

Czy stosować przezskórną angioplastykę wieńcową w stabilnej chorobie wieńcowej? Krajobraz po badaniu COURAGE

Should we perform percutaneous angioplasty in stable angina? Landscape after the COURAGE trial results

Agnieszka Serafin¹, Beata Przybysz¹, Krzysztof J. Filipiak^{1,2}

¹ I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej AM w Warszawie

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65 roku życia lub sub-analizi i meta-analizi badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym. Prezentowane są również wyniki badań wykonane w grupach osób zbliżających się do 65. roku życia, które mogą mieć implikacje dla postępowania terapeutycznego w starszych grupach wiekowych

Wstęp

W poprzednich odcinkach naszego działu, dwukrotnie zajmowaliśmy się zagadnieniami rewaskularyzacji wieńcowej, przede wszystkim w grupie osób w wieku podeszłym [1,2]. Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych u chorych ze stabilną chorobą wieńcową wykonywana jest z myślą o potencjalnej poprawie rokowania chorych, chociaż głównie zmniejszenia częstości występowania dolegliwości dławicowych. Rozważać można rewaskularyzację z zastosowaniem przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) lub rewaskularyzację kardiochirurgiczną (CABG). Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w wytycznych postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej umieszczają rewaskularyzację z zastosowaniem PCI w klasie zaleceń IIa (poziom dowodu: C) w standardach dotyczących rewaskularyzacji w celu poprawy rokowania u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Tym samym nie jest pewne, czy PCI rzeczywiście poprawia rokowanie odległe w stabilnej chorobie wieńcowej. Jedną z prób odpowiedzi na to pytanie miało być prezentowane w ostatnim czasie przez Bodena i współpracowników badanie COURAGE [3].

Założenia badania COURAGE

Badaniem COURAGE (**C**linical **O**utcomes **U**tilizing **R**evascularization and **A**ggressive **G**uideline-**D**riven **D**rug **E**valuation) w latach 1999-2004 objęto łącznie 2287 pacjentów w 50 amerykańskich i kanadyjskich ośrodkach. Do badania włączani byli chorzy, u których stwierdzano angiograficznie istotne zmiany, definiowane jako przynajmniej 70% zwężenie w proksymalnym odcinku jednej z tętnic wieńcowych ze współistnieniem obiektywnie ocenianych (w teście obciążeniowym) cech niedokrwienia mięśnia sercowego lub zwężenie przynajmniej 80% jednej z tętnic wieńcowych, z obecnością typowych dolegliwości dławicowych. Średni czas od pierwszego epizodu dławicy przed randomizacją wynosił około 5 miesięcy (średnio występowały 3 epizody nasilenia objawów tygodniowo, związane z wysiłkiem fizycznym lub też występujące w spoczynku), 58% chorych zgłaszało dolegliwości odpowiadające klasie wydolności wieńcowej CCS II lub III. Kryteria wykluczenia obejmowały natomiast: dolegliwości w klasie CCS IV (niestabilność wieńcowa), wybitnie dodatni wynik testu obciążeniowego, oporną na leczenie niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, frakcję wyrzutową lewej komory poniżej 30%, zabiegi rewaskularyzacyjne w okresie ostatnich 6 miesięcy, zmiany w naczyniach wieńcowych o morfologii uniemożliwiającej wykonanie angioplastyki. Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił 62 lata, grupa ta więc zbliżała się wiekowo do kategorii osób w wieku podeszłym.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania COURAGE

Charakterystyka	PCI + farmakoterapia (N=1149)	farmakoterapia (N=1138)	P
Wiek - lata	62 ± 10.1	62 ± 9.7	ns
Płeć Męska	85 %	85 %	ns
Płeć Żeńska	15 %	15 %	ns
Rasa Biała (kaukaska)	86 %	86 %	ns
Rasa inna niż biała	14 %	14 %	ns
KLASA wydolności wieńcowej wg skali CCS			
0 oraz I	42 %	43 %	ns
II oraz III	59 %	56 %	ns
KLINIKA DOLEGLIWOŚCI WIEŃCOWYCH			
Średni czas wywiadu dławicy	5 (1-15) miesięcy	5 (1-15) miesięcy	ns
Epizody dławicy / tydzień	3 (1-6)	3 (1-6)	ns

Zasady przeprowadzenia badania, opis badanej grupy

Chorych randomizowano do dwóch grup. Pierwsza grupa – 1138 pacjentów, leczona była optymalnie farmakologicznie, druga grupa - 1149 chorych, oprócz optymalnego leczenia farmakologicznego poddawana była również angioplastyce, z reguły zakończonej implantacją stentu. Wyjściowo badane grupy nie różniły się istotnie pod względem cech demograficznych i klinicznych, randomizacja w optymalnym zakresie rozdzieliła obie badane grupy [Tabela 1.].

Grupa chorych randomizowana do badania COURAGE stanowiła reprezentatywną populację

pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, zarówno pod względem częstości występowania chorób towarzyszących, jak i częstości oraz rodzaju zmian angiograficznych stwierdzanych w koronarografii (Tabele: 2,3).

U wszystkich pacjentów w zakresie optymalnej farmakoterapii zastosowano: kwas acetylosalicylowy w dawce 81 do 325 mg na dobę lub w przypadku jego nietolerancji 75 mg klopidogrelu na dobę. Wszyscy pacjenci z grupy PCI otrzymali także dodatkowe leczenie przeciwplatek w przypadku implantacji stentów, zgodne z obowiązującymi standardami. Leczenie przeciwdławicowe obejmowało zastosowanie w obu grupach metoprololu o przedłużonym uwalnianiu, amlodipiny i monoazotanu izosorbidu (w monoterapii

Tabela 2. Choroby współistniejące u pacjentów włączonych do badania COURAGE

Charakterystyka	PCI + farmakoterapia (N=1149)	farmakoterapia (N=1138)	P
Dane kliniczne			
Wywiad chorobowy – %			
cukrzyca	32%	35%	ns
nadciśnienie tętnicze	66%	67%	ns
niewydolność serca	5%	4%	ns
choroba naczyniowo-mózgowa	9%	9%	ns
zawał serca przeżyty	38%	39%	ns
poprzedni/e zabieg/i PCI	15%	16%	ns
poprzedni/e zabieg/i CABG	11 %	11%	ns

Tabela 3. Charakterystyka angiograficzna pacjentów włączonych do badania COURAGE

Charakterystyka	PCI + farmakoterapia (N=1149)	farmakoterapia (N=1138)	P
KORONAROGRAFIA WYKONANA PRZED RANDOMIZACJĄ PACJENTÓW DO BADANIA			
Ilość zajętych naczyń:			
1 naczynie, 2 naczynia, 3 naczynia	31% 39% 30%	30% 39% 31%	ns
Łącznie choroba 2- lub 3-naczyniowa	62%	69%	ns
Choroba proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej (GPZ)	31%	37%	ns
Fracja wyrzucania lewej komory (% +/- odchylenie standardowe)	60.8 ± 11.2	60.9 ± 10.3	ns

albo w leczeniu skojarzonym), a także leków hipotensyjnych - lisinoprilu lub losartanu. Wszyscy pacjenci objęci byli także intensywnym leczeniem hipolipemizującym, zmierzającym do obniżenia stężenia LDL-cholesterolu do wartości 60-85 mg/dl. W tym celu stosowano monoterapię simwastatyną lub skojarzenie simwastatyny z ezetimibem. Po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-cholesterolu kontynuowano leczenie tak, by osiągnąć stężenia cholesterolu frakcji HDL >40 mg/dl i triglicerydów <150 mg/dl. Stosowano w tym celu ćwiczenia fizyczne, a także dodatkowe leki hipolipemizujące: niacynę w tabletkach o przedłużonym działaniu lub fibraty, w monoterapii lub terapii skojarzonej.

W grupie leczonej angioplastyką jako skuteczne leczenie definiowano taki zabieg PCI, po którym tzw. zwężenie rezydualne wynosi mniej niż 50% w przypadku angioplastyki balonowej i mniej niż 20% przy angioplastyce z implantacją stentu. W świetle ostatnich doniesień dotyczących stosowania stentów uwalniających leki warto podkreślić, że ze względu na fakt, iż stenty te zostały dopuszczone do zastosowania klinicznego na 6 miesięcy przed zakończeniem badania, otrzymała je tylko niewielka grupa chorych (zaledwie 31 osób). Ogółem, w grupie zakwalifikowanej do przeprowadzenia PCI, rewaskularyzowano łącznie 1688 zmian miażdżycowych (u 1077 pacjentów), z czego w przypadku 1006 zmian wszczepiono przynajmniej jeden stent. 590 pacjentów (59% grupy) otrzymało jeden stent, 416 osób co najmniej 2 stenty (41% grupy). Angiograficznie, na podstawie przedstawionych powyżej definicji, zabieg uznano za skuteczny u 93% populacji.

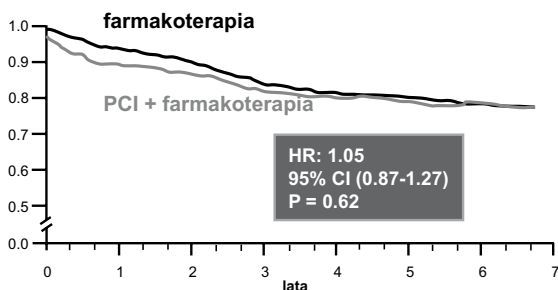
Punkty końcowe badania i jego wyniki

Pierwotnym punktem końcowym była oceniana łącznie częstość występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zawału serca niezakończony zgonem (tzw. „zgon i zawał serca”). Wtórny, złożony punkt końcowy obejmował: śmiertelność całkowitą, występowanie zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu oraz hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej. Niezmiernie ważną okazała się jednak analiza prostych punktów końcowych: śmiertelności całkowitej, częstości rozpoznanych zawałów serca, potrzeby hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego (zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa). Wszystkie te punkty końcowe zobrazowano w postaci krzywych Kaplana-Meiera na Rycinie 1.

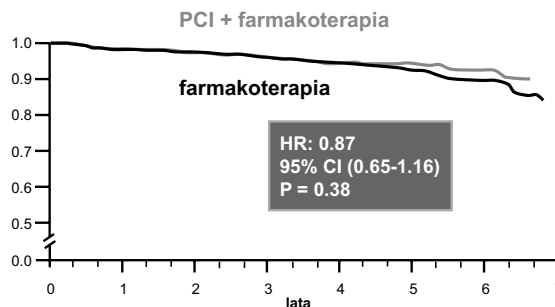
Chorych objęto obserwacją w okresie 3,3 do 5,7 lat (mediana 4,6). W tym okresie pierwotny złożony punkt końcowy odnotowano 211 razy (19,0%) w grupie PCI i 202 (18,5%) w grupie leczonych zachowawczo (HR, ang. *hazard ratio*, ryzyko względne: 1,05; 95% CI, *confidence interval*, przedział ufności: 0,87-1,27; P=0,62). Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon, zawał serca, udar, wystąpił odpowiednio u 20,0% i 19,5% osób (HR: 1,05; 95% CI: 0,87-1,27; P=0,62), były to różnice niezamienne statystycznie.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pod względem częstości hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (12,4% vs 11,8%; HR: 1,07; 95% CI: 0,84-1,37; P=0,56), częstości występowania zawału serca (13,2% vs 12,3%; HR:

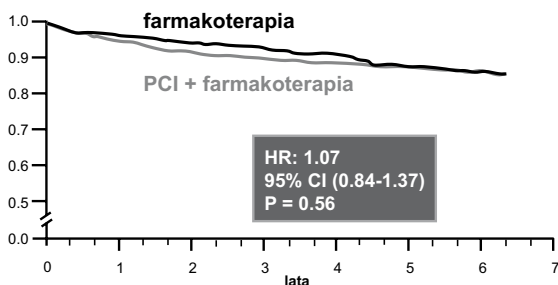
Zgon i zawał serca



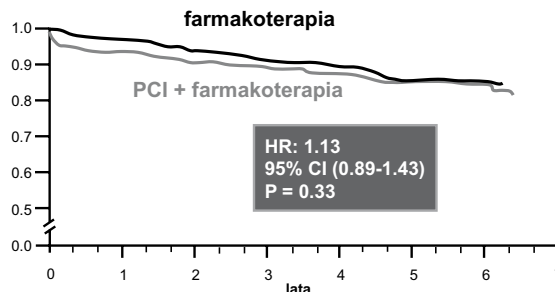
Śmiertelność całkowita



Potrzeba hospitalizacji OZW



Zawały serca



Rycina 1. Główne wyniki badania COURAGE; HR – ryzyko względne; 95% CI – 95% przedział ufności; P – poziom istotności statystycznej

1,13; 95% CI: 0,89-1,43; P=0,33), udaru mózgu (2,1% vs 1,8%; HR: 1,56; 95% CI: 0,80-3,04; P=0,19) oraz w zakresie śmiertelności całkowitej (7,6% vs 8,3%; HR: 0,87; 95% CI: 0,65-1,16). Jak wynika z analizy krzywych zaprezentowanych na Rycinie 1., obserwowano nawet nieistotną statystycznie przewagę samego leczenia farmakologicznego nad leczeniem farmakologicznym i angioplastyką w zakresie zawałów serca (krzywe najbardziej od siebie oddalone w pierwszym okresie obserwacji).

Potrzebę rewaskularyzacji odnotowywano częściej w grupie leczonej zachowawczo (32,6% vs 21,1%; HR: 0,60; 95% CI: 0,51-0,71; P<0,001). W obu grupach zaobserwowano istotne zmniejszenie dolegliwości dławicowych, przy czym przez większą część trwania badania przewagę miała w tej kwestii grupa PCI. Niestety, także w tym punkcie końcowej obserwacji, PCI nie wykazała istotnej wyższości nad farmakoterapią: 5-letnia obserwacja wykazała, że 74% pacjentów w grupie PCI i 72%

w grupie leczonej zachowawczo nie miało objawów dławicowych (P=0,35). Stąd też wnioskować można, że wykonanie PCI w badanej grupie chorych rzeczywiście zmniejsza częstość dolegliwości dławicowych, ale jedynie w 3-letniej perspektywie (Tabela 4.).

Analiza podgrup, co istotne, także z uwzględnieniem pacjentów z cukrzycą, chorobą wielonaczyniową, po przebytym zawałe serca również nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Nie można było wskazać podgrupy chorych, która uzyskałaby istotnie statystyczną poprawę rokowania poprzez wykonanie PCI w stabilnej chorobie wieńcowej, optymalnie leczonej farmakologicznie.

Wnioski autorów badania

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania wysunęli wniosek, że włączenie PCI do terapii optymalnie

Tabela 4. Osoby bez dolegliwości dławicowych w przebiegu badania COURAGE. Gwiazdką oznaczono różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami

Charakterystyka dolegliwości dławicowych	PCI + farmakoterapia	farmakoterapia
Klinika: Bez objawów dławicy piersiowej (%)		
wyjściowo	12% ★	13%
1 rok	66% ★	58%
3 rok	72%	67%
5 rok	74%	72%

leczonej farmakologicznie stabilnej choroby wieńcowej wpływa jedynie na redukcję częstości rewaskularyzacji, nie zmieniając jednak częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania COURAGE wydają się być zgodne z wynikami metaanalizy poprzednich badań porównujących stosowanie PCI i leczenia zachowawczego, w której również nie wykazano istotnego znaczenia PCI w redukcji ilości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [4].

Dyskusji podlegają natomiast nadal inne aspekty zastosowania PCI w terapii stabilnej choroby wieńcowej – kwestia jakości życia chorych oraz kosztów zastosowania obu rodzajów terapii. Wydawać by się mogło, że zastosowanie PCI nie tylko zmniejsza częstość występowania dolegliwości dławicowych, co wykazano w pierwszych 3 latach obserwacji pacjentów w badaniu COURAGE, ale także istotnie poprawia jakość życia chorych. Rzeczywiście różnice te są istotne statystycznie – na korzyść PCI, ale tylko w okresie pierwszych 12 miesięcy. Obserwacja 36-miesięczna przeprowadzona w ramach badania COURAGE wskazuje na wyrównanie odsetka chorych odczuwających istotną poprawę jakości życia ($P=0,051$) w porównaniu z grupą stosującą leczenie zachowawcze, nie można wykluczyć tu wpływu czynników psychologicznych. Koszty leczenia – w każdej perspektywie czasowej faworyzowały, rzecz jasna, grupę leczoną jedynie farmakologicznie.

Komentarz

Należy zachować szczególną ostrożność przy interpretacji wyników badania COURAGE. Warto podkreślić, że nie dyskwalifikuje ono PCI w terapii stabilnej

choroby wieńcowej. W badaniu COURAGE, średnia frakcja wyrzucania lewej komory wynosiła około 61%, byli to więc pacjenci – pomimo zmian w naczyniach wieńcowych – z nieuszkodzonym mięśniem lewej komory serca. To pierwsze, ważne ograniczenie wyników badania COURAGE, o którym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce klinicznej.

Ograniczeniem drugim, ale zarazem siłą tego badania, jest znakomita kontrola czynników ryzyka i wysoki stopień osiągniętych celów terapeutycznych w prezentowanym badaniu za pomocą farmakoterapii, zarówno w grupie leczonej tylko farmakoterapią, jak i w grupie kwalifikowanej również do PCI. Na potwierdzenie tego wniosku, warto przeanalizować Tabelę 5., w której porównano wyjściowe parametry fizjologiczne (ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL, triglicerydów, współczynnik masy ciała, BMI, częstość uprawiania aktywności fizycznej co najmniej 5 x w tygodniu).

Niestety, w naszej codziennej praktyce klinicznej, rzadko osiągamy w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ciśnienia rzędu 120/70 mmHg, stężenia cholesterolu całkowitego: 140 mg/dl, LDL-cholesterolu 72 mg/dl, rzadko też aż 40% pacjentów co najmniej 5 razy w tygodniu podejmuje aktywność fizyczną. Jak tak dobre wyniki możliwe były do uzyskania w badaniu COURAGE?

Pomijając dawki leków, które trzeba wdrożyć, aby osiągnąć powyżej cytowane wartości ciśnienia tętniczego i cholesterolu w grupie 60-latków ze stabilną chorobą wieńcową, warto zacytować odsetek osób leczonych w badaniu COURAGE. Uśredniając w obrębie obu grup, około 72% pacjentów przyjmowało

Tabela 5. Ciśnienie skurczowe (SBP), rozkurczowe (DBP), stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL, triglicerydów (TG), współczynnik masy ciała (BMI), częstość aktywności fizycznej co najmniej 5x w tygodniu, wśród pacjentów włączonych do badania COURAGE – wyjściowo i po 60 miesiącach

Cel leczenia	wyjściowo		60 miesięcy później	
	PCI + farmakoterapia	farmakoterapia	PCI + farmakoterapia	farmakoterapia
SBP	131 ± 0.77	130 ± 0.66	124 ± 0.81	122 ± 0.92
DBP	74 ± 0.33	74 ± 0.33	70 ± 0.81	70 ± 0.65
cholesterol (mg/dL)	172 ± 1.37	177 ± 1.41	143 ± 1.74	140 ± 1.64
LDL (mg/dL)	100 ± 1.17	102 ± 1.22	71 ± 1.33	72 ± 1.21
HDL (mg/dL)	39 ± 0.39	39 ± 0.37	41 ± 0.67	41 ± 0.75
TG (mg/dL)	143 ± 2.96	149 ± 3.03	123 ± 4.13	131 ± 4.70
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 0.18	28.9 ± 0.17	29.2 ± 0.34	29.5 ± 0.31
Umiarkowana aktywność fizyczna (5x/tydzień)	25%	25%	42%	36%

inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub sartany, 93% otrzymywało statyny, a oprócz tego 54% inne leki hipolipemizujące (bardzo duży odsetek osób na złożonej terapii hipolipemizującej!), 94% otrzymywało kwas acetylosalicylowy, 86% beta-adrenolityki. Wszystkie te leki, jak wiadomo, zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie można zatem wykluczyć, że w grupie osób „gorzej leczonych”, PCI + farmakoterapia wykazałoby wyższą nad samą farmakoterapią w stabilnej chorobie wieńcowej.

Oprócz wymienionych grup leków, średnio 52% pacjentów przyjmowało długodziałające preparaty antagonistów wapnia, a 57% - długodziałające azotany. To z kolei mogłoby tłumaczyć, dlaczego PCI nie zdołało w 5-letniej perspektywie zmniejszyć nawet odczuwanych dolegliwości wieńcowych i polepszyć jakość życia w porównaniu do samej farmakoterapii.

Jak zatem, upraszczając wnioski z badania COURAGE, odpowiedzieć na pytanie: czy istnieją przesłanki do wykonywania zabiegów PCI w stabilnej chorobie wieńcowej? Autorzy komentarza sądzą, że uprawniona jest aktualnie następująca odpowiedź, odnosząca się do grupy 50-70-latków, najczęściej randomizowanych do udziału w omawianym badaniu:

w grupie osób ze stabilną chorobą wieńcową, nawet wielonaczyniową, ale nie uszkodzoną funkcją lewej komory, zabiegi PCI nie powinny być wykonywane, jeżeli optymalnie leczymy chorych farmakologicznie. Słowo „optymalnie” oznacza jednak prowadzenie ich w taki sposób, aby osiągnęli kontrolę czynników ryzyka porównywalną do wyników badania COURAGE (np.: średnie ciśnienie tętnicze 120/70 mmHg, stężenia cholesterolu całkowitego około 140 mg/dl, LDL-cholesterolu około 70 mg/dl, triglicerydy <130 mg/dl, HDL-cholesterol >40 mg/dl). Dolegliwości dławicowe możemy w takiej grupie kontrolować farmakologicznie. Jeżeli nie potrafimy w taki sposób leczyć stabilnej choroby wieńcowej lub też, gdy nasi pacjenci nie tolerują dawek leków umożliwiających osiągnięcie celów terapeutycznych, decyzja o rewaskularyzacji wieńcowej powinna być nadal podejmowana indywidualnie i nie uwzględniać wyników takich badań, jak badanie COURAGE.

Adres do korespondencji:

Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie

krzysztof.filipiak@am.waw.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Filipiak KJ, Folga A. Stabilna choroba wieńcowa w wieku podeszłym – postępowanie farmakologiczne czy leczenie inwazyjne? *Geriatrya Polska* 2006; 2(2): 180-2.
2. Filipiak KJ, Paluch W, Folga A. Leczenie zabiegowe choroby wieńcowej w wieku podeszłym: wyniki badania AWESOME. *Geriatrya Polska* 2006; 2(3): 258-260.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2007; 356(15): 1503-16.
4. Kastritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111; 2906-12.