

Czy badanie STICH dostarczyło wystarczających argumentów za leczeniem zachowawczym w niedokrwiennej niewydolności serca?

dr hab. n. med. Marek Deja¹, prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek²

¹II Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice



Chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej (CAD) opiera się na 3 klasycznych badaniach randomizowanych z lat 70. ubiegłego wieku: *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) [1], *The Veteran Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study* (VA) [2] i *European Coronary Surgery Study* (ECSS) [3]. To właśnie na podstawie tych badań pacjentów ze stabilną CAD (wraz z późniejszą metaanalizą) [4] ustalono podstawowe wskazania do rewaskularyzacji chirurgicznej mięśnia sercowego. Znamy je i stosujemy do dziś: chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jej ekwiwalent oraz chorobę wielonaczyniową

obejmującą proksymalny odcinek tętnicy zstępującej przedniej, zwłaszcza w obecności upośledzonej czynności skurczowej lewej komory. Badania te jednak wykluczyły pacjentów ze znacznie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF). Tę lukę wypełniają opublikowane przez Velazqueza i wsp. [5] wyniki hipotezy badania *Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure* (STICH). Ma ono tym większe znaczenie, że odnosi rezultaty leczenia operacyjnego do wyników optymalnej farmakoterapii. W czasach, kiedy badanie COURAGE podważyło zasadność rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną postacią CAD [6], również znaczenie wyników wspomnianych wczesnych randomizowanych badań rewaskularyzacji chirurgicznej, pochodzących z ery przed wprowadzeniem większości stosowanej dziś farmakoterapii, bywa podawane w wątpliwość.

W badaniu STICH 1212 pacjentów z LVEF \leq 35% i CAD „nadającą się” do rewaskularyzacji chirurgicznej losowo przydzielono do grupy leczonej optymalnie zachowawczo (602 chorych) lub grupy poddanej rewaskularyzacji chirurgicznej wraz z optymalną farmakoterapią (610 osób). Z badania wykluczono pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy

wieńcowej i istotną dławicą (klasa 3 i 4 CCS). Badanie przeprowadzono bardzo starannie, o czym świadczy utrata jedynie 5 pacjentów z 5-letniej obserwacji i bardzo wysoki poziom zgodności farmakoterapii z obecnymi zaleceniami.

Wynik wskazuje na brak korzyści (przynajmniej dotyczących przeżycia ogólnego) z leczenia chirurgicznego pacjentów z niewydolnością serca w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Takie podsumowanie przynosi też artykuł redakcyjny [7], sugerując, że optymalna terapia zachowawcza u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością skurczową lewej komory w przebiegu CAD, a bez choroby pnia i bez istotnej dławicy, może być odpowiednim wyjściem.

Istnieje jednak obawa, że prawdziwy wynik badania może być trochę bardziej skomplikowany. Warto bowiem przejrzeć dokładnie tekst pracy, a zwłaszcza załącznik. Wiemy, że narazimy się w ten sposób „purystom”, jeśli chodzi o analizę statystyczną badań klinicznych. W końcu wynik przedstawiony w głównym artykule w *New England Journal of Medicine* jest podany zgodnie z przyjętymi zasadami interpretacji wyników takich badań. I rzeczywiście, zgodnie z analizą „wg planowanego leczenia” pierwotny punkt końcowy — śmiertelność ogólna — nie różni się między grupami (ryzyko względne 0,86; 95% CI 0,72–1,04; $p = 0,12$). Trudno się nie zgodzić, że w takim wypadku wszystkie pozostałe analizy należy traktować z dużą ostrożnością.

Niemniej dużą słabością badania jest znacząca rozbieżność między przydzielonym sposobem leczenia a rzeczywistą terapią. Wśród pacjentów przydzielonych losowo do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) 55 (9%) nigdy nie zostało zoperowanych. Z kolei wśród przydzielonych do leczenia zachowawczego 4% zoperowano już w ciągu pierwszych 2 tygodni od randomizacji, nie licząc kolejnych 13% zoperowanych w okresie późniejszym. Stąd też nasze wątpliwości, czy przypadkiem prawdy bardziej nie oddają wyniki analizowane „zgodnie z protokołem”, a więc porównujące przeżycie 537 pacjentów randomizowanych do leczenia zachowawczego i rzeczywiście leczonych zachowawczo i 555 zrandomizowanych do CABG i rzeczy-

wiście poddanych leczeniu operacyjnemu. Takie porównanie wskazuje na znamienne przewagę CABG z ryzykiem względnym zgonu z dowolnej przyczyny (0,76; 95%CI 0,62–0,92; $p = 0,005$). Również w analizie zgodnie z „leczeniem otrzymanym” w ciągu pierwszego roku od randomizacji porównującej 592 pacjentów leczonych zachowawczo i 620 zoperowanych wykazano znacząco mniejsze ryzyko względne w grupie poddanej rewaskularyzacji (0,70; 95% CI 0,58–0,84; $p < 0,001$). Jeżeli do tego dodać fakt, że w analizie „zgodnie z zamiarem leczenia” drugorzędowe punkty końcowe wypadły na korzyść CABG [ryzyko względne zgonu sercowo-naczyniowego 0,81 (95% CI 0,66–1,00; $p = 0,05$); ryzyko względne zgonu z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych 0,74 (95% CI 0,64–0,85; $p < 0,001$)], to otrzymujemy obraz badania, które w całości przemawia jednak za przynajmniej rozważeniem zasadności leczenia chirurgicznego u niektórych chorych ze znacznie upośledzoną czynnością skurczową lewej komory i zwężeniami w tętnicach wieńcowych, które można rewaskularyzować operacyjnie. Tak też zostało to badanie odebrane w trakcie prezentacji na Kongresie *American College of Cardiology* w Nowym Orleanie w kwietniu 2011 roku.

Pozostaje pytanie, których pacjentów rozważać do ewentualnego leczenia operacyjnego. Wśród wyników badania warto zwrócić uwagę na zmienność ryzyka w czasie (znów załącznik badania). Jak można się było spodziewać, śmiertelność w okresie pierwszego miesiąca od randomizacji była znamienne wyższa w grupie pacjentów randomizowanych do CABG. Przez następne 2 lata umieralność nie różniła się między grupami. Powyżej drugiego roku od randomizacji ryzyko względne zgonu w grupie randomizowanej do CABG było zdecydowanie niższe niż w grupie leczonej zachowawczo (0,68; 95%CI 0,52–0,89; $p = 0,004$). Można zatem uznać, że leczenie chirurgiczne ma sens je-

dynie u pacjentów ze stosunkowo dużą szansą przeżycia co najmniej 2 lat.

Na zakończenie warto przypomnieć, że w badaniu STICH uczestniczyło 8 polskich ośrodków. Spośród 1212 pacjentów zrekrutowanych w badaniu STICH 319 zostało włączonych w Polsce. Warto więc pogratulować naszym kardiologom i kardiochirurgom tak dobrze przeprowadzonego i ważnego badania klinicznego. Przed nami jednak jeszcze sporo pracy. Już dziś bowiem wiadomo, że badanie będzie kontynuowane (pod nazwą STICHES — *STICH Extension Study*) przez kolejne 5 lat, co ma pozwolić na jednoznaczną ocenę wpływu interwencji chirurgicznej na losy pacjentów z niewydolnością serca w przebiegu choroby niedokrwiennej.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*, 1983; 68: 939–950.
2. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *NEJM*, 1984; 311: 1333–1339.
3. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *NEJM*, 1988; 319: 332–337.
4. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*, 1994; 344: 563–570.
5. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *NEJM*, 2011; 364: 1607–1616.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *NEJM*, 2007; 356: 1503–1516.
7. Fang JC. Underestimating medical therapy for coronary disease... again. *NEJM*, 2011; 364: 1671–1673.