

První výsledky studie STICH

(Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial)

Růžena Jandová, Ivan Málek, Jan Pirk

Kardiocentrum IKEM, Praha

Chirurgická rekonstrukce levé komory (SVR) je antiremodelační výkon za účelem zmenšení objemu levé komory (LK) u nemocných se srdečním selháním, vzniklým na podkladě ICHS. Studie byla koncipována za účelem zjištění, zda SVR přidaná ke koronárnímu bypasu (ACB) sníží počet následných úmrtí nebo hospitalizací z kardiální příčiny ve srovnání se samotným ACB. 1 000 nemocných s ejekční frakcí levé komory $\leq 35\%$, s ICHS vhodnou k revaskularizaci pomocí ACB, s dominantní dysfunkcí přední stěny LK, vhodnou k SVR, bylo randomizováno k samotnému ACB ($n = 499$) nebo k ACB+SVR ($n = 501$). Medián sledování byl 48 měsíců. Po SVR došlo ke snížení indexu konečného systolického objemu LK o 19 %, po samotném ACB jen o 6 % ($p < 0,001$). Subjektivní potíže ve smyslu NYHA a CCS klasifikace, jakož i námahová tolerance se zlepšily obdobně v obou skupinách nemocných. Nebyl však zjištěn žádný rozdíl v primárním výstupu studie – tj. úmrtí nebo počtu hospitalizací z kardiální příčiny, který byl nalezen v 58 % u nemocných po ACB + SVR a v 59 % u pacientů po ACB samotném.

Závěr: Přidání SVR k ACB snižuje významněji objem levé komory oproti samotnému ACB, avšak tato anatomická změna nebyla u tohoto souboru sdružena s větším ústupem symptomatologie či zvýšením námahové tolerance, ani snížením úmrtnosti nebo počtu hospitalizací z kardiální příčiny.

Klíčová slova: chirurgie ischemické dysfunkce levé komory, rekonstrukce levé komory.

The initial outcomes of STICH Trial (Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure Trial)

Surgical ventricular reconstruction (SVR) is a procedure designed to reduce left ventricular (LV) volume in patients with heart failure caused by coronary artery disease. The aim of the study was the question whether SVR added to coronary-artery bypass grafting (CABG) would decrease the rate of death or hospitalization for cardiac causes, as compared with CABG alone. 1,000 patients with (LV) ejection fraction $\leq 35\%$, coronary artery disease amenable to CABG, and dominant anterior LV dysfunction suitable to SVR were randomized to CABG alone ($n = 499$) or CABG + SVR ($n = 501$). The median follow-up was 48 months. SVR reduced end-systolic volume index by 19 % as compared with a reduction of 6 % with CABG alone ($p < 0,001$). Cardiac symptoms – NYHA and angina – and exercise tolerance improved to a similar degree in both study groups, however there was no difference found in the primary outcome – i. e. the rate of death from any cause and hospitalization for cardiac causes (58 % in patients after CABG + SVR and 59 % in patients after CABG alone).

Conclusions: Adding SVR to CABG reduced the LV volume, as compared with CABG alone. However, this anatomic change was not associated with a greater improvement in symptoms or exercise tolerance or with a reduction in the rate of death or hospitalization for cardiac causes.

Key words: ischemic left ventricular dysfunction surgery, left ventricular reconstruction.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(6): 328–331

Srdeční selhání je v současné době jednou z nejzávažnějších – a často konečnou – komplikací kardiálních onemocnění, která je hlavní příčinou úmrtnosti a nemocnosti takto postižených. Nejčastěji vzniká v důsledku ischemické choroby srdeční (ICHS) – vzhledem k jejímu častému výskytu. I přes velký pokrok v medikamentózní léčbě v posledních letech, která značně zlepšila symptomatologii a přežití těchto nemocných, zůstává situace neuspokojivá. U některých vhodných nemocných lze tuto skutečnost pozitivně ovlivnit revaskularizačními zákroky, není však jasno, do jaké míry a u kterých pacientů. Další otázkou zůstávají rekonstrukční antiremodelační chirurgické výkony na levé komoře (LK), o nichž je uváděno (1, 2), že po nich dochází ke zmenšení původně dilatovaného objemu LK, zvýšení ejekční frakce (EF) a zlepšení komorové

funkce. Prucz a spol. (3) uvádí, že po doplnění revaskularizačního zákroku výkonem na LK došlo ke snížení následných hospitalizací a zlepšení funkce LK ve srovnání se samotným ACB. Studie STICH byla navržena za účelem určení role kardiologie v léčbě nemocných se srdečním selháním a ICHS.

Studie chirurgické léčby srdečního selhání, vzniklého na podkladě ischemické choroby srdeční (ICHS) – zvaná STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) – řeší dvě specifické primární hypotézy u nemocných s dysfunkcí levé komory (LK) srdeční a koronární nemocí, vhodnou k chirurgické revaskularizaci:

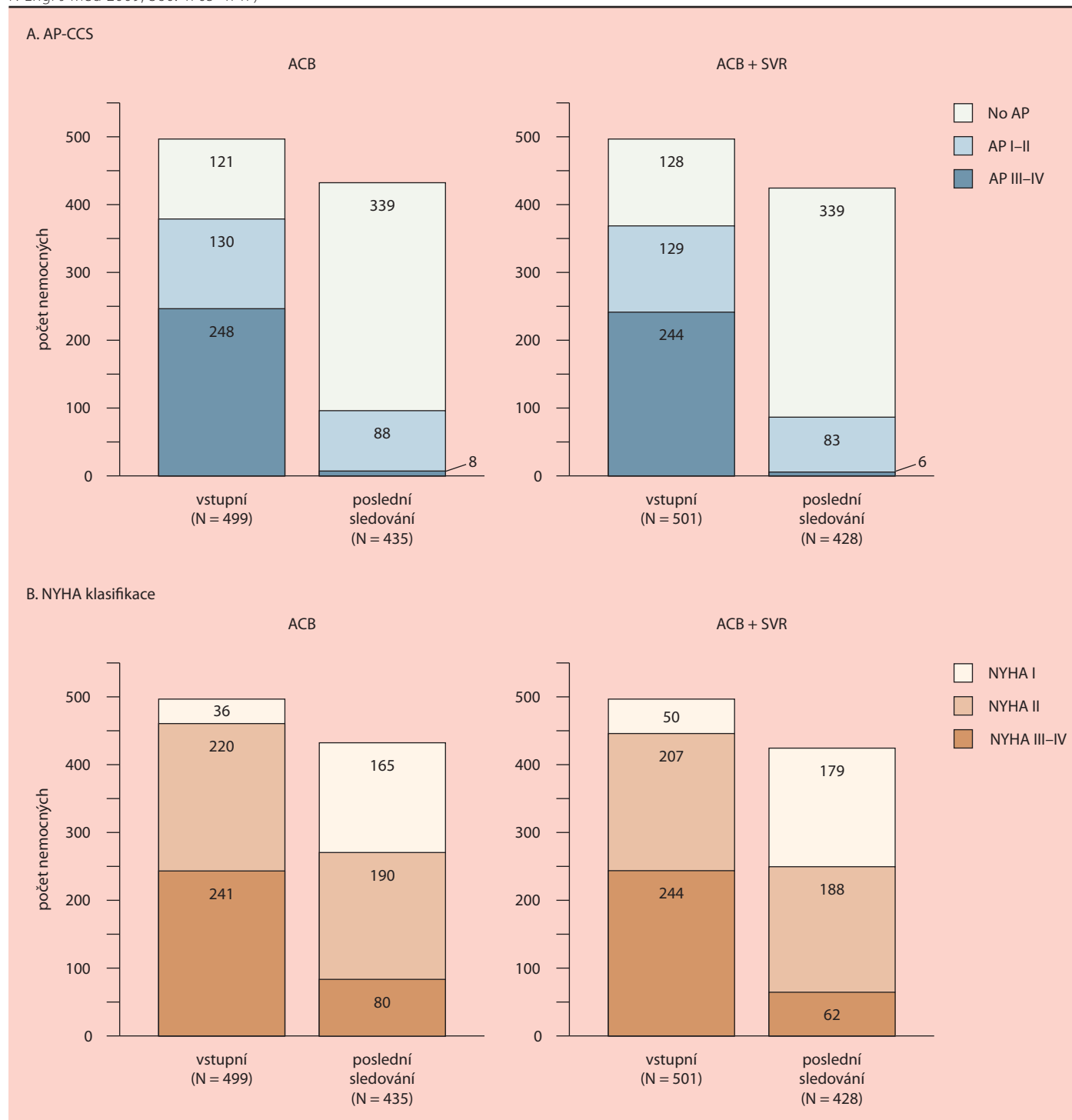
■ Hypotéza 1 – zda koronární bypass (ACB) spolu s intenzivní medikamentózní léčbou u klinicky vhodných nemocných zlepšuje dlouhodobé přežití oproti medikamentózní

léčbě samotné. Podrobné zdůvodnění této části studie jsme podali již dříve (4).

■ Hypotéza 2 – zda u nemocných s akinezií přední stěny LK dokáže optimalizace jejího tvaru a velikosti cestou antiremodelačního rekonstrukčního výkonu (SVR – surgical ventricular reconstruction) spolu s ACB a intenzivní medikamentózní léčbou zlepšit dlouhodobé přežití bez hospitalizací z kardiální příčiny oproti samotné revaskularizaci pomocí ACB – rovněž za předpokladu intenzivní farmakoterapie.

Druhá hypotéza vychází ze skutečnosti, že chirurgická technika antiremodelační rekonstrukce LK (SVR) se nyní používá nejen u dyskinetické jizvy, ale též i u akinetických segmentů myokardu. Tato technika mechanicky zmenšuje

Obrázek 1. AP a příznaky srdečního selhání při vstupu a poslední kontrole. Symptomatologie AP, hodnocená dle CCS klasifikace a srdečního selhání, hodnocená dle NYHA klasifikace se významně zlepšila mezi vstupními hodnotami a poslední návštěvou, uskutečňovanou v mediánu 48 měsíců – a to jak u 499 nemocných, ošetřených samotným ACB, tak i u 501 nemocných po ACB + SVR. AP se zlepšila v průměru o 1,7 třídy v obou skupinách ($p = 0,84$) – obr. A. Symptomatologie srdečního selhání se zlepšila v průměru o 1 třídu v obou skupinách ($p = 0,70$) – obr. B (dle Jones RH, Velasquez EJ, Michler RE, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1705–1717)



obvod zóny endokardiální jizvy incizí v normálním epikardu; bylo prokázáno, že zmenšuje objem LK a zvyšuje ejekční frakci (EF) (1, 2, 5, 6). Na podkladě malé nerandomizované studie bylo zjištěno, že SVR – je-li provedena současně s ACB, může snižovat počet hospitalizací a zlepšovat funkci komory významněji než samotný ACB (3).

STICH je celosvětová multicentrická otevřená randomizovaná studie, v níž participuje

127 klinických center z 26 zemí (7), sponzorovaná NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), který je součástí NIH (National Institutes of Health) v Bethesda, USA, s celkovým počtem 2 136 zařazených nemocných.

V komponentě hypotézy 2, která je předmětem tohoto sdělení, participovalo 96 center z 23 zemí a bylo zařazeno 1 000 pacientů v rozmezí od 12. 9. 2002 do 24. 1. 2006, sledování

pokračovalo do 31. 12. 2008. Institut klinické a experimentální medicíny, který má již určité zkušenosti v této problematice (8), byl jedním z center v této části studie.

Prvé výsledky této části studie, jež zde uvádíme, byly v tomto rozsahu předneseny na sjezdu ACC 09 v Orlando, USA 29.–31. 3. 2009 (Jones RH, Mark DB – obě sdělení bez abstraktu) – a následně publikovány (9).

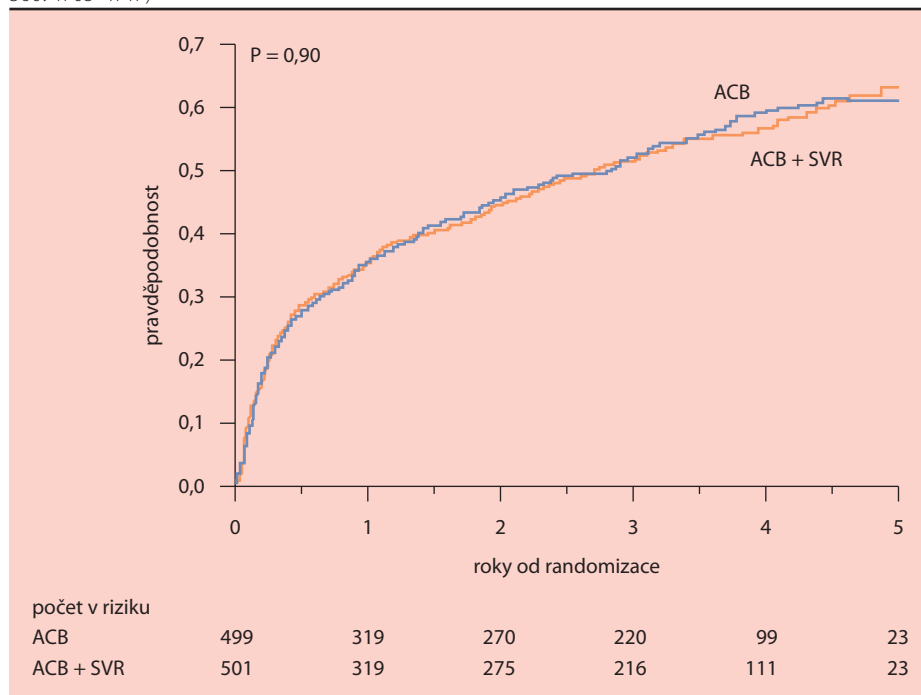
Hypotéza 2 tedy předpokládala, že SVR – tzv. endoventrikulární plastika, kombinovaná s ACB, sníží úmrtí nebo hospitalizaci z kardiální příčiny ve srovnání s operací samotným ACB – za předpokladu adekvátní doprovodné farmakoterapie při obou postupech. Kritériem k zařazení bylo mnohočetné onemocnění koronárních tepen, schůdné k chirurgické revaskularizaci, s EF LK $\leq 35\%$ a dominantní akineziou či dyskineziou přední stěny LK, schůdnou k endoventrikulární plastice. Vylučovacím kritériem byl recentní infarkt myokardu, plánovaná náhrada aortální chlopně, plánovaná perkutánní koronární intervence (PCI), nebo přidružená nekardiální choroba s předpokládaným přežitím kratším než 3 roky. Symptomatologie nemocných byla možná v rozmezí – pokud se týče srdečního selhání – NYHA I–IV – a/nebo anginy pectoris (AP) CCS 0.–IV. stupně. Po podepsání informovaného souhlasu byli nemocní randomizováni na skupinu, léčenou pouze samotným ACB ($n = 499$) a skupinu, ošetřenou ACB + SVR ($n = 501$).

Obě srovnávané skupiny se nelišily věkem (medián 62 let), pohlavím, stupněm potíží, přidruženými chorobami, nebyl ani rozdíl ve vstupní medikamentózní léčbě. Rovněž EF LK (medián 28 %), index konečného systolického objemu LK (medián 82 ml/m²), počet a rozsah postižených koronárních tepen, i výskyt významné mitrální regurgitace a její následné chirurgické korekce byl v obou skupinách obdobný. Revaskularizační výkon byl dle protokolu proveden do 14 dní od randomizace. U nemocných, ošetřených ACB + SVR, bylo zjištěno významné prodloužení operačního výkonu, doby mimotělního oběhu, doby svorky, intubace a pobytu na pooperačním pokoji ve srovnání s nemocnými po samotném ACB (rozdíl $p < 0,001$).

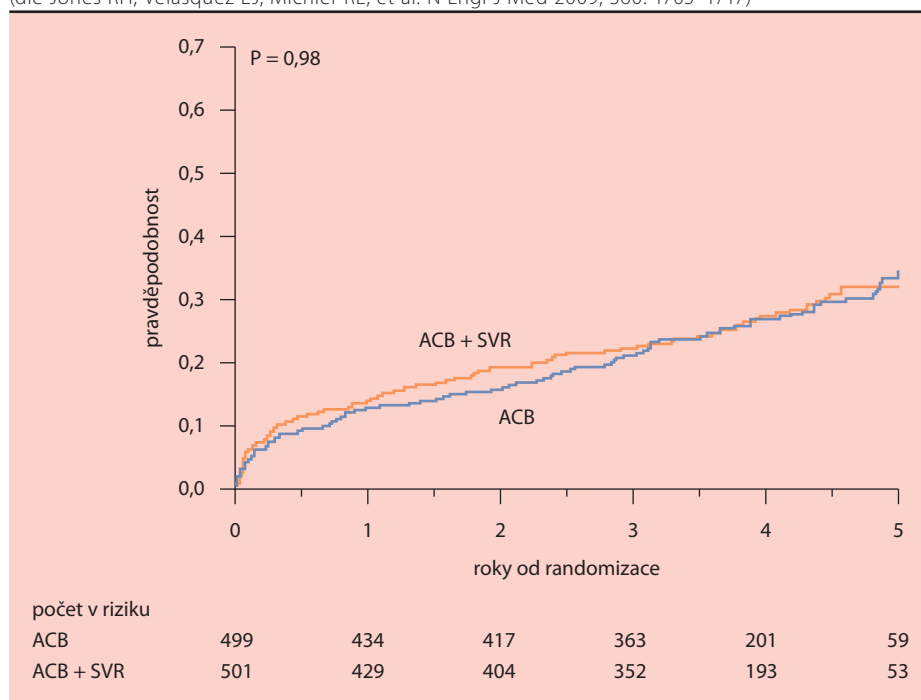
Všichni nemocní pak byli sledováni – v prvním roce po 4 měsících, dále po 6 měsících – v mediánu 48 měsíců – ale nejméně po dobu 30 měsíců. Při vstupu i během sledování bylo klinické vyšetření doplněno studiem LK pomocí echokardiografie, magnetické rezonance a radioizotopů, a též 6minutovým testem chůze, pokud bylo toto vyšetření pro pacienty únosné.

Při srovnání hodnot předoperačního indexu konečného systolického objemu LK s hodnotami za 4 měsíce po operaci je patrné jejich snížení, které je výraznější (o 19 %) ve skupině nemocných po ACB + SVR oproti nemocným s pouhou revaskularizací (o 6 % – $p < 0,001$). Nicméně klinické zlepšení bylo v obou sledovaných skupinách obdobné (obrázek 1) – jak ve smyslu zlepšení známek srdečního selhání, tak v ústupu AP – a to v celém průběhu sledování. Rovněž

Obrázek 2a. Analýza výsledků – Kaplan-Meier – primární výstup (úmrtí ze všech příčin nebo hospitalizace z kardiální příčiny), který se významně neliší v obou skupinách. Primární výstup byl zaznamenán u 292 nemocných (59 %), určených k samotnému ACB a u 289 pacientů (58 %), randomizovaných k ACB + SVR. (RR 0,99; 95 % CI, 0,84–1,17) (dle Jones RH, Velasquez EJ, Michler RE, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1705–1717)



Obrázek 2b. Analýza výsledků – Kaplan-Meier – úmrtí ze všech příčin, k němuž došlo u 141 nemocných (28 %), určených k ACB, a u 138 nemocných (28 %), určených k ACB + SVR (RR 1,00; 95 % CI, 0,79–1,26). (dle Jones RH, Velasquez EJ, Michler RE, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1705–1717)



hodnoty 6minutového testu chůze se nelišily předoperačně, ani v celém průběhu sledování.

Primární výstup studie – tj. celková mortalita nebo hospitalizace z kardiální příčiny – byl obdobný ve skupině ACB + SVR jako ve skupině se samotným ACB – úmrtnost 28 % na konci sledování, hospitalizace z kardiálních příčin v 41 %, resp. 42 % (obrázek 2). Při analýze podskupin – dle

věku, pohlaví, rasy, vstupní tíži symptomatologie ve smyslu srdečního selhání či AP, přítomnosti diabetu, EF LK či rozsahu koronárního postižení – nebylo patrné, že by některá z těchto podskupin byla některou z použitých taktik zvýhodněna.

Sekundární výstupy studie – tj. operační (30denní) mortalita – byla obdobná ve skupině s ACB + SVR a ve skupině se samotným ACB (5 %),

rovněž další sledované parametry v průběhu celé studie – výskyt infarktu myokardu, mozkových cévních příhod, následných revaskularizačních zákroků, implantací kardiostimulátorů, resynchronizačních zařízení a defibrilátorů – se v obou skupinách nelišily.

Při ekonomickém hodnocení nákladů, prováděném v některých US centrech, byly vyčísleny náklady na iniciační hospitalizaci jako významně vyšší u nemocných s rekonstrukčním výkonem na LK ($p < 0,04$) (Mark 2009).

Výše uvedené výsledky tedy nepotvrdily očekávaný příznivý efekt rekonstrukčního výkonu na levé komoře na prognózu těchto nemocných; došlo u nich sice k významnějšímu zmenšení konečného systolického objemu LK ve srovnání s nemocnými, ošetřenými samotným ACB, což však nemělo dopad na klinické výsledky a primární i sekundární výstupy studie. Tyto výsledky tedy nepodporují použití techniky chirurgické rekonstrukce LK u této populace nemocných.

Vysvětlením této diskrepance výsledků vzhledem k předpokladům by mohl být rozdílný přístup při výběru nemocných do studie: zkušený chirurg by mohl zařadit k randomizaci pouze ty nemocné, u nichž by si nebyli jisti, zda je u nich výkon na komoře nutný, kdežto nemocným – u nichž si byli jisti prospěšností výkonu – jim toto řešení přímo nabídl bez randomizace.

Druhým možným – a pravděpodobnějším vysvětlením – je možnost, že předpokládaná výhoda, získaná zmenšením objemu LK (tj. snížený „wall stress“ a zlepšení systolické funkce) je zmařena snížením diastolické distenzibility. Předchozí práce (10) uvádějí, že významným

prediktorem přežití pacientů se systolickou dysfunkcí je EF LK při zátěži. Nejpriznivější dynamická odpověď LK na požadavky zvýšeného minutového objemu je sdružena se zvětšením konečného diastolického a snížením konečného systolického objemu LK. SVR může omezit tento zvýšený požadavek na plnění LK.

Důležitá bude též analýza příčin úmrtí nemocných: pokud bude ve skupině intervenované ACB + SVR převažovat náhlé úmrtí oproti úmrtí na progresi srdečního selhání či recidiv koronární příhody, bude možné výsledky v této skupině příznivě ovlivnit implantací ICD.

Závěrem lze říci, že ačkoli toto sdělení o výsledcích studie STICH, které neprokázaly výhodu použití rekonstrukčního výkonu na LK oproti samotné revaskularizační operaci souhrnně u celého souboru nemocných s dysfunkcí LK, je pouze prvním sdělením z řady dalších. V dalších sděleních bude podáno podrobné zhodnocení tohoto souboru ve smyslu jeho složení, pokud se týká rizikových faktorů, klinické závažnosti a anatomických nálezů a srovnání s dalšími obdobnými soubory v písemnictví – za účelem oprávnění jeho obecné platnosti a aplikovatelnosti. Bude rovněž záležet na výsledku analýzy příčin úmrtí z hlediska náhlé smrti ve srovnání s mechanickým srdečním selháním. Nyní je prováděno podrobné hodnocení výsledků různých zobrazovacích technik – echokardiografie, magnetické rezonance a radioizotopových technik vzhledem k anatomickým a funkčním parametrům LK – a to v průběhu celého sledování – s cílem identifikovat možné podskupiny nemocných, které by profitovaly nebo naopak byly poškozeny použitím metody SVR.

Literatura

1. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AWH, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilatation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1939–1945.
2. Menicanti L, Castelvich S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 433–441.
3. Prucz RB, Weiss ES, Patel ND, et al. Coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular restoration: a comparison. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 806–814.
4. Jandová R, Málek I, Pirk J. Možnosti chirurgické léčby u nemocných s ischemickou dysfunkcí levé komory. Studie STICH. *Cor Vasa* 2004; 46: 558–560.
5. Alfieri O, Maisano F, Schreuder JJ. Surgical methods to reverse ventricular remodeling in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl 9A): 81F–87F.
6. Athanasuleas CL, Stanley AWH, Jr, Buckenberg GD. Restoration of contractile function in the enlarged left ventricle by exclusion of remodeled akinetic anterior segment: surgical strategy, myocardial protection, and angiographic results. *J Card Surg* 1998; 13: 418–428.
7. Velasquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, et al. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1540–1547.
8. Florián M, Málek I, Pirk J, et al. Výsledky chirurgické revaskularizace myokardu u pacientů s významnou předoperační dysfunkcí levé komory. *Cor Vasa* 2001; 43: 85–88.
9. Jones RH, Velasquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705–1717.
10. Lee KL, Pryor DR, Pieper KS, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease: a comparison with clinical and catheterization variables. *Circulation* 1990; 82: 1705–1717.

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2009

Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2009

MUDr. Růžena Jandová, CSc.

Kardiocentrum IKEM

Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4

ruja@medicon.cz
