

Optymalne postępowanie w stabilnej chorobie wieńcowej – badanie COURAGE

Commentary to the article:

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.

Cezary Sosnowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 731-733

Od czasu opracowania zasad angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) przez Andreeasa Gruntziga ponad 30 lat temu, zabieg ten jest coraz częściej stosowany w leczeniu stabilnej postaci choroby wieńcowej (CAD). W Stanach Zjednoczonych zabiegów takich wykonuje się rocznie ponad milion, a znaczna większość z nich to zabiegi planowe u chorych ze stabilną CAD. W sposób przekonujący wykazano, że PCI obniża śmiertelność i częstość ponownych zawałów serca (MI) u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) z uniesieniem oraz bez uniesienia odcinka ST, którzy są grupą dużego ryzyka. Dotychczasowe wyniki badań wskazują co prawda, że u chorych ze stabilną CAD skuteczna PCI poprawia komfort życia, ale mimo wieloletnich badań i obserwacji nie wykazano, że chorzy ci czerpią z PCI opisane wyżej korzyści.

Celem badania *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) była odpowiedź na pytanie, czy PCI w skojarzeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym obniża ryzyko śmierci i ryzyko niezakończonego zgonem MI u chorych ze stabilną CAD w stopniu większym niż samo optymalne leczenie zachowawcze.

Do badania rekrutowano chorych ze stabilną CAD, u których wykryto zwężenie $\geq 70\%$ w początkowym odcinku co najmniej jednej tętnicy wieńcowej i w sposób obiektywny potwierdzono obecność niedokrwienia mięśnia serca (oscylacja odcinka ST, odwrócenie odcinka ST w zapisie spoczynkowym EKG lub też niedokrwie-

nie indukowane badaniem obciążeniowym – 95% badanych) albo stwierdzono co najmniej jedno zwężenie $\geq 80\%$ w tętnicy wieńcowej, czemu towarzyszyły typowe dolegliwości dławicowe (5%). Najważniejszymi kryteriami wyłączającymi były: przetrwała klasa IV CCS, wybitnie dodatni test wysiłkowy EKG (hipotonia lub znaczne niedokrwienie w I fazie protokołu Bruce'a), oporna na leczenie niewydolność serca lub wstrząs kardiogeny, frakcja wyrzutowa lewej komory $< 30\%$, wykonany w ciągu ostatnich 6 mies. zabieg rewaskularyzacyjny i anatomia tętnic wieńcowych uniemożliwiająca wykonanie PCI.

Chorych przydzielano losowo do PCI skojarzonego z optymalnym leczeniem zachowawczym (grupa PCI) lub tylko do optymalnego leczenia zachowawczego (grupa zachowawcza). Wszyscy otrzymywali lek antyagregacyjny – kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 81–325 mg/dobę lub w razie nietolerancji ASA – klopidogrel 75 mg/dobę, a leczeni PCI – skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne ASA i klopidogrelem zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania.

Leczenie zapobiegające niedokrwieniu w obu grupach polegało na monoterapii lub terapii skojarzonej długo działającymi preparatami metoprololu, amlodypiny i/lub izosorbidu. Ponadto chorzy otrzymywali lisy-nopryl lub losartan w ramach prewencji wtórnej. Wszyscy byli też leczeni hipolipemizująco (simwastatyną lub simwastatyną w skojarzeniu z ezetymibem), tak aby stężenie frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi żyłnej

Adres do korespondencji:

dr n. med. Cezary Sosnowski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks: +48 22 844 06 18, e-mail: cezary.7400177@pharmanet.com.pl

wynosiło 60–85 mg/dl (1,55–2,20 mmol/l). Po osiągnięciu wartości docelowych stężenia cholesterolu LDL podejmowano próbę podwyższenia do >40 mg/dl (1,03 mmol/l) stężenia frakcji HDL cholesterolu i obniżenia do <150 mg/dl (1,69 mmol/l) stężenia trójglicerydów, wdrażając zaprogramowany wysiłek fizyczny, ewentualnie w skojarzeniu z farmakoterapią (preparaty kwasu nikotynowego o długim czasie uwalniania i/lub fibraty).

U chorych z grupy PCI zawsze podejmowano próbę angioplastyki zwężenia odpowiedzialnego za dolegliwości (niedokrwienie) lub wykonywano pełną rewaskularyzację wieńcową, jeśli było to klinicznie wskazane. Angioplastykę wieńcową zdefiniowano jako angiograficznie skuteczną, gdy obserwowano prawidłowy przepływ przez tętnicę wieńcową, a zwężenie rezydualne wynosiło <50% po angioplastyce balonowej lub <20% po implantacji stentu. Skuteczność kliniczną zdefiniowano jako złożoną z PCI angiograficznie skutecznej oraz z braku zawału serca, braku operacji wszczęcia pomostów aortalno-wieńcowych w trybie nagłym oraz braku zgonu w czasie hospitalizacji. Główny punkt końcowy zdefiniowano jako złożony ze zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny) i niezakończonego zgonem MI. Na drugorzędowy punkt końcowy składały się: zgon, MI, udar mózgu i hospitalizacja z powodu niestabilnej CAD (ostry zespół wieńcowy z ujemnymi biomarkerami).

W 50 ośrodkach amerykańskich i kanadyjskich ogółem włączono do programu 2287 chorych, z czego 1149 losowo przypisano do grupy PCI i 1138 do grupy zachowawczej. Wyjściowa charakterystyka kliniczna nie różnicowała obu grup. Mediana czasu od pierwszego epizodu bólu dławicowego do momentu randomizacji wyniosła 5 mies., u 58% dolegliwości dławicowe określono jako II lub III klasę CCS; 38% badanych przeżyło MI, u 30% chorych stwierdzano chorobę jednonaczyniową, u 39% – dwunaczyniową, a u 31% – trójnaczyniową.

Spośród 1149 chorych przeznaczonych do PCI, u 46 nie podjęto próby wykonania zabiegu, najczęściej z powodu braku zgody pacjenta lub też anatomii tętnic wieńcowych uniemożliwiającej PCI. U 27 (2%) chorych nie udało się sforsować żadnego zwężenia. W sumie u 1077 chorych wykonano angioplastykę 1688 zwężeń, u 1006 (94%) implantowano co najmniej 1 stent wewnątrznaczyniowy (u 59% 1 stent, u 41% więcej niż 1 stent). Stenty uwalniające leki antymitotyczne implantowano jedynie u 31 chorych, gdyż w czasie trwania rekrutacji chorych do badania (z wyjątkiem ostatnich 6 mies.) nie były one jeszcze dopuszczone do stosowania. Skuteczność angiograficzna PCI wyniosła 93% (1576 zwężeń z 1688), skuteczność kliniczna (skuteczna angiograficznie PCI wszystkich zwężonych tętnic oraz brak powikłań w czasie hospitalizacji) – 89% (958 z 1077 chorych).

Obie grupy były równie skutecznie leczone farmakologicznie. Podczas wizyty kończącej 5-letnią obserwację stężenie frakcji LDL cholesterolu wynosiło <85 mg/dl (2,20 mmol/l) (mediana 71±1,3 mg/dl, tj. 1,84±0,03 mmol/l) u 70% chorych, ciśnienie systemowe skurczowe <130 mmHg i rozkurczowe <85 mmHg stwierdzono odpowiednio u 65 i 94% chorych, a u 45% chorych na cukrzycę stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło ≤7,0%. Odnotowano również wysoką częstość realizacji zaleceń dietetycznych, zaprogramowanego regularnego wysiłku fizycznego i zaprzestania palenia tytoniu, nie obserwowano jednak obniżenia średnich wartości wskaźnika masy ciała.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,6 (3,3–5,7) lat. Główny punkt końcowy (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub niezakończony zgonem MI) wystąpił u 211 chorych z grupy PCI i u 202 z grupy zachowawczej, czyli średnia jego częstość w czasie 4,6 lat wynosiła odpowiednio 19,0 i 18,5% (dla grupy PCI niewystandaryzowany iloczyn szans OR=1,05; 95% CI 0,87–1,27; p=0,62), a po wyłączeniu okołozabiegowych MI 16,2 i 17,9% (OR=0,90; 95% CI 0,73–1,10; p=0,29).

Częstość drugorzędowego punktu końcowego, złożonego ze zgonu, niezakończonego zgonem MI i udaru mózgu, wyniosła 20,0% w grupie PCI i 19,5% w grupie zachowawczej (OR=1,05; 95% CI 0,87–1,27; p=0,62). Częstość hospitalizacji z powodu OZW wyniosła odpowiednio 12,4 i 11,8% (OR=1,07; 95% CI 0,84–1,37; p=0,56). Zawał serca udokumentowano u 13,2 i 12,3% (OR=1,13; 95% CI 0,89–1,43; p=0,33). Częstość zgonów wyniosła odpowiednio 7,6 i 8,3% (OR=0,87; 95% CI 0,65–1,16), a udarów mózgu 2,1 i 1,8% (OR=1,56; 95% CI 0,80–3,04; p=0,19).

W czasie obserwacji 21,1% chorych z grupy PCI i 32,6% z grupy zachowawczej przeżyło dodatkowe zabiegi rewaskularyzacyjne (OR=0,60; 95% CI 0,51–0,71; p<0,001). Pomosty aortalno-wieńcowe wykonano u 77 chorych z grupy PCI i u 81 z grupy zachowawczej. Wskazaniem były dolegliwości dławicowe niemożliwe do opanowania leczeniem farmakologicznym lub nasilenie niedokrwienia udokumentowane badaniami nieinwazyjnymi. Mediana czasu do rewaskularyzacji wyniosła 10,0 (4,5–28,0) mies. w grupie PCI i 10,8 (3,2–30,7) mies. w grupie zachowawczej.

Zanotowano znaczące obniżenie częstości dolegliwości dławicowych w czasie obserwacji w obu grupach, z tym że chorzy leczeni PCI w porównaniu z leczonymi tylko zachowawczo mieli statystycznie istotnie częściej okresy wolne od bólów dławicowych [odpowiednio 66 vs 58% (p<0,001) po roku i 72 vs 67% (p=0,02) po 3 latach obserwacji]. Różnic tych nie obserwowano na początku (odpowiednio 12 i 13%, p=NS) i po 5 latach obserwacji (74 i 72%, p=NS). Ponadto chorzy z grupy zachowawczej statystycznie istotnie częściej byli leczeni

azotanami przez cały okres badania [62 vs 72% na początku obserwacji, 53 vs 67% w 1. roku, 47 vs 61% w 3. roku oraz 40 vs 57% w 5. roku ($p < 0,001$)].

Na podstawie przedstawionych wyników autorzy wnioskują, że u chorych ze świeżo rozpoznaną stabilną CAD optymalne leczenie zachowawcze uzupełnione

o PCI jest skuteczniejsze w obniżaniu częstości dolegliwości dławicowych w porównaniu z samym optymalnym leczeniem zachowawczym, nie zmniejsza jednak częstości niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgonów, MI, hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego) w obserwacji odległej.

Czy nadszedł kres rewaskularyzacji zabiegowej w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej?

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa



W szybko zmieniającym się świecie współczesnej medycyny porównywanie ze sobą różnych metod leczenia tej samej jednostki chorobowej może być bardzo trudne. Sytuacja ta obejmuje wiele problemów kardiologicznych, m.in. leczenie farmakologiczne i interwencyjne stabilnej choroby wieńcowej, jak też leczenie farmakologiczne i resynchronizację w porównaniu z ortotopowym przeszczepianiem serca u chorych z jego niewydolnością. Przypomina to sytuację z eksperymentów myślowych Einsteina stanowiących podstawę do sformułowania szczególnej teorii względności, w których obserwatorzy przesyłali do siebie sygnały z dwóch pociągów oddalających się od siebie z prędkością bliską prędkości światła.

Nasza wiedza o skuteczności leczenia chirurgicznego choroby wieńcowej w porównaniu z leczeniem farmakologicznym opiera się na badaniach prowadzonych w latach 70. i 80. ubiegłego wieku, kiedy nie znano jeszcze statyn, a stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) nie było powszechnie przyjętym standardem. W badaniach tych w 5-letniej obserwacji śmiertelność roczna chorych leczonych chirurgicznie wynosiła 2,04%, a chorych leczonych zachowawczo – 3,16% [1]. Badanie 4S pokazało, że u osób z chorobą wieńcową i hipercholesterolemią simwastatyna zmniejsza śmiertelność i występowanie zawałów serca z 2,12 do 1,51% rocznie [2]. Badanie TNT wykazało z kolei, że

w tej grupie pacjentów zastosowanie dużej dawki (80 mg) atorwastatyny w porównaniu z dawką 10 mg zmniejsza częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgonu, zawału, udaru) o dalsze 22% [3]. Jeśli weźmiemy pod uwagę śmiertelność roczną chorych leczonych zachowawczo w badaniu COURAGE, która wynosiła 1,8%, to w porównaniu z obserwacjami z badań z lat 70. uderza fakt, że zmniejszyła się ona blisko 2-krotnie. Jak wykazały wyniki badania MASS II, obecnie śmiertelność chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową leczonych chirurgicznie i zachowawczo nie różni się, a po roku wynosi odpowiednio 1,5 vs 4% [4]. Nawet w grupie najgorzej rokujących chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową niekwalifikującą się do leczenia rewaskularyzacyjnego umieralność roczna przy dobrze realizowanym leczeniu farmakologicznym nie przekracza 3% [5]. Im niższy poziom wyjściowego ryzyka, tym mniejsze są szanse, że interwencja, która nieuchronnie zwiększa występowanie wczesnych powikłań, zrównoważy to długoterminowymi korzyściami.

Leczenie farmakologiczne zastosowane w badaniu COURAGE okazało się bardzo skuteczne, doprowadziło m.in. do dalszego obniżenia poziomu stężenia cholesterolu LDL o ok. 30%. Poziom osiągniętego stężenia cholesterolu u chorych leczonych zachowawczo w badaniu COURAGE wynosił 71 mg/dl i odpowiadał ramieniu leczonemu dawką 80 mg atorwastatyny w badaniu TNT (77 mg/dl) [3]. W badaniu COURAGE podstawą tego niewątpliwego sukcesu nie było jednak zwiększenie dawki statyn, lecz dodatkowe zastosowanie ezetymibu. Warto

też zauważyć, że w trakcie 5-letniej obserwacji wyraźnej poprawie uległa skuteczność leczenia obniżającego stężenie cholesterolu LDL. W tym okresie częstość stosowania beta-adrenolityków i ASA nie zmieniła się istotnie. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL może tłumaczyć jedną z ciekawszych obserwacji uzyskanych w badaniu COURAGE – znaczące zmniejszenie występowania dolegliwości dławicowych w grupie leczonej zachowawczo, i to osiągnięte głównie w ciągu 1. roku obserwacji, gdzie częstość występowania bólów dławicowych zmniejszyła się o ponad połowę, z 87 do 42%.

Czy wyniki badania COURAGE znajdą przełożenie na codzienną praktykę lekarską? Można by się tego spodziewać, gdyby płatnik w swoich decyzjach uwzględnił dane pochodzące z EBM (ang. *evidence based medicine*). Na to jeszcze w naszym kraju nie możemy liczyć. Pacjenci obawiają się bólów dławicowych i decydując się na zabieg rewaskularyzacyjny, często nie zwracają uwagi na przekazywane im przez lekarzy informacje o obiektywnych korzyściach wynikających z takich zabiegów. Badanie COURAGE pokazuje nam jednak, że leczenie zachowawcze u chorych ze stabilną chorobą wieńcową jest opcją nie tylko bezpieczną, ale również prawdopodobnie u wielu z nich doprowadzi do ustąpienia dolegliwości dławicowych. Bez odpowie-

dzi pozostaje jednak pytanie, czy wśród chorych ze stabilną chorobą wieńcową można wyodrębnić, poza osobami ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, inne podgrupy chorych, u których rewaskularyzacja przyniesie poprawę rokowania ponad to, co zapewnia nam obecnie optymalne leczenie farmakologiczne.

Piśmiennictwo

1. 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: 563-70.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
4. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.
5. Kręcki R, Drożdż J, Krzemińska-Pakuła M. Prognostic factors in patients with advanced multi-vessel coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2006; 64: 1179-85.