

Optimalizacja farmakoterapii w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Gabriel Vorobiof i Ronald G. Schwartz

Departments of Medicine, Cardiology Unit, and Imaging Sciences, Division of Nuclear Medicine,
 University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 217–219

Do celów terapeutycznych procesu leczenia choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*) należy zaliczyć poprawę rokowania długoterminowego oraz redukcję objawów chorobowych. W ciągu ostatnich 3 dekad farmakoterapię CAD istotnie zmodernizowano i ulepszono, co było skutkiem wprowadzenia na rynek nowych grup leków: inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn), pochodnych nicyny, fibratów, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz sartanów (blokerów receptora dla angiotensyny II), beta-blokerów i nowych preparatów przeciwpłytkowych zastępujących kwas acetylosalicylowy. Wzrastającą wartość powyższych grup leków udowodniono, przeprowadzając randomizowane badania z użyciem placebo oraz określając niektóre z tych środków jako metodę referencyjną w praktyce klinicznej. Przeszkórna interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*), wykonana po raz pierwszy we wrześniu 1977 roku przez dr. Andreasa Gruentziga [1], w wybranych grupach chorych również może korzystnie wpływać na redukcję objawów i poprawę przeżywalności pacjentów. Od momentu wdrożenia PCI poddano tę procedurę wielu korektom i poprawkom, a obecnie wykonuje się około milion zabiegów rocznie w samych tylko Stanach Zjednoczonych [2]. Istotność identyfikacji grupy chorych, którzy odniosą korzyści z faktu zastosowania powyższej farmakoterapii oraz interwencji rewaskularyzacyjnej, podkreślono w opublikowanym ostatnio badaniu COURAGE

(*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) [3].

Istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania procedury PCI udowodniono w badaniach dotyczących chorych z zawałem serca, z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) oraz w grupie pacjentów wysokiego ryzyka z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarct*) [4]. Przed publikacją wyników badania COURAGE w kwietniu 2007 roku ocena prowadzonej farmakoterapii w przebiegu stabilnej CAD oraz PCI była znacznie ograniczona (< 3000 chorych uczestniczących w małym, randomizowanym i kontrolowanym badaniu klinicznym). Otrzymane wyniki jak dotąd wskazują na szybszą i bardziej trwałą redukcję objawów dławicowych u pacjentów poddanych PCI w porównaniu z osobami, które poddano optymalnej farmakoterapii. W wykonanej ostatnio metaanalizie 11 randomizowanych badań klinicznych, porównującej metody PCI z optymalną farmakoterapią u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, nie udowodniono przewagi jednego sposobu leczenia nad drugim w zakresie wymienionych poniżej punktów końcowych: śmiertelności całkowitej, zgonów z przyczyn kardiologicznych, niezakończonego zgonem zawału serca lub odsetka wykonywanych zabiegów PCI lub pomostowania naczyń wieńcowych [5]. Jednak, aby rozpocząć debatę nad zwiększoną wartością prognostyczną oraz większymi korzyściami klinicznymi (redukcja objawów dławicowych) u chorych ze stabilną CAD leczonych za pomocą PCI, należało przeprowadzić duże, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne. Zakładałoby ono zastosowanie u wszystkich chorych intensywnej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi oraz wcześniejszą randomizację do

Adres do korespondencji: Ronald G. Schwartz, MD, MS
 Cardiology Unit, University of Rochester Medical Center
 601 Elmwood Avenue, Box 679N, Rochester, NY 14642, USA
 tel. +1 585 275 0026
 e-mail: ronald_schwartz@urmc.rochester.edu

wykonania lub niewykonania zabiegu PCI. Powyższe rozważania dostarczyły przesłanek do zaprojektowania i przeprowadzenia badania COURAGE.

Badanie COURAGE sfinansowano ze środków *Veteran Affairs Administration*, a także funduszy kilku kompanii farmaceutycznych (kilka firm produkujących cewniki naczyniowe, które wykorzystuje się podczas PCI odmówiło udziału we współfinansowaniu projektu badania). Do próby COURAGE losowo włączono 2287 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub z niedokrwieniem mięśnia sercowego do grupy poddanej optymalnej farmakoterapii lub zarówno poddanej optymalnej farmakoterapii, jak i zabiegom PCI. Co ważne, wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu objęto intensywną farmakoterapią zgodną z wytycznymi; zmienili oni również styl życia. Po dokładnym wyedukowaniu osób uczestniczących w badaniu — zarówno pacjentów, jak i lekarzy prowadzących — a także wyrażeniu przez chorych zgody na wykonanie PCI przydzielono losowo pacjentów do poszczególnych grup badawczych (w przypadku, gdy pacjent zostanie przydzielony do drugiego z ramion badania zakładającego wykonanie PCI). Szczegółowo odnotowywano jakość życia osób uczestniczących w programie, stopień nasilenia dolegliwości dławicowych oraz występowanie niekorzystnych incydentów podczas obserwacji. Z badania wykluczono chorych z ciężką dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory < 30%), pacjentów z CAD dotyczącą pnia lewej tętnicy wieńcowej (zwężenie > 50%), a także osoby poddane w ostatnim okresie zabiegowi rewaskularyzacji wieńcowej. Po 4,6-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między grupą chorych poddanych PCI a pacjentami objętymi wyłącznie optymalną farmakoterapią w zakresie częstości występowania zgonu, zawału serca oraz udaru mózgu. Podobnie częstość występowania ostrych incydentów wieńcowych oraz zawału serca była w obu grupach chorych porównywalna. Jedyną istotną różnicą zaobserwowaną między badanymi dwiema grupami było niewielka poprawa kontroli objawów dławicowych w trakcie pierwszych 3 lat trwania próby wśród osób poddanych PCI, która już po 5 latach stała się nieistotna statystycznie. Analizę ekonomiczną, obecnie nieopublikowaną, zaprezentował dr William Weintraub na corocznej sesji naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2007 roku. Wstępne dane wskazują na niekorzystny współczynnik efektywności poniesionych kosztów mierzonych za pomocą tak zwanej metody liczby lat skorygowanych o jakość (QALY, *quality-adjusted life-year*). W grupie chorych losowo włączonych do wykonania PCI,

w porównaniu z grupą pacjentów stosujących wyłącznie optymalną farmakoterapię, QALY wynosił ponad 200 000 USD. Powszechnie uznano, że próg wartości QALY, efektywności ponoszonych kosztów, powinien wynosić poniżej 50 000 USD.

Badacze uczestniczący w próbie COURAGE już dekadę wcześniej, podczas jej projektowania, przewidzieli wysoką wartość terapeutyczną intensywnego leczenia, którego celem było (na długo przed rozpowszechnieniem popularnych w tej erze rekomendacji) uzyskanie doskonałych wyników w zakresie kontroli nadciśnienia tętniczego, redukcji stężenia lipidów (średnie stężenie frakcji LDL wynosiło w badaniu 71 mg/dl) oraz modyfikacji czynników odpowiadających za styl życia u wszystkich pacjentów — zarówno z pierwszej, jak i z drugiej grupy uczestniczącej w badaniu. U chorych włączonych do badania COURAGE nie zaobserwowano różnic w zakresie sposobu prowadzenia farmakoterapii, z wyjątkiem faktu częstszego używania leków z grup antagonistów wapnia oraz nitratów w grupie poddanej wyłącznie leczeniu farmakologicznemu. Co istotne, nie wykazano, aby którakolwiek z wcześniej wydzielonych ze względu na specyfikę schorzenia podgrup chorych odniosła większe korzyści z jednej (optymalna farmakoterapia) lub z drugiej metody (PCI). W wyniku losowania więcej pacjentów z proksymalnym zwężeniem gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej przyporządkowano do grupy leczonej wyłącznie farmakologicznie. Istotnie statystycznie roczne oraz skumulowane współczynniki częstości występowania niekorzystnych incydentów w badaniu COURAGE wskazują, że u opisanych powyżej pacjentów ze stabilną CAD występuje spodziewany poziom ryzyka sercowego.

Kilka czynników zadecydowało o unikalności tego badania. Po pierwsze, projekt przeprowadzono w Ameryce Północnej, z równym udziałem ośrodków medycznych włączonych do próby zarówno ze Stanów Zjednoczonych, jak i z Kanady. Fakt ten spowodował, że badanie to jest największą randomizowaną próbą kliniczną dotyczącą pacjentów ze stabilną CAD, jakie dotąd przeprowadzono. Po drugie, u imponującej liczby pacjentów (2168, 95% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu) obiektywnie potwierdzono chorobę niedokrwinną serca. W wykonywanej rutynowo scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego z użyciem radioaktywnego znacznika metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) u większości pacjentów wykryto liczne, odwracalne zwężenia naczyń wieńcowych. Po trzecie, w grupie osób poddanych PCI aż 94% chorych leczono zgodnie z najnowszymi

zaleceniami — za pomocą PCI z użyciem co najmniej 1 stentu naczyniowego. Stenty wydzielające leki były dostępne wyłącznie na dalszych etapach badania, co oznacza, że tylko około 3% pacjentów poddanych PCI otrzymało stent powlekany. Wreszcie, zastosowana optymalna farmakoterapia zapewniła lepszą kontrolę objawów dławicowych niż to wcześniej oceniano. Wiarygodną kontrolę występowania objawów dławicowych uzyskano w obu badanych grupach. Współczynnik tej efektywnej kontroli po 1. roku trwania badania wynosił 66% w grupie leczonej za pomocą PCI oraz 58% w grupie stosującej wyłącznie optymalną farmakoterapię (różnica = 8%), podczas gdy w 3. roku trwania badania wartości te spadły odpowiednio do poziomu 72% i 67%. Być może ważniejszy jednak jest fakt, że badanie pozwala zrozumieć, iż wstępne wprowadzenie u chorego ze stabilną CAD optymalnej, intensywnej farmakoterapii zgodnej z zaleceniami nie stawia pacjenta w gorszej sytuacji i w przyszłości istnieje możliwość zastosowania inwazyjnej metody rewaskularyzacyjnej (u 1/3 chorych, którzy wymagają zabiegu w celu skutecznej kontroli bólów dławicowych).

Badanie COURAGE stwarza okazję dla kardiologów oraz lekarzy pracujących w podstawowej opiece zdrowotnej, aby zahamować aktualne tendencje kliniczne i dokonać ich ponownej oceny. Obecnie ciągle wzrastające wydatki na służbę zdrowia zmuszają do refleksji, czy wykorzystanie opartych na dowodach (EBM, *evidence based medicine*) wytycznych dotyczących postępowania w stabilnej CAD może pozwolić obniżyć koszty leczenia. Ponadto wyniki tego badania stanowią bardzo dobrą wiadomość dla pacjentów oraz ich lekarzy na całym świecie, którzy teraz mogą swobodnie korzystać tylko i wyłącznie z farmakoterapii, będąc przekonanym o fakcie, że leczenie to w porównaniu z PCI nie jest mniej korzystne w zakresie częstości występowania: zgonu, zawału serca, udaru mózgu lub też ostrego zespołu wieńcowego. Interesujący wydałby się fakt opublikowania przez autorów badania danych dotyczących różnic w zakresie śmiertelności całkowitej, która może być większa wśród pacjentów poddanych PCI wskutek ewentualnych powikłań procedur inwazyjnych. Wiele wcześniej określonych już analiz dotyczących danych z badania COURAGE, których nie zawarto w tej wstępnej publikacji, będzie przeprowadzonych w przyszłości, w celu oceny efektywności ponoszonych kosztów, roli SPECT oraz PCI w identyfikacji pacjentów należących do grup wysokiego ryzyka, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z faktu wcześniejszego wykonania angioplastyki wieńcowej.

Jak odnieść się do przedstawionych powyżej wyników? Jeden z krytyków badania zarzuca twórcom tej próby klinicznej, że z grupy 35 539 chorych poddanych wstępnej kwalifikacji jedynie 3 071 pacjentów spełniło kryteria włączenia (< 9%) przed rozpoczęciem randomizacji. Fakt ten częściowo można wytłumaczyć problemami w zachęceniu do uczestnictwa w randomizowanym badaniu chorych z istotnym zwężeniem dotyczącym proksymalnego odcinka naczynia wieńcowego, co wynikało z odmiennych koncepcji prowadzenia terapii wśród lokalnych lekarzy. Medycy oraz pacjenci rozważający udział w badaniu poruszali kwestię dylematów etycznych. Było to spowodowane powszechnie panującym przekonaniem o korzyściach wynikających z wykonania angioplastyki u chorych ze stabilną CAD. Przekonanie to ugruntowało się na podstawie wyników badań nad skutecznością PCI w przebiegu zawału serca. Chociaż w procesie rekrutacji napotkano na wiele problemów wynikających z osobistych przekonań odnoszących się do założeń próby, to skład końcowej grupy badanej prawdopodobnie odzwierciedlał grupę pacjentów wstępnie zakwalifikowaną do badania.

Czy rezultaty badania COURAGE są zaskakujące? Mimo wcześniejszych uprzedzeń i przekonań wynikających z badań nad zawałem serca, dowodzących, że większość chorych ze stabilną CAD można leczyć w bardziej skuteczny sposób za pomocą terapii miejscowej (angioplastyka balonowa lub implantacja stentu), rozważenie aspektów patofizjologicznych oraz wyników innych badań klinicznych zdają się przeczyć tej tezie. Prawdą jest, że CAD to forma rozsianej, układowej miażdżycy tętnic obejmującej w największym stopniu układ naczyń wieńcowych. U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi najczęściej stwierdza się więcej niż jedną aktywną blaszkę miażdżycową w stanie zapalenia, która wymaga natychmiastowego wdrożenia terapii [6]. Dane pochodzące z 4 badań naukowych, w których zastosowano angiograficzne metody obrazowania naczyń wieńcowych, podsumowane w obszernie cytowanej w piśmiennictwie metaanalizie wykonanej przez Falka [7], są w znacznym stopniu zgodne co tego, że większość zwężeń naczyniowych odpowiedzialnych za powstanie zawału serca lokalizuje się w nieistotnych hemodynamicznie obszarach krążenia wieńcowego.

Wykonywana u chorych w trakcie trwania badania COURAGE scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (MPS, *myocardial perfusion scintigraphy*) z użyciem radioaktywnego znacznika może stanowić klucz do zrozumienia, którzy pacjenci zyskają najwięcej korzyści z wykonania PCI. Badanie to

pozwała także realnie ocenić odpowiedź na zastosowaną u chorego intensywną farmakoterapię zgodną z wytycznymi (wdrożoną przed okresem pojawienia się niekorzystnych incydentów klinicznych). Badania, w których porównuje się prognostyczne występowanie poważnych incydentów wieńcowych u kobiet i mężczyzn, wskazują, że stopień perfuzji oraz zmienne czynnościowe określone w SPECT są zgodne z analogicznymi danymi klinicznymi, elektrokardiograficznymi oraz angiograficznymi [8–10]. Badania scyntygraficzne chorych podjęto od początku trwania próby COURAGE. Zaplanowano również wykonanie wcześniej już zdefiniowanej analizy wyników serii scyntygraficznych badań perfuzyjnych mięśnia sercowego przeprowadzonych w toku badania COURAGE, w celu oceny słuszności hipotezy wskazującej, że rozmiar obszaru defektu perfuzji wieńcowej oraz dane czynnościowe (wykładniki objętości lewej komory oraz frakcji wyrzutowej) pozwalają zidentyfikować tych pacjentów ze stabilną CAD, którzy odniosą największą korzyść z wykonania PCI. W przyszłości planuje się także identyfikację i określenie korelacji scyntygraficznej oraz klinicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie, w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy poszerzenie lub intensyfikacja farmakoterapii dokonane po SPECT wiązały się ze zmianą końcowych wyników badania. Należy jednak pamiętać, że nawet u pacjentów z grupy przydzielonej do aktywnego ramienia badania wciąż notowano istotny wskaźnik poważnych incydentów wieńcowych. Poza istniejącą strukturą wytycznych terapeutycznych, które w praktyce klinicznej stają się sztucznym surogatem sukcesu terapeutycznego, należy zdawać sobie sprawę, że optymalizacja terapii oraz zmniejszenie współczynników zachorowalności, a także śmiertelności u chorych ze stabilną CAD wymaga wiele pracy [11].

Dlatego też optymalizacja terapii oraz współczynników ryzyka dla pacjentów ze stabilną CAD w 2007 roku powinna być prowadzona poprzez systematyczną terapię nakierowaną na leczenie niestabilności rozsianych blaszek miażdżycowych oraz stworzenie warunków zmniejszających ryzyko pęknięcia blaszki, zawału serca lub zgonu chorego. Poprawę specyficznych funkcji śródbłonna zlokalizowanego w krążeniu wieńcowym i nasilenie regionalnego przepływu krwi przez mięsień sercowy można uzyskać poprzez połączenie zastosowania zmiany stylu życia oraz wdrożenia terapeutycznej interwencji farmakologicznej, co udowodniono w ciągu ostatniej dekady w wielu badaniach klinicznych wykorzystujących technikę pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET, *positron emission*

tomography) i SPECT. Zaobserwowano znaczne złagodzenie dolegliwości dławicowych podczas stosowania farmakoterapii; podobnie nie odnotowano wzrostu wskaźnika śmiertelności lub częstości występowania zawału serca przy wstępnym wprowadzeniu intensywnej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi. Jeśli istnieje konieczność dalszego złagodzenia objawów dławicowych, a pacjent nie może czekać na ujawnienie pełnych korzyści klinicznych z wprowadzonej farmakoterapii, PCI stanowi bezpieczną i realną opcję terapeutyczną.

Wyniki badania COURAGE zachęcają wszystkich lekarzy, którzy zajmują się chorymi ze stabilną CAD, aby u swoich pacjentów wdrażali intensywną farmakoterapię zgodną z aktualnymi rekomendacjami, a także mobilizowali ich do zmiany stylu życia. Obecnie największym wyzwaniem dla twórców badania COURAGE jest edukacja lekarzy, mająca na celu ustanowienie wyników tej próby w odpowiednim kontekście populacji pacjentów ze stabilną CAD, których to badanie dotyczy. Należy również umożliwić pacjentom samodzielne przekonanie się do korzyści wynikających ze współczesnego podejścia do tego efektywnego ekonomicznie sposobu opieki nad chorym, który cechuje się wysoką jakością.

Piśmiennictwo

1. Gruentzig A. Transluminal dilation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263–263.
2. Rosamond W., Flegal K., Friday G. i wsp. Heart disease and stroke statistics, 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–e171.
3. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
4. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. i wsp. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588–636.
5. Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non-acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906–2912.
6. Rioufol G., Finet G., Ginon I. i wsp. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome:

- a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–808.
7. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
 8. Iskandrian A.S., Chae S.C., Heo J., Stanberry C.D., Wasserleben V., Cave V. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 665–670.
 9. Pancholy S.B., Fattah A.A., Kamal A.M., Ghods M., Heo J. Incremental value of thallium SPECT imaging in women. *J. Nucl. Cardiol.* 1995; 2: 110–116.
 10. Sharir T., Kang X., Germano G. i wsp. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *J. Nucl. Cardiol.* 2006; 13: 495–506.
 11. Schwartz R.G., Kudes M. Monitoring effectiveness of medical therapy in 2006. *J. Nucl. Cardiol.* 2006; 13: 184–190.