



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интенсивный контроль артериального давления и гликемии при сахарном диабете 2 типа: что нового? Исследование ADVANCE.

Ж.Д.Кобалава, М.А.Ефремовцева

Количество больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа, в последние десятилетия увеличивается так быстро, что можно говорить о развитии неинфекционной пандемии. По оценке S.Wild и соавт. (2004), количество больных диабетом в мире будет неуклонно возрастать и к 2030 году достигнет 366 млн человек в сравнении со 171 млн в 2000 году [1]. Основной рост заболеваемости придется на долю развивающихся стран, однако и экономически развитым странам также придется столкнуться с этой проблемой. Так, в Европе в настоящее время сахарным диабетом страдает 8,4% взрослого населения, а к 2025 году ожидается, что этот показатель увеличится до 9,8%. В США к 2050 году число больных сахарным диабетом увеличится почти в 3 раза (7,2% населения) в сравнении с 2000 годом [2,3]. В России в 2000 году было зарегистрировано 8 миллионов больных сахарным диабетом. В ближайшие десятилетия ожидается увеличение их числа на 50% [4]. В свете вышеприведенных данных не вызывает удивления эмоциональное высказывание президента международной диабетической федерации M.Silink в интервью агентству Рейтер (2006): «Диабет - одна из величайших мировых катастроф в системе здравоохранения. Эпидемия диабета повсеместно истощает ресурсы здравоохранения, если правительства не проснутся и не начнут действовать».

Действительно, лечение самого сахарного диабета и, особенно, его макро- и микрососудистых осложнений уже сейчас требует больших экономических затрат. В связи с этим первоочередной задачей является разработка лечебной тактики, способной эффективно воздействовать на факторы риска развития таких тяжелых

осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и терминальная почечная недостаточность, которые являются основными причинами смерти и инвалидизации больных сахарным диабетом. В исследовании CODE-2 (Care of type II Diabetes in Europe) затраты на лечение больных диабетом с микро- и макроангиопатиями, а также их сочетанием превосходили затраты на лечение пациентов с неосложненным диабетом в 1,7, 2,0 и 3,5 раза соответственно [5].

По данным APCSC (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration), риск развития сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом в 2-4 раза выше, чем у пациентов, не страдающих этим заболеванием. Кроме того, у больных сахарным диабетом значительно повышена сердечно-сосудистая смертность, причем наиболее значимые различия между группами выявляются при нормальных значениях систолического давления [6].

Роль артериального давления как одного из основных факторов риска развития макро- и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа была показана в многочисленных клинических исследованиях и не вызывает сомнения. Артериальная гипертония у пациентов с сахарным диабетом 2 типа встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов без диабета, и является дополнительным фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [7,8]. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что снижение среднего систолического давления на 10 мм рт. ст. ассоциировалось со снижением риска развития инфаркта миокарда примерно на 12%, а микрососудистых осложнений, таких

как нефропатия, ретинопатия и нейропатия, - на 13%. При этом не было выявлено минимального значения систолического давления, ниже которого эта тенденция не прослеживалась бы. Кроме того, в этом исследовании, а также в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) было показано преимущество более жесткого контроля давления, который привел к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий на 30-40% [9-11]. Во многих сравнительных исследованиях было продемонстрировано достоверное снижение риска развития инсульта, коронарной патологии, нефропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом на фоне приема ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II [12-20].

В многочисленных исследованиях выявлена положительная взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и риском развития микро- и макрососудистых осложнений. Так, в исследовании APCSC отмечалась снижение риска инсульта и ИБС на 21% и 23% соответственно при снижении концентрации глюкозы на 1 ммоль/л. Сходная ассоциация обнаружена и при анализе уровней HbA1c. Следует, однако, отметить, что до сих пор ни в одном исследовании не удалось доказать положительное влияние строгого контроля гликемии на риск развития макрососудистых исходов.

Риск развития макрососудистых осложнений более тесно связан с уровнем глюкозы крови и HbA1c: в исследовании UKPDS снижение содержания HbA1c на 1% привело к снижению частоты их развития на 37%. Еще более впечатляющие результаты получены в исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) - при жестком контроле глюкозы и разнице уровней HbA1c между группами <1% риск развития ретинопатии снизился более, чем на 40%. Интересно, что положительный эффект интенсивного контроля гликемии проявляется и при уровнях глюкозы значительно ниже тех, которые соответствуют критериям диагноза сахарного диабета [21-26].

В настоящее время и в европейских, и в американских рекомендациях по лечению больных сахарным диабетом выделены три стратегически важных направления ведения больных, призванных снизить риск развития основных осложнений этого заболевания [27-29]:

- снижение и поддержание артериального давления на цифрах уровне <130/80 мм рт. ст. (класс I, уровень B); для этого чаще всего требуется комбинированная терапия, в состав которой, при отсутствии противопоказаний, должны входить ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II (класс I, уровень A);
- жесткий контроль гликемии с целевыми значениями глюкозы натощак $\leq 6,0-6,7$ ммоль/л и гликированного гемоглобина (HbA1c) $\leq 6,5-7,0\%$ (класс I, уровень A);
- контроль дислипидемии с использованием статинов (класс I, уровень A).

Для адекватной оценки эффективности, безопасности и возможных негативных эффектов предлагаемой стратегии интенсивного контроля артериального давления, гликемии и дислипидемии необходимо проведение масштабных рандомизированных, плацебоконтролируемых клинических исследований.

Исследование ADVANCE

Одним из таких исследований является международное рандомизированное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), которое стартовало в 2001 году и в настоящее время находится на стадии завершения. Основной задачей исследования является оценка влияния жесткого контроля артериального давления и уровня гликемии на частоту развития макро-и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, относящихся к группе высокого риска и страдающих или не страдающих артериальной гипертензией. В исследовании принимают участие 215 центров из 20 стран Австралии, Азии, Северной Америки и Европы.

Критерии отбора были разработаны таким образом, чтобы облегчить включение в исследование достаточно большого числа больных сахарным диабетом группы высокого риска (табл. 1). Набор больных в исследование начался в июне 2001 г. и завершился в марте 2003 г. За этот срок, после 6-недельного вводного периода открытого приема фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида, было рандомизировано 11140 пациентов. Рандомизация проводилась централизованно с использованием 2 x 2 факторного дизайна. В двойной слепой части исследования сравниваются фиксированная комбинация периндоприла и индапамида (2,0/0,625 - 4,0/1,25 мг/сут) и плацебо, а в

ТАБЛИЦА 1. Основные критерии включения и исключения

Критерии включения

- Диагноз сахарного диабета 2 типа, который был впервые поставлен в возрасте 30 лет или старше.
- Возраст 55 лет или старше ко времени начала исследования
- Способность дать информированное согласие.
- Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений:
 - анамнез макрососудистой патологии или
 - анамнез микрососудистой патологии, или
 - диагноз сахарного диабета 2 типа, установленный за 10 или более лет до начала исследования или
 - другие сердечно-сосудистые факторы риска (курение, уровень общего холестерина $>6,0$ ммоль/л, холестерина липопротеины высокой плотности $<1,0$ ммоль/л или микроальбуминурия) или
 - возраст 65 лет и старше

Критерии исключения

- Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ или тиазидоподобных диуретиков
- Показания к лечению другим ингибитором АПФ (не периндоприлом в дозе 2-4 мг/сут) или тиазидоподобным диуретиком
- Противопоказано назначение гликлазида MR или достижение целевого значения HbA1c $\leq 6,5\%$
- Показана длительная инсулиноterapia

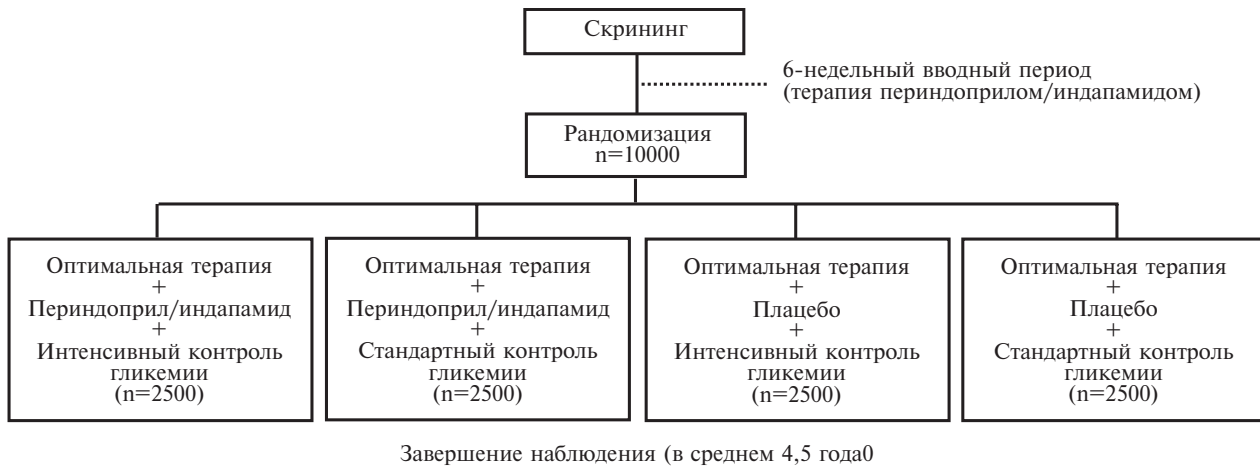


Рис.. 1. Дизайн исследования ADVANCE

открытой - интенсивный контроль гликемии на базе гликлазида МВ (30-120 мг/сут) с целевым значением HbA1c $\leq 6,5\%$ и стандартная терапия сахарного диабета (рис. 1). Предполагалось, что средняя длительность периода наблюдения больных составит 4,5 года.

Анализ исходной характеристики рандомизированных больных (табл. 2) показывает, что в исследование вошли больные сахарным диабетом 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском. У 40% из них к начала исследования уже имелись микро- или макрососудистые осложнения, у большинства присутствовал хотя бы один фактор риска, у 25% больных была выявлена микроальбуминурия, хотя протеинурия отмечалась менее, чем у 5% больных. Большинство больных к началу исследования уже принимали пероральные сахароснижающие препараты, 43% пациентов были на монотерапии, 42% получали два препарата, 6% использовали комбинацию из трех лекарственных средств и только 9% не получали никакой терапии. 75% больных принимали антигипертензивные препараты, прежде всего ингибиторы АПФ (42%), несколько реже - антагонисты кальция (30%) и β -адреноблокаторы (24%). Около трети больных получали липидснижающую терапию и почти половина - антитромботические препараты [30].

Выбор фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел) в качестве базового антигипертензивного препарата был обусловлен доказанной безопасностью, хорошей переносимостью и эффективностью сочетанного применения ингибиторов АПФ и диуретиков, обладающих различными механизмами действия и взаимодополняющих друг друга. Кроме того, низкие дозы компонентов препарата снижают риск развития нежелательных эффектов, а возможность принимать препарат один раз в сутки повышает приверженность больных к лечению [31-33]. За время, прошедшее с начала исследования, появились данные исследований PROGRESS, PREMIER, PICxEL,

EUROPA и ASCOT-BPLA, которые демонстрируют эффективность периндоприла как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, в том числе с индапамидом, в качестве гипотензивного средства, а также его положительное влияние на риск развития сосудистых осложнений сахарного диабета.

Режим интенсивного контроля уровня глюкозы в исследовании опирается на прием гликлазид МВ в дозе 30-120 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином. Данный препарат, являющийся производным сульфонилмочевины, широко используется во всем мире в течение многих лет, безопасность и эффективность его хорошо известна. К преимуществам гликлазида МВ следует отнести также его хорошую переносимость, низкий риск развития эпизодов гипогликемии и возможность приема всей дозы один раз в сутки [34].

Сопутствующая терапия, в том числе и для достижения оптимального контроля артериального давления и

Таблица 2. Исходная характеристика рандомизированных больных (n=11140)

Показатели	Значения
Средний возраст, лет	66
Мужчины, %	57
Возраст в момент установления диагноза СД, лет	58
АД, мм рт. ст.	145/81
HbA1c, %	7,5
Анамнез, %	
макрососудистая патология	33
микрососудистая патология	11
макро- или микрососудистая патология	40
Другие факторы риска (критерии включения), %	
возраст >65 лет	59
анамнез диабета >10 лет	37
курильщик	14
общий холестерин >6,0 ммоль/л	22
ЛВП <1,0 ммоль/л	21
микроальбуминурия	25

гликемии, подбирались исследователем. Не разрешался только прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, всех ингибиторов АПФ (кроме периндоприла в суточной дозе 2-4 мг, который предоставлялся дополнительно при необходимости) и блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также препаратов сульфонилмочевин в группе интенсивного контроля глюкозы.

В качестве первичных конечных точек исследования были выбраны нефатальный инсульт, нефатальный острый коронарный синдром и сердечно-сосудистая смерть, а также впервые выявленная нефропатия или ретинопатия либо значительное ухудшение их течения. Вторичные конечные точки включают в себя различные варианты цереброваскулярной и коронарной патологии, сердечную недостаточность, патологию периферических сосудов, микроальбуминурию, ухудшение зрения, нейропатию, деменцию и общую смертность.

В рамках исследования ADVANCE проводится 4 подисследования:

- Эхокардиографическое исследование, целью которого является уточнение влияния агрессивной гипотензивной и гипогликемической терапии на диастолическую функцию и структуру левого желудочка (n=550).
- AdRem (ADVANCE retinopathy measurements substudy), в задачи которого входит оценка возможного благоприятного воздействия различных режимов терапии на частоту развития и прогрессирование ретинопатии (n=1900).
- CEQoL (Cost Effectiveness and Quality of Life substudy) призвано оценить экономическую эффективность исследуемых режимов терапии и их влияние на качество жизни пациентов.
- Prognnomix (ADVANCE Genetic substudy), задачей которого является определение генетических предикторов сосудистых осложнений у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Исследование было спланировано таким образом, чтобы выявить статистически значимое снижение относительного риска развития каждой конечной точки в результате активной терапии не менее, чем на 16%. Предполагалось, что ежегодная частота конечных точек в контрольной группе превысит 3%, как в исследованиях HOPE и UKPDS. Ожидалось также, что снижение систолического давления в группе больных, получающих периндоприл/индапамид, составит как минимум 6 мм рт. ст., что приведет к уменьшению частоты макро- и микрососудистых событий в данной группе на 15-20 %. Целевое различие уровней гликированного гемоглобина между группами интенсивного и стандартного контроля глюкозы предполагалось довести до 1% или более, в результате чего число микро- и макрососудистых событий должно снизиться на 25% и 16% соответственно.

Поскольку за время исследования ежегодная частота конечных точек составила примерно 2,5%, а разница уровней HbA1c между группами не достигла запланированного 1%, было принято решение о продлении

двойной слепой части исследования (контроль артериального давления) на 6 месяцев, а открытой части (контроль гликемии) - на 12 месяцев.

Заключение

Первые результаты исследования ADVANCE по контролю артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа группы высокого риска будут доложены в сентябре 2007 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Вене, данные по второй части исследования появятся весной 2008 года. Учитывая большую по объему и неоднородную по составу популяцию больных сахарным диабетом 2 типа, участвующих в исследовании и длительный период наблюдения, можно ожидать, что полученные в ходе исследования данные позволят ответить на многие вопросы, касающиеся тактики ведения таких пациентов. Дизайн исследования позволяет оценить безопасность и эффективность стратегий интенсивного контроля артериального давления и гликемии, их влияние на частоту развития и темпы прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета, в том числе у пациентов с нормальным артериальным давлением, частоту развития гипогликемических состояний при жестком контроле глюкозы, генетические детерминанты диабетической ангиопатии и многое другое.

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27, 1047-1053.
2. Friedman E., Friedman A. Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, 681-683.
3. Engelgau M., Geiss L., Saaddine J. et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Am. Intern. Med.*, 2004, 140, 945-950.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА, Москва, 2006, 320-329.
5. Williams R., Van Gaal L., Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, 45, 513-517.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care*, 2003, 26, 360-366.
7. Adler A., Stratton I., 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, 412-419.
8. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr. Pract.*, 2002, 8 (Suppl. 1), 1-82.
9. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2006, Standards of Medical Care in Diabetes - 2006. *Diabetes Care*, 2006, 29 (Suppl. 1), S17-19.
10. International Diabetes Federation (IDF) Clinical Guidelines Task Force. Global guidelines for type 2 diabetes. Brussels. International Diabetes Federation, 2005.
11. 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.
12. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 2000, 352, 1755-1762.
13. 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.
14. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 1997, 349, 1787-1792.
15. Chan J., Ko G., Leung D. et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int.*, 2000, 57, 590-600.
16. Estacio R., Raymond O., Jeffers B. et al. Effect of blood pressure control on dia-

- betic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23 (Suppl. 2), B54-B64.
17. Brenner B., Cooper M., De Zeeuw D. et al. for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 861-869.
18. Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al. Collaborative Study Group. 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.
19. Parving H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. Irbesartan in patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 870-878.
20. Strippoli G., Craig M., Deeks J. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy systematic review. *BMJ*, 2004, 329, 828-831.
21. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y. et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999, 22, 233-240.
22. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*, 2004, 27, 2836-2842.
23. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, 421-431.
24. Selvin E., Coresh J., Shahar E. et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol.*, 2005, 4, 821-826.
25. Stratton I., Adler A., Neil H. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321, 405-412.
26. Nathan D., Cleary P., Backlund J. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2643-2653.
27. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care*, 1999, 22 (Suppl. 1), 1-114.
28. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr. Pract.*, 2002, 8 (Suppl. 1), 1-82.
29. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.*, 1999, 16, 716-730.
30. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE Action in diabetes and vascular disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med.*, 2005, 22, 882-888.
31. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS. *J. Hypertens.*, 1996, 14 (Suppl. 2), 41-46.
32. Chalmers J. Efficacy and acceptability of the fixed low-dose perindopril-indapamid combination as first-line therapy in hypertension. *Europ. Heart J.*, 1999, 1 (Suppl. L), 20-25.
33. Castaigne A., Chalmers J., Morgan T. et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamid 0.625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 1999, 21, 1097-1110.
34. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. GUIDE Study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, 34, 535-542.