

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Πρόσφατες Εξελίξεις στην Επαναγγείωση των Στεφανιαίων Αγγείων σε Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου.

Ν. Πατσουράκος, Ν. Τσεκές, Μ. Κουής, Μ. Ζαΐρης, Κ. Φακιάλας, Σ. Φούσας

Καρδιολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

Η στεφανιαία νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου καθώς και καρδιαγγειακής νοσηρότητας στις βιομηχανικές χώρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, κάθε έτος 1.400.000 αμερικανοί υφίστανται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Είναι μεγάλο το πρόβλημα των ασθενών με στεφανιαία νόσο γιατί, παρόλη την μείωση της θνητότητας κατά 25% που παρατηρήθηκε την τελευταία δεκαετία, λόγω της πρόληψης των παραγόντων κινδύνου και των νέων θεραπευτικών εξελίξεων, ένα ποσοστό των ασθενών αυτών μπορεί να έχει κακή πρόγνωση. Μεγάλη πλειοψηφία αυτών των ασθενών πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II που είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου στους σακχαροδιαβητικούς είναι 2 με 4 φορές μεγαλύτερη από τους μη διαβητικούς και αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου (75%) στον πληθυσμό αυτό. Οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου έχουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου ή που έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρούμε αλλοιώσεις στα μεγάλα αγγεία υπό μορφή αθηρωμάτωσης της αορτής, των καρωτίδων, των λαγονίων, στα στεφανιαία αλλά και στα μικρά αγγεία υπό μορφή νεφροαγγειοπάθειας, νευροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι αλλοιώσεις αυτές εμφανίζονται πρώιμα και είναι συνήθως πιο εκτεταμένες στις γυναίκες. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι σημαντικός παράγοντας ο οποίος συνδέεται με την μικροαγγειοπάθεια και την αθηρωμάτωση στους διαβητικούς οπότε και συμβάλει στην πρόοδο της στεφανιαίας νόσου.

Προκαλεί μεταβολή του αγγειακού τόνου, διαταραχές στην έκλυση των ενδοθηλιακών παραγόντων χάλασης και σύσπασης και διαταραχές στην σύνθεση των αθηρωματικών πλακών που είναι πλέον ασταθείς και πλουσιότερες σε λιπίδια, δηλαδή ευάλωτες. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μαζί με την διαταραχή της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και τις διαταραχές των

παραγόντων πήξης είναι παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την θνητότητα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων καθώς και την έκβαση αυτών, μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Στον πληθυσμό αυτό η ασταθής στηθάγχη, και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ή χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST συνήθως εμφανίζονται με άτυπα συμπτώματα. Η απουσία του πόνου είναι κοινή παρόλο που στους μη διαβητικούς είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα (μέχρι και 42% σύμφωνα με την μελέτη Framingham). Το επανέμφραγμα είναι συχνό και η μακροχρόνια πρόγνωση πτωχή, ιδιαίτερα στις γυναίκες και τους θεραπευόμενους με ινσουλίνη, με μεγαλύτερα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας και ρήξης του μυοκαρδίου. Οι διαβητικές γυναίκες εμφανίζουν 5 φορές συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους διαβητικούς άνδρες. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα με ανάσπαση του τμήματος ST, βρέθηκε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την κατά 50% επαναφορά του διαστήματος ST μετά την χορήγηση θρομβόλυσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους διαβητικούς. Στο υπερηχογράφημα έχουμε συστολική και κυρίως διαστολική δυσλειτουργία με επηρεασμένη διαστολική πλήρωση, ως τον πιο πρώιμο δείκτη διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται και χωρίς την παρουσία βλαβών στις επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι ο διαβήτης προκαλεί νόσο των μικρών αγγείων. Η επιθετική επεμβατική αντιμετώπιση στο αιμοδυναμικό εργαστήριο στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα φαίνεται να αποτελεί την ιδανική θεραπεία. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική ενδείκνυται σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με την προϋπόθεση ότι ο χρόνος door-to-balloon είναι λιγότερος από 90 min και διενεργεί την επέμβαση έμπειρος επεμβατικός σε κέντρο με μεγάλο όγκο περιστατικών. Πρωτογενής αγγειοπλαστική ενδεί-

κνυται επίσης σε ασθενείς με καρδιογενές shock, σε ασθενείς ακατάλληλους για θρομβολυτική θεραπεία και σε ασθενείς οι οποίοι απαιτούν αγγειοπλαστική διάσωσης μετά από αποτυχημένη θρομβόλυση.

Η επιλογές επαναγγείωσης στους σακχαροδιαβητικούς αποτελούν θέμα συζητήσεων καθώς και έντονων διαφωνιών τα τελευταία χρόνια. Οι διαφορές στην στεφανιαία παθολογία μεταξύ διαβητικών και μη, πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε ασθενή ώστε η επιλογή της αρμόζουσας παρέμβασης να αποσκοπεί στην μεγαλύτερη ασφάλεια. Οι σακχαροδιαβητικοί έχουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τους μη σακχαροδιαβητικούς. Πιο εκτεταμένη στεφανιαία αθηρωμάτωση, πολυαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, σιωπηλή ισχαιμία, διαταραγμένος αιμοστατικός (δυσλειτουργία αιμοπεταλίων) και ινωδολυτικός μηχανισμός, νεώτερη ηλικία, γυναικείο φύλο και αυτόνομη νευροπάθεια αποτελούν τις σημαντικές διαφορές που χαρακτηρίζουν τους σακχαροδιαβητικούς. Από την δεκαετία του 90 πολλές μελέτες προσπαθούν να διαλευκάνουν τα αδύνατα σημεία της κάθε μεθόδου. Στην μελέτη BARI είδαμε ότι οι διαβητικοί με στεφανιαία νόσο III αγγείων έχουν καλύτερη έκβαση όταν αντιμετωπίζονται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) απ'ότι με αγγειοπλαστική (PCI), λόγω των μεγαλύτερων ποσοστών επαναστένωσης έναντι των μη διαβητικών ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται αρτηριακά μοσχεύματα, καθώς τα φλεβικά έχουν μεγάλα ποσοστά απόφραξης. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρούνται και μετά την πάροδο 10 ετών όπως έδειξε το δεκαετές follow-up της ίδιας μελέτης. Στην προαναφερόμενη μελέτη σημειώνεται ότι δεν έγινε χρήση stent, που σημαίνει ότι σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε συμβατική αγγειοπλαστική ενώ δεν χρησιμοποιήθηκε καμία άλλη αντιαίμοπεταλιακή φαρμακευτική ουσία πλην της ασπιρίνης. Η επόμενη μελέτη BARI 2D σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την επαναγγείωση (PCI ή CABG) με την ιδανική φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και όχι αυτοί που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, είχαν λιγότερα μείζονα καρδιακά επεισόδια σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή μόνη της. Και στην μελέτη αυτή συναντάμε μικρά ποσοστά χρήσης επικαλυμμένων stents (DES 35%) και κλοπιδογρέλης (21%). Η χρήση των stents και της διπλής αντιαίμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη/τικλοδιπίνη συμπεριλήφθησαν στις νεώτερες μελέτες με stent και όχι στις παλαιότερες με αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Συγκεκριμένα οι

μελέτες από το 1987 μέχρι το 1993 (BARI, CABRI, EAST, ERACI, GABI, Lausanne, MASS, RITA, Toulouse) έγιναν χωρίς την χρήση stent ενώ από το 1998 και μετά (AMIST, Seoul, ARTS, SIMA, AWESOME, ERACI II, Leipzig, MASS II, Myoprotect, Poland, Octostent, Groningen) οι μελέτες συμπεριέλαβαν την χρήση stent. Η ασφάλεια της κάθε μεθόδου εκτιμήθηκε σε πολλές μελέτες. Η περιεγχειρητική θνητότητα (<1%) ήταν ελάχιστη και για τις δύο μεθόδους, Τα διεγχειρητικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν σημαντικά υψηλότερα μετά CABG παρά μετά την αγγειοπλαστική (1.2% vs. 0.6%) ενώ τα διεγχειρητικά εμφράγματα ήταν ελαφρά υψηλότερα με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη αλλά όχι στατιστικά σημαντικά (risk difference 0.1%). Στην πενταετία οι σακχαροδιαβητικοί που αντιμετωπίστηκαν με CABG είχαν καλύτερη επιβίωση (80.5%) από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με PCI (65.5%). Αυτή η διαφορά δεν παρατηρήθηκε στους μη διαβητικούς - PCI (91.1%) CABG (91.1%)-. Η χρήση Sirolimus eluting stents (SES) και Paclitaxel eluting stents (PES) μείωσαν δραματικά την επίπτωση της επαναστένωσης και την ανάγκη επανειλημμένης επαναγγείωσης σε σχέση με τα μη επικαλυμμένα stents (BMS) στους διαβητικούς. Η μείωση της αγγειογραφικής επαναστένωσης με τα sirolimus eluting stents σε σχέση με τα paclitaxel eluting stents δεν ισοδυναμούσε με σημαντικές διαφορές στα τελικά καταληκτικά σημεία, όπως θάνατος, επανέμφραγμα, και θρόμβωση του stent. Στην νεώτερη μελέτη SYNTAX δεν υπήρξε διαφορά επιβίωσης, στο ένα έτος μεταξύ CABG και πολυαγγειακής PCI, ούτε σε επανέμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο στο ένα έτος μεταξύ CABG και πολυαγγειακής PCI ενώ τα επικαλυμμένα stents (DES) απέτυχαν να μετατρέψουν τους διαβητικούς σε μη διαβητικούς. Συμπερασματικά η πολυαγγειακή PCI στους διαβητικούς χωρίς DES σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα θανάτου και δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτός αν δεν υπάρχει άλλη χειρουργική επιλογή. Οι διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με PCI με χρήση DES παραμένουν σε υψηλότερο κίνδυνο για επαναληπτική επαναγγείωση με αγγειοπλαστική έναντι της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Οι θεραπευτικές στρατηγικές που έχουν σαν σκοπό την μείωση της νοσηρότητας από τον σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να περιλαμβάνουν, άριστη φαρμακευτική θεραπεία, τροποποίηση του τρόπου ζωής, αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο επιθετικής δευτερογενή πρόληψη και επεμβατική αντιμετώπιση με επαναγγείωση διαδερμική ή χειρουργική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with coronary disease--a moving target amid evolving therapies? *N Engl J Med.* 2009;360(24):2570-2.
2. Daurman HL. Percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, and death. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1076-9
3. Zhang F, Dong L, Ge J. Meta-analysis of five randomized clinical trials comparing sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105(1):64-8.
4. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9670):1190-7.
5. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V et al. Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2385-95.
6. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. BARI 2D Study Group, *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15.
7. Stefanidis A., Melidonis A., Tournis S. et al Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during coronary events in diabetic patients. *ACTA Cardiol* 2002;57(5):357-64.
8. Zairis MN, Lyras AG, Makrygiannis SS et al. Type 2 diabetes and intravenous thrombolysis outcome in setting of ST elevation myocardial infraction *Diabetes Care* 2004;27(4):967-71.
9. Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S et al Effect of Intravenous Insulin Administration on Left Ventricular Performance During non-ST Elevation Acute Coronary Events in Patients with Diabetes Mellitus. *AmJCardiol.* 2003;91(10):1237-40
10. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S et al Intensive Insuline Treatment in Diabetics with NSTACS. *Clin Cardiol* 2000; 23: 160-164
11. Foussas S., Stefanidis A., Melidonis A. et al Intensive Insulin Treatment and QT Interval. *Diabetes Care* 2003;26(3): 954-5.
12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
13. Foussas SG, Zairis MN, Lyras A et al Get Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(4):533-7.
14. Zairis MN, Lyras AG, Bibis GP et al Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005;182(1):161-7.
15. Zairis MN, Lyras AG, Makrygiannis SS et al. Continuous 12-lead electrocardiographic ST monitoring adds prognostic information to the thrombolysis in myocardial infarction risk score in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2005;28(4):189-92..