

Nowe wyniki badania ADVANCE

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

W listopadowym numerze *Diabetes Care* ukazał się artykuł Zoungas i wsp. przedstawiający kolejne, niezwykle interesujące wyniki badania ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicrone MR Controlled Evaluation).¹ Przed ich omówieniem przypomnę, że w tej prospektywnej, randomizowanej, podwójnie ślepej, wielo-środkowej i międzynarodowej próbie klinicznej, przeprowadzonej w 215 ośrodkach w 20 krajach w Europie (także w Polsce), Azji, Ameryce Północnej i Australii wzięło udział 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM). Celem tej próby była odpowiedź na dwa niezależne pytania:

- Czy u chorych na T2DM intensywne leczenie hipoglikemizujące ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) oparte na gliklazydzie MR, w porównaniu ze standardowym leczeniem hipoglikemizującym (HbA_{1c} – według lokalnych wytycznych), zmniejszy ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych?
- Czy u chorych na T2DM podawanie preparatu złożonego ze stałej dawki peryndoprylu i indapamidu, niezależnie od wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego i prowadzonego dotychczas leczenia hipotensyjnego, zmniejszy, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych?

Do badania kwalifikowano chorych w wieku ≥ 30 lat pozostających pod opieką pozaszpitalną, u których stwierdzano istotnie zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego definiowane jako występowanie co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- wywiad wskazujący na poważną chorobę układu sercowo-naczyniowego
- wywiad wskazujący na poważne powikłania o charakterze mikroangiopatii
- palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy $> 6,0$ mmol/l, stężenie cholesterolu HDL $< 1,0$ mmol/l, mikroalbuminuria,

rozpoznanie T2DM 10 lat przed włączeniem do badania, wiek ≥ 65 lat.

Badanych randomizowano do czterech grup o określonej strategii terapeutycznej.

1. Intensywna kontrola glikemii rozpoczęta podawaniem gliklazylu MR (od 80 mg do dawki maksymalnej 320 mg/24 h) i wzmacniana w razie potrzeby innym lekiem hipoglikemizującym (doustnym lub insuliną) plus obniżanie ciśnienia tętniczego preparatem zawierającym peryndopryl z indapamidem (od 2 mg/0,65 mg do dawki maksymalnej 4 mg/1,25 mg).
2. Standardowa kontrola glikemii według zasad stosowanych przez lekarza biorącego udział w badaniu i obowiązujących w określonym kraju plus peryndopryl i indapamid.
3. Intensywna kontrola glikemii plus placebo.
4. Standardowa kontrola glikemii plus placebo.

W celu obiektywnej oceny i porównania skutków prowadzonego leczenia w poszczególnych grupach przyjęto następujące punkty końcowe:

- a) główny złożony punkt końcowy obejmujący: poważne powikłania makroangiopatyczne (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) i mikroangiopatyczne (rozwój lub nasilenie nefropatii lub retinopatii) łącznie
- b) dodatkowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, poważny incydent wieńcowy, wszystkie incydenty wieńcowe łącznie, poważny incydent naczyniowo-mózgowy, wszystkie incydenty naczyniowo-mózgowe łącznie, niewydolność serca, incydent ze strony naczyń obwodowych, wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe łącznie, wystąpienie mikroalbuminurii, pogorszenie ostrości wzroku oraz pogorszenie czynności poznawczych, ośpienie, jakość życia, hospitalizacja przez 24 h i hipoglikemia.

Uzyskane wyniki opublikowano w dwóch prestiżowych pismach medycznych w 2008 roku.^{2,3} W jednym opisano skutki intensywnego leczenia hipoglikemizującego, w drugim – hipotensyjnego. Przedstawiały się one następująco:

- Intensywne leczenie hipoglikemizujące zmniejszyło istotnie ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego o 10% ($p=0,01$). Decydowała o tym jednak wyłącznie istotna redukcja powikłań o charakterze mikronaczyniowym (-14%, $p=0,01$), głównie nefropatii (-21%, $p<0,001$). Nie stwierdzono natomiast zmniejszenia częstości występowania powikłań o charakterze makroangiopatii.
 - Intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego skutkowało zmniejszeniem liczby zgonów z każdej przyczyny (-14%, $p=0,025$), istotnie statystycznie mniejszą liczbą zgonów sercowo-naczyniowych (-18%, $p=0,027$) oraz rozpatrywanych łącznie powikłań makro- i mikronaczyniowych. Szczególnie wyraźnie zmniejszyła się częstość wszystkich incydentów nerkowych (-21%, $p<0,001$, w tym zwłaszcza świeżej mikroalbuminurii). Nie zanotowano natomiast wpływu obniżania ciśnienia na częstość występowania rozpatrywanych oddzielnie poważnych incydentów wieńcowych i naczyniowo-mózgowych.
- Podsumowując wyniki oddzielnie dla ramienia hipoglikemizującego i hipotensyjnego badania ADVANCE można stwierdzić, że:
- Strategia kontroli glikemii polegająca na stopniowym dążeniu do uzyskania założonego celu terapeutycznego jest skuteczna i bezpieczna.
 - Próbę leczenia stałą dawką peryndoprylu i indapamidu należy rozważyć u każdego chorego na T2DM niezależnie od wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego i prowadzonego dotychczas leczenia hipotensyjnego.

Co zatem ważnego dla codziennej praktyki lekarskiej wniosła najnowsza analiza skutków równoczesnego intensywnego leczenia hipoglikemizującego i rutynowego obniżania ciśnienia tętniczego i jakie było uzasadnienie dla przeprowadzenia tej analizy?

Odpowiadając na pierwsze pytanie, należy wskazać, że po upływie 4,3 roku od rozpoczęcia równoczesnej intensywnej terapii hipoglikemizującej i hipotensyjnej stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do grupy odniesienia:

- wskaźnika HbA_{1c} o 0,61±0,02%, $p<0,001$,
- ciśnienia skurczowego o 7,1±0,3 mm Hg
- ciśnienia rozkurczowego o 2,9±0,2 mm Hg, $p<0,001$.

Zmianom tych parametrów towarzyszyła istotna, 19% ($p=0,02$) redukcja powikłań o charakterze mikroangiopatii i nieistotna (8% [$p=0,35$]) makroangiopatii. Wdrożenie intensywnego leczenia hipoglikemizującego oraz rutynowego obniżania ciśnienia tętniczego spowodowało, w porównaniu z grupą odniesienia, zmniejszenie wystąpienia świeżej lub pogorszenie istniejącej już nefropatii o 33% (95% PU 12-50%, $p=0,005$), świeżej mikroalbuminurii o 54% (35-68%, $p<0,0001$) i świeżej mikroalbuminurii o 26% (17-34%). Leczenie połączone wiązało się z 18% redukcją ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn (1-32%, $p=0,04$).

Uzyskane dane pozwalają wnioskować, że w wyniku równocześnie prowadzonej intensywnej terapii hipoglikemizującej i hipotensyjnej można oczekiwać większej redukcji ryzyka wystąpienia klinicznie ważnych punktów końcowych niż w przypadku stosowania tych strategii leczenia osobno. Na uwagę zasługuje wybitne zmniejszenie częstości występowania nefropatii. Uszkodzenie nerek jest jednym z najważniejszych czynników zwiększających zachorowalność i śmiertelność chorych na cukrzycę. Zminimalizowanie ryzyka uszkodzenia tego narządu powinno więc zmniejszyć zagrożenie powikłaniami naczyniowymi, a przede wszystkim schyłkową niewydolnością nerek. I chociaż w badaniu ADVANCE nie wykazano redukcji powikłań o charakterze makroangiopatii, nie można wykluczyć, że przedłużona obserwacja chorych ten fakt udokumentuje. Założenie to znajduje potwierdzenie w wynikach przedłużonych faz obserwacyjnych, między innymi takich badań, jak UKPDS, DCCT/EDIC i STENO.^{4,6}

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała niekorzystnego wzajemnego oddziaływania intensywnej terapii hipoglikemizującej i rutynowego obniżania ciśnienia tętniczego w zakresie wszystkich punktów końcowych ($p<0,1$). Innymi słowy, jeżeli tylko jedna ze stosowanych strategii terapeutycznych zmniejszała częstość występowania klinicznego punktu końcowego, to druga nie znosiła tego wyniku. Wskazuje to na niezależny wpływ obu rodzajów interwencji na kliniczne punkty końcowe.

Badanie ADVANCE było kolejną próbą potwierdzenia korzyści klinicznych wynikających z równoczesnej intensywnej kontroli glikemii i rutynowego obniżania ciśnienia tętniczego krwi u chorych na T2DM. Ta próba zakończyła się powodzeniem. Uzyskane dane pokrywają się z wcześniejszymi wynikami uzyskanymi między innymi w badaniu UKPDS oraz STENO-2.^{7,8}

Co jednak odróżnia badanie ADVANCE od innych prób klinicznych o zbliżonym celu poznawczym? Po pierwsze, ogromna liczba obserwowanych chorych o charakterystyce typowej dla pacjentów zgłaszających się z powodu T2DM do lekarzy diabetologów i rodzinnych (średnia wieku 65,8 roku, stosunkowo długi czas trwania cukrzycy i duże ryzyko naczyniowe, polifarmakoterapia). Po drugie, strategię leczenia według protokołu badania ADVANCE porównywano ze standardowymi sposobami leczenia cukrzycy typu 2 w określonych regionach geograficznych. Uzyskane wyniki mogą zatem stanowić istotną wskazówkę dla lekarzy rodzinnych i pierwszego kontaktu w różnych krajach, w tym w Polsce – jednym z najaktywniej zaangażowanych krajów w przeprowadzeniu tej próby klinicznej – co do zasad prowadzenia leczenia chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach ambulatoryjnych.

Użycie gliklazylu MR, jako leku pierwszego wyboru, z następowym wzmocnieniem leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi o innym mechanizmie działania lub insuliną i stopniowe, w ciągu blisko 2 lat, obniżanie wskaźnika HbA_{1c} do wartości 6,5% nie tylko skutecznie zmniejsza ryzyko mikroangiopatii, ale nie stwarza istotnego zagrożenia dla chorych o dużym ryzyku powikłań naczyniowych. Postępowanie to wzmocnione rutynowym obniżaniem ciśnienia stałą dawką perindoprylu z indapamidem poprawia dodatkowo pożądane wyniki lecznicze. Warto zwrócić

uwagę, że w badaniu ACCORD, w którym strategia leczenia hipoglikemizującego była bardziej agresywna z redukcją wskaźnika HbA_{1c} o 1-1,5% w ciągu 6 miesięcy, zanotowano 22% wzrost liczby zgonów w stosunku do grupy odniesienia.⁹

W podsumowaniu badanie ADVANCE sugeruje, że zaproponowana strategia leczenia może być stosowana w opiece ogólnej i specjalistycznej, ponieważ istotnie zmniejsza ryzyko powikłań nerkowych i naczyniowych, nie stwarzając równocześnie poważnego zagrożenia ciężką hipoglikemią i nadmiernym przyrostem masy ciała.

Piśmiennictwo

1. Zoungas S, et al. Combined Effects of Routine Blood Pressure Lowering and Intensive Glucose Control on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009; 32: 2068-74.
2. Patel A, et al. 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 Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
4. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.
5. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetes nephropathy. *JAMA*. 2003; 290: 2159-67.
6. Gaede P, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.
7. Stratton IM, Matthews DR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006; 49: 1761-69.
8. Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
9. The ACCORD Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-596.

Nie zgłoszono potencjalnego konfliktu interesów odnoszącego się do tego artykułu.

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.