

Водещи становища за изследването ADVANCE

Проф. Цветана Кътова
Национална кардиологична болница

По времето, когато е било планирано проучването ADVANCE (1999–2000 г.), е имало множество основни въпроси, които е трябвало да се адресират и да намерят отговор чрез широкомащабни клинични изследвания с твърди изисквания и адекватна достоверност. Това са:

1. Ще се разпространяват ли ползите от намаляване на високото кръвно налягане и при пациентите с диабет с по-широк диапазон на отговор на кръвното налягане (от нормално до повишено)?
2. Ще бъдат ли ползите от понижаване на кръвното налягане с *Noliprel* (*perindopril/indapamid*) добавени в плюс към оптималната изходна антихипертензивна терапия с други понижавачи кръвното налягане лекарства, включително блокери на PAC?
3. Интензивният глюкозен контрол с режим на базата на *Diaprel MR* ще намали ли *макроеваскуларната болест*?
4. Дали *по-интензивният глюкозен контрол*, целящ едно ниво от 6,5% на HbA_{1c} , ще осигури по-нататъшна редукция на *макроеваскуларната болест*?
5. Ще се сумират ли ефектите от *понижаването на кръвното налягане и по-плътния глюкозен контрол*?

Целта на проучването е била да се установи дали всеки от тези два лечебни подхода (*по-интензивно понижаване на кръвното налягане и по-интензивно понижаване на глюкозата*) ще намали риска от комплексния *макроеваскуларен изход* и *комплексния микроеваскуларен изход*, взети поотделно и съвместно.

Хипотезите и първичните изводи са, че *по-интензивното понижаване на кръвното налягане и глюкоза-*

та ще намали риска по отношение на макро- и микроеваскуларните прояви.

1. Комплексната крайна точка на *инсулт, инфаркт на миокарда и сърдечно-съдова смърт*
2. Комплексната крайна точка на *нова или влошаваща се нефропатия и диабетна ретинопатия.*

Основните параметри на проекта за това изследване са:

1. 2x2 Факторен, рандомизиран опит (двойно-сляпо, плацебо-контролирано сравнение на режими за понижаване на кръвното налягане и отворено сравнение на режими за понижаване на глюкозата (*проект PROBE*)).
2. 10 000 участници
3. Проследяване в продължение на 4.5 години

Изчисленията за мощността на опита се базират на общо 10 000 участници с диабет тип 2, годишни инциденти 3%, изискващи проследяване в период на 4.5 г. Всички участници са били подложени на предварителен подготвителен период от 6 седмици, в който са приемали една таблетка от 2 mg *perindopril/0,625 mg indapamide*.

Критерии за Включване в опита:

1. Диабет тип 2
2. Възраст над 55 г.
3. Повишен риск от съдови заболявания:
 - възраст ≥ 65 години
 - история за основно макросъдово заболяване
 - история за основно микросъдово заболяване
 - давност на диагностично потвърден диабет повече от 10 години преди включване в опита

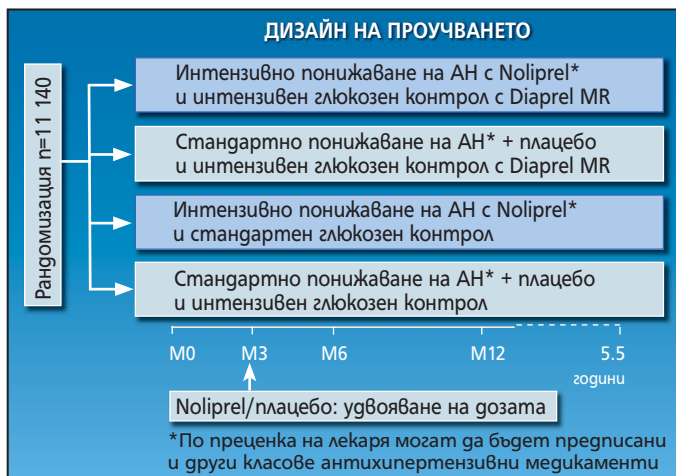
ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION

www.advance-trial.com

- други основни рискови фактори, които определят избираемостта за рандомизация:
 - а) кръвно налягане >140/90 mmHg
 - б) общ холестерол >6,0 mmol/L
 - в) HDL-холестерол <1,0 mmol/L
 - г) микроалбуминурия
 - д) настоящо тютюнопушене.

Изследователско третиране след рандомизацията:



1. Раздел от опита, свързан с понижаване на кръвното налягане

- Двойно слъпо Noliprel (perindopril/indapamid) в съпоставка със съответстващото плацебо.
 - 2,0/0,625 mg или плацебо през първите три месеца;
 - 4,0/1,25 mg или плацебо след това.

2. Раздел от опита, свързан с контрол на глюкозата

- Diaprel MR – основна интензивна терапия, целяща постигане на 6,5% HbA_{1c}, съпоставена с обичайната терапия, основана на препоръки в насоките за третиране.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ

НАЧАЛНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	
Брой рандомизирани пациенти с диабет тип 2	11 140
Данни за хипертония (%)	69
Пациенти, получаващи други антихипертензивни средства (%)	75
Средно начало САН (mmHg)	145
Средно начало ДАН (mmHg)	81
Средна възраст (г.)	66

Специални съображения при набирването на участници в опита

I. ACE-инхибиция:

1. Участниците са могли да получават фонова ACE-инхибиторна терапия по време на изследването.

2. Perindopril, 2-4 mg дневно, е бил осигуряван на всички участници, изискващи такова лечение. Фоновата терапия с perindopril е можела да се иницира или да се прекъсне по всяко време по усмотрение на изследователите.

Тази мярка е била дискутирана като необходима поради големия брой пациенти с диабет, които би трябвало да взимат ACE-инхибитори и чиито лични лекари не биха им позволили да участват в клиничен опит, в който те могат да бъдат рандомизирани към плацебо. В случая 47% от всички участници са приемали perindopril по време на рандомизацията и тази пропорция се е запазила постоянна по време на периода на проследяването.

II. Кръвно налягане:

1. Избираеми са били участниците с по-широк диапазон на кръвно налягане.
2. Включването в опита не е било зависимо от нивото на базовата линия на кръвното налягане.

Лечение за понижаване на кръвното налягане, не свързано с опита, е можело да се назначава по усмотрение на изследователите с изключение на тиазидоподобни диуретици и други ACE-инхибитори освен perindopril.

Предишни опити, като UKPDS и HOT, вече са установили ползите от понижаване на кръвното налягане за намаляване на рисковете от основни съдови заболявания при хипертоници с диабет тип 2. Поради това изследваната популация е била подбрана така, че да има по-широк диапазон на кръвното налягане в началото, обхващайки нормотензивни и хипертонични нива.

Контрол на систолното (SBP) и диастолното (DBP) кръвно налягане в опита при диабетични хипертоници

Даже и при най-добри условия, каквито са клиничните опити с плътен надзор върху терапията, кръвното налягане на огромното мнозинство от индивиди с диабет тип 2 е оставало над поставените цели, т.е. не са достигани таргетни нива. Mansci и съавтори съобщават още през 2002 г., че целевите стойности за систолното артериално налягане не са били постигнати при никои от завършените към момента опити.

Насоки: JNC 7 & ESH/ESC, 2003, BHS 2004 & Canada 2006

1. Всички подкрепят комбинираната терапия
 2. Подкрепя се началото на терапията с лекарствени комбинации
 3. Одобряват се нискодозирани фиксирани комбинации за началото на терапията
- За последните 6–7 години от началото на

ADVANCE Всички насоки по отношение на хипертониците наблягат на необходимостта от комбинирано лечение за понижаване на кръвното налягане. Тези насоки прогресивно препоръчват използването на фиксирани нискодозирани комбинации не само за поддържане, но и за начало на терапията за понижаване на кръвното налягане.

Подготвителна фаза - цели

Целите са да се оцени безопасността и ефикасността на терапията с фиксирана нискодозова комбинация Noliprel (*perindopril 2 mg/ indapamide 0,625 mg*) при 12 878 участници, влизащи в подготвителната фаза.

Процедурата е следната: *6 седмици активно понижаване на кръвното налягане с една таблетка дневно Noliprel, добавена към обичайната антихипертонична терапия, и 3 Визити – на 0, 3 и 6 седмица. Тази процедура осигурява възможността да се установи безопасността и ефикасността на Noliprel при широка кохорта от хора, страдащи от диабет.*

В подготвителната фаза са влезли 12 878 участници, напуснали са (изтеглени от опита по решение на изследователите) 1 738 (13,5%) и са рандомизирани 11 140. Всички следващи данни са на базата на останалите в опита 11 140 участници.

Процент напуснали участници по време на подготвителната фаза при базовата линия на лекарствата

Лекарство	Брой участници	Напуснали в %
Аспирин	5 563	12,0
Статини	3 145	15,3
Бета-блокери	3 098	11,9
ССВ	3 915	12,5
АСЕ-инхибитори	5 372	10,8
ARB	753	19,1
Общо	12 878	13,5

Голям брой от изследваните участници са получавали други лекарства, като например аспирин и статини от една страна, или други антихипертонични средства от друга страна. Степента на напусналите е била почти еднаква във всички групи. Тенденцията за по-висока степен на напускане при получаващите ARB се отнася за много от участниците, проявили непоносимост към АСЕ-инхибиторите в миналото, преди да са били лекувани с ARB.

Закljučения за подготвителната фаза на ADVANCE

Фиксираната комбинация *Noliprel* е безопасна

и добре поносима от пациенти с диабет тип 2, независимо от базисната терапия, включващи други антихипертонични средства.

Тази комбинация е ефективна едновременно за понижаване на систолното и диастолното кръвно налягане, независимо дали пациентите получават други антихипертонични лекарства или не.

Погпроучвания на изследването ADVANCE

Ехокардиография: Ехокардиографско погпроучване на ADVANCE

AdRem: Погпроучване на ADVANCE за измерване на ретинопатията

CEQoI: Погпроучване за оценка на качеството на живот и разходите, свързани с ефективността

Genetic: Погпроучване за genomic/phenotypic корелации

Това са четирите формални подопита на ADVANCE. Първите три са били планирани от самото начало и са подкрепени от *Servier*. Генетичният подопит (*Prognomics*) е инициран неотдавна от проф. Р. Hamet от Канада и е отделно финансиран от канадски консорциум.

Завършване на изследването и презентация

Ниво на инциденти: 2,5% вместо планираните 3%.

Удължаване на опита: с 6-12 месеца.

Пограздел за кръвното налягане (*Noliprel*):

Ще приключи през юни 2007 г. и ще бъде изпратен за презентация на Европейското кардиологично общество във Виена, септември 2007 г.

Пограздел за контрол на глюкозата (*Diaprel MR*):

Ще приключи през декември 2007 г. и ще бъде изпратен за презентация на EASD през 2008 г.

Закljučения

1. ADVANCE е замислен да отговори на няколко фундаментални въпроса за ползите от контрола на кръвното налягане и глюкозата при хора с диабет тип 2
2. Големият размер на извадката, замисълът за рандомизация, удълженото време на проследяване и педантичният мониторинг на изследваната популация са добро предзнаменование за положителен резултат.
3. На срещата на Европейското кардиологично общество във Виена през септември 2007 г. ще бъдат представени основните резултати от раздела за кръвното налягане.

За повече информация:

www.advance-trial.com