

Αγγειοπλαστική σε Νόσο Στελέχους. Που Βρισκόμαστε;

ΚΟΛΥΒΗΡΑΣ Α, ΔΑΜΑΣΚΟΣ Δ, ΤΖΙΦΟΣ Β.

Τμήμα Επεμβατικής Καρδιολογίας,
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

Στο παρελθόν, η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της νόσου του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ήταν η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by-pass) διότι υπήρχε σημαντικά μικρότερη θνησιμότητα σε σχέση με τη συντηρητική - φαρμακευτική αντιμετώπιση. Τα τελευταία χρόνια, η αγγειοπλαστική του στελέχους έχει αναβαθμιστεί καθώς παρουσιάζει συγκρίσιμα αποτελέσματα με το by-pass με βάση τα στοιχεία πολυετών αναλύσεων.

Στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Myocardial Revascularization 2014), η αγγειοπλαστική του στελέχους αποτελεί ένδειξη κατηγορίας IB και IIaB σε ασθενείς με χαμηλό και ενδιάμεσο SYNTAX score αντίστοιχα, ενώ σε ειδικές περιπτώσεις όπου συνυπάρχει νόσος στελέχους με υψηλό SYNTAX score αποτελεί αντένδειξη (κατηγορία III), με βάση τα αποτελέσματα των μελετών PRECOMBAT και SYNTAX.^{1,2,3} Εντούτοις όμως, παρά τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η αγγειοπλαστική θεωρείται αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος έναντι της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για αρκετά καρδιολογικά κέντρα σήμερα και η επιλογή της εκάστοτε τεχνικής για την αγγειοπλαστική του στελέχους αποτελεί έναν σημαντικό τομέα κλινικού ενδιαφέροντος.

Στην καθοριστική εξέλιξη της επεμβατικής μεθόδου συνέβαλε η χρήση της νέας γενιάς (2^{ης}) φαρμακευτικών επικαλυμμένων ενδοπροθέσεων (Drug Eluting Stents, DES), η απεικονιστική εκτίμηση της βαρύτητας της βλάβης του στελέχους και η ανάπτυξη νέων τεχνικών για την επιτυχή θεραπεία.

Τα προηγούμενα χρόνια τα μακροχρόνια αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής στο στέλεχος με την εμφύτευση μη-φαρμακευτικών επικαλυμμένων ενδοπροθέσεων (Bare Metal Stents) δεν έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τα μακροχρόνια μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα.⁴ Η εμφάνιση υψηλών ποσοστών επαναστένωσης και θανάτων είχαν περιορίσει την εφαρμογή της μεθόδου κυρίως σε ασθενείς με υψηλό καρδιοχειρουργικό κίνδυνο.

Πρόσφατες μελέτες με τη χρήση φαρμακευτικών επικαλυμμένων ενδοπροθέσεων (Drug Eluting Stents, DES) έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, επιτρέποντας έτσι την επαναξιολόγηση του ρόλου της διαδερμικής παρέμβασης στη νόσο του απροστάτευτου στελέχους της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας.

Σε μία μελέτη από το Κέντρο μας το 2011 αναφέρθηκαν πολύ καλά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από αγγειοπλαστική με εμφύτευση DES σε ασθενείς με νόσο στελέχους, οι οποίοι είχαν υψηλό χειρουργικό κίνδυνο (mean Euroscore 7.1) ή/και είχαν αρνηθεί την αορτο-στεφανιαία παράκαμψη.⁵ Επισημαίνουμε όμως ότι ήταν μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης, η οποία έγινε σε 1 μόνο κέντρο και δεν μπορούν να αναχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Δύο νεότερες πολυκεντρικές μελέτες, η EXCEL και η NOBLE, οι οποίες ανακοινώθηκαν πρόσφατα στο συνέδριο TCT στην Ουάσιγκτον (Οκτώβριος 2016) συγκρίνουν τις 2 μεθόδους επαναιμάτωσης για την νόσο του στελέχους.^{6,7} Πρόκειται για δύο μελέτες με υψηλό αριθμό ασθενών στις οποίες ο σχεδιασμός για την κάθε μελέτη ήταν διαφορετικός. Πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη EXCEL μελετήθηκαν 1.905 ασθενείς (από 131 κέντρα παγκοσμίως) με νόσο στελέχους και χαμηλό ή μεσαίο SYNTAX score, όπου η εκτίμηση

Λέξεις Ευρετηρίου:

Στεφανιαία νόσος, νόσος στελέχους, αγγειοπλαστική

Βάιος Τζίφος

Διευθυντής Επεμβατικής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
Λεωφόρος Μεσογείων 107, Αθήνα, 115 26
Τηλ: +30 6944 562226
E-mail: vtzifos@hotmail.com

της νόσου έγινε με τη χρήση του IVUS. Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν ο θάνατος, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στελέχους με ενδοστεφανιαία πρόθεση (Xience, Abbott Vascular) παρουσίασαν συγκρίσιμα αποτελέσματα όσον αφορά τα πρωτογενή τελικά σημεία της μελέτης, μετά από 3-ετή παρακολούθηση, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αορτο-στεφανιαία παράκαμψη. Αντίθετα η μελέτη NOBLE συμπεριέλαβε 1.200 ασθενείς (από 36 κέντρα παγκοσμίως) με πρωτογενές τελικό σημείο τον θάνατο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την σχετιζόμενη με το έμφραγμα θεραπεία και την νέα επαναιμάτωση είτε με αγγειοπλαστική είτε με αορτο-στεφανιαία παράκαμψη. Σε αυτήν τη μελέτη φάνηκε ότι η αγγειοπλαστική στελέχους με τη χρήση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (Biomatrix Flex, Biosensors) συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην 5-ετία σε σύγκριση με την αορτο-στεφανιαία παράκαμψη.

Σε μία πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει τις μελέτες SYNTAX, PRECOMBAT, NOBLE και EXCEL αναφέρεται ότι η αγγειοπλαστική στελέχους με φαρμακευτικώς επικαλυμμένες ενδοπροθέσεις και η αορτο-στεφανιαία παράκαμψη αποτελούν εξίσου ασφαλείς μεθόδους επαναιμάτωσης για τους ασθενείς με νόσο στελέχους και χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο.⁸ Επίσης η αορτο-στεφανιαία παράκαμψη σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επαναλαμβανόμενης επέμβασης επαναιμάτωσης. Παρόλα αυτά οι συγγραφείς αναφέρουν ως περιορισμούς της μελέτης το γεγονός ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες ενδοπροθέσεις στις μελέτες που αναλύθηκαν και ο ορισμός της επαναλαμβανόμενης επαναιμάτωσης δεν ήταν ο ίδιος.

Πρέπει να τονίσουμε ότι η βραχυπρόθεσμη και μακροχρόνια κλινική έκβαση είναι καλύτερη όταν η αγγειοπλαστική σε νόσο στελέχους γίνεται σε κέντρα υψηλού όγκου από έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους.

Ένα σημαντικό βήμα, επίσης, για την βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων έγινε με την χρήση των απεικονιστικών μεθόδων, κυρίως με τη χρήση του ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος (Intravascular ultrasound, IVUS). Το IVUS μας προσφέρει καλύτερη αξιολόγηση της βαρύτητας της στένωσης του στελέχους, μας επιτρέπει την σωστή τοποθέτηση της ενδοπροθέσης σε σχέση με το αγγειακό τοίχωμα καθώς και την αξιολόγηση της βατότητας του πλευρικού κλάδου (συνήθως της περισπωμένης αρτηρίας). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν την υπεροχή της καθο-

δηγούμενης από ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα τεχνικής όσον αφορά την απώτερη κλινική έκβαση. Ωστόσο, σύμφωνα με μη τυχαίοποιημένες μελέτες η χρήση του IVUS στην αγγειοπλαστική στελέχους μπορεί να οδηγήσει σε κλινικό όφελος και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην απόκτηση εμπειρίας προκειμένου να επιτευχθεί άριστο τελικό αποτέλεσμα, ειδικά στα αρχικά 20-30 περιστατικά. Στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας η χρήση του IVUS για την εκτίμηση της σοβαρότητας και την βελτιστοποίηση της θεραπείας του στελέχους αποτελεί ένδειξη κατηγορίας IIaB (Εικόνα 1).¹

Στην καθοριστική εξέλιξη της επεμβατικής μεθόδου συνέβαλε η χρήση της νέας γενιάς (2ης) φαρμακευτικών επικαλυμμένων ενδοπροθέσεων (Drug Eluting Stents, DES), η απεικονιστική εκτίμηση της βαρύτητας της βλάβης του στελέχους και η ανάπτυξη νέων τεχνικών για την επιτυχή θεραπεία.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η τεχνική που θα ακολουθηθεί κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής του απροστάτευτου στελέχους αποτελεί σημείο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για πολλούς επεμβατικούς καρδιολόγους. Για την επιλογή της κατάλληλης τεχνικής αρχικά εκτιμάται η εντόπιση της βλάβης αν βρίσκεται στο στόμιο, στο μέσο ή στο άπω τμήμα. Στατιστικά, η εντόπιση των βλαβών, όταν το στέλεχος είναι βραχύ (<10mm) είναι συχνότερη στο στόμιο (55%) όταν είναι επίμηκες (να αντικατασταθεί με «δεν είναι βραχύ») είναι συχνότερη στο άπω τμήμα (77%), ενώ στο μέσο τμήμα είναι σχετικά σπάνια (5-7%). Τεχνικά η αντιμετώπιση των στενώσεων στο άπω τμήμα επιφέρει μεγαλύτερες δυσκολίες και μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών και επαναστένωσης που χρήζουν αντιμετώπισης σε σχέση με τις βλάβες του στομίου ή του σώματος.

Ανεξάρτητα του αν η νόσος προσβάλλει μόνο το στέλεχος χωρίς να έχει προσβάλλει τον ένα ή και τους 2 κλάδους, η προσέγγιση 'keep it simple' είναι η ασφαλέστερη και με τα ευνοϊκότερα μακροχρόνια αποτελέσματα. Στη μελέτη SYNTAX η προσωρινή (όχι προσωρινή-προτείνω να σβηστεί τελείως) εμφύτευση ενός στεντ (provisional stenting), πραγματοποιήθηκε επιτυχώς σε ποσοστό 89% των περιπτώσεων. Η εμφύτευση του δεύτερου στεντ στον 'δευτερεύοντα' κλάδο, που ως επί το πλείστον είναι η περισπωμένη αρτηρία, καθώς και η τεχνική που θα χρησιμοποιηθεί για την εμφύτευσή του εξαρτώνται

από πολλούς παράγοντες κυρίως από την διάμετρο του αγγείου, από την πρωτογενή γωνία, από την ύπαρξη ή μη βλάβης στο στόμιο και από την εμπειρία του επεμβατικού καρδιολόγου. Η επιλογή της τεχνικής με 2 stents που θα χρησιμοποιηθεί, δηλαδή T-stent, crush, mini-crush, T-stent με προεξοχή (TAP Technique), culotte, ταυτοχρόνως φιλούμενα stent (SKS), ή V-stenting, δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη διετή επιβίωση και την επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Εικόνα 2). Οι Chen και συν αναφέρουν το 2005 μία νέα τεχνική την Double Kissing Crush Stenting Technique (DK-crush), η οποία παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι των άλλων τεχνικών όσον αφορά την καλύτερη διάνοιξη του πλευρικού κλάδου και επομένως καλύτερη έκπτυξη της ενδοπρόθεσης σε αυτόν τον κλάδο.⁹ Η τεχνική αποτελείται από 5 βήματα: έκπτυξη ενός stent στον πλευρικό κλάδο, σύνθλιψη των όποιων αντηρίδων προεξέχουν (balloon-crush του πλευρικού stent), πρώτη διαστολή 2 αεροθαλάμων (kissing balloon inflation), δεύτερη σύνθλιψη των αντηρίδων χρησιμοποιώντας το stent του κυρίως κλάδου και τελική διαστολή 2 αεροθαλάμων (final kissing balloon inflation). Τα εξαιρετικά αποτελέσματα αυτής της τεχνικής αναδείχθηκαν στις μελέτες DKCRUSH I, II και III.^{9,10,11}

Στην μελέτη EXCEL μελετήθηκαν 1.905 ασθενείς με νόσο στελέχους και χαμηλό ή μεσαίο SYNTAX score, όπου η εκτίμηση της νόσου του στελέχους έγινε με τη χρήση του IVUS. Οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στελέχους με ενδοστεφανιαία πρόθεση (Xience, Abbott Vascular) παρουσίασαν συγκρίσιμα ποσοστά θανάτου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Τέλος, δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις για την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από διαδερμική επέμβαση στο στέλεχος και παρά το γεγονός ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους της μακροπρόθεσμης χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είναι σαφώς καθορισμένη, πολλοί κλινικοί την παρατείνουν μακροπρόθεσμα. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την επι' αόριστον

χορήγηση ασπιρίνης και 6 μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν ένα DES νεότερης γενιάς.¹ Η επαναστένωση εντός του στεντ στο στέλεχος είναι μια επικίνδυνη κατάσταση η οποία μπορεί να προκαλέσει σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή αιφνίδιο θάνατο. Για τον λόγο αυτό και με βάση ιστορικά δεδομένα από μελέτες παρατηρήσεως όπου χρησιμοποιήθηκαν γυμνά stents (BMS), στεφανιογραφικός επανέλεγχος θα έπρεπε να εκτελείται μέχρι και 6 μήνες μετά από την παρέμβαση. Σήμερα, με τη χρήση φαρμακευτικά επικαλυμμένων stent και με βάση την παραδοχή ότι τα ποσοστά αιφνίδιου θανάτου, καρδιακού θανάτου και θρόμβωσης του stent είναι πολύ χαμηλά και συγκρίσιμα με αυτά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική παρέμβαση για βλάβες εκτός του στελέχους, ο στεφανιογραφικός έλεγχος ρουτίνας στους 6 μήνες δεν κρίνεται απαραίτητος. Στο κέντρο μας στεφανιογραφικός έλεγχος διενεργείται στους 9-12 μήνες σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονταν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για αγγειοπλαστική και κυρίως σε αυτούς με βλάβη στο άπω τμήμα του στελέχους και συνυπάρχουσα νόσο σε άλλα αγγεία.

Συμπερασματικά, η επεμβατική μέθοδος επαναγγείωσης της βλάβης του στελέχους με τις νέες τεχνικές και την εξέλιξη των υλικών παρουσιάζει εξαιρετικά αποτελέσματα και σε αρκετές περιπτώσεις αποτελεί την μέθοδο εκλογής. Με βάση τα παραπάνω αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο ο σημαντικός ρόλος της Ομάδας Καρδιάς (Heart Team) για την επιλογή της πιο κατάλληλης επιλογής επαναιμάτωσης κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, Brugaletta S, Holmes DR, Kappetein AP, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stähle E, Colombo A, Pereda P, Huang J, Morel MA, Van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Steyerberg EW. TCT-317: The SYNTAX trial at 3 Years: A Global Risk Approach to Identify Patients With 3-Vessel &/or Left Main Stem Disease Who Could Safely & Efficaciously Be Treated With Percutaneous Coronary Intervention Part 1: The Randomised Population. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:B87.
2. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, Chang M, Park HW, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung C, Lee J, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May

- 26;65(20):2198-206.
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*.
 4. Macaya C, García-García HM, Colombo A, Morice MC, Legrand V, Kuck KH, Sheiban I, Suttorp MJ, Carrie D, Vrolix M, Wittebols K, Stoll HP, Donohoe D, Bressers M, Serruys PW. One-year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *EuroIntervention*. 2006 May;2(1):69-76
 5. Tzifos V, Gatsis A, Gerasimou A, Chatzis D, Theodorakis G. Acute and long term results of unprotected left main stenting using drug eluting stents. *Cardiology Journal* 2011; Vol 18, No 2. pp. 165-170.
 6. Stone SW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016; Epub ahead of print.
 7. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomized, open-label, noninferiority trial. *Lancet*. 2016; Epub ahead of print.
 8. Nerlekar N, Ha FJ, Verma KP, Bennett MR, Cameron JD, Meredith IT, Brown AJ. Percutaneous Coronary Intervention Using Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Dec;9(12).
 9. Chen SL, Zhang JJ, Ye F, Chen YD, Patel T, Kawajiri K, Lee M, Kwan TW, Mintz G, Tan HC. Study comparing the double kissing (DK) crush with classical crush for the treatment of coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-1 Bifurcation Study with drug-eluting stents. *Eur J Clin Invest*. 2008 Jun;38(6):361-71.
 10. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW. *J Am Coll Cardiol*. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. 2011 Feb 22;57(8):914-20.
 11. Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB. Comparison of double kissing crush versus Culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 9;61(14):1482-8.

Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease.

Kolyviras A, Damaskos D, Tzifos V.

Henry Dunant Hospital Center

In the past, coronary artery bypass grafting (CABG) has been considered the preferred method for revascularization of unprotected left main coronary artery (ULMCA) based on a wealth of data demonstrating significantly lower mortality compared to conservative and medical treatment. Nowadays, percutaneous coronary intervention (PCI) is becoming increasingly used as an alternative method of ULMCA revascularization. The development of drug eluting stents, the use of intracoronary imaging and the advancement in new techniques and materials have contributed positively to this direction. In this article, we present a short review of clinical data and we summarize the clinical outcomes of the two recent studies, EXCEL and NOBLE. In conclusion, we believe that the role of the Heart Team remains crucial in order to choose the more suitable revascularization strategy for each patient with unprotected left main coronary artery disease.

KEYWORDS: left main coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, drug eluting stent