

Przezskórna rewaskularyzacja przetrwałego zamknięcia tętnicy dozawałowej

Commentary to the articles:

- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-407.
- Džavik V, Buller CE, Lamans GA, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006; 114: 2449-57.

Hanna Rdzanek

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 96-98

Optymalne leczenie chorych z zawałem serca (MI) z uniesieniem odcinka ST (STEMI) polega na odtworzeniu przepływu krwi w naczyniu odpowiedzialnym za zawał. Cel ten można osiągnąć przez użycie leków trombolitycznych lub wykonanie pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PCI), tj. metodami zaliczanymi do tzw. reperfuzyjnych. Jednak analizy dużych wieloośrodkowych rejestrów dowodzą, iż blisko 1/3 chorych ze STEMI nie korzysta z wczesnego leczenia reperfuzyjnego z powodu zbyt późnego dotarcia do właściwych ośrodków kardiologicznych. W efekcie w większości takich przypadków tętnica odpowiedzialna za STEMI pozostaje zamknięta, co wiąże się z określonymi następstwami klinicznymi.

W myśl tzw. teorii „otwartego naczynia” prawidłowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (*infarct-related artery*, IRA) wiąże się z poprawą funkcji zaopatrywanego przez nią mięśnia sercowego, a tym samym wpływa korzystnie na przebudowę (*remodeling*) serca, sprzyja jego stabilizacji elektrycznej oraz zachowuje możliwości ochronne krążenia obocznego w razie następnego epizodu wieńcowego. Jednak prezentowane w stosunkowo licznych pracach wyniki udrażniania przetrwałego zamknięcia IRA nie były jednoznaczne.

Przy czym warto podkreślić, że do czasu ogłoszenia wyników badania OAT (*Occluded Artery Trial*) nie przeprowadzono odpowiednio dużego badania, które umożliwiłoby uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi co do prawdziwej wartości rutynowego udrożnienia IRA po ostrej fazie STEMI. Właśnie w celu uzyskania takiej odpowiedzi zaplanowano przeprowadzenie wieloośrodkowego badania OAT.

Postawiona w badaniu OAT hipoteza badawcza zakładała, iż strategia rutynowego udrażniania zamkniętej IRA w okresie od 3. do 28. dnia od STEMI istotnie zmniejsza częstość występowania zgonów, ponownego MI albo IV klasy niewydolności serca wg NYHA, składających się na tzw. złożony punkt końcowy badania. Natomiast badanie TOSCA-2 miało odpowiedzieć na pytanie, czy ww. sposób leczenia STEMI przynosi istotne korzyści w postaci poprawy funkcji lewej komory (LV) w obserwacji rocznej.

Badanie OAT [1]

Materiał i metodyka

W badaniu OAT udział wzięło 2166 klinicznie stabilnych chorych, u których wykonana w okresie od 3. do 28. doby po STEMI koronarografia wykazała obec-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Hanna Rdzanek, Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 11 00, faks: +48 22 845 41 30, e-mail: kardiologia.inwazyjna@ckmswia.pl

ność zamknięcia IRA z brakiem lub ze słabym przepływem (TIMI 0 lub 1) krwi. Zakwalifikowani do badania chorzy należeli do grupy dużego ryzyka, charakteryzującej się frakcją wyrzutową LV (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) <50% i/lub zlokalizowanym proksymalnie zamknięciem ważnej tętnicy nasierdziejowej, a tym samym zaopatrującej duży obszar mięśnia sercowego. Pacjenci z III lub IV klasą NYHA, wstrząsem, podwyższonym poziomem kreatyniny >2,5 mg/dL oraz chorobą pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trójnaczyńową nie byli włączani do badania. U wszystkich chorych stosowano optymalną farmakoterapię (kwas acetylosalicylowy, β -bloker, inhibitor konwertazy angiotensyny, lek hipolipemizujący oraz antykoagulanty w razie potrzeby), a u 1082 z nich wykonano rutynowo zabieg przezkórnej rewaskularyzacji z użyciem stentu (grupa PCI). Początkowo lek z grupy tienopirydyn (tiklopidyna lub klopidogrel) był stosowany przez 2–4 tygodni po PCI jedynie w tej ostatniej grupie chorych, natomiast po ukazaniu się doniesień o korzystnych efektach przewlekłego stosowania klopidogrelu lek ten był stosowany w całej populacji badanej przez rok od STEMI.

Charakterystyka kliniczna obu grup, tj. leczonej zachowawczo oraz za pomocą PCI, z wyjątkiem częstszego występowania w pierwszej z nich cukrzycy ($p < 0,02$) nie różniła się istotnie.

Protokół zabiegu PCI zalecał stosowanie blokerów receptora płytkowego IIb/IIIa oraz stentów wieńcowych. Obrazy koronarograficzne oceniano niezależnie laboratorium (*Core Laboratory*). Zabieg zaliczano do skutecznych w przypadku otwarcia IRA z resztkowym zwężeniem <50% i z przepływem TIMI 2 lub 3. Za skuteczne PCI uznawano również przypadki z przepływem TIMI 1, jeżeli towarzyszył mu optymalny wynik angiograficzny. U wszystkich badanych monitorowano markery martwicy mięśnia sercowego, preferując izoformę MB kinazy fosfokreatyninowej (zamiennie aktywność kinazy fosfokreatyninowej – CPK lub troponiny).

Na pierwotny złożony punkt końcowy badania OAT składały się: zgon, ponowny MI oraz ciężka niewydolność serca (IV klasa wg NYHA), wymagająca hospitalizacji. Natomiast za punkty wtórne uznawano zdarzenia kliniczne, w tym wymienione powyżej, jednak występujące osobno.

Wyniki

Zabieg PCI uznano za udany w 87% przypadków, przy czym u 82% chorych na jego koniec stwierdzono bardzo dobry (TIMI 3) przepływ krwi. Inhibitor receptora płytkowego IIb/IIIa został zastosowany u 72% chorych z grupy PCI. Przynajmniej jeden stent implantowano w 87% przypadków (tylko w 8% był to stent uwalniający lek).

Poważne powikłania PCI były stosunkowo rzadkie. Zgon wystąpił u 0,2%, ponowny MI u 0,6%, IV klasa wg NYHA u 0,2%, tamponada serca u 0,2%, a udar mózgu u 0,1% pacjentów z grupy PCI.

Kontrolna koronarografia wykonana w wybranej losowo podgrupie chorych (173 z grupy PCI oraz 159 z grupy leczonej zachowawczo) wykazała drożność odpowiednio w 83 i 25% przypadków.

W okresie 4-letniej obserwacji populacji badania OAT częstość występowania złożonego punktu końcowego nie różniła się istotnie (NS) w obu analizowanych grupach – PCI oraz leczonych zachowawczo (17,2% vs 15,6%). Odsetek ponownych MI w obu grupach – zarówno tych ze zgonem, jak i bez – nie różnił się znamienne i wyniósł odpowiednio 7 i 5,3%. Natomiast odsetek zawałów niezakończonych zgonem wyniósł 6,9% vs 5%. Liczba zgonów (9,1% vs 9,4%) oraz przypadków z IV klasą wg NYHA (4,4% vs 4,5%), które wystąpiły w trakcie trwania badania, nie różniły się istotnie pomiędzy obiema grupami. Badacze nie znaleźli żadnego istotnego związku pomiędzy efektami leczenia a licznymi zmiennymi, takimi jak: wiek, płeć, rasa, tętnica pozawałowa, wielkość EF, cukrzyca, klasa Killipa oraz czas od STEMI do randomizacji.

Wnioski

Analiza wyników uzyskanych w ramach badania OAT dowiodła, że zabieg przezkórnej udroźnienia przetrwałej zamkniętej IRA wykonywany u stabilnych klinicznie chorych w okresie od 3. do 28. doby po STEMI nie redukuje istotnie częstości występowania zgonów, ponownych MI i niewydolności serca. Przy czym w grupie leczonej PCI stwierdzono trend do zwiększonej częstości występowania MI niezakończonych zgonem. Wyniki te dowodzą, iż zabiegi PCI nie powinny być wykonywane rutynowo u wszystkich chorych, którzy w ramach leczenia STEMI nie zostali poddani wczesnej terapii reperfuzyjnej.

Badanie TOSCA-2 [2]

Materiał i metodyka

W badaniu TOSCA-2 (*The Total Occlusion Study of Canada-2*) dokonano dokładnej analizy echokardiograficznej 381 (18%) pacjentów objętych programem OAT. Jego celem było sprawdzenie, czy strategia polegająca na udroźnieniu IRA pomiędzy 3. a 28. dniem od wystąpienia objawów STEMI w porównaniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym przynosi większe korzyści w postaci poprawy funkcji LV w obserwacji rocznej.

Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani do zabiegu PCI połączonego z optymalną terapią farmakologiczną ($n=195$) lub do leczenia zachowawczego ($n=186$).

Do pierwszorzędkowych punktów końcowych należały częstość występowania drożności IRA oraz zmiany LVEF

w obserwacji rocznej oceniane na podstawie inwazyjnej angiografii i wentrykulografii. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena późnoskurczowego i późnorozkurczowego indeksu objętości lewej komory (*left ventricular end-systolic volume index – LVESVI; left ventricular end-diastolic volume index – LVEDVI*, odpowiednio).

Wyniki

Badane grupy były porównywalne zarówno pod względem parametrów klinicznych, jak i angiograficznych. U chorych zakwalifikowanych do angioplastyki procedura była wykonywana średnio w czasie 32 godz. od randomizacji. Zabieg uznano za skuteczny u 91,8% chorych, u wszystkich oprócz jednego implantowano stent (w 29 przypadkach był to stent uwalniający lek). W 86% przypadków zastosowano również inhibitor receptora glikoproteinowego IIb/IIIa. Tienopirydyny początkowo stosowane były w przez 2–4 tygodni jedynie w grupie po PCI, natomiast po ukazaniu się doniesień o korzystnych efektach przewlekłego stosowania kłopidogrelu lek ten otrzymywali wszyscy badani przez rok.

W kontrolnej koronarografii drożność naczynia odpowiedzialnego za zawał stwierdzono u 83% chorych leczonych inwazyjnie i u 25% z grupy leczonych zachowawczo. Ponadto, aż u 45,7% chorych poddanych zabiegowi PCI stwierdzono angiograficzne cechy restenozy.

W obydwu grupach istotnie poprawiła się LVEF, ale nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (średni wzrost LVEF w grupie PCI $4,2 \pm 8,9\%$ w porównaniu z $3,5 \pm 8,2\%$ w grupie leczonej farmakologicznie; $p=NS$).

W analizie jednoczynnikowej stwierdzono nieistotny statystycznie trend w kierunku lepszych parametrów

funkcji LV – LVEDVI i LVESVI – w grupie pacjentów leczonych PCI. Jednocześnie analiza wieloczynnikowa wykazała, że obok wyjściowych parametrów funkcji LV (LVEF, LVEDVI, LVESVI) i zmiany odpowiedzialnej za zawał zlokalizowanej w gałęzi przedniej zstępującej, wykonanie PCI było jednym z predyktorów wolniejszej progresji rozstrzeni LV ocenianej na podstawie indeksów objętości. Co więcej, analiza indeksów objętości LV u pacjentów, u których w badaniu kontrolnym stwierdzono drożną IRA, ujawniła znacząco lepsze wartości tych parametrów w porównaniu z osobami, u których w badaniu kontrolnym stwierdzono niedrożność IRA. Efekt ten był niezależny od wybranej strategii terapeutycznej. Do grupy „drożnej IRA” należeli zatem zarówno chorzy, u których utrzymywał się dobry efekt PCI, jak i chorzy leczeni farmakologicznie, u których doszło do spontanicznej rekanalizacji naczynia.

U wszystkich uczestników badania stwierdzono po roku znaczną poprawę odcinkowej kurczliwości mięśnia LV, w obrębie mięśnia zaopatrywanego przez IRA, przy czym wyraźnie rysował się korzystniejszy trend w grupie leczonych PCI, choć różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wnioski

W podsumowaniu autorzy podkreślają, iż udrożnienie IRA w grupie chorych stabilnych klinicznie, pomiędzy 3. a 28. dniem od wystąpienia niedokrwienia, jest efektywnym postępowaniem zapewniającym utrzymanie drożności naczynia, które jednakże nie prowadzi do poprawy funkcji LV. Wyniki tego badania w skojarzeniu z brakiem klinicznych korzyści w 3-letniej obserwacji w OAT przemawiają za tezą, że udrażnianie IRA za pomocą PCI nie powinno być rekomendowaną, rutynową metodą postępowania w grupie stabilnych chorych po MI.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa



Po lekturze omawianych artykułów można by rzec, iż obalają one hipotezę korzystnego efektu „późnego otwarcia tętnicy pozawałowej”. Biorąc pod uwagę chłodną analizę prezentowanych wyników, należałoby właściwie zaprzestać wykonywania zabiegów

rekanalizacji IRA. Jednak wiemy z codziennej praktyki, że przynajmniej w przypadkach, w których ma miejsce prezentacja kliniczna jej zamknięcia (np. dolegliwości stenokardialne), takie podejście jest błędne, a zabieg PCI przynosi ewidentne korzyści kliniczne. Przy czym sprawa nie jest taka prosta, jak mogłoby się wydawać. Dolegliwości zgłaszane przez takich chorych powinny być potwierdzone wynikami stosownych testów dia-