

Vliv poklesu krevního tlaku a kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu: šestileté sledování po ukončení studie ADVANCE (studie ADVANCE ON)

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Subkatedra neurologie IPVZ Praha

Studie ADVANCE ON je recentně publikovaná observační studie navazující na studii ADVANCE hodnotící vybrané mortalitní, kardiovaskulární a renální parametry po šesti letech od ukončení studie u diabetiků typu 2 zahrnující sledování 8494 pacientů. Snížení rizika úmrtí z různých příčin a rizika úmrtí z příčin kardiovaskulárních bylo i nadále potvrzeno ve skupině s původně aktivní kontrolou TK, i když statistická signifikance byla již snížena (0,91, 95 % CI, 0,84–0,99, $p = 0,03$ a 0,88, 95 % CI, 0,77–0,99, $p = 0,04$). Studie ADVANCE ON potvrdila, že efekt léčby fixní kombinací perindopril-indapamid u diabetiků 2. typu přetrvával i po vysazení aktivní léčby dalších šest let. Pacienti, kterým byla fixní kombinace perindopril-indapamid podána včas, měli z léčby významně větší benefit na konci randomizované fáze, i po 10 letech od zahájení léčby. Snížení rizika úmrtí včetně rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění však nebyla potvrzena v souboru nemocných s intenzivní kontrolou glykemie ve srovnání se standardní kontrolou glykemie (1,00, 95 % CI, 0,92–1,08 resp. 1,00, 95 % CI 0,92–1,08). V tomto souboru však byl zjištěn významný nález hodnotící změny renálních funkcí, resp. konečné stadium ledvinných chorob. Bylo potvrzeno významně snížené kumulativní riziko rozvoje renálního selhání (0,54, 95 % CI, 0,34–0,85, $p = 0,007$).

Klíčová slova: diabetes, hypertenze, renální selhání, perindopril, indapamid, gliklazid.

Effect of blood pressure decrease and glycaemia control in diabetes type 2: 6 years follow after ADVANCE Study (Study ADVANCE ON)

ADVANCE ON trial is recently published observation study following ADVANCE trial analysing blood pressure lowering and glucose control in type 2 of diabetes on the risk of death from any cause and cardiovascular causes as well as renal function during 6 years of follow-up with an enrollment of 8494 patients. The reductions in the risk of death from any cause and of death from cardiovascular cause that had been observed in the group receiving active blood-pressure-lowering treatment during the trial were attenuated but significant at the end of the post-trial follow-up; the hazard ratios were 0,91 (95 % CI, 0,84–0,99, $p = 0,03$) and 0,88 (95 % CI, 0,77–0,99, $p = 0,04$). In ADVANCE ON trial was confirmed prolonged after 6 years significant effect of fixed combination of perindopril-indapamid combination in type 2 diabetes patients who started 10 years ago. No differences were observed during follow-up in the risk of death from any cause or major macrovascular events between the intensive-glucose-control and the standard-glucose control group; the hazard ratios were 1,00 (95 % CI, 0,92–1,08) and 1,00 (95 % CI 0,92–1,08). There was a significant cumulative benefit with respect to end-stage renal disease; hazard ratio 0,54 (95 % CI, 0,34–0,85, $p = 0,007$).

Key words: diabetes, hypertension, end-stage renal disease, perindopril, indapamid, gliklazid.

Interní Med. 2014; 16(6): 222–226

Úvod

Hypertenze, srdeční selhání, diabetes mellitus a chronické selhání ledvin představují závažné celosvětové zdravotnické problémy. Prevence cévních komplikací diabetu 2. typu představuje globální zdravotnickou prioritu, neboť dle prognóz lze očekávat v r. 2030 kolem 350 mil. diabetiků, bude dále narůstat počet cévních komplikací spojených s diabetem, včetně nárůstu závažného onemocnění ledvin až ledvinného selhání při diabetické nefropatii a nefroskleróze (1). Riziko cévních postižení snižuje u diabetiků s hypertenzí účinná kompenzace hypertenze. Čím je léčba směřující ke snížení krevního tlaku intenzivnější, tím je větší ochrana před makrovaskulárními, ale

i mikrovaskulárními komplikacemi. Z tohoto aspektu se předpokládá nejlepší účinek u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a u blokátorů receptoru pro angiotenzin II (2). Existují důkazy, že intenzivní léčba s nižšími cílovými hodnotami krevního tlaku zlepšuje i ochranu před postižením zraku (3).

Možným způsobem, jak zlepšit kompenzaci hypertenze v široké populaci často ne zcela kompliantních pacientů s diabetem 2. typu, je užívání fixních kombinací antihypertenziv, a to bez ohledu na původní hodnotu krevního tlaku i na užívání dalších antihypertenzních léků. I když tento postup nemusí zajistit ve všech případech optimální pokles krevního tlaku, přesune celkové rozložení hodnot krevního tlaku diabetiků k niž-

ším hodnotám s minimálními požadavky na titraci dávky, včetně výskytu nežádoucích účinků.

Studie ADVANCE

Cílem studie Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) bylo vyhodnotit účinky postupu s použitím fixní kombinace ACE inhibitoru perindoprilu a diuretika indapamidu na cévní postižení u široké populace pacientů s diabetem 2. typu s velkým rozmezím hodnot krevního tlaku. Díky faktoriálovému uspořádání studie též hodnotila účinky současného snižování glykemie režimem s podáváním glyklazidu MR s cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu 6,5 % a méně. Studie tedy měla rameno

sledující vliv tlaku a další sledující glykemií (4). Obě intervence byly posuzovány odděleně: Podání perindoprilu s indapamidem v jedné kombinované tabletě proti placebo a podání gliklazidu s modifikovaným uvolňováním oproti standardní terapii.

ADVANCE byla randomizovaná, kontrolovaná studie provedená ve 215 vzájemně spolupracujících centrech 20 zemí Asie, Austrálie, Evropy a severní Ameriky. U pacientů potenciálně vhodných do zařazení do studie byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován ve věku minimálně 30 let a při vstupu do studie byl věkový limit minimálně 55 let. Museli také splňovat jednu z následujících podmínek: významná kardiovaskulární choroba v anamnéze (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, transientní ischemická ataka, nestabilní angina pectoris, koronární revaskularizace), periferní revaskularizace, amputace v důsledku cévního postižení nebo alespoň jeden rizikový faktor mikrovaskulárního onemocnění. Tyto rizikové faktory byly definovány jako přítomnost minimálně jednoho z následujících parametrů: mikrovaskulární onemocnění v anamnéze (makroalbuminurie/poměr albumin/kreatinin v moči >300 µg/mg, proliferativní diabetická retinopatie, fotokoagulace sítnice, okulární edém nebo ztráta zraku na jednom oku považovaná za následek diabetu), aktuální kouření cigaret, celkový cholesterol > 6 mmol/l, HDL-cholesterol < 1 mmol/L, mikroalbuminurie (poměr albumin/kreatinin v moči 30–300 µg/mg), diagnóza diabetu 2. typu 10 a více let před zařazením do studie nebo věk 65 let a více při zařazení do studie. Vhodní k zařazení byli pacienti s indikací ACEI, pokud neměli specifickou indikaci k jinému ACEI než perindoprilu v maximální dávce 4 mg denně. Žádná vstupní kritéria se netýkala hodnoty krevního tlaku v době zařazení do studie. Pacienti byli nevhodní k zařazení, pokud dle názoru lékaře splňovali jakékoliv z vylučovacích kritérií: jednoznačnou indikaci nebo kontraindikaci pro jakýkoliv lék podávaný ve studii, cílovou hodnotu glykovaného hemoglobinu ≤ 6,5% nebo jednoznačnou indikaci pro dlouhodobou léčbu inzulinem při vstupu do studie.

Potencionálně vhodní pacienti zahájili šestitýdenní před-randomizační zavaděcí fázi, během níž užívali tabletu s fixní kombinací perindoprilu (2 mg) a indapamidu (0,625 mg). Veškerá ostatní léčba byla ponechána na uvážení zodpovědného lékaře s výjimkou ACEI. Účastníkům, kteří dříve užívali jiné ACEI než perindopril, byl tento lék vysazen a nahrazen perindoprilem v dávce 2 nebo následně 4 mg za nezaslepe-

ných podmínek. Celkem bylo takto registrováno 12 877 pacientů. Pacienti, kteří dodržovali a dobře snášeli léčbu v průběhu zavaděcí fáze, byli následně randomizovaně rozděleni za dvojité zaslepených podmínek buď k užívání kombinace perindoprilu (2 mg) a indapamidu (0,625 mg) nebo placebo. Po třech měsících byla dávka randomizované terapie zdvojnásobena na 4 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu nebo stejným způsobem u placebo. Celkem bylo takto randomizováno 11 140 pacientů. Současně byla provedena i randomizace s ohledem na intenzivní kontrolu glykemie gliklazidem (30 mg), takže výsledné rozdělení jednotlivých skupin bylo následující: skupina intenzivní intervence diabetu 2. typu a perindopril + indapamid (N = 2783), skupina intenzivní intervence diabetu 2. typu + placebo (N = 2788), skupina standardní léčby diabetu 2. typu a perindopril + indapamid (N = 2786) a skupina standardní léčby diabetu 2. typu a placebo (N = 2783). Randomizace byla rozložena podle jednotlivých center studie dle anamnézy makrovaskulárního a mikrovaskulárního postižení a podle užívání perindoprilu při zařazení do studie. Podávání původní léčby během sledování včetně antihypertenziv zůstalo na zvážení odpovědného lékaře s dvěma výjimkami – nebylo povoleno podávání thiazidových diuretik a jediným povoleným ACEI byl perindopril v maximální dávce 4 mg denně. Účastníci byli vyšetřeni za 3, 4 a 6 měsíců po randomizaci a dále každých 6 měsíců, při celkové délce sledování 60 měsíců (5).

Primárním sledovaným parametrem studie byla kombinace významných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod. Mezi významné makrovaskulární příhody patřilo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Mezi významné mikrovaskulární příhody se počítalo nově vzniklé zhoršení nefropatie (vznik makroalbuminurie, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu na hodnotu minimálně 200 µmol/l, nutná dialyzační léčba nebo úmrtí z důvodů renálního postižení nebo nově zhoršení retinopatie (vznik proliferativní retinopatie, okulárního edému, ztráta zraku způsobená diabetem, nebo fotokoagulace sítnice). Mezi sekundární sledované parametry patřila mortalita z libovolných příčin, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, významné koronární příhody (úmrtí způsobené ischemickou chorobou srdeční, vč. náhlé smrti a nefatální infarkt myokardu), výskyt všech koronárních příhod (významné koronární příhody, němý infarkt myokardu, koronární revaskularizace nebo hospitalizace z důvodů nestabilní

anginy pectoris), významné cerebrovaskulární příhody (úmrtí v důsledku cerebrovaskulárního onemocnění nebo nefatální cévní mozková příhoda) a výskyt všech cerebrovaskulárních příhod (významné cerebrovaskulární příhody, tranzitní ischemické ataky nebo subarachnoidální krvácení). Dalšími sekundárními sledovanými parametry bylo srdeční selhání (úmrtí z důvodu srdečního selhání, hospitalizace z důvodů srdečního selhání nebo zhoršení třídy NYHA), periferní ateroskleróza, nově vzniklé zhoršení nefropatie nebo retinopatie, vznik mikroalbuminurie, zhoršení zraku, nově vzniklé zhoršení neuropatie, kognitivních funkcí, demence a hospitalizace.

Výsledky studie ADVANCE

Po průměrné délce sledování 4,3 roku užívalo náhodně vybranou léčbu nadále 73% pacientů ve skupině s aktivní léčbou a 74% pacientů v kontrolní skupině. Při porovnání s pacienty randomizovanými pro užívání placebo došlo u pacientů s aktivní terapií k poklesu systolického tlaku o 5,6 mmHg a diastolického tlaku o 2,2 mmHg. Relativní riziko významných makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod bylo o 9% nižší (861/15,5% u aktivní léčby vs. 938/16,8% u placebo; poměr rizik 0,91, 95% CI, 0,83–1,00, p = 0,04). Pokles makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací odděleně byl podobný, ale nebyl statisticky významný (u makrovaskulárních 0,92, 0,81–1,04, p = 0,16, u mikrovaskulárních 0,91, 0,80–1,04, p = 0,16). Relativní riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo ve skupině s aktivní léčbou o 18% nižší (211/3,8% u aktivní léčby vs. 257/4,6% u placebo, 0,82, 0,68–0,98, p = 0,03) a u úmrtí z jiných příčin bylo nižší o 14% (408/7,3% u aktivní léčby vs. 471/8,5% u placebo, 0,86, 0,75–0,98, p = 0,03). U aktivní léčby bylo zaznamenáno významné snížení počtu všech renálních příhod (95% CI 15–27%, p < 0,0001) s hraničně významným poklesem vzniku nebo zhoršení nefropatie (3,3% vs. 3,9%, snížení relativního rizika o 18%/-1–32%, p = 0,055) a s významným poklesem rozvoje mikroalbuminurie (19,6 vs. 23,6, 21%/14–27%/p < 0,0001) (6). Během pěti let je možné předejít jedné renální příhodě (většinou novému vzniku mikroalbuminurie) u jednoho pacienta na každých 20 (95% CI 15–30) randomizovaných k aktivní léčbě (7). Mezi randomizovanými skupinami nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu nebo zhoršení retinopatie (pokles relativního rizika -1%/-18–15%/p = 0,94). Statisticky signifikantní efekt byl prokázán v celém spektru pacientů s onemocněním ledvin při samostat-

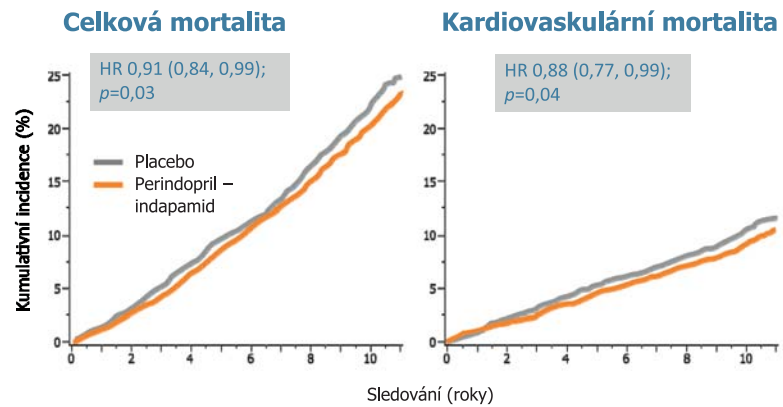
ném hodnocení 4515 nemocných s CKD v rámci studie ADVANCE.

Aktivní léčba však neměla významný vliv na žádný z dalších žádných sekundárních parametrů, jako je zhoršení zraku (snížení relativního rizika o 5 %, $p = 0,010$), vznik nebo zhoršení neuropatie (1 %, $p = 0,68$), kognitivní funkce (2 %, $p = 0,72$), demence (-4 %, $p = 0,85$) a celkový počet hospitalizací (-3 %, $p = 0,39$). Příznivý vliv sledované terapie na kombinovaný parametr složený z významných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod byl stejný u širokého spektra všech podskupin účastníků. Ve studii Advance nebyl zaznamenán vztah mezi účinností léčby a vstupní hodnotou systolického TK.

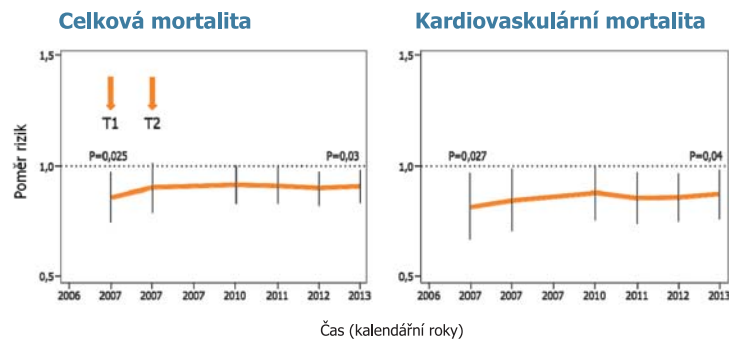
Studie ADVANCE ON

Studie ADVANCE ON je observační studie navazující na výsledky studie ADVANCE (8). Byl hodnocen vliv šestiletého sledování po ukončení studie ADVANCE na vybrané kardiovaskulární, mortalitní a renální parametry. Z původního sledovaného souboru 11 140 pacientů ve studii ADVANCE bylo získáno 8 494 pacientů k pokračování v šestiletém následném sledování již bez předchozí léčby s cílem zhodnotit její dlouhodobý efekt. Při ukončení observačního sledování byli nemocní v původním režimu kombinace perindopril + indapamid + gliklazid – dle randomizace jednotlivých skupin – více než 10 let (do 60 měsíců intervence následující až 72 měsíců observačního sledování). V observačním sledování byl medián ve skupině ovlivňující krevní tlak ovlivňující krevní tlak 5,9 roku a ve skupině kontroly glykemie 5,4 roku. Mezi oběma skupinami nebyly významné statistické rozdíly počínaje první kontrolou uskutečněnou dva roky po skončení studie ADVANCE. Další kontroly byly uskutečněny vždy v šestiměsíčních intervalech. Snížení rizika úmrtí ze všech příčin a rizika úmrtí z příčin kardiovaskulárních bylo i nadále potvrzeno ve skupině s původně aktivní (léčba pro kontrolu TK byla možná v obou větvích) kombinací léků perindopril + indapamid, i když signifikance byla významně snížena (0,91, 95 % CI, 0,84–0,99, $p = 0,03$ a 0,88, 95 % CI, 0,77–0,99, $p = 0,04$) stále přetrvával výrazně pozitivní vliv včasného zahájení fixní léčby perindopril + indapamid. Ovlivnění rizika úmrtí včetně rizika úmrtí kardiovaskulárního však nebylo potvrzeno v souboru nemocných s intenzivní a standardní kontrolou glykemie (1,00, 95 % CI, 0,92–1,08 resp. 1,00, 95 % CI, 0,92–1,08). Benefiční účinek s ohledem na mortalitu byl potvrzen pouze v rameni nemocných uží-

Obrázek 1. Mortalita (celkové sledování)



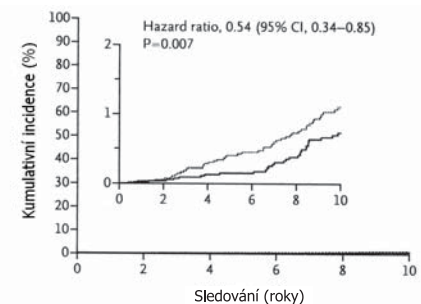
Obrázek 2. Vliv na mortalitu (po kalendářních rocích)



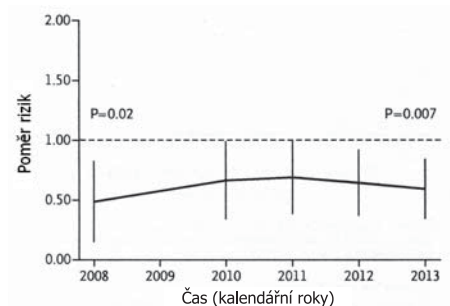
vajíčích kombinovanou antihypertenzní léčbu, zatímco intenzivní kontrola glykemie neměla dlouhodobý efekt na sledované parametry mortality a makrovaskulárních komplikací, obrázky 1 a 2. Zjištěné nálezy týkající se pouze krátkodobého vlivu intenzivní monitorace glykemie nebyly v soulahu s předchozími studiemi. Např. při studii UKPDS observační sledování ukazovala dlouhodobý benefit dobré kompenzace glykemie na makrovaskulární komplikace a úmrtí nemocných (9, 10). Ve srovnání se studií ADVANCE však soubor randomizovaných diabetiků obsahoval nemocné s nově vzniklým diabetem, u kterých ještě nebyly vyvinuty změny, souvisejících s diabetickou makro a mikroangiopatií.

Vedle statisticky signifikantních změn, týkajících se makrovaskulárního postižení, rizika úmrtí vč. kardiovaskulárního ve skupině s kombinací perindoprilu a indapamidu byl velmi významný nálezy zachycující pozitivní změny renálních funkcí u skupiny s intervencí gliklazidem. Bylo potvrzeno snížené kumulativní riziko rozvoje renálního selhání (0,54, 95 % CI, 0,34–0,85, $p = 0,007$). Přesnější zhodnocení výsledku renálních funkcí (kreatinin, urea, glomerulární filtrace) vzhledem k protokolu studie nebylo v plném rozsahu uskutečněno. Uvedený protokol studie však v dlouhodobém sledování – s ohledem

Obrázek 3. Chronické selhání ledvin (ESRD)



Obrázek 4. Chronické selhání ledvin (ESRD)



na snížený výskyt renální insuficience a selhání nepochybně ovlivnil i mikrovaskulární renální postižení, obrázky 3 a 4.

Hodnocení observační studie ADVANCE ON má několik limitací. Observační část, tj. studie ADVANCE ON, nebyla původně plánována v základním protokolu studie ADVANCE.

Tabulka 1. Vliv na mortalitu a renální funkce

- Snížení krevního tlaku kombinací perindopril-indapamid u diabetiků 2. typu přináší významné výhody v podobě poklesu celkové i kardiovaskulární mortality, který je stále patrný i po 6 letech po vysazení randomizované léčby.
- Zcela zásadní je udržet aktivní snižování krevního tlaku z krátkodobého i z dlouhodobého hlediska, a dosáhnout tak největšího možného snížení mortality a výskytu významných kardiovaskulárních příhod u této populace pacientů.
- Velmi významný je i efekt na zpomalení progresu renálního selhání u nemocných s nefropatií při diabetu v rameni s gliklazidem

Následné hodnocení bylo také limitováno průběžně se snižujícím počtem sledovaných nemocných, např. pro další neochotu ke spolupráci. Nespornou velkou výhodou však na druhé straně zůstává sledování s průkazem dlouhodobého pozitivního ovlivnění mikro a makrovaskulárních komplikací při dobré kompenzaci krevního tlaku fixní kombinací ACE inhibitor a diuretika. Z hlediska nefrologického je velkým pozitivem potvrzení sníženého počtu nemocných se selháním funkce ledvin.

Hlavní výsledky a závěry studie ADVANCE ON jsou shrnuty v tabulce 1.

Literatura

1. Wild S, Roglic G, Geen A, et al. Global prevalence of diabetes, estimates for year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–929.
3. Garcia-Donaire JA, Segura J, Cerezo C, Ruilope LM. A Review of renal cardiovascular and mortality endpoint in anti-hypertensive trials in diabetic patients. *Blood Pressure* 2011; 20: 322–334.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, and ADVANCE trial group. Effect of a fixed combination and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
5. Hata J, Harima H, Zougas S, et al. Effect of the endpoint adjudication process on the results of a randomised controlled trial: the ADVANCE trial. *PLoS ONE* 2013; 8(2): e55807.
6. Lambers Heerspink HJ, Ninomyia T, Perkovic V and ADVANCE Collaborative Group. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *European Heart Journal* 2010; 31: 2888–2896.

7. De Gallan, BE, Perkovic V, Ninomyia T and ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883–892.

8. Zougas S, Chalmers J, Neal L and ADVANCE ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014, Sept19, at NEJM org.

9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

10. UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group Intensive blood glucose control with sulfonyl urea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2014
Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2014

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie TC IKEM
a Subkatedra neurologie IPVZ
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
vladimir.teplan@ikem.cz

