

Výsledky studie ADVANCE

P. Havránek

Interní oddělení nemocnice České Budějovice

Úvod

Hot Line Session bývá na kongresech hojně navštěvována. Stejně tak tomu bylo i na Kongresu Evropské kardiologické společnosti, který proběhl letos ve dnech 2.–5. září ve Vídni. Očekávanou událostí bylo vystoupení profesora Stephena MacMahona, který přednesl výsledky části studie ADVANCE, která se zabývala snižováním krevního tlaku.

Studie ADVANCE je největší studií provedenou na populaci diabetiků 2. typu a zároveň jedinou studií, jež sledovala efekt léčby fixní kombinací antihypertenziv. Do studie bylo zařazeno 11 140 pacientů z 215 center z 20 různých zemí.

K aktivní léčbě bylo užito fixní kombinace ACE inhibitoru perindoprilu s indapamidem podávaných v 1 tabletě 1krát denně a účinnost této terapie byla srovnávána s placebem (schéma).

Studie byla připravena tak, aby dala odpovědi na některé palčivé otázky začátku nového tisíciletí.

Diabetes a vaskulární komplikace

Celosvětová epidemie diabetu 2. typu pokračuje. Odhaduje se, že dnes žije na světě 220–250 milionů diabetiků, kteří budou výhledově postiženi mikro- a makrovaskulárními komplikacemi. Ty jim podstatnou měrou sníží kvalitu života a zkrátí jeho délku. Makrovaskulární komplikace, tedy infarkt myokardu, cévní mozkové příhody a ischemická choroba dolních končetin, jsou zodpovědné za 3/4 všech úmrtí takto nemocných. Diabetik má 2–4krát vyšší pravděpodobnost, že bude postižen nějakou z těchto výše uvedených pří-

hod než člověk netrpící diabetem – riziko diabetika je stejné jako riziko nediabického pacienta, který prodělal první infarkt.

V roce 1998 byly publikovány výsledky studie UKPDS. Od té doby víme s jistotou, že kontrola krevního tlaku u diabetiků je minimálně stejně důležitá jako zlepšená kontrola glykemie. A tak jako výsledky studií o účinnosti terapie statiny posunují stále níže hladinu cílového LDL-cholesterolu u nemocných s aterosklerózou i diabetem, tak se postupně posunul i cílový krevní tlak, kterého je třeba léčbou u pacientů s diabetem dosáhnout, na nižší hodnoty a ustálil se na hodnotách 130/80 mm Hg. Dnes již s jistotou víme, že vztah systolického krevního tlaku od hodnot 120 mm Hg a rizika cévní mozkové příhody, fatálních i nefatálních infarktů, srdečního selhání i mikrovaskulárních následků

diabetu je lineární a že lze riziko podle stejného lineárního vztahu snížit. Podobně jako studie UKPDS vyzněla i data ve studiích HOT (Hypertension Optimal Treatment), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) a ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes). Poslední jmenovaná studie měla i rameno, v němž byli antihypertenzivy léčeni normotoničtí. I ti z dalšího snížení krevního tlaku až na průměrné hodnoty 128/75 mm Hg profitovali, a to jak z hlediska rozvoje poškození ledvin, retinopatie, tak i mozkových příhod.

Řada dalších studií dokázala, že léky inhibující renin-angiotenzinový systém mohou účinněji zpomalit progresi nefropatie u nemocných s diabetem i bez něj, a to i u nemocných netrpících hypertenzí.

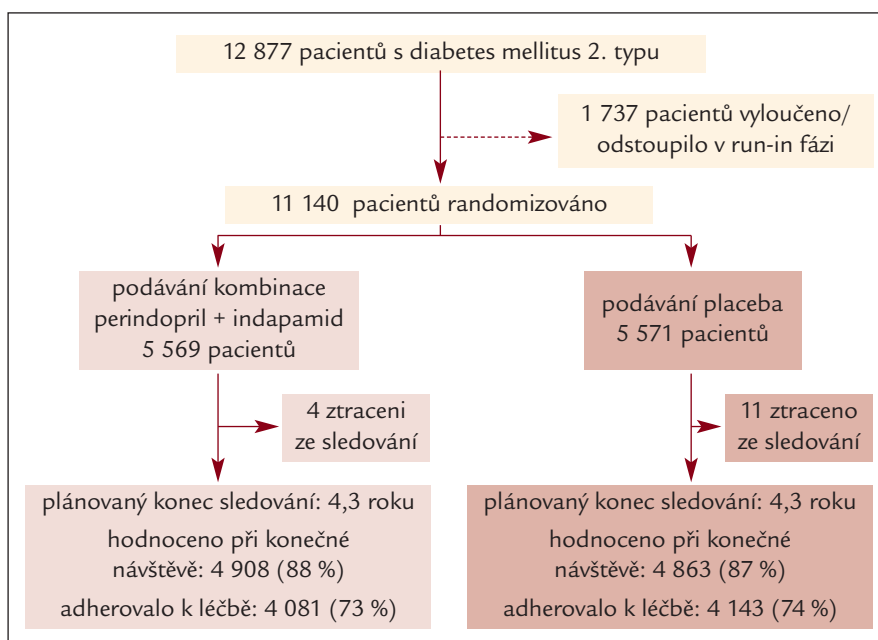


Schéma. Průběh studie.

Tab. 1. Vstupní charakteristiky randomizovaných pacientů.

	randomizovaná léčba	
	aktivní (n = 5 569)	placebo (n = 5 571)
věk (roky)	66	66
systolický krevní tlak (mm Hg)	145	145
diastolický krevní tlak (mm Hg)	81	81
aktuálně léčená hypertenze (%)	68 %	69 %
anamnéza makrovaskulárního onemocnění	32 %	32 %
anamnéza mikrovaskulárního onemocnění	10 %	10 %
hemoglobin A _{1c} v séru (%)	7,5	7,5
body mass index (kg/m ²)	28	28
celkový cholesterol v séru (mmol/l)	5,2	5,2
mikroalbuminurie	26 %	26 %

Studie ADVANCE

Kolem roku 2000 bylo tedy zřejmé, že jednodušší terapeutické schéma léčby diabetiků 2. typu založené na podávání ACE inhibitoru by mohlo přinést prospěch velkému množství nemocných.

Tak vypadala situace, když byli v roce 2001 zařazeni první pacienti do studie ADVANCE.

Cíle studie

Studie měla tedy upřesnit dosud známá data, vztah mezi ICHS a mikrovaskulárními komplikacemi, a zjistit, zdali se příznivé efekty antihypertenzní terapie dají vztáhnout i na ty, které pokládáme za normotenzní. Design studie byl dvojité faktoriální, kromě efektu antihypertenzní terapie je zvláště hodnocena i úloha intenzivnější kontroly glykemie a HbA_{1c} s pomocí gliklazidu.

Soubor pacientů

Zařazeni byli diabetici 2. typu, starší 55 let, u kterých byla diagnóza diabetu stanovena alespoň po 30. roce věku (tab. 1). Všichni měli vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací. Toto riziko bylo definováno buď samotným věkem nad 65 let, kouřením, celkovým cholesterolem nad 6 mmol/l a HDL-cholesterolem pod 1 mmol/l, trváním diabetu více než 10 let nebo přítomností makro- či mikrovaskulár-

ního postižení. Jednalo se o pacienty po cévní mozkové příhodě, infarktu myokardu, revaskularizaci myokardu i výkonu na tepnách DK, po amputaci, po TIA či hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris. Mikrovaskulární komplikace byla definována jako přítomnost mikro- i makroalbuminurie, diabetické retinopatie. Pacienti zařazení do studie nesměli mít plnou terapii inzulinem, nesměli mít jasné kontraindikace podání ACE inhibitoru či diuretika, či naopak specifické indikace pro užití jiného ACE inhibitoru než perindoprilu. Podobně byla posouzena kritéria pro léčbu gliklazidem. Vstupní a vylučovací kritéria tedy umožnila organizovat megastudii, jejíž design nejvíce odpovídal každodenní situaci v ordinacích lékařů.

Zařazeni byly nemocní s hypertenzí i bez ní, průměrná hodnota tlaku randomizovaných pacientů byla 145/81 mm Hg, což svědčí o tom, že riziková nemocní byli před vstupem do studie léčeni celkem úspěšně, 41 % z nich mělo TK pod 140/90 mm Hg.

Schéma léčby a sledované parametry

Všichni vhodní nemocní absolvovali vstupní 6týdenní období, v němž jim byla podána kombinace 2 mg perindoprilu a 0,625 mg indapamidu. Je nutno zdůraznit, že dosavadní léčba ordinovaná ošetřujícími lékaři byla

ponechána s výjimkou ACE inhibitoru. Pokud měli pacienti ordinován jiný ACE inhibitor, byl tento za nezaseplených podmínek nahrazen perindoprilem v dávce 2–4 mg. V průběhu vstupního období klesl TK na 137/78 mm Hg.

Byla-li úvodní léčba tolerována, byli účastníci studie po 6 týdnech randomizováni na aktivní větev, v níž se pokračovalo výše zmíněnou fixní kombinací, a na větev, v níž se podávalo placebo. Po 3 měsících byla při dobré toleranci dávka randomizované terapie zvýšena na 4 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu. Ošetřující lékař mohl nadále dle svého uvážení ponechat veškerou původní terapii s výjimkou tiazidových diuretik a omezení ACE inhibitoru na perindopril v maximální dávce 8 mg, zmíněného výše. Nemocní byli kontrolováni ve 3., 4. a 6. měsíci a dále v půlročních intervalech, průměrná celková doba sledování pacientů ve studii byla 4,3 roku. Krevní tlak byl měřen standardizovaným automatickým manometrem.

Jako primární parametr sledování si autoři studie stanovili kombinaci významných makro- a mikrovaskulárních příhod – úmrtí na kardiovaskulárním podkladě, nefatální infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu, zhoršení nefropatie či retinopatie.

Řada ukazatelů byla sledována jako sekundární cíle – celková mortalita, detailní hodnocení koronárních a cerebrovaskulárních příhod, srdeční selhání, periferní ateroskleróza, ale i neuropatie a kognitivní funkce a samozřejmě hospitalizace.

Na konci studie dodrželo randomizovanou terapii přes 73 % pacientů. Pro kašel ukončilo terapii 3,3 % pacientů v aktivní větvi, 1,2 % ve větvi placebové. Angioedém byl zaznamenán u 5 nemocných, žádný nebyl smrtelný.

Mezi oběma skupinami nebyl na konci sledování rozdíl v metabolických parametrech, průměrné hodnoty glykemií, HbA_{1c}, celkového, LDL- i HDL-cholesterolu se nelišily. Léčba dyslipidemie mohla být během studie

modifikována. Na konci užívalo hypolipidemika 61 % léčných, protidiabetické léky užívalo 62 % pacientů.

Aktivně léčená skupina měla tlak v průběhu celé studie samozřejmě nižší, průměrný rozdíl oproti placebové skupině činil 5,6 mm Hg systolického ($p < 0,0001$) a 2,2 mm Hg tlaku diastolického ($p < 0,0001$), průměrné tlaky během studie byly u aktivně léčených 134,7/74,8 mm Hg, v placebové větvi pak 140,3/77.

V placebové větvi přitom jiná základní antihipertenziva užívalo 83 % pacientů, v aktivně léčené 74 % nemocných.

Dosažené výsledky

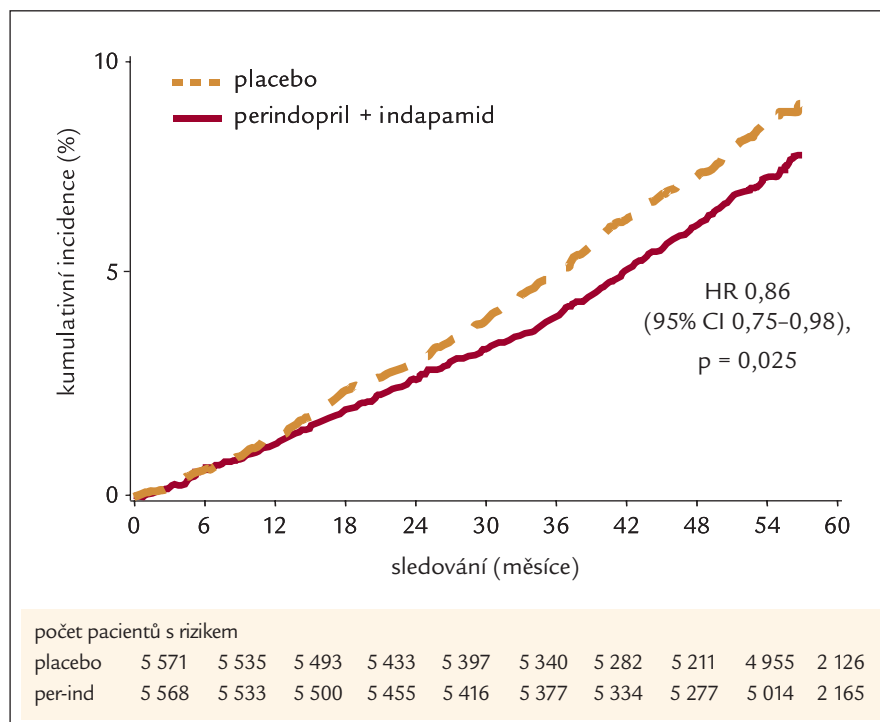
- Výskyt makro- či mikrovaskulárních příhod (primární kombinovaný cíl sledování) byl zaznamenán u 861 pacientů léčených aktivní léčbou a 938 užívajících placebo – došlo tedy ke snížení relativního rizika o 9 % – $p = 0,041$.
- Celková mortalita poklesla o 14 % – $p = 0,025$ (graf 1).
- Kardiovaskulární mortalita poklesla o 18 % – $p = 0,027$ (graf 2).
- Významně poklesl výskyt koronárních příhod o 14 % – $p = 0,02$.
- Významně se snížil výskyt renálních příhod, a to o 21 % – $p < 0,01$.

Ve stejném smyslu vyzněla i analýza všech podskupin podle věku, pohlaví, přítomnosti hypertenze na počátku studie, výsledky se nelišily ani podle rozdílů v anamnéze a druhu cévního postižení nebo průvodní léčby včetně perindoprilu za nezaslepených podmínek.

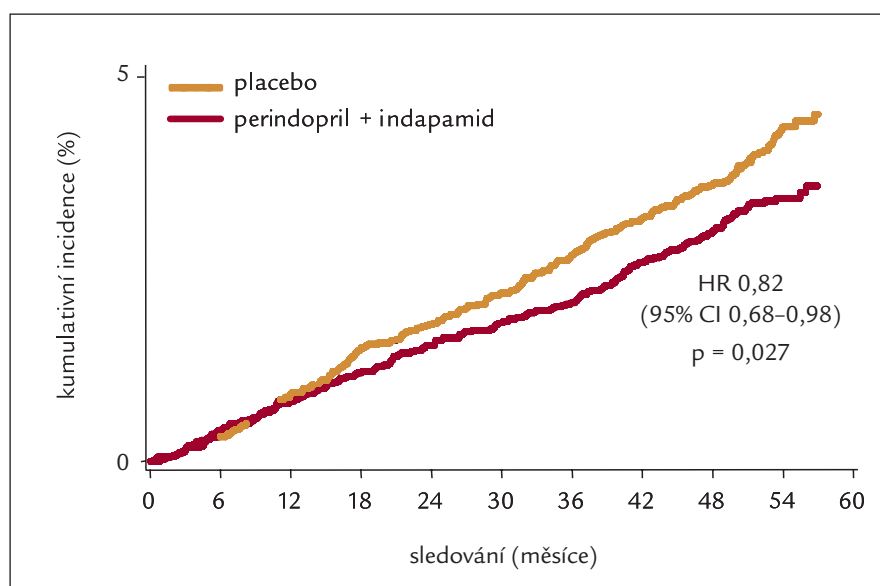
Při porovnání aktivní a placebové větve však nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu cévních mozkových příhod či vzniku a zhoršení retinopatie.

Závěr

Jde o velmi důležitou rozsáhlou studii, která může změnit zvyklosti každodenní praxe. Přidání fixní kombinace perindoprilu s indapamidem k další zavedené léčbě vedlo k signifikantnímu poklesu kardiovaskulární i celkové mor-



Graf 1. Mortalita ze všech příčin (kumulativní incidence).



Graf 2. Kardiovaskulární mortalita (kumulativní incidence).

tality. Tento efekt se dostavil i při dobré úrovni hypolipidemické terapie, protidiabetické léčby a celkově dobré kompenzaci diabetu. Léčba byla výborně tolerována, více než 70% adherence ve větvi s aktivní léčbou se prakticky nelišila od placebové větve. Šlo o terapii velmi bezpečnou. Výskyt nežádoucích příhod byl minimální.

U každého 66. účastníka studie dokázala během 5 let aktivní léčba za-

bránit závažné příhodě, vliv na makro- a mikrovaskulární příhody byl podobný. Na základě výsledků studie lze odhadnout, že u analogicky rizikových pacientů je možno použitou medicací perindopril-indapamid zabránit během 5 let 1 úmrtí na každých 79 nemocných (tab. 2). V celosvětovém měřítku to může do roku 2015 znamenat oddálení až 3 milionů předčasných úmrtí.

Tab. 2. Absolutní přínos rutinní léčby kombinací perindopril–indapamid.

5letá léčba kombinací perindopril + indapamid zabrání	na každých
1 velké KV příhodě	66 léčených nemocných
1 úmrtí	79 léčených nemocných
1 koronární příhodě	75 léčených nemocných
1 renální komplikaci*	20 nemocných

* především nově vzniklé mikroalbuminurie

Autoři diskutují o neprokázaném účinku na cévní mozkové příhody. Studie ADVANCE však primárně neměla za cíl prokázat účinek na cévní mozkové příhody, nejspíše šlo o náhodu, interval spolehlivosti se překrývá s CI metaanalýz. V tomto ohledu **je však zase nutno vyzdvihnout vynikající 20% snížení rozvoje mikroalbuminurie**, které tak dokumentuje preventivní vliv použitého ACE inhibitoru perindoprilu.

Můžeme tedy pokládat za prokázané, že u nemocných s diabetem 2. typu má smysl snižovat systolický tlak dále pod 140 mm Hg, má smysl léčit i „normotoniky“, má smysl uvedenou fixní kombinaci přidat k zavedené komplexní terapii i u metabolicky dobře kompenzovaných diabetiků. Fixní kombinace

perindoprilu a indapamidu může být považována za nejlepší prevenci následků hypertenze u diabetiků 2. typu. Avšak i pokud léčíme jinými léky, musíme pamatovat na to, aby byla anti-hypertenzní terapie zahájena už při hodnotách krevního tlaku, které byly dosud považovány za normální.

Literatura

1. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. 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: 829–870.
2. Amos AF et al. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year

2010. *Diabet Med* 2006; 14 (Suppl. 5): S1–S15.

3. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 2): B54–B64.

4. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996; 39: 1646–1654.

5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.

6. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1969.

7. McInnes GT. The Differences Between ACE Inhibitor-Treated and Calcium Channel Blocker-Treated Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 337–344.

prim. MUDr. Pavel Havránek
www.nemcb.cz
e-mail: havranek@nemcb.cz

Doručeno do redakce: 15. 10. 2007