

Volba optimální metody léčby pacientů s onemocněním více koronárních tepen na základě výsledků studií FAME a SYNTAX

Petr Kala

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Kala P. **Volba optimální metody léčby pacientů s onemocněním více koronárních tepen na základě výsledků studií FAME a SYNTAX.** *Cor Vasa Supplementum 1, 2009.*

Volba optimální metody léčby pacientů s onemocněním více koronárních tepen vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci a komplexní posouzení jejich celkového a koronárního rizika. Stále více pozornosti je vedle morfologického či anatomického pohledu nutno věnovat také pohledu funkčnímu, který může napomoci účinnosti a bezpečnosti léčby. Výsledky moderně koncipovaných studií FAME a SYNTAX mohou naše rozhodování učinit přesnější a pravděpodobně i snadnější.

Klíčová slova: Perkutánní koronární intervence – Ischemická choroba srdeční – Aortokoronární bypass – Lékový stent – Frakční průtoková rezerva

Kala P. **Selecting the optimal therapeutic strategy for patients with multiple vessel disease based on the results of the FAME and SYNTAX trials.** *Cor Vasa Supplement 1, 2009.*

The optimal therapeutic strategy for patients with multiple vessel disease can only be defined in close interdisciplinary cooperation and with comprehensive assessment of total and coronary risk. In addition to morphological or anatomical aspects, increasing attention should also be given to a functional point of view, which may be helpful in making treatment more effective and safer. Results of the well-designed FAME and SYNTAX trials may render our decision-making more precise and, conceivably, also easier.

Key words: Percutaneous coronary intervention – Coronary heart disease – Coronary artery bypass grafting – Drug-eluting stent – Fractional flow reserve

Adresa: MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, Interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: pkala@fnbrno.cz

Úvod

Od provedení první koronární angiografie a koronární angioplastiky uběhlo pouze několik desetiletí, která však stačila ovlivnit a v některých případech zcela změnit přístup k léčbě milionů pacientů. Především v oblasti intervenční kardiologie jsme byli svědky bouřlivého vývoje technologií, technik a vědeckých poznatků, vedoucích ke zlepšení kvality péče a zodpovězení některých základních otázek týkajících se revaskularizace. V současnosti se již nediskutuje o bezpečnosti a účinnosti jednotlivých koronárních intervencí (PCI, percutaneous coronary intervention), ale spíše o tom, která revaskularizace je pro pacienty ještě přínosem, a kam až můžeme při provádění vlastní PCI „zajít“.

Otázku revaskularizace je obecně možné rozdělit do několika částí:

1. stanovení správné indikace,
2. stanovení optimální léčebné metody – intervenční nebo chirurgické,
3. volba optimální doprovodné farmakoterapie a sekundárně-preventivních opatření, kterým se ale v následujícím textu nevěnujeme.

Stanovení správné indikace

Při hledání správné indikace revaskularizace je třeba si uvědomit, co je považováno za hemodynamicky významné koronární a obecně cévní postižení. Z pohledu morfologie se u stabilního pacienta jedná o zúžení průměru tepny o 50 % a více; z hlediska funkční významnosti je však tato hranice posunuta většinou až na 70 nebo více procent.^(1,2)

Především je však nutné posoudit celkový stav pacienta včetně jeho individuálního rizika a také rizika případné revas-

kularizace. Optimálním se tedy jeví přístup popisující jak morfologii, tak i koronární fyziologii. Zlatým standardem pro posouzení koronární morfologie je selektivní koronární angiografie (SKG); funkční významnost lze v prostředí katetrizací laboratoře posoudit pomocí měření tzv. frakční průtokové rezervy myokardu (FFRmyo).⁽³⁾ Tato jednoduchá technika je založena na změření tlakového gradientu vyvolaného stenózou, přesněji, ale zjednodušeně, na poměru středních tlaků před stenózou a za stenózou, v prostředí farmakologicky navozené maximální hyperemie. Hodnoty nižší než 0,75 znamenají funkčně jistě významnou stenózu; rozmezí 0,75–0,80 se donedávna považovalo za tzv. šedou zónu, ve které je revaskularizace možná; hodnoty nad 0,80 znamenají prognosticky příznivý nález, který nevyžaduje revaskularizaci.

Jednoduchost koncepce i provedení této metody, otázka její využitelnosti u pacientů s vícečetným postižením koronárních tepen, se stalo základem pro návrh multicentrické randomizované studie FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention),⁽⁴⁾ jejíž výsledky publikovali Tonin a spol. v letošním roce.⁽⁵⁾ Pacienti v počtu 1 005 s nálezem onemocnění více hlavních koronárních tepen ve dvaceti evropských a amerických centrech byli randomizováni k revaskularizaci pomocí implantace lékových stentů (DES, drug eluting stents) 1. i 2. generace (Cypher, Taxus, Endeavor) na základě angiografie nebo podle výsledku FFRmyo.

Ze zařazení do studie byli vyloučeni pacienti s infarktem myokardu s elevací úseku ST v posledních pěti dnech, pacienti s angiograficky významným postižením kmene levé věnčité tepny, nemocní po aortokoronárním bypassu, v kardiogenním šoku, s extrémně vinutými nebo kalcifikovanými tepnami, kontraindikací k implantaci výše uvedených DES, těhotné ženy a nemocní s očekávanou dobou přežití kratší než dva roky.

Relativně „měkké hranice“ pro indikaci PCI u jednotlivých lézí byly stanoveny následovně: 50 % průměru podle angiografie a hodnoty 0,80 a méně podle FFRmyo.

Na základě těchto kritérií byl posuzován výskyt hlavních sledovaných ukazatelů, kterými byly hlavní kardiovaskulární komplikace v průběhu jednoho roku (úmrtí, infarkt myokardu nebo opakovaná revaskularizace). Ty byly nalezeny v 18,3 % ve skupině angiografické vs. 13,2 % ve skupině FFR ($p = 0,02$).

Žádný z vedlejších sledovaných ukazatelů nedosáhl statistické významnosti. Pozitivní trend ve prospěch skupiny FFR byl pozorován ve výskytu infarktu myokardu (8,7 % vs. 5,7 %, $p = 0,07$), opakované revaskularizace (9,5 % vs. 6,5 %, $p = 0,08$) a asymptomatického přežívání bez vzniku sledovaných kardiovaskulárních příhod (67,6 % vs. 73,0 %, $p = 0,07$). Dalším zjištěním byl nižší průměrný počet implantovaných stentů ve skupině FFR ($2,7 \pm 1,2$ vs. $1,9 \pm 1,3$, $p < 0,001$), podporující využití této techniky i z hlediska ekonomického.

Intervenční nebo chirurgická revaskularizace?

Je třeba si uvědomit, že tato otázka by již neměla být kontroverzní, ale vzájemným doplněním revaskularizačních

možností poskytovaných intervenčními kardiologií a kardiochirurgií. Je pochopitelné, že další text se bude věnovat pouze pacientům s čistým koronárním postižením bez závažných strukturálních srdečních vad.

Co je tedy v současnosti považováno za optimální metodu revaskularizace? Na tuto otázku neexistuje jednoduchá odpověď, přesto máme některá vodítka, která se opírají o výsledky multicentrických randomizovaných studií či registrů, ať už „historických“ nebo těch „nejmodernějších“.

Za historické je již možno považovat studie využívající implantaci „holých“, tzn. nelékových stentů – např. ARTS, ERACI-II a MASS-II, SoS,^(6–11) za nejmodernější pak studii SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery), publikovanou v letošním roce, která využívá implantaci lékového stentu 1. generace – Taxus.⁽¹²⁾ Výsledky této studie byly očekávány s velkým napětím, neboť do ní byli zařazeni pacienti s velmi pokročilým koronárním onemocněním: všech tří hlavních epikardiálních tepen, kmene levé věnčité tepny nebo jejich kombinace. Celkem bylo v 85 evropských a severoamerických centrech randomizováno 1 800 pacientů vhodných jak k provedení bypassové operace (CABG, coronary artery bypass grafting), tak PCI. Pacienti vhodní pouze k jedné z obou reaskularizačních technik byli sledováni v rámci registru.

Hlavním sledovaným ukazatelem byl výskyt velkých kardiovaskulárních komplikací (MACE – úmrtí z jakékoli příčiny, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu nebo opakovaná revaskularizace) v průběhu dvanácti měsíců. Předpoklad, že PCI nebude v dosažených výsledcích horší než CABG, se ve studii nepotvrdil (výskyt MACE – 17,8 % vs. 12,4 %, $p = 0,002$). Důvodem byla vyšší četnost následné revaskularizace po PCI (13,5 % vs. 5,9 %, $p < 0,001$); naopak očekávaným zjištěním byl nižší výskyt cévních mozkových příhod (CMP), 0,6 % vs. 2,2 %, $p = 0,003$.

Snahou bylo provedení anatomicky kompletní revaskularizace všech epikardiálních tepen s průměrem minimálně 1,5 mm a stenózou 50 % a více. Při indikaci délky i duální antiagregační léčby se většina PCI center držela konsensu, kdy 71,5 % pacientů tuto léčbu bralo ještě po dvanácti měsících.

Poměrně složitým je výpočet tzv. skóre SYNTAX, které odhaduje riziko podle koronární anatomie.⁽¹³⁾ Skóre ≤ 22 znamená riziko nízké, 23–32 riziko střední a ≥ 32 riziko vysoké. Průměrné riziko $28,4 \pm 11,5$ ve skupině PCI a $29,1 \pm 11,4$ ve skupině CABG tak potvrzuje mnohotvárnost zařazených pacientů, ale klinicky důležité je pouze pro pacienty léčené pomocí PCI.

S ohledem na fakt, že původní statistický předpoklad studie nebyl naplněn, je zajímavé porovnání výsledků pacientů s angiograficky významným postižením kmene levé věnčité tepny. V případě, že toto postižení bylo pouze izolované, byly výsledky obou revaskularizací obdobné (MACE PCI vs. CABG – 15,8 % vs. 13,7 %, $p = 0,44$), přestože i v této skupině byl vyšší výskyt následných revaskularizací po PCI, který byl však vyvážen nižším rizikem CMP.

Odlišné výsledky však byly zjištěny u pacientů s kombinovaným postižením kmene levé věnčité tepny a dvou či všech tří hlavních epikardiálních tepen. V těchto případech byla chirurgická revaskularizace spojena s celkově lepšími výsledky.

Celkově je jistě potěšitelné, že moderní revaskularizační léčba bez ohledu na to, zda intervenční nebo chirurgická, je i u pacientů s komplexním koronárním postižením spojena s relativně nízkým rizikem úmrtí (PCI vs. CABG – 4,4 % vs. 3,5 %, $p = 0,37$).

Závěr

Volba optimální metody léčby pacientů s onemocněním více koronárních tepen vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci a komplexní posouzení jejich celkového a koronárního rizika. Stále více pozornosti je vedle morfologického či anatomického pohledu třeba věnovat také pohledu funkčnímu, který může napomoci účinnosti a bezpečnosti léčby. Výsledky moderně koncipovaných studií FAME a SYNTAX mohou naše rozhodování učinit přesnější a pravděpodobně i snadnější.

Literatura

1. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000;101:1840–7.
2. Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation* 2000;102:2371–7.
3. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:841–7.
4. Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007;154:632–6.
5. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
6. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117–24.
7. Daemen J, Kuck KH, Macaya C, et al. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1957–67.
8. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51–8.
9. Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582–8.
10. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions; the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:919–28.
11. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146–54.
12. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72.
13. Sianos G, Morel MA, Kappetein APO, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–27.