

doi: 10.3897/bgcardio.27.e73251

## ПРЕЖИВЯЕМОСТ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД КАРОТИДНО СТЕНТИРАНЕ И КОРОНАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ

*Г. Горанов, П. Николов*

*Клиника по инвазивна кардиология, Секция „Кардиология“, I катедра по вътрешни болести,  
Медицински университет, УМБАЛ „Св Георги“ – Пловдив*

## SURVIVAL AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS AFTER CAROTID STENTING AND CORONARY REVASCULARIZATION

*G. Goranov, P. Nikolov*

*Clinic of Invasive Cardiology, Section Cardiology, First Department of Internal Medicine,  
Medical University, UMHAT “Sv. Georgi” – Plovdiv*

### Резюме.

**Цел на проучването.** Да се анализират прогностичните фактори и да се създаде модел за преживяемостта при пациенти след интервенционална каротидна ревакуларизация. **Материал и методи.** При 329 пациенти след каротидна интервенционална ревакуларизация е изчислена медианата (MS) и общата преживяемост (OS) за период на наблюдение 20-101 месеца. При всички пациенти преди каротидното стентирание е извършена коронарна ангиография и при показания – коронарна ревакуларизация. Анализирани са 4 групи фактори: каротидна болест, коронарна болест, подлежаща сърдечна патология и придружаващи заболявания. **Резултати.** MS на всички пациенти е 86 месеца, OS на 1-вата, 3-тата, 5-ата и 9-ата година са съответно – 94, 85, 73 и 51%, а EFS – 85 месеца. Чрез Log Rank-Mantel-Cox еднофакторен анализ се доказва достоверно намалена MS при 21 тествани показатели, повечето от които свързани с ИБС. Посредством двустъпков многофакторен Cox-регресионен анализ като независими прогностични фактори за преживяемостта на пациенти с каротидно стентирание се оказаха само 7 от тях: LM стеноза, пълна ревакуларизация, късен МИ, преживян инсулт, възраст над 70 год., клапна болест и каротиден скор. **Изводи:** Видно е, че преживяемостта на пациентите с CAS е лимитирана основно от показатели за КАБ и сърдечна патология. Тяхното поетапно коригиране е в състояние да подобри прогнозата и преживяемостта на болните с каротидна стеноза, съчетана с КАБ.

### Ключови думи:

CAS, преживяемост, прогностични фактори

### Адрес

### за кореспонденция:

д-р Георги Горанов, Клиника по инвазивна кардиология, Секция „Кардиология“, I катедра по вътрешни болести, МУ, УМБАЛ „Св Георги“ – Пловдив, e-mail: georgigoranov@yahoo.com

### Abstract.

**Aim:** To analyze the prognostic factors and create a model for survival in patients after interventional carotid revascularization. **Methods:** In 329 patients after carotid artery stenting (CAS), the median (MS) and overall survival (OS) were calculated for a follow-up period of 2-101 months. All patients underwent coronary angiography prior to carotid stenting and, if indicated, coronary revascularization. 4 groups of factors were analyzed: carotid disease, coronary artery disease (CAD), underlying cardiac pathology and concomitant diseases. **Results:** MS in all patients was 86 months, OS at 1, 3, 5, and 9 years was – 94%, 85%, 73%, and 51% respectively. Event free survival was 85 months. Log Rank-Mantel-Cox analysis demonstrated significantly reduced MS in 21 tested factors, most of them related to CAD. Two-step multifactorial Cox regression analysis defined only 7 of them as independent prognostic factors for the survival of patients after CAS: left main stenosis, complete revascularization, late myocardial infarction (MI), stroke, age over 70 years, valvular disease and carotid score. **Conclusion:** Survival of patients after CAS is limited mainly by CAD and underlying cardiac pathology. Staged revascularization treatment strategy may improve the prognosis and survival of patients with both carotid and coronary disease.

### Key words:

CAS, survival, prognostic factors

### Address

### for correspondence:

Dr. Georgi Goranov, Clinic of Invasive Cardiology, Section of Cardiology, First Department of Internal Medicine, Medical University, University Hospital „Sv. George“ – Plovdiv, e-mail: georgigoranov@yahoo.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Каротидната атеросклероза е сред водещите причини за неврологична заболяемост и смъртност. Около 87% от инсултите са исхемични, като 30% от тях са причинени от атеросклеротична плака в каротидната артерия, предизвикваща стеноза и/или тромбоза в нея. Тромбоемболизъм от 50-99% стеноза на вътрешната каротидна артерия е причина за приблизително 10-15% от инсултите при възрастни [1, 2]. Каротидна стеноза над 50% се среща в твърде широк диапазон сред общата популация, но с напредването на възрастта отчетливо прогресира: при пациенти над и под 70 год. тя е съответно 12,5 и 4,8% при мъже, а при жените е 6,9 и 2,2% [3]. Характерната локализация и предилекционно място за стенозата е каротидната бифуркация и остиума на вътрешната сънна артерия. В клиничен аспект каротидните стенози (КС) се определят като симптомни, асимптомни и хемодинамично значими (> 70% в 2 проекции). За около 2 г. високостепенните (> 70%) асимптомни КС прогресират до тромбози при 29% от болните, като 60% от тях се изявяват клинично (симптомни стенози) под формата на транзиторна исхемична атака (ТИА) и мозъчен инсулт [1]. Релативният риск от исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) при асимптомните КС над 50% е 2.0, а над 75% нараства тройно. Характерна особеност на атеросклеротичния процес е неговата дифузност със засягане на различни съдови зони [4]. Според регистъра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) при около 40% от болните с мозъчносъдова болест (МСБ) се установява мултифокалност на съдовия процес, клинично проявен с коронарна артериална болест (КАБ) и/или артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) [5]. В различните проучвания честотата на КАБ варира от 37 до 89-90%. Съчетанието от коронарна и каротидна атеросклероза е неблагоприятен прогностичен фактор, а миокардният инфаркт (МИ) и като цяло сърдечната патология са най-честата причина за летален изход след каротидна ревазуларизация [5]. На този фон прогностичните фактори за преживяемостта на пациентите след каротидна и коронарна ревазуларизация, както и изборът на оптималната стратегия са дискуссионен проблем.

## Цел

Целта на проучването е да се анализират неблагоприятните прогностични фактори за преживяемостта при пациенти с каротидна и съпътстваща коронарна атеросклероза след поетапна интервенционална ревазуларизация.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В предварително планирано проучване са проследени 329 пациенти, насочени за CAS. Средният период на наблюдение е от  $40,9 \pm 27,6$  месеца (05.2011-09.2019 г.). Съотношението мъже : жени е 253 (76,9%) : 76 (23,1%) при средна възраст 70 год. (45-88 год.). Селектирани са пациенти със симптомна каротидна стеноза > 50% и пациенти с асимптомна каротидна стеноза > 70%, преценени по NASCET критериите. При всички пациенти е извършена едноетапна инвазивна селективна коронарна и каротидна ангиография и при показания – коронарна ревазуларизация преди или след CAS. Характеристиката на КАБ е направена чрез Syntax и Gensini скор-системите. Ревазуларизационните процедури – PCI/CABG и CAS, вкл. билатерална каротидна ревазуларизация са провеждани в отделни поетапни процедури. При всички пациенти с асимптомна каротидна стеноза и установена сигнификантна коронарна болест на първи етап е провеждана коронарна ревазуларизация (PCI), а на втори етап – CAS. При симптомна каротидна стеноза и некритична значима коронарна болест на първи етап е провеждано CAS, а на втори – коронарна ревазуларизация. При симптомна каротидна стеноза и критична коронарна болест, решението е вземано за всеки пациент индивидуално. При CAS са имплантирани саморазгъващи се стентове със задължителна дистална протекция от емболизация филтър тип. Използвани са 3 вида каротидни стентове за имплантация: един вид със затворена клетка ( $1,08 \text{ mm}^2$  свободна зона на клетката) и 2 вида с отворена клетка ( $5,89 \text{ mm}^2$  и  $10,71 \text{ mm}^2$  свободна зона). Неусложнено каротидното стентирание е при 97,7% от пациентите при използване на стент със затворена клетка, при стентирание с отворена клетка със свободна зона  $5,89 \text{ mm}^2$  е 88,0%, а с отворена клетка – свободна зона  $10,71 \text{ mm}^2$  е 80,0% ( $p < 0.000$ ). Всички пациенти са получавали двойна антиагрегантна терапия (Clopidogrel + Aspirin) за 12 месеца и оптимална липидопонижаваща терапия. Двойна антиагрегантна терапия за 30 дни е провеждана при пациенти без имплантиран интракоронарен стент и при тези, при които е необходима и орална антикоагулантна терапия. Пациентите са мониторираны интра- и постпроцедурно на 30-ия ден, на 1-вата година и до края на наблюдението за честотата и характеристиката на ранните и късните усложнения, както и за фатален изход по всякаква причина. Ревазуларизационните процедури и стандартният панел изследвания са извършени в сертифицирани интервенционални звена и лаборатории на университетска болница. За целта на проучването е потърсена взаимовръзката между

4 групи фактори (каротидна болест, коронарна болест, подлежаща сърдечна патология, придружаващи заболявания) и регистрираните пери- и постпроцедурни усложнения. Данните са обработени чрез статистическите програми IBM SPSS, V 26 (2018), MedCalc V 19.0.7 (2019) и Minitab V 18.1 (2017). За оценка на преживяемостта и прогностичните фактори са използвани двустъпков Kaplan-Meier Log rank тест и двустъпков (2 блока) многофакторен Cox-регресионен анализ.

## РЕЗУЛТАТИ

### Общ рисков профил на пациентите

При значимо преобладаване на мъжкия пол (76,9%) 88,8% от пациентите са възраст над 60 г., като относителният им дял е най-висок в декадата 69-78 г. (43,2%). От анализа на основните рискови фактори за атеросклероза, коморбидността и

по-специално съпътстващата кардиоцеребрална и друга съдова патология прави впечатление, че 100% от пациентите са с хипертония, всеки втори е с наднормено тегло (58,1%) и пушач (56,8%), всеки трети – със захарен диабет (33,4%) и хиперлипидемия (31,1%) (табл. 1).

При 90,9% от пациентите е установена съпътстваща ИБС, при 39,8% – сърдечна недостатъчност (СН), при 38,6% – преживян МИ, и при 38,0% – преживян ИМИ (табл. 2).

На този фон 287 (87,2%) от пациентите са преценени комплексно като високорискови, а 42-ма (12,8%) – със стандартен риск, отказали оперативно лечение.

### Медиана на преживяемост

Медианата на преживяемост (МП) за целия контингент за периода на наблюдение е 86 мес. (Kaplan-Meier и Log-rank тест). Високорисковите пациенти имат МП от 83 мес., докато при групата със

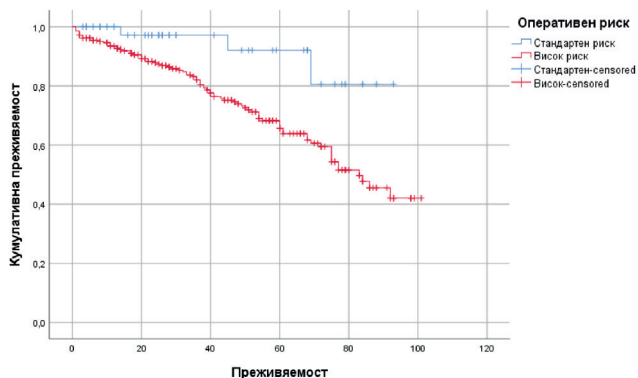
Таблица 1. Основни рискови фактори за атеросклеротична болест

Рискови фактори	Мъже Брой %	Жени Брой %	Общо Бр %
Артериална хипертония	253 (100,0)	76 (100,0)	329 (100)
Възраст над 70 г.	147 (58,1)	46 (60,5)	193 (58,3)
Наднормено тегло	142 (56,1)	49 (64,5)	191 (58,1)
Тютюнопушене	151 (65,6)	36 (47,4)	187 (56,8)
Захарен диабет	78 (30,8)	32 (42,1)	110 (33,4)
Хипертриглицеридемия	73 (28,5)	23 (30,3)	96 (31,1)
Хиперхолестеролемия	55 (21,7)	17 (22,4)	72 (22,6)
ХБН	51 (20,2)	15 (19,7)	66 (20,1)
ХОББ	12 (4,7)	8 (10,5)	20 (6,1)
Анемия	8 (3,2)	6 (7,9)	14 (4,4)

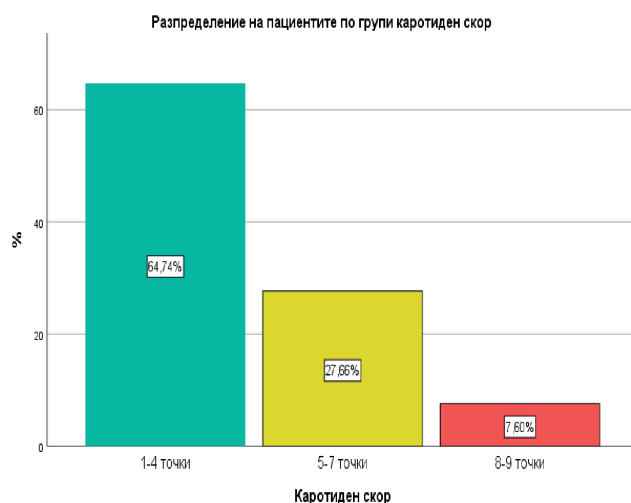
Таблица 2. Съпътстваща сърдечна и съдова патология

ССС патология	Мъже (253)			Жени (76)		Общо (329)	
	общо	< 70 г	> 70 г	общо	< 70 г	> 70 г	
ИБС	237(93,7)	127(50,2)	110(43,5)	62 (81,6)	27 (35,5)	35 (46,1)	299(90,9)
Преживян МИ	106(42,1)	62 (24,6)	44 (17,5)	21 (27,6)	6 (7,9)	15 (19,7)	127(38,6)
Имплантиран кардиостимулатор	19 (7,5)	1 (0,4)	18 (7,1)	3 (3,9)	1 (1,3)	2 (2,6)	22 (6,7)
Клапна болест	73 (29,0)	25 (9,9)	48 (19,0)	20 (26,3)	5 (6,5)	15 (19,7)	93 (28,3)
ФА	32 (12,6)	10 (4,0)	22 (8,7)	6 (7,9)	1 (2,9)	5 (12,2)	38 (11,6)
СН	108(42,7)	44 (17,4)	64 (25,3)	23 (30,3)	9 (11,8)	14 (18,4)	131(39,8)
Хипертония	253(100)	133(52,6)	120(47,4)	76(100)	35(46,1)	41(53,9)	329(100)
Ренална стеноза	4 (1,6)	3 (1,2)	1 (0,4)	3 (3,9)	2 (2,6)	1 (1,3)	7 (2,1)
ХАНК	48 (19,0)	30 (11,9)	18 (7,1)	5 (6,6)	3 (3,9)	2 (2,6)	53 (16,1)
Преживян ИМИ	103(40,7)	56 (22,2)	47 (18,6)	22 (28,9)	11 (14,4)	11 (14,4)	125(38,0)

стандартен риск МП не е достигната –  $\chi^2 = 6.683$ ,  $p = 0.010$  (фиг. 1).



Фиг. 1. Рисков профил и преживяемост



Фиг. 2. Каротиден скор – разпределение

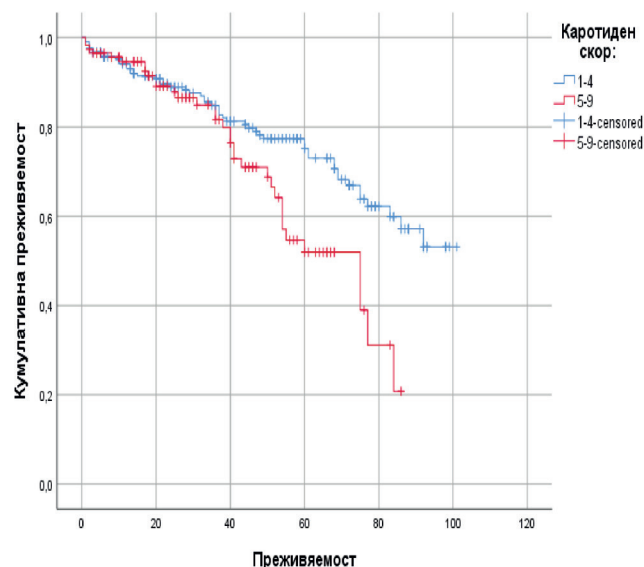
## Прогностични фактори за преживяемостта

### 1. Каротидна болест

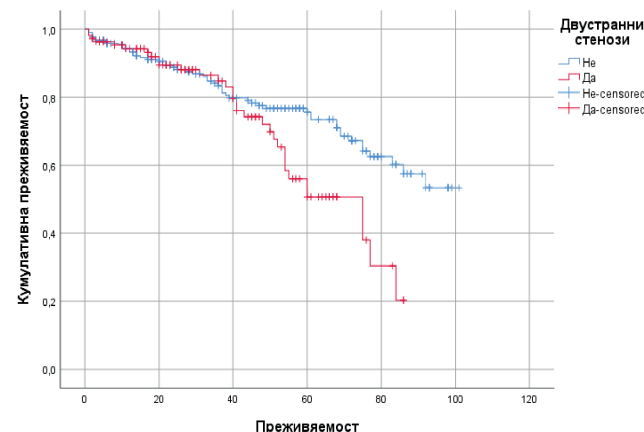
**Каротиден скор.** Степента на КС е преценена чрез собствен каротиден скор, като сбор от точки за двете каротидни артерии: 0 точки за плака – 0-29%, 1 т. за нискостепенна стеноза – 30-49%, 2 т. за умерена – 50-69%, 3 т. за високостепенна/критична – 70-95%, 4 т. за субтотална оклузия – 95-99%, и 5 т. за пълна оклузия – 100% (фиг. 2). Средният каротиден скор на пациентите е 4,2 точки със значително преобладаване на скор 3 (40,1%), което отговаря на високостепенна/критична стеноза от 70-95% (фиг. 3). МП за групата с висок каротиден скор от 5-9 точки е 75 месеца, докато при пациентите с каротиден скор с 1-4 точки МП не е достигната ( $\chi^2 = 6.731$ ,  $p = 0.009$ ).

**Двустранни каротидни стенози и симптомност.** Наличието на двустранни КС намалява достоверно МП, която при едностранна стеноза не е достигната ( $\chi^2 = 6.118$ ,  $p = 0.013$ ) (фиг. 5). МП при паци-

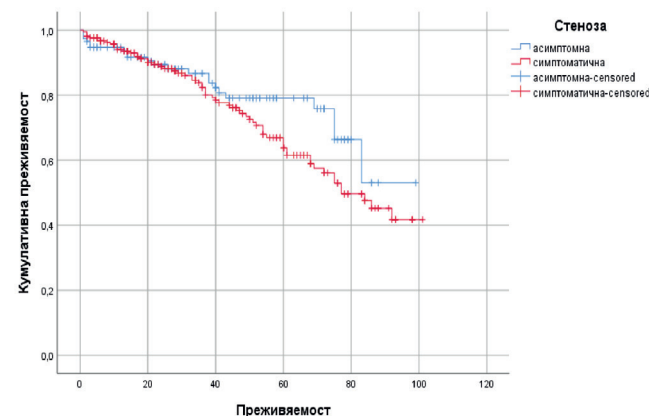
ентите със симптомна стеноза е 77.0 месеца и е без сигнификантна разлика с МП на безсимптомните КС  $p = 0.134$  (фиг. 5).



Фиг. 3. Каротиден скор и преживяемост



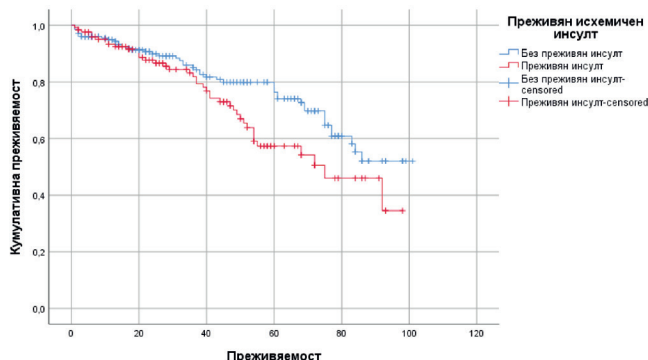
Фиг. 4. Двустранни каротидни стенози и МП



Фиг. 5. Симптомност на каротидните стенози и МП

**Преживени мозъчни инсулти.** Значим фактор за намалена преживяемост са прекаран ИМИ преди CAS, съответно с МП от 75,0 месеца спрямо недостигнатата МП при пациентите без предходен исхемичен инсулт ( $\chi^2 = 4.762$ ,  $p = 0.029$ ) (фиг. 6).

**Други фактори.** Не установихме зависимост между преживяемостта на пациентите и вида на имплантирания каротиден стент ( $p = 0.311$ ) или на каротидната рестеноза ( $p = 0.447$ ).



Фиг. 6. Мозъчни инсулти и преживяемост

## 2. Коронарна болест

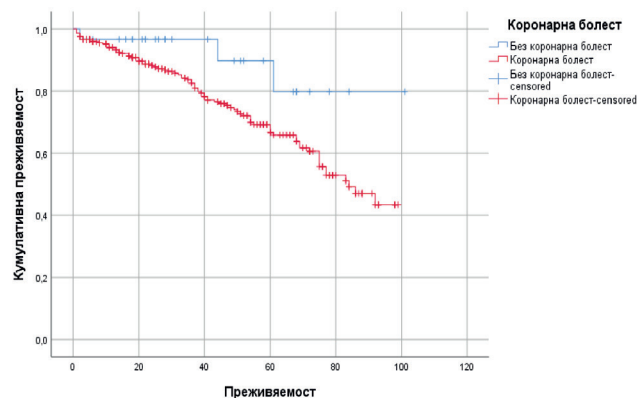
МП за пациентите без съпътстваща КАБ не е достигната, докато при налична такава МП е 84 месеца ( $\chi^2 = 3.121$ ,  $p = 0.077$ ) (фиг. 7). Значимо по-малка е МП при пациентите със стволова стеноза – 54.0 месеца, докато при лицата без стволова стеноза МП не е достигната –  $\chi^2 = 30.188$ ,  $p = 0.000$  (фиг. 8)

### Коронарни скор-системи

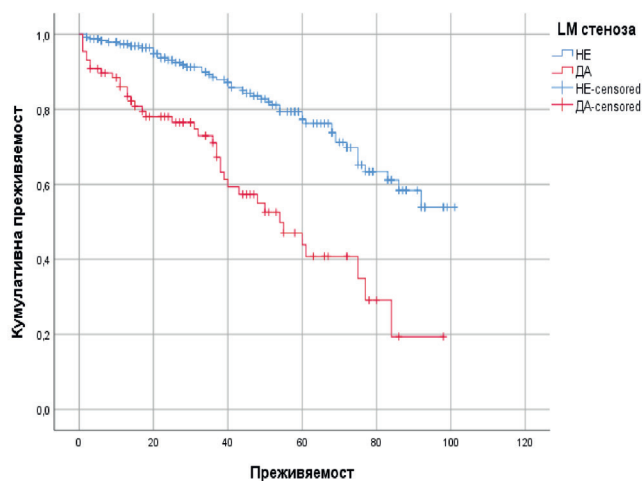
Двете скор-системи се използват по принцип не като показатели за преживяемостта, а за преценка на коронарната стеноза и за избор на ревакуларизационна стратегия. Въпреки това МП на пациентите с Gensini score > 70 е 68 месеца, докато с Gensini score < 70 – не е достигната ( $\chi^2 = 17.860$ ,  $p = 0.000$ ) (фиг. 9). МП при Syntax score > 32 е само 55 месеца спрямо МП от 83 месеца при Syntax score < 23 (Log Rank Mantel-Cox  $p = 0.000$ ) (фиг. 10) Изненадващи са нашите данни за прекръстосването на кривите при пациенти с междинния Syntax score 23-32 и най-благоприятния Syntax score < 23, който се оказва с по-ниска преживяемост. В тази група честота на смърт по други причини, предимно малигнени заболявания, е най-голяма 26 (21,3%)

**Качество/степен на ревакуларизацията и повторна ревакуларизация.** МП при пациентите с повторна коронарна ревакуларизация и без ре-PCI са без статистическа значима разлика, съответно 80,3 месеца спрямо 69,9 месеца при еднократна процедура (фиг. 11). С висока значимост е недостигнатата МП при пациентите с КАБ и пълна ревакуларизация спрямо непълната с МП от едва 38 месеца ( $\chi^2 = 28.215$ ,  $p = 0.000$ ). (фиг. 12).

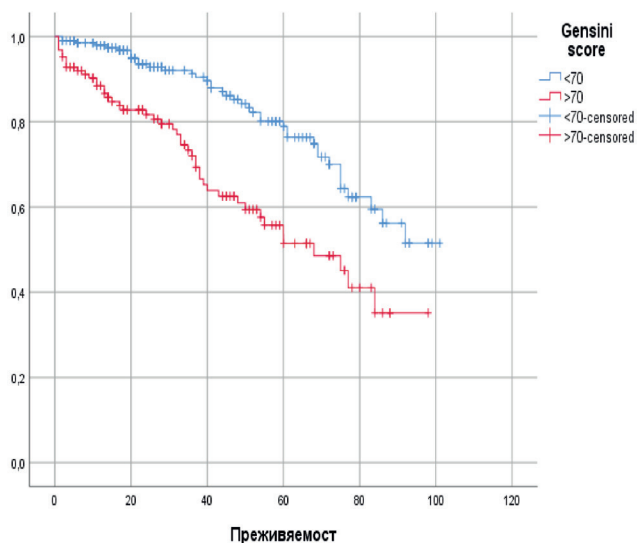
**Коронарна ревакуларизация преди или след каротидното стентирание?** По този дискуссионен, но практически важен въпрос ние установихме, че пациентите с коронарна ревакуларизация преди CAS (74 мес.) имат по-висока преживяемост от тези с ревакуларизация след CAS (60 мес.) ( $\chi^2 = 5.306$ ,  $p = 0.018$ ).



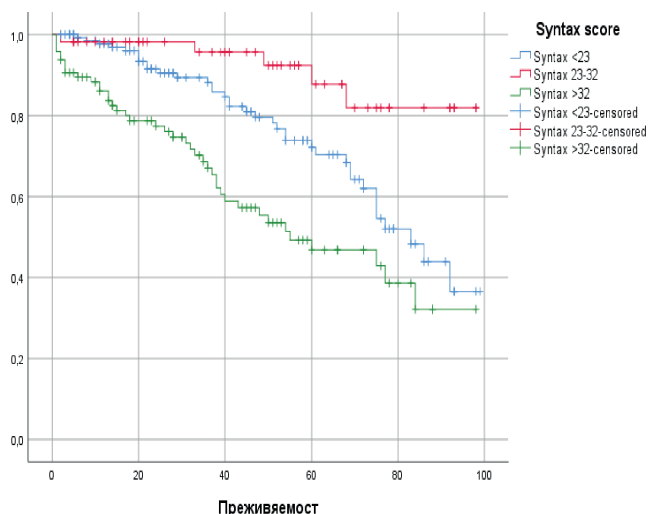
Фиг. 7. Коронарна болест и преживяемост



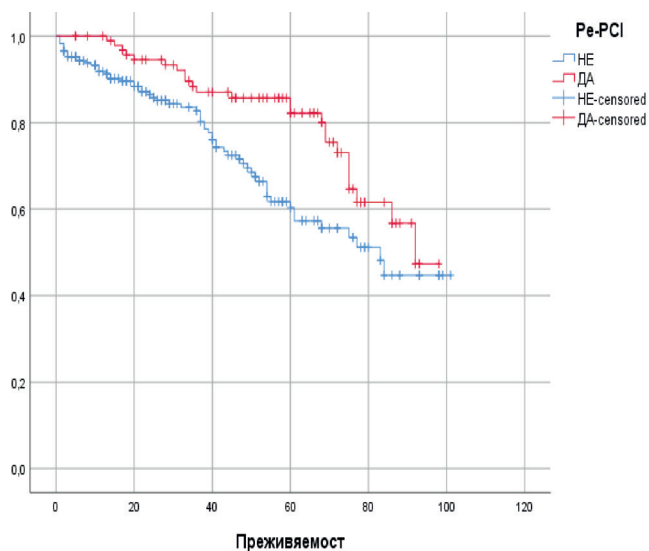
Фиг. 8. Столова стеноза и преживяемост



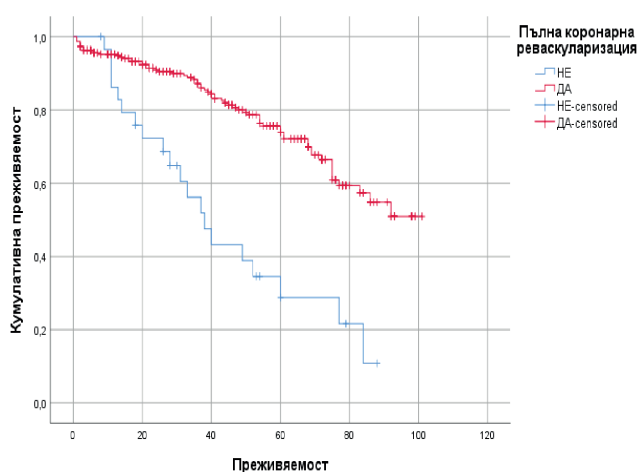
Фиг. 9. Gensini скор и преживяемост



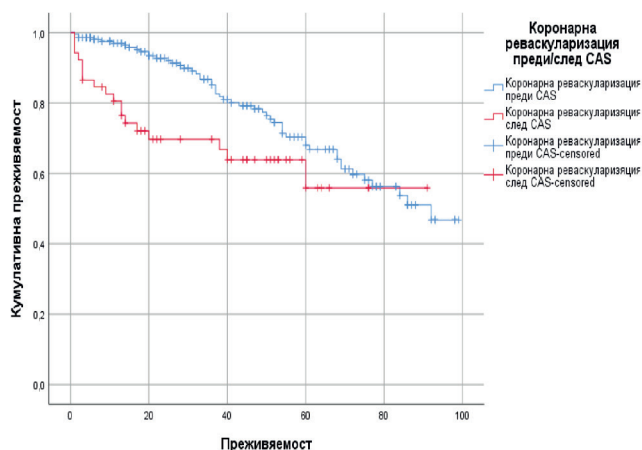
Фиг. 10. Syntax скор и преживяемост



Фиг. 11. Повторна ревакуларизация и преживяемост



Фиг. 12. Степен на васкуларизация и преживяемост

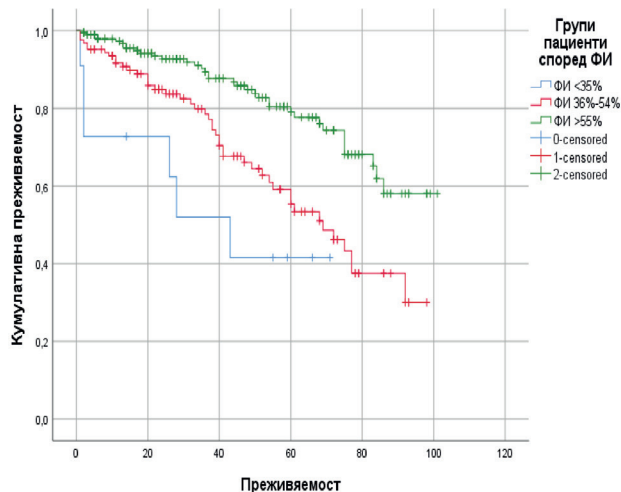


Фиг. 13. Коронарна ревакуларизация преди/ след CAS – преживяемост

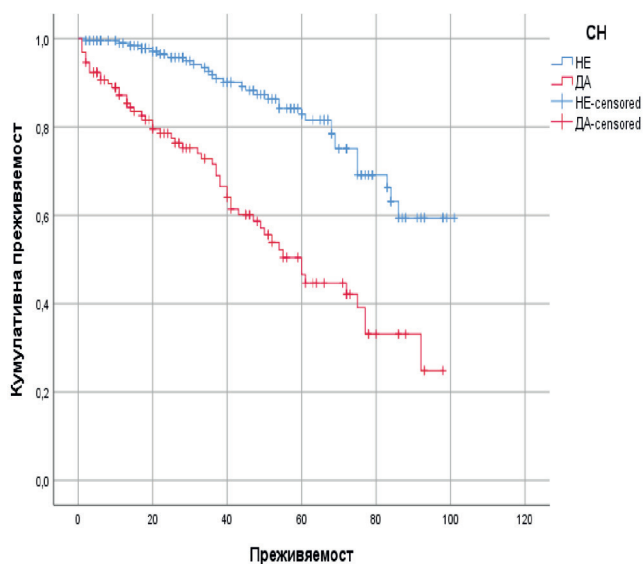
### 3. Съпътстваща сърдечна патология

**Фракция на изтласкване (ФИ) и сърдечна недостатъчност (СН).** В зависимост от стойността на ФИ, пациентите са разделени в 3 групи: с нормална ФИ  $\geq 55\%$ , леко до умерено понижена ФИ 36-54% и силно понижена ФИ  $\leq 35\%$ . Доказа се статистически значима разлика ( $\chi^2 = 21.349$ ,  $p = 0.000$ ) между прогресивно понижавашите се МП в трите групи: недостигната МП съответно спрямо 69 месеца и спрямо 43 месеца (фиг. 14). Аналогични са резултатите и в зависимост от СН: МП при пациентите със СН е 60 месеца, а МП без СН не е достигната ( $\chi^2 = 35.539$ ,  $p = 0.000$ ) (фиг. 15).

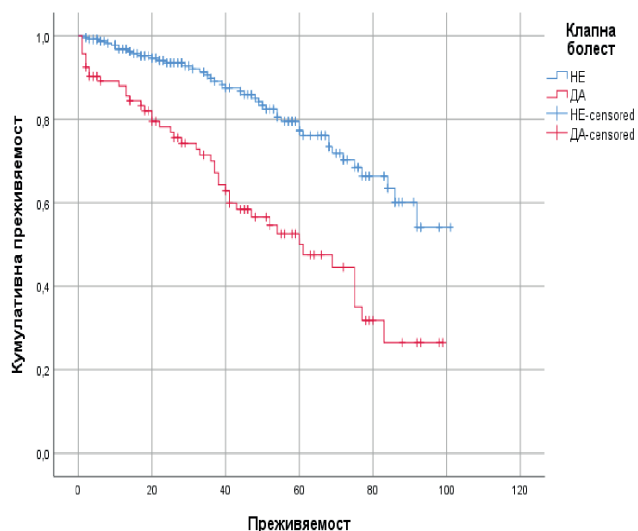
**Клапна болест, постоянен кардиостимулатор, предсърдно мъждене (FA).** При пациентите с придружаваща тежкостепенна клапна болест МП е само 61 месеца, а без клапна патология – не е достигната ( $\chi^2 = 27.237$ ,  $p = 0.000$ ) (фиг. 16). Интересен резултат е, че нашите пациенти с имплантиран постоянен кардиостимулатор също са с двойно намалена МП от 41 месеца, спрямо МП без ПЕКС – 92.0 месеца ( $\chi^2 = 13.132$ ,  $p = 0.000$ ) (фиг. 17). Най-честото ритъмно нарушение в проследяваната група пациенти – FA, не показва статистическа значима връзка с преживяемостта.



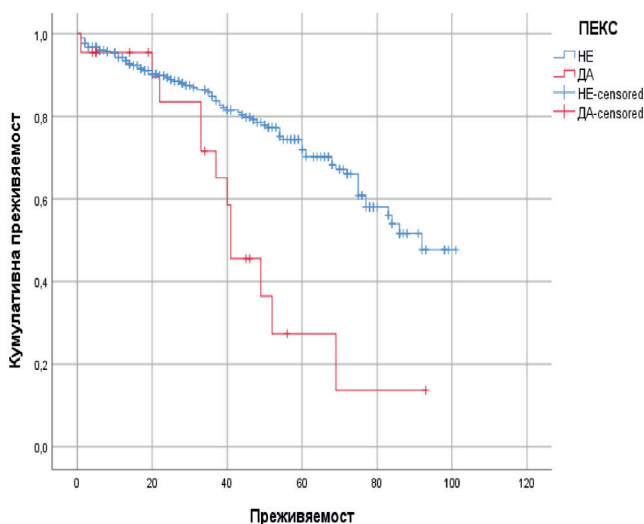
Фиг. 14. Фракция на изтласкване и преживяемост



Фиг. 15. Сърдечна недостатъчност и преживяемост

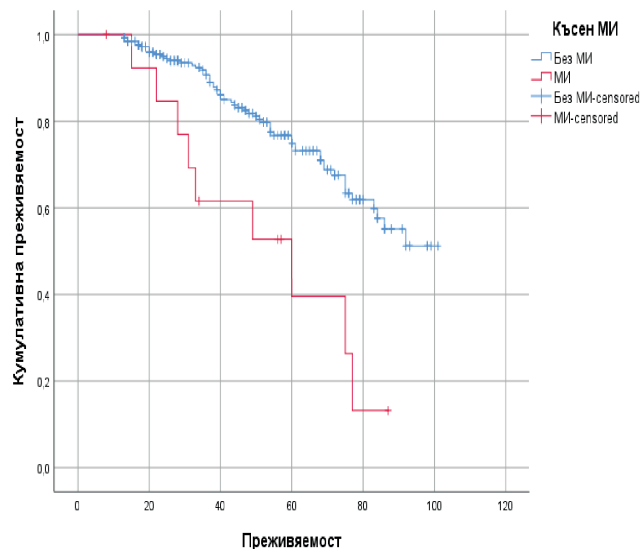


Фиг. 16. Клапна болест и преживяемост

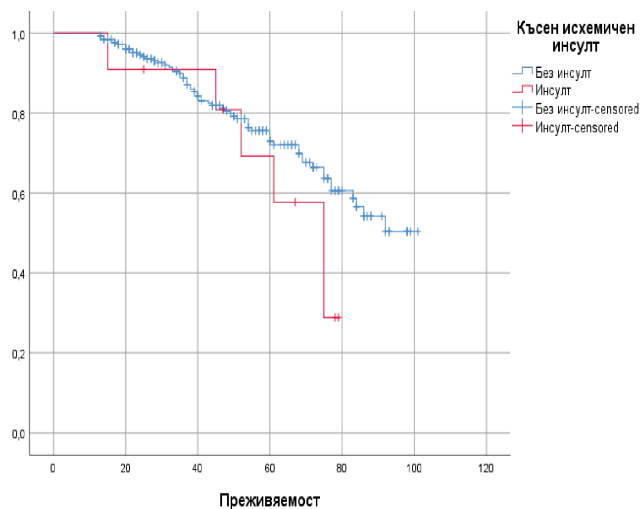


Фиг. 17. ПЕКС и преживяемост

**Късен миокарден инфаркт и късен инсулт.** Нашите резултати показват, че влиянието върху преживяемостта на късно настъпилите сърдечно-мозъчни събития като МИ и ИМИ е твърде различно. МП при пациентите без късен МИ не е достигната, докато при изявата на такъв МП е значимо понижена – 60 месеца ( $\chi^2 = 11.118, p = 0.001$ ), и е близо с 2 години по-ниска и при сравнението с МП за цялата група (фиг. 18). Късният исхемичен инсулт с МП от 75 месеца обаче не оказва статистически значимо влияние върху МП ( $\chi^2 = 1.978, p = 0.160$ ) (фиг. 19).



Фиг. 18. Късен миокарден инфаркт и преживяемост



Фиг. 19. Късен инсулт и преживяемост

**Пол, възраст, придружаващи заболявания и биохимични отклонения** (табл. 4). При анализа на тези разнородни показатели значимите рискови фактори в прогностичен план се оказаха ХБН ( $p = 0.000$ ), ЗД ( $p = 0.004$ ). Практически интерес представлява група от 11 пациенти с остатъчно завишен тропо-

нин  $\geq 0,1$  до 1,0, при която каротидното стентирание е осъществено по-малко от 14 дни след ОКС. МП в групата без повишен тропонин не е достигната спрямо достоверно по-високата при пациентите с повишен тропонин - 20 месеца, ( $\chi^2 = 15.985$ ,  $p = 0.000$ ). Подобен резултат е намалената МП при пациентите с хиперфибриногенемия ( $\chi^2 = 4.164$ ,  $p = 0.041$ ).

**Съчетания с неблагоприятна прогностична значимост.** Докато като цяло FA е без влияние върху преживяемостта, то съчетанието с мъжки пол се оказва с достоверно намалена МП ( $\chi^2 = 6.656$ ,  $p = 0.010$ ). Подобно е значението на анемичния синдром в съчетание с женски пол с МП от 54 месеца ( $p = 0.023$ ).

**Прогностичен модел за преживяемост при пациенти с каротидна стеноза и интервенционална ревакуларизация.** Установените много и доста разнообразни статистически значими зависимости с огромен панел от над 40 показателя не могат оформят изчистен прогностичен модел. Чрез двустъпков (2 блока) многофакторен Соx-регресионен анализ ние потърсихме независимите прогностични фактори за преживяемостта на болните. В блок 1 включихме 12 фактора с очаквано значимо повлияване на преживяемостта, а в блок 2 – още 8 фактора с вероятно прогностично значение. Като независими прогностични фактори се оказаха 7 от тях (табл. 5).

## ОБСЪЖДАНЕ

В специализираната литература ефективността на CAS и усложненията след нея се анализират в многобройни рандомизирани клинични проучвания (РКП) върху огромен контингент болни от десетилетия наред. В почти всички по-стари РКП и национални регистри, както и в метаанализи от проучванията CREST, EVA-3S, SPACE, ICSS се документира основно по-висока честота на перипроцедурен инсулт до 30-ия ден, особено при възрастни пациенти над 70 г., третирани с CAS [6]. През последните години успоредно с усъвършенстването на интервенционалните методи данните от аналогични проучвания показват съизмерими резултати и без разлика при дългосрочно проследяване. През 2017 г. Sardar et al. в метаанализ – CAS спрямо CEA от 5 РКП с 6526 пациенти, не установяват разлики между двата метода на ревакуларизация (OR 1,22; 95% CI: 0,94-1,59) за перипроцедурните усложнения и ипсилатерален инсулт при проследяване за 5,3 г. [7]. CAS се утвърждава като ефективна процедура със строги индикации и общоприети интервенционални протоколи. Във всички проучвания както по-ранни, така и настоящи, се установява един общ извод: водещо значение за ранните и късните усложнения или скъсената преживяемост след CAS или CEA имат

Таблица 4. Медиана на преживяемост в зависимост от придружаващите заболявания и биохимични отклонения

Показател	МП	p	Показател	МП	p
Хипертриглицеридемия	83,0	0.278	Анемия	54,0	0.135
Повишен LDL	93,0	0.955	ХАНК	84,0	0.746
Остаъчно повишен тропонин	20,0	0.000	ХОББ	86,0	0.846
ХБН	55,0	0.000	Хипертриглицеридемия	83,0	0.278
ЗД	69,0	0.004	Хиперфибриногенемия	72,0	0.041

Таблица 5. Независими прогностични фактори за преживяемост при пациенти след CAS и предварителна коронарна ревакуларизация

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B) Lower	95,0% CI for Exp(B)	
							Upper	
LM_стеноза	-,844	,278	9,198	1	,002	,430	,249	,742
Пълна ревакуларизация	,682	,331	4,258	1	,039	1,978	1,035	3,782
Късен МИ	-1,112	,408	7,419	1	,006	,329	,148	,732
Преживян инсулт	-,921	,268	11,856	1	,001	,398	,236	,672
Възраст над 70г.	-1,027	,300	11,747	1	,001	,358	,199	,644
Клапна болест	-1,001	,267	14,014	1	,000	,367	,218	,621
Каротиден скор	-,535	,271	3,915	1	,048	,585	,344	,995



ИБС и сърдечно-съдовата патология като цяло, а не неврологичните усложнения [8].

Имайки предвид литературните данни, системността на атеросклеротичния процес и характеристиката на проучения контингент болни ние анализирахме, рисковите фактори за преживяемостта при пациенти с показания за CAS и съпътстваща коронарна стеноза. При всички наши пациенти е извършена едноетапна селективна коронарна и каротидна ангиография и при показания – PCI/CABG преди CAS, като опит за минимизиране на негативната роля на ИБС и сърдечната патология, т.е. за увеличаване ползата от CAS в краткосрочен и дългосрочен аспект. Предварителната каротидна ангиография според поредицата публикации на G. Illuminati и кол. е единствената независима променлива, която не само предсказва появата на следоперативна коронарна исхемия, но и редуцира 4 пъти вероятността за сърдечна исхемия след CEA [9]. Подобно поведение, което е и официалната препоръка – клас IIb, е удачно при нашите болни, от които 87,2% са оценени комплексно като високорискови предимно с кардиоцеребрална и друга сърдечно-съдова патология, и не на последно място изразена коморбидност (табл. 1, 2). Нашите данни за придружаваща КАБ са по-високи от цитираните в литературата. Според I. Kallikazaros и кол. честотата на каротидна стеноза > 50% се увеличава от 5% при пациентите с едноклонова коронарна болест до 40% при наличие на стволова стеноза [10]. Според Hoffmann и кол. коронарна стеноза  $\geq$  50% при пациенти, насочени за елективно каротидно стентирание, е 77,1% [11], а според Epomoto и съавт. – 49,1% [12]. Потърсени са и предсказващи корелационни зависимости между наличието на каротидна стеноза и високите Syntax и Gensini коронарни индекси. Avci и сътр. установяват положителна корелация между Syntax скор I, триклоновата коронарна болест и каротидната стеноза [13]. За подобна зависимост, но между дебелината интима–медия на каротидна артерия и Syntax score I & II съобщават колективите на S. Saedi, N. Ikeda, U. Aksu и L. Korkmaz [14, 15, 16, 17]. Противоположни са резултатите на S. Ozturk и M. Sahin и L. Costanzo и кол. [18, 19, 20]. Въпреки цитираната различна честота, съчетанието на каротидна и коронарна атеросклероза е неоспорим клиничен факт. Неслучайно каротидните стенози > 50% са с повишен риск за значима КАБ и се приемат за еквивалент на коронарна болест [21]. При пациентите със симптомна или асимптомна каротидна стеноза наличието на КАБ увеличава риска от съдови кардиоцеребрални усложнения по време на дългосрочно проследяване.

Ние оценихме в прогностичен аспект 4 групи рискови фактори за усложненията при реваскула-

ризационни процедури, които са и сред най-често цитираните в специализираната литература. Те бяха предварително тествани чрез еднофакторен и многофакторен анализ, с което потвърдихме достоверната корелационна зависимост или независимо предиктивно отношение между тях и най-важните нежелани събития в хода на проследяването.

Чрез възприетия поетапен реваскуларизационен протокол (CAS след PCI) ние не установихме достоверна разлика в МП между 287 комплексно оценените високорискови пациенти спрямо останалите със стандартен риск и между група с ангиографски доказана КАБ (299 пациенти) и такава без КАБ. Между тях няма висока разлика в броя пациенти – ИБС е най-честият фон на високорисковите пациенти със съпътстващата заболяемост, органна дисфункция и биохимични отклонения. Съответно и МП са подобни и незначимо по-ниски от МП (86 месеца) за цялата група – 83 мес. за високорисковата група и 84 мес. за болните с предварително манипулирана КАБ. При липса на коронарна реваскуларизация S. Arif и сътр. посочват, че „наличието на ИБС е съпроводено от 22% смъртност след CAS, спрямо 0% в групата без ИБС при проследяване от  $71,9 \pm 31,7$  мес.“. Проучването European Carotid Surgery Trial (ECST) също показва върху значителен контингент болни, че коронарната сърдечна смърт при болни с каротидна стеноза достига до 30% за период от 10 години [22]. В подкрепа на становището за водещото значение на сърдечната патология в дългосрочен аспект при пациенти с каротидна и коронарна стеноза са и нашите данни: за разлика от късния МИ, късният мозъчен инсулт не оказва достоверно влияние върху преживяемостта.

В прогностичен аспект сред различните показатели, характеризиращи каротидната патология се оказа се, че високият каротиден скор 5-9 т. (субтотална стеноза), ИМИ и двустранните каротидни стенози корелират с по-ниска МП. В проучването CREST периперативният инсулт също се асоциира с трикратно по-лоша дългосрочна преживяемост. Сред останалите показатели симптоматичността, вида на имплантирания каротиден стент и каротидната рестеноза не достигнаха статистическа значимост.

Сред втората група тествани показатели, характеризиращи КАБ, достоверно по-ниска преживяемост регистрирахме при стволовата стеноза (54 мес.), при Gensini score > 70 (68 мес.) и Syntax score > 32 (55 мес.). Важен резултат и индиректна оценка за значението и необходимостта от предварителната реваскуларизация на КАБ е високата статистическа значимост на ниската МП от 38 мес. при пациенти с непълна коронарна реваскуларизация ( $\chi^2 = 28.215$ ,  $p = 0.000$ ). При необходимостта от повторна

PCI МП е с 11 мес. по-къса (NS). Наличието на коронарна патология и особено на недиагностицирана и нетретирана, е в състояние да компроментира резултатите от CAS. Amegenco и съавт. посочват, че дори сред общата популация пациенти с преживян инсулт и наличие на КАБ, сърдечно-съдовите събития за 2 г. са с честота 24,1% [23]. С изключение на предсърдното мъждене, останалата сърдечна патология като СН, ФИ, клапна болест и постоянен кардиостимулатор също се оказваха с различна степен на достоверност негативни прогностични фактори за преживяемостта.

Сред съпътстващите заболявания и биохимични отклонения с прогностично значение за преживяемостта се оказваха само ХБН, захарният диабет и остатъчно завишеният тропонин при пациенти с PCI преди 14-ия ден след ОКС. ХБН и ЗД са известни и дискутирани в литературата негативни прогностични състояния поради критичната органна дисфункция и честите им съчетания с други рискови фактори.

Първите положителни резултати от предварителна коронарна ревакуларизация при атеросклеротични промени в други съдови зони, подлежащи на оперативна интервенция, са съобщени преди повече от 40 г. от Hertzler et al. [24]. Въпреки основателните забележки за подбора на пациентите в 2 проучвания CARP и DECREASE-V не само не се установява периоперативна и дългосрочна полза от предварителната коронарна ревакуларизация, но посочените резултати оказват сериозно негативно влияние в световен мащаб. Едва през 2009 г. Мопасо и сътр. в проспективно проучване опровергават негативната тенденция и посочват, че рутинната предоперативна коронарография и селективната PCI осигуряват по-добра дългосрочна и без събития преживяемост при необходимост от съдова хирургия [25]. Оптималното поведение при пациенти с едновременна каротидна и коронарна болест е все още спорно и дискусивно. Прилагат се 4 възможни стратегии – едновременни или поетапни CABG и CAS, CABG и CEA, PCI и CEA, PCI и CAS. Резултатите обаче са твърде объркващо различни: рискът от инсулт/смърт при синхронна CEA и CABG е най-висок и най-нисък при поетапна [26, 27]; в регистър от 27 084 пациенти при стратегиите CAS-CABG спрямо CEA-CABG честотата на постоперативен инсулт е 2,4 спрямо 3,9% ( $p < 0,001$ ), а на инсулт/смърт 6,9 спрямо 8,6% ( $p = 0,1$ ) [28]; при 132-ма пациенти, третирани с CAS и CABG в един и същ ден, е регистриран вътреболничен инсулт в 0,75%, а 5- и 10-годишен свободен от неврологични събития период – съответно 95 и 85%; анализ при 350 пациенти с етапна CEA, последвана до 90 дни от CABG, е с най-лоши резултати за междуетапни МИ [29]. В множество скорошни проучвания резул-

татите и мненията са нееднозначни, но необходимостта от оползотворяване на ефекта от CEA/CAS при подлежаща коронарна стеноза чрез ревакуларизация и на двете съдови зони е общо мнение. На този дискуссионен въпрос нашите резултати при високорискови пациенти показват, че поетапната PCI преди CAS дава достоверно по-добра МП от тези с ревакуларизация след CAS ( $\chi^2 = 5.306$ ,  $p = 0.018$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проучването ние акцентираме не толкова върху значението на традиционно дискутираните различни рискови фактори за ранните и късните усложнения след PCI/CAS при пациенти с каротидна и коронарна стеноза, колкото върху значението им за прогнозата и преживяемостта на пациентите. На практика това е крайната оценка за ефикасността и ефективността на всяка ревакуларизационна процедура, в който и да е съдов басейн. За съжаление липсват досега РКП, а оценката на всеки един от рисковите фактори за преживяемостта е рядка. Недостатъчните литературни данни и твърде хетерогенната популация пациенти в отделните публикации затрудняват коректната сравнимост на нашите резултатите, които поднасяме предпазливо. В съвременното все още е трудно определима „идеалната“ ревакуларизационна стратегия при каротидна и коронарна стеноза. Нашите резултати показват не само честото съчетание между тях, но и възможността за увеличаване на ползата от CAS чрез минимизиране на ефектите на съпътстващата КАБ и сърдечната патология. Предложеният модел за преживяемостта идентифицира чрез многофакторен Cox-регресионен анализ следните независими прогностични фактори: LM стеноза, пълна ревакуларизация, късен МИ, преживян инсулт, възраст над 70 г., клапна болест и каротиден скор. Те изискват комплексно терапевтично въздействие както преди ревакуларизационното манипулиране, така след и него в периода на проследяване.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Tityanova E, Stamenova P, Grigorov K et al. National consensus document for ultrasound diagnosis and treatment of extracranial carotid disease, Sofia, KOTI, 2011.
2. Stilo F, Montelione N, Calandrelli R et al. The management of carotid stenosis: a comprehensive review. *Ann Transl Med.* 2020 Oct; 8(19): 1272.
3. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992;23:1705-1711.
4. Touzé E, Varenne O, Calvet D et al. Coronary risk stratification in patients with ischemic stroke or transient ischemic stroke attack. *Int J Stroke* 2007;2,177e83.

5. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 30, 2.
6. Howard G, Roubin GS, Jansen O et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomized trials. *Lancet*. 2016 Mar 26;387(10025):1276.
7. Huynh K. Atherosclerosis: Carotid artery stenting versus endarterectomy-no difference in long-term outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Dec;11(12):685.
8. Sulzhenko J, Paluszek P, Machnik R, et al. Prevalence and predictors of coronary artery disease in patients undergoing carotid artery stenting. *Coron Artery Dis* 2019;30:204-10.
9. Illuminati G, Schneider F, Greco C et al. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Apr;49(4):366-74.
10. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*. 1999; 30,1002-7.
11. Hofman R, Kypta A, Steinweider C et al. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary disease. *Heart*, 2005; 91: 1438-41
12. Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K et al. Silent coronary artery disease in Japanese patients undergoing carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22: 1163-1168.
13. Avci A et al. Association between the gensini score and carotid artery stenosis. *Korean Circ. J.*, 2016;46(5):639-645.
14. Saedi S, Ghadrdoost B, Pouraliakbar H et al. The association between increased carotid intima-media thickness and SYNTAX Score in coronary artery disease: A single center study. *Indian Heart J*. 2018;70(5):627-9.
15. Ikeda N, Gupta A, Dey N et al. Improved correlation between carotid and coronary atherosclerosis SYNTAX score using automated ultrasound carotid bulb plaque IMT measurement. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1247-62.
16. Aksu U, Gulcu O, Bilgi Z et al. The association of the syntax score II with carotid intima media thickness and epicardial fat tissue. *Indian Heart J*. 2017;69(6):752-6
17. Korkmaz L, Bektas H, Korkmaz AA et al. Increased carotid intima-media thickness is associated with higher SYNTAX score. *Angiology*. 2012;63(5):386-9.
18. Ouriel K, Hertzner NR, Beven EG, et al. Preprocedural risk stratification: identifying an appropriate population for carotid stenting. *J Vasc Surg* 2001;33(4):728-732.
19. Ozturk S, Sahin M. Syntax score I and II for predicting carotid artery stenosis in patients with multivessel coronary artery disease: A propensity score matching analysis. *Brazilian J. Cardiovasc. Surg.*, 2019;34(6):653-658. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0067.
20. Costanzo L, Campisano MB, Capodanno D et al. The SYNTAX score does not predict presence of carotid disease in a multivessel coronary disease population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(7):1169-75. doi:10.1002/ccd.25320."
21. Tearney G, Yabushita H, Houser S et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-19.
22. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg* 2006;44(2):258-268.
23. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J et al. Coronary artery disease and risk of major vascular events after cerebral infarction. *Stroke* 2013;44,1505-1511.
24. Hertzner NR, Young JR, Kramer JR, et al. Routine coronary angiography prior to elective aortic reconstruction: results of selective myocardial revascularization in patients with peripheral vascular disease. *Arch Surg* 1979;114:1336-44.
25. Monaco M, Stassano P, Di Tomasso L et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 8;54(11):989-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.041.
26. Ricotta JJ, Char DJ, Cuadra SA et al. Modeling stroke risk after coronary artery bypass and combined coronary artery bypass and carotid endarterectomy. *Stroke*, 2003; 34(5): 1212-17.
27. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003; 25(5): 380-89.
28. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST et al. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg*, 2008; 48(2): 355-60.
29. Chiariello L NP, Pellegrino A, Saitto G et al. Simultaneous carotid artery stenting and heart surgery: expanded experience of hybrid surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2015;99: 1291-1297.