

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę: badanie BARI 2D

Britni Hebert, MD, Andrew Sampson, MD

BADANIE

The BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.

STRESZCZENIE

Projekt badania. Badanie BARI 2D było wieloośrodkową randomizowaną kontrolowaną próbą kliniczną.

Grupa badana. W badaniu uczestniczyło łącznie 2368 dorosłych (średni wiek 62 lata) chorych na cukrzycę (przeciętna wartość hemoglobiny A_{1c} 7,2%) z chorobą wieńcową (rozpoznaną na podstawie koronarografii, w której stwierdzono zwężenie dużej tętnicy wieńcowej w odcinku nasierdżiowym o $>50\%$ w połączeniu z dodatnim wynikiem badania obciążeniowego, lub zwężenie o $>70\%$ w połączeniu z dolegliwościami dławicowymi). Z badania wyłączano chorych wymagających natychmiastowej rewaskularyzacji, ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, stężeniem kreatyniny powyżej 2,0 mg/dl, wartością HbA_{1c} powyżej 13%, niewydolnością serca w IV klasie czynnościowej według NYHA, z dysfunkcją wątroby lub poddanych rewaskularyzacji w ciągu poprzedzających 12 miesięcy.

Metody. Badanie BARI 2D zaprojektowano w celu oceny i porównania korzyści z rewaskularyzacji wieńcowej i leczenia zachowawczego, a także leczenia polegającego na zwiększeniu insulino-wrażliwości lub podaży insuliny u chorych na cukrzycę z chorobą wieńcową. Pacjenci włączeni do badania byli przypisywani do pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) lub przeszłokrotnej interwencji wieńcowej (PCI) na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego.

Następnie dokonywano dwóch niezależnych randomizacji według schematu 2×2 grupy. Zarówno w grupie CABG, jak i PCI chorych randomizowano do pierwotnej rewaskularyzacji w połą-

czeniu z leczeniem zachowawczym lub samego leczenia zachowawczego. Niezależnie od wyników randomizacji do rewaskularyzacji lub leczenia zachowawczego w obu grupach dokonywano również randomizacji do leczenia polegającego na zwiększaniu podaży insuliny (poprzez podawanie insuliny i pochodnych sulfonylomocznika) lub insulino-wrażliwości (głównie za pomocą metforminy i tiazolidynionów).

U wszystkich pacjentów docelowa wartość hemoglobiny A_{1c} wynosiła $<7\%$, docelowe stężenie cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) <100 mg/dl, a docelowe ciśnienie tętnicze $<130/80$ mm Hg, ponadto prowadzono poradnictwo dotyczące zaprzestania palenia tytoniu, redukcji masy ciała oraz wykonywania wysiłków fizycznych. Chorych przypisanych do rewaskularyzacji kierowano na PCI lub CABG w ciągu pierwszych 4 tygodni. W grupie PCI wszczepiono średnio 1,5 stentu na jedno chorego (w 34% przypadków stent uwalniający lek, a w pozostałych przypadkach niepowlekany stent metalowy).

Głównym parametrem ocenianym w badaniu była umieralność ogólna. Drugorzędowy punkt końcowy obejmował zgon, zawały mięśnia sercowego i udary mózgu. Zawał mięśnia sercowego zdefiniowano jako dwukrotny wzrost stężenia biomarkerów sercowych w połączeniu z objawami klinicznymi, zmianami elektrokardiograficznymi lub wynikami badań obrazowych wskazującymi na niedokrwienie. Incydenty w okresie okołozabiegowym zdefiniowano jako trzykrotny wzrost aktywności enzymów sercowych po PCI lub dziesięciokrotny wzrost po CABG.

Osoby oceniające występowanie zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu nie знаły przypisania chorych do grup leczenia. Dane zbierano w ciągu 6 lat do 2008 roku, a obserwacja trwała średnio 1,5 roku. Wyniki analizowano w populacji przeznaczonej do leczenia (intention-to-treat).

Obserwowano częste przechodzenie chorych z grupy do grupy (u 42% chorych w grupie leczenia zachowawczego wykonano ostatecznie rewaskularyzację; 40% w grupie zwiększania insulino-wrażliwości i 11% pacjentów w grupie zwiększania podaży insuliny otrzymało leki stosowane w ramach drugiej ocenianej strategii leczenia hipoglikemizującego).

Wyniki. Grupy CABG i PCI różniły się pod kilkoma względami. Najważniejszą różnicą było częstsze występowanie choroby trójnaczyńcowej w grupie CABG niż w grupie PCI (52 vs 20%). Po połączeniu grup CABG i PCI nie stwierdzono różnicy przeżywalności między ramieniem rewaskularyzacji a ramieniem leczenia zachowawczego (87,8 vs 88,3%; $p=0,97$).

Jeżeli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, wśród pacjentów w grupie CABG, których przypisano do rewaskularyzacji, częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych była mniejsza niż wśród przypisanych do leczenia zachowawczego (22,4 vs 30,5%; $p=0,01$). Największa różnica dotyczyła występowania nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego (7,4 vs 14,6%). W grupie PCI ryzyko wystąpienia poważnego incydentu sercowo-naczyniowego nie różniło się między pacjentami przypisanymi do rewaskularyzacji a pacjentami przypisanymi do leczenia zachowawczego (23,0 vs 21,1%; $p=0,15$).

Nie stwierdzono różnic umieralności ani częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych między grupami zwiększania podaży insuliny i insulino-wrażliwości. Wydaje się jednak, że leczenie polegające na zwiększaniu insulino-wrażliwości wiązało się z mniejszą częstością występowania powikłań, takich jak incydenty hipoglikemii i przyrost masy ciała.

Wnioski. Wydaje się, że wśród chorych przypisanych klinicznie do PCI wczesna rewaskularyzacja nie poprawia wyników leczenia w porównaniu z samym lecze-

niem zachowawczym. Natomiast wśród pacjentów przypisanych klinicznie do CABG wczesna rewaskularyzacja zmniejsza częstość występowania nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego, ale nie wpływa na umieralność ogólną. Wyniki leczenia polegające na zwiększaniu podaży insuliny lub insulinowrażliwości były takie same, ale to drugie może wiązać się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

KOMENTARZ

Na podstawie badania BARI 2D można sądzić, że rewaskularyzacja w połączeniu z leczeniem zachowawczym nie poprawia wyników leczenia w porównaniu z optymalnym leczeniem zachowawczym u chorych przypisanych klinicznie do PCI. U pacjentów, których na podstawie oceny klinicznej uznano za kandydatów do CABG, nastąpiło zmniejszenie ryzyka incydentów wieńcowych, głównie nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego. Chorzy byli jednak przypisywani do grup PCI i CABG na podstawie ogólnego wrażenia klinicznego i pozostaje niejasne, jaka charakterystyka definiuje tych chorych, którzy odniosą korzyść z wczesnej rewaskularyzacji polegającej na CABG. Nie jest również jasne, czy za obserwowane różnice wyników leczenia nie mogły odpowiadać różnice charakterystyki klinicznej lub związane z samym zabiegiem rewaskularyzacji.

W badaniu BARI 2D oceniano kilka klinicznie istotnych punktów końcowych, ale pewnych ważnych parametrów zabrakło. Jednym z ważnych klinicznie wyników leczenia, którego nie analizowano, była poprawa objawowa. Dławica piersiowa występowała na początku próby klinicznej u 82% pacjentów objętych randomizacją, ale nie przedstawiono danych na temat wpływu ocenianych interwencji na objawy kliniczne. Nie oceniano również wpływu CABG na czynność poznawczą, a także jakość życia w samoocenie chorych. Do innych ważnych ograniczeń tego badania należą brak danych z długoterminowej obserwacji oraz stosunkowo szerokie prze-

działy ufności. Zarówno jeden, jak i drugi czynnik zmniejszają czułość wykrywania mniejszych, ale ważnych różnic między ocenianymi sposobami leczenia.

W badaniu BARI 2D oceniano również to, czy skuteczniejsze jest zwiększanie podaży insuliny, czy insulinowrażliwości. Tę próbę kliniczną zaprojektowano w celu zbadania teorii, że leczenie zwiększające insulinowrażliwość mogłoby prowadzić do lepszych sercowo-naczyniowych wyników leczenia w porównaniu ze zwiększaniem podaży insuliny, opartej na wynikach kilku badań obserwacyjnych, w których stwierdzono korelację między stężeniem insuliny we krwi a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych.¹ W tym badaniu obie te strategie wydawały się jednak równorzędne mimo uzyskania, zgodnie z przewidywaniami, mniejszego stężenia insuliny w grupie leczenia zwiększającego insulinowrażliwość. Ograniczeniem tego aspektu badania było znaczne przechodzenie chorych z jednej do drugiej grupy leczenia.

Chociaż rola stężenia insuliny w surowicy jest interesująca pod względem naukowym, znaczenie tej kwestii w praktyce klinicznej jest prawdopodobnie ograniczone. Grupowanie leków o różniącym się mechanizmie działania (takich jak insulina i pochodne sulfonilomocznika oraz metformina i tiazolidinediony) nie pozwala na odróżnienie wpływu leczenia na stężenie insuliny od wpływu samego mechanizmu działania leku, różnych innych działań każdego leku, stosowania poszczególnych preparatów lub kolejności ich stosowania.

Wyniki badania BARI 2D są zgodne z głównymi wynikami badania Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), które wskazywały na brak klinicznie istotnych korzyści z uzupełniania optymalnego leczenia zachowawczego o pierwotną PCI u chorych na cukrzycę i stabilną chorobę wieńcową.² Wydaje się, że optymalne leczenie zachowawcze jest równie skuteczne lub nawet skuteczniejsze niż PCI w połączeniu z leczeniem zachowawczym u chorych bez wskazań do CABG, konieczności rewaskularyzacji w trybie nagłym lub

dławicy odpornej na leczenie. Wykonywanie PCI może również narażać pacjentów na niepotrzebne ryzyko, biorąc pod uwagę potrzebę długotrwałego leczenia przeciwplatekowego, a czynnik ten nie został uwzględniony ani nie był oceniany w tej próbie klinicznej.

Biorąc pod uwagę brak wyraźnych korzyści z wczesnych PCI, stosowana w większości ośrodków w Stanach Zjednoczonych praktyka łączenia rozpoznania choroby wieńcowej na podstawie koronarografii z terapeutycznymi zabiegami PCI może zostać uznana za problematyczną. Obecnie dostępne dowody nie przemawiają za celowością rutynowego wczesnegołączenia pierwotnej PCI z optymalnym leczeniem zachowawczym. Kardiologzy powinni zatem rozważyć zaprzestanie praktyki wykonywania rutynowych PCI po diagnostycznej koronarografii u chorych, u których nie podjęto wcześniej próby zastosowania optymalnego leczenia zachowawczego. Jeżeli wykonuje się PCI w trybie innym niż nagły, ważne aby chorzy rozumieli, że celem leczenia jest ograniczenie dolegliwości dławicowych, a nie zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego lub zgonu.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 1, 2010, p. 28.
Managing Stable Coronary Disease in Patients With Diabetes: The BARI 2D Trial.

Piśmiennictwo

1 Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Furberg C: Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: The Cardiovascular Health Study, 1989–2001. PLoS Med 3: e400, 2006. Electronically published (DOI: 10.1371/journal.pmed.0030400)

2 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 356:1503–1516, 2007

Britni Herbert, MD, jest rezydentką drugiego roku, a Andrew Sampson, MD, jest szefem rezydentów w Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine w Chapel Hill.