BARI 2D – kam nás dovedla a co bude dál

Lenka Pavlíčková, Petr Neužil

Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

Pavlíčková L, Neužil P. **BARI 2D – kam nás dovedla a co bude dál.** *Cor Vasa* 2010;52:168–175.

Cíl: Dosud provedené studie nestanovily, jaká je optimální léčba pro diabetiky 2. typu se stabilní ICHS a mírnými symptomy. Studie BARI 2D navazuje na studii BARI, kde byl u diabetiků (zejména na inzulínu) podstatně horší dlouhodobý účinek revaskularizace oproti ostatním pacientům. Multicentrická klinická studie BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) probíhala v letech 2001–2008. Byla srovnávána skupina s časnou revaskularizací (ER), provedenou buď perkutánní koronární intervencí (PCI), či aortokoronárním bypasselem (CABG), a skupina s konzervativní terapií (MT), spolu s intenzivní farmakoterapií a intervencí životního stylu v obou skupinách. Současné byly srovnávány dvě strategie léčby diabetu: 1) tzv. inzulínovými senzitizerými a 2) inzulínem anebo inzulínovými sekretagogy. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková pětiletá mortalita.

Metodika: 2 368 diabetiků 2. typu se stabilní ICHS a nálezem vhodným k revaskularizaci (metodu určil kardiolog) bylo randomizováno k časně revaskularizaci nebo konzervativní terapii. Současně proběhla i nezávislá randomizace ke strategii léčby diabetu – buď inzulínovými senzitizerými, či inzulínem anebo inzulínovými sekretagogy. Průměrná doba sledování byla 5,3 roku.

Výsledky: Celková pětiletá mortalita byla 11,7 % (n = 137) u časně revaskularizace vs. 12,2 % (n = 145) u konzervativní terapie ($p = 0,97$, statisticky nesignifikanční) a 11,8 % (n = 139) při léčbě inzulínovými senzitizerými vs. 12,1 % (n = 143) při léčbě inzulínem anebo inzulínovými sekretagogy ($p = 0,89$, nevýznamné). Kombinovaný sekundární sledovaný ukazatel (úmrtí + nefatální IM + CMP) též nedosáhl statistické významnosti při porovnání jednotlivých skupin: časná revaskularizace oproti konzervativní terapii: 22,8 % (n = 268) vs. 24,1 % (n = 287), $p = 0,70$ a léčba inzulínovými senzitizerými oproti léčbě inzulínem anebo inzulínovými sekretagogy: 22,3 % (n = 264) vs. 24,6 % (n = 291), $p = 0,13$; rozbor dle podskupin však našel u skupiny určené k CABG jeho nižší výskyt ve větvi s časnou revaskularizací oproti větvi s konzervativní terapií (22,4 % vs. 30,5 %, $p = 0,01$).

Závěr: Ani jedna z léčebných strategií nepřinesla jednoznačný prospěch v podobě snížení mortality či výskytu závažných kardiovaskulárních příhod – nebyl zjištěn významný rozdíl mezi skupinami s iniciální revaskularizací a skupinami s konzervativní terapií, ani mezi léčbou inzulínovými senzitizerými a inzulínem anebo inzulínovými sekretagogy. Jediný statisticky pozitivní výstup – méně kardiovaskulárních příhod u časně revaskularizovaných pacientů určených k CABG – nejspíše souvisí s výraznějším postižením koronárního řečiště těchto nemocných.

Klíčová slova: Ischemická choroba srdeční – Diabetes mellitus – Revaskularizace – Konzervativní léčba

Pavlíčková L, Neužil P. **BARI 2D – where has it taken us to and what the future has in store for us.** *Cor Vasa* 2010;52:168–175.

Background: Optimal therapy for diabetics with stable coronary artery disease and mild symptoms has not yet been established. The BARI 2D study is the successor to the BARI study where diabetics (especially those on insulin) had a worse long-term outcome after revascularization compared with other populations. The multicenter clinical BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) Study took place from 2001–2008. It compared early revascularization (ER – either PCI or CABG) with medical therapy (MT), together with intensive pharmacotherapy and lifestyle intervention in both groups. At the same time, two diabetes drug treatment strategies (“insulin sensitizers” – ISs and “insulin providers” – IPs) were compared. The primary endpoint was 5-year all-cause mortality.

Methods: A total of 2 368 patients with type-2 diabetes with stable coronary artery disease suitable for revascularization (with the choice of actual intervention dependent on the cardiologist) were randomized to either ER or MT. Simultaneously, independent randomization to either IS or IP diabetes treatment was performed. The average follow-up period was 5.3 years.

Results: Overall 5-year mortality was 11.7% (n = 137) in the ER group vs. 12.2% (n = 145) in the MT group ($p = 0.97$, n.s.) and 11.8% (n = 139) in the IS group vs. 12.1% (n = 143) in the IP group, ($p = 0.89$, n.s.). The secondary composite endpoint (death + nonfatal myocardial infarction + stroke) findings were also not statistically significant: ER 22.8% (n = 268) vs. MT 24.1% (n = 287), $p = 0.70$, and IS 22.3% (n = 264) vs. IP 24.6% (n = 291), $p = 0.13$; subgroup analysis showed that the rate of major cardiovascular (CV) events in those scheduled for CABG was significantly lower in the ER group than in the MT group (22.4% vs. 30.5%, $p = 0.01$).

Conclusion: None of the treatment strategies showed a clear benefit in terms of reducing mortality or major cardiovascular events – there was no significant difference between the initial revascularization group versus the medical therapy group, nor between the “insulin sensitization” versus the “insulin provision” groups. The only significant difference – fewer major CV events in the early revascularized patients scheduled for CABG – is probably related to the less severe coronary artery disease in these patients.

Key words: Coronary artery disease – Diabetes mellitus – Revascularization – Conservative therapy

Adresa: MUDr. Lenka Pavlíčková, Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, Česká republika, e-mail: lenka.pavlickova@homolka.cz

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu patří svým „epidemickým“ rozšířením, morbiditou, mortalitou i každoročně vzrůstajícími náklady na léčbu k nejzávažnějším onemocněním současnosti. Počet registrovaných diabetiků u nás i celosvětově každoročně roste.¹ V USA žije v současné době přes 20 milionů diabetiků a téměř 800 000 případů ročně je nově diagnostikováno, přičemž se odhaduje, že celá pětina všech diabetiků v populaci je stále nerozpoznaných.² Odhaduje se, že z těchto pacientů pak 65 % zemře na kardiovaskulární onemocnění.^{3,4} Dle informací ÚZIS se v naší republice v roce 2008 s DM léčilo 774 000 pacientů, tj. téměř o 19 000 (2,4 %) více než v předchozím roce 2007.⁵ Během roku 2008 bylo v ČR nově zjištěno onemocnění asi u 29 000 žen a 27 000 mužů, z toho 210 jedinců bylo ve věku do 19 let. V průběhu roku zemřelo 22 300 osob s diabetem, přičemž mírně převažovali muži.

Je prokázáno, že DM 2. typu zvyšuje riziko vzniku ICHS dvojnásobně až čtyřnásobně^{6–8} a tito nemocní jsou ohroženi vyšším rizikem výskytu nejzávažnějších kardiovaskulárních příhod, jako jsou infarkt myokardu (IM) a náhlá smrt.^{9–11} Ve srovnání s ostatní populací navíc u diabetiků končí více infarktů myokardu fatálně; již po prvním infarktu může během roku zemřít 50 % pacientů s diabetem.^{12–15}

Ačkoli v obecné populaci v minulé dekádě došlo k významnému snížení mortality způsobené ICHS, u diabetiků tomu tak není.^{3,4,16} Důvody rozdílného trendu nejsou jasné. Ve studii BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation),^{17–19} ukončené v roce 1996, bylo dlouhodobé přežití pacientů po provedené revaskularizaci horší u pacientů s diabetem, zejména pak u pacientů po provedené angioplastice a léčených inzulinem (obrázky 1, 2). Tyto výsledky však lze jen obtížně interpretovat, zejména s časovým odstupem. Je třeba vzít v úvahu, že v BARI nebyly při angioplastice používány stenty, které její výsledky jednoznačně zlepšují. Zpětná analýza dat pacientů z BARI dále zjistila, že bypass byl z hlediska snížení mortality zvláště

Obrázek 1 BARI: Horší výsledky revaskularizace u diabetiků
CABG – aortokoronární bypass,
PTCA – perkutánní transluminální koronární angioplastika

Obrázek 2 BARI: Horší výsledky revaskularizovaných diabetiků na inzulinu oproti diabetikům léčeným PAD

PAD – perorální antidiabetika

účinný u 8 % pacientů s diabetem, u nichž spontánně vznikl Q-IM, u ostatních nebyly rozdíly v revaskularizační metodě podstatné. Lze mimo jiné uvažovat o tom, že po angioplastice zůstává ischemická oblast myokardu větší než po bypassu. Opakovaně bylo prokázáno, že změna životního stylu spolu s účinnou moderní farmakoterapií dokáží podstatně snížit jak výskyt nežádoucích kardiovaskulárních příhod, tak potřebu revaskularizačních výkonů.^{20,21} Dále je třeba zodpovědět otázku, zda je z hlediska kardiovaskulárních onemocnění výhodnější určitá konkrétní strategie léčby DM, nebo zda je zásadní především dostatečná kontrola glykémie sama o sobě.^{22,23} Výzkum naznačuje, že zvýšené hodnoty inzulinu jsou prediktorem horšího průběhu a následků, a prognózu těchto pacientů by tedy mohlo zlepšit spíše snížení inzulinové rezistence než poskytování inzulinu.^{24–26} Jiné studie naopak poukazují na možné nežádoucí účinky léčby thiazolidindiony.^{27–29}

Tyto (a mnohé další) otázky byly impulsem ke vzniku mezinárodní klinické studie BARI 2D, jejíž první výsledky byly prezentovány v červnu 2009 na konferenci American Diabetes Association (ADA) v New Orleans a jsou předmětem našeho sdělení.

Struktura studie

Mezinárodní prospektivní klinická studie BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) probíhala v letech 2001–2008 ve 49 centrech šesti zemí světa (USA, Kanada, Mexiko, Brazílie, Česká republika, Rakousko). Jejím cílem bylo najít optimální léčebnou strategii pro pacienty s mírnou až středně pokročilou ICHS a diabetes mellitus 2. typu.

Účastníci byli co do léčby ICHS randomizováni buď k časné revaskularizaci, nebo ke konzervativní terapii, spolu s intenzivní farmakoterapií a úpravou životního stylu v obou skupinách. Ještě před randomizací proběhlo rozhodnutí investigátora o volbě vhodné revaskularizační strategie. Současně byla u léčby diabetu porovnávána

strategie léčby inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy (v originále tato léčba označena zkratkou IP – „insulin providers“) a inzulinovými senzitizerými (IS) (tj. zejména metforminem či rosiglitazonem) s cílovým glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) $< 7 \%$ (dle DCCT) v obou skupinách.

Primární testovanou hypotézou byla otázka, zda neodkladná revaskularizace (ať chirurgická, nebo katetrizační) redukuje v porovnání s konzervativní léčbou dlouhodobou úmrtnost a výskyt závažných kardiovaskulárních příhod. Sekundární hypotéza byla založena na předpokladu, že „inzulin senzitizerující“ (IS) strategie má na tytéž ukazatele příznivější vliv než „inzulin poskytující“ (IP) strategie za předpokladu udržení srovnatelného glykovaného hemoglobinu v obou skupinách.

Soubor nemocných

V letech 2001–2005 bylo do studie zařazeno celkem 2 368 pacientů (tj. 51 % screenovaných). Do skupiny nemocných revaskularizovaných pomocí aortokoronárního bypassu bylo zařazeno celkem 763 pacientů a do skupiny nemocných intervenovaných perkutánní koronární angioplastikou celkem 1 605 pacientů.

Mezi vstupní kritéria (viz tabulku 1) patřily především diagnostikovaný DM 2. typu a ICHS s angiograficky prokázaným poškozením větvících tepen (podmínkou byla minimálně jedna revaskularizovatelná stenóza hlavní epikardiální tepny se zúžením větším než 50 % s objektivně dokumentovanou ischemií či stenózou nad 70 % s typickou symptomatologií anginy pectoris [AP]). Diagnóza DM byla založena na kritériích ADA, zařazení mohli být i pacienti léčení jen dietou či s nově zjištěným DM při vstupu do studie.

Mezi vylučovací kritéria patřily zejména kardiologem vyžadovaná neodkladná revaskularizace, stenóza kmene levé koronární tepny $> 50 \%$, CABG či PCI v předchozích

12 měsících, plánovaná intervence na štěpech CABG, srdeční selhání třídy III–IV dle NYHA, chronické renální selhání s kreatininem $> 177 \mu\text{mol/l}$, velmi špatně kontrolovaný DM ($HbA_{1c} > 13 \%$ dle DCCT) a další.

Metody

Nemocní byli randomizováni po provedení vstupního vyšetření (zahrnujícího anamnézu, klinické vyšetření, biochemické vyšetření, selektivní koronarografii [SKG] a dle potřeby i zátěžový test). Preferovanou strategií revaskularizace určil kardiolog. V následném kroku proběhla „dvojitá“ randomizace – tj. pacient byl náhodně přidělen do skupiny časně revaskularizace anebo konzervativní léčby, optimální farmakoterapie i změna životního stylu byly zásadní součástí léčby v obou skupinách. Současně byl pacient randomizován buď k „inzulin senzitizerující“ (IS), nebo k „inzulin poskytující“ (IP) strategii léčby DM. Takto provedenou randomizací vzniklo celkem osm sledovaných skupin (viz obrázek 3): CABG – ER + IP (190 nemocných), CABG – ER + IS (188 nemocných), CABG – MT + IP (194 nemocných), CABG – MT + IS (191 nemocných), PCI – ER + IP (402 nemocných), PCI – ER + IS (396 nemocných), PCI – MT + IP (399 nemocných), PCI – MT + IS (408 nemocných).

Nejdéle do jednoho týdne od randomizace proběhla první kontrola diabetologem zapojeným do studie, s nastavením optimální antidiabetické terapie dle dané skupiny. Pacienti randomizovaní k časně revaskularizaci měli v souladu s protokolem podstoupit výkon do jednoho měsíce od zařazení, pokud se nevyskytly překážky. Pacienti randomizovaní ke konzervativnímu postupu byli indikováni k revaskularizaci během sledování pouze v případě progresu AP nebo při známkách akutního koronárního syndromu anebo závažné ischemie. Pacienti ve skupině IP směli dostat inzulinové senzitizery, pokud se nepodařilo udržet jejich $HbA_{1c} < 8,0 \%$, a vice versa. Všichni pacienti byli léčení dle stávajících doporučených postupů ADA a American Heart Association (AHA) s cílovým LDL $< 2,6 \text{ mmol/l}$ a TK $< 130/80 \text{ mm Hg}$.

Nemocní byli sledováni diabetologem a kardiologem v centru studie – v prvních šesti měsících měsíčně, dále pak každé tři měsíce (nebo častěji dle potřeby). Součástí návštěv byly kromě klinického a laboratorního vyšetření včetně EKG dle protokolu studie i pravidelné intervence diety a životního stylu. V prvním roce studie absolvovali pacienti zátěžovou SPECT myokardu. Podrobným způsobem byly zaznamenávány závažné události jako úmrtí, IM, cévní mozková příhoda (CMP), vynucená revaskularizace, těžká hypoglykemie, progresse srdečního selhání a další.

Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, hlavním sekundárním ukazatelem pak složený parametr úmrtí + nefatální IM + CMP, tedy výskyt závažných kardiovaskulárních příhod. Definice sledovaného IM zahrnovala i němě proběhlý či periprocedurální infarkt myokardu. Jako IM byla klasifikována akutní koronární příhoda se zdvojnásobením MB frakce kreatinkinázy (CK-MB) anebo tro-

Tabulka 1 Vstupní podmínky pro zařazení pacientů do studie BARI 2D

Podmínky randomizace

- DM 2. typu
- Věk ≥ 25 let
- ICHS – na SKG min. 1 stenóza ($> 50 \%$ s průkazem zátěžové ischemie nebo $> 70 \%$ + typická AP, prodělaná dokumentovaná koronární příhoda) vhodná k revaskularizaci
- Schopnost dobré compliance s protokolem studie

Vylučovací kritéria

- Jednoznačná potřeba revaskularizace (určuje kardiolog)
- Předchozí CABG či PCI v průběhu posledních 12 měsíců
- Plánovaná intervence na bypassu
- Chronické srdeční selhání NYHA III či IV
- Kreatinin $> 182 \mu\text{mol/l}$
- $HbA_{1c} > 11,7 \%$
- Potřeba provedení velkého cévního zákroku (jako např. endarterektomie či výkonu na chlopni) zároveň s revaskularizací
- Stenóza kmene ACS $> 50 \%$
- Nekardiální onemocnění limitující prognózu přežití pacienta (více než DM a ICHS)

ACS – arteria coronaria sinistra

Obrázek 3 Randomizační schéma BARI 2D

IP – inzulin anebo inzulinová sekretagoga (z anglického insulin providers),
IS – inzulinové senzitizery

poninu I (TnI) spojená s průkazem ischemie na základě symptomů, EKG změn či jiné relevantní zobrazovací metody (echokardiografie, SKG atd.). V případě periprocedurální události byla hranice zvýšení CK-MB trojnásobně po PCI a desetinásobně po aortokoronárním bypassu. Němý IM byl definován jako nově vzniklé kmity Q v minimálně dvou svodech dle Minnesotského kódu, proběhlý IM musel být potvrzen EKG kmenovou laboratoří.

Další sledované ukazatele zahrnují anginu pectoris, diabetické komplikace (jako jsou retinopatie, neuropatie, nefropatie, makroangiopatie periferních tepen), kompenzaci hypertenze, laboratorní ukazatele (hodnoty HbA_{1c}, cholesterolu, koagulační parametry), EKG, kvalitu života, zaměstnání a v neposlední řadě i tzv. cost-effectiveness. Průběžně byla monitorována i bezpečnost léčby a sledovány možné nežádoucí účinky, každým úmrtím či klinicky závažnou příhodou se podrobněji zabývala nezávislá komise.

Statistická metoda studie byla založena na principu „intention-to-treat“, neboli dle iniciálního rozřazení do skupin i v případě, že pacienti daný typ léčby neabsolvovali. Každá testovaná hypotéza byla potvrzena/vyvrácena na hladině $p = 0,05$ s oboustranným intervalem spolehlivosti (confidence interval – CI). Kontinuální hodnoty byly srovnávány Studentovým t-testem či Wilcoxonovou neparametrickou statistikou a statistikou kategorické proměnné χ^2 . Průřezová data ze sledování byla hodnocena na konci třetího roku (protože sledování trvalo tři až šest let u jednotlivých pacientů). Přežití a incidence závažných kardiovaskulárních příhod byly porovnávány pomocí Kaplanových-Meierových křivek přežití a Mantel-Haenszelova log-rank testu s oboustrannou $\alpha = 0,05$. Byly též komplexně testovány statistické interakce mezi jednotlivými skupinami. Statistický rozbor byl prováděn specialisty z Epidemiology Data Center, General School of Public Health na University of Pittsburgh (PA, USA).

Výsledky

Průměrný věk účastníků při vstupu do studie byl 64 let, průměrná doba od zjištění DM byla 10,4 roku, 70 % zařazených byli muži. Osmdesát dva procent pacientů mělo projevy symptomatické ischemie, průměrná ejekční frakce levé komory srdeční byla 57 % (anamnézu chronického srdečního selhání mělo cca 7 % pacientů), 31 % pacientů mělo nemoc tří tepen, cca třetina pacientů měla anamnézu IM, asi jedna desetina anamnézu CMP a cca jedna pětina měla anamnézu předchozí revaskularizace. Základní charakteristiky souboru byly ve všech skupinách srovnatelné (viz *tabulky 2, 3*).

Průměrná doba sledování byla 5,3 roku, sledování bylo dokončeno v souladu s protokolem u 2 194 pacientů (92,7 %).

Revaskularizace proběhla do šesti měsíců od randomizace u 95,4 % pacientů revaskularizační větve oproti 13 %

Tabulka 2 Základní charakteristiky populace studie BARI 2D – srovnání pacientů randomizovaných k časné revaskularizaci a konzervativní terapii

Parametr	Revaskularizace (CABG nebo PCI) (n = 1 176)	Konzervativní terapie (n = 1 192)
Věk (roky $\pm$ SD)	62,3 $\pm$ 8,8	62,4 $\pm$ 9,0
Muži (%)	70,4	70,3
HbA _{1c} (prům. % $\pm$ SD)	7,6 $\pm$ 1,6	7,7 $\pm$ 1,6
Trvání DM (průměr. roky $\pm$ SD)	10,2 $\pm$ 8,5	10,7 $\pm$ 8,8
Anamnéza IM (%)	31,7	32,4
Anamnéza CHSS (%)	7,1	6,2
Mozkové příhody (%)	9,5	10,0
Postižení periferních tepen (%)	23,7	23,7
Předchozí revaskularizace (%)	22,9	24,2

CHSS – chronické srdeční selhání, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, SD – směrodatná odchylka

Tabulka 3 Základní charakteristiky populace studie BARI 2D – srovnání pacientů randomizovaných k léčbě inzulinovými senzitizerými (IS) a inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy (IP)

Parametr	IS (n = 1 183)	IP (n = 1 185)
Věk (roky ± SD)	62,3 ± 9,2	62,5 ± 8,7
Muži (%)	70,1	70,6
HbA _{1c} (prům. % ± SD)	7,6 ± 1,6	7,7 ± 1,6
Trvání DM (průměr. roky ± SD)	10,1 ± 8,4	10,8 ± 8,9
Anamnéza IM (%)	32,6	31,5
Anamnéza CHSS (%)	6,7	6,6
Mozkové příhody (%)	9,9	9,6
Postižení periferních tepen (%)	23,9	23,5
Předchozí revaskularizace (%)	23,1	24,1

pacientů předurčených do větve konzervativní. Po pěti letech mělo za sebou revaskularizaci dokonce 42,1 % z konzervativní větve (43,3 % z PCI větve a 39,7 % z CABG větve). Téměř 90 % pacientů ze skupiny IS i IP užívalo ve třetím roce medikaci z jim přidělené skupiny, ačkoli 43,4 % pacientů z IS a 11,8 % z IP dostávalo i léky z opačné skupiny za účelem dosažení cílové hodnoty glykemie.

Mezi 765 pacienty, kteří podstoupili PCI, bylo v průměru ošetřeno 1,5 ± 0,8 lézí při jednom výkonu; ve 20,7 % šlo o „multivessel PCI“, 34,7 % pacientů dostalo lékový stent (drug eluting stent – DES) a 56,0 % dostalo metalický stent (bare metal stent – BMS), zbývajících 9,3 % bylo bez implantace stentu. Poté, co byly DES od dubna 2003 ve studii k dispozici bez nákladů, byly dokonce použity u 61 % všech perkutánních koronárních intervencí.

Pacienti vybraní jako kandidáti CABG měli rozsáhlejší postižení koronárního řečiště s významně vyšším podílem nemoci tří tepen, častější postižení proximální ramus interventricularis anterior (RIA) a chronické uzávěry koronárních tepen, jakož i více předchozích infarktů myokardu v anamnéze oproti kandidátům PCI.

Mezi 347 pacienty, kteří podstoupili CABG, bylo 36,0 % výkonů provedeno bez pomoci mimotělního oběhu (off-pump), u 94,2 % byla použita vnitřní mamární arterie (IMA) a bylo našito v průměru 3,0 ± 1 distálních anastomóz. Třicetidenní mortalita pro skupinu PCI byla 0,5 % a pro CABG skupinu 1,4 %. Třicetidenní výskyt sekundárního cílového ukazatele byl 3,5 % u pacientů po PCI a 4,6 % u pacientů po aortokoronárním bypassu.

Primární cíl studie – celková pětiletá mortalita – byla ve skupině s časnou revaskularizací 11,7 % (n = 137) vs. 12,2 % (n = 145) ve skupině s konzervativní léčbou, rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,97$), neboli pětileté přežití ve skupině s časnou revaskularizací vs. konzervativní terapií dosahovalo 88,3 % vs. 87,8 % (rozdíl 0,5 %, 95% CI -2,0 až +3,1, $p = 0,97$), ve skupině IS 88,2 % oproti IP 87,9 % (rozdíl 0,3 % 95% CI -2,2 až +2,9, $p = 0,89$) (obrázek 4). Podobný výsledek přineslo srovnání primárního

Obrázek 4 Primární cílový ukazatel BARI 2D – srovnání časné revaskularizace s konzervativní terapií: celkové pětileté přežití bylo ve skupině s časnou revaskularizací 88,3 % vs. 87,8 % ve skupině s konzervativní terapií, rozdíl nedosáhl statistické významnosti

ukazatele u skupin rozdělených dle léčby diabetu: ve skupině léčené inzulinovými senzitizerými byla pětiletá mortalita 11,8 % (n = 139) vs. 12,1 % (n = 143) ve skupině léčené inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy, opět statisticky nesignifikantní rozdíl ($p = 0,89$) (obrázek 5).

Kombinovaný sekundární ukazatel též nedosáhl statistické významnosti při porovnání jednotlivých strategií časné revaskularizace oproti konzervativní terapii: 22,8 % (n = 268) u časné revaskularizace vs. 24,1 % (n = 287) u konzervativní terapie ($p = 0,70$) (obrázek 6). Rozložení sekundárního ukazatele na jednotlivé podsložky má následující komponenty: nefatální IM 10 % (n = 118) při časné revaskularizaci vs. 11,6 % (n = 138) při konzervativní tera-

Obrázek 5 Primární cílový ukazatel BARI 2D – srovnání inzulinových senzitizerů (IS) a inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy (IP): celkové pětileté přežití bylo ve skupině s léčbou IS 88,2 % vs. 87,9 % ve skupině s léčbou IP, rozdíl nedosáhl statistické významnosti

Obrázek 6 Sekundární cílový ukazatel BARI 2D – srovnání časné revaskularizace s konzervativní terapií: výskyt IM, CMP i kombinovaného sekundárního cílového ukazatele (smrt/IM/CMP) byl podobný v obou skupinách, rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,70$)

pii, CMP 2,6 % ($n = 30$) při časné revaskularizaci vs. 2,8 % ($n = 33$) při konzervativní terapii, úmrtí podrobně viz primární ukazatel. Sledování sekundárního ukazatele při porovnání strategií IS oproti IP přineslo tyto výsledky: kombinace smrt + IM + CMP 22,3 % ($n = 264$) u IS vs. 24,6 % ($n = 291$) u IP ($p = 0,13$), samotný nefatální IM 10,0 % ($n = 118$) u IS vs. 11,7 % ($n = 138$) u IP, CMP 2,3 % ($n = 27$) u IS vs. 3,0 % ($n = 36$) u IP, úmrtí podrobně viz výše (obrázek 7). Tedy srovnání pětiletého přežití bez sledovaných kardiovaskulárních příhod: časná revaskularizace vs. konzervativní terapie: nesignifikantní (77,2 % vs. 75,9 %, rozdíl 1,3 %, CI -2,2 až +4,9), léčba inzulinovými senzitizerými vs. inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy

Obrázek 7 Sekundární cílový ukazatel BARI 2D – srovnání léčby inzulinovými senzitizerými a inzulinem či perorálními antidiabetiky: výskyt IM, CMP i kombinovaného sekundárního cílového ukazatele (smrt/IM/CMP) byl podobný v obou skupinách, rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,13$)

nesignifikantní (77,7 % vs. 75,4 %, rozdíl 2,4 %, 95% CI -1,2 až +6,0, $p = 0,13$).

Při detailním rozboru jednotlivých typů příhod dle podskupin byl však nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu sekundárního ukazatele v podskupině léčené CABG a časnou revaskularizací oproti podskupině léčené CABG a konzervativní terapií (22,4 % vs. 30,5 %, $p = 0,01$). Hlavní část tohoto rozdílu byla dána výskytem nefatálního IM (18,7 % pacientů z podskupiny léčené CABG a časnou revaskularizací a 32 % pacientů z podskupiny léčené CABG a konzervativní terapií, $p = 0,002$). Tento trend nebyl pozorován u kandidátů perkutánní koronární intervence. S přihlédnutím k přidělené strategii léčby diabetu byl tento přínos nejvíce patrný v podskupině léčené CABG, časnou revaskularizací a inzulinovými senzitizerými.

Předběžné rozborů účinků různých strategií léčby diabetu naznačují, že pacienti ze skupiny IS měli oproti skupině IP menší váhový přírůstek, prodělali méně epizod závažné hypoglykemie, a dosáhli nižších hodnot HbA_{1c} (7,0 % IS vs. 7,5 % IP). Po třech letech sledování byly ve skupině IP nejužívanějšími léky inzulin (60,7 %) a deriváty sulfonylurey (52 %) a ve skupině IS metformin (74,6 %) a thiazolidindiony (62,1 %), 5,6 % pacientů bylo po třech letech sledování pouze na dietě. Během celého sledování byla hodnota glykovaného hemoglobinu významně nižší ve skupině IS oproti IP ($p < 0,001$). Ve třech letech dosáhlo cílové koncentrace LDL cholesterolu 82,6 % pacientů a cílového TK 71,7 % pacientů. Ve skupině IS byl významně nižší body mass index (BMI) a vyšší hodnota HDL cholesterolu než ve skupině IP.

Výskyt nežádoucích účinků léčby byl všeobecně nízký a nelišil se významně mezi jednotlivými skupinami, nicméně výskyt závažné hypoglykemie (definováno jako glykemie $< 2,8$ mmol/l anebo zmatenost, poruchy chování, křeče či kóma, ustupující po adekvátním zaléčení hypoglykemie) byl dle očekávání vyšší ve skupině léčené inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy (9,2 %) oproti skupině léčené inzulinovými senzitizerými (5,9 %, $p = 0,003$). U pacientů bez předchozí anamnézy srdečního selhání se výskyt nově vzniklého srdečního selhání významněji nelišil mezi skupinou léčenou inzulinovými senzitizerými (19,4 %) a inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy (16,6 %, $p = 0,09$), i když otoky dolních končetin byly častěji patrné u skupiny léčené inzulinovými senzitizerými ($p = 0,09$).

Další data jsou průběžně zpracovávána a další analýzy výsledků budou následovat.

Diskuse

Získané výsledky napovídají, že optimální farmakoterapie u diabetiků s méně pokročilou stabilní ICHS a mírnějšími symptomy je v redukci rizika úmrtí, CMP (a nefatálního IM) stejně účinná jako časná revaskularizace. Tyto výsledky tedy opět neprokázaly jednoznačnou výhodu časné revaskularizace oproti konzervativnímu postupu u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční. Jediný pozitivní výstup – méně kardiovaskulárních příhod u časné revaskula-

rizovaných pacientů předurčených k CABG (rozdíl zejména ve výskytu nefatálního IM) – jistě vyžaduje další pozornost, ale jeho význam ještě není jednoznačný. Rozbor potvrzuje, že do větve kandidátů CABG byli zařazováni pacienti s pokročilejším a komplexnějším nálezem na věnčitých tepnách než do větve kandidátů perkutánní koronární intervence. U těchto pacientů se tedy dal očekávat vyšší pětiletý výskyt závažných kardiovaskulárních příhod v případě konzervativního postupu. Recentně uveřejněné studie také neprokazují jasný užitek DES nad BMS, co se týče redukce mortality,^{30,31} pozdější rozšíření užití DES při PCI tedy pravděpodobně výsledky zásadně neovlivnilo.

Při interpretaci výsledků je pochopitelně nutné brát v úvahu četná omezení.

V první řadě širšímu zobecnění závěrů studie brání fakt, že šlo o selektovanou populaci, která představuje pouze malý podíl pacientů s DM 2. typu a ischemickou chorobou srdeční. Pacienti s vysokým rizikem IM (kteří zpravidla nejvíc profitují z revaskularizace) byli ze studie vyloučeni již na základě vstupních kritérií. I celková mortalita souboru cca 12 % je „pozitivní“ (při porovnání s vyšší či obdobnou mortalitou ve studiích s podobnou populací a snahou o velmi těsnou kontrolu diabetu).^{32–34} Dále je třeba si uvědomit, že vlastní uspořádání studie odráží rozhodování lékařů o revaskularizační strategii v běžné klinické praxi, a tedy *není* přímou konfrontací PCI a CABG jako takových (stejně tak jako studie není určena k porovnání jednotlivých antidiabetik navzájem nebo s placebem).

I přes viditelné úspěchy konzervativního postupu jistě nelze přehlížet, že u 42,1 % pacientů ve skupině „samotné“ farmakoterapie byla revaskularizace v průběhu pětiletého sledování nakonec provedena. Z pozorování v našem centru však lze soudit, že ne všechny tyto zákroky byly vynuceny klinickým stavem – v mnohých případech šlo o osobní přání pacientů (nezřídka ovlivněné tím, že časnou revaskularizaci doporučil ošetřující lékař). Nicméně z opačného úhlu pohledu – fakt, že většina pacientů z konzervativní větve revaskularizaci během doby sledování nepotřebovala, ukazuje na velmi dobrý vliv a bezpečnost konzervativní léčby.

Studie neprokázala v primárním ani sekundárním sledovaném ukazateli významný rozdíl ani mezi léčbou IS a IP (a samozřejmě ani mezi jednotlivými látkami). Nicméně naměřené inzulinemie byly po celou dobu sledování nižší ve skupině léčené inzulinovými senzitizerými (6,3 µU/ml vs. 10,0 µU/ml), což je v souladu s mechanismem působení daných léčiv. Navzdory faktu, že bylo v obou skupinách možné pacientům v případě nedostatečné kompenzace diabetu do léčby přidat i lék z „opačné“ skupiny antidiabetik, byla kontrola glykemie pacientů ve skupině léčené inzulinovými senzitizerými po celou dobu sledování blíže cílovým hodnotám. Tato data tedy naznačují, že strategie IS mohla být v některých ohledech pro sledovanou populaci výhodnější.

V neposlední řadě hraje významnou roli fakt, že ne vždy se v klinické praxi daří navzdory usilovné snaze odborníků do důsledků uplatňovat všechny doporučené strategie konzervativní léčby, a to z mnoha důvodů: od časté non-compliance pacientů při polyfarmakoterapii až

po dlouhodobou změnu životního stylu (dieta, pravidelná pohybová aktivita, zanechání kouření). Pacienti ve studii byli pravidelně sledováni lékařem v krátkých časových intervalech a téměř při každé návštěvě byla k dispozici konzultace s dietní sestrou i intervence životního stylu. Ačkoli pouze 28,3 % pacientů dosáhlo po třech letech sledování úspěšné kontroly všech rizikových faktorů pod cílové hodnoty, i tak byla v této studii daleko účinnější než v běžné populaci (což je v souladu s dalšími výsledky podobných studií).^{35–37} Pro velmi pečlivou monitoraci pacientů a časté úpravy léčby dle aktuálního klinického stavu svědčí i fakt, že nebyly ve zvýšené míře zachyceny žádné významné nežádoucí účinky léčby (jako např. případy závažného srdečního selhání u rosiglitazonu či závažné myopatie u agresivní hypolipidemické terapie).

V každém případě bude zásadní další výzkum s důrazem na optimalizaci farmakoterapie a sekundární prevence u těchto pacientů. Mnohé odpovědi může přinést i následná monitorovací fáze (*BARI 2D POST*), která pokračuje pět let od ukončení vlastní studie *BARI 2D*.

Závěr

Ve studii *BARI 2D* nepřinesla ani jedna z metod revaskularizace ve srovnání s konzervativním postupem u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční jednoznačný přínos v podobě snížení mortality. Ani ve výskytu sekundárního cílového ukazatele nebyl zjištěn významný rozdíl mezi skupinou s konzervativní terapií a skupinou s iniciální revaskularizací. Analogické výsledky přineslo i porovnání mezi léčbou inzulinovými senzitizerými a inzulinem anebo inzulinovými sekretagogy. Jediný statisticky pozitivní výstup – méně kardiovaskulárních příhod u časně revaskularizovaných pacientů předurčených k CABG – lze s určitou rezervou interpretovat tak, že pacienti s výraznějším postižením koronárního řečiště mohou profitovat z časného výkonu ve smyslu redukce rizika nefatálního IM (a vice versa pro pacienty s mírnějším postižením je vhodné zvolit nejprve konzervativní postup). Výsledky jsou v souladu se závěry studie *COURAGE*,³⁸ která podpořila roli iniciálního konzervativního postupu u těchto pacientů a znovu vyzdvihuje význam důsledné sekundární prevence.

Literatura

Hlavní zdroj:

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 Engl J Med* 2009;360:2503–2515.

Ostatní zdroje:

1. Diabetes Atlas third edition, International Diabetes Federation 2005: Preventing Chronic Diseases: a vital investment, WHO, 2005.
2. Diabetes at a Glance 2009 – <http://www.cdc.gov>, American Diabetes Association – <http://www.ada.com>.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24: 683–689.

4. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005;26:1169–1179.
5. Ročenka ÚZIS 2008, <http://www.uzis.cz>.
6. O'Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin Proc* 2009;84:741–757.
7. Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, et al. Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options. *J Diabetes Complications* 2009;23:273–282.
8. Špinar J, Vitovec J. Metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění. *Vnitř Lék* 2009; 55:653–658.
9. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Aubert RE, Ballard DJ, Barrett-Connor E, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995:233–257.
10. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:171–179.
11. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2009;120:1014–1019.
12. Bonora E, Targher G, Formentini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complication study. *Diabet Med* 2002;21:52.
13. Cífková R, Býma S, Česka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005;51:2021–2025.
14. Depres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334: 952–957.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348: 383–393.
16. Mannucci E, Monami M, Massotti G, Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combinations of sulfonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:44–47.
17. BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1996;96:1761–1769.
18. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:275–277.
19. Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633–640.
20. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 580–591.
21. Albu J, Gottlieb SH, August P, et al. Modifications of coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2006;97(Suppl 12A):416–526.
22. UK Prospective Diabetes Study. Papers presenting major results of the study. UKPDS 33 + 34: *Lancet* 1998;352:837–865.
23. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351–357.
24. Annaswamy R, Seely E, Bekins S, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003;26:172–178.
25. Hafner SM, Mykkanen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975–980.
26. Kronmal RA, Barzilay JL, Tracy RP, et al. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2852–2858.
27. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1772–1780.
28. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356: 2457–2471.
29. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189–1195.
30. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911–918.
31. Roger S, Blumenthal RS, Cohn G, Schulman SP. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:668–673.
32. Duckworth W, Abraira C, Morty T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129–139.
33. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood sugar control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
34. Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes Study group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
35. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293–1304.
36. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
37. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461–468.
38. Boden WE, et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516.

Došlo do redakce 5. 1. 2010
Přijato 2. 2. 2010