

UČESTALOST VELIKIH NEŽELJENIH KORONARNIH DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA SA AORTOKORONARNIM BY PASS- OM I PTCA U PERIODU PRAĆENJA OD 3 GODINE

Tomislav Kostić, Zoran Perišić, Miloje Tomašević, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Vesna Topić, Vesna Atanasković, Nenad Božinović, Milan Živković, Milena Stojčić

Upoređuju se veliki neželjeni događaji kod bolesnika sa hirurškom revaskularizacijom miokarda i pomoću perkutane transluminalne koronarne angioplastike pri lečenju bolesnika sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću, tokom praćenja od 36 meseci. Učestalost velikih neželjenih koronarnih događaja, pre svega smrtnosti, bila je veća u grupi bolesnika sa hirurškom revaskularizacijom miokarda, ali ta razlika nije bila statistički značajna. *Acta medica Medianae 2006;45(4):37-40.*

Ključne riječi: koronarna bolest, hirurška revaskularizacija miokarda, perkutana transluminalna koronarna angioplastika

Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Tomislav Kostić
Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš
Tel: 018-531747

Uvod

Miokardna revaskularizacija, bilo hirurškim putem ili pomoću perkutane transluminalne koronarne angioplastike-PTCA, jeste moderan pristup u lečenju bolesnika sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću.

U poslednjih 10 godina, sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca perkutanom koronarnim procedurama i hirurškim metodama pretrpela je značajne promene, kako u tehničkom tako i u suštinskom, biološkom smislu. Prva implantacija stenta kod čoveka izvršena je 1986. godine tako da je do danas ova terapijska procedura zauzela značajno mesto u lečenju bolesnika sa koronarnom bolešću. Veći broj studija bavi se njenim poređenjem u odnosu na hiruršku revaskularizaciju, kako u jednosudovnoj tako i u višesudovnoj koronarnoj bolesti. Perkutane koronarne intervencije su usavršene primenom novijih generacija balona i endovaskularnih proteza – stentova. Impregnacija endovaskularnih proteza različitim lekovima (drug eluting stents) omogućava da stentovi danas služe kao platforma za lagano oslobađanje farmakološki aktivnih supstanci. Ove supstance (najčešće citostatici) deluju na ćelijski ciklus, u smislu blokiranja ekscitativne proliferacije intime. Time se blokira najznačajniji mehanizam koji leži u osnovi restenoze postavljene stenta. U RAVEL studiji, upotrebom sirolimusa je potpuno eliminisana ova komplikacija, koja je inače bila Ahilova peta čitave metode (1). Godine pred nama će tek pokazati značaj PTCA i primene obloženih stentova kao primarnog tera-

pijskog pristupa u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

S druge strane, koronarna hirurgija (primena koronarnog by-pass-a - CABG) je napredovala u smislu dalje redukcije operativne smrtnosti i perioperativnih komplikacija, kao i prolongiranjem prohodnosti by pass graftova sve širom primenom arterijskih umesto venskih premošćenja. Ona je u poslednje dve decenije pokazala smanjenje mortaliteta za jednu trećinu, u poređenju sa medikamentnom terapijom i veću korist za bolesnike sa koronarnom bolešću (2). Primena hirurgije na otvorenom srcu, kao i uvođenje mini-malno invazivne hirurgije, proširile su indikaciono područje ovog vida terapije.

Cilj rada

Cilj rada bio je komparacija velikih neželjenih koronarnih događaja kod bolesnika sa hirurškom revaskularizacijom miokarda i PTCA tokom perioda praćenja od 36 meseci.

Bolesnici i metode

Ukupan broj praćenih bolesnika sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću bio je 239. Od ukupnog broja bilo je 69 žena i 170 muškaraca, prosečne starosti 58 ± 5.1 godina za muškarce i 56 ± 4.3 godina za žene. Od ukupnog broja ispitanih bolesnika, 48 je imalo dokazani dijabetes melitus. Svi bolesnici su podeljeni u dve grupe, u zavisnosti od tipa tretmana akutnog koronarnog sindroma - AKS. U prvoj grupi na PTCA bilo je 37 muškaraca i 19 žena a u grupi na by pass-u bilo je 75 muškaraca i 26 žena (Tabela 1). Podaci su uzimani direktno od bolesnika i njihovih istorija bolesti. Od praćenih parametara, analizirane su kliničke karakteristike KB. Tokom perioda praćenja registrovani su glavni neželjeni koronarni događaji (smrtni ishod, infarkt miokarda, ponovna revaskularizacija).

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika

Ukupan broj bolesnika		239	PTCA 56	CABG 101	Medikam 82	
Pol	muškarci	170 (71,12%)	37	75	58	
	žene	69 (28,88%)	19	26	24	
prosečna starost (godine)						
		muškarci	58±5.1	52±3.7	58±4.2	60±5.9
		žene	56±4.3	51±4.3	59±5.2	59±5.4
Dijabetes melitus			48 (20,08%)	13 (5.43%)	32 (13.3%)	3(1.25%)

Rezultati

Pregled terapijskih procedura primenjenih kod ispitivanih bolesnika prikazan je u Tabeli 2.

Tabela 2. Terapijske procedure i ekstenzija bolesti

Vrsta terapije	Jednosudovna		Dvosudovna		Trosudovna	
	n	%	n	%	n	%
CABG	3	2.20	27	29.90	71	70.90
PTCA	19	33.30	28	50.00	9	16.70
medikamentna	36	44.00	30	36.00	16	20.00
ukupno	58	23.90	85	35.60	96	40.50

Kod 101 bolesnika bilo je indicirano dalje lečenje hirurškom revaskularizacijom miokarda, 56 bolesnika je bilo upućeno na PTCA, dok je 82 bolesnika bilo podvrgnuto daljem nastavku medikamentozne terapije. U grupi bolesnika gde je bilo indicirano dalje lečenje hirurškom revaskularizacijom (CABG), najveći broj bolesnika je imao višesudovnu bolest (70,9%), dok je u grupi gde je indicirano dalje lečenje PTCA, najveći broj imao dvosudovnu bolest (50%). Grupa bolesnika sa jednosudovnom bolešću najčešće je nastavljala lečenje konzervativnim metodama (44%).

Pojava neželjenih događaja u odnosu na tip terapije prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Terapijske procedure i neželjeni događaji

Vrsta terapije	bez događaja		sa događajem		ukupno
	n	%	n	%	
CABG	93	92.1	8	7.90	101
PTCA	54	96.4	2	3.60	56
medikamentna	75	91.5	7	8.50	82
ukupno	222	92.9	17	7.10	239

p=NS za sve parametre

Nakon perioda praćenja, najmanje neželjenih događaja bilo je u grupi bolesnika sa PTCA 2 (3,6%), u grupi koji su bili na medikamentnoj terapiji 7 (8,5%), dok je najviše neželjenih događaja bilo u grupi bolesnika koji su lečeni hirurškom revaskularizacijom miokarda 8 (7,9%). Treba napomenuti da je zastupljenost glavnih neželjenih događaja statistički bila slična u sve tri grupe.

Učestalost glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja prikazana je u Tabeli 4.

Tabela 4. Učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja u toku praćenja

	Smrtni ishod	Infarkt miokarda	revaskularizacija
CABG	3 (2.97%)	4 (3.9%)	1 (0.9%)
PTCA	1 (1.78%)	1 (1.78%)	0 (0%)
medikamentna	2 (2.4%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)

p=NS za sve parametre

Letalitet, kao najteži neželjeni događaj kod ispitivanih bolesnika, bio je niži u grupi PTCA u odnosu na CABG (1,78% vs. 2,97%), ali bez statistički značajne razlike (Fisher test p=0,23). Bez obzira što je najviše neželjenih događaja bilo u grupi bolesnika sa CABG u odnosu na PTCA ta razlika nije bila statistički značajna (Fisher test p=0.496). Iako najmanji procenat pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja u grupi na PTCA bio je sličan kao i u kontrolnoj grupi na medikamentnoj terapiji (Mantzel-Haencelov test $Hi^2 = 0,65$, p = NS).

Diskusija

Veliki broj studija bavi se ispitivanjem učestalosti i težine komplikacija nakon primene različitih terapijskih pristupa kod akutnog koronarnog sindroma. Savremeni terapijski pristup podrazumeva primenu CABG procedura za bolesnike sa teškim oštećenjem koronarne cirkulacije i višesudovnom bolešću, dok je primena PTCA procedura rezervisana za bolesnike sa ograničenim promenama, uglavnom sa jednosudovnom bolešću. U tom svetlu, sagledavani su rezultati praćenja glavnih neželjenih koronarnih događaja i određivanja efikasnost primenjenih terapijskih postupaka.

Brojne studije su nedvosmisleno pokazale značaj i efikasnost primene interventnih metoda u lečenju koronarne bolesti u odnosu na medikamentni pristup. Jedna od većih studija RITA I poredila je efekte inicijalnog lečenja sa PTCA i CABG kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću. Uticaj koji angina pectoris ima na kvalitet života i radnu sposobnost bio je značajno smanjen kod bolesnika koji su bili podvrgnuti PTCA i CABG kao terapijskoj opciji u

AKS u odnosu na bolesnike lečene konzervativnim pristupom. Učestalost angine pektoris bila je manja kod bolesnika sa CABG i PTCA, ali je PTCA davala brži oporavak i ranije vraćanje radne sposobnosti (3). Slične rezultate dobili smo u ovom ispitivanju, gde je grupa bolesnika na konzervativnom tretmanu imala nešto veći procenat naknadnih koronarnih događaja.

Osnovno pitanje kod primene interventivnih metoda je izbor bolesnika i načina lečenja. U BARI studiji je pokazano da je petogodišnje preživljavanje bilo značajno bolje kod bolesnika sa CABG u odnosu na PTCA (80,6 vs. 65,5%). Analiza sedmogodišnjeg preživljavanja za sve bolesnike u BARI studiji po prvi put je pokazala bolje preživljavanje bolesnika sa CABG u odnosu na PTCA (84,4% vs. 80,9%). Ovoj razlici je najviše doprinelo značajno lošije preživljavanje dijabetičara revaskularizovanih sa PTCA (55,7% vs. 76,4%), dok nije registrovana razlika u preživljavanju kod nedijabetičara. Dalja analiza je pokazala bolje preživljavanje nakon primene CABG procedure kod onih bolesnika koji su dobili (arterijski graft arterije mamarije) LIMA graft. Naime, sedmogodišnje preživljavanje bolesnika lečenih sa LIMA graftom bilo je 83,2% naspram 54,5% sa v. saphena graftom (4).

Slične rezultate iznosi SOS studija koja pokazuje da je jednogodišnji mortalitet niži u grupi bolesnika koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji u odnosu na grupu koja je podvrgnuta PTCA (0,8% vs. 2,5%) (5).

Jedno od objašnjenja zašto je CABG, koja se primenjuje kod težih bolesnika, kod kojih se očekuje lošiji ishod, pokazala bolje rezultate u odnosu na PTCA leži u činjenici da su ove studije rađene pre uvođenja moćnih antiangeregacionih agenasa kao što su blokatori GP IIb/IIIa receptora. Ovo je potkrepljeno i nalazima TARGET studije, koji su pokazali superiornost abciximaba u odnosu na druge agense (6).

Naše iskustvo govori da upotreba obloženih DES stentova (drug eluting stents) može značajno pomoći u redukciji neželjenih koronarnih događaja, posebno kod dijabetičara. Sve veća upotreba DES stentova smanjuje jaz u stepenu preživljavanja između koronarne angioplastike i hirurške revaskularizacije, naročito kod bolesnika sa dijabetesom. To je pokazano i u EVASTENT studiji, gde je nađeno da DES+abciximab daje izvanredne rezultate kod dijabetičara sa jednosudovnom bolešću (7). Takođe, SIRIUS i TAXUS 2 studije su pokazale smanjenje učestalosti restenoza nakon PTCA (8). Ovo je posebno značajan podatak, naročito nakon što su studije pokazale da je jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa stenozom glavnog stabla leve koronarne arterije (left main stenozom) slično nakon primene PTCA i CABG. Stopa restenoze u grupi na PTCA bila je 20% nakon 6 meseci (8).

Jedna od značajnih studija ERACI je poredila 127 bolesnika sa višesudovnom bolešću na različitim terapijskim režimima za lečenje AKS (n=63 PTCA i n=64 CABG). Primarni cilj bio je određivanje dužine perioda bez novih koronarnih događaja (infarkt miokarda, angina pektoris,

novi intervencije) u obe grupe bolesnika. Rezultati su pokazali da je dužina perioda bez komplikacija značajno veća u grupi bolesnika sa CABG (77% vs. 47%, $p < 0,001$), dok je PTCA imala veću stopu ponovljenih napada angine i ponovne revaskularizacije, pri čemu je cena lečenja bila veća u grupi bolesnika sa CABG (9).

Što se tiče komplikacija za vreme intervencije, EAST i GABI studija pokazale su malo povećanje rizika za nastanak periintervencionog akutnog infarkta miokarda kod bolesnika koji su išli na hiruršku revaskularizaciju (10).

Velika ARTS studija je, poredi PTCA sa CABG u bolesnika sa višesudovnom bolešću, pokazala da je ishod lečenja lošiji kod dijabetičara u odnosu na opštu populaciju, pri čemu je i u ovoj grupi bolesnika ishod bio nešto lošiji kod primene PTCA. Nakon tri godine praćenja, koronarni mortalitet bio je 7,1% u grupi sa PTCA u odnosu na 4,2% u grupi sa CABG, što je značajna razlika u preživljavanju. Procenat bolesnika bez novih koronarnih događaja iznosio je 52,7 u grupi sa PTCA i 81,3 u grupi sa CABG.

ARTS 2 studija poredila je grupu bolesnika (n=607) sa višesudovnom bolešću koja je lečena sa PTCA, pri čemu je primenjen sirolimusom obloženi stent i dve grupe bolesnika ARTS 1 studije (grupa sa CABG n=602 i grupa sa PTCA u kojoj je primenjen neobloženi stent-bear metal stents n=600). Nakon jednogodišnjeg praćenja nije bilo razlike u dužini trajanja perioda bez simptoma kod grupa bolesnika ARTS 2 i ARTS 1 grupe sa CABG (96,9% vs. 92%). ARTS 2 grupa je pokazala veću stopu preživljavanja u odnosu na ARTS 1 grupu sa PTCA. ARTS 1 grupa sa PTCA bila je udružena sa značajno višom stopom velikih neželjenih koronarnih događaja u odnosu na druge dve grupe (26,5% vs. 10,4% ARTS 2) i (26,5% vs. 11,6% ARTS 1 CABG).

Najnovija iskustva ukazuju da kod simptomatskih bolesnika sa jednosudovnom bolešću PTCA je verovatno bolja opcija terapijskog pristupa. Kod dvosudovne bolesti, sa dobrom funkcijom leve komore, PTCA može imati prednost, ali kada je zahvaćena prednja descendna arterija i uz to pridružen dijabetes, bolesniku treba predložiti hiruršku revaskularizaciju. Kod višesudovne bolesti CABG ima prednost jer je i incidenca daljih intervencija i neželjenih događaja češća kod PTCA (11).

Učestalost neželjenih događaja kod ispitivanih bolesnika, lečenih na Klinici za kardiologiju, nakon primene PTCA u lečenju, AKS je bila značajno manja u odnosu na rezultate koje iznose veće svetske studije. Jedno od mogućih obrazloženja leži u činjenici da je kod većeg broja ispitivanih bolesnika primenjen DES stent.

Zaključak

Učestalost velikih neželjenih koronarnih događaja, pre svega smrtnosti, bila je veća u grupi bolesnika sa hirurškom revaskularizacijom miokarda u odnosu na grupu bolesnika gde je bila primenjena PTCA kao terapijska procedura, međutim, ta razlika nije bila statistički značajna. PTCA i hirurška revaskularizacija imaju podjed-

nako važnu ulogu u lečenju bolesnika sa koronarnom bolešću.

Može se naglasiti da PTCA ima prednost u lečenju bolesnika sa jednosudovnom bolešću, da

omogućava brži povratak svakodnevnim aktivnostima, dok CABG ima prednost kod kompleksne anatomije, višesudovne bolesti, naročito na tortuoznim krvnim sudovima i kod dijabetičara.

Literatura

1. Morie MC, Serruys P, Constantini C. Two year follow-up of the RAVEL study: A randomized study with the sirolimus-eluting Bx VELOCITY stent in the treatment of patients with de-novo native coronary lesion. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(Suppl II):32A.
2. Yusuf S, Zucker D. Effect of coronary artery by pass graft surgery on survival :overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery by pass graft surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994; 344:563-70.
3. Stuart JP, Robert A. Coronary angioplasty versus artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341:573-80.
4. Sobel BE, Frye R. Comparison of coronary by pass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The By pass Angioplasty Revascularization Investigation. *N Engl J Med*.1996;335:217-25.
5. Nashef SA, Jenkins DP. Papworth Cardiac Surgeons. The SOS trial. *Lancet* 2003; 361(3357):615-6.
6. Deepak LB, Topol E. PCI or CABG for multivessel disease? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2(6):260-2.
7. Lablanche JM, Rosey G. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients. *Bull Acad Natl Med* 2005; 189(2):249-56.
8. Poyen V, Silvestri M. Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003:what is left to surgery? *J Cardiovasc Surg(Torino)* 2003; 44(3): 307-12.
9. Rodriguez A, Mele E. Coronary stenting vs by pass surgery in patients with multiple vessel disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5):1178-84.
10. Althaus U. PTCA or by pass surgery in multivessel coronary disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125(43):2067-73.
11. Chakraborty R. Angioplasty vs coronary artery by pass surgery; *J Indian Med Assoc* 1999; 97(7) :271-5.

FREQUENCY OF MAJOR UNWANTED CORONARY EVENTS IN PATIENTS WITH AORTOCORONAROGRAPHY BYPASS AND PTCA DURING THE THREE-YEAR FOLLOW-UP

Tomislav Kostic, Zoran Perisic, Miloje Tomasevic, Svetlana Apostolovic, Milan Pavlovic, Sonja Salinger Martinovic, Vesna Topic, Vesna Atanaskovic, Nenad Bozinovic, Milan Zivkovic and Milena Stojic

The paper compares the major unwanted coronary events in patients with surgical revascularization of myocardium and with percutaneous transluminal coronary angioplasty during the period of 36 months. The frequency of major unwanted coronary events, above all mortality, was higher in group of patients with surgical revascularization of myocardium, but the difference was not statistically significant. *Acta medica Mediana* 2006;45(4):37-40

Key words: coronary disease, surgical revascularization, percutaneous transluminal coronary angioplasty