

Badanie ADVANCE — wpływ preparatu złożonego ze stałych dawek perindoprilu i indapamidu na powikłania makro- i mikronaczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2

Katarzyna Kolasińska-Malkowska

Opracowano na podstawie:

A. Patel, ADVANCE Collaborative Group. *Effects of a 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, published online September 8, 2007: 829–840.*

Cel badania

Zwiększa się populacja chorych na cukrzycę typu 2, która jest obciążona znacznym ryzykiem powikłań naczyniowych, a choroba ta staje się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Stale pojawiają się nowe dowody korzyści w zakresie zmniejszenia powikłań makronaczyniowych oraz retinopatii odnoszone przez pacjentów poddanych bardziej intensywnej terapii hipotensyjnej, jednak część chorych nadal nie uzyskuje docelowych wartości ciśnienia.

Autorzy badania ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) przedstawiają nową, uproszczoną strategię leczenia: zamiast określania arbitralnych wartości ciśnienia, przy których rozpoczyna się leczenie hipotensyjne lub je intensyfikuje, proponują podawanie każdemu choremu na cukrzycę typu 2 preparatu złożonego ze stałych dawek perindoprilu i indapamidu, niezależnie od występujących wartości ciśnienia tętniczego pacjenta. Badanie ma na celu ocenę wpływu tej strategii na częstość występowania powikłań naczyniowych.

Metody

Badanie przeprowadzono w 215 centrach zlokalizowanych w 20 krajach w Azji, Australii, Europie i Ameryce Północnej. Włączano chorych powyżej 54. roku życia, u których rozpoznanie cukrzycy typu 2 postawiono nie wcześniej niż w 30. roku życia, cierpiących na chorobę sercowo-naczyniową (udar mózgu, zawał serca, hospitalizacja z powodu przejściowego niedokrwienia mózgu lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa lub naczyń obwodowych, lub amputacja z przyczyn naczyniowych) albo co najmniej z jednym czynnikiem ryzyka tej choroby (powikłania mikroangiopatyczne [nefropatia lub retinopatia], palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego $> 6,0$ mmol/l, cholesterolu frakcji HDL $< 1,0$ mmol/l, mikroalbuminuria, cukrzyca od > 10 lat lub wiek > 65 lat) w wywiadzie. Nie uwzględniano kryterium wysokości ciśnienia tętniczego. Kryteria włączenia chorych przedstawiono w tabeli I. Wyłączeni z badania byli pacjenci ze wskazaniami do stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) inne-

Tabela I. Kryteria włączenia do badania — podsumowanie**Table I.** Trial inclusion criteria — summary

<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 2 • Wiek \geq 55 lat • Powikłania makronaczyniowe w wywiadzie lub dodatkowe czynniki ryzyka incydentu naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> — wiek \geq 65 lat — powikłania mikronaczyniowe w wywiadzie — cukrzyca rozpoznana przed $>$ 10 laty — inne istotne czynniki ryzyka — podwyższone lub prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego
--

go niż perindopril w dawce 4 mg, z przeciwwskazaniami do stosowania badanych leków lub o docelowej wartości HbA_{1c} równej lub mniejszej niż 6,5%, wymagający zastosowania długotrwałej insulinoterapii lub uczestniczący w innym badaniu klinicznym.

W trwającej 6 tygodni przedrandomizacyjnej fazie wstępnej wszyscy chorzy otrzymywali preparat złożony ze stałych dawek perindopilu (2 mg) i indapamid (0,625 mg). Wszystkie pozostałe leki, poza inhibitorami ACE, były nadal podawane w zależności od decyzji lekarza prowadzącego. W przypadku stosowania inhibitora ACE zamieniano go na perindopril w dawce 2–4 mg. Pacjenci, którzy przeszli fazę wstępną i dobrze tolerowali leczenie, byli następnie randomizowani przy zastosowaniu podwójnie ślepej próby do preparatu złożonego z perindopilu (2 mg) i indapamid (0,625 mg) lub placebo. Po 3 miesiącach dawki preparatów podwajano. Inne leki hipotensyjne były stosowane w zależności od potrzeb, poza diuretykami tiazydowymi i inhibitorami ACE innymi niż perindopril. Schemat dawkowania randomizowanych leków oraz zasady prowadzenia terapii hipotensyjnej w obu grupach przedstawiono w tabeli II.

Głównymi punktami końcowymi były punkty złożone z istotnych powikłań makronaczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem) i mikronaczyniowych [pojawienie się lub progresja nefropatii (rozwój makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy do co najmniej 200 μ mol/l, potrzeba leczenia nerkozastępczego lub zgon z powodu niewydolności nerek) lub retinopatii (rozwój retinopatii proliferacyjnej, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, ślepoty związana z cukrzycą lub fotokoagulacja siatkówki)]. Dodatkowymi punktami końcowymi były: śmiertelność ogólna, istotne incydenty wieńcowe (zgon z przyczyn wieńcowych i za-

Tabela II. Zasady terapii hipotensyjnej podczas trwania badania**Table II.** Hypotensive therapy during the trial

<p>Badany schemat leczenia hipotensyjnego (podwójnie ślepa próba):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perindopril/indapamid (2/0,625 mg) lub placebo przez pierwsze 3 miesiące • Następnie perindopril/indapamid (4/1,25 mg) lub placebo <p>Pozostałe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki hipotensyjne <ul style="list-style-type: none"> — Według uznania lekarza prowadzącego — Przeciwwskazane jedynie diuretyki tiazydowe • Inhibitor ACE — w razie wskazań zamieniany na perindopril w odpowiedniej dawce (do 4 mg) • Pozostałe leki <ul style="list-style-type: none"> — Według uznania lekarza prowadzącego
--

wał niezakończony zgonem), wszystkie incydenty wieńcowe, istotne incydenty naczyniowo-mózgowe (zgon z powodu choroby naczyń mózgowych lub udar niezakończony zgonem) i wszystkie incydenty naczyniowo-mózgowe. Do pozostałych punktów końcowych należały także: niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, pojawienie się lub progresja nefropatii, retinopatii lub neuropatii, rozwój mikroalbuminurii, pogorszenie widzenia, a także funkcje poznawcze, demencja i hospitalizacje.

Wyniki

Z 12 877 zarejestrowanych pacjentów randomizowanych zostało 11 140 (86,5%). Grupy badane były porównywalne (tab. III). Około 1/3 chorych w momencie

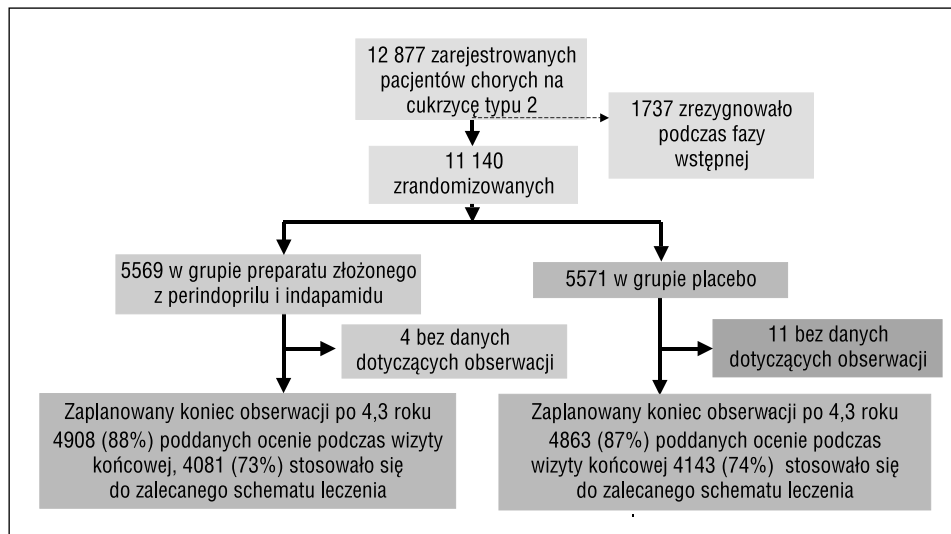
Tabela III. Skrócona charakterystyka badanych grup**Table III.** Baseline characteristics of participants

	Leczenie randomizowane	
	aktywne (n = 5569)	placebo (n = 5571)
Wiek (lata)	66	66
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	145	145
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	81	81
HbA _{1c} (%)	7,5	7,5
Powikłania makronaczyniowe w wywiadzie	32%	32%
Powikłania mikronaczyniowe w wywiadzie	10%	10%
Mikroalbuminuria	26%	26%

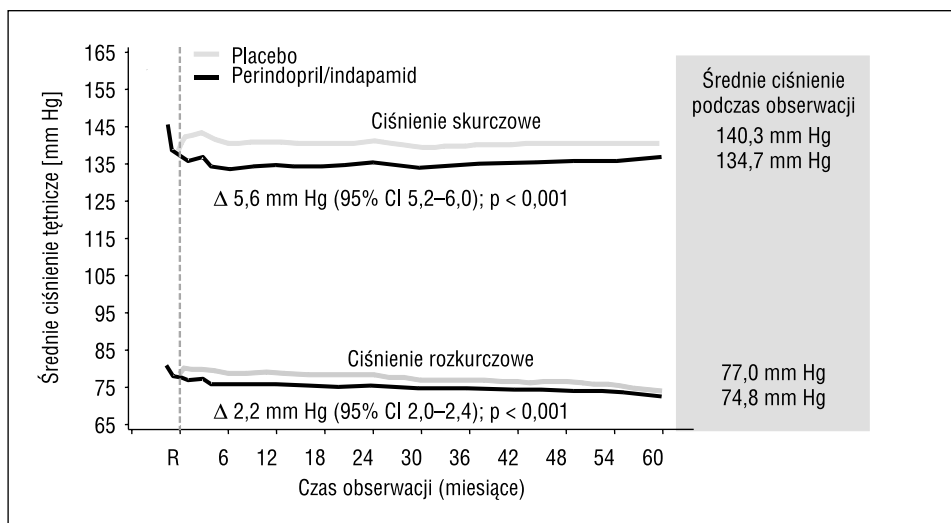
rozpoczęcia badania wykazywała obecność powikłań makronaczyniowych, a około 10% — mikronaczyniowych. Aż 41% wykazywało wartości ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg i rozkurczowego poniżej 90 mm Hg. W badanej populacji średnie ciśnienie wyniosło 145/81 mm Hg. W momencie randomizacji u 47% chorych stosowano perindopril, u 47% — leki przeciwpłytkowe, u 35% — hipolipemizujące, a u 91% — doustne leki przeciwcukrzycowe.

Średni czas obserwacji wyniósł 4,3 roku. Po zakończeniu obserwacji 4081 (73%) pacjentów w grupie aktywnie leczonej i 4143 (74%) w grupie placebo przyjmowało odpowiednio: badany lek lub placebo (ryc. 1). Wśród powodów przerwania leczenia zna-

lazł się brak możliwości udziału w wizytach kontrolnych [9,4% (aktywne leczenie) *vs.* 11,4% (placebo)], kaszel (3,3% *vs.* 1,3%), nadmierny spadek ciśnienia lub zawroty głowy (1,2% *vs.* 0,4%) i poważne działania niepożądane (1,2% *vs.* 1,2%). W grupie aktywnie leczonej skurczowe ciśnienie tętnicze było niższe średnio o 5,6 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe o 2,2 mm Hg niższe niż w grupie przyjmującej placebo (ryc. 2). Pod koniec obserwacji wartości glikemii, HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego i frakcji HDL nie różniły się w badanych podgrupach. Pozostałe leki hipotensyjne stosowano rzadziej pod koniec obserwacji w grupie aktywnie leczonej (74%) niż w grupie placebo (83%). Ponad



Rycina 1. Schemat udziału pacjentów w ramionach badania
Figure 1. Trial profile



Rycina 2. Redukcja ciśnienia tętniczego
Figure 2. Blood pressure reduction

Tabela IV. Stosowanie dodatkowych leków podczas badania
Table IV. Concomitant treatments during the trial

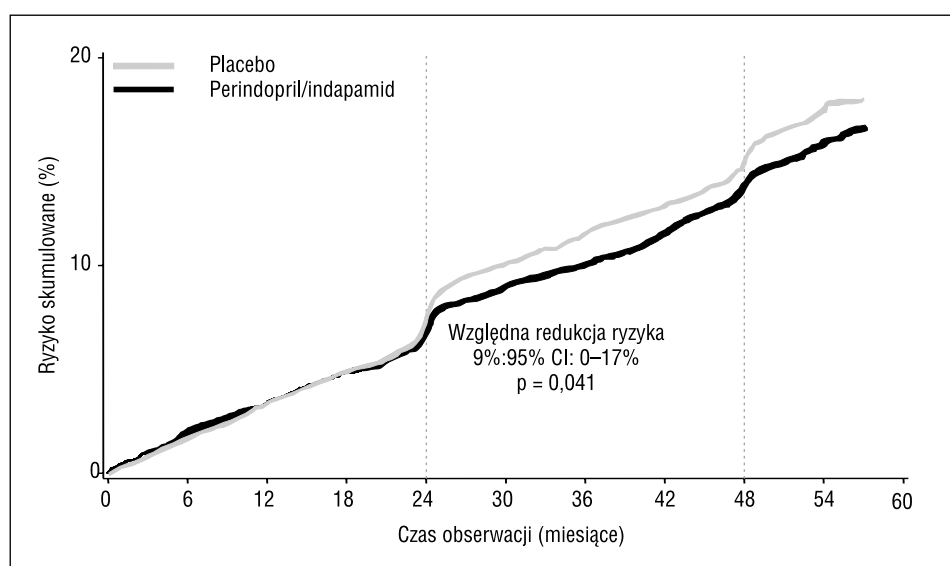
	Leczenie randomizowane	
	Aktywne (n = 5569)	Placebo (n = 5571)
Jakiegokolwiek leki hipotensyjne	74%	83%
Inhibitor ACE	50%	60%
Doustne leki przeciwcukrzycowe	90%	91%
Insulina	33%	30%
Statyna	44%	45%
Inne leki hipolipemizujące	8%	7%
Kwas acetylosalicylowy	56%	55%
Inne leki przeciwkrwotoczowe	6%	6%

połowa chorych otrzymywała leki hipolipemizujące i przeciwkrwotoczowe; stosowano je z porównywalną częstością w obu grupach (tab. IV).

Podczas trwania badania istotne powikłania makro- lub mikronaczyniowe wystąpiły u 861 (15,5%) chorych aktywnie leczonych i 938 (16,8%) pacjentów w grupie placebo [względne zmniejszenie ryzyka o 9% (95% CI 0–17%); $p = 0,041$] (ryc. 3). Uzyskane istotne korzyści w zakresie tego pierwotnego punktu końcowego były niezależne od wieku, płci, wysokości ciśnienia i obecności nadciśnienia w wywiadzie, a także od kontroli cukrzycy,

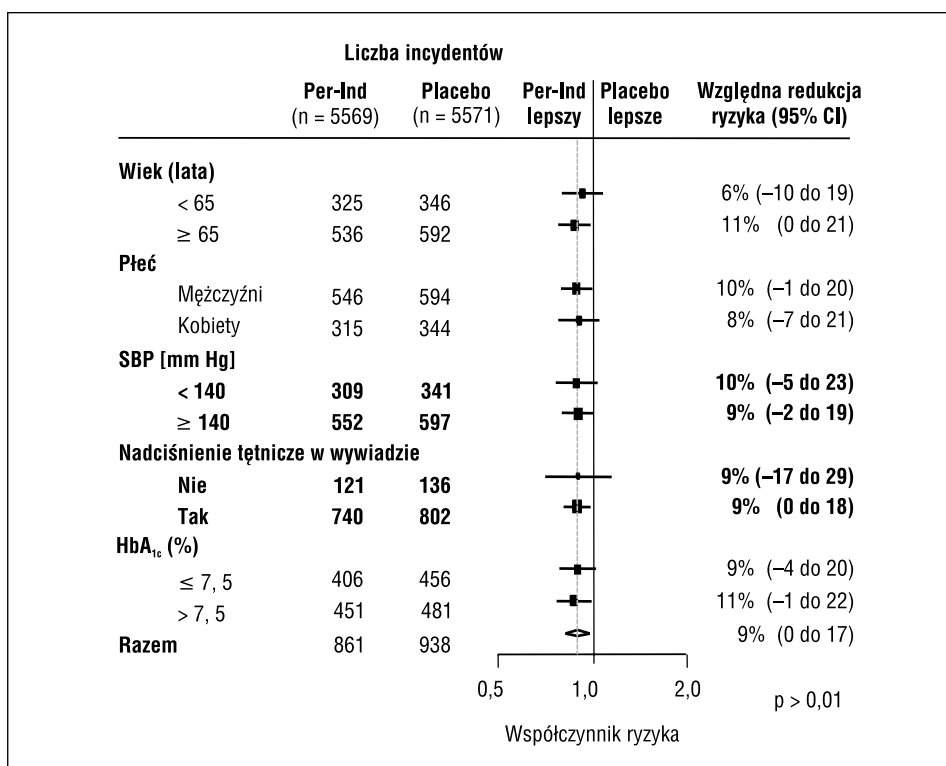
stosowania leków hipotensyjnych, w tym inhibitorów ACE. Również stosowanie statyn i leczenia przeciwkrwotoczowego nie wpłynęło na korzyści wynikające ze stosowania preparatu złożonego (perindopril/indapamid) (ryc. 4 i 5). Wpływ badanego leczenia na powikłania makro- i mikronaczyniowe był podobny, chociaż osobno nieistotny statystycznie [powikłania makronaczyniowe — względne zmniejszenie ryzyka o 8% (95% CI –4 do 19%); $p = 0,16$; mikronaczyniowe — 9% (–4 do 20%); $p = 0,16$].

W grupie leczonej aktywnie nastąpiło 408 zgonów (7,3%) w porównaniu z 471 (8,5%) w grupie otrzymującej placebo [względne zmniejszenie ryzyka o 14% (95% CI 2–25) $p = 0,025$] (tab. II). Zmniejszenie śmiertelności ogólnej (ryc. 6) wynikało przede wszystkim ze zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (3,8% *vs.* 4,6%; względne zmniejszenie ryzyka o 18% (95% CI 2–32%); $p = 0,027$) (ryc. 7), natomiast nie zaobserwowano różnic w zakresie zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. W grupie aktywnie leczonej wystąpiło istotnie mniej incydentów wieńcowych [8,4% *vs.* 9,6%; 14% (2–24%); $p = 0,020$], natomiast nie wystąpiły istotne różnice pomiędzy grupami w zakresie incydentów mózgowo-naczyniowych i niewydolności serca. W grupie aktywnie leczonej istotnie zmniejszyło się ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych cukrzycy — nowo rozpoznanej lub nasilającej się nefropatii [3,3% *vs.* 3,9%; względne



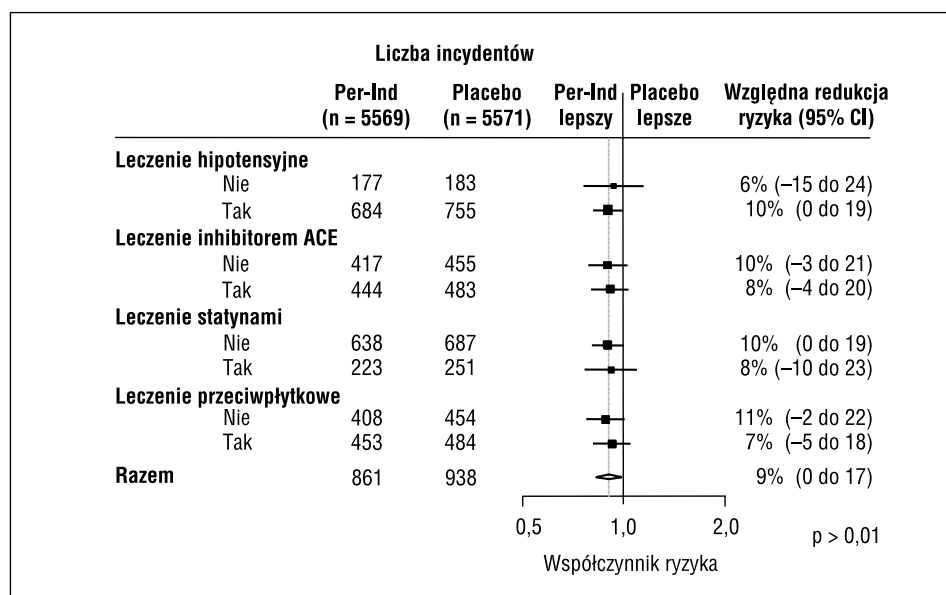
Rycina 3. Skumulowane ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego — powikłań makro- lub mikronaczyniowych

Figure 3. Cumulative incidence of combined primary outcome — major macrovascular or microvascular outcomes



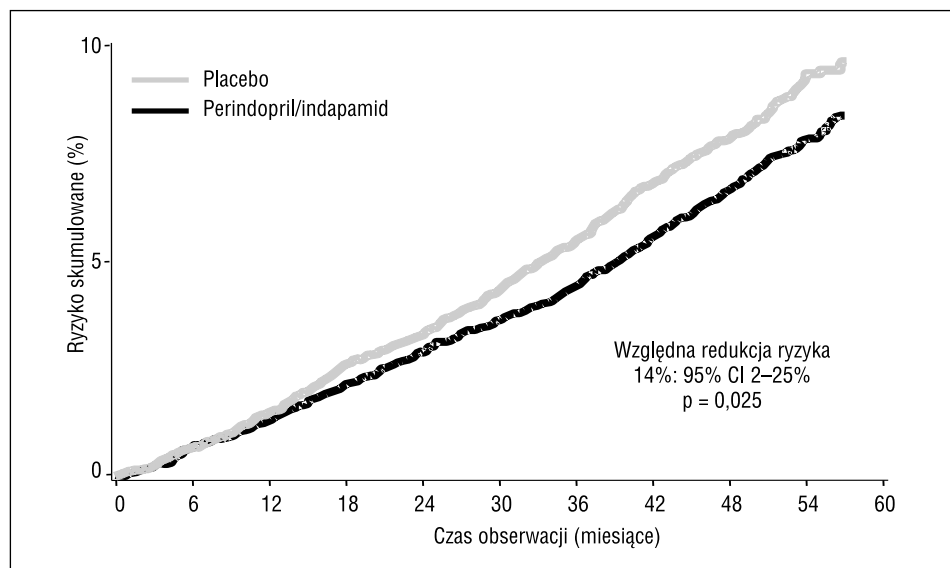
Rycina 4. Wpływ wieku, płci, wyjściowych wartości ciśnienia i wyjściowej kontroli glikemii na występowanie głównego złożonego punktu końcowego

Figure 4. Effects of age, sex, blood pressure at baseline, and baseline glycaemia on combined primary outcome

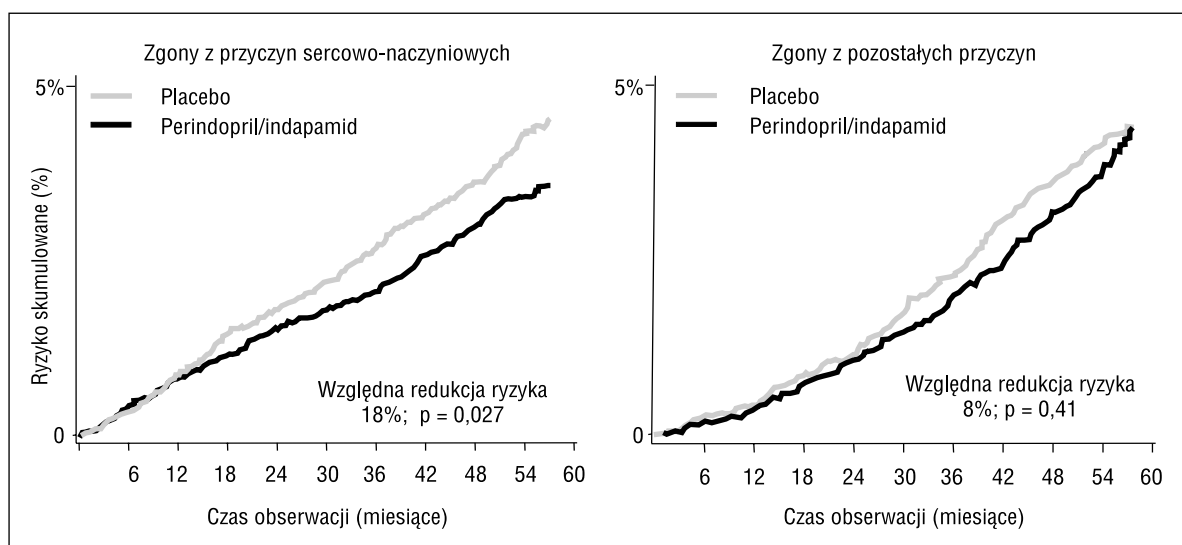


Rycina 5. Wpływ uprzednio stosowanego leczenia na występowanie głównego złożonego punktu końcowego

Figure 5. Effect of concomitant treatment prior to the trial on combined primary outcome



Rycina 6. Skumulowane ryzyko wystąpienia zgonu
Figure 6. Cumulated mortality incidence



Rycina 7. Skumulowane ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pozostałych przyczyn
Figure 7. Cumulated mortality incidence of combined cardiovascular outcomes and all-cause mortality

zmniejszenie ryzyka o 18% (–1 do 32%); $p = 0,055$] i mikroalbuminurii [19,6% vs. 23,6%; 21% (14–27%); $p < 0,0001$]. Różnice w zakresie ryzyka wystąpienia retinopatii, neuropatii, a także w zakresie funkcji poznawczych, demencji i liczby hospitalizacji nie były istotne statystycznie.

Omówienie

Autorzy badania wskazują, że badana strategia leczenia spowodowała istotne zmniejszenie po-

wikłań makro- i mikronaczyniowych, i co najważniejsze, także zmniejszenie śmiertelności ogólnej, na którą znaczący wpływ wywarł spadek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W przeprowadzanych do tej pory badaniach klinicznych w podobnej populacji rzadko było możliwe wykazanie zmniejszenia śmiertelności. Dopiero metaanalizy wykazywały poprawę przeżywalności pod wpływem stosowanych leków. Autorzy badania obliczyli, że leczenie hipotensyjne 79 pacjentów chorych na cukrzycę przez okres 5 lat kombinacją perindoprilu i indapamidu zapobiega jednemu

zgonowi. Aktywne leczenie powodowało także zmniejszenie ryzyka rozwoju mikroalbuminurii o 1/5. W opinii autorów zwolnienie progresji nefropatii ma w tej grupie szczególne znaczenie ze względu na znaczne ryzyko krańcowej niewydolności nerek i istotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego współistniejący z progresją choroby nerek.

Podkreślono także dobrą tolerancję leczenia. W fazie wstępnej, podczas podawania aktywnego leczenia wszystkim pacjentom włączonym do badania, tylko u 3,6% odstawiono je z powodu istotnych działań niepożądanych. Proponowana strategia leczenia w opinii autorów charakteryzuje się także łatwością dawkowania i nie wymaga przeprowadzania częstych wizyt kontrolnych podczas leczenia.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kolasińska-Malkowska
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-86