

Studie ADVANCE uveřejněna Fixní kombinace perindopril/indapamid všem diabetikům?

Jiří Widimský

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny,
Subkatetra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika*

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatetra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Studie ADVANCE uveřejněna. Fixní kombinace perindopril/indapamid všem diabetikům?** *Cor Vasa* 2007; 49(12):463–465.

Studie ADVANCE představuje největší randomizovanou prospektivní studii u diabetiků 2. typu. Studie porovnávala účinek přidání fixní kombinace perindopril/indapamid k léčbě ve srovnání s placebem u více než 11 000 diabetiků. Aktivní léčba vedla k významnému snížení makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací, což bylo primárním cílem studie. Významně poklesla také celková i kardiovaskulární mortalita. Celkový počet koronárních příhod byl rovněž významně snížen. Léčba vedla také k významnému snížení výskytu nově vzniklé mikroalbuminurie. Hlavním mechanismem bylo patrně snížení krevního tlaku; na výsledku studie se podílely i kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky fixní kombinace perindopril/indapamid.

Klíčová slova: Studie ADVANCE – Diabetes mellitus 2. typu – Hypertenze

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Division of Cardiology, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic). **The ADVANCE trial published. A fixed perindopril/indapamide combination for all patients with diabetes?** *Cor Vasa* 2007;49(12):463–465.

The ADVANCE trial is the largest randomized prospective study in type-2 diabetes. The trial compared the effects of addition of a fixed combination of perindopril/indapamide to current treatment versus placebo in over 11,000 patients with diabetes. Active therapy resulted in a significant decrease in macrovascular and microvascular complications as the primary endpoint of the trial. There was also a significant decrease in total and cardiovascular mortality. The total number of coronary events likewise fell significantly. Further, this therapy led to a significant decrease in new-onset microalbuminuria. The main mechanism is thought to be blood pressure lowering, with a role in the outcome also played by the cardioprotective and nephroprotective effects of the fixed combination of perindopril/indapamide.

Key words: ADVANCE trial – Type-2 diabetes mellitus – Hypertension

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

Studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)⁽¹⁾ představuje největší studii u diabetiků 2. typu. Jejím cílem bylo zjistit účinek snížení krevního tlaku a intenzivní kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Studie měla dvě větve: rameno, snižující krevní tlak bylo randomizovanou, dvojitě slepou placebem kontrolovanou studií, zatímco rameno zlepšené kontroly glykemie je prospektivní, randomizovanou otevřenou studií se zaslepeným hodnocením cílů (typ PROBE).

Snížení krevního tlaku se opíralo o fixní kombinaci inhibitoru ACE perindoprilu a diuretika indapamidu v počáteční dávce 2,0 mg/0,625 mg denně, která se zvýšila po třech měsících na dávku 4,0 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu denně v porovnání s placebem. Intenzivní kontrola glykemie spočí-

vá v léčbě gliciazidem-MR. Snahou je dosáhnout hodnot glykovaného hemoglobinu 6,5 % a nižších oproti standardní léčbě hyperglykemie u diabetu.

Výsledky první části studie, týkající se porovnání fixní kombinace perindopril + indapamid s placebem, byly předneseny na kongresu Evropské kardiologické společnosti ve Vídni 2. září v sekci „hot lines“ a současně byly uveřejněny v časopise *Lancet*.^(2,3) Studie ADVANCE byla provedena ve 215 spolupracujících centrech 20 zemí Evropy, severní Ameriky, Asie a Austrálie.

Cílem této části studie ADVANCE bylo zjistit účinky kombinace perindopril + indapamid u rizikových pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Do studie bylo zařazeno 11 490 pacientů s diabetem 2. typu věkové skupiny 55 let a více, a to jak hypertoniků tak pacientů bez hypertenze. Průměrný tlak na počátku studie činil 145/81 mm Hg v obou větvích.

Primárním cílem studie byla kombinace makrovaskulárních komplikací (nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí) a mikrovaskulárních komplikací (nově vzniklá nebo zhoršující se nefropatie nebo mikrovaskulární oční onemocnění).

Plán studie připouštěl nefarmakologickou léčbu, použití jiných antihypertenziv kromě inhibitorů ACE (jiných než perindopril) a thiazidových diuretik, použití další perorální antidiabetické léčby i inzulinu s cílem dosáhnout hodnot glykovaného hemoglobinu 6,5 % a nižších a hodnot glykemie nalačno 6,0 mmol/l a nižších.

Předpokladem studie bylo snížení systolického TK o 6 mm Hg a snížení glykovaného hemoglobinu o 1 %.

Celkem 12 878 pacientů vstoupilo do úvodní 6týdenní fáze a 11 140 pacientů bylo randomizováno. Hlavní důvody nezařazení 1 738 pacientů do randomizace byly: rozhodnutí pacienta v 3,0 %, špatná adherence k léčbě v 2,1 % a nesplnění vstupních kritérií v 3,1 %. Kašel zodpovídal za 1,8 % přerušení úvodní části. Hypotenze a závratě nebyly časté a byly důvodem k přerušení úvodní části u 0,8 % pacientů.

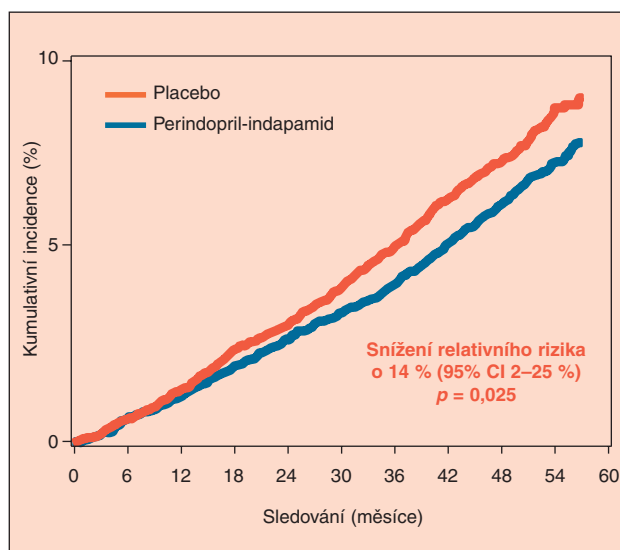
Průměrný věk randomizovaných nemocných činil 66 let a 57 % tvořili muži; 32 % randomizovaných mělo již makrovaskulární onemocnění a 10 % mikrovaskulární onemocnění. Z pacientů, kteří při vstupu neměli ani makrovaskulární ani mikrovaskulární onemocnění, bylo 62 % starších 65 let, 24 % mělo mikroalbuminurii, 24 % mělo hodnoty celkového cholesterolu vyšší než 6,0 mmol/l.

Zhruba 75 % souboru bylo již na počátku studie léčeno antihypertenzivy, 35 % hypolipidemiky a 47 % protidiabetickou léčbou.

Studie ADVANCE trvala 4,3 roky. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak ve srovnání s placebem o 5,6/2,2 mm Hg. *Tabulka 1* ukazuje výsledky studie.

Primární kombinovaný cíl byl léčbou významně snížen o 9 %. Výskyt makrovaskulárních příhod nebo mikrovaskulárních příhod samotných vykazoval rovněž pokles, který však nebyl statisticky významný.

Ze sekundárních cílů bylo významné především snížení celkové mortality o 14 % (*obrázek 1*). Také



Obr. 1 Celková mortalita

kardiovaskulární mortalita významně poklesla o 18 % vlivem fixní kombinace perindopril + indapamid. Všechny koronární příhody byly významně sníženy o 14 %. Cerebrovaskulární mortalita a morbidita zůstala neovlivněna.

Z parametrů ledvinné funkce byl významně snížen výskyt nově vzniklé mikroalbuminurie o 21 %.

Studie ADVANCE zahrnovala jak hypertoniky, tak pacienty bez hypertenze. Hypertonici byli již léčeni různými antihypertenzivy, kyselinou acetylsalicylovou a hypolipidemiky. V léčbě bylo povoleno pokračovat s výjimkou inhibitorů ACE a diuretik.

V průběhu studie zůstalo na randomizované léčbě 83 % pacientů léčených fixní kombinací perindopril + indapamid a 87 % pacientů léčených placebem. Hlavní důvody trvalého přerušení tvořily: rozhodnutí nemocného nebo jeho neschopnost účastnit se kontrol (9,4 % v aktivně léčené skupině vs. 11,4 % v placebové skupině), kašel (3,3 % vs. 1,3 %) a hypotenze nebo závratě (1,2 % vs. 0,4 %).

Již studie UKPDS 38 (UK Prospective Diabetes Study Group)⁽⁴⁾ prokázala, že intenzivní léčba hyper-

Tabulka 1
Hlavní výsledky studie ADVANCE^(2,3)

Cíl	Perindopril/indapamid	Placebo	HR (95% CI)	p
Větší mikrovaskulární nebo mikrovaskulární příhody	15,5 %	16,8 %	0,91 (0,83–1,00)	0,04
Makrovaskulární příhody	8,6 %	9,3 %	0,92 (0,81–1,04)	0,16
Mikrovaskulární příhody	7,9 %	8,6 %	0,91 (0,80–1,04)	0,16
Celková mortalita	7,3 %	8,5 %	0,86 (0,75–0,98)	0,03
Kardiovaskulární mortalita	3,8 %	4,6 %	0,82 (0,68–0,98)	0,03
Všechny koronární příhody	8,4 %	9,6 %	0,86 (0,76–0,98)	0,02
Nově vzniklá mikroalbuminurie	19,6 %	23,6 %	0,79 (0,73–0,86)	0,0001

tenze při diabetu vede k daleko většímu dopadu na makrovaskulární komplikace než méně intenzivní léčba hypertenze. Intenzivní léčba hypertenze u diabetiků vedla ve studii UKPDS 1998 k výraznému snížení kardiiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a morbidity, přestože průměrný rozdíl dosažených hodnot krevního tlaku mezi oběma skupinami činil pouze 10/5 mm Hg.

Ve studii UKPDS 38 činil průměrný TK v intenzivně léčené skupině 144/82 mm Hg.

Studie ADVANCE přinesla důkazy o významu snížení TK na nižší hodnoty. Průměrný výchozí TK pacientů ve studii ADVANCE totiž činil 145/81 mm Hg v obou větvích a 41 % pacientů mělo TK nižší než 140/90 mm Hg na počátku studie. Výsledky studie ADVANCE tak přinesly potvrzení významu cílových hodnot TK nižších než 130/80 mm Hg u pacientů s diabetem, jak to uvádějí také nejnovější směrnice Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti o léčbě hypertenze.⁽⁵⁾

Předchozí studie PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression)⁽⁶⁾ potvrdila u pacientů s diabetem 2. typu obdobného složení jako pacientů ve studii ADVANCE, že kombinace perindoprilu a indapamidu byla účinnější než enalapril ve snižování albuminurie a ve zpomalování progresu ledvinového onemocnění mechanismy zčásti nezávislými na snížení krevního tlaku. Existují dále doklady o tom, že kombinace 2 mg perindoprilu a 0,625 mg indapamidu vede po 6 měsících ke zlepšení myokardiálního prokrvení a koronární vaskulární rezervy sledované pozitronovou emisní tomografií. Existují také doklady o tom, že kombinace perindoprilu a indapamidu vede k regresi hypertrofie levé komory srdeční u hypertoniků, jak to prokázaly výsledky studie PICXEL.⁽⁷⁾

Fixní kombinace perindoprilu a indapamidu také zlepšuje poddajnost velkých tepen, důležitého faktoru pro systolický a pulsní krevní tlak.^(8,9)

Závěrem lze shrnout, že výsledky studie ADVANCE prokázaly přesvědčivě význam snížení krevního tlaku u diabetiků s hypertenzí i bez hypertenze a zároveň ukazují na velký význam fixní kombinace perindo-

pril/indapamid v léčbě diabetu 2. typu. Příznivého účinku bylo dosaženo snížením TK, pravděpodobný se však také jeví kardioprotektivní a nefroprotektivní vliv uvedené fixní kombinace.

LITERATURA

1. Chalmers J, Peckovic V, Josuu R, Patel A. ADVANCE: breaking new ground in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2006;24 Suppl 5:S22–S8.
2. 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;370:829–40.
3. ADVANCE trial, předneseno v sekci hot-lines na Evropském kardiologickém kongresu ve Vídni 2007, 2. září.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–13.
5. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
6. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063–71.
7. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al. for the PICXEL Study: benefits of preterax on LVH reduction. *J Hypertens* 2004;22 Suppl 2:S410.
8. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction of a low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:92–9.
9. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922–6.

Došlo do redakce 20. 9. 2007

Přijato k otištění 10. 10. 2007