

Badanie z randomizacją porównującą dwie strategie leczenia cukrzycy typu 2 i dwie strategie leczenia choroby wieńcowej

Commentary to the article:

BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 360: 2503-15.

Marcin Modzelewski

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa

Kardiologia Pol 2009; 67: 932-934

Chorzy na cukrzycę typu 2 (DM) obciążeni są podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu w porównaniu z populacją osób bez tego schorzenia. Celem programu BARI 2D była odpowiedź na pytanie o optymalny sposób leczenia chorych na DM współistniejącą z chorobą wieńcową (CHD). Jak wykazały wyniki wcześniejszych badań, podwyższony poziom insuliny jest predyktorem zdarzeń niepożądanych, a kontrola glikemii za pomocą środków zwiększających wrażliwość na insulinę przekłada się na poprawę rokowania chorych na DM. Z drugiej strony ostatnie doniesienia wskazują na ograniczoną skuteczność czy wręcz potencjalną szkodliwość stosowania tiazolidynedionów – nowej grupy doustnych leków przeciw cukrzycowych, działających właśnie poprzez wzrost insulinowrażliwości. Dodatkowo w trzech niedawno opublikowanych dużych próbach klinicznych nie wykazano wpływu intensywnej kontroli glikemii na redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Rewaskularyzacja wieńcowa jest ugruntowaną metodą leczenia chorych z CHD, jednakże jej wpływ na zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń (zawał serca, zgon) wykazano jedynie u chorych wysokiego ryzyka, w tym u osób z ostrym zespołem wieńcowym. Większość badań oceniających skuteczność rewaskularyzacji nie była w sposób szczególnie poświęcona chorym z DM, którzy *a priori* stanowią populację wysokiego ryzyka, nawet przy niewielkich objawach niedokrwienia mięśnia sercowego.

W badaniu BARI 2D oceniano 2 strategie leczenia CHD oraz 2 podejścia do terapii cukrzycy w grupie chorych z jed-

nakowym stopniem kontroli glikemii, leczonych intensywnie z powodu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Badacze postawili dwie hipotezy. Pierwsza zakładała, iż wczesna rewaskularyzacja wieńcowa pozwoli zmniejszyć długoterminowe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu w porównaniu z samą farmakoterapią CHD. Druga dotyczyła przypuszczalnej przewagi leczenia zwiększającego insulinowrażliwość nad terapią podnoszącą poziom insuliny w zakresie redukcji dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Do badania włączono chorych na DM i współistniejącą stabilną CHD. Podstawą rozpoznania DM był udokumentowany podwyższony poziom glikemii w surowicy lub fakt przyjmowania insuliny bądź doustnych leków przeciw cukrzycowych. Diagnoza CHD opierała się na obecności potwierdzonych w koronarografii zwężeń tętnic nasierdziowych. Wszyscy chorzy musieli spełniać warunki kwalifikacji do zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej – przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były: zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub obecność wskazań do pilnej rewaskularyzacji, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 2,0 mg/dl), stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) > 13%, ciężka niewydolność serca w III lub IV klasie wg NYHA, hepatopatia oraz rewaskularyzacja wieńcowa wykonana w ciągu ostatniego roku. Chorzy zostali w sposób losowy przydzieleni do 2 strategii leczenia w schemacie czynnikowym 2 × 2. W pierwszej strategii chory był kwalifikowany

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Modzelewski, Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel.: +48 22 326 58 24, e-mail: dzelmo@wp.pl

do wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej lub leczenia zachowawczego CHD. W drugiej – chorego randomizowano do terapii zwiększającej insulinowrażliwość lub terapii podwyższającej poziom insuliny; celem obu było osiągnięcie stężenia $HbA_{1c} < 7\%$. Randomizacja odbywała się w dwóch osobnych ramionach badania określonych przez metodę rewaskularyzacji, którą lekarz prowadzący wybrał wyjściowo jako optymalną dla danego chorego (ramię PCI i ramię CABG). Rewaskularyzację wykonywano w ciągu 4 tygodni od randomizacji w grupie przydzielonej do tej metody leczenia. Pozostali chorzy byli poddawani rewaskularyzacji jedynie wówczas, gdy leczenie zachowawcze okazywało się nieskuteczne (progresja dolegliwości dławicowych) lub w razie wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Chorzy przydzieleni do którejkolwiek z metod leczenia hipoglikemizującego mogli rozpocząć przyjmowanie leków z drugiej grupy, jeżeli w inny sposób nie udawało się uzyskać stężenia $HbA_{1c} < 8\%$. Poza tym wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu otrzymywali zgodne z aktualnymi wytycznymi leczenie DM i CHD; wszystkim także zalecono prozdrowotną zmianę trybu życia. Wizyty kontrolne odbywały się co miesiąc w okresie pierwszego półrocza, a następnie raz na 3 miesiące.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, a głównym drugorzędowym punktem obserwacji duże zdarzenia sercowo-naczyniowe (tzw. MACE, czyli liczone łącznie zgon, zawał serca i udar). Zawał serca (MI) niezakończony zgonem obejmował: zawał spontaniczny, niemy oraz okołozabiegowy. Kryterium rozpoznania pierwszego z nich był dwukrotny wzrost poziomu markerów sercowych (CK-MB lub tropoiny) w sytuacji udokumentowanego niedokrwienia miokardium (objawy dławicowe, zmiany elektrokardiograficzne lub nieprawidłowości w badaniach obrazowych). U chorych poddawanych rewaskularyzacji (PCI lub CABG) dla rozpoznania MI wymagano wzrostu poziomu markerów odpowiednio 3- i 10-krotnego. Podstawą rozpoznania niemego MI była analiza zmian załamka Q na podstawie kodu Minnesota.

Przed randomizacją wszyscy chory zostali poddani koronarografii ze wskazań klinicznych. Pacjenci w poszczególnych grupach badania byli dobrze dobrani pod względem płci, wieku oraz podstawowej charakterystyki klinicznej. Objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego występowało u 82,1% chorych, średni czas trwania cukrzycy wynosił 10,4 roku. Średni czas obserwacji chorych w badaniu to 5,3 roku. Rewaskularyzację wieńcową wykonano w ciągu pierwszych 6 miesięcy u 95,4% chorych w grupie rewaskularyzacji oraz u 13% osób przydzielonych do leczenia zachowawczego CHD. Po 5 latach 42,1% osób z tej ostatniej grupy (43,3% osób w ramieniu PCI i 39,7% w ramieniu CABG) zostało poddanych rewaskularyzacji ze wskazań klinicznych. Prawie 90% chorych w obu strategiach leczenia cukrzycy przyjmowało przydzielone im leczenie po 3 latach. W tym okresie u 43,4% osób w grupie

terapii zwiększającej insulinowrażliwość i u 11,8% osób w grupie leczenia zwiększającego poziom insuliny dotychczasono także lek z drugiej grupy dla uzyskania docelowej kontroli glikemii.

U 765 chorych w grupie rewaskularyzacji za pomocą PCI interwencji poddano średnio $1,5 \pm 0,8$ zwężeń w tętnicach wieńcowych; 20,7% zabiegów stanowiły angioplastyki wielonaczyniowe, w 34,7% przypadków implantowano stent powlekany (DES), a w 56% stent metalowy (BMS); sama angioplastyka balonowa została wykonana w 9,3% zabiegów. W grupie chorych przydzielonych do rewaskularyzacji 347 osób poddano CABG. Wykonano średnio $3,0 \pm 1,0$ zespołów dystalnych, 36% operacji przeprowadzono bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB), w 94,2% przypadków zastosowano pomost z tętnicy piersiowej wewnętrznej. Odsetek zgonów po 30 dniach od rewaskularyzacji wyniósł 0,5% dla PCI i 1,4% dla CABG, a MACE w tym samym okresie w obu grupach odpowiednio 3,5 i 4,6%. Po 3 latach obserwacji w grupie leczenia zwiększającego poziom insuliny najczęściej stosowanymi lekami były insulina (60,7%) i pochodne sulfonilomocznika (52,0%), a w grupie terapii zwiększającej insulinowrażliwość – metformina (74,6%) i tiazolidynediony (62,1%); łącznie 5,6% chorych leczonych było tylko dietą. Uzyskane stężenie HbA_{1c} było istotnie niższe w grupie leczenia zwiększającego insulinowrażliwość ($7,0 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 1,4$, $p < 0,001$). Wszyscy chorzy otrzymywali ponadto zgodne z aktualnymi standardami kardiometabolicznymi leczenie farmakologiczne z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego, statyn, beta-blokerów oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub sartanów. Po 3 latach docelowe wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu LDL uzyskano u odpowiednio 71,1 i 82,6% chorych.

Nie stwierdzono znamienych różnic w odsetku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy każdą ze strategii leczenia choroby wieńcowej i cukrzycy. Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 88,3% w grupie rewaskularyzacji i 87,8% w grupie leczenia zachowawczego (różnica 0,5%, 95% CI od -2 do $3,1$, $p = 0,97$). W grupie leczenia zwiększającego insulinowrażliwość odsetek przeżyć po 5 latach wyniósł 88,2% w porównaniu z 87,9% w grupie przydzielonej do terapii zwiększającej poziom insuliny (nieistotna statystycznie różnica 0,3%, 95% CI od $-2,2$ do $2,9$, $p = 0,89$). Odsetek przeżyć wolnych od MACE był także zbliżony – różnica pomiędzy grupą rewaskularyzacji i leczenia zachowawczego wyniosła 1,3% (95% CI od $-2,2$ do $4,9$, $p = 0,70$), a pomiędzy obiema strategiami kontroli glikemii 2,4% (95% CI od $-1,2$ do $6,0$, $p = 0,13$).

Analiza wyników uzyskanych osobno w każdym z ramion (PCI i CABG) nie wykazała znamienych różnic w częstości zgonów pomiędzy grupą rewaskularyzacji i leczenia farmakologicznego. Pacjenci w ramieniu CABG randomizowani do postępowania rewaskularyzacyjnego charakteryzowali się istotnie rzadszym występowaniem MACE w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (odsetki

5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniosły odpowiednio 77,6 i 69,5%, $p = 0,01$). W ramieniu CABG niezakończony zgonem MI wystąpiły istotnie rzadziej (7,4%) aniżeli u chorych leczonych zachowawczo (14,6%) ($p = 0,01$). W ramieniu PCI nie obserwowano różnic w odsetku MACE.

Wszystkie 4 grupy chorych w schemacie czynnikowym 2×2 (rewaskularyzacja plus terapia zwiększająca insulinowrażliwość, rewaskularyzacja plus terapia zwiększająca poziom insuliny, leczenie zachowawcze CHD plus zwiększające insulinowrażliwość oraz leczenie zachowawcze CHD plus zwiększające poziom insuliny) nie różniły się pod względem śmiertelności, a także stosowanego leczenia. W ramieniu CABG stwierdzono istotną różnicę pomiędzy 4 grupami w zakresie odsetka MACE ($p = 0,02$); najniższy był w grupie przydzielonej do rewaskularyzacji i terapii zwiększającej insulinowrażliwość. Korzystny wpływ rewaskularyzacji na redukcję dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych był najbardziej zauważalny w ramieniu CABG u chorych przydzielonych do terapii zwiększającej insulinowrażliwość: odsetek MACE wyniósł 18,7% w grupie poddanej rewaskularyzacji vs 32% w grupie leczonej zachowawczo ($p = 0,002$). Częstość działań niepożądanych była jednakowo niska we wszystkich grupach badania. Ciężka hipoglikemia wystąpiła istotnie częściej w grupie terapii zwiększającej poziom insuliny aniżeli w drugiej strategii leczenia cukrzycy (9,2 vs 5,9%, $p = 0,003$). Częstość nowo diagnozowanych przypadków niewydolności serca była zbliżona dla obu metod kontroli glikemii, ciastowate obrzęki obwodowe występowały zaś istotnie częściej u chorych leczonych środkami zwiększającymi insulinowrażliwość (56,6 vs 51,9%, $p = 0,02$).

Obie oceniane w badaniu strategie kontroli glikemii były zatem porównywalne, jeśli chodzi o ich wpływ na częstość zgonów i dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych z DM i stabilną CHD. Także rewaskularyzacja wieńcowa przeprowadzona metodą uznaną za najodpowiedniejszą dla konkretnego chorego okazała się tak samo skuteczna jak optymalna farmakoterapia. Jedynie u chorych kwalifikowanych wstępnie do CABG rewaskularyzacja wieńcowa wykazała przewagę nad samym tylko leczeniem zachowawczym. Korzyść z wczesnej rewaskularyzacji chirurgicznej u chorych z DM, udokumentowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego oraz potwierdzoną w koronarografii wielonaczyniową chorobą wieńcową – wynikała głównie ze zmniejszenia ryzyka zawału serca

niezakończonego zgonem. Jednocześnie u znacznego odsetka chorych z mniej nasiloną miażdżycą tętnic wieńcowych, wstępnie kwalifikowanych do PCI, wykonanie rewaskularyzacji nie znalazło przełożenia na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z samym leczeniem zachowawczym. Warto zauważyć, że w trakcie 5-letniej obserwacji większość osób w grupie przydzielonej do leczenia zachowawczego nie wymagała rewaskularyzacji (u 42,1% chorych w tej grupie stwierdzono wskazania do rewaskularyzacji z powodu nasilenia objawów CHD). Wielu chorych mogło być zatem bezpiecznie i skutecznie leczonych farmakologicznie. Wśród chorych kwalifikowanych wstępnie do CABG najlepszym schematem postępowania okazało się połączenie wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej z terapią zwiększającą insulinowrażliwość.

W obu strategiach kontroli glikemii osiągnięto bliskie docelowym wartości HbA_{1c} ($7,0 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$). Średnia różnica pomiędzy skutecznością obu metod (wyrażona różnicą w odsetku HbA_{1c} , która w BARI 2D wyniosła 0,5% na korzyść leczenia zwiększającego insulinowrażliwość) była mniejsza aniżeli w poprzednich badaniach (VADT – 1,6%, ACCORD – 1,1%, ADVANCE – 0,6%). Chorzy leczeni środkami zwiększającymi insulinowrażliwość, pomimo częstej konieczności dołączenia leków z drugiej grupy, uzyskiwali prawidłowe lub bliskie zakładanym stężenia HbA_{1c} . Ponadto strategia ta korelowała z mniejszą liczbą epizodów ciężkiej hipoglikemii oraz wyższym stężeniem cholesterolu HDL. Wydaje się zatem, że leki zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę powinny być preferowaną metodą kontroli glikemii u chorych na DM i współistniejącą CHD.

Podsumowując wyniki badania BARI 2D – stosowanie wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej nie przełożyło się na redukcję liczby zgonów i dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych z DM i stabilną CHD. Obie strategie kontroli glikemii związane były z podobnym rokowaniem w trakcie 5-letniej obserwacji. Jedynie wśród chorych kwalifikowanych wstępnie do CABG wykonanie rewaskularyzacji pozwoliło zredukować liczbę dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z samym leczeniem zachowawczym. Największą korzyść z rewaskularyzacji w tej grupie odnieśli ci chorzy, których jednocześnie przydzielono do terapii cukrzycy opartej na lekach zwiększających insulinowrażliwość.