

Wybrane zagadnienia dotyczące stentów wieńcowych

Selected issues regarding coronary stents

Paweł Tyczyński, Łukasz A. Małek, Maciej Karcz

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2010; 6, 2 (20): 80-86
DOI: 10.5114/pwki.2010.14172

Słowa kluczowe: przeszskórna angioplastyka wieńcowa, stent uwalniający lek, balon uwalniający lek

Key words: percutaneous coronary intervention, drug eluting stent, drug eluting balloon

Wstęp

Od czasu opublikowania w 2006 r. w *Postęпах w Kardiologii Interwencyjnej* podsumowania dotyczącego stentów powlekanych lekiem antymitotycznym (*drug eluting stent*, DES) [1] ogłoszono szereg kolejnych badań dotyczących zastosowania stentów w przeszskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention*, PCI). Poniżej przedstawiamy wybrane zagadnienia dotyczące wskazań do leczenia przeszskórnego, konstrukcji stentów i oceny wyników ich implantacji.

Wskazania do przeszskórnej rewaskularyzacji wieńcowej lub do leczenia zachowawczego

Wyniki badania z randomizacją COURAGE [2], gdzie nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do częstości występowania zgonu lub zawału serca pomiędzy pacjentami ze stabilną chorobą wieńcową leczonymi jedynie optymalną farmakoterapią i optymalną farmakoterapią w połączeniu z PCI, powtórnie uwypukliły znaczenie starannej kwalifikacji pacjentów do PCI. Ponieważ głównym celem leczenia pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest poprawa jakości życia poprzez wyeliminowanie lub złagodzenie bólów wieńcowych, graniczne (w ocenie angiograficznej) zwężenia tętnic wieńcowych nierzadko wymagają dodatkowej oceny istotności. Poza uznaną rolę ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (ocena anatomiczna), nie mniej ważna jest ocena funkcjonalna za pomocą cząstkowej rezerwy przepływu (*fractional flow reserve*, FFR). Po badaniu DEFER, dotyczącym oceny zmian jednonaczynio-

wych przy użyciu FFR [3, 4], w 2009 r. opublikowano wyniki badania FAME na temat wielonaczyniowych zmian wieńcowych [5]. W tym prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu 1005 pacjentów zostało zrandomizowanych do PCI na podstawie oceny angiograficznej i klinicznej (grupa I) lub do PCI po dodatkowej weryfikacji istotności zwężenia za pomocą FFR (grupa II). W grupie II aż 37% zmian wieńcowych, które wcześniej na podstawie angiografii i danych klinicznych oceniono jako istotne, miało FFR > 0,80 (a więc nieistotne hemodynamicznie). W grupie I (bez oceny FFR) implantowano istotnie więcej stentów w przeliczeniu na pacjenta niż w grupie II, czyli z oceną FFR (odpowiednio 2,7 ± 1,2 i 1,9 ± 1,3, p < 0,001). Po roku obserwacji pierwszoplanowy złożony punkt końcowy składający się ze zgonu, zawału serca niezakończony zgonem lub powtórnej rewaskularyzacji w grupie I wystąpił u 18,3%, natomiast w grupie II u 13,2% pacjentów (p = 0,02).

Wskazania do PCI lub pomostowania aortalno-wieńcowego

Leczenie przeszskórne pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową lub z niezabezpieczonym pniem lewej tętnicy wieńcowej z pewnością jeszcze długo będzie budzić kontrowersje. Według obecnie obowiązujących standardów preferencyjną metodą leczenia takich pacjentów jest nadal pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery by-pass grafting*, CABG) [6]. Porównaniu wyników implantacji DES z wynikami CABG służyło badanie SYNTAX, którego roczne wyniki opublikowano w 2009 r. [7]. Do badania włączono 1700 pacjentów z trójnaczyniową chorobą wieńcową i/lub istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wień-

Autor do korespondencji/Corresponding author:

dr hab. n. med. Maciej Karcz, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 46 00, e-mail: alicjakarcz@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła 17.06.2010, przyjęta do druku 18.06.2010.

cowej, którzy byli randomizowani do PCI z implantacją stentów uwalniających paklitaksel (*paclitaxel eluting stent*, PES) lub CABG. Po 12 miesiącach obserwacji pierwszoplanowy punkt końcowy (zgon z jakiegokolwiek powodu, udar mózgu, zawał serca lub powtórna rewaskularyzacja) obserwowano istotnie częściej w grupie PCI niż w grupie CABG (17,8 vs 12,4%, $p = 0,002$). Było to spowodowane głównie częstszą koniecznością powtórnej rewaskularyzacji pacjentów leczonych za pomocą PCI w porównaniu z pacjentami leczonymi operacyjnie (13,5 vs 5,9%, $p < 0,001$). Z kolei w grupie CABG częściej wystąpił udar mózgu (2,2 vs 0,6%, $p = 0,003$). Odsetek zgonów i zawałów serca był podobny w obu grupach.

Na uwagę zasługuje analiza podgrupy pacjentów z cukrzycą. Okazało się, że wśród pacjentów leczonych za pomocą PCI, u których stwierdzono wysoką wartość *Syntax score* (patrz poniżej), śmiertelność była większa niż wśród pacjentów leczonych za pomocą CABG (13,5 vs 4,1%, $p = 0,04$) [8].

Ostatnio opublikowano roczne wyniki dotyczące podgrupy 705 pacjentów z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej [9]. Odsetek niekorzystnych zdarzeń sercowych i sercowo-mózgowych był podobny dla CABG i PCI (13,7 vs 15,8%, $p = 0,44$). Podobnie jak w grupie ogólnej, udar mózgu występował istotnie częściej w grupie CABG niż PCI (2,7 vs 0,3%, $p = 0,009$), natomiast powtórna rewaskularyzacja była częstsza w grupie PCI (6,5 vs 11,8%, $p = 0,02$). Nie obserwowano natomiast różnicy pomiędzy obiema grupami leczniczymi w odniesieniu do innych punktów końcowych.

Na potrzeby tego badania opracowano tzw. *Syntax score*, który odzwierciedla stopień złożoności angiograficznej zmian wieńcowych (lokalizacja wg klasyfikacji AHA, długość, obecność przewlekłej niedrożności tętnicy, zmiana obejmująca rozwidlenia, obecność masywnych zwapnień, kręty przebieg tętnicy, obecność skrzepliny oraz obecność drobnych naczyń) [10]. Powszechnie znany fakt, jak różna może być rozsiana choroba wieńcowa, znalazł odzwierciedlenie również w badaniu SYNTAX. Z powodów klinicznych lub anatomicznych prawie 30% pacjentów zostało wykluczonych z jednej z opcji leczniczych (CABG lub PCI) i tym samym zostało wyłączonych z badania z randomizacją i włączonych do rejestru CABG lub rejestru PCI (84% do rejestru CABG). W grupie pacjentów poddanych randomizacji stopień złożoności zmian miażdżycowych wyrażonych *Syntax score* przekładał się na wyniki leczenia: pacjenci z wysoką wartością tego wskaźnika (≥ 33) odnosili istotnie większą korzyść z leczenia operacyjnego (wyrażoną ilością MACE) niż z PCI z implantacją PES. Z kolei w podgrupach z niskimi (< 22) lub pośrednimi (23–32) wartościami *Syntax score* częstość występowania niepożądanych zdarzeń była porównywalna w obu grupach (PCI lub CABG). Być może *Syntax score* stanie się w przyszłości podstawowym narzędziem w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową.

Nowe rodzaje stentów

Spektrum dostępnych stentów metalowych (*bare metal stent*, BMS), DES oraz różnego rodzaju stentów specjalnych – np. do rozwidleń – jest coraz większe, jednak niewiele z nich zostało dogłębnie ocenionych w badaniach z randomizacją i metaanalizach. Prace nad nowymi generacjami DES mają na celu stworzenie stentów, które zachowają korzystny wpływ na ograniczenie ryzyka restenozy poprzez hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich (efekt antyproliferacyjny), a jednocześnie wpłyną na przyspieszenie regeneracji śródbłonna oraz będą się cechowały działaniem przeciwzakrzepowym i przeciwzapalnym, zmniejszając tym samym ryzyko zakrzepicy. Modyfikacje mające prowadzić do tego celu obejmują poszczególne składowe stentu, a zatem jego szkielet (kształt, grubość przęseł, materiał), polimer, którym jest on pokryty (trwały, biodegradowalny, brak polimeru), lek, a także sposób jego uwalniania. Ciekawą koncepcją stanowią próby opracowania stentów uwalniających jeden lek w stronę ściany tętnicy, a inny w stronę jej światła. Wydaje się bowiem, że najkorzystniejszy efekt kliniczny powinno się uzyskać dla stentów uwalniających lek o właściwościach antyproliferacyjnych i hamujących migrację komórek mięśni gładkich w kierunku ściany tętnicy (hamowanie restenozy), a substancji stymulujących regenerację śródbłonna o dodatkowych właściwościach przeciwzakrzepowych do światła tętnicy (redukcja ryzyka zakrzepicy). Istnieją przesłanki z badań eksperymentalnych, że stenty o mniejszej grubości przęseł (*struts*) szybciej i w pełniejszym stopniu pokrywają się komórkami śródbłonna, a także mogą lepiej „dopasowywać się” do krzywizn ścian tętnicy i ściślej przylegać do ścian, co powinno skutkować mniejszym ryzykiem zakrzepicy. W celu utrzymania wystarczająco dużej siły radialnej przy zmniejszonej średnicy elementów, z jakich stenty są zbudowane, zastępuje się stal stopami chromu i kobaltu, niklu lub stopami z zawartością platyny.

Jedną z opcji w wyborze pomiędzy BMS i DES mogą być stenty tytanowe. W badaniach *in vitro* wykazano zmniejszenie adhezji płytek krwi i wiązanie fibrynogenu do stopów metali pokrytych związkami tytanu, a na modelach zwierzęcych ok. 50-procentową redukcję rozplemu neointymy w porównaniu ze stałą szlachetną. Po badaniu TiNOX (*Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stent*) oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność stosowania stentów pokrytych azotkiem tytanu w porównaniu z BMS [11], w minionym roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji w badaniu TITAX AMI [12]. W tym badaniu z randomizacją porównywano stenty tytanowe z PES u 415 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Okazało się, że pierwszorzędowy punkt końcowy [zawał serca, powtórna rewaskularyzacja zmiany (*target lesion revascularisation*, TLR) lub zgon z przyczyn sercowych] istotnie rzadziej wystąpił w grupie pacjentów leczonych stentami tytanowymi (11,2 vs 21,8%, $p = 0,004$). Różnica ta była spowodowana

głównie zmniejszonym odsetkiem zawału serca (5,1 vs 15,6%, $p < 0,001$) i zgonu sercowego (0,9 vs 4,7%, $p = 0,02$) w ramieniu stentów tytanowych. Ponadto w stentach tytanowych rzadziej zdarzała się zakrzepica niż w PES (0,5 vs 6,2%, $p = 0,001$).

Innowacje dotyczące polimeru

Duże nadzieje wiąże się z ograniczeniem stosowania polimerów, zastąpieniem ich postaciami wchłanialnymi lub wprowadzeniem niepolimerowych środków pokrywających stent. Celem badania ISAR-TEST-3 było porównanie trzech typów stentów uwalniających sirolimus: bez polimeru, z polimerem biodegradowalnym oraz polimerem trwałym [13]. Na punkty końcowe 2-letniej obserwacji składały się: TLR, zgon lub zawał serca, zakrzepica w stencie i opóźniona angiograficzna późna utrata światła (*late lumen loss*, LLL), zdefiniowana jako różnica pomiędzy mini-

malną średnicą światła naczynia po 6–8 miesiącach i 2 latach. W trakcie 2-letniej obserwacji nie obserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do powtórnej TLR, zgonu/zawału serca lub zakrzepicy w stencie. Zachodziła natomiast różnica w opóźnionej LLL (tab. 1).

W tabeli 2. przedstawiono wybrane badania bezpośrednio porównujące DES różniące się rodzajem leku.

Stenty Genous

Stenty Genous pokryte są przeciwciałami CD34+, które wychwytyują krążące progenitorowe komórki endotelialne. Ich podstawową zaletą jest szybka endotelializacja stentu, pozwalająca na wczesne odstawienie drugiego leku przeciwplatekowego. Korzyść ta jest jednak obciążona większym odsetkiem restenozy niż w przypadku DES. Bezpieczeństwo tych stentów było przedmiotem rejestrów HEALING FIM [14], e-HEALING [15] oraz HEALING II [16].

Tabela 1. Wyniki kliniczne i angiograficzne po zastosowaniu stentów uwalniających sirolimus, różniących się rodzajem polimeru w badaniu ISAR-TEST-3

Table 1. Clinical and angiographic outcome after application of sirolimus eluting stents with different coating strategies (ISAR-TEST-3 trial)

	Polimer biodegradowalny	Polimer trwały	Brak polimeru	p
TLR [%]	8,4	10,4	13,4	0,19
Zgon/zawał serca [%]	5,9	6,4	6,5	0,97
Zakrzepica w stencie [%]	0,5	1,0	1,0	0,82
Opóźniona LLL	0,17 (0,42)	0,16 (0,41)	-0,01 (0,36)	0,001

LLL – późna utrata światła, TLR – powtórna rewaskularyzacja zmiany

Tabela 2. Podsumowanie wybranych badań dotyczących porównania dwóch rodzajów stentów

Table 2. Head to head comparison of 2 different types of stents. Summary of selected trials

Nazwa badania	Sytuacja kliniczna /angiograficzna	Rodzaje stentów	Liczba chorych (n)	Czas obserwacji [miesiące]	Odsetek chorych z MACE [%]	Odsetek chorych z restenozą angiograficzną [%]
SORT OUT III	zmiany <i>de novo</i>	SES	1170	18	5	-
		ZES	1162		10	-
ENDEAVOR IV	pojedyncza zmiana <i>de novo</i> w naczyniach o średnicy $\geq 2,5$ i $\leq 3,5$ mm, długość zmiany ≤ 27 mm	PES	775	12	6,7	10,4
		ZES	773		6,5	15,3
ISAR-TEST-2	zmiany <i>de novo</i>	SES	335	24	10,2	18,6
		podwójny DES (sirolimus i probucol)	333		7,8	13,9
		ZES	339		9,2	20,9
ISAR-DESIRE 2	restenoza w SES	SES	225	6–8	6,1	19,6
		PES	225		5,8	20,6
TRIAS	zmiany o wysokim ryzyku restenozy	Genous	98	12	17,3	13,2
		PES	95		10,5	9,5

MACE – niekorzystne zdarzenie sercowe, PES – stent uwalniający paklitaksel, SES – stent uwalniający sirolimus, ZES – stent uwalniający zotarolimus

Z kolei celem badania z randomizacją TRIAS było porównanie stentów Genous z PES u 193 pacjentów ze zmianami wieńcowymi cechującymi się dużym ryzykiem restenozy [17]. Po 12 miesiącach obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon sercowy, zawał serca lub powtórna rewaskularyzacja naczynia (*target vessel revascularisation*, TVR)] wystąpił częściej w grupie pacjentów leczonych stentami Genous niż PES (17,3 vs 10,5%), co było głównie uwarunkowane koniecznością częstszej TLR (13,2 vs 9,5%). Warto podkreślić jednak, że u 4 pacjentów leczonych PES wystąpiła zakrzepica w stencie, natomiast nie obserwowano jej u żadnego pacjenta leczonego stentami Genous.

Balony uwalniające lek antymitotyczny

Balony uwalniające lek antymitotyczny (*drug eluting balloon*, DEB) to potencjalna alternatywa dla stentów uwalniających lek antymitotyczny lub uzupełnienie dla BMS [18]. Obecnie dostępne na rynku DEB (uwalniające paklitaksel) to DIOR, Elutax, SeQuent™ i IN.PACT™ Falcon. Korzyści mogące wynikać z zastosowania DEB mają polegać na potężeniu właściwości DES związanych z uwal-

nianiem leku antymitotycznego pokrywającego balon i redukcji ryzyka zakrzepicy ze względu na krótszy okres działania leku i brak ciała obcego w tętnicy, a co za tym idzie – szybszą regenerację śródbłonna. Dodatkową korzyścią z DEB jest ograniczenie długości podawania kłopidogrelu do 3 miesięcy. Jak dotąd głównym wskazaniem, dla którego wykazano potencjalne korzyści ze stosowania DEB pokrytego paklitakselem, było leczenie restenozy w stencie (*in-stent restenosis*, ISR). W tabeli 3. podsumowano główne badania z użyciem DEB.

Zastosowanie nowych technik badawczych dla oceny wyników implantacji stentów

Optyczna tomografia koherentna

W ostatnich kilku latach nastąpił dynamiczny rozwój optycznej tomografii koherentnej (*optical coherence tomography*, OCT). Dzięki wysokiej rozdzielczości, jaką oferuje OCT, możliwa jest precyzyjna ocena blaszki miażdżycowej (oraz identyfikacja blaszki ranliwej) i wyników PCI – zarówno bezpośrednich, jak i odległych [19]. Poza znanymi czynnikami klinicznymi i zabiegowymi, OCT przybliżyła i uściśliła czynniki prowadzące do niepowodzenia klinicznego

Tabela 3. Podsumowanie badań dotyczących balonów uwalniających lek antymitotyczny
Table 3. *Drug eluting balloons. Summary of the trials*

Nazwa badania	Sytuacja kliniczna/ angiograficzna	Rodzaje stentów/ balonów	Liczba pacjentów	Czas obserwacji [miesiące]	Wynik angiograficzny lub kliniczny
Rejestry/badania bez randomizacji					
PEPCAD I-SVD	małe naczynia (2,25–2,8 mm)	BMS/DES	38	6	restenoza binarna 17,3%
		PEB	82	6	restenoza binarna 5,5%
DEBIUT	bifurkacje	PEB do naczynia głównego i bocznic. BMS do naczynia głównego	20	4	brak złożonego punktu końcowego
Badania z randomizacją					
Paccocath I/II	ISR	PEB	54	24	restenoza binarna (w stencie) 6%
		balon konwencjonalny	54	24	restenoza binarna (w stencie) 49%
PEPCAD II-ISR	ISR	PEB	66	6	ISR 7,0%, niekorzystne zdarzenia sercowe 9%
		PES	65	6	ISR 20,3%, niekorzystne zdarzenia sercowe 22%
PEPCAD III	2,5–3,5 mm	PEB + BMS	312	9	późna utrata światła 0,41 ± 0,51 mm
		SES	312	9	późna utrata światła 0,16 ± 0,39
Piccoletto	małe naczynia (≤ 2,75 mm)	PEB	28	6	restenoza binarna 32,1%
		PES	29	6	restenoza binarna 10,3%

BMS – stent metalowy, DES – stent uwalniający lek antymitotyczny, ISR – restenoza w stencie, PEB – balon uwalniający paklitaksel, PES – stent uwalniający paklitaksel, SES – stent uwalniający sirolimus, TVR – powtórna rewaskularyzacja naczynia poddanego leczeniu

Tabela 4. Grubość neointymy w poszczególnych segmentach stentów w badaniu ODESSA**Table 4.** Neointimal thickness in overlapping versus non-overlapping segments of different types of stents (ODESSA trial)

Typ stentu	Grubość neointymy [mm]	
	Segment nakładający się	Segment nienakładający się
SES	0,16 ±0,1	0,12 ±0,1
PES	0,27 ±0,1	0,20 ±0,1
ZES	0,40 ±0,16	0,33 ±0,13
BMS	0,55 ±0,31	0,53 ±0,25

BMS – stent metalowy, PES – stent uwalniający paklitaksel, SES – stent uwalniający sirolimus, ZES – stent uwalniający zotarolimus

po PCI. Malopozycja stentu (*inadequate stent apposition, ISA*) to potencjalny mechanizm wiodący do zakrzepicy [20].

W badaniu z randomizacją LEADERS porównywano stenty uwalniające sirolimus z trwałego polimeru (Cypher SELECT, Cordis, Miami Lakes, FL, USA) i stenty uwalniające biolimus z polimeru biodegradowalnego (BioMatrix Flex, Biosensors, Inc., Newport Beach, CA, USA) [21]. Po 9 miesiącach wykonano badanie OCT podgrupy 56 pacjentów, analizując ponad 11 tys. przęseł. Uzyskano precyzyjne dane dotyczące rozkładu neointymy pokrywającej przęsa oraz jej ocenę ilościową. Zaskakujący był wysoki odsetek przęseł obu badanych stentów pokrytych przez neointymę. Stwierdzono, że stenty Biomatrix cechowały się lepszym pokryciem powierzchni stentu przez neointymę. Trudno jednak jednoznacznie stwierdzić, czy miał na to wpływ rodzaj polimeru, czy też różna farmakokinetyka uwalnianych leków [22]. Ponadto nie wiadomo, czy różnice te będą miały odzwierciedlenie w obserwacjach klinicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Celem badania z randomizacją ODESSA była ocena apozycji i pokrycia przęseł stentów przez neointymę w miejscach nakładania się BMS i DES (SES, PES, ZES) oraz porównanie tych wyników z segmentami prostymi stentów (nienakładających się) [23]. Kontrolę OCT wykonano po 6 miesiącach, analizując ponad 50 tys. przęseł stentów. Nakładające się segmenty stentów cechowały się większym przyrostem neointymy w porównaniu z segmentami nienakładającymi się wśród wszystkich typów stentów ($p < 0,05$). Grubość neointymy na poziomie przęseł w poszczególnych segmentach wszystkich typów stentów przedstawiono w tabeli 4.

Interwencje w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych

Interwencyjne leczenie zdegenerowanych żylnych pomostów aortalno-wieńcowych (*saphenous vein graft, SVG*) budzi kontrowersje [24]. Brakuje jednoznacznych kryteriów IVUS służących ocenie istotności zwężenia. Zabieg PCI SVG obarczony jest większym ryzykiem okołozabie-

gowym, bezpośrednim i odległym. W odróżnieniu od tętnic natywnych, nie ma pewnych dowodów dotyczących lepszych wyników długofalowych po PCI SVG przy zastosowaniu DES [25–26]. W badaniu z randomizacją DELAYED RRISC 75 pacjentów poddano PCI SVG z zastosowaniem SES lub BMS. Po 32 miesiącach obserwacji odsetek TVR był podobny w obu grupach, natomiast w grupie SES częściej zdarzały się zawały okołozabiegowe (18 vs 5%, $p = NS$) oraz większa była śmiertelność (29 vs 0%, $p < 0,001$) [27].

Nawet początkowe lub umiarkowane zmiany miażdżycowe w SVG z reguły cechują się szybszą progresją niż zwężenia w tętnicach natywnych. Tym bardziej zachodziła konieczność oceny wyników niejako profilaktycznej angioplastyki umiarkowanych zwężeń w SVG. Celem badania z randomizacją VELETI była ocena kliniczna i ultrasonograficzna SVG. Do badania włączono 57 pacjentów, u których w SVG było co najmniej jedno umiarkowane zwężenie (30–60%). Trzydziestu pacjentów było leczonych za pomocą implantacji PES, natomiast 27 zachowawczo [28]. W trakcie 12 miesięcy obserwacji niepożądane zdarzenia sercowe wystąpiły u 19% pacjentów w grupie leczonej zachowawczo oraz u 3% pacjentów leczonych za pomocą PES ($p = 0,09$). Ponadto w kontroli ultrasonograficznej po 12 miesiącach okazało się, że w grupie leczonej zachowawczo zaszła progresja uprzednio umiarkowanego zwężenia (zmniejszenie MLA z $6,3 \pm 3,0 \text{ mm}^2$ do $5,6 \pm 3,1 \text{ mm}^2$), co doprowadziło do istotnego zwężenia w SVG u 22% pacjentów w tej grupie vs 0% w grupie leczonej interwencyjnie ($p = 0,014$).

W leczeniu zaawansowanych zmian miażdżycowych w SVG jedynie systemy protekcji dystalnej przyniosły jednoznaczną korzyść [29]. Mimo to również one nie chronią we wszystkich przypadkach przed embolizacją dystalną. Czy po fiasku stentów powlekanych PTFE w leczeniu SVG (badania STING, RECOVERS, SYMBIOT III) stenty powlekane *pericardium* [30, 31] okażą się lepsze w leczeniu zmian o szczególnie dużym ryzyku? Obecnie brak na to dowodów.

Nowe kierunki badawcze

Stenty samorozprężalne być może okażą się lepsze w określonych sytuacjach klinicznych i typach zmian miażdżycowych. Celem badania APPOSITION II będzie ocena apozycji przęseł stentów za pomocą OCT u pacjentów ze STEMI [32, 33].

Rozwiązaniem na przyszłość może się okazać zastosowanie stentów biodegradowalnych, które w całości ulegają wchłonięciu, rozkładając się do dwutlenku węgla i wody [34]. W tym wypadku szkielet stentu ma na celu zapobieganie elastycznemu zapadaniu się tętnicy w trakcie pierwszych miesięcy po PCI, a jego wchłonięcie powinno zmniejszyć ryzyko restenozji i zakrzepicy. Wątpliwości towarzyszące wprowadzaniu tego rodzaju stentów dotyczą jednak obawy o stymulację reakcji zapalnej poprzez proces rozkładu stentu, co może prowadzić do przyspiesze-

nia przyrostu neointymy oraz opóźnienia gojenia się śródbłonna tętnicy. Najkorzystniejsze efekty obserwowano do tej pory w przypadku stentu wchłanialnego uwalniającego ewerolimus (*BVS everolimus-eluting PLLA*) ocenianego w badaniu ABSORB, w którym wykazano wzrost światła tętnicy między 6. miesiącem a 2. rokiem, powrót kurczliwości naczynia oraz czynności śródbłonna [35]. Potrzeba kolejnych badań, aby wykazać, czy pozostawienie prawidłowo funkcjonującej tętnicy bez ciała obcego w postaci stentu dowięńcowego doprowadzi do wyeliminowania ryzyka późnej zakrzepicy, przy porównywalnej częstotliwości restenoz obserwowanych w DES.

Innym kierunkiem badawczym jest ocena, czy stwierdzenie endotelializacji stentu jest równoznaczne z normalizacją funkcji naczynia. Van Beusekom H i wsp. przebadali w modelu zwierzęcym funkcję śródbłonna po implantacji 4 rodzajów stentów: BMS, PES, SES i stentów uwalniających takrolimus [36]. Okazało się, że pokrycie przeszła stentów przez neointymę po kilku dniach było podobne we wszystkich tych stentach. Jednak funkcja śródbłonna, wyrażona biodostępnością śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu (*endothelial nitric oxide synthetase*, eNOS), różniła się w poszczególnych grupach eksperymentalnych. Po 5 dniach obserwowano zmniejszoną biodostępność eNOS w przypadku PES, zarówno na jego poziomie, jak też w obwodowym odcinku tętnicy poddanej PCI. Wprawdzie po 28 dniach biodostępność eNOS w odcinku dystalnym tętnicy uległa poprawie, jednak na poziomie PES ciągle pozostawała upośledzona w porównaniu z pozostałymi typami stentów.

Podsumowanie

Przedstawiony powyżej przegląd aktualnych badań dotyczących stentów wieńcowych wskazuje na dwa główne kierunki rozwoju. Pierwszy z nich dotyczy optymalnego określenia wskazań do zabiegu oraz wyodrębnienia chorych, którzy odniosą większe korzyści z zastosowania innych metod terapeutycznych (CABG, optymalne leczenie zachowawcze). Drugi kierunek opiera się na udoskonalaniu samej techniki zabiegów poprzez modyfikację poszczególnych składowych układu: szkielet stentu – polimer – uwalniany lek – sposób uwalniania. W wiarygodnej ocenie nowych rozwiązań niezwykle pomocne są precyzyjne metody diagnostyczne, takie jak FFR czy OCT, które coraz powszechniej znajdują zastosowanie w badaniach naukowych i w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

- Karcz M. Stenty uwalniające leki – na rozdrożu? *Post Kardiol Interw* 2006; 2: 245-253.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK i wsp. COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH i wsp. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-2934.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G i wsp. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH i wsp.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.
- King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr i wsp. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, writing on behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP i wsp.; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972.
- Banning AP, Westaby S, Morice MC i wsp. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1067-1075.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP i wsp. Outcomes in Patients With De Novo Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention Using Paclitaxel-Eluting Stents or Coronary Artery Bypass Graft Treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. *Circulation* 2010. [Epub ahead of print].
- Serruys PW, Onuma Y, Garg S i wsp. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009; 5: 50-56.
- Windecker S, Simon R, Lins M i wsp. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation* 2005; 111: 2617-2622.
- Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M i wsp. Two-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med* 2009; 41: 599-607.
- Byrne RA, Kufner S, Tiroch K i wsp.; ISAR-TEST-3 Investigators. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart* 2009; 95: 1489-1494.
- Aoki J, Serruys PW, van BH i wsp. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1574-1579.
- Silber S, de Winter R, Grisold M i wsp. Abstract 6000: Clinical Outcome for the Endothelial Progenitor Cells Capturing Genous Stent: First Results of the 1-Year Follow-Up in 5000 Patients. *Circulation* 2008; 118: S1043.
- Duckers HJ, Soullie T, den Heijer P i wsp. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent)TM. *EuroIntervention* 2007; 3: 350-358.
- Beijk MA, Klomp M, Verouden NJ i wsp. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in

- patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1055-1064.
18. Sharma S, Kukreja N, Christopoulos C, Gorog DA. Drug-eluting balloon: new tool in the box. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 381-388.
 19. Tyczyński P, Witkowski A, Kukreja N i wsp. A glimpse into the coronary applications of optical coherence tomography. *Post Kardiol Interw* 2009; 5: 148-157.
 20. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF i wsp. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J* 2010 Apr 2. [Epub ahead of print].
 21. Barlis P, Regar E, Serruys PW i wsp. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31: 165-176.
 22. Rosenthal N, Costa MA. Unravelling the endovascular microenvironment by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2010; 31: 139-142.
 23. Guagliumi G, Musumeci G, Sirbu V i wsp.; ODESSA Trial Investigators. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 531-539.
 24. Bansal D, Muppidi R, Singla S i wsp. Percutaneous intervention on the saphenous vein bypass grafts-long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 58-61.
 25. Lee MS, Yang T, Kandzari DE i wsp. Comparison by meta-analysis of drug-eluting stents and bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1076-1082.
 26. Lee MS, Shah AP, Aragon J i wsp. Drug-eluting stenting is superior to bare metal stenting in saphenous vein grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 507-511.
 27. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S i wsp.; DELAYED RRISC (Death and Events at Long-term follow-up Analysis: Extended Duration of the Reduction of Restenosis In Saphenous vein grafts with Cypher stent) Investigators. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 261-267.
 28. Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Larose E i wsp. Comparison of plaque sealing with paclitaxel-eluting stents versus medical therapy for the treatment of moderate nonsignificant saphenous vein graft lesions: the moderate vein graft lesion stenting with the taxus stent and intravascular ultrasound (VELETI) pilot trial. *Circulation* 2009; 120: 1978-1986.
 29. Baim DS, Wahr D, George B i wsp.; Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-1290.
 30. Wykrzykowska JJ, Gutiérrez-Chico JL, van Geuns RJ. "Over-and-under" pericardial covered stent with paclitaxel balloon in a saphenous vein graft. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 964-966.
 31. Tyczyński P, Kukreja N, van Geuns RJ i wsp. Optical coherence tomography for the assessment of pericardium covered stents for the treatment of degenerated saphenous vein grafts. *EuroIntervention* 2010; 6: 78-85.
 32. IJsselmuiden A, Verheye S. First report on the use of a novel self-expandable stent for treatment of ST elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 850-4.
 33. www.clinicaltrials.gov.
 34. Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 255-260.
 35. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y i wsp. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 373: 897-910.
 36. van Beusekom H, Sorop O, van den Heuvel M i wsp. Endothelial function rather than endothelial restoration is altered in paclitaxel- as compared to bare metal-, sirolimus and tacrolimus-eluting stents. *EuroIntervention* 2010; 6: 117-125.