

Tomasz Klupa

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Badanie ADVANCE

## — jak optymalnie zapobiegać przewlekłym powikłaniom cukrzycy

### Wyniki łącznej analizy ramion hipotensyjnego i hipoglikemizującego badania ADVANCE

ADVANCE — how to optimize the prevention of diabetic complications. The results of pooled analysis of glucose-lowering and blood pressure arms of the ADVANCE study

#### STRESZCZENIE

Wyniki badania ADVANCE ukazały korzyści dotyczące licznych punktów końcowych, w tym naczyniowych powikłań cukrzycy i śmiertelności, wynikające z obniżania wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 z zastosowaniem Noliprelu oraz intensywnego obniżania glikemii z użyciem preparatu Diaprel MR. Badanie ADVANCE było największą przeprowadzoną dotąd próbą u chorych na cukrzycę typu 2 (n = 11 140). Ostatnio opublikowano analizę dotyczącą łącznej oceny korzyści wynikających z randomizacji do obu grup interwencyjnych; niniejszy artykuł stanowi krótkie podsumowanie tych rezultatów. W łącznej analizie ramion hipoglikemizującego i hipotensyjnego badania ADVANCE wykazano, że ich wpływ jest niezależny dla wszystkich incydentów (brak interakcji); łączny efekt leczenia zapewnia chorym istotne korzyści w postaci 18-procentowej redukcji śmiertelności całkowitej, zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej o 24% oraz 33-procentowego

spadku częstości nefropatii i incydentów nerkowych. Wyniki badania wskazują więc, że efekty leczenia hipotensyjnego z zastosowaniem Noliprelu i intensywnej kontroli glikemii opartej na terapii z użyciem preparatu Diaprelu MR były niezależne dla wszystkich punktów końcowych. Łączne stosowanie obu rodzajów leczenia może przynieść chorym na cukrzycę szczególne korzyści kliniczne. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 1: 21–28)

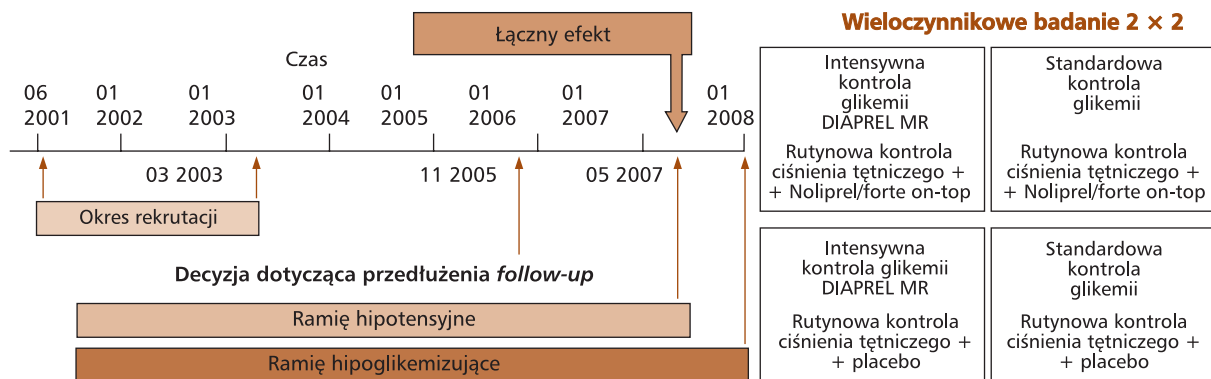
**Słowa kluczowe:** badanie ADVANCE, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, peryndopryl, indapamid, gliklazyd, intensywna kontrola, powikłania mikro- i makronaczyniowe

#### ABSTRACT

The recently published results of ADVANCE trial demonstrated the separate benefits of blood pressure lowering with the fixed combination of perindopril-indapamide and of intensive glucose control with a gliclazide MR-based regimen on a range of outcomes including vascular complications of diabetes and mortality. The study was the biggest so far prospective trial on type 2 diabetes mellitus (n = 11,140). Separate analysis of both treatment arms of ADVANCE trial was recently followed by the assessment of magnitude and independence of both, hypoglycemic and hypotensive, effects. This article summarizes

Adres do korespondencji: dr med. Tomasz Klupa  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel.: (012) 424 83 05, faks: (012) 421 97 86  
e-mail: tomasz\_klupa@yahoo.com  
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 1, 21–28  
Copyright © 2009 Via Medica  
Nadesłano: 06.02.2009

Przyjęto do druku: 18.02.2009



Rycina 1. Ogólny schemat badania ADVANCE

main results of combined analysis. There was no interaction between blood pressure lowering and intensive glucose control for any endpoints. Individuals randomized to Perindopril/Indapamide and Diaprel MR-based intensive blood glucose lowering, were characterized by reduction of risk of all-cause mortality by 18%, cardiovascular death by 24%, development or worsening of nephropathy by 33%. These results indicate that the separate effects of Perindopril/Indapamide and intensive glucose control with Diaprel MR were independent for all outcomes, combined use of these treatments should be of substantial benefit for T2DM patients. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 1: 21–28)

**Key words:** ADVANCE, type 2 diabetes, hypertension, perindopril, indapamide, gliclazide, intensive control, micro- and macrovascular complications

## Wstęp

Opublikowanie wyników ramion hipotensyjnego i hipoglikemizującego badania *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) było jednym z najważniejszych wydarzeń w diabetologii w ciągu ostatnich kilku lat — zarówno ze względu na wielkość badanej grupy, jak i na wyniki, które uzyskano w jego trakcie. Badanie ADVANCE było największą przeprowadzoną dotąd prospektywną próbą kliniczną dotyczącą cukrzycy typu 2; w sumie objęto nią 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 pochodzących z 215 ośrodków, z 20 krajów (w tym 604 pacjentów z Polski, z 17 ośrodków). Niewątpliwą zaletą ADVANCE była więc nie tylko bezprecedensowa wielkość badanej grupy, ale także globalny zasięg badania, a zatem możliwość analizy wyników pacjentów pochodzących z różnych krajów, z różnych kontynentów, wreszcie — różnych ras. Taki sposób

prowadzenia badania sprawił, że jego wyniki mają charakter uniwersalny. Wcześniej opublikowano szczegóły prowadzenia rekrutacji i doboru pacjentów, jak również projekt i główne założenia badania [1–6]. Badanie ADVANCE było randomizowaną próbą kliniczną o schemacie wieloczynnikowym 2 × 2 (2 ramiona badania i 4 podgrupy); ogólny schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

Rekrutację do badania zakończono w marcu 2003 roku. Część badania zakończono we wrześniu (ramię hipotensyjne), a część w grudniu (ramię hipoglikemizujące) 2007 roku. Kryteria włączenia chorych do programu ADVANCE były następujące:

- cukrzyca typu 2;
- wiek 55 lat lub więcej;
- dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego:
  - wiek co najmniej 65 lat,
  - istotna choroba makronaczyniowa w wywiadzie,
  - istotna choroba mikronaczyniowa w wywiadzie,
  - rozpoznanie cukrzycy typu 2 ponad 10 lat przed włączeniem do badania,
  - inne istotne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (aktualne palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego > 6,0 mmol/l, a cholesterolu frakcji HDL < 1,0 mmol/l).

W ramach badania oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwotne:
  - makroangiopatie,
  - udar i zawał serca niezakończony zgonem,
  - śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych,
  - mikroangiopatie,
  - nowe lub ulegające pogorszeniu przypadki nefropatii i retinopatii;
- wtórne:
  - poważne incydenty naczyniowo-mózgowe,
  - poważne incydenty sercowe i incydenty sercowe ogółem,

- niewydolność serca,
  - choroby naczyń obwodowych,
  - śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa,
  - hospitalizacja,
  - mikroalbuminuria,
  - pogorszenie wzroku,
  - nowa neuropatia lub jej pogorszenie,
  - dysfunkcja poznawcza i demencja.
- jakość życia.

W sumie badaniem objęto aż 11 140 osób (śr. wieku — 66 lat), ze średnim 8-letnim czasem trwania cukrzycy. Wyjściowe ciśnienie tętnicze wyniosło 145/81 mm Hg, a średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> miało wartość 7,5% [1–6].

Jak już wspomniano, opublikowanie wyników badania ADVANCE można zaliczyć do najważniejszych wydarzeń początku XXI wieku w diabetologii, również ze względu na bardzo interesujące rezultaty uzyskane w trakcie przeprowadzonych analiz. W analizie ramienia hipotensyjnego wykazano, że poprzez dobór odpowiednich celów terapeutycznych oraz stosowanie optymalnego leczenia można ograniczyć ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej i, co najważniejsze, zmniejszyć śmiertelność wśród chorych na cukrzycę typu 2 [1–4]. Podsumowując, stosowanie preparatu hipotensyjnego Noliprel/Noliprel Forte jako uzupełnienia dotychczasowego leczenia (u wszystkich chorych na cukrzycę, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego) w celu uzyskania możliwie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego wiązało się z ograniczeniem:

- śmiertelności całkowitej o 14%;
- śmiertelności sercowo-naczyniowej o 18%;
- powikłań naczyniowych o 9%;
- powikłań sercowych o 14%;
- powikłań nerkowych o 21%.

Jednocześnie udowodniono, że optymalizacja kontroli glikemii oparta na stosowaniu preparatu Diaprel MR wiązała się z bardzo istotnym zmniejszeniem ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej — najważniejszego predyktora śmiertelności sercowo-naczyniowej w cukrzycy typu 2 [5, 6]. Najważniejsze efekty intensywnej kontroli glikemii, której podstawą było stosowanie preparatu Diaprel MR, to zmniejszenie ryzyka:

- naczyniowych powikłań cukrzycy o 10%;
- częstości nefropatii o 21%;
- białkomoczu jako markera chorób układu sercowo-naczyniowego o 30%;
- liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12% (pozytywna tendencja bez znamienności statystycznej).

Warto zwrócić uwagę na fakt, że 70% pacjentów w badaniu ADVANCE przyjmowało Dia-

prel MR w dawce 4 tabletek (120 mg) w porze śniadania.

### **Korzyści z optymalizacji wyrównania glikemii poprzez stosowanie Diaprelu MR, przy jednoczesnym leczeniu nadciśnienia tętniczego za pomocą Noliprelu/Noliprelu Forte**

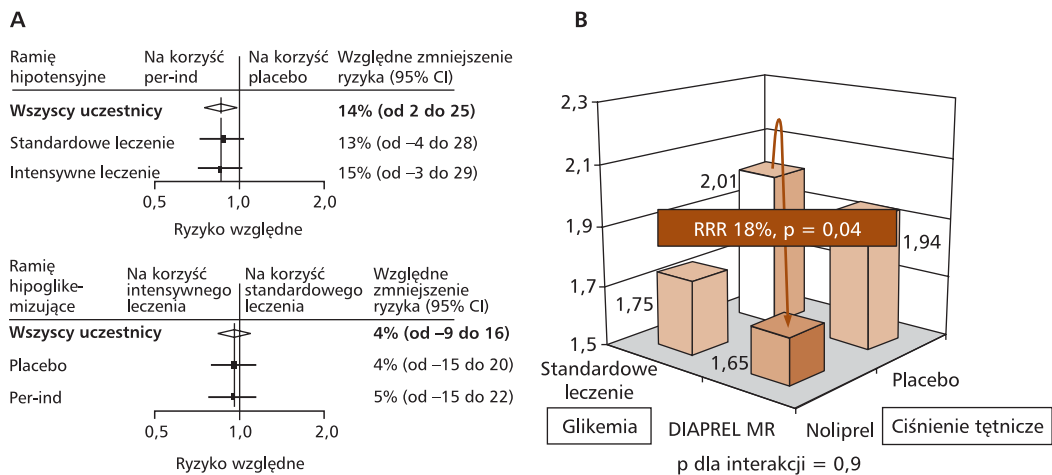
Wyniki ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE były szczególnie interesujące wobec opublikowanych wcześniej rezultatów uzyskanych w ramieniu hipotensyjnym. W ramieniu hipoglikemizującym, podobnie jak w hipotensyjnym, największe ograniczenie ryzyka dotyczyło przede wszystkim rozwoju nefropatii cukrzycowej. W ramieniu hipotensyjnym wykazano, że zmniejszenie śmiertelności całkowitej było głównie efektem redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej. W ramieniu hipoglikemizującym zaobserwowano podobną tendencję, choć bez znamienności statystycznej. Powstało więc pytanie, jak duże korzyści odnieśli pacjenci stosujący Noliprel/Noliprel Forte w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jednocześnie objęci programem intensywnej kontroli cukrzycy opartej na stosowaniu Diaprelu MR. Odpowiedzi na to pytanie udzielił prof. Chalmers, główny koordynator badania ADVANCE, w trakcie prezentacji na spotkaniu Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) w Rzymie we wrześniu 2008 roku [7].

Podstawowe pytanie, na jakie należy odpowiedzieć przed sporządzeniem tego typu analizy, brzmi: „Czy wyniki uzyskane w obu grupach nie były od siebie zależne?”. Odpowiedź w tym przypadku jest negatywna. W analizie interakcji na podstawie modelu Coxa wykazano, że łączny efekt analizy był niezależny i w pełni addytywny; szczegóły analizy dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 1.

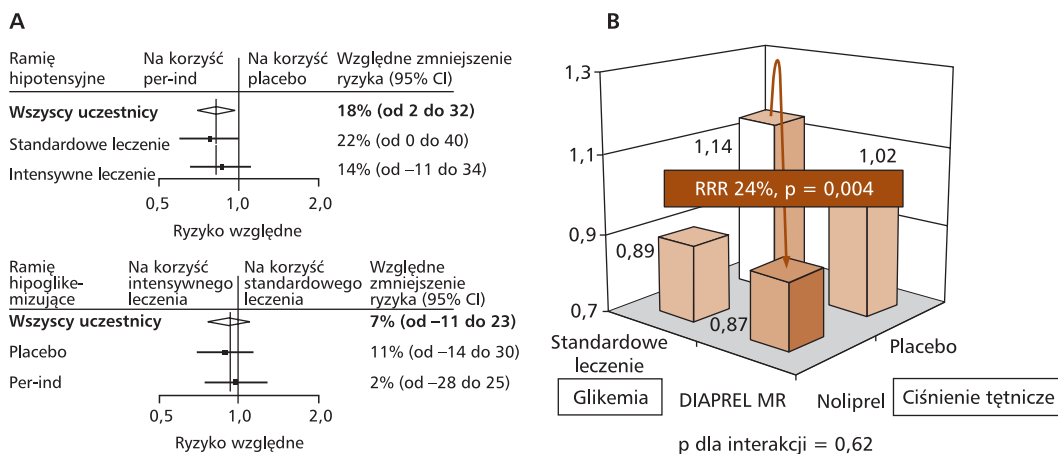
**Tabela 1. Łączny rezultat leczenia: niezależny efekt wyrównania wartości ciśnienia tętniczego oraz kontroli glikemii**

Wynik	p dla interakcji
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	0,13
Powikłania makronaczyniowe	0,44
Powikłania mikronaczyniowe	0,32
Śmiertelność całkowita	0,90
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	0,62
Wszystkie incydenty wieńcowe	0,62
Wszystkie incydenty nerkowe	0,35
Nowo rozpoznana i postępująca nefropatia	0,92

O interakcji świadczy wartość p poniżej 0,1



**Rycina 2.** Śmiertelność całkowita; **A.** Ryzyko względne; **B.** Roczna częstość incydentów (%); per-ind — peryndopryl i indapamid; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; RRR — redukcja ryzyka względnego



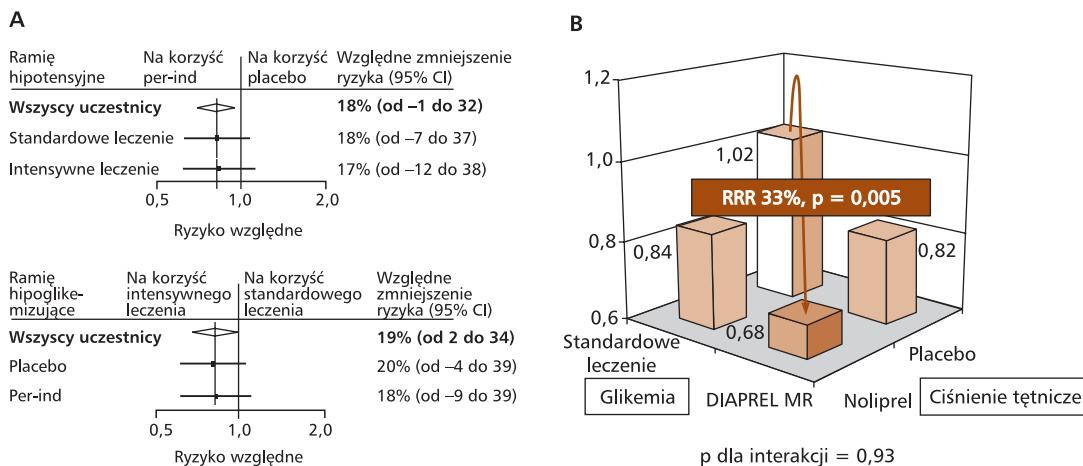
**Rycina 3.** Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych; **A.** Ryzyko względne; **B.** Roczna częstość incydentów (%); per-ind — peryndopryl i indapamid; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; RRR — redukcja ryzyka względnego

Najbardziej oczekiwana analiza w obrębie łącznego podsumowania obu ramion badania ADVANCE z pewnością dotyczyła śmiertelności całkowitej; okazało się, że łączne stosowanie Noliprelu i intensywna kontrola glikemii z zastosowaniem Diaprelu MR wiązały z 18-procentową redukcją śmiertelności całkowitej [ $p = 0,04$ , 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1–32%, dla interakcji  $p = 0,9$ ] (ryc. 2).

Dla śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wynik ten był nawet bardziej interesujący — terapia skojarzona wiązała się z 24-procentowym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu (dla różnicy między obiema grupami  $p = 0,04$ , CI: 2–41%; dla interakcji  $p = 0,62$ ) (ryc. 3).

Zgodnie z oczekiwaniami najbardziej spektakularny wynik dotyczył nowo rozpoznanej nefropatii cukrzycowej bądź progresji tego powikłania. W tym przypadku uzyskano 33-procentową redukcję ryzyka względnego dla pacjentów włączonych do obu grup interwencyjnych (dla różnicy między grupami  $p = 0,005$ ; CI: 12–50%; dla interakcji  $p = 0,93$ ) (ryc. 4).

Na redukcję rozwoju/progresji nefropatii składało się między innymi bardzo istotne ograniczenie silnych predyktorów śmiertelności sercowo-naczyniowej w cukrzycy typu 2: makro- i mikroalbuminurii. Dla makroalbuminurii redukcja ryzyka względnego wyniosła aż 54% (CI: 35–68%;  $p < 0,0001$ ), a dla mikroalbuminurii — 26% (CI: 17–34%).



**Rycina 4.** Nowo rozpoznana lub postępująca nefropatia; **A.** Ryzyko względne; **B.** Roczna częstość incydentów (%); per-ind — peryndopryl i indapamid; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; RRR — redukcja ryzyka względnego

W łącznej analizie ramion hipoglikemizującego i hipotensyjnego badania ADVANCE wykazano więc, że:

- wpływ terapii z zastosowaniem Diaprelu MR i NoliPRELU jest niezależny dla wszystkich incydentów (brak interakcji);
- łączny efekt leczenia zapewnia chorym istotne korzyści w postaci:
  - 18-procentowej redukcji śmiertelności całkowitej,
  - 24-procentowego zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej,
  - 33-procentowego spadku częstości nefropatii i incydentów nerkowych.

## Dyskusja

Wyniki uzyskane w trakcie łącznej analizy ramion hipoglikemizującego i hipotensyjnego badania ADVANCE wskazują na to, że poprzez wytyczenie właściwych celów terapeutycznych oraz stosowanie optymalnej farmakoterapii można nie tylko skutecznie ograniczyć ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, ale przede wszystkim zmniejszyć śmiertelność w grupie chorych na cukrzycę. Redukcja śmiertelności jest niewątpliwie najważniejszym punktem końcowym każdego badania naukowego, dlatego wyniki całościowej analizy ADVANCE wskazują, że założenia badania były słuszne, a sam projekt niewątpliwie będzie znacząco wpływał na nowo opracowywane zalecenia kliniczne postępowania u chorych na cukrzycę. Należy jednak pamiętać o pewnej specyfice badania ADVANCE. Najważniejszą cechą charakterystyczną są różnice metodologiczne w prowadzeniu ramion hipotensyjnego i hipoglikemizującego.

Ramię nadciśnieniowe było realizowane na podstawie założenia prospektywnego badania randomizowanego z podwójnie ślepą próbą. Natomiast ramię hipoglikemizujące było prospektywnym, randomizowanym badaniem otwartym z zaślepienymi punktami końcowymi (PROBE, *prospective randomized open with blinded end-points*). Oznacza to, że po pierwotnym, losowym przydzieleniu pacjentów do jednej z dwóch badanych grup lekarz miał pełną wiedzę dotyczącą rodzaju stosowanych preparatów, ale nie znał statystyki pojawiania się incydentów niepożądanych w obu grupach aż do końca badania (zaślepienie punktów końcowe). *Było to więc de facto* badanie typu „*treat to target*” w określeniu roli optymalizacji glikemii w prewencji rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.

## Podsumowanie

Cukrzyca jest schorzeniem wymagającym kompleksowej terapii. W leczeniu cukrzycy, zapobieganiu rozwojowi przewlekłych powikłań choroby, wreszcie — w zmniejszeniu śmiertelności w cukrzycy typu 2 ważne są zarówno wytyczenie oraz osiągnięcie właściwych celów terapeutycznych, jak i stosowanie optymalnego schematu terapeutycznego. W badaniu ADVANCE wykazano, że jednoczesne stosowanie preparatu hipotensyjnego NoliPRELU Forte (u wszystkich chorych na cukrzycę, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego) i optymalizacja wyrównania cukrzycy poprzez stosowanie Diaprelu MR we właściwej dawce przynoszą choremu istotne korzyści kliniczne o charakterze addytywnym.

**PIŚMIENNICTWO**

1. The ADVANCE collaborative group. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19: 21–28.
2. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S. i wsp. 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; 370: 829–840.
3. Chalmers J., Kengne AP., Joshi R., Perkovic V., Patel A. New insights from ADVANCE. *J. Hypertens.* 2007; 25 (supl. 1): S23–S30.
4. Karthikeyan V.J., Bakris G., MacFadyen R.J. The ADVANCE trial: further PROGRESS with HOPE. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 911–913.
5. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
6. Klupa T., Morawska I., Sieradzki J. Jak zapobiegać naczyniowym powikłaniom cukrzycy? Omówienie założeń i wyników ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE. *Diabet. Prakt.* 2008; 8: 103–112.
7. Chalmers J. New results of the ADVANCE trial. The European Association for the Study of Diabetes. 44<sup>th</sup> Annual Meeting, Rzym 8–11.09.2008. *Diabetologia* 2008; 51 (supl. 1).

## Badanie ADVANCE — jak optymalnie zapobiegać przewlekłym powikłaniom cukrzycy. Wyniki łącznej analizy ramienia hipotensyjnego i hipoglikemizującego badania ADVANCE Komentarze do artykułu

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wyniki dotyczące ramienia hipoglikemizującego projektu ADVANCE wiążą się z licznymi rezultatami dużych badań, które ogłoszono w 2008 roku. W dyskusji nad tymi wynikami trzeba się odnieść do rezultatów takich badań, jak przerwane ramienia hipoglikemizującego ACCORD [1], VADT [2] czy wreszcie przedłużonego badania STENO-2 [3] oraz odległej obserwacji (po 10 latach) programu UKPDS [4, 5]. Czym się różniły wyniki badania ADVANCE od ACCORD i VADT i z jakiego powodu? O ile w badaniu ACCORD doszło do przerwania obserwacji dotyczącej intensywnego leczenia hipoglikemizującego z powodu zwiększonej śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych, a w próbie VADT nie odnotowano korzystnego wpływu leczenia hipoglikemizującego, o tyle w badaniu ADVANCE, przy łącznej analizie leczenia hipoglikemizującego i hipotensyjnego, w grupie skutecznie leczonej w obu kierunkach uzyskano zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ten optymistyczny wynik ADVANCE w zestawieniu z pozostałymi dwoma próbami wynika z charakterystyki badanej populacji, a jednocześnie z metodyki i sposobu dochodzenia do końcowych wyników. Wprawdzie w badaniach ACCORD i VADT

uczestnicy nie byli starsi, jednak w momencie włączenia cechowali się znacznie gorzej wyrównaną cukrzycą, większą otyłością i byli obarczeni bardziej zaawansowanymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Mimo że cel terapeutyczny był zbliżony we wszystkich projektach, w badaniach amerykańskich osiągnąć go bardzo szybko, a więc obniżanie glikemii i HbA<sub>1c</sub> było gwałtowne i wiązało się z dużą liczbą niedocukrzeń, co u pacjentów z zaawansowanymi zmianami sercowo-naczyniowymi mogło być przyczyną zwiększonej śmiertelności. W badaniu ADVANCE wykazano, że nawet przy ambitnych celach terapeutycznych u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy dochodzić do tych założeń stopniowo i ostrożnie, indywidualizując metodę ich uzyskiwania.

Kolejne zagadnienie to leczenie wieloczynnikowe. W badaniu STENO-2 wykazano, że takie właśnie działanie, w tym skojarzenie terapii hipoglikemizującej i hipotensyjnej, wzbogacone o leczenie dyslipidemii i leczenie przeciwplatekcyjne, w odległej perspektywie skutkuje poprawą wyników u chorych na cukrzycę typu 2. Jednoznacznie potwierdza to badanie ADVANCE, w którym skojarzone terapie hipoglikemizująca i hipotensyjna były zasadą postę-

powania. Warto zwrócić uwagę, że w tym badaniu wyjściowe wartości ciśnienia skurczowego były najwyższe spośród cytowanych prób klinicznych, ale właśnie leczenie skojarzone pozwoliło zmniejszyć ryzyko śmiertelności. Znaczenie intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego koreluje z wynikami badania post-UKPDS, bowiem w nim właśnie wykazano, że tylko stała kontrola jego wartości może uchronić pacjentów przed zwiększeniem ryzyka [5], podczas gdy w leczeniu hipoglikemizującym są „dopuszczalne” spowolnienia intensywnej kontroli [4].

Jak wyniki badania ADVANCE mogą wpływać na ustalenie celów leczenia cukrzycy? Wbrew niepokojącym wnioskom wynikającym z badania ACCORD, wydaje się, że nie należy rezygnować z ambitnych zamierzeń leczenia cukrzycy typu 2, ale raczej trzeba modyfikować tempo i dynamikę tych celów oraz preferować terapię wieloczynnikową, uwzględniając ryzyko sercowo-naczyniowe, co potwierdzono w zaleceniach ADA, AHA i ACC [6]. W badaniu ADVANCE wykazano, że rozsądek lekarza i współpraca wyedukowanego pacjenta, wobec racjonalnego wieloczynnikowego leczenia, mogą skutkować bezpieczeństwem w osiąganiu celów terapeutycznych. Wydaje się, że nadmierna ostrożność i preferowanie liberalnych celów terapeutycznych [7] może odwrócić uwagę od główne-

go założenia w leczeniu cukrzycy, jakim jest normalizacja wszystkich parametrów, z ich harmonijnym, stopniowym i indywidualnym obniżaniem, co ewidentnie wykazano właśnie w badaniu ADVANCE.

## PIŚMIENNICTWO

1. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
2. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
3. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effects of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
4. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
5. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1565–1576.
6. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. i wsp. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 351–357.
7. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2009. *Diabetologia Praktyczna* 2009; 10 (supl. A): A1–A38.

## Andrzej Januszewicz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego odgrywa istotną rolę w postępowaniu z chorymi na cukrzycę typu 2. Podkreśla się, że obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 do wartości poniżej 130 mm Hg (ciśnienie skurczowe) i 80 mm Hg (ciśnienie rozkurczowe) wiąże się ze zmniejszeniem częstości powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów [1].

Celem badania ADVANCE było wykazanie nie tylko roli intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego (preparat złożony peryndopryl/indapamid), a także ścisłej kontroli glikemii i obu tych interwencji zastosowanych jednocześnie w prewencji powikłań naczyniowych u osób po 55. roku życia chorych na

cukrzycę typu 2 z grupy dużego ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym [2].

Należy przypomnieć wyniki dotyczące stosowania leczenia hipotensyjnego w badaniu ADVANCE ogłoszone w 2007 roku. W czasie trwającej średnio 4,3 roku obserwacji wykazano, że leczenie preparatem złożonym (peryndopryl/indapamid) w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym obniżeniem częstości występowania poważnych powikłań o charakterze makro- i mikroangiopatii (główny punkt końcowy badania) o 9%. Warto podkreślić, że dodanie do stosowanego już standardowego leczenia (leki hipotensyjne, hipoglikemizujące, hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne) preparatu złożonego ze sta-

łych dawek peryndoprylu i indapamidu było związane z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów z jakiegokolwiek powodu i z przyczyn sercowo-naczyniowych odpowiednio o 14% i 18%. W grupie stosującej leczenie aktywne, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo obserwowano również zmniejszenie częstości występowania: wszystkich incydentów sercowych (o 14%), wszystkich incydentów związanych z nerkami (o 21%), rozwoju lub progresji nefropatii (o 18%;  $p = 0,055$ ) i rozwoju mikroalbuminurii (o 21%). Obserwowane korzyści z intensywnej terapii hipotensyjnej były niezależne od standardowego leczenia stosowanego w trakcie badania, jak również od wieku, płci, wywiadu w kierunku choroby układu sercowo-naczyniowego, wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego oraz wartości  $HbA_{1c}$  [2].

Z kolei w prezentowanym artykule przedstawiono łączną analizę korzyści z zastosowania obu interwencji jednocześnie — intensywnego leczenia hipoglikemizującego i hipotensyjnego. Wykazano, że połączenie obu metod wiąże się ze zmniejszeniem częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 18%, zgonów sercowo-naczyniowych o 24% i częstości rozwoju lub progresji nefropatii o 33%. Zaprezentowana przez prof. Chalmersa analiza wskazuje, że oceniany łączny efekt był addytywny i niezależny od wpływu zastosowania tylko jednego rodzaju interwencji [3]. Należy zaznaczyć, że pełna analiza korzyści z łącznego zastosowania obu interwencji będzie możliwa po opublikowaniu pełnych wyników analizy.

Omawiając wyniki łącznej analizy obu ramion badania ADVANCE, warto zwrócić uwagę na dwa aspekty. Jak wykazano w odległej obserwacji badania UKPDS, nie stwierdzono utrzymujących się efek-

tów intensywnego leczenia hipotensyjnego po zaprzestaniu takiego sposobu postępowania, co wskazuje na konieczność stałej, intensywnej terapii hipotensyjnej w tej grupie chorych od momentu rozpoznania choroby [4]. Wyniki badania ADVANCE, a także opublikowanej w ubiegłym roku odległej obserwacji badania STENO-2, wskazują również, że najwięcej korzyści u chorych na cukrzycę typu 2 można uzyskać poprzez intensywne oddziaływanie na wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [3, 5].

Można zatem mieć nadzieję, że wyniki omawianego programu klinicznego przyczynią się do poprawy skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2, co bezpośrednio przełoży się na zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych — obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
2. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp. 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; 370: 829–840.
3. Chalmers J. New results of the ADVANCE trial. The European Association for the Study of Diabetes. 44<sup>th</sup> Annual Meeting, Rzym 8–11.09.2008. *Diabetologia* 2008; 51 (supl. 1).
4. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1565–1576.
5. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H. i wsp. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.