

Chory z wielonaczyniową chorobą wieńcową lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej – kandydat do operacji kardiochirurgicznej czy stentowania

A patient with multivessel or left main coronary disease – a candidate for coronary artery bypass grafting or coronary stenting

Tomasz W. Deptuch

Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2007; 3, 2 (8): 88-90

Słowa kluczowe: wielonaczyniowa choroba wieńcowa, choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej, pomostowanie aortalno-wieńcowe, stentowanie tętnic wieńcowych, stenty uwalniające leki antymitotyczne

Key words: multivessel coronary disease, left main coronary disease, coronary artery bypass grafting, coronary stenting, drug-eluting stents

Wskazania do wykonania angioplastyki wieńcowej stale się poszerzają, od momentu wykonania pierwszego zabiegu 30 lat temu przez Andreeasa Gruentziga [1]. Wraz z doskonaleniem technik zabiegowych oraz wprowadzaniem nowych generacji sprzętu – stentów metalowych, a następnie stentów uwalniających leki antymitotyczne, jesteśmy w stanie wykonywać coraz trudniejsze zabiegi, u chorych z coraz bardziej zaawansowaną chorobą wieńcową. Ograniczenie zjawiska restenozy, dzięki wprowadzeniu stentów uwalniających leki antymitotyczne, w niektórych sytuacjach pozwala kardiologom interwencyjnym wkraczać na tereny dotychczas zarezerwowane dla leczenia operacyjnego, jak choroba wielonaczyniowa czy zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW). Należy jednak pamiętać, że zarówno dla dobra pacjenta, jak i dla bezpieczeństwa operatora, kwalifikacja do zabiegu powinna być poparta wynikami badań klinicznych z randomizacją. Obecnie wskazania do implantacji stentów uwalniających leki, ustalone przez *Food and Drug Administration* (FDA) [2] na podstawie dostępnych wyników badań [3–16], obowiązujące w Stanach Zjednoczonych, są ograniczone dla stentów Cypher do pojedynczych zmian *de novo* nie dłuższych niż 30 mm, zlokalizowanych w natywnych tętnicach o średnicy 2,5–3,5 mm, natomiast dla stentów Taxus do pojedynczych zmian *de novo* nie dłuższych niż 28 mm, zlokalizowanych w natywnych tętnicach o średnicy 2,5–3,75 mm [2].

Nadal nie dysponujemy danymi pozwalającymi na rejestrację zabiegów stentowania u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową oraz chorobą pnia LTW. Z tym większą ciekawością oczekujemy na zakończenie dwóch dużych badań z randomizacją, SYNTAX i FREEDOM, których wyniki pozwolą ocenić, czy w tych grupach chorych zabiegi stentowania tętnic wieńcowych są przynajmniej równie skuteczne i bezpieczne jak pomostowanie aortalno-wieńcowe.

Badanie SYNTAX

Jest to badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów implantacji stentów Taxus Express2 (Boston Scientific) uwalniających pakli-taksel w porównaniu z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego u chorych z trójnaczyniową chorobą wieńcową lub chorobą pnia LTW [17]. Badanie zaprojektowano jako *non-inferiority*, a więc jego celem jest wykazanie, że leczenie metodą przezskórną jest nie gorsze niż leczenie operacyjne. Zaplanowano włączenie do badania 1500 chorych, a cel rekrutacji osiągnięto w kwietniu br. Badanie zostało przygotowane w taki sposób, aby w jak największym stopniu odzwierciedlić codzienną praktykę (*real life*). Dlatego do badania mogli być włączeni wszyscy chorzy z objawową trójnaczyniową chorobą wieńcową lub chorobą pnia LTW, u których

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Tomasz W. Deptuch, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 72, faks +48 22 812 13 46, e-mail: tdeptuch@ikard.pl

kardiochirurg i kardiolog interwencyjny osiągnęli konsensus co do zakresu zabiegu. Natomiast ci chorzy, u których jeden ze specjalistów mógł zaproponować szerszy zakres rewaskularyzacji, byli włączani do rejestru CABG lub PCI. Kryteria wykluczenia zostały ograniczone do wcześniejszej interwencji wieńcowej (CABG lub PCI), ostrego zawału serca oraz współistniejącej choroby zastawkowej wymagającej leczenia operacyjnego. Zaplanowano 5-letnią obserwację chorych, natomiast pierwszoplanowym punktem końcowym jest odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, kardiologicznych i neurologicznych (zgonu, udaru, ostrego zawału serca i ponownej rewaskularyzacji) po 12 miesiącach. Drugoplanowym punktem końcowym jest odsetek tych samych zdarzeń po 1 i 6 miesiącach oraz 3 i 5 latach od randomizacji, a także odsetek poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego w tych samych punktach czasowych, jakość życia, efektywność kosztowa zabiegów, porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów operowanych i poddanych zabiegom stentowania w kohorcie randomizowanej oraz w rejestrze CABG i PCI.

W badaniu położono duży nacisk na współpracę kardiologa interwencyjnego i kardiochirurga, zachęcając do współdecydowania o kwalifikacji do zabiegu. Uznano, że w ten sposób chory otrzyma optymalne leczenie, a do grupy randomizowanej trafią chorzy, którym obie formy leczenia dają taką samą szansę powrotu do zdrowia.

Na uwagę zasługuje wyodrębnienie podgrupy chorych z chorobą pnia LTW, u których zaplanowano kontrolę angiograficzną po 15 miesiącach (a więc już po osiągnięciu pierwszoplanowego punktu końcowego w głównym badaniu) w ramach *sub-study LeMans*. Dla

chorych uczestniczących w tym *sub-study* pierwszoplanowym punktem końcowym będzie drożność stentowanego pnia LTW (zwężenie $\leq 50\%$) lub drożność pomostów aortalno-wieńcowych zaopatrujących zwężony pień LTW.

Badanie FREEDOM

W odróżnieniu od badania SYNTAX, którego idea było włączenie możliwie najszerszego spektrum pacjentów (*all comers*), w badaniu FREEDOM kryteria włączenia zawężono do chorych, którzy zgodnie z dotychczasową wiedzą najbardziej korzystają na leczeniu operacyjnym – do chorych z cukrzycą [18]. Dodatkowo postanowiono wyłączyć z badania chorych ze zwężeniem pnia LTW i zając się tymi pacjentami, u których występują objawy, istotne angiograficznie (co najmniej 70%) zwężenia przynajmniej dwóch głównych tętnic nasierdziejowych. Badanie ma charakter próby *superiority*, a więc jego celem jest wykazanie, że leczenie metodą przeszłoną jest bardziej skuteczne i bezpieczne niż wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych. Wśród kryteriów wykluczających, oprócz zwężenia pnia LTW, znalazły się wcześniejsze interwencje wieńcowe lub operacje kardiochirurgiczne, przewlekła niedrożność dwóch lub więcej tętnic wieńcowych, przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy udar mózgu lub istotne krwawienie, ostry zawał serca oraz inne współistniejące choroby i okoliczności mogące utrudnić zakończenie obserwacji klinicznej. O ile w badaniu SYNTAX chorym w grupie PCI implantowano wyłącznie stenty Taxus (Boston Scientific), to w badaniu FREEDOM używane są zarówno stenty Taxus (Boston Scientific), jak i Cypher (Cordis). Takie rozwiąza-

Tabela 1. Zestawienie głównych cech badań SYNTAX i FREEDOM

Table 1. Comparison of key features of SYNTAX and FREEDOM trials

	SYNTAX	FREEDOM
Kluczowe kryteria włączenia	3VD lub LM	MVD i cukrzyca
Kluczowe kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> •wcześniejsze interwencje •konieczność operacji zastawkowej •ostry zawał serca 	<ul style="list-style-type: none"> •LM •wcześniejsze interwencje •ostry zawał serca, udar, krwawienie •2 lub więcej przewlekłe niedrożności
Liczba chorych	1800	2400
Status	rekrutacja zakończona	rekrutacja trwa
Badane stenty	Taxus	Taxus i Cypher
Pierwszoplanowy punkt końcowy	złożony punkt końcowy – zgon, zawał serca, udar, powtórna interwencja wieńcowa po 12 miesiącach	złożony punkt końcowy – zgon, zawał serca, udar po 5 latach
Główny drugoplanowy punkt końcowy		złożony punkt końcowy po 12 miesiącach
Obserwacja angiograficzna	nie, z wyjątkiem <i>sub-study LeMans</i> (po 15 miesiącach)	nie
Analiza statystyczna	<i>non-inferiority</i>	<i>superiority</i>

3VD – choroba trójnaczyńowa, LM – choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej, MVD – wielonaczyniowa choroba wieńcowa, *sub-study LeMans* – badanie podgrupy chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, wyodrębnionej z badania SYNTAX.

3VD – triple vessel disease, LM – left main disease, MVD – multivessel disease, *LeMans* – a *sub-study* in SYNTAX trial, concerning patients with left main disease.

nie z jednej strony może zmniejszyć homogenność grupy, szczególnie w razie wystąpienia istotnych różnic w wynikach implantacji obu typów stentów różniących się zarówno platformą, jak i uwalnianym lekiem. Z drugiej strony pozwoli ocenić skuteczność obu najczęściej stosowanych stentów uwalniających leki antymitotyczne.

Zestawienie głównych cech badań SYNTAX i FREEDOM przedstawiono w tab. 1.

Porównując oba badania, nie można się oprzeć wrażeniu, że doskonale wzajemnie się uzupełniają. SYNTAX obejmuje możliwie najszerszą grupę chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową, przykładając szczególną wagę do pacjentów ze zwężeniem pnia LTW (obserwacja angiograficzna). FREEDOM świadomie zawęża grupę badaną do chorych z cukrzycą i wielonaczyniową chorobą wieńcową, bez zwężenia pnia LTW. Dodatkowo ocenia jednocześnie dwa najczęściej stosowane stenty uwalniające leki antymitotyczne. Uzyskanie wyników obydwu badań może dać prawdziwie pełen obraz efektów revascularizacji u chorych z najbardziej zaawansowaną postacią choroby wieńcowej. Należy jednak pamiętać, że oba badania różnią się pod względem planowanej analizy statystycznej (*non-inferiority* w SYNTAX, *superiority* w FREEDOM), co może utrudnić porównanie wyników. Ponadto, o ile pierwszoplanowy punkt końcowy w badaniu SYNTAX będzie można ocenić po 12 miesiącach (badanie główne) i 15 miesiącach (*sub-study LeMans*), to w badaniu FREEDOM – dopiero po 5 latach.

Piśmiennictwo

- Gruentzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Semin Roentgenol* 1981; 16: 152-153.
- www.fda.gov (strona odwiedzona 30.04.2007 r.)
- Tsuchida K, Serruys PW, Bruining N i wsp. Two-year serial coronary angiographic and intravascular ultrasound analysis of in-stent angiographic late lumen loss and ultrasonic neointimal volume from the TAXUS II trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 607-615.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE i wsp. Two-year-plus follow-up of a paclitaxel-eluting stent in de novo coronary narrowings (TAXUS I). *Am J Cardiol* 2005; 96: 79-82.
- Wong SC, Hong MK, Ellis SG i wsp. Influence of stent length to lesion length ratio on angiographic and clinical outcomes after implantation of bare metal and drug-eluting stents (the TAXUS-IV Study). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1043-1048.
- Hermiller JB, Raizner A, Cannon L i wsp. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1172-1179.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA i wsp. TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-1947.
- Bullesfeld L, Gerckens U, Muller R i wsp. Long-term evaluation of paclitaxel-coated stents for treatment of native coronary lesions. First results of both the clinical and angiographic 18 month follow-up of TAXUS I. *Z Kardiol* 2003; 92: 825-832.
- Fajadet J, Morice MC, Bode C i wsp. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005; 111: 1040-1044.
- Abizaid A, Costa MA, Blanchard D i wsp. Ravel Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 107-112.
- Regar E, Serruys PW, Bode C i wsp. RAVEL Study Group. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106: 1949-1956.
- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K i wsp. RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002; 106: 798-803.
- Cohen DJ, Bakhai A, Shi C i wsp.; SIRIUS Investigators. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 508-514.
- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M i wsp. C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.
- Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW i wsp. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634-640.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH i wsp. E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.
- Ong AT, Serruys PW, Mohr FW i wsp. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006; 151: 1194-1204.
- www.freedomtrial.com (strona odwiedzona 30.04.2007 r.)