

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified-release Controlled Evaluation)

Kezelés: A vizsgálat kezdetén napi 2 mg perindoprilt és 0,625 mg indapamidot tartalmazó, kombinált tableta vagy placebo. Három hónapos kezelés után a randomizált gyógyszer adagját duplájára emelték, napi 4 mg perindopril és 1,25 mg indapamid mennyiségre.

Kísérő kezelés: A kezelőorvos saját döntése alapján folytathatta a korábban bevezetett terápiát, a vérnyomáscsökkentőket is beleértve, két gyógyszercsoport kivételével: a vizsgálat ideje alatt a beteg nem szedhetett thiazid diuretikumot, illetve a perindopril volt az egyetlen megengedett ACE-gátló. Ennek maximális dózisa napi 4 mg lehetett csupán, hogy a napi gyógyszerdózis az ajánlott maximális 8 mg/nap mennyiséget ne haladja meg, ha a beteg a randomizálás során nem a placebo-, hanem az aktív szerrel kezelt csoportba került.

Kezelt személyek: Olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek, akiknek cukorbetegségük 30 éves vagy idősebb korukban észlelték, és a vizsgálat kezdetén legalább 55 évesek voltak. Mind az aktív szerrel kezelt, mind a kontrollcsoport tagjainak az átlagéletkora $66 \pm 6,5$ év volt. A diabetes diagnosztizálása középtétkben 58 ± 9 éves korban történt és a betegek 43%-a volt nő. Az ADVANCE tanulmányba 20 ország 215 vizsgálóhelyén 11 140 cukorbetegot vontak be.

A vizsgálat célja annak tanulmányozása volt, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő, nagy cardiovascularis kockázatúnak számító betegek erélyes vérnyomáscsökkentő kezelése perindopril és indapamid kombinációval hogyan csökkenti a súlyos vascularis események bekövetkezését, függetlenül a kiindulási vérnyomásértéktől és a többi antihipertenzív szer hatásától.

Vizsgálati terv: Faktoriálisan randomizált, kontrollált, prospektív, multicentrikus, multinacionális tanulmány. Az elsődleges vizsgálati végpont a major macro- és microvascularis eseményekből (cardiovascularis halál, nem halálos szívinfarktus vagy szélütés, illetve újonnan megjelenő vagy fokozódó nephropathia vagy retinopathia) adódó összesített adat volt. Másodlagos végpontok: összhálózás, cardiovascularis mortalitás, major coronariaesemények, valamennyi coronariaesemény összege, major cereb-

rovascularis események külön, illetve összesen, továbbá a szívelégtelenség kialakulása vagy NYHA-osztályozás szerinti progressziója, perifériás érbetegség megjelenése, új vagy romló nephropathia, retinopathia, microalbuminuria észlelése, látászavar, új vagy progrediáló neuropathia, kognitív romlás, dementia, illetve az előbbieket miatt szükséges kórházi felvétel. A macro-, illetve microvascularis eseményeket együtt és külön is regisztrálták és értékelték.

Vizsgálati időszak: középtétkben 4,3 év volt, ez az aktív kezelési csoportban 24 005 betegévnél, a kontrollcsoportban 23 845 betegévnél felelt meg.

Eredmények: A kontrollcsoport tagjaihoz képest a perindopril-indapamid kombinált tablettát szedő betegek szisztolés vérnyomása 5,6 Hgmm-rel, a diasztolés 2,2 Hgmm-rel csökkent, mindkét eredmény erősen szignifikáns ($p < 0,001$). A major macro-, illetve microvascularis események kockázatát az aktív kezelés 9%-kal csökkentette [aktív: 861 beteg (15,5%), kontroll: 938 beteg (16,8%), kockázati arány (hazard ratio) 0,91, 95%-os megbízhatósági intervallum 0,83–1,00, $p = 0,04$]. A szív- és érrendszeri eredetű halálozás relatív kockázata 18%-kal csökkent [aktív kezelés: 211 beteg (3,8%), kontroll: 257 (4,6%), 0,82, 0,68–0,98, $p = 0,03$]. Az összhálózás 14%-kal mérséklődött a perindopril-indapamid kezelés hatására: az aktív csoportban 408 beteg halt meg (7,3%), a kontrollcsoportban 471 (8,5%), 0,86, 0,75–0,98, $p = 0,03$. Az adatok nem utaltak arra, hogy az eredményeket a kiindulási vérnyomásértékek vagy a kísérő gyógyszeres kezelés befolyásolta volna. A fix gyógyszer-kombinációt a betegek jól tolerálták: az aktív készítményt szedők csupán 3,6%-a hagyta abba a terápiát föltételezett mellékhatás miatt. A terápiahűség a perindopril-indapamid csoportban 73% volt, ami csak 1%-kal maradt el a kontrollcsoporttól.

Közlemény: 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. Lancet 2007;370:829-40.

Megjegyzés: Az ADVANCE tanulmány betűszava szinte pontosan összefoglalja a vizsgálat lényegét: a

perindopril és az indapamid fix kombinációjának alkalmazását tanulmányozták 2-es típusú diabetesben annak megállapítására, hogy ezzel a rutinterápiával milyen mértékben lehet a mortalitást és a jelentős macro- és microvascularis szövődmények gyakoriságát csökkenteni. Az ADVANCE választ kíván adni arra is, hogy az erélyes gliclazid modified-release (MR) alapú, vércukorcsökkentő terápia mennyiben kedvezőbb hatású a standard glukóz-kontrollhoz képest – ezt a vizsgálati ágat 2007. decemberében fejezik be. A jelen eredmények az idén júniusban lezár, vérnyomás-csökkentő vizsgálati ágra vonatkoznak. Az eredmények azt bizonyították, hogy a perindopril-indapamid gyógyszer-kombináció ebben a nagy kockázatú betegcsoportban jelentősen javította

a cukorbeteg életkilátásait, a kiindulási vérnyomástól, illetve a jelenleg optimálisnak tartott gyógyszeres kezeléstől függetlenül.

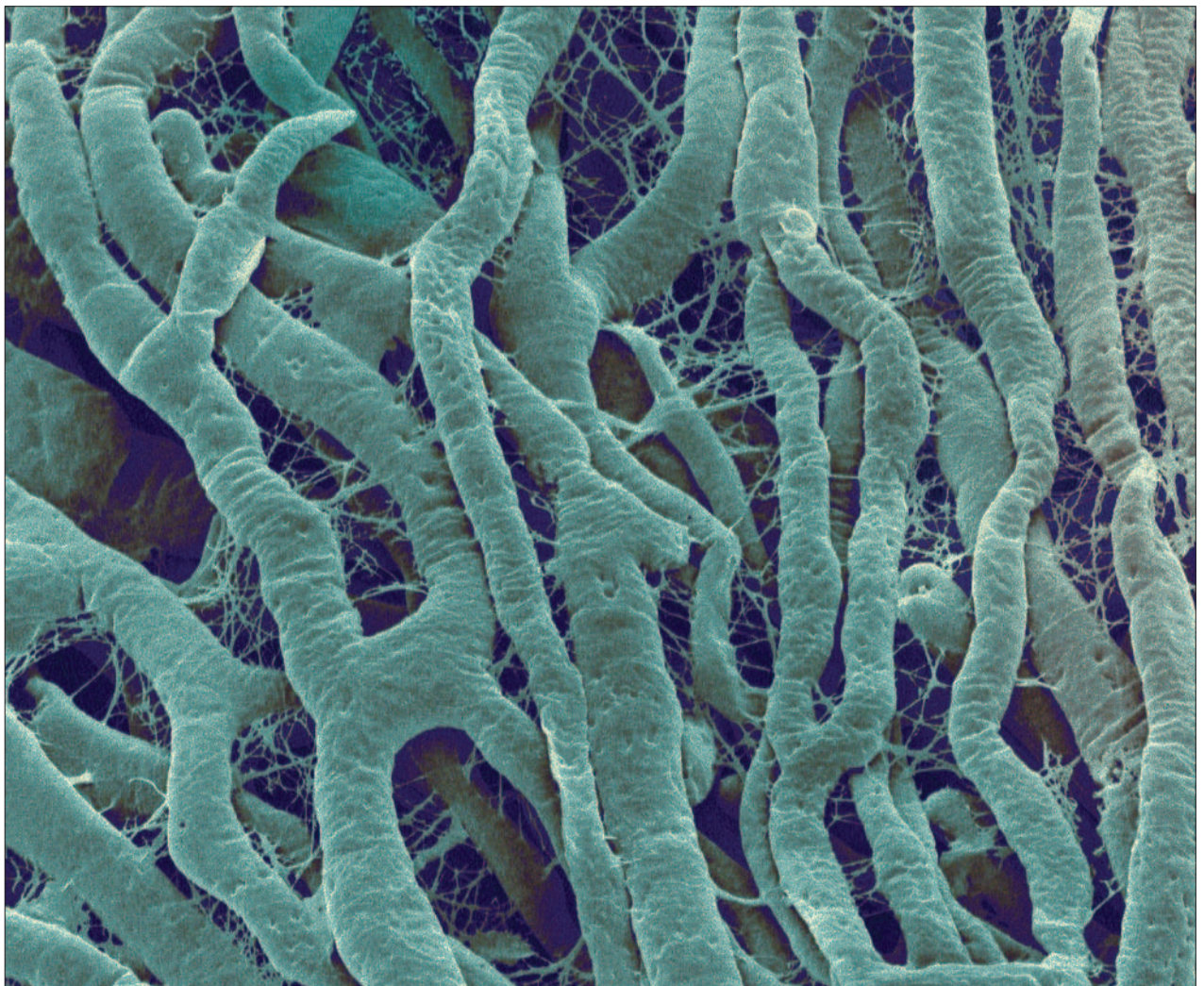
A két szer együttes adását a betegek jól tolerálták, nem volt szükség lassú, bonyolult titrálásra és monitorozásra, ezért a kombinált tablettá rendszeres használata igen jó terápiahűséget és hatékonyságot eredményezett. A szerzők számításai szerint, ha a világ cukorbetegének csak a fele az ADVANCE tanulmányban alkalmazott terápiában részesülne, öt év alatt egymillió halálesetet lehetne elkerülni.

dr. Matos Lajos

Szent János Kórház,

Kardiológiai Járóbeteg-rendelés, Budapest

Kardiológiai Internacionális GYÓgyszervizsgálatok GYűjteményes Ismeret Tára



Szívívom éröntvénye. Forrás: Slide and Footage Agency, Science