

## Wyniki badania ACCORD – czy rzeczywiście duże rozczarowanie?

Prof. dr hab. med. Józef Drzewoski

W stałym odcinku poświęconym omówieniu wyników szczególnie interesujących badań klinicznych zdecydowałem się powrócić do zakończonych niedawno dwóch kolejnych części badania ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).<sup>1,2</sup> Dostarczyły one bowiem nowych niezwykle ważnych informacji, które będą zapewne podtrzymywały pełną kontrolę dyskusji rozpoczętą natychmiast po opublikowaniu pierwszych danych w roku 2008.<sup>3</sup>

Czytelnicy *Diabetologii po Dyplomie* pamiętają zapewne, że celem tej randomizowanej wieloośrodkowej podwójnie zaślepionej próby klinicznej, obejmującej chorych na niewyrównaną metabolicznie (wartość HbA<sub>1c</sub> ≥7,5%) cukrzycę typu 2 (T2DM) oraz z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, była próba odpowiedzi na pytanie, jak intensywna powinna być strategia leczenia hiperglikemii i współistniejących z nią patologii: nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii.

W ramieniu glikemicznym (ACCORD GLYCEMIA) obejmującym 10 251 chorych na T2DM testowano hipotezę, czy dążenie do szybkiej normalizacji wartości HbA<sub>1c</sub> (cel terapeutyczny – HbA<sub>1c</sub> <6%,  $n=5128$ ) zmniejszy częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (śmiertelne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zawały serca i udary mózgu niezakończone zgonem) w porównaniu z leczeniem standardowym (cel terapeutyczny – HbA<sub>1c</sub> 7,0-7,9%,  $n=5123$ ).

W ramieniu nadciśnieniowym (ACCORD BLOOD PRESSURE), którym objęto 4733 pacjentów, analizowano, czy intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego (cel terapeutyczny – ciśnienie skurczowe <120 mm Hg,  $n=2363$ ) zmniejszy częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z leczeniem standardowym (cel terapeutyczny –

ciśnienie skurczowe <140 mm Hg,  $n=2371$ ).

Do ramienia lipidowego (ACCORD LIPID) zakwalifikowano 5518 chorych na T2DM, u których oceniano, czy dołączenie fenofibratu ( $n=2765$ ) lub placebo ( $n=2753$ ) do simwastatyny przyniesie dodatkowe korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu niezakończonych zgonem.

Wyniki uzyskane w badaniu ACCORD GLYCEMIA<sup>3</sup> wykazały, że całkowita liczba zgonów w grupie chorych poddanych intensywnej terapii hipoglikemizującej była o 22% większa niż w grupie leczonej standardowo (HR 1,22, 95% PU 1,01-1,46,  $p=0,04$ ). Obserwacja ta była bezpośrednim powodem przedwczesnego przerwania tej próby klinicznej. Zakończono ją około 1,5 roku wcześniej niż zaplanowano, mimo że w grupie leczonej intensywnie częstość występowania zawału niezakończony zgonem, udaru mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była o 10% mniejsza niż w grupie odniesienia.

Kolejne wyniki dotyczące ramienia hipotensyjnego i hipolipemizującego ogłoszono w marcu 2009 roku.<sup>1,2</sup> Podczas obserwacji trwającej średnio 4,7 roku stwierdzono, że chorzy na T2DM nie odnoszą zakładanych korzyści z obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości <120 mm Hg w stosunku do chorych, u których celem było uzyskanie wartości <140 mm Hg. Po roku leczenia średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w grupie poddanej intensywnej terapii hipotensyjnej wynosiło 119,3 mm Hg i 133,5 mm Hg w grupie leczonej standardowo. Istotna różnica statystyczna między wartościami tego parametru w obu porównywanych grupach nie przekładała się jednak na różnice w częstości występowania głównego punktu końcowego (1,87% vs 2,09%, HR 0,88, 95% PU 0,73-1,06,  $p=0,20$ ). Odsetek zgonów z jakiegokolwiek

przyczyny wynosił w ciągu roku w porównywanych grupach odpowiednio 1,28% i 1,19% (HR 1,07, 95% PU 0,85-1,35,  $p=0,55$ ). Analiza wpływu określonej strategii leczenia hipotensyjnego na wystąpienie drugorzędowego punktu końcowego określiła roczną częstość udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem na 0,32% w grupie leczonej intensywnie i 0,53% w grupie leczonej standardowo (HR 0,59, 95% PU 0,39-0,89,  $p=0,01$ ). W grupie leczonej intensywnie średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych po roku obserwacji wynosiła 3,4 i 2,1 (95% PU 2,1-2,2) w grupie leczonej standardowo, przy czym poważne działania niepożądane zanotowano u 77 (3,3%) z 2362 pacjentów leczonych intensywnie i u 30 (1,3%) z 2371 leczonych standardowo ( $p < 0,001$ ).

Wyniki ramienia lipidowego uzyskane w okresie obserwacji trwającej średnio 4,7 roku nie potwierdziły hipotezy, że dodanie fibratu u chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem kardiologicznym leczonych statynami wzmocni pożądane skutki leczenia dyslipidemii cukrzycowej w zakresie głównego punktu końcowego. W grupie, w której do stosowanej dotychczas simwastatyny (w dawce 20-40 mg/24 h) dołączono fenofibrat (54-160 mg/24 h), częstość występowania głównego punktu końcowego wynosiła w okresie rocznym 2,2% (HR w grupie fenofibratu 0,92; 95%, PU 0,79-1,08,  $p=0,32$ ) oraz 2,4% w grupie leczonej połączeniem simwastatyny z placebo. Odsetek zgonów w ciągu roku wynosił odpowiednio 1,5 i 1,6% (HR 0,91, 95% PU 0,75-1,10,  $p=0,33$ ). Korzyści z leczenia połączeniem simwastatyny z fenofibratem odnosili jedynie chorzy z wyjściową hipertriglicydemią (stężenie triglicydów >204 mg/dl) i niskim stężeniem cholesterolu HDL (<34 mg/dl) ( $p=0,057$ ). Ta obserwacja jest zgodna z wynikami badania FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes).<sup>4</sup> Potwierdza ona również zasad-

ność obowiązujących rekomendacji leczenia dyslipidemii nieskorygowanej monoterapią statynami. Analiza podgrup sugeruje ponadto, że większe korzyści odnosili mężczyźni niż kobiety ( $p=0,01$ ). U kobiet występowały również częściej niepożądane skutki interakcji między simwastatyną a fenofibratem. Należy podkreślić jednak, że w grupie leczonej simwastatyną i fenofibratem nie zanotowano żadnego przy-padku rhabdmiolizy.

Badania epidemiologiczne wskazują na silny związek między stężeniem cholesterolu LDL, wartością ciśnienia tętniczego i glikemii z ryzykiem wystąpienia dużych incydentów naczyniowych. Do tej pory trwa jednak dyskusja, jakie powinny być optymalne wartości tych parametrów u chorych na T2DM. Sugerowano, że dotychczasowe cele terapeutyczne rekomendowane przez światowe towarzystwa diabetologiczne są zbyt liberalne. Czy tak jest w rzeczywistości? Częściowej odpowiedzi udzieliło omawiane badanie. I tak, w badaniu ACCORD GLYCEMIA zwiększone ryzyko zgonów stwierdzono w grupie poddanej intensywnej strategii leczenia hiperglikemii. Zjawisko to próbowano łączyć z epizodami ciężkich niedocukrzeń, które występowały istotnie częściej niż w grupie odniesienia ( $p < 0,001$ ). Opinie te wspiera metaanaliza wyników fundamentalnych badań klinicznych, w tym ACCORD, ADVANCE, VADT i UKPDS dowodząca, że ciężkie hipoglikemie są związane z agresywnością leczenia hipoglikemizującego.<sup>5</sup> Związek ten potwierdza również częściowo codzienny kontakt z chorymi na cukrzycę.

W przypadku znacznego obniżenia stężenia glukozy we krwi powinien się włączyć system kompensacyjnych reakcji biochemicznych. Jednym z elementów tego złożonego systemu jest zwiększony wyrzut do krwiobiegu adrenaliny, kortyzolu, hormonu wzrostu i glukagonu. Skutki działania tych substancji, zwłaszcza u osób z chorobami układu krążenia, mogą stwarzać zagrożenie wystąpieniem zaburzeń rytmu serca i dużych incydentów naczyniowych, ze zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych włącznie.

Związek ciężkich hipoglikemii ze śmiertelnością całkowitą oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych, sugerowany na podstawie pierwotnej oceny wyników badania ACCORD, jest jednak podważany. Najnowsze analizy *post hoc* podgrup chorych objętych tą próbą kliniczną udowadniają, że zwiększone ryzyko zgonu mogło być spowodowane innymi czynnikami niż strategia leczenia hipoglikemizującego. Za głównego „winowajcę” uważa się obecność u osób z T2DM niezdiagnozowanych

chorób sercowo-naczyniowych. Duże znaczenie przypisuje się również płci, podeszłemu wiekowi, rasie, neuropatii cukrzycowej, poziomowi wykształcenia oraz stosowaniu kwasu acetylosalicylowego i leczeniu insuliną w momencie zakwalifikowania do badania. Wykazano ponadto, że ryzyko zgonu było tym większe, im wyższa była wartość HbA<sub>1c</sub>. Nie stwierdzono również, aby u chorych z największą redukcją HbA<sub>1c</sub> w czwartym miesiącu farmakoterapii ryzyko wystąpienia niedocukrzeń było istotnie zwiększone. Spostrzeżenia te podważają zatem sugestię, że intensywna terapia hiperglikemii i duża dynamika obniżania wartości HbA<sub>1c</sub> u chorych obciążonych dużym ryzykiem kardiologicznym zwiększają zachorowalność i śmiertelność.<sup>6</sup>

W ostatnich latach obserwuje się dążenie do uzyskiwania u chorych na T2DM wartości parametrów biochemicznych i hemodynamicznych maksymalnie zbliżonych do tzw. wartości prawidłowych. Dla wielu tendencja ta wydaje się co najmniej dyskusyjna. Nie ma przecież takich samych dwóch chorych, a ta sama choroba może przebiegać zupełnie inaczej u różnych osób. Fakt ten jest kluczowym kanonem sztuki lekarskiej wpajającym medykom od zarania dziejów.

Doświadczenie kliniczne udowadnia, że zbyt radykalne obniżanie stężenia glukozy i cholesterolu oraz ciśnienia tętniczego krwi może stanowić zagrożenie dla pewnych grup chorych. Wyniki niektórych badań wskazują na występowanie krzywej J w odniesieniu do glikemii i ciśnienia tętniczego. Wiadomo, że podobnie jak hiperglikemia i nadciśnienie, przewlekłe niedocukrzenie i hipotonia są złymi czynnikami rokowniczymi. Zagrożenia wynikające z hipoglikemii i niedociśnienia dotyczą zwłaszcza ludzi w podeszłym wieku, schorowanych, a tacy są najczęściej chorzy na T2DM. Średni wiek chorych na T2DM objętych publikowanymi w piśmiennictwie światowym dużymi wieloosrodkowymi badaniami klinicznymi wyraźnie przekracza 60 lat, a u zdecydowanej większości z nich występują liczne choroby współistniejące, w tym układu sercowo-naczyniowego. Choroba wieńcowa zwiększa wrażliwość serca na znaczny niedobór glukozy, jak również na niskie ciśnienie perfuzyjne. Konsekwencje tego zjawiska mogą być bardzo groźne. Przekonują o tym dobitnie wyniki równoczesnego 24-godzinowego monitorowania glikemii i zapisu elektrokardiograficznego.

Metaanaliza Turnbulla i wsp. wykazała, że intensywna kontrola glikemii zmniejsza, w porównaniu do terapii mniej agresywnej, ryzyko dużych incydentów naczynio-

wych, przy czym reakcja na agresywną strategię leczenia jest odmienna u osób, u których występują lub nie choroby dużych naczyń. Zwiększa natomiast istotnie ryzyko ciężkich niedocukrzeń. Nie stwierdzono różnic między porównywanymi strategiami leczenia w zakresie wpływu na śmiertelność całkowitą i z powodów naczyniowych.<sup>5</sup>

Wydaje się, że skutki intensywnego leczenia hiperglikemii należy rozpatrywać oddzielnie w aspekcie wpływu na powikłania o charakterze mikro- i makroangiopatii. Istnieje wiele dowodów wskazujących na pozytywny wpływ tej strategii leczenia na powikłania mikronaczyniowe, szczególnie nefropatię. Nieśpójne dane dotyczą natomiast związku między stopniem kontroli glikemii a rozwojem miażdżycy. Nie można wykluczyć, że pozytywny wpływ intensywnego leczenia hiperglikemii na duże naczynia ujawnia się po okresie znacznie dłuższym niż w badaniu ACCORD. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że okres ten powinien wynosić 10-20 lat.

Wyniki analizy ramienia hipotensyjnego w badaniu ACCORD BLOOD PRESSURE dowodzą, że chorzy na T2DM nie odnoszą zakładanych korzyści z obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości  $< 120$  mm Hg w stosunku do chorych, u których celem było uzyskanie wartości  $< 140$  mm Hg. W obowiązujących wytycznych JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) zaleca się rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego u chorych na cukrzycę, jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi  $\geq 130$  mm Hg. Proponowana docelowa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego ( $< 130$  mm Hg) nie miała jednak wystarczająco silnego wsparcia w dowodach medycznych z randomizowanych prób klinicznych. Wobec faktu, że niektórzy proponowali jeszcze niższe wartości, podjęcie próby oceny dwóch strategii leczenia hipotensyjnego było jak najbardziej uzasadnione. Okazało się, że nie u każdego chorego na T2DM agresywna terapia nadciśnienia jest w pełni celowa. Nie przynosi bowiem korzyści klinicznych w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, zwiększając zarazem ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Z drugiej jednak strony intensywna redukcja ciśnienia tętniczego zmniejszała ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

Wyniki ramienia hipotensyjnego nie pokrywają się z obserwacjami poczynionymi między innymi w badaniu SANDS. Wykazano w nim, że u chorych na T2DM intensywne obniżenie cholesterolu LDL

do wartości 70 mg/dl i skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości <115 mm Hg powoduje regresję miażdżycy tętnicy szyjnej oraz zmniejsza masę lewej komory serca w większym stopniu niż u osób leczonych standardowo.<sup>7</sup> Należy podkreślić jednak, że intensywne leczenie hipotensyjne, podobnie jak w badaniu ACCORD, było związane z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Pojawia się zatem pytanie o kliniczne korzyści wynikające ze stosowania takiej strategii terapeutycznej, zwłaszcza przez dłuższy czas. Agresywne leczenie hipolipemizujące i hipotensyjne musi być również oceniane w aspekcie farmakoeconomicznym. Niestety dane w tym zakresie są ograniczone i nie pozwalają na jednoznaczną odpowiedź.

Badanie ACCORD dostarczyło również informacji wskazujących, że dodanie fenofibratu do simwastatyny nie wzmacnia pożądaných skutków leczenia dyslipidemii cukrzycowej u chorych obciążonych dużym ryzykiem kardiologicznym w porównaniu do monoterapii statyną. Korzyści odnosili jedynie chorzy z hipertriglicydemią i niskim stężeniem cholesterolu HDL. Dlatego też można zgodzić się z konkluzją tego badania, że rutynowe stosowanie połączenia statyna-fibrat u chorych na T2DM nie ma uzasadnienia. Interakcję między tymi lekami można natomiast wykorzystać u tych chorych, u których stwierdza się hipertriglicydemię i niskie stężenie HDL.

Podsumowując, w moim przekonaniu wyniki badania ACCORD nie rozczarowują. Przekonują natomiast, że wybór strategii leczenia T2DM, jak każdej innej

choroby przewlekłej, powinien być uzależniony od określonych cech chorego. Nie jest to zadanie łatwe i wymaga dużego doświadczenia lekarskiego.

Oczekiwano, że strategie intensywne leczenia hiperglikemii, nadciśnienia i dyslipidemii u chorych na T2DM zastosowane w badaniu ACCORD potwierdzą zasadność ich stosowania. Niestety, oczekiwania zostały w pewnym stopniu niespełnione. Wykazano bowiem, że w przypadku niektórych chorych na T2DM zbyt agresywne leczenie hiperglikemii może przynieść więcej szkody niż pożytku. Obserwacja ta ma duże znaczenie praktyczne, ponieważ wskazuje, że podwyższone stężenie glukozy we krwi można obniżyć tak bardzo, jak to tylko możliwe, ale przy zachowaniu zasady minimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Warunkiem bezpiecznego uzyskania pożądaných skutków leczenia jest jednak dokładne określenie u danego pacjenta ryzyka kardiologicznego. Im jest ono większe, tym mniejsze uzasadnienie dla agresywnego obniżania glikemii. Podobne zasady powinny obowiązywać w stosunku do strategii leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii.

Intensywne leczenie hipoglikemizujące pozwala na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych, przy czym to działanie osiąga poziom jedynie 30-50% korzyści uzyskanych dzięki agresywnemu leczeniu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii cukrzycowej. Nie ulega zatem wątpliwości, że współczesne leczenie T2DM nie powinno być skierowane jedynie na hiperglikemię, ale na wszystkie towarzyszące jej patologie. Wiedza uzyskana na podstawie

badania ACCORD stanowi silne argumenty dla podjęcia kolejnych prób klinicznych, które wskażą najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze strategie postępowania z chorymi na T2DM.

### Piśmiennictwo

1. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *NEJM* 2008;358:2545-2559.
2. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010, published at: www.nejm.org on March 14, 2010 (10.1056/NEJMoa1001286).
3. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010, published at: www.nejm.org on March 14, 2010 (10.1056/NEJMoa1001282).
4. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
5. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
6. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:221-7.
7. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008;299:1678-89.

*Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.*