

## Wpływ preparatu łączonego perindoprylu z indapamidem na występowanie incydentów makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 (badanie ADVANCE): próba kliniczna z randomizacją

*Commentary to the articles:*

1. Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007; 370: 804-5.
2. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B 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: 829-40.

**Anna Szyndler**

Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna, Gdańsk

Kardiol Pol 2007; 65: 1527–1529

We wrześniowym numerze pisma *Lancet*, a wcześniej w jego wersji elektronicznej, ukazało się podsumowanie dużego badania klinicznego ADVANCE wraz z komentarzem prof. Kaplana.

Badanie ADVANCE zaplanowane zostało w celu testowania hipotezy o korzystnym wpływie preparatu łączonego perindoprylu z indapamidem na częstość występowania incydentów mikro- i makronaczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2. Ponadto ma ono porównać intensywne leczenie glikazydem-MR z postępowaniem standardowym. Obserwacja ramienia badającego działanie inhibitora ACE (ACE-I) oraz diuretyku została zakończona w czerwcu 2007 r., ramię hipoglikemizujące zakończy obserwację w grudniu 2007 r.

Badanie ADVANCE jest badaniem klinicznym z randomizacją prowadzonym w 215 ośrodkach w 20 krajach w Azji, Australii, Europie i Ameryce Północnej. Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie cukrzycy typu 2 po 30. roku życia u chorego w wieku 55 lat lub starszego w chwili rozpoczęcia próby klinicznej. Konieczne też było, by u osoby spełniającej powyższy warunek występował w przeszłości poważny incydent sercowo-naczyniowy (udar mózgu, zawał serca, hospitalizacja z powodu przejściowego ataku niedokrwienego lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa, rewaskularyzacja naczyń obwodowych bądź amputacja z przyczyn naczyniowych) lub

przynajmniej jeden czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego: wywiad poważnego incydentu mikronaczyniowego (makroalbuminuria, retinopatia proliferacyjna, fotokoagulacja siatkówki, obrzęk plamki, ślepotą z powodu cukrzycy), palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego >6,0 mmol/l, stężenie cholesterolu HDL <1,0 mmol/l, mikroalbuminuria, rozpoznanie cukrzycy co najmniej przed 10 laty, wiek >65 lat. Przy rozpoczynaniu badania nie stosowano kryteriów ciśnienia tętniczego. Kryterium wyłączenia z badania było istnienie specyficznego wskazania lub przeciwwskazania do stosowania badanych leków, docelowe stężenie HbA<sub>1c</sub> (≤6,5%), bezwzględne wskazanie do przewlekłej insulinoterapii w chwili rozpoczęcia badania, jak również uczestnictwo w innej próbie klinicznej.

Chorzy spełniający kryteria włączenia przez 6 tygodni przed randomizacją otrzymywali dodatkowo, oprócz dotychczas stosowanej terapii, preparat łączony – perindopryl (2 mg) oraz indapamid (0,625 mg). U osób przyjmujących ACE-I inny niż perindopryl odstawiono dotychczasowy preparat, zastępując go perindoprylem w dawce 2 lub 4 mg. Osoby dobrze tolerujące testowane leczenie zostały przydzielone w sposób losowy (ang. *double blind*) do grupy aktywnego leczenia (preparat łączony – perindopryl 2 mg i indapamid 0,625 mg) lub placebo. Po 3 mies. leczenia dawki leków zostały zwiększone do 4 mg

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler, Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk, tel.: +48 58 349 25 27, +48 58 349 20 65, faks: +48 58 349 26 01, e-mail: anna@amg.gda.pl

perindoprylu i 1,5 mg indapamidu. W czasie trwania badania niedozwolone było stosowanie diuretyków tiazydowych, a perindopryl do dawki 4 mg był jedynym dopuszczalnym ACE-I. O dostosowywaniu dawek pozostałych leków, w tym innych leków hipotensyjnych, decydował lekarz prowadzący badanie.

Wizyty kontrolne odbywały się w 3., 4. i 6. mies. od randomizacji, a następnie w odstępach 6-miesięcznych. W czasie wizyt kontrolnych zbierano informacje dotyczące przestrzegania zaleceń lekarskich, tolerancji leków, ciśnienia tętniczego, poziomu glukozy, poziomu HbA<sub>1C</sub>, poziomu lipidów oraz pojawienia się punktów końcowych badania. Dodatkowe informacje zbierano w czasie wizyt kontrolnych po 2. i 4. roku obserwacji (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, badanie dna oka, badanie *mini mental state* oraz ocena jakości życia).

Pierwotny punkt końcowy złożony był z poważnych incydentów mikro- i makronaczyniowych. Poprawkę tę wprowadzono w połowie zakładanego okresu obserwacji z uwagi na zbyt małą liczbę zdarzeń. Za poważne zdarzenia makronaczyniowe uznano: śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem. Za poważne incydenty mikronaczyniowe w prezentowanym badaniu przyjęto: rozwój lub pogorszenie nefropatii (pojawienie się mikroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny do poziomu co najmniej 200  $\mu\text{mol/l}$ , potrzeba dializoterapii lub zgon z powodu choroby nerek) lub retinopatii (rozwój retinopatii proliferacyjnej, obrzęk plamki, ślepotą związaną z cukrzycą lub konieczność laseroterapii siatkówki).

Na wtórny punkt końcowy składały się: śmiertelność całkowita, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy (śmierć z powodu choroby wieńcowej i zawał serca niezakończony zgonem), wszystkie incydenty wieńcowe (poważne incydenty wieńcowe, niemy zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy), poważne incydenty naczyniowo-mózgowe (śmierć z powodu choroby naczyniowej mózgu, udar mózgu niezakończony zgonem) oraz wszystkie incydenty naczyniowo-mózgowe (poważne incydenty mózgowo, przejściowe ataki niedokrwienne lub krwawienie podpajęczynówkowe). Jako pozostałe wtórne punkty końcowe kwalifikowano niewydolność serca, chorobę naczyń obwodowych, wystąpienie nowej lub pogorszenie nefropatii, wystąpienie nowej lub pogorszenie retinopatii, rozwój mikroalbuminurii, pogorszenie wzroku, wystąpienie nowej lub pogorszenie neuropatii, pogorszenie funkcji poznawczych, demencję oraz hospitalizację. Przez cały czas badania działał niezależny komitet kontrolujący dokumentację wszystkich chorych, u których wystąpiły składowe punkty końcowe, oraz zmarłych.

Wszystkie dostępne dane poddano analizie statystycznej przy użyciu oprogramowania SAS wersja 9.1. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykrycia 16% lub większej redukcji ryzyka względnego występowania incydentów mikro- i makronaczyniowych. W połowie okresu

obserwacji liczba zdarzeń była mniejsza od zakładanej, dlatego do protokołu zostały wprowadzone dwie poprawki – po pierwsze, analizy dotyczące pierwotnego punktu końcowego były przeprowadzane zarówno łącznie dla zdarzeń mikro- i makronaczyniowych, jak również osobno, po drugie, okres leczenia i obserwacji w ramieniu dotyczącym ciśnienia tętniczego został przedłużony o 12 mies. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*. W razie stwierdzenia więcej niż jednego zdarzenia u jednej osoby do analiz wykorzystano wyliczony czas do pierwszego zakładanego incydentu. Zmniejszenie względnego ryzyka przedstawione zostało jako procentowa redukcja ryzyka.

Wstępnie do badania zakwalifikowano 12 877 osób, z tego 13,5% nie zostało dopuszczonych do randomizacji po okresie 6-tygodniowego wstępnego leczenia. Pozostałych losowo przydzielono do dwóch grup. Wyjściowo podstawowe charakterystyki obu badanych grup nie różniły się znamienne. Około 1/3 pacjentów miała wywiad poważnej choroby makronaczyniowej, 10% miało poważny incydent mikronaczyniowy. Wyjściowo ciśnienie tętnicze w obu grupach wynosiło 145/81 mmHg, u 41% badanych stwierdzano ciśnienie tętnicze <140/90 mmHg. W chwili randomizacji 47% osób otrzymywało perindopryl (2–4 mg dziennie). Poza tym 47% otrzymywało leki przeciwplatekcyjne, 35% leki obniżające poziom cholesterolu, 91% doustne leki hipoglikemizujące. Średni czas obserwacji wynosił 4,3 roku. W okresie obserwacji przyjmowanie badanych leków kontynuowało 83% chorych w grupie aktywnego leczenia oraz 87% w grupie placebo. W czasie końcowej wizyty 73% chorych w grupie aktywnego leczenia i 74% w grupie placebo przestrzegało zaleconego leczenia. W okresie obserwacji ciśnienie tętnicze zostało obniżone – skurczowe o 5,6 mmHg [błąd standardowy (SE) 0,2] i rozkurczowe o 2,2 mmHg (SE 0,1) w grupie leczonej aktywnie w porównaniu z grupą placebo. Stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, poziom glukozy w surowicy oraz HbA<sub>1C</sub> nie różniły się pomiędzy grupami w końcowym okresie obserwacji. Mniejsza liczba chorych w grupie aktywnego leczenia przyjmowała inne leki hipotensyjne, w tym perindopryl, w porównaniu z chorymi w grupie przyjmującej placebo (74 vs 83%).

Wystąpienie poważnego incydentu naczyniowego (mikro- lub makronaczyniowego) stwierdzono u 15,5% chorych w grupie aktywnego leczenia i u 16,8% w grupie placebo (względna redukcja ryzyka RR 9, 95% CI 0–17%,  $p=0,04$ ). Proporcjonalna redukcja ryzyka wystąpienia incydentu makronaczyniowego (RR 8, 95% CI –4 do 19%,  $p=0,16$ ) lub mikronaczyniowego (RR 9, 95% CI –4 do 20%,  $p=0,16$ ) były podobne, lecz osobno nie uzyskały poziomu znamienności statystycznej.

W czasie wizyty kontrolnej niedostępne były dane jedynie 15 chorych. W okresie obserwacji zmarło 7,3% chorych w grupie aktywnego leczenia oraz 8,5% w grupie placebo (RR 14, 95% CI 2–25,  $p=0,025$ ). Ta redukcja ryzyka śmiertelności całkowitej wynikała głównie ze zmniej-

szczenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (3,8 vs 4,6%, RR 18, 95% CI 2–32%,  $p=0,027$ ) w grupie leczonej aktywnie, nie zaobserwowano znamiennej zmiany ryzyka zgonu z przyczyn pozanaczyniowych (3,5 vs 3,8%, RR 8, 95% CI –12 do 24%,  $p=0,41$ ).

W grupie poddanej aktywnemu leczeniu zaobserwowano znamienne mniej wszystkich łączonych incydentów wieńcowych w porównaniu z grupą placebo (8,4 vs 9,6%, RR 14, 95% CI 2–24%,  $p=0,02$ ). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych (RR 6, 95% CI –10 do 20%,  $p=0,42$ ) czy niewydolności serca (RR 2, 95% CI –20 do 19%,  $p=0,86$ ) pomiędzy badanymi grupami. Aktywne leczenie związane było ze znamienym zmniejszeniem (21%) częstości występowania wszystkich zdarzeń nerkowych (95% CI 15–27%,  $p<0,0001$ ), z granicznie znamienym zmniejszeniem częstości występowania nowej lub pogorszenia istniejącej nefropatii (3,3 vs 3,9%, RR 18, 95% CI –1 do 32%,  $p=0,055$ ) oraz znamienym zmniejszeniem częstości występowania mikroalbuminurii (19,6 vs 23,6%; RR 21, 95% CI 14–27%,  $p<0,0001$ ). W czasie 5-letniej obserwacji nie stwierdzono wpływu aktywnego leczenia na przebieg retinopatii, łącznie z potrzebą laseroterapii siatkówki, jak również na żaden inny wtórny punkt końcowy związany z pogorszeniem wzroku, powstawaniem neuropatii, demencją, zaburzeniami funkcji poznawczych czy wszystkich hospitalizacji.

Wpływ zastosowanego aktywnego leczenia na złożony punkt pierwotny badania był podobny we wszystkich wyodrębnionych podgrupach. Nie znaleziono dowodów na interakcję pomiędzy stosowaniem aktywnego leczenia a wyjściowym skurczowym ciśnieniem tętniczym analizowanym jako zmienna ciągła. Nie zaobserwowano także różnicy wpływu leczenia aktywnego na inne zdarzenia, w tym śmiertelność całkowitą, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wszystkie incydenty wieńcowe, wszystkie incydenty mózgowo-naczyniowe oraz mikroalbuminurię (dane niepokazane w publikacji) w wyodrębnionych grupach.

Autorzy konkludują, iż stosowanie preparatu łączonego perindoprylu z indapamidem u chorych z cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko zgonu oraz częstość występowania incydentów mikro- i makronaczyniowych łącznie, jak również wszystkich incydentów wieńcowych oraz nerkowych. Redukcja liczby wszystkich zgonów wynika głównie ze zmniejszenia częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR 18). Autorzy postulują, iż stosowanie preparatu łączonego perindoprylu z indapamidem szeroko wśród chorych z cukrzycą typu 2 mogłoby znacznie zmniejszyć ryzyko zgonu i poważnych powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od wyjściowego ciśnienia tętniczego. Dlatego też sugerują rutynowe stosowanie badanego preparatu łączonego u wszystkich chorych z cukrzycą typu 2.

W tym samym numerze pisma *Lancet* ukazał się również komentarz prof. Kaplana do przedstawionych wyników badania ADVANCE. Kaplan wytyka kilka nieścisłości

metodologii próby klinicznej. Po pierwsze, bardzo niska jak na badania ze stosowaniem ACE-I częstość występowania kaszlu u pacjentów (1,3% w grupie placebo i 3,3% w grupie interwencyjnej). Tak rzadkie występowanie kaszlu w badanej populacji tłumaczy tym, że 43% chorych zakwalifikowanych do badania przyjmowało ACE-I przed randomizacją oraz że 1,8% chorych nie zostało zrandomizowanych do badania z powodu kaszlu w 6-tygodniowym okresie wstępnym – dlatego też znaczna grupa chorych potencjalnie narażonych na występowanie kaszlu została wyłączona z badania. Badanie przeprowadzone w populacji nigdy nieprzyjmującej ACE-I wykazałoby prawdopodobnie znacznie większą częstość kaszlu w grupie aktywnego leczenia.

Po drugie, zgodnie z założeniami badania wszyscy chorzy z grupy aktywnie leczonej (z wyjątkiem osób, które odpadły) na końcu okresu obserwacji powinny przyjmować perindopryl (jako lek badany). Jednakże aż 55% uczestników badania z grupy placebo także przyjmowało perindopryl w czasie wizyty zamykającej badanie.

Trzecia uwaga dotyczy twierdzenia, iż wszystkie osiągnięte efekty można przypisać jedynie działaniu preparatu łączonego obniżającego ciśnienie tętnicze. W końcowym okresie badania więcej osób z grupy placebo przyjmowało sartany, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, diuretyki czy inne leki hipotensyjne niż w grupie aktywnego leczenia. Jak wiadomo, siła działania perindoprylu i indapamidu jest zbliżona do innych leków hipotensyjnych. Pozostaje tajemnicą, dlaczego lekarze prowadzący badanie, którzy mieli możliwości obniżania ciśnienia, nie obniżyli go w grupie placebo równie skutecznie jak w grupie aktywnego leczenia.

W świetle powyższych uwag prof. Kaplan stawia pytanie, czy wniosek wyciągnięty przez autorów artykułu o konieczności rozważenia stosowania indapamidu z perindoprylem u wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 jest słuszny. I konkluduje, iż prawdopodobnie nie, ponieważ powszechne zastosowanie oryginalnego perindoprylu jest zbyt drogie w porównaniu z ACE-I generycznymi. Szczególnie w świetle prac nad *polypill* (tabletką wieloskładnikową – generyczny ACE-I, diuretyk, statyna i kwas acetylosalicylowy), którą można by stosować u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 (po zidentyfikowaniu chorych nietolerujących ACE-I) oraz u osób po 55. roku życia z chorobami naczyniowymi (jak postulują Wald i Law). Być może preparat łączony perindoprylu z indapamidem jest dobrym sposobem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym, lecz w opinii prof. Kaplana podobne działanie miałyby wszystkie pozostałe leki hipotensyjne pod warunkiem uzyskania odpowiedniego obniżenia ciśnienia tętniczego przy braku niekorzystnych działań metabolicznych. Kaplan podkreśla więc po raz kolejny, iż w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u chorych z cukrzycą typu 2 najważniejsze jest obniżanie ciśnienia tętniczego do najniższych tolerowanych wartości, natomiast drugorzędne znaczenie ma sposób osiągnięcia tego celu.