

Postřehy prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc. ze studie ACCORD

1. Zastavení větve studie ACCORD s intenzivní glykemickou kontrolou mělo zejména v USA přičinět mediální senzace a je hodně diskutováno odborníky i laickou veřejností. Skutečně byly tyto výsledky tak překvapivé?

Tak, jak jsou interpretovány, zajisté ano. Překvapivá jsou dvě zjištění. Prvním je, že mortalita v obou základních větvích, v nichž byla proti sobě posuzována intenzivní a méně intenzivní léčba diabetu, je menší, než se očekávalo. Druhým je již medializovaná skutečnost, že ve větvi s intenzivnější léčbou byla mortalita vyšší v porovnání s druhou větví.

2. Samotný dr. John Buse, viceprezident řídicího výboru studie, uvedl, že se jednalo o „brutální program“ s intenzitou, v jaké se nevykonává „téměř nikde na naší planetě, daleko za běžnou klinickou praxí“. Byla podle vás teoretická východiska pro intenzivní snížení glykemie pod oficiální doporučení dostatečná?

Právě v tomto sdělení vidím klíč k vysvětlení toho, co se stalo. Použiji jistou analogii. V 60. letech bylo prokázáno, že – zejména na chirurgických pracovištích – umírá více těch pacientů, kteří mají známky malnutrice. Snaha o výživu „přestřelila“ v koncepci „hyperkalorických“ režimů výživy. Byla to nedomyšlená úvaha, že nemocným se povede lépe, když jim budeme parenterálně podávat více energie, než kolik potřebují. Opak byl pravdou. Pacientovi je třeba dodávat jen tolik energie, kolik potřebuje, nabídka vyššího množství škodí. S léčbou diabetu je to jistě stejné. Proč máme normální glykemie takovou, jakou máme, nevím, ale jistě je to nejlepší hodnota, kterou můžeme vymyslet. Léčba diabetu 2. typu selhává zatím všude na světě ve schopnosti u všech pacientů dosáhnout normoglykemie. Cesta, která používá „brutální“ sílu kombinací léků, je samozřejmě možná, ale asi není nejlepší. Jsem přesvědčen, že ne proto, že by uškodila pacientům případným dosažením normoglykemie, ale právě svou nefyziologičností, nežádoucími účinky, a zejména rizikem hypoglykemie. Takováto léčba nutně musí u řady nemocných přestřelit, důsledkem je pak velmi vysoké riziko hypoglykemie.

3. Dosažení nízkých hodnot glykemie požadovaných ve větvi studie s intenzivní léčbou si vyžádalo poměrně in-

tenzivní farmakoterapii i opatření v životospřávně. Nevytvářely tyto podmínky přílišnou zátěž na pacienty?

Soudím, že ve smyslu životospřávně asi ne, ale při velmi extenzivní léčbě antidiabetickými se mohly projevit některé nepříjemné důsledky, které ve své podstatě vedly k výsledku, jak byl prezentován

4. Je hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) v takovýchto studiích skutečně ukazatelem kvality, nebo spíše kvantity poskytované léčby?

Odpověď na tuto otázku je velmi složitá. Na jedné straně je současná diabetologie postavena na glykovaném hemoglobinu, bez tohoto vyšetření není možné nic. Na straně druhé má výpovědní hodnota vyšetření HbA_{1c} své meze. Kupříkladu – a to je v klinice velmi závažný problém – ve stejné hodnotě HbA_{1c} se skrývají vyrovnané glykemie pacienta se stabilním diabetem, které odpovídají hodnotě HbA_{1c}, současně může mít stejnou hodnotu nemocný, který má rozkolísaný diabetes, u něhož přechodné hyperglykemie jsou kompenzovány hypoglykemiemi. Proto pro titraci léčby je užití HbA_{1c} naprosto nevhodné (to je patrně případ studie ACCORD). Je to v první řadě kontrola léčby, prognostický ukazatel. Úprava léčby, titrace dávky léčiv, je nutná na základě glykemií nalačno a postprandiálně.

5. Existuje nějaký vztah mezi incidencí hypoglykemií a zhoršením prognózy kardiovaskulárního rizika?

Neznám prospektivní studie, které by tento problém řešily, nicméně ve všech učebnicích se píše, že hypoglykemie může iniciovat akutní koronární příhodu či cévní mozkovou příhodu. Hypoglykemie je intenzivní stresor. Akutní stres má velmi dobře známé důsledky, které vysvětlují výše uvedené. Do studie ACCORD byly zařazeny osoby s deletrvujícím diabetem, se zvýšeným rizikem. Tyto osoby mají často sníženou schopnost rozpoznávat méně závažné hypoglykemie. Nicméně i tyto nerozpoznané hypoglykemie aktivují sympatikus. Bohužel, vyjma nových léků (gliptiny, inkretinová kinetika, zčásti i inzulínová analoga), pro standardní léčbu diabetu platí, že čím těsnější je kompenzace (čím nižší je hodnota HbA_{1c}), tím vyšší je riziko hypoglykemie.

6. Do studie byla zahrnuta poměrně náročná skupina pacientů: s průměr-

ným věkem 62 let, anamnézou DM 2. typu více než 10 let a souběžným kardiovaskulárním onemocněním nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Je předpoklad, že by pacienti z ostatních skupin s DM snášeli intenzivní kontrolu glykemie lépe?

Je to možné, nicméně – a to bych rád velmi zdůraznil – jsem přesvědčen o tom, že neselhalo představa o výhodnosti a prospěšnosti dosažení normální glykemie u pacientů s diabetem, ale že selhala cesta, která byla k dosažení tohoto cíle použita.

7. V souvislosti s událostmi kolem studie ACCORD se stále častěji diskutuje i o studii ADVANCE. Design obou studií je velmi podobný, nikoli však shodný. V čem vidíte možný přínos studie ADVANCE ve světle současné situace?

Jednak vyvážá a snad i převládá nesprávný dojem, který může vzniknout v souvislosti se studií ACCORD, jednak, a to je velmi důležité, ukáže, že budoucnost mají právě léky s nižším rizikem hypoglykemie (gliclazid MR), protože jsou bezpečnější.

8. Dr. John Buse se zmínil v jedné z reakcí na studii ACCORD o tom, že možným vysvětlením rozdílných předběžných závěrů obou studií, ADVANCE a ACCORD, může být i použitá farmakoterapie. Přesně řečeno, pacienti ve studii ADVANCE užívali léky, které nejsou dostupné v USA. Pomohl byste nám osvětlit tuto problematiku?

Dr. Buse měl zřejmě na mysli gliclazid MR (v ČR jako Diaprel MR). Celkem se nedivím jeho prohlášení, protože bylo prokázáno (několik studií, i když většinou retrospektivních, ale s velmi významnými rozdíly v mortalitě), že gliclazid významně snižuje mortalitu v porovnání s klasickým glibenclamidem.

9. Pro definitivní zhodnocení významu výsledků studie ACCORD či studie ADVANCE na klinickou praxi je stále ještě brzy. Kdy můžeme očekávat zveřejnění dalších netrpělivě očekávaných údajů?

Autoři se vyjádřili v tom smyslu, že se budou snažit, aby podrobná analýza byla provedena co nejdříve. První, čeho se můžeme nadít, je zveřejnění výsledků, které vedly k přerušení studie, v podobě recenzované publikace.

- red -