proLékaře.cz | 2.5.2024

STUDIE ADVANCE – VÝZNAMNÝ POKROK V PŘEDCHÁZENÍ KARDIOVASKULÁRNÍM KOMPLIKACÍM U DM 2. TYPU

J. Filipovský

Prevence kardiovaskulárních komplikací u nemocných s cukrovkou je jednou z hlavních zdravotních priorit. Odhaduje se, že v roce 2030 bude na světě asi 350 miliónů lidí s cukrovkou. Většina z nich zemře na kardiovaskulární příhodu. Zvláště důležitá je kontrola krevního tlaku (TK), protože hypertenzí trpí až 80 % diabetiků II. typu. Studie UKPDS ukázala, že snížení TK významně snižuje riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací a že antihypertenzní léčba je přinejmenším stejně důležitá jako metabolická kontrola pro prognózu nemocného [1]. Cílové hodnoty TK, jakých chceme dosáhnout léčbou, jsou nižší u diabetiků než u ostatních nemocných s hypertenzí; podle platných doporučení bychom měli dosáhnout hodnot 130/80 mm Hg [2], ale k těm se přiblíží jen menšina nemocných. Je známo, že blokátory systému renin-angiotenzin, tj. ACE-inhibitory a sartany, kromě antihypertenzního účinku snižují riziko rozvoje diabetické nefropatie a zpomalují její progresi. Diuretika jsou silná antihypertenziva, zvláště při použití v kombinaci s jinými látkami. Thiazidová diuretika jsou však u diabetiků nevhodná, protože zhoršují glukózovou toleranci. Proto se jako nadějné jeví látky typu indapamidu, které jsou metabolicky neutrální. U nemocných s cukrovkou nebyla zatím zkoušena kombinace ACE-inhibitoru a diuretika ve velké mortalitní studii, a to přesto, že tato dvojkombinace je velmi účinná a racionální z hlediska mechanizmu působení obou léků. Není také jasné, zda máme podávat antihypertenzní léčbu všem diabetikům, tedy i těm, kteří mají normální hodnoty TK.

Tyto otázky řešila studie ADVANCE (Action in Diabetes and VAscular diseases: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation). Její hlavní výsledky byly prezentovány na letošním Evropském kardiologickém kongresu začátkem září a byly publikovány v časopisu Lancet [3]. Jde o randomizovanou studii, která probíhala ve 20 zemích celého světa včetně České republiky; účastnilo se jí 215 center. Bylo randomizováno celkem 11 140 nemocných s cukrovkou 2. typu, a to buď na léčbu fixní kombinací perindopril – indapamid, nebo na placebo. Nezávisle na této léčbě byli nemocní randomizováni ještě buď na striktní kontrolu glykemie pomocí gliklazidu, nebo na standardní léčbu diabetu. Výsledky ohledně významu metabolické kontroly dosud nejsou známy, protože sledování nemocných ještě probíhá.

Byli zařazeni nemocní ve věku od 55 let, u nichž cukrovka byla diagnostikována po 30. roce věku. Navíc museli mít v anamnéze prodělanou kardiovaskulární příhodu nebo alespoň 1 kardiovaskulární rizikový faktor nebo specifickou diabetickou komplikaci (ledvinnou či oční). Nemocní byli nejprve sledováni v 6týdenní zabíhací periodě, kdy všichni dostali nízkou dávku fixní léčebné kombinace: 2 mg perindoprilu a 0,625 mg indapamidu. Ti, kteří léčbu snášeli a souhlasili s dalším sledováním, byli poté randomizováni na aktivní léčbu nebo placebo. Nemocní v aktivní skupině dostali ve dvojitě slepé fázi nejprve stejnou nízkou dávkou fixní kombinace po dobu 3 měsíců a poté byla dávka zdvojnásobena. Ostatní léčbu včetně antihypertenzních léků bylo možno nemocným podávat s 2 výjimkami: nebylo povoleno podávat thiazidové diuretikum, a pokud ošetřující lékař považoval za vhodné podávat nemocnému ACE-inhibitor navíc oproti zaslepené léčbě, mohl podávat pouze perindopril do maximální dávky 4 mg, aby spolu se zaslepenou léčbou nebyla překročena maximální povolená dávka 8 mg. Nemocní byli sledováni každých 3–6 měsíců, byly prováděny měření TK validizovaným oscilometrickým přístrojem, laboratorní kontroly, vyšetření očního pozadí a dotazníky ke zjišťování kvality života a kognitivních funkcí. Průměrná doba sledování byla 4,3 roku.

Průměrný věk při vstupu do studie byl 66 let, 43 % nemocných byly ženy. TK byl 145/81 mm Hg, podle anamnézy bylo 69 % nemocných bylo léčeno pro hypertenzi. TK poklesl při aktivní léčbě více než v kontrolní skupině brzy po zahájení dvojitě slepé fáze. Průměrný rozdíl mezi oběma skupinami byl 5,6 mm Hg pro systolický a 2,2 mm Hg pro diastolický TK. Za primární cíl studie bylo stanoveno společné vyhodnocení nově vzniklých makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a mozková mrtvice, nově vzniklá nefropatie nebo její významné zhoršení (rozvoj makroalbuminurie, zdvojení hladiny kreatininu na hodnotu nejméně 200 mol/l) a vznik závažné retinopatie. Výskyt primárního cíle byl statisticky významně snížen, a to o 9 %, aktivní léčbou. Došlo rovněž k významnému poklesu jak kardiovaskulární, tak celkové mortality (o 18 % a o 14 %). Výskyt ledvinných komplikací byl snížen nejvíce, a to o 21 %. Analýza podskupin nemocných ukázala, že účinek léčby se nelišil v závislosti na počátečním TK, na metabolické kontrole (podle hladiny počátečního glykovaného hemoglobinu) nebo v závislosti na další přídatné léčbě. Účinek léčby byl o něco větší u starších nemocných nad 65 let.

Studie ADVANCE tedy ukázala, že léčba kombinací ACE-inhibitoru a metabolicky neutrálního diuretika u nemocných s cukrovkou 2. typu je dobře tolerována a je přínosná, protože významně snižuje riziko cévních a srdečních komplikací včetně úmrtí na ně. Tato léčba může být kombinována s dalšími léky na snížení TK i s antihyperlipidemickou a antiagregační léčbou. Výhodou je také fakt, že po počáteční titraci dávky je monitorování

proLékaře.cz | 2.5.2024

léčby velmi jednoduché a kontroly stačí v delších časových odstupech. Z výsledků vyplývá, že podávání této kombinace po dobu 5 let zabrání úmrtí 1 nemocného na každých 79 nemocných. Z těchto důvodů je třeba zvažovat rutinní podávání této léčby všem nemocným s cukrovkou 2. typu.

Literatura

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

2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–1187.

3. ADVANCE Collaborative 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. The Lancet DOI:10.1016/S0140–6736(07)61303–8.

doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
II. interní klinika LF a FN, Plzeň

WWW.KARDIOLOGICKEFORUM.CZ