

Czy po badaniu ADVANCE leczenie hipotensyjne chorych na cukrzycę stanie się bardziej *advanced* — zaawansowane?

Andrzej Tykarski

Przedstawione na Kongresie ESC w Wiedniu i opublikowane jednocześnie we wrześniowym numerze „Lancet” wyniki „ramienia nadciśnieniowego” badania ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) stanowią najpoważniejszą w ostatnich latach próbę odpowiedzi na pytanie, których pacjentów chorych na cukrzycę powinniśmy leczyć hipotensyjnie i jak powinniśmy ich leczyć hipotensyjnie. Niewątpliwie badanie zakończyło się sukcesem, skoro zastosowane, aktywne leczenie preparatem złożonym ze stałych dawek perindoprilu i indapamidu, niezależnie

od wyjściowej wysokości ciśnienia spowodowało 14-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, w tym 18-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Te i inne opisane wyżej korzyści uzyskano, mimo że w obu grupach ponad 70% chorych przyjmowało inne leki hipotensyjne, w tym inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) (perindopril). Autorzy publikacji konkludują, że 5-letnie stosowanie leku złożonego (perindopril/indapamid) przez 79 pacjentów chorych na cukrzycę ratuje jedno ludzkie życie, a zastosowanie

takiego leczenia u połowy populacji osób chorych na cukrzycę na świecie zapobiegłoby w tym samym okresie ponad milionowi zgonów.

Badanie ADVANCE zasługuje jednak na szerszy komentarz ze względu na ważne pytania, które postawili sobie na wstępie twórcy tego badania, a także w związku z metodyką badania, która daje możliwość ciekawej interpretacji uzyskanych wyników i ich implementacji do praktyki klinicznej.

Dlaczego przeprowadzono kolejne badanie dotyczące leczenia hipotensyjnego u chorych na cukrzycę?

Duże badania kliniczne, które wyznaczają zasady leczenia nadciśnienia tętniczego, dotyczą zasadniczo pięciu grup: ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym, jednak na ogół z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (HOT, LIFE, VALUE, ANBP-2, ASCOT), pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia i powikłaniami: wieńcowymi (EUROPA, HOPE), mózgowymi (PROGRESS, MOSES), nerkowymi (RENAAL, IDNT, IRMA-2). Piątą grupę zainteresowań, spoza powikłań nadciśnienia tętniczego, stanowią właśnie pacjenci chorzy na cukrzycę (UKPDS, Micro-HOPE i obecnie ADVANCE). Liczba zachorowań na cukrzycę, jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych, rośnie w dramatycznym tempie. Szacuje się, że na świecie liczba osób chorych wzrośnie ze 171 milionów w 2000 roku do 366 milionów w 2030 roku. Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najistotniejszych czynników determinujących ryzyko zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych, zarówno pochodzenia makro-, jak i mikronaczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2. Istnieje również wiele istotnych dowodów na to, że skuteczna redukcja ciśnienia tętniczego zmniejsza to ryzyko w odniesieniu do powikłań makronaczyniowych, jak również mikronaczyniowych w znacznie większym stopniu niż w przypadku osób z nadciśnieniem tętniczym niechorujących na cukrzycę. Jednocześnie skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest bardzo mała, zarówno w dużych badaniach klinicznych, jak i praktyce klinicznej.

Czym różni się metodyka badania ADVANCE w porównaniu z innymi badaniami?

Klasyczne badania kliniczne lek *vs.* placebo (brak leczenia) nie są możliwe w nadciśnieniu tętni-

czym ze względów etycznych wobec ustalonych korzyści i wynikających stąd wskazań do leczenia hipotensyjnego. Obecnie można jedynie porównać dwa typy leczenia (*head to head*) lub ocenić, czy dodatkowe leczenie hipotensyjne „nałożone” na standardowe leczenie hipotensyjne przynosi dodatkowe korzyści. Badanie ADVANCE prezentuje ten drugi schemat leczenia. Autorzy badania założyli, że dodanie leku złożonego (perindopril/indapamid) do typowego leczenia wraz z leczeniem hipotensyjnym przyniesie dodatkowe korzyści w porównaniu z zaniechaniem takiego uzupełnienia. Co więcej, w obu badanych grupach możliwe było nie tylko uzupełnianie leczenia hipotensyjnego zgodnie z decyzją lekarza i aktualnym stanem wiedzy, ale stosowanie inhibitora ACE (perindoprilu). Wynikało to z faktu, że inhibitory ACE są lekami wysoce rekomendowanymi u pacjentów z nadciśnieniem i chorych na cukrzycę. Również dodatkowe leczenie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe (kwas acetylosalicylowy i statyna) było dopuszczalne w obu grupach i, jak się okazało, stosowane często zgodnie ze standardami. Kolejnym ciekawym założeniem było włączenie do leczenia pacjentów niezależnie od wysokości ich ciśnienia, badanie objęło również pacjentów z ciśnieniem prawidłowym. Najnowsze zalecenia ESH/ESC rekomendują leczenie hipotensyjne u chorych, których wartość ciśnienia wynosi powyżej 130/85 mm Hg, ponieważ wyniki dotychczasowych badań wykazały korzyści z obniżania ciśnienia rozkurczowego poniżej 80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą. Dowody na korzyści z obniżania ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg są natomiast znacznie słabsze. W konsekwencji w badaniu ADVANCE nie wyznaczono docelowych wartości ciśnienia.

Te założenia (włączenie grupy osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego o niepewnych korzyściach z leczenia hipotensyjnego, możliwość osłabienia względnych korzyści z zastosowania leku złożonego przez stosowanie perindoprilu w grupie placebo, bardzo dobre leczenie standardowe sprawiające, że populacja wysokiego ryzyka — pacjenci chorzy na cukrzycę — miała niskie efektywne ryzyko sercowo-naczyniowe, czyli niski odsetek powikłań sercowo-naczyniowych) sprawiały, że badanie ADVANCE nie musiało się zakończyć sukcesem. Miało za to szansę odpowiedzieć na kilka pytań: 1. Czy terapia lekiem złożonym (perindopril/indapamid) u pacjentów chorych na cukrzycę przynosi dodatkowe korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia skurczowego poniżej 145 mm Hg. 2. Czy korzyści są takie same u osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. 3. Czy lek złożony

(perindopril/indapamid) daje dodatkowe korzyści w porównaniu ze standardową terapią hipotensyjną (w tym inhibitorem ACE) i pozahipotensyjną redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego (stosowanie statyn i leków przeciwpłytkowych).

Dlaczego do badania ADVANCE wybrano preparat złożony (perindopril/indapamid)?

Wybór preparatu złożonego (perindopril/indapamid) w badaniu ADVANCE był nieprzypadkowy. Leczenie hipotensyjne u chorych na cukrzycę często wymaga terapii skojarzonej, a połączenie inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego jest uznawane, obok skojarzenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia [które odniosło sukces w badaniu ASCOT (amlodipina + perindopril)], za połączenie najlepsze ze względu na dużą skuteczność hipotensyjną, co już wcześniej potwierdziły wyniki badania STRATHE (perindopril/indapamid). Nie bez znaczenia jest także optymalny dobór dawek w stosowaniu leku złożonego, zapewniający nie tylko wysoką skuteczność hipotensyjną, ale także dobry profil tolerancji. Już w fazie „run-in” badania ADVANCE zastosowanie leku złożonego (perindopril/indapamid) spowodowało dodatkowy spadek ciśnienia tętniczego o 8/3 mm Hg, mimo że 75% pacjentów stosowało dotychczasową terapię hipotensyjną. Dodatkowe działanie kardioprotekcyjne (badanie PICTURE i REASON), wazoprotekcyjne, a w konsekwencji korzystny wpływ na ciśnienie centralne (badanie REASON) i działanie nefroprotekcyjne (badanie PREMIER), jakie wykazuje stałe połączenie perindoprilu z indapamidem w preparacie Noliprel, a także korzystny wpływ na insulinowrażliwość i funkcję śródbłonna pozwalały przypuszczać, że zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego wynikające z zastosowania tego leku może się okazać w badaniu ADVANCE większe niż prognozowane na podstawie efektu hipotensyjnego. Preparat złożony mógł także spowodować zwiększenie efektu hipotensyjnego dzięki lepszej współpracy pacjenta mierzonej sumiennością stosowania leków, co wykazały wcześniejsze badania kliniczne.

Jak wyjaśnić wyniki uzyskane w badaniu ADVANCE?

Efekt hipotensyjny. Różnica ciśnień pomiędzy grupą leczoną aktywnie a placebo wynosiła 5,6/

/2,2 mm Hg. Tłumaczy to częściowo korzyści uzyskane w grupie leczonej preparatem złożonym z perindoprilu i indapamidu. Rzeczywista siła działania hipotensyjnego skojarzenia perindoprilu i indapamidu była oczywiście większa. Średnie wyjściowe ciśnienie hipotensyjne w grupie leczonej aktywnie wynosiło 145/81 mm Hg, a pod koniec badania — poniżej 135/75 mm Hg. Ponieważ częstość dawkowania innych leków hipotensyjnych nie zwiększyła się w tej grupie, oznacza to dodatkowy spadek ciśnienia o 10/6 mm Hg pod wpływem preparatu złożonego z kombinacji perindopril/indapamid i potwierdza skuteczność tej kombinacji wykazaną w badaniu STRATHE. Warto podkreślić, że odsetek leków hipotensyjnych poza testowanym był o 9% wyższy w grupie placebo niż w ramieniu aktywnie leczonym (83% *vs.* 74%) przy uzyskanej wyższej wartości ciśnienia tętniczego 140/73 mm Hg.

Śmiertelność ogólna, zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych, uległa istotnej redukcji pod wpływem leczenia lekiem złożonym (perindopril/indapamid), co sprawia, że taki schemat leczenia powinien być rozważony u każdego chorego na cukrzycę albo jako dołączenie do dotychczasowego leczenia hipotensyjnego, albo jako terapia początkowa. Efekt zmniejszenia śmiertelności można oczywiście próbować tłumaczyć jedynie obniżeniem ciśnienia tętniczego, jednak w niektórych innych badaniach (lek *vs.* lek) nie uzyskano zmniejszenia śmiertelności mimo różnicy w efekcie hipotensyjnym (ALLHAT, VALUE).

Ze względu na podobieństwo populacji najbardziej zasadne jednak jest porównanie badania ADVANCE z badaniem Micro-HOPE. To, co istotnie różni oba badania w metodyce, to możliwości stosowania inhibitora ACE w grupie placebo. W badaniu Micro-HOPE stosowanie ramiprilu w dużej dawce 10 mg wobec braku inhibitora ACE w grupie placebo przełożył się na redukcję śmiertelności i głównych powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu ADVANCE dopuszczalne było stosowanie średniej dawki inhibitora ACE w grupie placebo, które z jednej strony odzwierciedla obecne standardy leczenia chorych na cukrzycę z drugiej jednak działało w kierunku zacierania różnic w korzyściach pomiędzy grupami. Pomimo tego uzyskano redukcję śmiertelności i incydentów sercowych, chociaż stosowana terapia nie wpłynęła na uzyskanie istotnej redukcji incydentów naczyniowo-mózgowych. Obok różnic w zastosowaniu inhibitora ACE w grupie placebo pacjenci badania ADVANCE i Micro-HOPE różnili się istotnie także ryzykiem sercowo-naczyniowym. Chorzy włączeni do projektu Micro-HOPE mieli wyższe efektywne ryzyko sercowo-

-naczyniowe w porównaniu z populacją badania ADVANCE, wynikające prawdopodobnie z rzadszego stosowania statyn i leków przeciwpłytkowych, co ułatwiało wykazanie różnicy korzyści w badanych grupach. Potwierdza to zasadę dotyczącą dużych badań klinicznych — im mniej ocenianych incydentów w grupie placebo, tym trudniej wykazać korzyści z leczenia aktywnego.

Wszystkie powikłania mikro- i makronaczyniowe uległy istotnemu zmniejszeniu o 9%, przy czym w największym stopniu korzystne działanie kombinacji perindopril/indapamid dotyczyło powikłań nerkowych (21%), w mniejszym, ale istotnym (14%) powikłań wieńcowych, a w najmniejszym (6%) powikłań mózgowych. Te wyniki odzwierciedlają zapewne częściowo różnicę ciśnień w obu grupach, a częściowo wyrażają znane własności narządoprotekcyjne badanego leku złożonego, które zostały wyżej omówione.

W badaniu ADVANCE nie doszło do zmniejszenia ryzyka **udarów mózgu** w leczonej aktywnie grupie. Warto zastanowić się, jaka była tego przyczyna. Pierwsza to wspomniane wyżej bardzo dobre leczenie standardowe, które sprawiło, że populacja wysokiego ryzyka miała małą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. Na przykład w badaniu Micro-HOPE w grupie placebo, która jest wykładnikiem realnego ryzyka sercowo-naczyniowego w całej badanej populacji, w ciągu 4,5 roku obserwacji ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosiło 8,1%, ryzyko zawału serca — 12,3%, a udaru mózgu — 4,9%, natomiast w badaniu ADVANCE, odpowiednio: 4,6%, 5,3% i 3,9%. Dodatkowym czynnikiem mogło być częstsze stosowanie w grupie placebo antagonistów wapnia oraz podwojenie w obu grupach stosowania sartanów, czyli grup leków o działaniu neuroprotektynym (Syst-Eur, MOSES). To wyjaśniałoby częściowo, dlaczego w odróżnieniu od udarów mózgu doszło do zmniejszenia częstości **zawałów serca** i śmiertelności. Sartany, jak wykazały metaanalizy, nie zapobiegają efektywnie zawałom serca, a w nefropatii cukrzycowej nie zmniejszają śmiertelności.

Czy badanie ADVANCE poszerza naszą wiedzę o terapii hipotensyjnej w cukrzycy?

Ciekawa metodyka badania ADVANCE pozwoliła odpowiedzieć na szereg niewiadomych dotyczących terapii hipotensyjnej w cukrzycy. Po pierwsze, wykazano, że intensywniejsze obniżanie ciśnienia skurczowego do wartości około 135 mm Hg przynosi dodatkowe korzyści u chorych na cukrzycę. W tym

względzie badanie ADVANCE kontynuuje obserwacje z badania UKPDS, w którym ścisła kontrola ciśnienia [145 mm Hg] była korzystniejsza niż tradycyjna [157 mm Hg]. Obecnie wiadomo, że ta sama prawidłowość dotyczy ciśnień pomiędzy 145–135 mm Hg. Tym samym, zalecenia obniżania ciśnienia do wartości poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą otrzymały podstawy naukowe dotyczące również ciśnienia skurczowego. Być może dalsze subanalizy badania ADVANCE u pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia wykażą, że ciśnienie docelowe w tej grupie pacjentów powinno być jeszcze niższe.

W badaniu ADVANCE wykazano również, że korzyści z leczenia hipotensyjnego w przypadku cukrzycy dotyczą również osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Aktualne zalecenia nakazują stosowanie leków hipotensyjnych u osób chorych na cukrzycę z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Czy zalecenie to należy rozciągnąć na osoby z ciśnieniem prawidłowym lub optymalnym, jak to wynika z kryteriów włączenia do badania ADVANCE? Wydaje się, że wymaga to analizy korzyści w takich właśnie podgrupach. Na razie w pracy zaprezentowanej w „Lancecie” stwierdza się, że korzyści są takie same w grupach z wyjściowym ciśnieniem skurczowym powyżej i poniżej 140 mm Hg.

Wreszcie, w badaniu ADVANCE wykazano, że stosowanie leku złożonego (perindopril/indapamid) przynosi dodatkowe korzyści u pacjentów leczonych hipotensyjnie, w tym również inhibitorem ACE, z dobrą kontrolą cukrzycy i stosujących dodatkowe leki obniżające ryzyko sercowo-naczyniowe.

Jak zastosować w praktyce wnioski wynikające z badania ADVANCE?

Wyniki badania ADVANCE upoważniają do stwierdzenia, że zastosowanie skojarzenia perindoprilu i indapamidu w preparacie złożonym w dawce wzrastającej należy rozważyć u każdego pacjenta chorego na cukrzycę, niezależnie od obecności nadciśnienia i stosowanego dotychczas leczenia hipotensyjnego. Ten podstawowy wniosek wymaga jednak praktyki klinicznej, nawet jeżeli brak ku temu wyraźnych przesłanek wynikających z medycyny opartej na doświadczeniu.

Stosunkowo prosta jest sytuacja u osób chorych z cukrzycą i ciśnieniem powyżej 130/80 mm Hg. W przypadku pacjentów dotychczas nieleczonych lekami złożonymi (perindopril/indapamid) w dawce wzrastającej należy uznać za leczenie pierwszego rzutu. U pacjentów leczonych hipotensyjnie bez inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego warto dodać omawiany lek złożony jako uzupełnienie terapii hipotensyjnej. Jeże-

li dotychczas stosowano diuretyk tiazydowy, raczej należy go odstawić, włączając lek złożony (perindopril/indapamid).

Bardziej skomplikowane jest postępowanie u pacjentów już stosujących inhibitor ACE. Jeżeli jest to perindopril 4 mg (obecnie 5 mg), uzupełnienie terapii zgodnie z metodyką badania ADVANCE jest naturalne. Podobnie, mała dawka innego inhibitora ACE, szczególnie przy braku kontroli ciśnienia, upoważnia do zamiany na kombinację perindoprilu z indapamidem. W przypadku stosowania wyższej

dawki perindoprilu (10 mg) lub innych inhibitorów ACE decyzje włączenia omawianego preparatu złożonego należy podejmować indywidualnie, rozważając dotychczasowy efekt hipotensyjny, unikanie polipragmazji lekowej i całkowitą dawkę inhibitora ACE stosowaną u chorego.

U pacjentów z ciśnieniem prawidłowym lub optymalnym, do czasu ukazania się wspomnianych subanaliz badania ADVANCE, można podjąć próbę zastosowania kombinacji perindoprilu z indapamidem, ale bez podwajania dawki.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86
e-mail: tykarski@o2.pl