

İlaç salınlı stentler diyabetik hastalarda koroner arter hastalığının tedavisini değıştirdi mi?

Have drug-eluting stents changed the management of coronary artery disease in diabetic patients?

Ertan Ökmen

Anadolu Sağlık Merkezi Kardiyoloji Bölümü, Kocaeli

Diyabetik koroner arter hastalığı diffüz ve çok sayıda damar tutulumu, ince damar yapısı ve ilerleyici olması ile karakterizedir. Bu tip koroner arter hastalığında, diyabetik olmayan koroner arter hastalığı ile karşılaştırıldığında yeniden daralma oranları yüksektir. Son beş yılda ilaç salınlı stentler perkütan koroner girişimlerin en önemli sorunu olan yeniden darlık konusunda oldukça umut verici sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bu bulgulara karşın, gerçek hayatta birçok diyabetik hasta, lezyon özellikleri ve iyi uzun dönem sonuçlar nedeniyle hala bypassa daha uygundur.

Anahtar sözcükler: Koroner arter bypass; koroner hastalık/televi; koroner yeniden darlık; diyabet komplikasyonu; diabetes mellitus/televi; stent.

Diabetic coronary artery disease is characterized by diffuse multivessel disease, small coronary arteries, and progressive nature. This type of coronary artery disease is also associated with high rates of restenosis compared to nondiabetic coronary artery disease. During the past five years drug-eluting stents have provided promising results for preventing restenosis, which is currently the most important problem of percutaneous coronary interventions. However, in real life practice, bypass surgery is still more convenient for the majority of diabetic patients due to lesion characteristics and better long-term results.

Key words: Coronary artery bypass; coronary disease/therapy; coronary restenosis; diabetes complications; diabetes mellitus/therapy; stents.

Diyabet görülme sıklığı, içinde bulunduğumuz çağın beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı nedeniyle hızla artmaktadır. Dünya çapında 1985 yılında yaklaşık 30 milyon olarak hesaplanan diyabetik hasta sayısı 2003 yılında 194 milyona ulaşmıştır; aynı hızda seyrettiği takdirde 2025 yılında 333 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.^[1] Koroner arter hastalığı diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel nüfusta %8.2 olan diyabetik hasta oranının,^[1] kateter laboratuvarındaki hastalar içinde maalesef %25 düzeyinde olduğu saptanmıştır.^[2] Diyabetik hastalarda kalp hastalığı geliştikten sonraki iki yıl içinde tekrar kardiyovasküler olay yaşama riski de %20 seviyesindedir.^[3] Kötü olan, henüz kalp hastalığı gelişmemiş diyabetiklerin, takip edildikleri iki yıl içinde diyabetik olmayan kalp hastalarıyla benzer oranda kardiyak olay yaşamalarıdır.^[3] Bu durum kardiyak komplikasyon gelişmemiş olsa bile, diyabetik hastaların kalp hastaları ile eşdeğer riskte olduğunu göstermektedir.

DİYABETİK HASTALARDA KÖTÜ PROGNOZA NEDEN OLAN ÖZELLİKLER

İnsülin reseptörleri hem büyük hem de küçük damarların endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. İnsülinin, güçlü endotelial büyüme faktörü ile endotelin-1 sekresyonunu etkilediği ve insülin direnci göstergesi olan hiperinsülineminin yüksek koroner arter hastalığı sıklığı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[4] Henüz diyabet aşık olmadan başlayan endotel disfonksiyonu, proteinlerin ve lipidlerin non-enzimatik glikozilasyonu, oksidatif stres ve koroner ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan protein C aktivasyonu, düşük HDL-kolesterol, aterojenik LDL-kolesterol partikülü sentezi, diğer biyokimyasal anormallikler koroner arter hastalığının tedavisini güçleştiren faktörlerdir. Diyabet ayrıca ateroskleroz gelişimi ve plak instabilitesinin belirleyicilerinden CRP (C-reactive protein) artışıyla karakterize ciddi bir inflamasyona neden olur. Yüksek

Geliş tarihi: 23 Mayıs 2007 Kabul tarihi: 14 Kasım 2007

Yazışma adresi: Dr. Ertan Ökmen, Anadolu Sağlık Merkezi Kardiyoloji Bölümü, 41400 Gebze, Kocaeli.
Tel: 0216 - 612 33 55 e-posta: ertanokmen@gmail.com

von Willebrand faktör, faktör VII, VIII ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları ile tromboza eğilim de artmıştır. Bu durum koagülasyon kaskadı ve platelet aktivasyonunu potansiyalize eder.

Diyabetik hastalarda perkütan koroner girişim (PKG) sonrası prognoz, yukarıda belirtilen biyokimyasal ve hematolojik mekanizmalar sonucunda koroner arter hastalığının hızla ilerlemesi ve tekrarlayan darlığın yüksek oranda olması ile sonuçlanır. Ayrıca, endotelial disfonksiyon ateroskleroza yanıt olarak negatif remodelingi uyarmakta ve bu nedenle lümen çapının küçülmesine de neden olmaktadır. Sonuç olarak, diyabete özgü koroner arter hastalığında etkilenen damar sayısı sıklıkla birden fazla, koroner çapları ince ve lezyon yerleşimleri sıklıkla ostiyal veya proksimaldir ve tam tıkanıklıklar, sol ana koroner arter darlıkları da daha sıktır,^[5-7] kollateral damar gelişimi bozulmuştur,^[8] koroner arter kalsifikasyonu fazladır.^[9]

Hiperglisemi, insülin direnci, inflamasyon ve ateroskleroza hızlandıran diğer faktörlerle birlikte, yukarıda belirtilen diyabete özgü koroner arter hastalığı tipi, PKG'yi riskli hale getirirken, girişim sonrasında uzun dönemde başta yeniden darlık olmak üzere istenmeyen ve mücadelesi güç olayları da beraberinde getirmektedir.

Diyabetin koroner girişimlerde yeniden darlığın çok önemli belirleyicisi olmasının yanı sıra, renal yetersizlikten sonra mortalitenin de en önemli belirleyicisi (hazard ratio 2.4) olduğu gösterilmiştir.^[10] Hedef damar revaskülarizasyonunun (HDR) öngördürücü faktörlerinin incelendiği ve 11 484 hastanın dahil edildiği PRESTO çalışmasının bir analizinde, ilaç salınımlı olmayan stent ile tedavi edilen hastalarda diyabetin HDR sıklığını ciddi derecede artırdığı gösterilmiştir.^[11] Son yıllarda yeniden darlık mekanizmalarının daha iyi tanımlanması ve özellikle ilaç salınımlı stentlerin (İSS) kullanımının yaygınlaşması ile yeniden darlıkla mücadelede oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. İlaç salınımlı stentlerle stent içi ve segment içi geç kaybında %70-80 oranında azalma sağlanırken, klinik sonuç olarak HDR'de ve majör kardiyak olaylarda da önemli derecede azalma sağlanabilmiştir. İlaç salınımlı stentlerin diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre göreceli olarak daha kötü olan prognozlarını değiştirip değiştirmediği, tedavi yaklaşımında özellikle çokdamar hastalığında bypassa seçenek oluşturup oluşturmadığı bu makalede tartışılacaktır.

DIYABETİK HASTALARDA SADECE PERKÜTAN KORONER BALON UYGULAMASI VE STENT UYGULAMASI

1984 yılından 1998'lere kadar yapılan sadece perkütan balon uygulaması girişimleri diyabetik olmayan hastalar gibi diyabetik hastalarda da yüz güldürücü

sonuçlar vermemiştir. Van Belle ve ark.^[12] sadece balon uygulanan 13 çalışmanın diyabetik hasta altgruplarının meta-analizinde yeniden darlık oranlarını ortalama %58 olarak saptamışlardır. NHLBI PTCA (National Heart, Lung, and Blood Institute-Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) kayıtlarında da sadece balon uygulaması ile diyabetiklerde tekrarlayan darlık oranları oldukça yüksek bulunmuş ve diyabetik olmayan nüfusta %25-30 olarak saptanan bu oranlar diyabetiklerde %50-62 oranında saptanmıştır.^[13] Stentlerin perkütan tedavide rutin olarak kullanılmaya başlanmasıyla diyabetik hasta grubunda PKG prognozu belirgin şekilde değişmiştir. Orta dönem anjiyografik takiplerde stentlerle elde edilen iyi sonuçların^[14] dört yıl sonunda sadece balon uygulamalarıyla karşılaştırıldığında kardiyak ölüm ve ölümlerle sonuçlanmayan miyokard infarktüsü kombine sonlanma noktalarında, yani klinik sonuçlarda da önemli derecede iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[15] Van Belle ve ark. nin^[12,14] iki önemli çalışmasında, STRESS I,^[16] STRESS II,^[17] ve ISAR SMART^[18] çalışmalarında stent uygulamasının, sadece balon uygulamasına göre diyabetik hastaların tekrarlayan darlık oranında ortalama %50'lere varan azalma sağladığı gözlenmektedir. Ancak, sonuçları çok kötü olan sadece balon uygulamasına karşı kazanılan bu zafere rağmen, diyabetik hastalarda altı aylık tekrarlayan darlık oranları hala %25-30 civarlarındadır.

DIYABETİK HASTALARDA STENT VE BYPASS

Stentlerin akut tıkanma, diseksiyon ve rekoil üzerindeki avantajları sayesinde perkütan girişimlerin artık olmaz olmaz bir bileşeni olması ile birlikte, çokdamar hastalarında ve doğal olarak diyabetik çokdamar hastalarında da kullanımı gündeme gelmiştir. Diyabetik çokdamar hastalığında bypass ameliyatında özellikle sol ön inen arter için arteriyel konduit kullanıldığında tekrar girişim oranları perkütan girişimlere göre oldukça düşüktür. Sadece balon uygulaması ile bypass tedavisini karşılaştıran en büyük çalışma olan BARI çalışmasında (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) yedi yıllık takipte bypass uygulanan diyabetik hastalarda olaysız sağkalım %76.4 iken, sadece balon uygulananlarda bu oran %55.7 (p=0.0011) saptanarak bypassın belirgin üstünlüğü gösterilmiştir.^[19] Emory, MAHI, Duke, BARI registry, NNE registry (Northern New England Cardiac database) ve BARI randomize çalışmalarının diyabetik ve aynı zamanda üçdamar hastalığı olan altgruplarında yapılan bypass-balon karşılaştırmalarının hepsinde 5-6 yıllık takiplerde hazard oranı bypass lehine daha iyi çıkmıştır.^[19] Stentlerin perkütan girişimlerin rutin bir bileşeni olmasından sonra bypass ile stent uygulamasının karşılaştırıldığı en önemli çalışmalardan biri ARTS çalışmasıdır.^[20] Diyabetik çokdamar hastalarından hem bypass hem de stent için

uygun anatomisi olanların rastgele bypass ya da stent tedavisine alındığı çalışmanın bir yıllık takibinde ölüm, miyokard infarktüsü, inme ve revaskülarizasyondan oluşan toplam majör kardiyak olaysız sağkalım, bypass grubunda %88.4, stent grubunda %64.4 olarak saptanmıştır. İlginç olarak bu çalışmanın üç yıllık takiplerinde serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyonsuz sağkalım bypass grubunda birinci yıldan sonra sabit kalarak diyabetik olmayanlarla benzer düzeyde devam ederken, stent uygulanan hastalarda sağkalım eğrisi aşağıya doğru olan inişine devam etmiş ve %50 seviyelerine ulaşmıştır.^[21] Aynı çalışmanın beşinci yıl takiplerinde de benzer durum söz konusudur. Ölüm, serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyonsuz sağkalım bypass uygulanan grupta %78.2, stent uygulananlarda ise %58.3 (nispi risk 1.8, $p<0.001$) olarak saptanmıştır.^[22] İlginç olan, toplam majör kardiyak olaylardaki farkı yaratan ölüm, miyokard infarktüsü ya da inme değil revaskülarizasyon sıklığı olmasıdır. Bypass ve stent arasında hem sağkalımda (%92.4 ve %92) hem ölüm, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaysız sağkalımda (85.1 ve 81.8 RR=1.02, $p=0.83$) fark yoktur. Kardiyovasküler olayların stent aleyhine daha sık rastlanmasının tek nedeni revaskülarizasyon oranının bypassa göre çok yüksek olmasıdır. Sonuç olarak, aslında çokdamar hastası diyabetiklerde stent ile bypass arasında ölüm ve miyokard infarktüsü açısından fark yoktur. Bu durumda tekrarlayan darlıkta ilaçsız stentlere göre çok büyük azalma sağladığı gösterilmiş olan İSS'ler için kaçınılmaz olarak şu sorular gündeme gelmektedir: Diyabetik çokdamar hastalarındaki bypass üstünlüğü ortadan kalkabilir mi, daha çok hasta bypassa gitmekten kurtulabilir ya da bypass geciktirilebilir mi? On dört yıl önce ameliyat edilmiş olan bir hasta alt grubunun da içinde bulunduğu 1461 LIMA greftinin kontrol anjiyografisinde saptanan %96.3'lük açıklık oranı,^[23] hem takip süresi hem de açıklık oranı olarak İSS'ler için aşılması gereken hedef düzeyinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

DİYABETİK HASTALARDA İLAÇ SALINIMLI VE İLAÇ SALINIMLI OLMAYAN STENTLER

İlaç salımlı stentlerin diyabetik çokdamar hastalarındaki bypass üstünlüğünü ortadan kaldırıp kaldırmayacağını tartışmadan önce, İSS'lerin diyabetik hastalarda ilaç salımlı olmayan stentlere göre etkinliğini araştıran çalışmaları gözden geçirmek yerinde olacaktır. Sirolimus salımlı stentlerle (SSS) yapılan en önemli çalışmalardan SIRIUS çalışmasının diyabetik alt gruplarını incelediğimizde, İSS'lerin ilaçsız stentlere (Bx) göre ikili tekrarlayan darlık (%17.6 ve %50.5), HDR (%6.9 ve %22.3), geç kayıp (0.4 ve 1.0 mm) açısından oldukça üstün olduğunu görmekteyiz (tüm parametrelerde $p<0.001$).^[24]

SIRIUS çalışmasında majör kardiyak olaylar açısından da diyabetik alt grubunda İSS uygulanan diyabetiklerde olaysız sağkalım diyabetik olmayanlarla paralel hale gelmiş ve arada istatistiksel olarak bir fark kalmamıştır. Başka bir deyişle, SSS'ler diyabetik yüksek riskli hastaları diyabetik olmayan hastaların risk düzeyine çekmeyi başarmıştır. Buna karşın, gerçek hayatı yansıtan ve randomize olmayan registry'lerde ise, diyabetik hastalarda sirolimus etkinliği diyabetik olmayan hastalardan daha kötü olarak saptanmaktadır. Bu çalışmalardan e-Cypher registry'sindeki SSS uygulamalarında, altı ayda gelişen majör kardiyak olay oranı diyabetik olmayanlarda %2.6, diyabetiklerde %4.6 bulunmuştur.^[25] Sirolimus salımlı stentlerin diyabetik hastalardaki etkinliği araştırılmak istendiğinde, önemli SSS çalışmalarında diyabetik hasta sayılarının istatistiksel olarak kesin bir fikir oluşturamayacak kadar az ve güçsüz olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle, yüksek hasta sayılarına ulaşmak için çalışmaya dahil edilme ölçütleri benzer olan SIRIUS, E-SIRIUS, C SIRIUS, DIRECT, SVELTE, RAVEL çalışmaları bir araya getirilerek bütünleşmiş bir analiz yapılmış ve Abizaid^[26] tarafından ACC kongresinde (American College of Cardiology) sunulmuştur. Bu analize diyabetik olup SSS uygulanan 292 ve İSS uygulanmayan 233 hasta alınmıştır. Sirolimus salımlı stentler bu analizde stent içi ve segment içi geç kayıpta (sırasıyla 0.26 ve 1.19 mm, $p<0.0001$; 0.32 ve 0.96 mm, $p<0.0006$), stent içi ve segment içi ikili tekrarlayan darlıkta (%5.7 ve %50.6, $p<0.0001$; %11.8 ve %52.5, $p<0.0001$), HDR ve hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) oranlarında (%5.8 ve %22.3, $p<0.0001$; %8.9 ve %24, $p<0.0001$) oldukça anlamlı avantaj sağlamıştır. Bu olumlu sonuçlara Sabate ve ark.^[27] tarafından küçük, ancak sadece diyabetik hastalardan oluşan bir kohortta gerçekleştirilen DIABETES çalışması destek vermiştir. Toplam 160 hastanın dahil edildiği ve 80 hastadaki 111 lezyona SSS, diğer 80 hastadaki 110 lezyona ise ilaç salımlı olmayan stent uygulanarak dokuzuncu ayda kantitatif koroner anjiyografi ile stent içi geç kaybın araştırıldığı bu çalışmada, diyabetik nüfusun anjiyografik özelliğini yansıtabilecek şekilde referans damar çapı da ortalama <2.5 mm ile oldukça düşüktür. Dokuzuncu ayda SSS, ilaç salımlı olmayan stente göre stent içi geç kayıpta (0.09 ve 0.67, $p<0.0001$) ve stent içi yeniden darlıkta (%4.9 ve %31, $p<0.0001$) sırasıyla %87 ve %84 azalma sağlamıştır. Bu anjiyografik sonuç klinik sonuca da yansımış ve 12 ayda HDR (%7.5 ve %35, $p<0.0001$) ve majör kardiyak olaylarda da %79 ve %71 (11.3 ve 38.8, $p<0.0001$) oranında azalma sağlanmıştır. Bu etkinlik hem insüline bağımlı hem de oral antidiyabetik kullanan hastalarda benzer düzeyde gerçekleşmiştir.

Sirolimus ile diyabetik hastalarda elde edilen bu başarı acaba paklitaksel salımlı stent (PSS) çalışmalarında nasıldır? Paklitaksel salımlı stentler ile yapılan

gerçek hayat çalışmalarında, yani registry'lerde, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara yaklaşan önemli kazançlar sağlanmıştır. WISDOM registry'sinde 12 ayda diyabetik olmayanlarda %2.9 olan majör kardiyak olaylar diyabetiklerde %9.8 oranında saptanmıştır.^[28] Diyabetik 750 ve diyabetik olmayan 1750 hastanın takip edildiği ARRIVE 1 registry'sinde ise PSS'ler diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre sırasıyla kardiyak nedeni ölüm (%1.9 ve %0.8), miyokard infarktüsü (%2.9 ve %1.3), tekrar girişim (%5.7 ve %5.2) ve toplam olaylarda (%8.4 ve %6.2) benzer etkinlik göstermiştir.^[29] Diyabetik altgrup açısından en fazla hastanın bulunduğu çalışmalardan TAXUS IV çalışmasında da PSS'ler klinik sonuç olan HLR üzerinde ilaçsız stentlerden anlamlı derecede daha başarılı (%7.1 ve %19.6, $p<0.0016$) bulunmuştur.^[30] Yine de diyabetik olmayan hastalarda HLR oranlarının (%3.4 ve %13.1, $p=0.0001$) çok daha iyi olduğu gözlenmiştir. Diyabetik hasta sayılarının sınırlı olmasından kaynaklanan istatistiksel sorunlar, bu hastalardaki etkinlik konusunda sirolimus çalışmalarına benzer dahil edilme ölçütleri olan paklitaksel çalışmalarının bütünlüğü analizinin yapılmasını gerektirmiştir. Bu amaçla TAXUS II-IV-V ve VI çalışmaları diyabetik hastalara göre tekrar analiz edilmiş ve sonuçlar ACC 2005 kongresinde bildirilmiştir.^[31] Bu çalışmaların karşılaştırmalı analizinde toplam 814 diyabetik hasta ile 2631 diyabetik olmayan hasta klinik ve anjiyografik sonuçlar açısından değerlendirilmiştir. Stent içi geç kayıp, ikili tekrarlayan darlık ve 12. ay HLR açısından PSS'ler oldukça üstün sonuçlar vermiştir. Benzer etkinliğin, bu çalışmaların 1-3 yıl takipleri tamamlanmış diyabetik hasta gruplarında da az bir kayıpla korunduğu gözlenmiştir.^[31]

Scheen ve ark.nın^[32] sirolimus ve paklitaksel salınımlı stentlerle yaptıkları altı büyük İSS çalışmasının birleşik meta-analizinde de İSS uygulanan diyabetik 328 hastada, ilaçsız stent uygulanan 369 diyabetiğe göre stent içi yeniden darlık açısından daha iyi sonuç alınmıştır (OR: 0.16, CI: 0.11-0.24).

Bu çalışmalarda anjiyografik ve klinik sonuçlar açısından ilaçsız stentlere karşı üstün olduğu gösterilmiş olan İSS'ler, diyabetik çokdamar hastalarında neredeyse altın standart tedavi yöntemi olan bypass ile baş edilecek düzeyde midir?

DİYABETİK HASTALARDA İLAÇ SALINIMLI STENTLER VE BYPASS

Çokdamar hastalarında İSS ile bypass etkinliğini karşılaştıran en önemli çalışma ARTS II çalışmasıdır.^[33] Bu çalışma bypass ya da stent girişimlerinden her ikisine de uygun olan koroner arter hastalarına SSS uygulamasının takiplerini içermektedir. Bypass ve ilaçsız stent grupları, daha önce benzer dahil edilme ölçütleri olan ARTS I çalışmasının bypass ve ilaçsız stent grup-

larından oluşturulmuştur. Yani ARTS II çalışmasının İSS'lerle başa baş, eşzamanlı uygulanan bypass ve ilaçsız stent grubu yoktur. Çalışma düzeni olarak geçmiş kontrol gruplarının güncel tedavi olanaklarına sahip olmaması nedeniyle eleştirilen bu çalışmada 607 SSS hastasının %26'sı diyabetiklerden oluşmaktaydı. Klinik son nokta bir yıllık majör kardiyak ve serebrovasküler olaysız sağkalımdı. Genel çalışma grubu takiplerinde ölüm, serebrovasküler olay ve miyokard infarktüssüz sağkalımda İSS ayağında anlamlı derecede avantaj varken, bu avantaj girişimsiz sağkalım dikkate alındığında bypass lehine dönmüş; majör kardiyak ve serebrovasküler olaysız sağkalım açısından ise bypass ile İSS arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer sonuçlar diyabetik altgrup için de geçerlidir.

On iki aylık takiplerde İSS grubu ölüm, serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü açısından istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha iyi iken, olaysız sağkalıma tekrar girişim dahil edildiğinde, bypass daha iyi sonuçlar vermiş; toplam majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar değerlendirildiğinde ise iki grup arasında fark saptanmamıştır (%15.7 ve %14.6). Bu durum olaysız sağkalım ihtimali açısından bypass-stent farkının kapanmasına neden olmuştur. Öte yandan, ilaç kaplı olmayan stent kullanılan diyabetiklerde majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar, İSS uygulanan ve bypass uygulanan diyabetik gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%36.6).

ANILAN ÇALIŞMALARIN TASARIMLARI DÜZENLERİ VE/VEYA İSTATİSTİKSEL GÜÇLERİ YETERLİ MİDİR?

Bu soruyu maalesef evet olarak cevaplamak mümkün değildir. Çünkü, diyabetik hastalar ancak altgrup analizlerinde incelenmiş ve bu durum hasta sayısının düşük olması ile sonuçlanmıştır. Yüksek diyabetik hasta sayıları meta-analizler ve registry'lerle elde edilmiştir. Hasta sayıları fazla olmakla birlikte, randomize olmayan, dahil edilme ölçütleri az-çok farklılıklar gösteren ve kontrollü olmayan bu çalışmalardan kesin bir sonuca varmak yanlış olur. Diyabet açısından ilaç kaplı olmayan stentlerle karşılaştırma yapılan tek randomize çalışma DIABETES çalışmasıdır. Ne yazık ki bu çalışma 80 ilaç kaplı, 80 ilaçsız stent kullanılan toplam 160 hasta ile oldukça düşük hasta sayısı içermektedir. Mevcut ilaç kaplı stente karşılık bypass çalışmalarından ARTS II ve ERACI III^[34] ise güncel perkütan tedavi ile geçmişte uygulanmış bypass tedavi kohortlarını karşılaştırmaktadır. ERACI III'te diyabetik altgrup analizi de yapılmamıştır. Kaldı ki, diyabetik hastalarda mortalite, morbidite ve damar açıklık oranı açısından son yıllardaki medikal tedavilerdeki gelişmeler, örneğin hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyonun çok daha iyi kontrolü, renal koruyucu ilaçlar, ACE inhibitörleri, AII antagonistleri,

hatta klopidogrel ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri gibi pek çok farmakolojik ajanın bu eski çalışma grupları ile yapılan karşılaştırmalarda sonuçları etkileyebileceği açıktır. Bunun yanı sıra İSS çalışmalarında orta ve uzun dönem sonuçlar henüz elde edilmemiştir. Özellikle bypass ile karşılaştırıldığında, 10-15 hatta 20 yıllık bypass sonuçları bilinirken İSS uygulanan çalışmaların takipleri henüz en fazla 4-5 yıllıktır. Geç dönemde ortaya çıkan ve mortalite ile sonlanabilen stent trombozları ise daha önce hesapta olmayan bir sorun olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Sirolimus salınlı stentler ile ilaç kaplı olmayan stentlerin karşılaştırıldığı 14 çalışmanın meta-analizinde, SSS'lerde tromboz oranının birinci yıldan sonra arttığı gösterilmiştir.^[35] İlaç salınlı stentlerle tedavi edilen 6033 ve ilaç kaplı olmayan stentlerle tedavi edilen 13 738 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada üç yıllık takiplerde ve miyokard infarktüsü açısından gruplar arasında fark saptanmazken, sadece mortalite hesaba katıldığında İSS'lerde altı ay ile üç yıl arasında ölüm için relatif risk 1.32 bulunmuştur.^[36] Bu durum ölümcül seyreden stent trombozlarının ve önlenmesi için uzun süreli klopidogrel kullanımının neden olabileceği risklerin ciddi sorun olarak kliniğe de yansıtılabileceğini düşündürmektedir. Stent trombozu tanımlamasının standardize edildiği ARC (Academic Reserch Consortium) ölçütlerini dikkate alan bir çalışmanın dört yıllık takiplerinde, kesin ve yüksek ihtimalli kümülatif stent trombozu açısından SSS veya PSS'ler ile ilaç salınlı olmayan stentler arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır.^[37] Ölüm ve miyokard infarktüsü oranları ilaçsız stentlerden farklı bulunmazken, İSS'lerin tekrar revaskülarizasyon açısından üstünlükleri de vurgulanmıştır. Ontario analizi de, iki yıllık takiplerde İSS'lerin, ölüm ve HDR riskini azalttığı ve miyokard infarktüsünü artırmadığı konusunda destek vermiştir.^[38] Yine de, İSS'ler geç tromboz ve uzun dönem sonuçlar açısından daha uzun süre tartışılacak gibi gözükmektedir.

Sirolimus ve paklitaksel salınlı stentler dışındaki yeni İSS'ler için ise diyabetik hastalarda uzun dönem sonuçlar açısından henüz bir bilgi yoktur. Diyabetik hastalarda en iyi tedavi yönteminin ne olduğuna karar verecek olan henüz randomize, başa baş, kontrollü, çok merkezli, çok sayıda hasta içeren, "sonlanan" çalışma yoktur. Halen devam eden ve bu konuda çok daha güvenli bilgi sağlayabilecek FREEDOM^[39] CARDIA^[40] BARI 2D^[41] çalışmalarının sonuçları önümüzdeki yıllarda açıklandığında, bu konu önemli ölçüde karara bağlanmış olacaktır. Bu çalışmalardan FREEDOM çalışmasında çokdamar hastalığı olan 2 400 diyabetik hasta SSS ya da bypassa (kardiyopulmoner bypass veya kardiyopulmoner bypassa girilmeden) randomize edilerek birincil sonlanma noktası olarak üç ve beş yıllık mortalite, miyokard infarktüsü ve inme değerlendirilecektir. CARDIA çalışmasında ise çokdamar hastası veya kompleks tekdamar

hastası diyabetikler dahil edilerek ilaç kaplı stent + abciksimab ya da bypassa randomize edilerek birincil son nokta olarak bir yıllık majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar değerlendirilecektir. BARI 2D çalışmasında ise, tip 2 diyabet ve anjiyografik olarak stabil koroner arter hastalığı saptanan hastalarda 2x2 faktöriyel düzen ile revaskülarizasyon + yoğun tedavi ve sadece yoğun medikal tedavi, primer sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı mortalite açısından karşılaştırılacaktır.

Bu sonuçlar belli olana kadar, belki de önemli kılavuzlardan biri olan Avrupa Kardiyoloji Derneği Perkütan Koroner Girişim Kılavuzu'nun çokdamar hastalığı ve/veya diyabeti olan hastalarda perkütan koroner girişimin sınıf IIb, kanıt düzeyi C ile uygulanabilir önerisini kabul etmek doğru olabilir.^[42]

Sonuç olarak, mortalite ve miyokard infarktüsü üzerine etki açısından, erken dönem ve beş yıllık izlemlerde ilaç salınlı veya ilaç salınlı olmayan stentler ya da bypass arasında fark yoktur. Majör kardiyak olaylardaki fark tekrar revaskülarizasyon ihtiyacından doğmaktadır. İlaç salınlı stentler, ilaç salınlı olmayan stentlerdeki yüksek yeniden darlık ve HLR ihtiyacını ciddi derecede azaltmıştır. Bypass, özellikle diyabetiklerde olduğu gibi, hedef lezyonda ya da proksimalinde gelişebilecek tıkaçıcı darlıkların klinik sonuçlarından da koruyucudur. Diyabetik çokdamar hastalığında stent bypass karşılaştırma çalışmalarının her iki tedaviye de uygun hastalar seçilerek yapıldığı unutulmamalıdır. Gerçek hayatta birçok diyabetik hasta, diffüz hastalık, ince damar yapısı, uzun lezyonlar nedeniyle hala bypassa daha uygundur. Perkütan koroner girişim hala çok ince olmayan damarlardaki fokal, diffüz olmayan lezyonlara ya da bypass açısından yüksek risk ve komorbiditeleri olan diyabetiklerde seçilme eğilimindedir. İlaç salınlı stentler sayesinde diyabette tekrar revaskülarizasyon açısından bypassın açık ara üstünlüğü giderek kapanmaktadır. FREEDOM, CARDIA, BARI-2 gibi çalışmalar diyabetik, çokdamar hastalığı ve yüksek riskli hastalarda uygun tedavi seçiminin belirlenebilmesinde önemli bilgiler verecektir. Bu sonuçlar elde edilene kadar her iki tedavi seçeneği de diyabetik hastalar için uygundur ve İSS ya da bypass seçimi hastaya ve anatomik duruma göre yapılmalıdır. Uygulanan revaskülarizasyon stratejisi ne olursa olsun, kan şekerinin iyi düzenlenmesi ve eşlik eden risk faktörleri ile mücadelenin sonuçta çok önemli belirleyici rol oynadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sicree R, Shaw JE, Zimmet PZ. The global burden of diabetes. In: Gan D, editor. Diabetes atlas. 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2003. p. 15-71.
2. Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. Eur Heart J 2003; 24:1087-103.

3. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-9.
4. Chaour M, Theroux P, Gilfix BM, Campeau L, Lesperance J, Ghitescu M, et al. 'True' fasting serum insulin level, insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1997;8:683-8.
5. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, Hatzissavas J, Kouvaras G, Stefanidis A, et al. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology* 1999;50:997-1006.
6. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000;43:632-41.
7. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980;69:498-506.
8. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
9. Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2051-8.
10. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001;104:642-7.
11. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, et al. Predictive factors for ischemic target vessel revascularization in the Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:198-203.
12. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:476-85.
13. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C-81C.
14. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-60.
15. Van Belle E, Perie M, Braune D, Chmait A, Meurice T, Abolmaali K, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:410-7.
16. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
17. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:307-11.
18. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welser N, et al. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation* 2000;102:2593-8.
19. Kereiakes DJ, Young JJ. Percutaneous coronary revascularization of diabetic patients in the era of drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6 Suppl 1:S48-58.
20. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-88.
21. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-20.
22. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.
23. Shah PJ, Durairaj M, Gordon I, Fuller J, Rosalion A, Seevanayagam S, et al. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:118-24.
24. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-8.
25. Guagliumi G, Sousa E, Urban P. Sirolimus-eluting stent in routine clinical practice: a 6-month follow-up report from the international e-CYPHER registry. *Circulation* 2003;108(Suppl IV):IV-534. [Abstract]
26. Abizaid A. Sirolimus eluting stents in diabetic patients: Integrated analysis of six multicenter trials. In: The American College of Cardiology 2005. 54th Annual Scientific Session; March 6-9, 2005; Orlando, USA.
27. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175-83.
28. Abizaid A, Chan C, Kaul U. "Real world" evaluation of slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stents in

- native coronary arteries, the WISDOM international registry. *Circulation* 2003;108(Suppl IV):IV-534. [Abstract]
29. Lasala J, and ARRIVE participating physicians. ARRIVE registry: a consecutive enrolling of drug eluting stent registry. Main session: Post market registries: a wealth of real life data. Euro PCR, 2005.
 30. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1172-9.
 31. Stone GW. The results of a meta-analysis of the TAXUS II, IV, V, and VI trials. In: The American College of Cardiology 2005. 54th Annual Scientific Session; March 6-9 2005; Orlando, USA.
 32. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VM. Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:2167-8.
 33. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Arterial Revascularisation Therapies Study part II Steering Committee and Investigators. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart* 2004;90:995-8.
 34. Rodriguez A, Maree AO, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Rodriguez Alemparte M, et al. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in drug eluting stent era: one year follow up results of the ERACI III trial. *EuroInterv* 2006;2:53-60.
 35. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
 36. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-19.
 37. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
 38. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-402.
 39. Future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease (FREEDOM). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450>.
 40. Kapur A, Malik IS, Bagger JP, Anderson JR, Kooner JS, Thomas M, et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* 2005;149:13-9.
 41. Brooks MM, Frye RL, Genuth S, Detre KM, Nesto R, Sobel BE, et al. Hypotheses, design, and methods for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol* 2006;97:9G-19G.
 42. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.