

Różnice w tolerancji glukozy u pacjentów z zespołem metabolicznym leczonych dwiema różnymi kombinacjami leków hipotensyjnych — prospektywne, randomizowane otwarte badanie STAR

Aleksandra Rutz-Danielczak

Opracowano na podstawie:

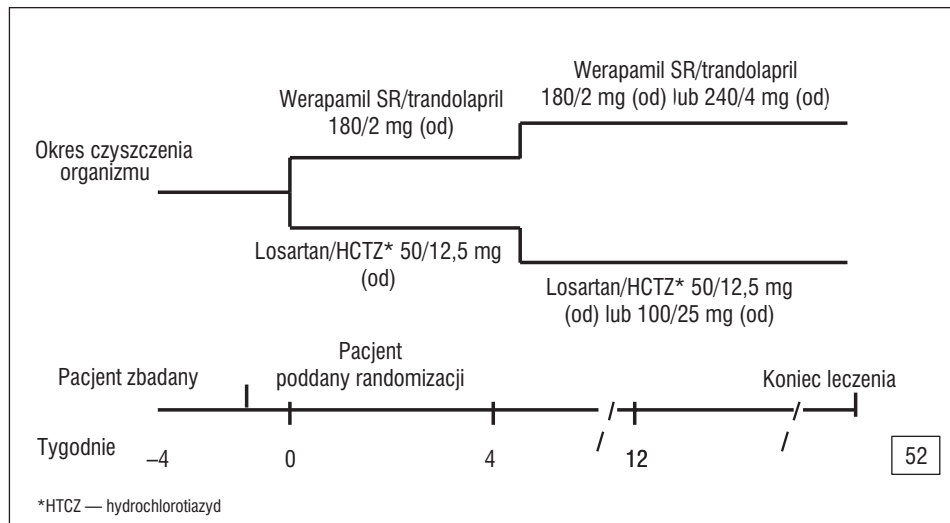
Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 12: 2592–2597.

Cukrzyca typu 2 jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego współistniejącym z nadciśnieniem tętniczym. Jej pojawienie się u pacjenta z zespołem metabolicznym znacząco pogarsza rokowanie. Z analizy dotychczas przeprowadzonych dużych badań klinicznych dość jednoznacznie wynika, że stosując leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), można zapobiec rozwojowi cukrzycy u części zagrożonej nią populacji, natomiast przeciwny efekt, w postaci częstszych nowych zachorowań, obserwuje się w trakcie terapii diuretykami tiazydowymi. Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu lek hamujący układ RAA zastosowany w terapii skojarzonej niweluje negatywny wpływ diuretyku tiazydowego na gospodarkę węglowodanową u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i zespołem metabolicznym. Stąd próba oceny wpływu terapii skojarzonej lekiem z grupy antagonistów receptora AT₁ angiotensyny (ARA, *angiotensin receptor antagonist*) i diuretykiem tiazydowym w porównaniu ze skojarzeniem inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty wapnia na parametry gospodarki węglowodanowej w tej populacji.

Cel badania

The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance (STAR) to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie z zaślepioną oceną punktów końcowych, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. Jego celem była ocena wpływu dwóch różnych kombinacji leków hipotensyjnych (trandolapril/werapamil SR w preparacie złożonym *vs.* losartan/hydrochlorotiazyd w preparacie złożonym) na metabolizm węglowodanów u osób z nadciśnieniem tętniczym z towarzyszącym zespołem metabolicznym i IGT.

Na podstawie danych z wcześniejszych badań, w których dowiedziono, że werapamil SR zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe w podobnym jak diuretyki tiazydowe stopniu, a jednocześnie jest neutralny metabolicznie, autorzy badania wysunęli hipotezę, że leczenie hipotensyjne kombinacją antagonisty receptora angiotensyny (losartan) i diuretyku tiazydowego (hydrochlorotiazyd) pacjentów z zespołem metabolicznym jest mniej korzystne od terapii za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*; trandolapril) i antagonisty wapnia (werapamil SR) ze

**Rycina 1.** Schemat badania STAR**Figure 1.** STAR — study design

względu na negatywny wpływ diuretyku tiazydowego na metabolizm węglowodanów, który nie był skutecznie skompensowany wpływem leku blokującego układ RAA.

Autorzy pracy oceniali również wiele dodatkowych parametrów metabolicznych i zapalnych w celu wyjaśnienia mechanizmów ewentualnych różnic w tolerancji glukozy pod wpływem badanych kombinacji leków.

Metodyka badania

Badanie STAR zaplanowano jako wielośrodkowe, otwarte badanie obejmujące 52-tygodniowy okres obserwacji. Początkowe 4 tygodnie to okres *wash-out*, w którym pacjent pozostawał bez leczenia farmakologicznego. W tym czasie dozwolone było jedynie podanie 0,1 mg klonidyny, o ile wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) przekraczały 160 mm Hg lub wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) — 100 mm Hg. Po tym okresie przeprowadzono badania wyjściowe i metodą randomizacji przydzielono pacjentów do 2 grup, z których jedną leczono preparatem złożonym z 2 mg trandolaprilu i 180 mg werapamilu SR (T/V 2/180), a drugą — preparatem złożonym z 50 mg losartanu w połączeniu z 12,5 mg hydrochlorotiazydu (L/H 50/12,5) w jednej dawce dobowej. Po 4 tygodniach w przypadku wartości SBP wyższych lub równych 130 mm Hg zwiększano dawki leków T/V do 4/240 mg i L/H do 100/25 mg. Wizyty zaplanowano co 2 tygodnie w pierwszych 12 tygodniach i co 4 miesiące w okresie późniejszym. Test obciążenia

glukozą przeprowadzano wyjściowo przed randomizacją, potem po 12 i po 52 tygodniach badania (lub w trakcie ostatniej wizyty), co przedstawiono na schemacie badania (ryc. 1).

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- wiek > 21 lat;
- rozpoznany zespół metaboliczny zdefiniowany jako:
 - stężenie glukozy w surowicy na czczo ≥ 100 i ≤ 125 mg/dl;
 - nadciśnienie tętnicze (SBP < 140 mm Hg podczas leczenia 2 lekami lub SBP ≥ 130 mm Hg i < 160 mm Hg podczas monoterapii);
 - i jedno z następujących kryteriów: cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet, stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl, obwód tali > 40 cali (ok. 100 cm) u mężczyzn i > 35 cali (ok. 83 cm) u kobiet.

Do kryteriów wyłączenia należały:

- cukrzyca;
- nadciśnienie kontrolowane więcej niż 2 lekami;
- nadciśnienie wtórne;
- przyjmowanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), niacyny > 100 mg/d, diuretyków pętlowych;
- niewydolność nerek (kreatynina > 1,4 mg/dl i/lub stosunek albuminy/kreatynina w moczu > 0,3 g/g).

Oceniano następujące punkty końcowe:

Pierwszorzędownym punktem końcowym była różnica w wartościach glikemii po 2 godzinach w trakcie standardowego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Stężenia glukozy oraz insuliny w surowicy oceniano w 0., 30., 60. i 120. minucie po doustnym podaniu 75 g glukozy.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmiany ciśnienia tętniczego, tętna, wartości glikemii na czczo, występowanie nowych przypadków cukrzycy (zdefiniowanej jako stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl lub ≥ 200 mg/dl w 2. godzinie OGTT), zmiany insulinowrażliwości szacowanej metodą oceny pola pod krzywą (AUC_{0-120}), różnice w stężeniu HbA_{1c} , profilu lipidowym oraz częstość osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W wybranej, niewielkiej grupie pacjentów oceniano zmiany stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oznaczanego testem wysokiej czułości (hsCRP) i ciśnienia tętniczego rejestrowanego metodą całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*).

Wyniki

Do badania włączono 276 pacjentów, z których randomizacji poddano 240 (119 do grupy T/V i 121 do grupy L/H). Badanie ukończyło 186 pacjentów (77,5%), w tym 91 z grupy T/V i 95 z grupy L/H. Za przedwczesne ukończenie badania odpowiadały zazwyczaj działania niepożądane stosowanych leków. Charakterystyka kliniczna badanych grup nie wykazywała istotnych różnic (tab. I). Również liczba chorych, u których zwiększono dawki leków w celu osiągnięcia pożądanych wartości ciśnienia, nie różniła się istotnie między badanymi grupami.

Kończącą analizą objęto 91% pacjentów z grupy T/V i 88% z grupy L/H, u których wykonano wyjściowy i co najmniej jeden kolejny OGTT.

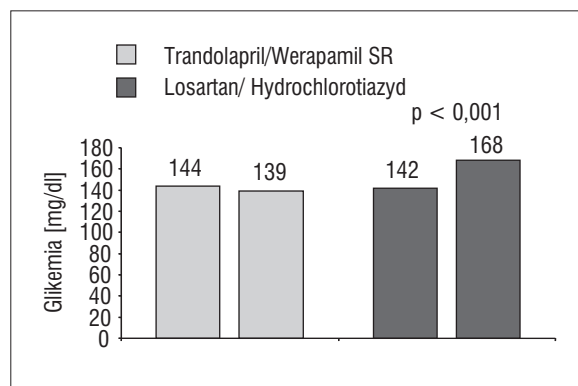
Tabela I. Charakterystyka badanych grup
Table I. Characteristic of the studied groups

Charakterystyka (średnia)	Werapamil SR/ /trandolapril n=119	Losartan/ /HCTZ* n=121
Płeć żeńska (%)	53,8	48,8
Wiek (lata)	57,7	55,4
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	145,4	146,7
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	86,4	88,2
Częstość tętna (bpm)	71,5	70,3
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	33,8	34,6
Obwód pasa u mężczyzn [cm]	112,0	114,0
Obwód pasa u kobiet [cm]	105,0	107,1

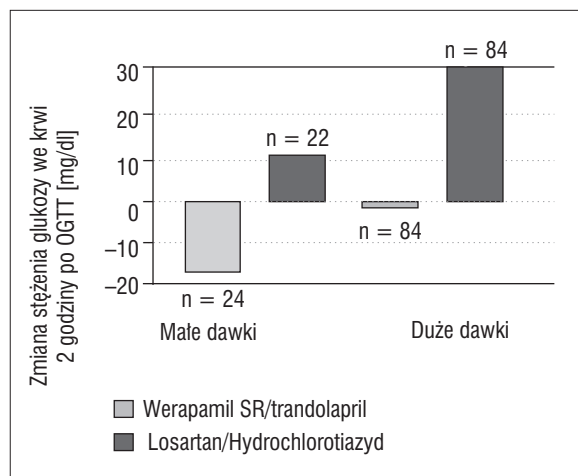
*HCTZ — hydrochlorotiazyd

Pierwszorzędowy punkt końcowy

W grupie T/V wartości glikemii w teście wyjściowym i końcowym nie różniły się istotnie ($-0,2 \pm 0,2$ mmol/l; $p = 0,329$) w przeciwieństwie do grupy L/H, w której pod koniec badania wartości glikemii były istotnie wyższe ($+1,4 \pm 0,4$ mmol/l; $p < 0,001$). W efekcie w grupie L/H stwierdzono istotną niekorzystną różnicę glikemii w 2-godzinny OGTT w stosunku do wartości sprzed badania (ryc. 2). W subanalizie wykazano, że w podgrupie, która osiągnęła docelowe wartości ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia mniejszymi dawkami leków (dotyczyło to 20,6% pacjentów przyjmujących L/H i 22% przyjmujących T/V), różnica ta nie była istotna statystycznie, choć wykazano wyraźną tendencję na korzyść leczenia T/V. Natomiast w podgrupach wymagających zwiększenia dawek badanych leków różnica wykazanych zmian była znamienna statystycznie (ryc. 3).



Rycina 2. STAR — 2-godzinny OGTT pod koniec badania
Figure 2. STAR — 2-h OGTT at the study end



Rycina 3. STAR — wpływ małych i dużych dawek kombinacji leków na 2-godzinny OGTT

Figure 3. STAR — effect of low and high combined medications doses on 2-h OGTT

Drugorzędowe punkty końcowe

Insulinemia była istotnie wyższa w grupie L/H. Glikemia na czczo była wyższa w grupie L/H w 12. tygodniu, natomiast nie wykazano różnic pod koniec badania. Z jej wartościami korelowała **insulinowrażliwość**, która była obniżona w 12., ale nie w 52. tygodniu badania. **Nowe przypadki cukrzycy** częściej notowano w grupie L/H *vs.* T/V (21,5% *vs.* 7% w 12. tygodniu i 26,6% *vs.* 11% pod koniec badania) (ryc. 4). Średnie wartości HbA_{1c} były wyższe w grupie L/H i w konsekwencji HbA_{1c} przekroczyła wartość 7% u większego odsetka chorych w grupie L/H niż w grupie T/V (9,6% *vs.* 2,6%) (ryc. 5). Końcowe **wartości ciśnienia tętniczego** były zbliżone w obu badanych grupach (SBP: 130,6 ± 15,7 *vs.* 128,8 ± 14,0 mm Hg, DBP: 78,7 ± 10,0 *vs.* 78,8 ± 8,8 mm Hg odpowiednio T/V *vs.* L/H), podobnie **wartości tętna** (71,9 ± 10,0 *vs.* 72,1 ± 11,2/min). W 12. i 26. tygodniu badania większa część pacjentów z grupy L/H osią-

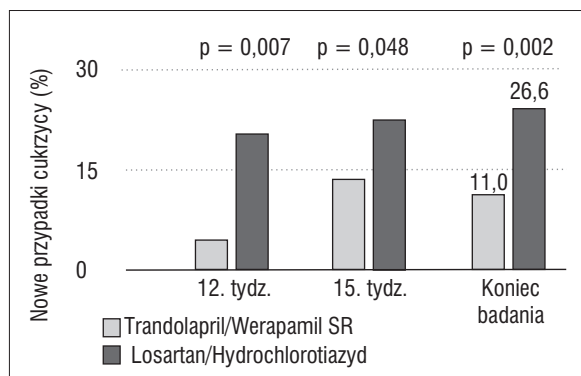
gnęła **docelowe wartości ciśnienia tętniczego**, lecz pod koniec badania ta różnica straciła istotność statystyczną. Ambulatoryjny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego w wybranej populacji chorych (n = 32) wyjściowo i pod koniec badania nie uwidocznił różnic między grupami. Nie odnotowano też różnic między pacjentami leczonymi według schematów L/H i T/V w zakresie **profilu lipidowego i stężenia hsCRP** zarówno wyjściowo, jak i pod koniec badania.

Działania niepożądane, takie jak kaszel i ból nóg, występowały częściej w grupie T/V (6 *vs.* 1%, 5 *vs.* 0%). Stężenie potasu w surowicy było istotnie niższe w grupie L/H, lecz różnica ta nie miała znaczenia klinicznego. Odnotowano zbliżoną częstość poważnych działań niepożądanych w obu badanych grupach. Zgony nie wystąpiły.

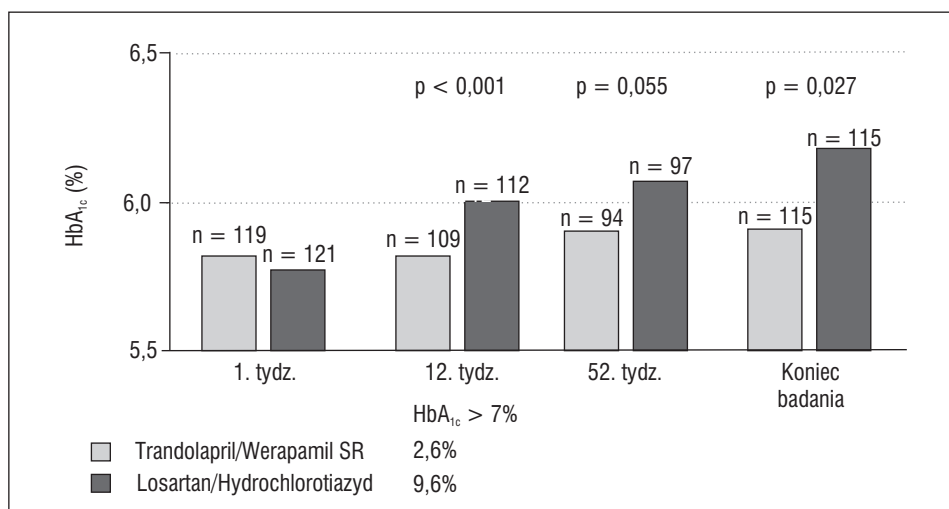
Omówienie

W badaniu STAR wykazano, że połączenie inhibitora ACE i niedihydropirydynowego antagonisty wapnia, w przeciwieństwie do kombinacji ARA i diuretyku tiazydowego, nie pogarsza metabolizmu węglowodanów u pacjentów z IGT i zespołem metabolicznym. Pogorszenie wyników testu obciążenia glukozą w grupie L/H odpowiadało wzrostowi odsetka HbA_{1c}, glikemii na czczo oraz insulinemii.

Autorzy podkreślają, że jest to pierwsze wieloosrodkowe badanie porównujące terapię hipotensyjną skojarzeniem inhibitora ACE z niedihydropirydynowym antagonistą wapnia oraz ARA i diuretykiem tiazydowym u pacjentów z zespołem metabolicznym i IGT. Jego wyniki potwierdzają hipotezę,



Rycina 4. STAR — ryzyko rozwoju cukrzycy
Figure 4. STAR — new onset diabetes risk



Rycina 5. STAR — HbA_{1c} w 12. tygodniu i pod koniec badania
Figure 5. STAR — HbA_{1c} at 12 week and at the study end

że diuretyk tiazydowy, nawet w małej dawce, u takich chorych pogarsza kontrolę glikemii i tego niepożądanego efektu nie neutralizuje całkowicie podawany jednocześnie ARA. Zdaniem autorów pogorszenia metabolizmu węglowodanów nie można tłumaczyć hipokaliemią po podaniu tiazydu, gdyż, mimo znamiennej różnicy w stężeniu potasu w obu badanych grupach, nie osiągnęło ono wartości, które mogłyby znacząco wpłynąć na oceniane parametry gospodarki węglowodanowej.

Nowe przypadki cukrzycy były istotnie częstsze u pacjentów z grupy L/H. Zaprzecza to wyrażanemu we wcześniejszych pracach przekonaniu, że ARA chroni przed tym niekorzystnym działaniem tiazydów. Taki wniosek nasunął się zarówno po analizie danych pacjentów, u których w celu osiągnięcia pożądaných wartości ciśnienia tętniczego podwojono dawkę diuretyku tiazydowego (do 25 mg), jak i przyjmujących stosunkowo małą dawkę (12,5 mg).

U pacjentów z zespołem metabolicznym często zaleca się terapię nadciśnienia tętniczego skojarzeniem ARA i diuretyku tiazydowego z powodu dobrej skuteczności hipotensyjnej takiego połączenia lekowego. Zdaniem autorów badania STAR takie postępowanie nie ma przewagi nad skojarzeniem niedihydropirydynowego antagonisty wapnia i inhibitora ACE, gdyż mimo nieco gorszej kontroli ciśnienia, jaką obserwowano u pacjentów z grupy T/V w 12. i 26. tygodniu leczenia, ostatecznie pod koniec badania nie stwierdzono znamiennych różnic w wartościach ciśnienia tętniczego między obiema grupami. Jest to tym istotniejsze, że znaczna część chorych z obu podgrup wymagała zwiększenia dawek leków. Podwojenie dawki diuretyku tiazydo-

wego, jak wskazują wcześniejsze badania, może skutkować rozwojem cukrzycy u osób nią zagrożonych, tym samym zwiększając ryzyko sercowo-naczyniowe.

Autorzy zwracają też uwagę na pewne ograniczenia badania. Nie było ono przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo. Ponadto ABPM weryfikujące wyniki tradycyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego wykonano u niewielkiej liczby pacjentów, a stwierdzenie nowych przypadków cukrzycy oparto na badaniach laboratoryjnych bez późniejszej ich weryfikacji. Autorzy podkreślają, że mimo tych zastrzeżeń badanie STAR jako pierwsze porównuje wpływ rocznego leczenia skojarzeniem ARA + diuretyk tiazydowy oraz inhibitor ACE + niedihydropirydynowy antagonistą wapnia na metabolizm węglowodanów u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy.

Wnioski

Leczenie skojarzone trandolaprilem i werapami-lem SR u pacjentów z zespołem metabolicznym, IGT i prawidłową funkcją nerek korzystniej wpływa na gospodarkę węglowodanową i zmniejsza ryzyko zachorowania na cukrzycę w obserwacji rocznej w porównaniu z efektami terapii połączeniem losartanu i hydrochlorotiazydu.

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Rutz-Danielczak
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: 061 854-90-90, faks: 061 854-90-94