

# Резултати от изследването ADVANCE откриват перспективите за нова превантивна терапия за милиони хора, поразени от диабет, в целия свят

Проф. Цветана Кътова  
Национална кардиологична болница

*„Резултатите от ADVANCE показват, че рутинното назначаване на фиксирана комбинация от perindopril и indapamide (Noliprel) на широк диапазон от пациенти с диабет намалява риска от основни макросъдови или микросъдови инциденти, включително смърт, независимо от нивото на първоначалното кръвно налягане или допълнителното третиране с много други превантивни средства, типично провеждани при диабетичите днес. Лечението при изследването е било понесено добре, изисквало е мониторинг или титрация и поради това е подходящо за използване при широк диапазон клинични обстоятелства навсякъде по света.“*

*„Ако препоръчаната от ADVANCE стратегия с Noliprel бъде приложена само за половината от диабетичите в целия свят, то ще бъдат предотвратени над 1.5 милиона смъртни случаи за период от 5 години (2010-2015 г.).“*

*Поради тази причина сега има убедителен повод за обсъждане на такова рутинно лечение при пациенти с диабет тип 2.“ (The Lancet, 2007).*

С всеки изминат ден става все по-ясно, че захарният диабет и често придружаващите го артериална хипертония и затлъстяване представляват една от най-големите и бързо нарастващи заплахи за здравето на населението в световен мащаб. Комбинираният риск за сърдечно-съдово усложнение за период от 10 години е два до три пъти по-висок при комбинацията на диабет и хипертония, отколкото за всяко от тези заболявания поотделно. Терапевтични модели за намаляване на този риск са обект на редица изследвания.

Изследването ADVANCE започва, имайки предвид резултатите, респективно доказаните ползи при болни с диабет в предишни изследвания (MICROPRO, UKPDS). ADVANCE включва широка популация от пациенти-диабетици независимо от нивата на кръвното налягане. ADVANCE е най-голямото проучване при диабетичи до този момент и то при пациенти от ежедневната практика. За първи път стратегията за по-агресивно понижаване на кръвното налягане (Noliprel) дори при нормотоници или добре контролирани хипертоници с дългогодишен диабет тип 2 показва, че е възможно намаляване

на сърдечно-съдовия риск и смъртността заедно с редуцирането на коронарните и бъбречните инциденти при тази група. Резултатите от ADVANCE откриват перспективите за нова превантивна терапия за милиони хора, поразени от диабет, в целия свят.

По времето, когато изследването ADVANCE е било планирано (1999-2000 г.), е имало множество основни въпроси, които е трябвало да се поставят и да намерят отговор чрез широкомащабни клинични изследвания. Някои от тях са:

1. Ще има ли допълнителни ползи при пациенти с диабет, когато кръвното налягане се понижи под 145 mmHg?

2. Ще бъдат ли подобни ползите от хипотензивната терапия **при болни с диабет при хипертензивни и при нормотензивни пациенти?**

3. Ще бъдат ли достоверни ползите от понижаване на кръвното налягане с Noliprel **на върха при оптимална терапия** заедно с други понижавачи кръвното налягане лекарства, включително блокери на PAC?

4. Интензивният глюкозен контрол с режим на базата на Gliclazide MR ще редуцира ли **макровакуларната болест?**

5. Дали **по-интензивният глюкозен контрол**, целящ ниво на HbA1c от 6,5% ще осигури по-нататъшно намаляване на макровакуларната болест?

6. Ще се сумират ли ефектите от **понижаването на кръвното налягане и по-плътния глюкозен контрол?**

Целта на изследването е била да се установи дали всяка от тези две терапевтични схеми (по-интензивно понижаване на кръвното налягане и по-интензивно понижаване на глюкозата) ще намали риска за комплексния макровакуларен изход и комплексния микровакуларен изход, взети поотделно и съвместно. Хипотезите и първичните изходи са, че по-интензивното понижаване на кръвното налягане и глюкозата ще намали риска при 2 първични изхода:

1. Комплексна крайна точка - инсулт, инфаркт на миокарда и сърдечно-съдова смърт

2. Комплексна крайна точка - 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. 11140 участници.
3. Проследяване в продължение на 5 години.

### Критерии за включване в опита

1. Диабет тип 2
2. Възраст 55 г. или повече
3. Хипертензивни или нормотензивни пациенти
4. Повишен риск от съдови заболявания:
  - възраст > 65 години
  - история за основно макросъдово заболяване
  - история за основно микросъдово заболяване
  - първа диагноза диабет преди повече от 10 години преди включване в опита
  - други основни рискови фактори, които определят избираемостта за рандомизация и включват следното:
    - а) тютюнопушене
    - б) общ холестерол >6,0 mmol/L
    - в) HDL холестерол <1,0 mmol/L
    - г) микроалбуминурия

### Изследователско третиране след рандомизацията:

1. Раздел от опита, свързан с понижаване на кръвното налягане
  - Двойно-сляпо *perindopril/indapamide*, съпоставено със съответстващо 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 Glucoside MR
  - Базирана на гликлазид MR интензивна терапия, целяща постигане на ниво на  $HbA_{1c}$  6,5%, съпоставена с обичайната терапия, основана на препоръки в насоките за третиране.

### Специални съображения при набирането на участници в опита

#### I. ACE-инхибиция

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

Включването в опита не е било зависимо от нивото на базовата линия на кръвното налягане. Ме-

дикаментозно лечение за понижаване на кръвното налягане, което не е свързано с опита, е можело да се използва 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 от стойности на кръвното налягане в началото, обхващайки нормотензивните и хипертоничните нива.

### Контрол на систолното (SBP) и диастолното (DBP) кръвно налягане в опита при хипертоници с диабет

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. *Mapscia* и съавт. съобщават още през 2002 г., че систолните цели не са били постигнати при никой опит от завършените догозава.

### 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.

### Подготвителна фаза - цели

Целта е са да се оцени безопасността и ефикасността на терапията с фиксираната комбинация *Noliprel (2 mg perindopril /0,625mg indapamide)*.

В подготвителната фаза са влезли 12 878 участници, напуснали са (изтеглени от опита по решение на изследователите) 1 738 (13,5%) и са рандомизирани 11140. Всички следващи данни са на базата на останалите в опита 11 140 участници.

### Закljučения за подготвителната фаза на ADVANCE

*Фиксираната комбинация Noliprel е безопасна и добре поносима от пациенти с диабет тип 2.*

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

### Подпроучвания на изследването ADVANCE

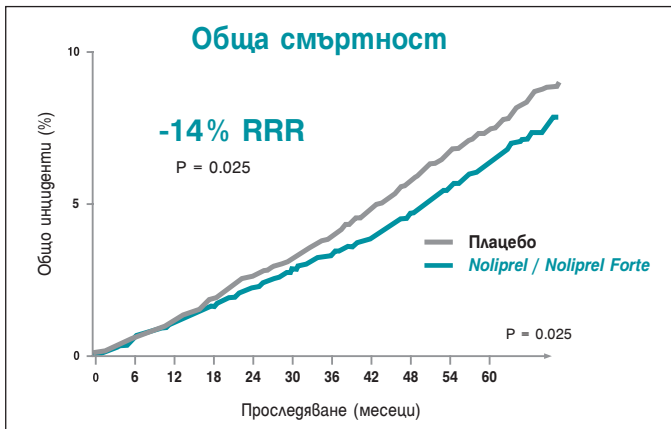
#### Ехокардиографско подпроучване

**AdRem:** Подопит на ADVANCE за измерване на ретинопатията

**CEQol:** Подопит за оценка на качеството на живот и разходите, свързани с ефективността

#### Genetic: Подопит за депотич/рентотипични корелации

Първите три са били планирани от самото начало и са подкрепени от Servier. Генетичният подопит



Фиг. 1. Noliprel намалява общата смъртност с 14%

(Prognostics) е инициран неотдавна от проф. Р. Hamet от Канада и е отделно финансиран от канадски консорциум.

### Резултати от проучването ADVANCE

Резултатите от понижението на кръвното налягане в проучването ADVANCE, съобщени на Европейския конгрес по кардиология във Виена тази година, показват убедително, че рутинното назначение на фиксирана комбинация Noliprel значително редуцира комбинираните макроаскулярни и микроаскулярни усложнения с 9%, общата смъртност с 14% и сърдечно-съдовата смъртност с 18%. Тази терапия редуцира общите коронарни инциденти с 14% и всички бъбречни инциденти, както и микроалбуминурията с 21%.

### Фиксираната комбинация Noliprel подобрява преживяемостта

По време на периода на изследването Noliprel значително е редуцирал общата смъртност с 14% ( $p=0.025$ ). Тази редукция е предшествана от понижението на сърдечно-съдовата смъртност при пациенти в групата с Noliprel. Рискът от сърдечно-съдова смърт е бил намален с 18% ( $p=0.03$ ).

В абсолютни измерения една смърт, породена от каквато и да е причина, би могла да се избегне на всеки 79 пациенти, лекувани с Noliprel в продължение на 5 години.

### Значителна редукция на първичната крайна точка – 9%

Общо 1 799 участници в изследването са получили сериозни макро- и микроаскулярни инциденти по време на проследяването - 861 (15.5%) в активно третираната група и 938 (16.8%) в групата с плацебо. Noliprel е редуцирал комбинираната макро- и микроаскулярна крайна точка с 9% ( $p=0.04$ ) (фиг. 2).

На тази база е изчислено, че един участник на всеки 66 с назначена терапия с Noliprel в опита би избегнал поне един сериозен макро- или микроаскулярен инцидент за период от 5 години

### Значително редуциране на коронарните и бъбречните инциденти

Значително по-малко общи коронарни инциденти са наблюдавани в групата на пациентите на терапия с Noliprel в сравнение с тези от плацебо-групата.

Пациентите, приемащи Noliprel, са постигнали значителна редукция на общите коронарни инциденти (14%,  $p=0.02$ ) (фиг. 3).

Това означава, че би могъл да се избегне един коронарен инцидент на всеки 75 пациенти, приемащи Noliprel, за период от 5 години.

При терапия с Noliprel е постигната значителна редукция на бъбречните инциденти (21%,  $p<0.0001$ ) с понижение от 18% при нови или влошаващи се нефропатии ( $p=0.055$ ) и значителна редукция на прогресията на микроалбуминурията (21%,  $p<0.0001$ ) (фиг. 4).

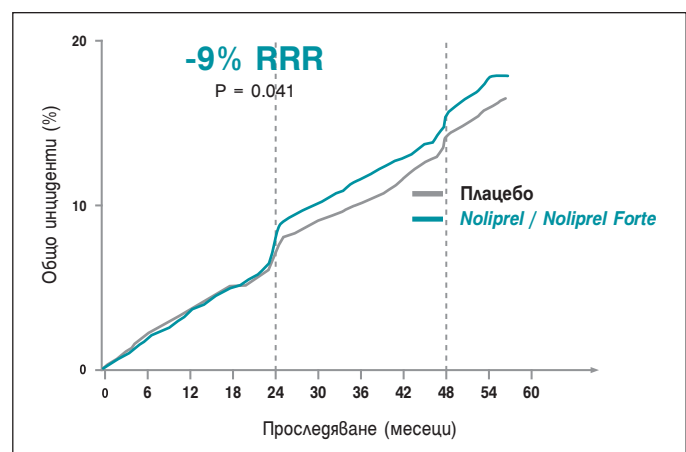
За период от 5 години един на всеки 20 приемащи Noliprel пациенти би могъл да избегне бъбречен инцидент.

Редукцията на бъбречните инциденти, наблюдавана при ADVANCE, е била постигната в допълнение на фоновото лечение с инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (АСЕ-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери - ARB) заедно с намаление на сърдечно-съдовата и общата смъртност, правейки ADVANCE първият опит при диабетци, сравнен с изследванията, използващи ARB, които показват подобни предимства.

Активното лечение при ADVANCE е било асоциирано с 21% намаляване на развитието на микроалбуминурия, маркер за бъбречно увреждане и кардиоваскуларен риск. Този резултат е в унисон с други данни, показващи, че режимите на АСЕ-инхибитори в сравнение с плацебо или калциеви антагонисти са ефективни при превенцията на развитието на микроалбуминурия и в унисон с първоначалните данни, получени с Noliprel в една популация от хипертоници с диабет тип 2 (опит PREMIER). Такива ефекти от лечението са важни, тъй като високият риск от прогресия води до краен етап на бъбречна недостатъчност и смърт при развиваща се диабетна нефропатия.

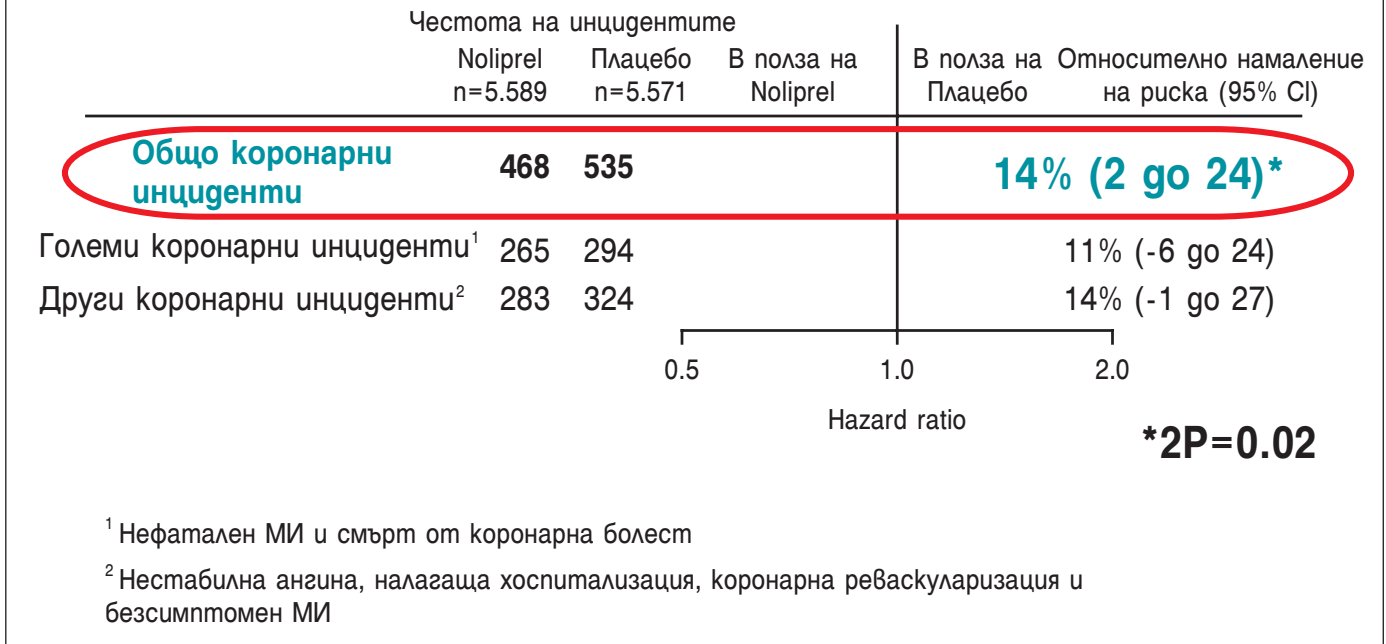
### Понижение на кръвното налягане и поносимост

ADVANCE е първият научен опит за доказване на ефикасността на антихипертензивен медикамент при диабетци със средно кръвно налягане при базовата линия 145/81 mmHg с ниво на кръвната глюкоза HbA1c <7.5%. При тези пациенти терапията с Noliprel е довела до намаляване на кръвното налягане до 136/74 mmHg в края на периода на проследяване

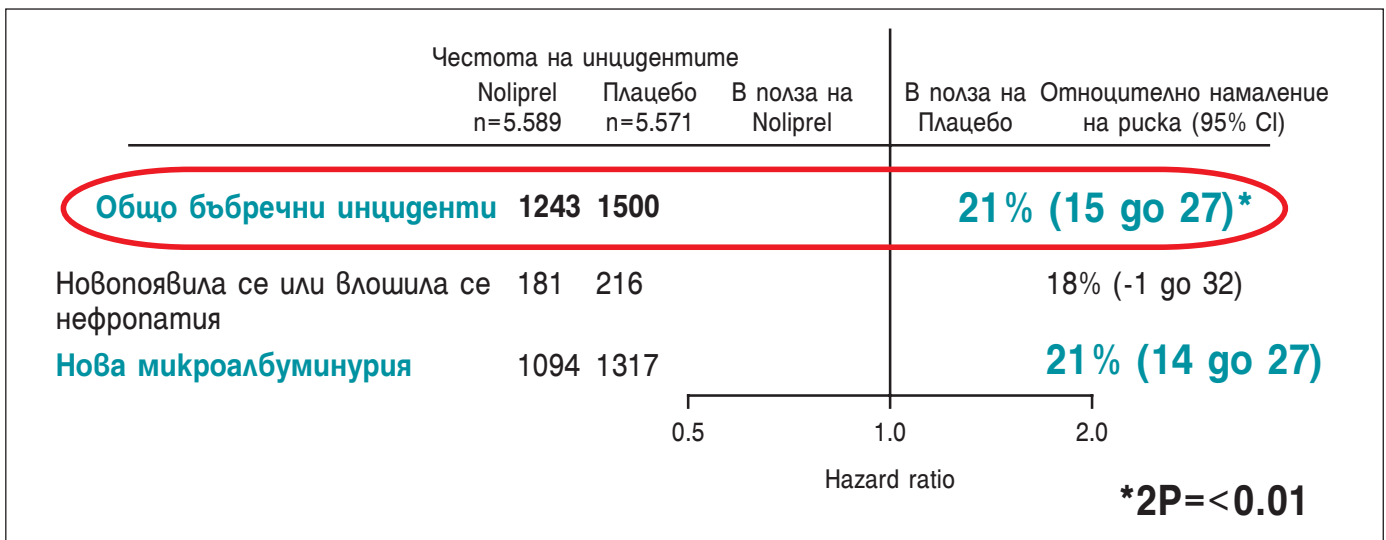


Фиг. 2. Noliprel намалява макро- и микроаскулярните инциденти

## Коронарни инциденти: -14%



Фиг. 3. Noliprel намалява общите коронарни инциденти



Фиг. 4. Noliprel понижава честотата на бъбречните инциденти и албуминурията

не. В сравнение с пациентите на плацебо средните разлики на намаляване на кръвното налягане са били 5.6/2.2 mmHg.

Установено е също така, че лечението с фиксирана комбинация се понася добре с обща норма на комплайънс, подобна на тази при плацебо (73% към 74%).

### Резултатите от ADVANCE са с огромно приложение за клиничната практика

За всеки 1 милион диабетици, получаващи превантивно лечение с Noliprel, в продължение на 5 години ще се получат следните ползи:

- 15000 избегнати съдови инциденти;
- 13300 избегнати коронарни инциденти
- 50000 избегнати бъбречни инциденти;
- 13000 спасени живота.

В резултат на получените данни проф. Джузепе Манча, един от водещите изследователи на ADVANCE, казва: „Тези резултати съответстват на съвременните насоки за контрол на кръвно налягане при диабетици. ADVANCE потвърждава и обогатява тези резултати.“

Оптимистично-реалистично е изказването на Джон Чалмърс: „Диабетът представлява една от най-големите заплахи за здравето на населението през 21 век по целия свят. **Успехите за здравето, постигнати при изследването ADVANCE, са получени като допълнение към ползите, осигурени от съществуващото лечение на пациентите, и ще имат голямо практическо приложение за бъдещото клинично овладяване на диабет тип 2.**“