

Управляемое лечение больных с сахарным диабетом типа 2: результаты исследования ADVANCE

Ю.А.Карпов
ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Неблагоприятный прогноз у больных с сахарным диабетом (СД) типа 2 определяется, главным образом, развитием макро- и микрососудистых осложнений. Причиной макрососудистых осложнений является атеросклеротическое поражение основных артериальных бассейнов, приводящее к развитию ишемической болезни сердца и ее осложнений, цереброваскулярной болезни и облитерирующего поражения артерий нижних конечностей. В основе развития микрососудистых осложнений лежит специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла, связанное с утолщением базальных мембран капилляров. Важнейшими клиническими проявлениями микроангиопатии являются диабетическая нефропатия и ретинопатия. СД – самая частая причина слепоты у взрослых, а среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, это заболевание встречается в 30% случаев.

Снижение риска развития макро- и микрососудистых осложнений является целью при лечении СД типа 2. Важнейшие факторы, оказывающие влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2, – уровень артериального давления (АД), состояние углеводного обмена и липидного спектра плазмы крови [1, 2]. В табл. 1 представлены целевые значения основных показателей, достижение которых повышает эффективность лечения больных СД типа 2.

Снижение уровня АД имеет важное значение в предотвращении макро- и микрососудистых осложнений СД [2–5]. Однако результаты последних клинических исследований свидетельствуют о плохом контроле АД во всей популяции страдающих артериальной гипертензией (АГ), и особенно у больных с сопутствующим СД типа 2, при котором целевой уровень АД, рекомендуемый мировыми экспертами в области клинической гипертензиологии, <130/80 мм рт. ст. [1, 2].

Идея исследования ADVANCE: как повысить эффективность профилактики осложнений у больных СД

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД должна быть направлена на весь комплекс факторов риска, включая гипотензивную, сахароснижающую, гиполипидемическую терапию, лечение дезагрегантами и отказ от курения. Для дальнейшего изучения влияния интенсивных режимов гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД типа 2 было предпринято крупномасштабное рандомизированное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Damicron MR Controlled Evaluation) [6].

К особенностям исследования следует отнести то обстоятельство, что в него включались больные СД типа 2 независимо от наличия АГ. Это связано с тем, что взаимосвязь между уровнем АД и риском осложнений прослеживается и у больных с СД типа 2 с нормальным уровнем АД и назначение гипотензивных препаратов может принести пользу лицам, которые рассматриваются как нормотензивные.

Основная цель исследования ADVANCE – изучение раздельного и совместного влияния интенсивной гипотензив-

ной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений СД типа 2. В группе интенсивной гипотензивной терапии применялся препарат Нолипрел, представляющий собой комбинацию периндоприла и индапамида. В группе активной сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) <6,5% к стандартной сахароснижающей терапии добавляли препарат Диабетон MR (гликлазид с замедленным высвобождением).

В исследовании ADVANCE участвовали 215 центров из 20 странах Европы, Азии, Австралии и Северной Америки, включая Россию. Критериями включения являлись: диагноз СД типа 2, впервые установленный в возрасте 30 лет и старше; возраст ≥ 55 лет на момент включения в исследование; повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (наличие одного или более из перечисленных ниже признаков):

- макрососудистое заболевание в анамнезе;
- микрососудистое заболевание в анамнезе;
- длительность заболевания СД типа 2 ≥ 10 лет на момент включения в исследование;
- другие факторы риска сосудистых заболеваний (курение, уровень общего холестерина (ХС) крови $> 6,0$ ммоль/л, уровень холестерина (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л или микроальбуминурия;
- возраст ≥ 65 лет.

Макро- и микрососудистые заболевания в анамнезе имели 40% пациентов, у 25% больных была выявлена микроальбуминурия. Средний возраст пациентов составил 65,8 года. Продолжительность анамнеза СД на момент включения в исследование в среднем составляла 8 ± 6 лет [7].

Рандомизации в исследование предшествовал 6-недельный период, во время которого всем пациентам открыто в дополнение к уже принимаемой терапии назначали периндоприл и индапамид в фиксированных дозах (2 мг и 0,625 мг соответственно) для оценки переносимости указанной комбинации препаратов и приверженности лечению. Из 12 878 потенциально пригодных больных 1738 (13,5%) в дальнейшем по разным причинам не были рандомизированы. В течение этого вводного периода на фоне Нолипрела АД снизилось со 145/81 до 137/78 мм рт. ст.

Больные (11 140 человек), успешно завершившие вводный период, были случайным образом разделены на группы по двум основным направлениям: прием Нолипрела или плацебо и интенсивная сахароснижающая терапия или обычное лечение СД (рис. 1).

Результаты исследования ADVANCE: активная АД-снижающая терапия и прогноз

Пациентам, рандомизированным в группу лечения периндоприлом и индапамидом, в условиях двойного слепого метода дополнительно к обычной гипотензивной терапии назначали препарат Нолипрел: в течение первых 3 мес – по 1 таблетке в сутки, а затем Нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

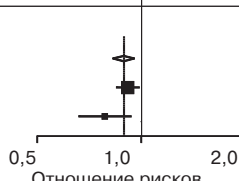
После наблюдения, в среднем составляло 4,3 года, 73% больных, рандомизированных в группу активного лечения, и 74% в группу контроля оставались на предписанной

Таблица 1. Контрольные параметры (цели лечения) при СД типа 2. (Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний) [3]

АД	
у всех:	<130/80 мм рт. ст.
при нарушении функции почек, протеинурии >1 г/24 ч	<125/75 мм рт. ст.
HbA _{1c}	≤6,5%
Глюкоза плазмы крови:	
натощак:	<6,0 ммоль/л
после еды:	<7,5 ммоль/л
Общий ХС	<4,5 ммоль/л
ХС ЛПНП	≤1,8 ммоль/л
ХС ЛПВП	
мужчины	>1,0 ммоль/л
женщины	>1,2 ммоль/л
Триглицериды	<1,7 ммоль/л

Примечание. ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 2. Исследование ADVANCE: влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на риск развития почечных событий у больных СД типа 2

Показатель	Больные с событием, %			
	интенсивный (n=5,571)	стандартный (n=5,569)	в пользу интенсивной	в пользу стандартной
Относительный риск снижения (95% ДИ)				
Всего почечных событий	26,9	30,0		11% (5 to 17) ⁺
Новая микроальбуминурия	23,7	25,7		9% (2 to 15) [#]
Новая или ухудшение имевшейся нефропатии	4,1	5,2		21% (7 to 34) ^{***}

Примечание. ⁺ $p < 0,001$, [#] $p = 0,01$, ^{***} $p = 0,006$.

терапии, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [8]. По сравнению с больными, получавшими плацебо, у пациентов, которым был назначен Нолипрел, уровень систолического и диастолического АД в среднем был, соответственно на 5,6 и на 2,2 мм рт. ст. ниже.

Лечение Нолипрелом у больных с СД типа 2 привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% (408 случаев, или 7,3%, в группе активного лечения; 471 случай, или 8,5%, в группе плацебо; $p=0,03$) (рис. 2) и от сердечно-сосудистых причин на 18% (211 случаев, или 3,8% в группе активного лечения; 257 случаев, или 4,6%, в группе плацебо; $p=0,03$). Относительный риск главных макро- и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% (861 событие, или 15,5%, в группе активного лечения против 938 событий, или 16,8%, в группе плацебо; отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,00; $p=0,04$) (рис. 3). В группе активного лечения достоверно ниже был риск развития коронарных осложнений (на 14%; $p=0,02$) и почечных осложнений (на 21%; $p<0,0001$) в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии (на 21%; $p<0,0001$). Достоверных различий в риске развития цереброваскулярных осложнений и сердечной недостаточности не зарегистрировано.

Эффект лечения не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии. Участники исследования получали современную профилактическую терапию без достоверных различий между группами Нолипрела и плацебо: на завершающем этапе около 61% больных получали антиагреганты, около 52% – липидомодифицирующие препараты, около 91% – оральные гипогликемические препараты, около 33% – инсулин.

Результаты исследования ADVANCE: интенсивная сахароснижающая терапия и прогноз

Результаты исследования ADVANCE по оценке сахароснижающей терапии были представлены в июне 2008 г. [9]. В группе активной сахароснижающей терапии был устано-

влен целевой уровень HbA_{1c} <6,5%. При рандомизации пациентам этой группы назначали гликлазид MR. В дальнейшем при необходимости для достижения целевого уровня HbA_{1c} предусматривалось последовательное добавление к терапии или увеличение дозы метформина, тиазолидиндионов, ингибиторов α -глюкозидаз, глинидов и при необходимости инсулинотерапии.

В группе интенсивного контроля глюкозы 70% больных гликлазид назначали в максимальной дозе (120 мг во время завтрака); в конце 5-го года наблюдения уровень HbA_{1c} оказался равным 6,5%. В группе стандартного контроля уровень HbA_{1c} составил 7,3%, демонстрируя достоверное отличие между группами 0,67%; $p<0,0001$. Глюкоза натощак также снизилась в группе активной терапии на 1,22 ммоль/л (21,9 мг/дл) по сравнению с группой стандартной терапии ($p<0,0001$).

В группе интенсивной сахароснижающей терапии произошло достоверное (на 10%) снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки по сравнению с группой стандартной терапии ($p=0,013$) (рис. 3). При интенсивном контроле HbA_{1c} также наблюдалось значительное снижение относительного риска микрососудистых осложнений (14%, $p=0,014$), главным образом за счет снижения риска развития почечных осложнений (21%, $p=0,006$), одного из наиболее грозных и тяжелых последствий СД, которые являются причиной смерти у каждого пятого больного диабетом. Также отмечено 30% снижение микроальбуминурии ($p<0,001$), известного маркера повышенного сердечно-сосудистого

Таблица 3. Исследование ADVANCE: основные результаты

- Интенсивный контроль за глюкозой у больных СД типа 2 приводит:
 - к 10% снижению комбинированной первичной точки
 - к 14% снижению микрососудистых событий
 - к 21% снижению риска развития нефропатии
- Нет значимого влияния на макрососудистые события
- Нет значимого влияния на смертность от всех и от сердечно-сосудистых причин
- Постоянное влияние терапии во всех подгруппах больных

Рис. 1. Исследование ADVANCE: группы больных [8]

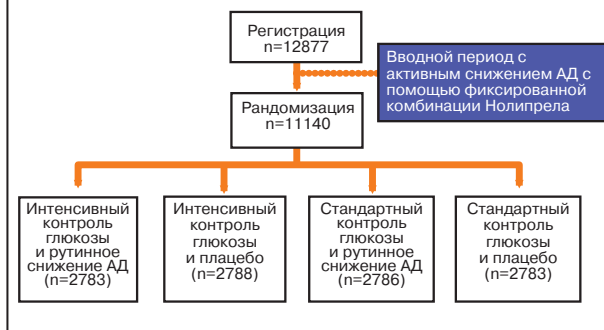
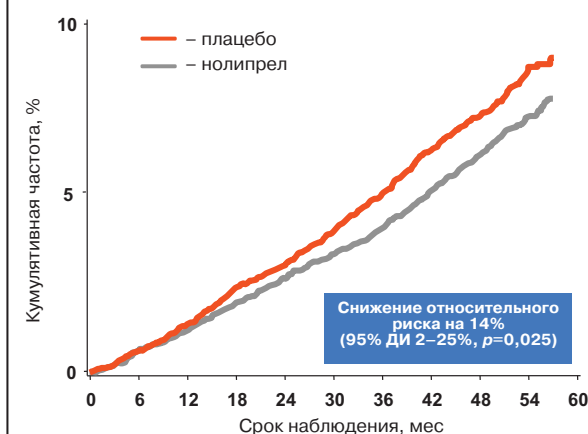


Рис. 2. Исследование ADVANCE: влияние Ад-снижающей терапии на общую смертность у больных с СД типа 2 [8]



риска (табл. 2). Основные результаты этой части исследования ADVANCE представлены в табл. 3.

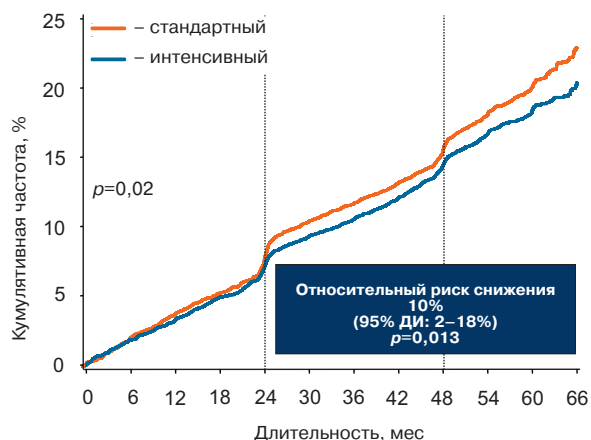
Лечение гликлазидом в большой дозе хорошо переносилось: гипогликемия наблюдалась только у 2,7% больных, т.е. в 3 раза реже, чем в исследовании UKPDS. У больных, получивших интенсивную сахароснижающую терапию, увеличения массы тела по сравнению с исходным не зарегистрировано [9].

Результаты исследования ADVANCE по интенсивной сахароснижающей терапии: сопоставление с другими исследованиями

Результаты этой части исследования ADVANCE чрезвычайно важны, поскольку ранее было досрочно прекращено исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором также принимали участие больные с СД типа 2 [10]. Цель исследования: может ли интенсивная терапия с использованием всех доступных сахароснижающих препаратов снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных с СД типа 2 в сравнении со стандартной терапией при этом заболевании. В США и Канаде был рандомизирован 10 251 пациент с СД (средний возраст – 62 года, средняя продолжительность СД – 10 лет, медиана глюкозы плазмы натощак – 9,7 ммоль/л, медиана HbA_{1c} – 8,2%).

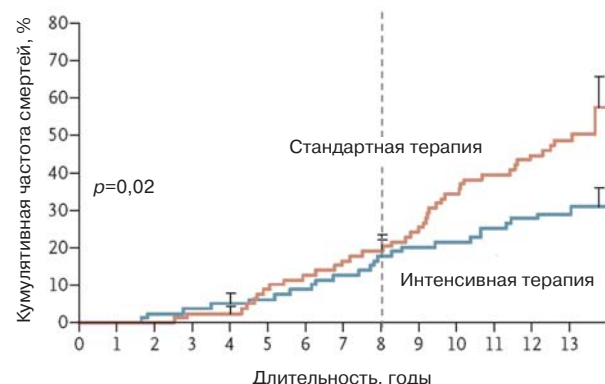
В группе интенсивной сахароснижающей терапии необходимо было достичь уровня HbA_{1c} <6%, в группе стандартного лечения – 7–7,9%. Можно было назначать почти все сахароснижающие препараты (метформин, инсулин, тиазолидиндионы, производные сульфонилмочевины, натеглинид, ингибиторы α -глюкозидазы и эксенатид), которые применялись в разных комбинациях и дозах в обеих группах. В группе интенсивной сахароснижающей терапии назначали большие дозы препаратов, чаще использовали комбинации сахароснижающих препаратов,

Рис. 3. Исследование ADVANCE: влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на первичную конечную точку* [9]



*Комбинация макро- и микрососудистых осложнений.

Рис. 4. Исследование STENO-2: влияние интенсивного и стандартного контроля глюкозы на общую смертность у больных СД типа 2



чем в группе стандартного лечения. В течение 6–9 мес были достигнуты и поддерживались на протяжении всего исследования стабильные уровни гликемического контроля: медиана HbA_{1c} – 6,4% для группы интенсивной терапии и 7,5% – для группы стандартной терапии.

После почти 4 лет наблюдения Независимый комитет по безопасности и мониторингу данных исследования ACCORD отметил увеличение общей смертности в группе интенсивной сахароснижающей терапии (257 случаев) по сравнению с группой стандартной терапии (203 случая). В то же время в группе интенсивной терапии на 10% снизился риск развития макрососудистых исходов (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин). Тем не менее, было рекомендовано перевести всех участников исследования интенсивной группы на стандартную сахароснижающую терапию. При анализе результатов исследования причин повышения смертности не выявлено. Участники исследования будут находиться под наблюдением до лета 2009 г., анализ данных продолжается [11].

Доказательства необходимости агрессивного воздействия на липиды и АД получены в исследовании STENO-2 [12]. В этой работе для улучшения контроля гликемии использовали интенсифицированные мнофакторные вмешательства, применяли блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, аспирин и липидоснижающие средства, оценивали влияние на риск смерти от любых и сердечно-сосудистых причин. Длительность наблюдения и лечения составила 13,3 года, в качестве первичной точки было вы-

брано время до развития смерти от всех причин. У больных, включенных в STENO-2, уровень гликемии отличался от данных, полученных в исследовании ACCORD. В группе интенсивного лечения уровень Hb_{A1c} исходно составлял 8,4% и в конце вмешательства – 7,0%, в то время как в группе обычного лечения этот показатель был равен 8,8 и 9,0% соответственно. В дальнейшем при продолжении обсервационного (наблюдательного) этапа эти различия в величине Hb_{A1c} стали менее выраженными, чем в конце этапа вмешательств. Однако при более длительных сроках наблюдения интенсивное вмешательство с варьирующим режимом терапии и модификацией образа жизни способствовало снижению риска сосудистых осложнений и смерти от всех и сердечно-сосудистых причин (рис. 4).

Одновременно были опубликованы и представлены на конгрессе EASD (2008 г.) результаты 10-летнего наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании UKPDS [13]. В оригинальное исследование, начало которого было объявлено в 1977 г., больных СД типа 2 включали вплоть до 1991 г. В 1998 г. показано, что в группе больных с интенсивным контролем уровня глюкозы с применением препаратов сульфонилмочевины или инсулина по сравнению с группой обычной терапии значительно снизился риск микрососудистых осложнений, в то время как влияния на риск развития инфаркта миокарда и смерти от всех причин не отмечено [5]. В подгруппе больных с избыточной массой тела, получавших метформин вместо стандартной диеты, наблюдалось достоверное снижение риска коронарных осложнений и общей смертности. Это исследование впервые показало необходимость более жесткого контроля уровня глюкозы при лечении СД.

Участники оригинального исследования UKPDS до 2002 г. продолжали ежегодно обследоваться в клиниках без попыток поддерживать ранее установленный режим лечения. С 2002 по 2005 г. проводился опрос больных и их врачей (по опросникам). Оказалось, что 44% больных, первоначально включенных в одну из частей исследования по оценке влияния уровня глюкозы на прогноз, к 2007 г. умерли [13]. Несмотря на отсутствие различий в уровне глюкозы у больных групп интенсивного снижения глюкозы и стандартного контроля через 10 лет наблюдения отмечено достоверное снижение риска как микрососудистых, связанных с СД, так и макрососудистых осложнений у больных с более жестким контролем глюкозы, получавших как препараты сульфонилмочевины или инсулина, так и метформин (табл. 4).

Исследование

ADVANCE: новые данные по комбинированной активной АД-сахароснижающей терапии

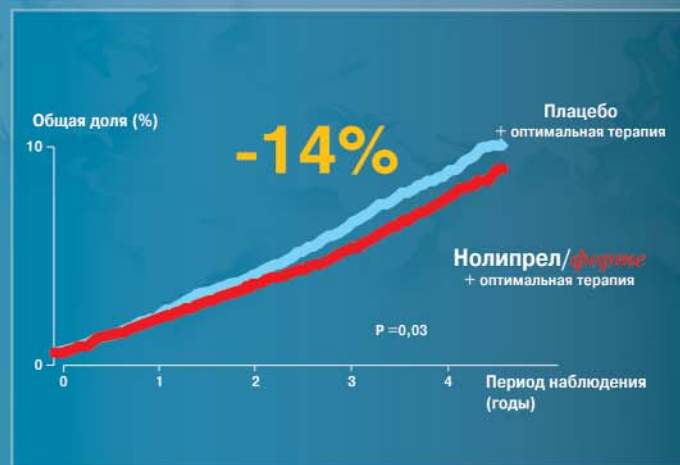
На конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в сентябре 2008 г. были представлены новые данные исследования ADVANCE [14]. Относительный риск снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в группе больных, получивших комбинированное интенсивное АД и сахароснижающее лечение, был достоверно выше, чем в группах обычного лечения (табл. 5). Статистический анализ показал, что эффекты двух видов интенсивного лечения независимы друг от друга для всех вариантов клинических исходов, причем если один вид интенсивного лечения (АД-снижающий или сахароснижающий) имеет достоверное влияние на прогноз, то другой, по словам главного исследователя проф. Д.Чалмерса, «не раскрывает такого эффекта». Это подтверждает необходимость многофакторного лечения, включая рутинное АД-снижение и интенсивный контроль глюкозы у всех больных СД типа 2. Можно предположить, что благоприятные сердечно-сосудистые эффекты в группе интенсивной сахароснижающей терапии проявятся через 10–15 лет, как отмечалось в исследованиях STENO-2 и UKPDS [12, 13].

Нолипрел®
ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

Нолипрел® форте
ПЕРИНДОПРИЛ 4 мг + ИНДАПАМИД 1,25 мг

ADVANCE

**– 14% снижение
общей смертности**



– 18% снижение сердечно-сосудистой смертности

– 21% снижение почечных осложнений

The Lancet 2007; 370:829-40

**“...если успехи, достигнутые
в исследовании ADVANCE, удастся
распространить хотя бы на половину
больных сахарным диабетом
во всем мире –
это позволит спасти примерно
1,5 миллиона жизней...”**

Таблица 4. Исследование UKPDS: результаты 1997 г. (оригинальное исследование) и 2008 г. (наблюдение)

Конечная точка	1997		2007	
	относительный риск снижения, %	p	относительный риск снижения, %	p
Любые события, связанные с СД	12	0,029	9	0,040
Микрососудистое поражение	25	0,0099	24	0,001
Инфаркт миокарда	16	0,052	15	0,014
Общая смертность	6	0,44	13	0,007

Таблица 5. Исследование ADVANCE: ежегодная частота событий в группах больных СД типа 2 в зависимости от интенсивности лечения

	Сердечно-сосудистая смертность, %	Общая смертность, %
СКГ/ИКАД	0,87	1,75
ИКГ/плацебо АД	0,98	1,94
СКГ/плацебо АД	1,14	2,01
ИКГ/ИКАД	0,87	1,65
Снижение относительного риска*	24 (p=0,04)	18 (p=0,04)

Примечание. *СКГ/плацебо АД против ИКГ/ИКАД. ИКГ – интенсивный контроль глюкозы, СКГ – стандартный контроль глюкозы, ИКАД – интенсивный контроль АД.

Клиническое значения результатов исследования ADVANCE

Фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом у больных с СД типа 2 хорошо переносилась и значительно снижала риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. В соответствии с полученными результатами проведение подобной терапии у 79 больных с СД в течение 5 лет позволит предупредить 1 смерть от всех причин. Улучшение контроля АД с помощью Нолипрела у больных с СД типа 2 может привести к реальному снижению смертности. Это является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения больных СД в рутинную клиническую практику.

Интенсивный контроль уровня глюкозы (Hb_{A1c} равен 6,5%) с помощью гликлазида у больных СД 2 типа в течение нескольких лет приводит к значительному снижению почечных осложнений (промежуточная, или суррогатная точка). Есть основания предположить, что при более длительных сроках интенсивного снижения глюкозы (около 10 лет) будет снижаться риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом. Максимальные превентивные эффекты наблюдаются при одновременном интенсивном контроле уровня АД и глюкозы у больных СД типа 2, причем независимо друг от друга. Новая стратегия интенсивного контроля гемодинамических и метаболических показателей должна способствовать снижению смертности у больных с СД типа 2.

Литература

1. Adler A, Stratton IM, Neil H 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.

2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.

3. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.

4. Stratton IM, Adler AL, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.

5. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.

6. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19: 21–28.

7. ADVANCE Collaborative Group/ADVANCE – Action in diabetes and vascular disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet. Med.* 2005; 1–7.

8. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.

9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.

10. ACCORD.

11. Cefalu WT, Watson K. Intensive glycemic control and cardiovascular disease. Observations from the ACCORD study. *Diabetes* 2008; 57: 1163–5.

12. Goede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–9.

13. Holman RR, Paul SJ, Bethel MA et al. Ten-year follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577–89.

14. Cbalmers J. ADVANCE: new results. EASD 2008 Meeting, September 8. Oral presentation.