

ÚČINEK FIXNÍ KOMBINACE PERINDOPRILU A INDAPAMIDU NA MAKROVASKULÁRNÍ A MIKROVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE U NEMOCNÝCH S DIABETEM 2. TYPU (STUDIE ADVANCE)

MUDr. Marek Honka

Interní klinika FN Ostrava

Úvod: Diabetes mellitus 2. typu je závažné metabolické onemocnění, které je spojeno s vyšším rizikem postižení velkých i malých cév. Řada studií prokázala skutečnost, že hypertenze a hyperglykemie jsou důležité rizikové faktory vedoucí k rozvoji cévního postižení u osob s diabetem 2. typu. Ve studii ADVANCE byly hodnoceny účinky podávání kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu perindoprilu a diuretika indapamidu na vaskulární příhody u nemocných s diabetem 2. typu.

Metodika: V této studii bylo randomizováno 11 140 osob s DM 2. typu podle 2x2 faktoriálního designu ke dvěma léčebným srovnáním. Jednalo se o dvojité slepé srovnání fixní kombinace perindoprilu-indapamidu s placebem a dále otevřené srovnání účinků intenzivní léčby hyperglykemie založené na gliclazidu MR (s cílovým $HbA_{1c} \leq 6,5\%$) a standardní léčby odvozené od doporučení pro léčbu DM 2. typu. Primárními sledovanými výstupy studie byly sdružené makrovaskulární a mikrovaskulární endpointy (nefatální mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu, jakékoli kardiovaskulární úmrtí, nový vznik či zhoršení nefropatie nebo retinopatie).

Výsledky: Doposud publikované výsledky popisují srovnání účinků kombinace perindoprilu-indapamidu a placeba na vznik vaskulárních příhod. Osoby léčené kombinací perindopril-indapamid měly v průběhu studie průměrně nižší hodnoty systolického tlaku o 5,6 mmHg a diastolického tlaku o 2,2 mmHg ve srovnání s osobami, jimž bylo podáváno placebo.

Relativní riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod bylo signifikantně redukováno o 9 % v aktivní vs. v placebové větvi. Relativní riziko kardiovaskulárního úmrtí bylo v aktivní větvi signifikantně sníženo o 18 % oproti placebové větvi a riziko úmrtí z jakékoli příčiny bylo také statisticky významně sníženo o 14 % v aktivní větvi ve srovnání s placebem. Nebyly prokázány žádné odlišnosti účinku hodnocené léčby ve vztahu ke vstupní hodnotě krevního tlaku nebo k užívaným doprovodným léčivům.

Závěr: Podávání fixní kombinace perindoprilu a indapamidu u nemocných s DM 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku bylo velmi dobře tolerováno a vedlo ke snížení rizika makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod včetně úmrtí. Statistické analýzy svědčí pro možnost záchrany 1 života při užití uvedené léčby u 79 osob po dobu 5 let.

Interní Med. 2008; 10 (5): 245–246

Diabetes mellitus 2. typu je závažné metabolické onemocnění, které je spojeno s vyšším rizikem postižení velkých i malých cév. S výrazným nárůstem počtu nemocných s diabetem 2. typu ve světě se stává prevence vaskulárních komplikací diabetu globální prioritou. Řada studií prokázala skutečnost, že hypertenze a hyperglykemie jsou důležité rizikové faktory vedoucí k rozvoji cévního postižení u osob s diabetem 2. typu.

Výzkumy v posledních desetiletích jednoznačně prokázaly preventivní účinky léčby hypertenze na snížení rizika vzniku cévních mozkových příhod a infarktů myokardu. Navíc intenzivnější léčba hypertenze zaměřená na dosažení nižších hodnot krevního tlaku výrazně snižuje riziko vzniku těchto makrovaskulárních komplikací. Několik studií dále spolehlivě prokázalo, že léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotenzin vedla ke snížení rizika progresu diabetické nefropatie. Uvedené výsledky naznačují, že preventivní strategie založené na snížení krevního tlaku by mohly přinést příznivé výsledky ve smyslu snížení rizika vzniku mak-

rovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací diabetu. Dosavadní strategie léčby hypertenze byla založena na určené arbitrární hranice, od které je doporučena farmakoterapie, a určených cílových hodnotách krevního tlaku, k jejichž dosažení je farmakoterapie navyšována. Tato strategie ovšem opomíjí pacienty s diabetem, kteří sice nemají hypertenzi dle definovaných kritérií, ale u nichž hodnota krevního tlaku zůstává významnou determinantou jejich kardiovaskulárního rizika. Alternativní strategií potenciálně vedoucí ke snížení kardiovaskulárního rizika je rutinní podání fixní kombinace léků snižujících krevní tlak bez ohledu na iniciační hodnoty krevního tlaku a použití dalších antihypertenziv. Tento přístup posouvá celou křivku rozložení hodnot krevního tlaku v populaci směrem k nižším hodnotám a má zároveň minimální nároky na titraci léčby, což je výhodné zejména v oblastech s obtížněji dostupnou specializovanou lékařskou péčí. Ve studii ADVANCE byly hodnoceny účinky podávání kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu perindoprilu a diuretika indapamidu na vaskulární příhody u nemocných s diabetem 2. typu.

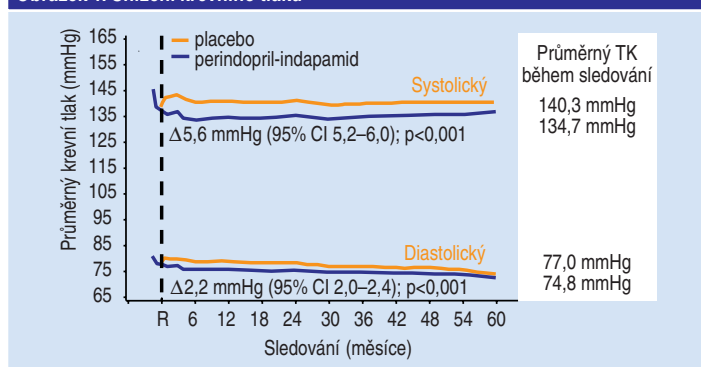
Metodika

V této studii prováděné ve 215 centrech ve 20 zemích bylo randomizováno 11 140 osob s DM 2. typu osob podle 2x2 faktoriálního designu ke dvěma léčebným srovnáním. Jednalo se o dvojité slepé srovnání fixní kombinace perindoprilu-indapamidu (2 mg/0,625 mg) s placebem, při němž byla hodnocená léčba podávána rutinně bez ohledu na vstupní krevní tlak či podávání dalších antihypertenziv, a dále otevřené srovnání účinků intenzivní léčby hyperglykemie založené na gliclazidu MR (s cílovým $HbA_{1c} \leq 6,5\%$) a standardní léčby odvozené od doporučení pro léčbu DM 2. typu.

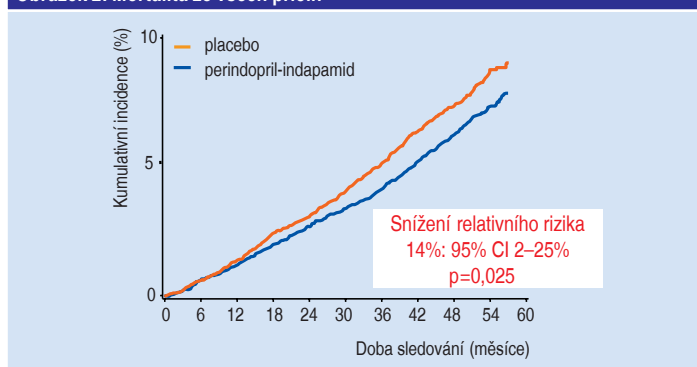
Soubor nemocných

Do studie mohly být potenciálně zařazeny osoby s diabetem 2. typu a starší 55 let. Dále byla podmínkou vstupu do studie buď přítomnost manifestní aterosklerózy v anamnéze a nebo přítomnost specifikovaného rizikového faktoru pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění (pokročilá mikrovaskulární komplikace, elevace celkového cholesterolu nad 6,0 mmol/l, HDL cholesterol nižší než 1,0 mmol/l atd.)

Obrázek 1. Snížení krevního tlaku



Obrázek 2. Mortalita ze všech příčin



Hodnoty krevního tlaku nemocných nijak nelimitovaly zařazení do studie.

Průběh studie

Osoby potenciálně vhodné pro zařazení do studie vstoupily v úvodu do 6týdenní fáze před randomizací, během které obdržely fixní kombinaci 2 mg perindoprilu a 0,625 mg indapamidu. Pokračování terapie ostatními léčivými bylo na rozhodnutí ošetřujícího lékaře s výjimkou použití ACE inhibitorů. Pokud pacient již užíval ACE inhibitor, byla nabídnuta jeho substituce za otevřenou léčbu perindoprilem v dávce 2 mg/den nebo 4 mg/den. Ti nemocní, kteří léčbu tolerovali, byli randomizováni podle dvojité slepého schématu k léčbě kombinací perindoprilu a indapamidu nebo odpovídajícího placeba. Úvodní dávka aktivní medikace byla 2 mg perindoprilu a 0,625 mg indapamidu, která byla posléze navýšena na 4 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu po 3měsíčním intervalu léčby. Nemocní byli vyšetřeni svým lékařem po 3, 4 a 6 měsících po randomizaci a poté každých 6 měsíců. Krevní tlak byl zaznamenán jako průměr ze dvou hodnot měřených po 5 minutách klidu vsedě za použití automatického tlakoměru Omron HEM-705CP. Další informace o klinickém stavu sledovaných osob byly získány při návštěvách po 2 a 4 letech od randomizace, kdy bylo provedeno vyšetření poměru albumin/kreatinin, vyšetření očního pozadí a hodnocení kvality života.

Primárními sledovanými výstupy studie byly sdružené makrovaskulární a mikrovaskulární endpointy (příhody). Za hlavní makrovaskulární příhody bylo považováno jakékoli kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální mozková příhoda. Za hlavní mikrovaskulární příhody byl považován vznik či zhoršení nefropatie (vznik makroalbuminurie, vzestup hladiny kreatininu na dvojnásobné hodnoty, potřeba

náhrady ledvinových funkcí nebo smrt z ledvinových příčin) nebo retinopatie (rozvoj proliferativní retinopatie, makulární edému nebo slepoty na podkladě diabetu, nebo potřeba laserové fotokoagulace).

Sekundární výstupy studie zahrnovaly řadu dalších parametrů, které se vztahují k rozvoji makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací.

Statistická analýza vlivu terapie na cévní příhody byla prováděna společně i odděleně pro makrovaskulární i mikrovaskulární endpointy.

Výsledky

Doposud publikované výsledky popisují první srovnání provedené ve studii ADVANCE, tedy komparaci účinků kombinace perindoprilu-indapamidu a placeba na vznik vaskulárních příhod u osob s diabetem 2. typu bez ohledu na vstupní hodnotu krevního tlaku či užití jiných antihypertenziv. Z původně 12 877 registrovaných osob bylo po vstupní fázi studie randomizováno 11 140 osob, jejichž průměrný krevní tlak při zařazení do studie byl 145/81 mmHg. Po průměrné době sledování v délce 4,3 roku zůstávalo 73 % nemocných z aktivní skupiny a 74 % z kontrolní skupiny na léčbě určené randomizací. Osoby s fixní kombinací perindopril-indapamid měly v průběhu studie průměrně nižší hodnoty systolického tlaku o 5,6 mmHg a diastolického tlaku o 2,2 mmHg ve srovnání s nemocnými ve větvi s placebem. Hodnoty jiných parametrů (GHb = 6,9 %, glykemie nalačno = 7,2 mmol/l, celkový cholesterol = 5,0 mmol/l a HDL cholesterol = 1,0 mmol/l) se u osob v aktivní či placebové větvi na konci studie nelišily.

Relativní riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod bylo redukováno o 9 % (861 [15,5 %] v aktivní vs. 938 [16,8 %] v placebové větvi; RR 0,91, 95 % CI 0,83–1,00, $p = 0,04$). Separátní analýza makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod ukazovala podobný pokles RR, ale nebylo dosaženo statistické významnosti (makrovaskulární RR 0,92; CI 0,81–1,04, $p = 0,16$; mikrovaskulární RR 0,91; 0,80–1,04, $p = 0,16$). Relativní riziko kardiovaskulárního úmrtí bylo sníženo o 18 % (211 [3,8 %] v aktivní vs. 257 [4,6 %] v placebové větvi; RR 0,82, 0,68–0,98, $p = 0,03$) a riziko

úmrtí z jakékoli příčiny bylo taktéž sníženo o 14 % (408 [7,3 %] v aktivní vs. 471 [8,5 %] v placebové větvi; RR 0,86, 0,75–0,98, $p = 0,03$). Četnost koronárních příhod byla také signifikantně snížena u nemocných v aktivní větvi, a to o 14 % oproti placebové větvi (CI 2–24 %, $p = 0,02$). Na konci studie nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi randomizovanými skupinami v četnosti cerebrovaskulárních příhod (redukce rizika 6 % [95 % CI –10 až 20 %], $p = 0,42$) nebo v četnosti rozvoje srdečního selhání (redukce rizika 2 % [95 % CI –20 až 19 %], $p = 0,86$).

Dále léčba perindoprilem-indapamidem vedla k signifikantnímu 21% snížení četnosti všech renálních komplikací (95 % CI 15–27 %, $p < 0,0001$) a signifikantní redukci rozvoje mikroalbuminurie taktéž o 21 % (95 % CI 14–27 %, $p < 0,0001$) oproti kontrolní placebové skupině. Na konci studie nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi randomizovanými skupinami v četnosti nově vzniklé nebo zhoršené retinopatie (redukce rizika –1 % [95 % CI –18 až 15 %], $p = 0,94$).

Nebyly prokázány žádné odlišnosti v účinku hodnocené léčby ve vztahu ke vstupní hodnotě krevního tlaku nebo k jiným podávaným léčivům.

Závěr

Podávání fixní kombinace perindoprilu a indapamidu rozsáhlému vzorku nemocných s DM 2. typu vedlo k redukci rizika úmrtí, snížení četnosti některých makrovaskulárních příhod a snížení rizika rozvoje diabetické nefropatie. Tyto výsledky studie ADVANCE odpovídají již dříve publikovaným účinkům léčebných intervencí pomocí ACE inhibitorů u osob s nebo bez přítomnosti diabetu. Podávaná kombináční terapie perindopril-indapamid byla velmi dobře tolerována bez lékových interakcí s jinými běžně používanými léčivými. Statistické analýzy svědčí pro možnost záchrany 1 života při užití uvedené léčby u 79 osob po dobu 5 let.

MUDr. Marek Honka

Interní klinika FN

17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava

e-mail: marek.honka@seznam.cz

Tabulka 1. Rutinní léčba nemocných s DM 2. typu kombinací perindopril-indapamid vede k:

14% snížení celkové mortality
18% snížení kardiovaskulární mortality
9% snížení velkých vaskulárních příhod
14% snížení koronárních příhod
21% snížení renálních komplikací