

2. Στρατηγικές επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Γεώργιος Ζ. Τσιαούσης, Μιχαήλ Ζαΐσης, Στέφανος Γρ. Φούσας
Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

Βραχεία περίληψη: Η στεφανιαία νόσος υπονομεύει την πρόγνωση ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, ενώ εκκρεμεί το αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ διαδερμικής και χειρουργικής επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων στους ασθενείς αυτούς την εποχή των επικαλυμμένων stent και των μοντέρνων χειρουργικών τεχνικών.

Λέξεις ευρητηρίου: Διαδερμική επαναγγείωση, Αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, Αιμοδιύλιση, Χρόνια Νεφρική Νόσος.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη βασική αιτία θανάτου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), αγγίζοντας το 50% στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική προσβολή (End-Stage Renal Disease, ESRD)[1]. Το γεγονός αυτό μεταφράζεται σε δυσμενέστατη πρόγνωση κατά τη διάρκεια και μετά από Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο (ΟΣΣ), με διετή θνησιμότητα που φτάνει το 70% [2]. Η δυσανάλογη αυτή προσβολή των ασθενών με XNN από καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, εν προκειμένω από στεφανιαία νόσο, έχει διάφορες εξηγήσεις. Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, κλασσικοί παράγοντες κινδύνου (Σακχαρώδης Διαβήτης, Αρτηριακή Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) [3], μαζί με νεώτερους, όπως το αυξημένο οξειδωτικό φορτίο, η υποκλινική φλεγμονή [4] και η υποθρεψία, δημιουργούν ένα ιδιαιτέρως αθηρογενετικό περιβάλλον. Σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, έχει διαπιστωθεί τεράστια απόκλιση της κλινικής πράξης από τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των αμερικανικών καρδιολογικών εταιρειών ως προς τη χορήγηση καρδιοπροστατευτικών παραγόντων στους ασθενείς με XNN, με εντυπωσιακότερη τη χρήση στατινών σε ποσοστό μόλις 4.1% [5]. Το βασικότερο όμως είναι ότι η ομάδα αυτή των υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών έχει συστηματικά αποκλειστεί από τις κλινικές δοκιμές που έχουν πραγματοποιηθεί την τελευταία δεκαετία στο χώρο των ΟΣΣ και της αντιμετώπισης της σταθερής στεφανιαίας νόσου. Το αποτέλεσμα είναι να μην έχουν αναπτυχθεί σαφείς στρατηγικές στην επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων των

ασθενών με XNN, και η καθημερινή πράξη να καθορίζεται από μεταφορά κλινικών συμπερασμάτων που έχουν προκύψει από πληθυσμούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παραμένει ασαφές ποια από τις δύο διαθέσιμες στρατηγικές, διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, υπερτερεί στους ασθενείς με XNN.

Διαδερμική επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων

Η εισαγωγή της τεχνολογίας των ενδοαυλικών προθέσεων (stent) αύξησε την αποτελεσματικότητα της διαδερμικής επαναγγείωσης των στεφανιαίων στους ασθενείς με XNN, καθώς ελάττωσε σημαντικά τα ποσοστά επαναστένωσης σε σχέση με τη συμβατική (χωρίς εμφύτευση stent) αγγειοπλαστική. Οι Stigant και συν. συνέκριναν την έκβαση ασθενών με νεφρική νόσο που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων την εποχή της περιορισμένης διάδοσης των ενδοαυλικών προθέσεων έναντι της περιόδου της ευρείας εφαρμογής τους και κατέδειξαν μειωμένα καρδιαγγειακά συμβάντα σε αυτούς που εισήχθησαν στη μελέτη την περίοδο της διαδεδομένης χρήσης των stent [6].

Σήμερα διανύουμε την εποχή της ευρείας χρήσης των επικαλυμμένων με φαρμακευτική ουσία ενδοαυλικών προθέσεων (Drug-Eluting Stents, DES) και αρκετά δεδομένα έχουν συγκεντρωθεί ως προς τη σύγκρισή τους με τα μη-επικαλυμμένα stent (Bare-Metal Stents, BMS) στους ασθενείς με

XNN. Σε μία υποανάλυση της μελέτης TAXUS-IV (αυτής που απέδειξε την υπεροχή του επικαλυμμένου με πακλιταξέλη stent έναντι των BMS στο γενικό πληθυσμό), ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία εμφάνισαν στην ομάδα της πακλιταξέλης χαμηλότερα ποσοστά επαναστένωσης (2,1 έναντι 20,5%) και μικρότερη ανάγκη επαναγγείωσης (3,3 έναντι 12,2%) στους 9 και 12 μήνες αντίστοιχα [7]. Στη μελέτη των Zhang και συν., επί 410 ασθενών με μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με DES ή BMS βρέθηκε ελαττωμένη ολική θνησιμότητα (5,3 έναντι 10,9%) και καρδιαγγειακή νοσηρότητα (15,1 έναντι 24,6% αντίστοιχα) στην ομάδα των DES σε μέση διάρκεια παρακολούθησης 17 μηνών [8]. Τέλος, σε άλλη μελέτη τα DES μείωσαν σε σχέση με τα BMS την ανάγκη επαναγγείωσης του αγγείου-στόχος στους 9 μήνες σε 89 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση, παρά το γεγονός ότι τα ισχαιμικά γεγονότα παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα [9]. Η συμφωνία των μελετητών πάντως δεν είναι απόλυτη: πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η εμφύτευση stent επικαλυμμένων με την ουσία sirolimus δεν προσέφερε χαμηλότερα ποσοστά επαναστένωσης και ανάγκης για επαναγγείωση σε σχέση με τα BMS σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση [10]. Ακόμα και αν συνολικά αποδεχτεί κανείς τη διαφανόμενη υπεροχή των DES έναντι των BMS στην ομάδα των νεφροπαθών ασθενών, σε καμία περίπτωση δεν έχουν κατορθώσει να ελαττώσουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα στα επίπεδα που εμφανίζουν στεφανιαίοι ασθενείς φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας που υποβάλλονται σε διαδερμική επαναγγείωση [11]. Κλινικός αλγόριθμος διαστρωμάτωσης κινδύνου που αναπτύχθηκε πρόσφατα παρουσιάζει τη νεφρική ανεπάρκεια ως έναν από τους ανεξάρτητους παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης μετά από αγγειοπλαστική [12]. Η χρήση των DES στους ασθενείς με XNN αποτελεί μία από τις “off-label” εφαρμογές τους, μια και η απόφαση να χρησιμοποιηθούν στηρίζεται όχι σε τυχαίοποιημένες μελέτες, αλλά στην αίσθηση ότι μία τόσο υψηλού κινδύνου ομάδα ασθενών οφείλει να λάβει την πιο προηγμένη ενδοαυλική τεχνολογία [13].

Χειρουργική επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων

Έχει δείχθει ότι ακόμα και μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού <2,5 mg/dl) προκαλεί αύξηση της βραχυπρόθεσμης και μακρο-

πρόθεσμης νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία [14]. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περιορισμένες σειρές ασθενών υπό αιμοδιύλιση που υποβλήθηκαν σε κλασσική, με χρήση δηλαδή εξωσωματικής κυκλοφορίας, CABG (“on-pump”) [15,16]. Η περιεγχειρητική θνητότητα στις σειρές αυτές ανέρχεται στο 5-12%, και η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 60-70%. Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται στον πληθυσμό των ασθενών με νεφρική νόσο αορτοστεφανιαία παράκαμψη επί πάλλουσας καρδιάς (“off-pump” CABG), η οποία χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική κλινική έκβαση πρώιμα και μεσοπρόθεσμα, εκφραζόμενη ως άριστη βατότητα μοσχευμάτων άμεσα μετεγχειρητικά και αποδεκτή θνητότητα στα 2.5 περίπου έτη σε αιμοδιυλιζόμενους ασθενείς [17]. Σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν επηρέασε την πρώιμη έκβαση μετά από off-pump τεχνική, καθώς τα κλινικά συμβάντα ήταν συγκρίσιμα μεταξύ νεφροπαθών και ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία [18,19]. Πάντως, είναι νωρίς ακόμα για βέβαια συμπεράσματα ως προς την υπεροχή της off- έναντι της on-pump τεχνικής, εκτός από την καλύτερη νεφροπροστασία που προσφέρει η πρώτη σε ασθενείς με μη-τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια [20]. Στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι εντός της διετίας 2000-2001 μόλις ένας στους έξι ασθενείς με ESRD υποβλήθηκε σε off-pump CABG, η οποία όμως συνοδεύτηκε από μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 16% έναντι της κλασσικής τεχνικής [21]. Συνολικά, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελεί ικανοποιητική επιλογή επαναγγείωσης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, με εκβάσεις χειρότερες σε σχέση με αυτές του γενικού πληθυσμού, αλλά και την προοπτική ευρύτερης εφαρμογής της off-pump τεχνικής, με πιθανώς καλύτερα αποτελέσματα.

Διαδερμική έναντι χειρουργικής επαναγγείωσης: σύγκριση εκβάσεων

Οι διαθέσιμες μελέτες που συγκρίνουν τις δύο στρατηγικές επαναγγείωσης σε ασθενείς με XNN είναι σχεδόν αποκλειστικά αναδρομικές, όπου οι ερευνητές αναζητούν σε πολυετείς συστηματικές καταγραφές (registries), εθνικές ή των κέντρων τους, ασθενείς πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ή σε CABG, προκειμένου να

συγκρίνουν τις δύο μεθόδους ως προς την έκβασή τους. Αναπόφευκτα, τα συμπεράσματα των μελετών αυτών δεν μπορούν να έχουν την εγκυρότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, καθώς οι ομάδες που αντιπαρατίθενται δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμες μεταξύ τους.

Αρχίζοντας από την αγγειοπλαστική χωρίς ενδοαυλική πρόθεση, έχει πέρα από κάθε αμφιβολία αποδειχτεί κατώτερη της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, τόσο ως προς τα νέα καρδιαγγειακά συμβάντα, όσο και ως προς την επιβίωση. Χαρακτηριστικότερη μελέτη στο χώρο αυτό ήταν η συστηματική καταγραφή των παρεμβάσεων στα στεφανιαία αγγεία αιμοκαθαιρόμενων ασθενών στις ΗΠΑ (US Renal Data System, USRDS) από το 1978 έως το 1995, η οποία κατέδειξε ότι η χειρουργική επαναγγείωση προσφέρει όφελος επιβίωσης έναντι της διαδερμικής, παρά τη χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα της τελευταίας [22].

Η συνέχιση της εθνικής καταγραφής των ΗΠΑ (USRDS) κατά τη διάρκεια των ετών 1995-1998, αποτέλεσε και την πρώτη σύγκριση της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με την αγγειοπλαστική με εμφύτευση μη επικαλυμμένων stent [23]. Συνολικά καταγράφηκαν περισσότερες αγγειοπλαστικές (συμβατικές: 4836, με bare-metal stent: 4280) από ότι αορτοστεφανιαίες παρακάμψεις (6668), ενώ από άποψη έκβασης η αορτοστεφανιαία παράκαμψη συνέχισε να υπερτερεί στη μακροπρόθεσμη επιβίωση έναντι της αγγειοπλαστικής, αλλά η υπεροχή της αυτή προερχόταν κυρίως από τη σύγκριση με τη συμβατική αγγειοπλαστική• έναντι αυτής υπερτερούσε και η αγγειοπλαστική με stent. Η δεύτερη απευθείας σύγκριση CABG με αγγειοπλαστική με BMS πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης ARTS και αποτελεί τη μοναδική προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη στο χώρο [24]. Βασισμένη σε έναν ευφυή σχεδιασμό (προαπαιτούμενη η συμφωνία ενός Καρδιο-

χειρουργού και ενός επεμβατικού Καρδιολόγου ως προς την ισοδυναμία των δύο μεθόδων να επαναγγειώσουν τα στεφανιαία στον ίδιο βαθμό), η μελέτη κατέδειξε σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία απουσία διαφοράς στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μεταξύ των δύο ομάδων, με την CABG να απαιτεί σπανιότερα νέα επαναγγείωση. Πιο πρόσφατη μελέτη σε 145 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση, συνέκρινε αναδρομικά τη διαδερμική (στην εποχή των DES) με τη χειρουργική επαναγγείωση και έδειξε όφελος επιβίωσης στην ομάδα της αγγειοπλαστικής, που όμως αποδόθηκε στο καλύτερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και το μικρότερο αριθμό πασχόντων αγγείων που είχαν οι ασθενείς αυτοί: αντίθετα, η αγγειοπλαστική ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης μη-θανατηφόρων καρδιακών συμβάντων [25].

Συμπερασματικά, παραμένει άλυτο το θέμα της υπεροχής της διαδερμικής ή της χειρουργικής επαναγγείωσης στους ασθενείς με ΧΝΝ τη σύγχρονη εποχή των επικαλυμμένων stent, αλλά και των περισσότερο εξελιγμένων χειρουργικών τεχνικών. Η σαφής υπεροχή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης την εποχή της συμβατικής αγγειοπλαστικής έχει κλονιστεί από τα νεότερα δεδομένα. Στην κλινική πράξη, η εκτός ενδείξεων (“off-label”) χρήση των επικαλυμμένων stent στους ασθενείς με ΧΝΝ δείχνει να επικρατεί, χωρίς όμως να υποστηρίζεται από την απαραίτητη τεκμηρίωση. Αυτή θα προκύψει μόνο με την πραγματοποίηση προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών στην υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ομάδα των ασθενών με νεφροπάθεια, ακόμα και με τη μορφή ανάλυσης υπο-ομάδας (subgroup analysis) στα πλαίσια μεγάλων μελετών. Οφείλει η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία να πάψει να αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού ασθενών από τις σύγχρονες μελέτες που δοκιμάζουν τις διαθέσιμες στρατηγικές επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων.

Abstract:

Patients with chronic kidney disease (CKD) are affected with high rates of cardiovascular, mainly coronary, events, mainly due to a constellation of classical and novel risk factors and inadequate pharmacological prevention and therapy. The issue of optimal coronary revascularization strategy, percutaneous or surgical, remains unresolved, as CKD patients are excluded from clinical trials in the field of stable and unstable coronary heart disease (CHD). In the era of drug-eluting stents (DES) and of off-pump coronary artery bypass surgery, randomized clinical trials are urgently needed, as the superiority of surgical revascularization of previous years has been challenged by the favourable outcomes of DES, despite their "off-label" use in CKD patients. Available data regarding the outcomes of patients with varying degrees of renal dysfunction (including dialysis-dependent ones) after surgical or percutaneous coronary revascularization are presented, and coated with uncoated stents are compared. The need to include patients with renal insufficiency in future clinical trials in this field is emphasized; this will help shape clinical guidelines that will aid physicians in treating patients with CKD and CHD in a more evidence-based manner and, thus, in reducing their unacceptably high rates of cardiovascular morbidity and mortality.

Βιβλιογραφία

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report, Bethesda MD (NIH publication no.00-3176), 2000: 583-689.
2. Herzog CA. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S30-S33.
3. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(7): 1918-1927.
4. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005; 150(6): 721-726.
5. Gowdak LH, Arantes RL, de Paula FJ, et al. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 559-65.
6. Stigant C, Izadnegahdar M, Levin A, et al. Outcomes after percutaneous coronary interventions in patients with CKD: improved outcome in the stenting era. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6): 1002-1009.
7. Halkin A, Mehran R, Casey CW, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: results from the TAXUS-IV Trial. *Am Heart J* 2005; 150(6): 1163-1170.
8. Zhang RY, Ni JW, Zhang JS, et al. Long-term clinical outcomes in patients with moderate renal insufficiency undergoing stent based percutaneous coronary intervention. *Chin Med J* 2006; 119(14): 1176-1181.
9. Das P, Moliterno DJ, Charnigo R, et al. Impact of drug-eluting stents on outcomes of patients with end-stage renal disease undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(9): 409-410.
10. Ishio N, Kobayashi Y, Takebayashi H, et al. Impact of drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes in dialysis patients. *Circ J* 2007; 71:1525-9.
11. Mishkel GJ, Varghese JJ, Moore AL, et al. Short- and long-term clinical outcomes of coronary drug-eluting stent recipients presenting with chronic renal disease. *J Invasive Cardiol* 2007; 19: 331-7.
12. Madan P, Elayda MA, Lee VV, et al. Predicting major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: the Texas Heart Institute risk score. *Am Heart J* 2008; 155:1068-74.
13. Weathers LW, Ziada KM. Drug-eluting stents in patients with end-stage renal disease. *Minerva Cardioangiol* 2008; 56: 117-25.
14. Monaco M, Di Tommaso L, Mottola M, et al. Clinical outcome for on-pump myocardial revascularization in patients with mild renal dysfunction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(1): 46-51.

15. Kan CD, Yang YJ. Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis-dependent renal failure. *Tex Heart Inst J* 2004; 31(3): 224-230.
16. Krabatsch T, Yeter R, Hetzer R. Coronary surgery in patients requiring chronic hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(5-6): 270-274.
17. Horai T, Fukui T, Tabata M, et al. Early and mid-term results of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with end stage renal disease: surgical outcomes after achievement of complete revascularization. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 218-21.
18. Tabata M, Takanashi S, Fukui T, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with renal dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(6): 2044-2049.
19. Fukushima S, Kobayashi J, Tagusari O, et al. Early results of off-pump coronary artery bypass grafting for patients on chronic renal dialysis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(4): 186-192.
20. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 378-88.
21. Beckermann J, Van Camp J, Li S, et al. On-pump versus off-pump coronary surgery outcomes in patients requiring dialysis: perspectives from a single center and the United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(6): 1261-1266.
22. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome in dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; 56(1): 324-332.
23. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106(17): 2207-2211.
24. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005; 149(3): 512-519.
25. Fujimoto Y, Ishiwata S, Dohi T, et al. Long-term prognosis after coronary revascularization in patients with end-stage renal disease on dialysis: comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *J Cardiol* 2007; 50: 11-20.