследуемого препарата, что было лишь на 1% меньше, чем в группе плацебо. Такие данные свидетельствуют о том, что непродолжительное использование активной терапии позволяет выявить лишь небольшую часть больных с возможной ее непереносимостью. Полученные результаты имеют важное практическое значение для системы здравоохранения, поскольку для определения приемлемости длительного применения такой терапии необходимо только одно посещение больным врача. В последующем больной может посещать лечебное учреждение каждые 3-6 мес. Такую простую тактику можно считать удобной и осуществимой в большинстве клинических ситуаций; она также может играть особенно важную роль при ограниченных возможностях индивидуального подбора лекарственной терапии у больных СД.

Сохранение эффекта применяемой терапии в под-

группах больных с разными исходными характеристиками свидетельствует о том, что абсолютный положительный эффект такой терапии будет определяться, в основном, индивидуальным риском развития осложнений сосудистых заболеваний, а не только исходным уровнем АД. Полученные результаты указывают на то, что применение комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы периндоприла и индапамида, должно основываться не на произвольно выбранном уровне АД, но, скорее, на оценке риска сосудистых заболеваний, который у больных СД 2-го типа повышен даже в отсутствие АГ.

Таким образом, важность результатов исследования ADVANCE как для доказательной кардиологии, так и для практической медицины определяется следующим: использование комбинированного препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла и индапамида в качестве стандартной терапии у широкого круга больных СД 2-го типа, приводит к снижению риска смерти и развития тяжелых макро- и микрососудистых осложнений независимо от исходного уровня АД или сопутствующей дополнительной терапии. Хорошая переносимость фиксированной комбинации периндоприла и индапамида позволяет использовать такой подход практически повсеместно. Если преимущества применяемой терапии будут достигнуты хотя бы у 50% больных СД во всем мире, то в течение 5 лет можно будет предотвратить 1 млн смертей.

Подготовил С.Р. Гиляревский

## Литература

- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive 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.
- 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 MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-258.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
- Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
- Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction of heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-588.
- Danchin N., Cucherat M., Thuillez C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *Arch Intern Med* 2006;166:787-796.
- Strippoli G.F.M., Craig M.C., Schena F.P., Craig J.C. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S153-155.
- Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J., et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317: 703-713.
- Stolk R.P., Vingerling J.R., Cruickshank J.K., et al. Rationale and design of the AdRem study: Evaluating the effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on vascular retinal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. *Contemp Clin Trials* 2007; 28: 6-17.