

Badanie DREAM — jakie wnioski płyną dla lekarza praktyka?

Krzysztof J. Filipiak

Z prewencyjnym względem występowania cukrzycy działaniem ramiprilu i samym badaniem *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) wiązano duże na-

dzieje, głównie na skutek analizy *post-hoc* badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), w którym przed kilkoma laty wykazano istotny statystycznie spadek częstości nowych rozpoznań cukrzy-

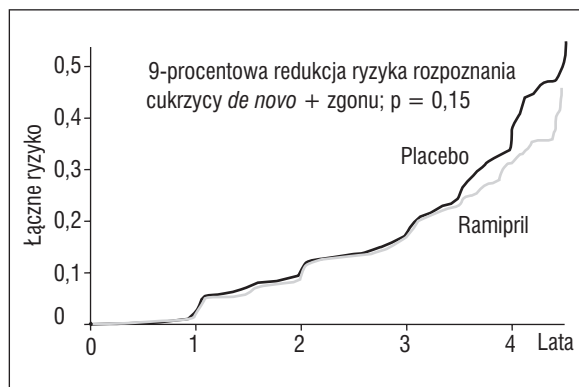
cy typu 2 podczas kilkuletniego podawania ramiprilu w dawce 10 mg/dobę. Wyniki badania DREAM nie potwierdziły tych ustaleń, a streszcza je najkrócej stwierdzenie, że u osób ze stanem przedcukrzycowym (ang. *prediabetes*, tzn. z IFG [*impaired fasting glucose*, nieprawidłową glikemią na czczo] lub IGT [*impaired glucose tolerance*, nieprawidłową tolerancją glukozy]) ramipril, w porównaniu z placebo, nie wpłynął na ryzyko wystąpienia cukrzycy, zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych. W tym samym badaniu okazało się jednak, że ramipiril zwiększył szansę ustąpienia stanu przedcukrzycowego oraz zmniejszył glikemię w doustnym teście tolerancji glukozy. Pozostaje więc nadal bardzo ważnym lekiem u osób obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości.

Gdyby zdolność inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy oceniać miarą trzech zakończonych badań klinicznych z tymi lekami w stabilnej chorobie wieńcowej (HOPE z ramiprilem, EUROPA z perindoprilem [*European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*], PEACE z trandolaprilem [*Prevention of Events with ACE inhibitor*]), należałoby przyjąć, że inhibitory ACE zmniejszają ryzyko wystąpienia cukrzycy mniej więcej o 14%. Zadajmy najpierw pytanie: dlaczego nie osiągnięto podobnego wyniku w badaniu DREAM? Można zapewne wskazać wiele przyczyn, wśród których naczelną znaczenie mają według komentatora dwie:

1. Pacjentów włączanych do badania DREAM charakteryzowało zbyt niskie wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe. Badana grupa była młodsza, a także wykazywała niższe średnie wartości ciśnienia tętniczego niż w innych porównywalnych badaniach. Warto pamiętać, że śmiertelność całkowita w grupie placebo tego badania po 3 latach wynosiła 1,2%, a średnie ciśnienie tętnicze w momencie włączenia do badania — 136/83 mm Hg.

2. Okres obserwacji był zdecydowanie za krótki — średnio trwał zaledwie 3 lata; ten drugi wniosek łatwo poprzeć analizą kształtu krzywych głównego parametru końcowej oceny — o ile krzywa ramiprilu i placebo w zasadzie pokrywają się w ciągu 3 pierwszych lat, o tyle u chorych, którzy są obserwowani dłużej, krzywe rozchodzą się na korzyść grupy stosującej ramipiril, aczkolwiek nie osiągając istotności statystycznej. Można śmiało postawić hipotezę, że ekstrapolacja wyników na dłuższy okres obserwacji niż 3 lata mogłaby przynieść istotną różnicę występowania punktu końcowego między dwoma badanymi grupami (ryc. 1).

Co w takim razie jest ważne dla lekarza praktyka w badaniu DREAM i dlaczego warto o nim mówić? Wymieniłbym w tym miejscu co najmniej kilka argumentów:



Rycina 1. Kształt krzywych głównego wyniku końcowego badania
Figure 1. The shape of curves reflecting the main primary outcome

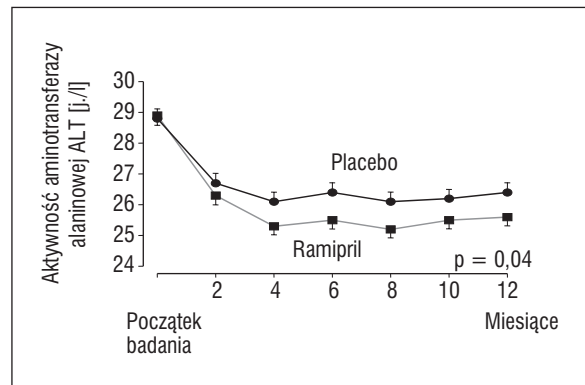
1. Badanie DREAM jest pierwszym w historii prospektywnym badaniem klinicznym z dawką ramiprilu 15 mg/dobę; bardzo dobra tolerancja tej dawki w badaniu i jej bardzo skuteczne działanie hipotensyjne warto jest osobnego omówienia; skurczowe ciśnienie tętnicze, wynoszące na początku badania średnio 136,1 mm Hg w grupie ramiprilu i 136,0 mm Hg w grupie placebo, po 2 miesiącach obniżyło się o 8,2 mm Hg (ramipril) i 3,9 mm Hg (placebo) ($p < 0,001$). Różnica ta — około 4,3 mm Hg — utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Przypomnijmy, że w badaniu HOPE, przy nieco wyższej wartości wyjściowej ciśnienia tętniczego, ramipiril w dawce 10 mg/dobę obniżał je średnio o 3 mm Hg.

W innych badaniach z tym lekiem, w których wyjściowe wartości ciśnienia skurczowego były podobne (badanie SECURE [*Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E*] — 132 mm Hg — oraz badanie APRES [*Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study*] — 129 mm Hg), ramipiril w dawce 10 mg/dobę powodował obniżenie ciśnienia zaledwie o 1 mm Hg; tak więc dawka 15 mg ramiprilu zwiększa prawdopodobnie jego skuteczność hipotensyjną, a na podstawie samego badania DREAM podmiot odpowiedzialny za lek, według opinii komentatora, mógłby się starać o rejestrację takiej dawki leku ze wskazaniem: nadciśnienie tętnicze; idziemy w kierunku coraz większych dawek inhibitorów ACE, a wyniki badania DREAM są tego doskonałym przykładem.

2. Najważniejszy pozytywny wynik badania DREAM już omówiono: pod koniec badania u 42,5% pacjentów przyjmujących ramipiril wykazano prawidłowe stężenie glikemii na czczo (< 110 mg/dl [$6,1$ mmol/l]) oraz prawidłową glikemię po 2 godzinach od doustnego testu obciążenia glukozą (< 140 mg/dl [$7,8$ mmol/l]) — wyniki istotnie gorsze notowano w grupie stosującej przez 3 lata placebo; teoretycznie

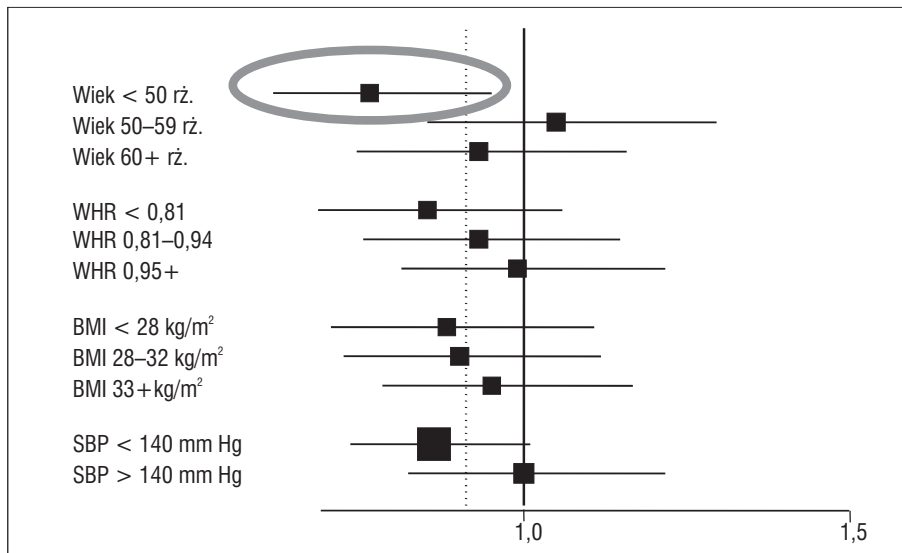
można by zatem sugerować rejestrację takiego wskazania dla ramipirilu w dawce 15 mg/dobę. Wskazanie to brzmiałoby: ustąpienie stanu przedcukrzycowego u osób z już rozpoznaną IFG lub IGT.

3. Interesującą informacją z badania DREAM jest również to, że duża dawka ramipirilu — 15 mg/dobę — działała hepatoprotekcyjnie; w grupie przyjmującej ramipiril obserwowano w trakcie trwania badania istotnie niższe statystycznie aktywności transaminazy alaninowej niż w grupie placebo; efekt ten jest trudny do jednoznacznego wyjaśnienia, może się jednak wiązać z polepszeniem ukrwienia wątroby, wynikającym z komponentu bradykininowego inhibitorów ACE. Być może również wpływ tych leków na układy oksy-redukcyjne może wspomagać czynność wątroby; w czasach stosowania coraz większych dawek potencjalnie hepatotoksycznych statyn ta informacja z badania DREAM nie powinna nam umykać (ryc. 2).



Rycina 2. Wykres aktywności aminotransferazy alaninowej w dwóch badanych grupach pacjentów próby klinicznej DREAM w okresie 12 miesięcy badania

Figure 2. Activity of alanine aminotransferase in both groups of patients in DREAM clinical trial



Rycina 3. Analiza podgrup badania DREAM względem pierwotnego punktu końcowego obserwacji; objaśnienia w tekście komentarza

Figure 3. Subgroup analysis in DREAM trial — the primary outcome; detail explanations in the text

4. W niezwykle interesującej analizie podgrup badania DREAM ramipiril osiągnął statystyczną istotność w zakresie obniżania punktu końcowego (nowe przypadki cukrzycy i zgony ogółem) w podgrupie najmłodszej — osób poniżej 50. roku życia; tendencję do zwiększonych korzyści z przyjmowania ramipirilu widać również zarówno w podgrupie z najmniejszym wskaźnikiem taliabiodra (WHR, *waist-hip ratio* < 0,81), z najmniejszym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index* < 28 kg/m²), jak i wśród chorych z ciśnieniem skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) ≤ 140 mm Hg; analiza podgrup — zwłaszcza w badaniu, w którym nie osiągnięto zamierzonego punktu końcowego — nie może służyć do wyciągania wniosków, ale jest często bardzo

interesującym źródłem kolejnych hipotez; można założyć, że interwencja metaboliczna inhibitorem ACE na bardzo wczesnym etapie występowania *prediabetes* jest skuteczniejsza. W tym właśnie kierunku powinny zatem, zdaniem komentatora, pójść kolejne badania kliniczne, z dłuższym okresem obserwacji. Na badania takie będziemy z pewnością czekać (ryc. 3).

Adres do korespondencji: dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl