

Grupa nadzorująca badanie ADVANCE

# Założenia i plan badania ADVANCE: ocena preparatów Preterax i Diaprel MR w badaniu z udziałem grupy kontrolnej — działanie w cukrzycy i chorobach naczyń

Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease —  
— preterax and diamicon MR controlled evaluation

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** U chorych na cukrzycę typu 2 (insulinoniezależną) występuje zwiększone ryzyko mikro- i makroangiopatii. Ryzyko to można zmniejszyć, obniżając podwyższone ciśnienie tętnicze krwi u chorych z nadciśnieniem. Wykazano również, że intensywne wyrównywanie glikemii zmniejsza częstość występowania mikroangiopatii, jednak wpływ na makroangiopatię nie jest w pełni wyjaśniony. W tym badaniu poddano ocenie hipotezę, zgodnie z którą obniżanie ciśnienia tętniczego za pomocą połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny i leku moczopędnego oraz intensywne wyrównywanie glikemii za pomocą pochodnych sulfonylomocznika u chorych na cukrzycę typu 2 z grupy wysokiego ryzyka (u których stwierdza się zarówno hiperglikemię, jak i podwyższone ciśnienie tętnicze) zmniejsza częstość występowania makro- i mikroangiopatii.

**MATERIAŁ I METODY.** Jest to randomizowane badanie z udziałem grupy kontrolnej, obejmujące dwie grupy i dwa czynniki, w którym weźmie udział 10 000 dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje wysokie ryzyko powikłań naczyniowych. Po okresie 6 tygodni jawnego leczenia kombinacją indapamidu z perindoprylem chorzy spełniający kry-

teria podlegają randomizacji do grupy kontynuującej leczenie indapamidem i perindoprylem lub grupy otrzymującej placebo oraz do grupy, w której glikemię wyrównuje się intensywnie za pomocą gliklazidu MR, lub też do grupy leczonej zgodnie ze standardowymi zaleceniami. Pierwotne kryterium badania obejmuje po pierwsze: udar mózgu, zawał serca niezakończony zgonem, a po drugie pojawiającą się po raz pierwszy lub ulegającą pogorszeniu nefropatię albo retinopatię. Zgodnie z planem średni czas leczenia i obserwacji wynosi 4,5 roku. Badanie zostanie przeprowadzone w około 200 ośrodkach w Australii i Oceanii, Azji, Europie i Ameryce Północnej.

**WNIOSKI.** Celem badania ADVANCE jest określenie proporcji pomiędzy korzyścią a ryzykiem wynikającym z terapii hipotensyjnej oraz intensywnego leczenia hiperglikemii u chorych na cukrzycę z grupy wysokiego ryzyka, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego i glikemii.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, ciśnienie tętnicze, glikemia, schorzenia układu sercowo-naczyniowego, nefropatia cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, próba kliniczna z grupą kontrolną

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus are at increased risk of macrovascular and microvascular disease, both

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetologia*, 2001, 44, 1118–1120  
Copyright © 2001 by Springer-Verlag

*Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 1, 25–29  
Tłum. dr med. Anna Korzon-Burakowska  
Wydanie polskie: Via Medica

of which are reduced by controlling raised blood pressure in hypertensive patients. Intensive glycaemic control has also been shown to reduce microvascular disease but the effects on macrovascular disease remain uncertain. This study will examine the hypotheses that lowering blood pressure with an ACE inhibitor-diuretic combination and intensively controlling glycaemia with a sulphonylurea-based regimen in high-risk patients with Type II diabetes (both hypertensive and non-hypertensive) reduces the incidence of macrovascular and microvascular disease.

**MATERIAL AND METHODS.** The study is a 2 x 2 factorial randomized controlled trial that will include 10 000 adults with Type II diabetes at high risk of vascular disease. Following 6 weeks on open label perindopril-indapamide combination, eligible patients are randomized to continued perindopril-indapamide or matching placebo, and to an intensive gliclazide MR-based glucose control regiment or usual guidelines-based therapy. Primary outcomes are, first, the composite of non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction or cardiovascular death and, second, the composite of new or worsening nephropathy or diabetic eye disease. The scheduled average duration of treatment and follow-up is 4.5 years. The study will be conducted in approximately 200 centres in Australasia, Asia, Europe and North America.

**CONCLUSION.** ADVANCE is designed to provide reliable evidence on the balance of benefits and risk conferred by blood pressure lowering therapy and intensive glucose control therapy in high-risk diabetic patients, regardless of initial blood pressure or glucose concentrations.

**Key words:** diabetes mellitus, blood pressure, blood glucose, cardiovascular disease, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, controlled clinical trial

Cukrzyca stanowi narastający problem zdrowotny na całym świecie [1]. U chorych na cukrzycę typu 2 (insulinoniezależną) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju makroangiopatii, w tym zawału serca i udaru mózgu [2] oraz mikroangiopatii, łącznie z retinopatią, nefropatią i neuropatią [3]. Wysokie ciśnienie tętnicze krwi oraz złe wyrównanie glikemii zalicza się do ważnych czynników ryzyka powikłań naczyniowych w tej grupie chorych. W przypadku obu tych czynników związek z powikłaniami naczyniowymi wydaje

się mieć charakter ciągły, bez określonej dolnej granicy ciśnienia tętniczego i stężenia HbA<sub>1c</sub>, poniżej którego ryzyko już się nie zmniejsza [4, 5].

W badaniach randomizowanych wykazano, że obniżanie ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą prowadzi do znacznej redukcji poważnych incydentów naczyniowych [6, 7] i wydaje się, że korzyści płynące z intensywnego obniżania ciśnienia są większe [8]. Ponadto, w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) wykazano, że leczenie preparatami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny może przynosić większe korzyści u chorych na cukrzycę, niezależnie od tego czy mają oni nadciśnienie, czy nie, nawet jeżeli obniżenie ciśnienia jest umiarkowane [9]. W niewielu badaniach oceniano wpływ intensywnego wyrównywania glikemii na ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) takie leczenie prowadziło do zmniejszenia częstości istotnych zdarzeń spowodowanych mikroangiopatią u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, ale wpływ na makroangiopatię był mniej wyraźny [10].

Wiele zagadnień dotyczących wpływu leczenia nadciśnienia tętniczego i hiperglikemii na ryzyko powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 pozostaje więc na razie nierozwiązanych. Po pierwsze, czy są istotne korzyści płynące z rutynowego obniżania ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę z grupy wysokiego ryzyka, niezależnie od ich wartości wyjściowych? Po drugie, czy są to korzyści niezależne od tych, które wynikają z prowadzonej terapii lekiem z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny? Po trzecie, czy intensywne wyrównywanie glikemii, prowadzące do osiągnięcia niskich stężeń hemoglobiny A<sub>1c</sub> zmniejsza ryzyko makroangiopatii i skuteczniej zapobiega mikroangiopatii? ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) jest przeprowadzonym na szeroką skalę, obejmującym dwie grupy i dwa czynniki ryzyka, randomizowanym badaniem z udziałem grupy kontrolnej, które powinno wyjaśnić powyższe wątpliwości.

## **Materiał i metody**

W badaniu weźmie udział co najmniej 10 000 dorosłych osób chorych na cukrzycę typu 2 z około 200 ośrodków klinicznych w Australii i Oceanii, Azji, Europie i Ameryce Północnej. Kryteria włączenia zostały sformułowane w taki sposób, aby umożliwić zakwalifikowanie różnorodnych chorych z grupy wysokiego ryzyka. Kwalifikacja do badania nie zależy

od wartości ciśnienia tętniczego, stosowania innych leków hipotensyjnych, od wstępnego stężenia hemoglobiny  $A_{1c}$  lub glikemii na czczo ani też od rodzaju lub liczby doustnych leków stosowanych w celu wyrównania glikemii. Nie zależy również od konieczności stosowania terapii lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Chorzy spełniają kryteria włączenia, jeżeli cukrzycę typu 2, po raz pierwszy stwierdzono u nich w wieku 30 lat lub później, w chwili rozpoczęcia badania mają 55 lat lub więcej, a ryzyko incydentów naczyniowych jest u nich istotnie podwyższone. Na istnienie zwiększonego ryzyka wskazują: rozpoznanie cukrzycy 10 lub więcej lat przed rozpoczęciem badania, wiek powyżej 65 lat oraz: przebyty udar mózgu, zawał serca, hospitalizacja z powodu przemijających ataków niedokrwiennych lub niestabilnej duszniczy bolesnej, przebyty zabieg rewaskularyzacji wieńcowej lub obwodowej, amputacja z powodu choroby naczyń obwodowych, występowanie mikroalbuminurii, retinopatii proliferacyjnej lub przebyty zabieg fotokoagulacji, obecność obrzęku plamki żółtej, spowodowana cukrzycą utrata wzroku w jednym oku lub obecność innego istotnego czynnika ryzyka choroby naczyń (określonego jako palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego  $> 6,0$  mmol/l, cholesterolu frakcji HDL  $< 1,0$  mmol/l lub obecność mikroalbuminurii). Chorzy, u których istnieją zdecydowane wskazania do długotrwałej insulinoaterapii, nie kwalifikują się do badania, natomiast konieczność terapii lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny nie stanowi przeciwwskazania do włączenia do badania, chyba że istnieją wskazania do stosowania innego leku niż perindopryl w dawce 2 lub 4 mg na dobę.

**Leczenie w trakcie badania.** Do leczenia nadciśnienia tętniczego wybrano kombinację małych dawek perindoprylu (2–4 mg) oraz indapamidu (0,625–1,25 mg). Zdecydowano się na to połączenie leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz diuretyku ze względu na znany wpływ obu grup leków na zmniejszenie czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego w różnych populacjach chorych i silniejszego działania hipotensyjnego terapii skojarzonej niż monoterapii. Każdy chory, u którego wystąpią wskazania do stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny, otrzyma perindopryl (2 lub 4 mg, próba jawna) i będzie go można zastosować na każdym etapie badania. Jeżeli zaistnieje potrzeba, lekarz prowadzący będzie mógł zdecydować o włączeniu do terapii leku hipotensyjnego z innej, dowolnej grupy.

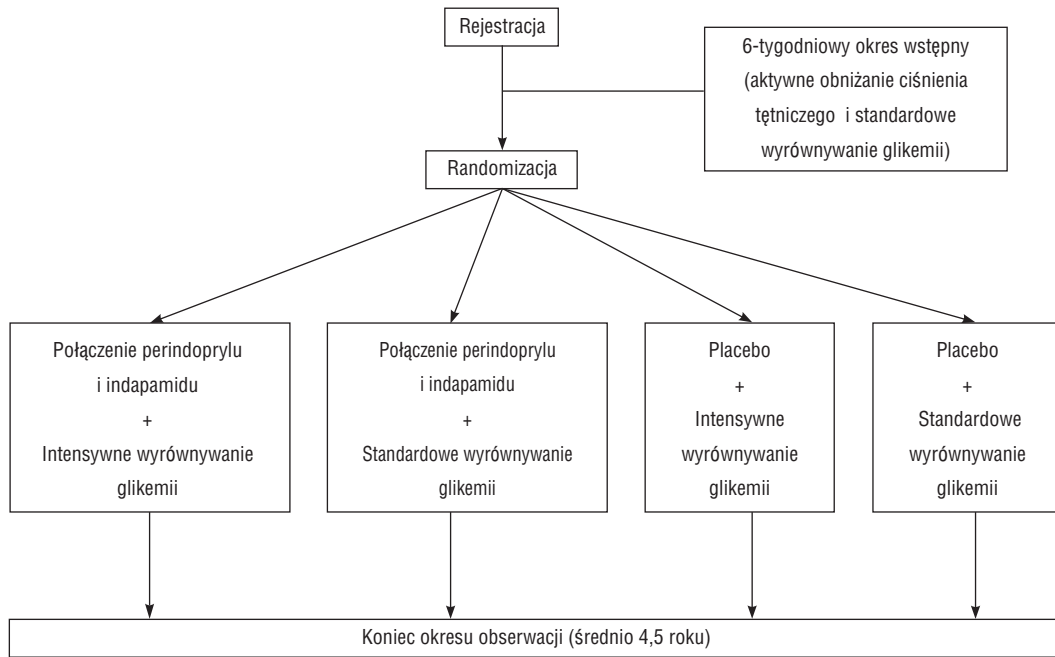
W leczeniu hiperglikemii stosuje się preparat z grupy pochodnych sulfonilomocznika o zmodyfikowanym uwalnianiu (gliklazyd MR 30–120 mg). Lek z tej grupy stosuje się powszechnie w leczeniu cukrzycy, a gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu zapewnia skuteczną kontrolę glikemii przez 24 godziny przy podaniu raz na dobę. Dodatkowo można stosować leczenie nefarmakologiczne, inne leki doustne oraz insulinę, jeżeli okaże się to niezbędne do osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny  $A_{1c}$  (6,5% lub mniej).

Po trwającej 6 tygodni fazie wstępnej leczenia w sposób jawny ustaloną niską dawką perindoprylu i indapamidu (2,0 mg/0,625 mg) oraz po terapii hipoglikemizującej choroby spełniającej kryteria włączenia będą w sposób losowy przydzieleni do dwóch grup terapeutycznych (ryc. 1). Metodą ślepej próby zostanie przeprowadzone porównanie kombinacji perindopryl-indapamid (początkowo 2,0 mg/0,625 mg, a po 3 miesiącach 4,0 mg/1,25 mg/d.) i placebo, oraz porównanie metodą jawną intensywnej terapii gliklazydem MR (docelowe stężenie hemoglobiny  $A_{1c} \leq 6,5\%$ ) z leczeniem hiperglikemii opartym na standardowych zaleceniach.

**Randomizacja.** Na podstawie przeprowadzonej centralnie komputerowej randomizacji chorzy zostaną przydzieleni do grup terapeutycznych w zależności od ośrodka, występowania istotnej makro- lub mikroangiopatii oraz stosowania perindoprylu w chwili rozpoczęcia badania.

**Kryteria oceny.** Zastosowano dwa podstawowe kryteria oceny: złożone kryterium obejmujące udar mózgu, zawał serca niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz kryterium obejmujące nowo wykrytą lub postępującą nefropatię albo zmiany w naczyniach na dnie oka. *Endpoint Adjudication Committee*, nie znając sposobu leczenia, zbada wszystkie przypadki domniemanego wystąpienia kryteriów oceny. Dodatkowe kryteria oceny obejmują: zmiany w naczyniach mózgowych, chorobę wieńcową, niewydolność krążenia, chorobę naczyń obwodowych, mikroalbuminurię, pogorszenie wzroku, neuropatię, demencję oraz śmiertelność z wszystkich przyczyn. Zostaną również zebrane dane dotyczące wszystkich incydentów hipoglikemii, innych poważnych działań niepożądanych, jak również jakości życia oraz korzystania z pomocy medycznej.

**Obserwacja.** Zaplanowany średni okres obserwacji po randomizacji będzie wynosił 4,5 roku. U chorych przydzielonych do grupy leczonej intensywnie, otrzymującej gliklazyd MR, badania kontrolne będą przeprowadzane raz na 3 miesiące, pod-



Rycina 1. Schemat badania ADVANCE

czas gdy u chorych leczonych zgodnie ze standardowymi zaleceniami raz na 6 miesięcy przez większość planowanego czasu obserwacji.

**Statystyka.** Badanie zaplanowano tak, aby uzyskać co najmniej 90-procentową moc ( $\alpha = 0,05$ ), pozwalającą na stwierdzenie 16-procentowej lub większej redukcji względnego ryzyka wystąpienia każdego z pierwotnych kryteriów oceny w każdej randomizowanej grupie porównawczej. Zakłada to 3-procentowy lub większy roczny wskaźnik występowania każdego z dwóch podstawowych kryteriów oceny wśród uczestników badania przydzielonych do grupy kontrolnej.

Najważniejsze efekty oraz interakcje terapii w badaniu dla każdego z podstawowych kryteriów oceny zostaną określone z zastosowaniem modeli Coxa. Analiza dodatkowych kryteriów będzie przeprowadzona z zastosowaniem standardowych procedur statystycznych, mających zastosowanie odpowiednio do danych dychotomicznych, kategoryalnych lub ciągłych. Wszystkie zdarzenia i stany, których wystąpienie uznano za kryteria oceny badania, będą analizowane na podstawie zasady zamiaru leczenia (*intention-to-treat analysis*). W okresie obserwacji niezależny Komitet Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa będzie regularnie dokonywać oceny i analizy ujawnionych danych dotyczących bezpieczeństwa i występowania zdarzeń stanowiących kryteria oceny.

### Organizacja badania i ramy czasowe

Międzynarodową koordynacją będzie się zajmował *Institute for International Health* w Sydney w Australii, a centralnym opracowywaniem danych *Clinical Trials Research Unit* w Auckland w Nowej Zelandii. Koordynację regionalną będzie prowadzić w 5 najważniejszych regionalnych ośrodków koordynujących (w Pekinie, Londynie, Melbourne, Montrealu i Utrechcie). Rekrutacja rozpoczęła się w czerwcu 2001 roku, a zakończy się we wrześniu 2002 roku. Obserwacja będzie trwała aż do czerwca 2006 roku, a wyniki zostaną opublikowane na początku 2007 roku.

**Podziękowania.** ADVANCE jest próbą kliniczną zainicjowaną oraz prowadzoną przez badaczy. Fundusze na to badanie pochodzą z grantu Institut de Recherches Internationales Servier. Członkowie komitetu nadzorującego. Członkowie komitetu analizy danych i bezpieczeństwa. Członkowie komitetu analizy kryteriów oceny. Zespół centrum analizy danych. Zespół regionalnych ośrodków koordynujących.

### PIŚMIENICTWO

- King H., Aubert R., Herman W.: Global burden of diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.

2. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
3. Nathan D.M.: Long-term complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1676–1685.
4. Adler A., Stratton I.M., Neil H. i wsp.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
5. Stratton I., Adler A., Neil H. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
6. Lièvre M., Gueyffier F., Ekblom T. i wsp.: Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 1997; 20: 621–622.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–1964.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–258.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.

