

Przesiewowe wykrywanie bezobjawowej choroby wieńcowej za pomocą obrazowania perfuzji mięśnia sercowego nie zmniejsza częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę w średnim lub starszym wieku

Michael Pignone, MD, MPH

BADANIE

Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, autorzy badania DIAD. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized, controlled trial. JAMA 2009; 301: 1547–1555.

STRESZCZENIE

Projekt badania. Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna.

Badana grupa. W badaniu uczestniczyło 1123 chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 50-75 lat bez objawowej choroby wieńcowej w wywiadzie. Średni wiek wyniósł 60 lat, 23% badanych określiło swoją rasę jako inną niż biała, a mężczyźni stanowili nieco ponad połowę uczestników badania. Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 114 mg/dl, średnie skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 132 mm Hg, a tytoń paliło 10% uczestników. Nieco mniej niż połowa badanych otrzymywała lek hipolipemizujący, podobny odsetek uczestników przyjmował kwas acetylosalicylowy, natomiast nieco ponad 20% badanych było leczonych insuliną.

Metody. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu byli losowo przypisywani do przesiewowej oceny za pomocą obciążeniowego radioizotopowego obrazowania perfuzji mięśnia sercowego z użyciem adenozyyny lub do grupy kontrolnej, w której nie wykonywano takich przesiewowych badań. Wyniki obciążeniowej scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego były analizowane lokalnie przez miejscowych kardiologów specjalizujących się w medycynie nuklearnej, a wnioski z tej oceny przekazywano uczestnikom badania i ich lekarzom. Wyniki scyntygrafii perfu-

zyjnej mięśnia sercowego były również analizowane oddzielnie przez niezależny zespół ekspertów, który ocenił ilościowo wielkość zaburzeń perfuzji i identyfikował inne nieprawidłowości poza zaburzeniami perfuzji. Dalsze decyzje dotyczące diagnostyki i leczenia były podejmowane przez lekarzy opiekujących się chorymi, natomiast nie były określone w protokole badania. Głównym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z przyczyn sercowych oraz nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego. Analizę przeprowadzono w populacji przeznaczony do leczenia (intention-to-treat).

Wyniki. W czasie średnio 4,8 roku obserwacji częstość występowania łącznie zgonów sercowych i nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego wyniosła 2,7% w grupie badań przesiewowych i 3,0% w grupie kontrolnej (iloraz zagrożeń [HR] 0,88; 95% przedział ufności [PU] 0,44-1,88). W grupie badań przesiewowych częstość występowania zgonów sercowych i nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego była mniejsza wśród chorych bez ubytków perfuzji ($n=400$) lub z małymi ubytkami perfuzji ($n=50$) niż wśród 33 z umiarkowanymi lub dużymi ubytkami perfuzji (2 vs 12,1%, HR 6,3, 95% PU 1,9-20,1). Wykorzystanie skutecznych metod leczenia, takich jak stosowanie statyn i leków hipotensyjnych zwiększyło się w czasie trwania próby klinicznej, ale nie różniło między grupami badań przesiewowych i kontrolną. Również częstość wykonywania cewnikowania serca i rewaskularyzacji, mimo że początkowo większa w grupie badań przesiewowych, w ciągu całej próby klinicznej nie różniła się między grupami.

Wnioski. Przesiewowe obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego nie zmniejszyło częstości występowania incydentów wieńcowych w tej populacji chorych

na cukrzycę, ale stosunkowo małe ryzyko u uczestników badania ogranicza możliwość wyciągnięcia definitywnych wniosków na temat rezultatów stosowania tej strategii diagnostycznej.

KOMENTARZ

Choroba wieńcowa jest ważną przyczyną chorobowości i umieralności wśród dorosłych, a zwłaszcza chorych na cukrzycę. Występowanie incydentów wieńcowych, w tym dławicy piersiowej, zawałów mięśnia sercowego i nagłych zgonów sercowych, można przewidywać za pomocą wieloczynnikowych równań ryzyka, w których uwzględnia się wiek, płeć, ciśnienie tętnicze, stężenia lipidów we krwi, palenie tytoniu oraz występowanie cukrzycy lub stężenie glukozy we krwi. Te przewidywania dotyczące ryzyka można wykorzystywać do podejmowania decyzji dotyczących profilaktycznych metod leczenia.

Najczęściej wykorzystywane równania służące do przewidywania ryzyka w populacji Stanów Zjednoczonych zostały opracowane na podstawie badania chorób serca Framingham Heart Study. Wykazano, że są one zasadniczo dość dokładne, chociaż ich wartość u chorych na cukrzycę jest nieco ograniczana przez wykorzystanie bardzo uproszczonego wskaźnika, jakim jest obecność lub brak cukrzycy, a także z powodu stosunkowo małej liczby chorych na cukrzycę w kohortach, które posłużyły do opracowania tych równań ryzyka.^{1,2}

Ponieważ u osób w średnim lub starszym wieku chorych na cukrzycę ryzyko incydentów wieńcowych jest na ogół duże, niektórzy eksperci są zdania, że wszystkich dorosłych chorych na cukrzycę należy zaliczać do grupy dużego ryzyka i odpowiednio leczyć.³ Wyrażano również pogląd, że w cukrzycy uzasadnione są bardziej agresywne badania przesiewowe,

które umożliwiają lepsze wykrywanie chorych z grupy dużego ryzyka i stosowanie u nich nawet jeszcze bardziej agresywnego leczenia.⁴ Do potencjalnych dodatkowych metod przesiewowej oceny należą: ocena zwągnięć w tętnicach wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej, obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego w czasie wysiłku fizycznego lub obciążenia farmakologicznego, a także ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych. Wykazano, że dodatnie, tj. nieprawidłowe wyniki tych badań, wiążą się z większą częstością występowania incydentów klinicznych, nawet po uwzględnieniu standardowych czynników ryzyka, ale wpływ stosowania tych metod na podejmowanie decyzji terapeutycznych i rzeczywiste rokowanie pod względem występowania incydentów wieńcowych nie został dobrze zbadany, a w najnowszych wytycznych zaapelowano o przeprowadzenie dalszych badań w tej dziedzinie.⁵

W tym kontekście pojawia się badanie DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), które zaprojektowano w celu oceny wyników rutynowego przesiewowego wykonywania scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę w wieku 50-75 lat bez objawowej choroby wieńcowej w wywiadzie. Badanie zostało dobrze zaprojektowane, aby odpowiedzieć na pytanie, czy sama rutynowa przesiewowa ocena scyntygraficzna wpłynie na rokowanie. Z obserwacji wypadło niewielu chorych, a scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego wykonano u dużego odsetka chorych przypisanych do grupy badań przesiewowych. W czasie badania podobną diagnostykę przeprowadzono też u stosunkowo dużej liczby osób z grupy kontrolnej (30%), ale nie należy uważać tego za wadę, ponieważ odzwierciedla to właściwe porównanie dwóch strategii diagnostycznych (rutynowa przesiewowa ocena w porównaniu z diagnostyką prowadzoną w zależności od wskazań klinicznych).

Obserwowana częstość występowania incydentów wieńcowych u uczestników była mniejsza od przewidywanej w protokole badania (0,6% rocznie w porównaniu z założoną 1-2% rocznie). W rezultacie

przedział ufności dla ilorazu zagrożeń głównego punktu końcowego ocenianego w badaniu był bardzo szeroki (0,44-1,88), a więc nie można jednoznacznie stwierdzić, czy oceniana interwencja przyniosła w sumie korzyści, szkodę, czy też nie miała żadnego wpływu.

W podgrupie 12% uczestników badania z umiarkowanym lub dużym ubytkiem perfuzji częstość występowania incydentów była większa (2,4% rocznie) niż wśród uczestników z małym ubytkiem lub bez ubytku perfuzji, u których incydenty wieńcowe występowały rzadko (z częstością 0,4% rocznie). To, czy ta stratyfikacja ryzyka uzyskana dzięki wykonaniu obciążeniowej scyntygrafii perfuzyjnej przynosi wystarczające korzyści, aby uzasadniała ponoszone koszty, zależy od sposobu wykorzystania tych informacji podczas podejmowania decyzji terapeutycznych, a także od tego, czy wynikające z tych decyzji różnice leczenia przynoszą więcej korzyści niż szkód.

Kilka czynników utrudnia wykazanie korzyści z badań przesiewowych. Po pierwsze, próg stosowania wielu skutecznych metod leczenia, takich jak statyny czy leki hipotensyjne, przesuwa się coraz niżej w miarę uzyskiwania nowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii, a koszty leczenia zmniejszają się ze względu na dostępność generycznych wersji podstawowych leków.⁶ W tym sensie dalsza stratyfikacja ryzyka nie zmienia decyzji o leczeniu, ponieważ jest ono uzasadnione nawet u chorych z grupy dość małego ryzyka (0,5% rocznie). Po drugie, nie jest jasne, czy dalsza diagnostyka i terapia obejmująca cewnikowanie serca oraz rewaskularyzację przyniesie jakieś korzyści u chorych z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych. Mimo że na to pytanie nie udzielono ostatecznej odpowiedzi, dostępne dane wskazują, że uzyskanie dużych korzyści jest mało prawdopodobne. Wyniki badania DIAD pokazują wreszcie, że w praktyce klinicznej lekarze i pacjenci nie podejmują zasadniczo odmiennych decyzji dotyczących leczenia, kiedy dysponują wynikiem scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego w porównaniu z sytu-

acją, w której wynik takiego badania przesiewowego nie jest dostępny.

Biorąc pod uwagę te czynniki oraz duży koszt przesiewowej oceny za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego, mało prawdopodobne jest, aby rutynowe wykonywanie tych badań było dobrym sposobem wykorzystywania środków przeznaczanych na prewencję chorób wieńcowych. Podstawowym celem działań służących zapobieganiu chorobie wieńcowej powinno pozostać dążenie do poprawy skuteczności leczenia oraz lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących leczenia o udowodnionej wartości u chorych, u których standardowa ocena wskazuje na umiarkowane lub duże ryzyko.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 3, 2009, p. 113. Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease With Myocardial Perfusion Imaging Does Not Reduce Cardiovascular Events in Middle-Aged and Older Patients With Diabetes.

Piśmiennictwo

- 1 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847, 1998
- 2 Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR: Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1292-1293, 2007
- 3 Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998
- 4 American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 21:1551-1559, 1998
- 5 Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; American Diabetes Association: Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 30:2729-2736, 2007
- 6 Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, Lightwood J, Williams L, Goldman L: Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med* 150:243-254, 2009

Michael Pignone MD, MPH, jest profesorem nadzwyczajnym w Department of Medicine, University of North Carolina w Chapel Hill, a także redaktorem Clinical Diabetes.