

Leczenie restenozy po wszczepieniu stentu

Andrzej Lekston, Mariusz Gąsior, K. Wilczek i J. Wasilewski

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Częstość i przyczyny restenozy

Restenoza występuje u około 30–50% chorych poddanych zabiegom PTCA [5]. Odsetek restenozy w stencie waha się natomiast od 14% [6] do ponad 60% [7] i zależy m.in. od charakterystyki badanej populacji, średnicy naczynia, lokalizacji, charakteru i rozległości zwężenia, długości stentu oraz liczby implantowanych stentów w zmianie [8–11]. Według niektórych autorów, w przypadku zmiany złożonej, przy obecnych czynnikach ryzyka restenozy, nawrotu zwężenia można oczekiwać nawet u 80% pacjentów [12]. Jak wykazały wieloośrodkowe, randomizowane badania, w tym BENESTENT I oraz STRESS [13–15], porównujące klasyczne zabiegi PTCA i PTCA z implantacją stentu (Palmaz-Schatz PS153), wszczepienie stentu daje w ocenie angiograficznej lepsze wyniki bezpośrednie i odległe. Częstość restenozy była w tych badaniach istotnie rzadsza u chorych po zabiegach założenia stentu w porównaniu z grupą pacjentów, u których wykonano jedynie PTCA, odpowiednio: 22% vs 32% — badanie BENESTENT oraz 31,6% vs 42,1% — badanie STRESS. Jeszcze bardziej obiecujące wyniki uzyskano, stosując wysokociśnieniową technikę rozprężenia stentu (badanie BENESTENT II 28% restenoz po PTCA vs 13% po PTCA z implantacją stentu) [16].

Po implantacji stentu w naczyniach < 3 mm nawrót zwężenia występuje częściej niż w naczyniach o większej średnicy [8, 9]. W badaniu STRESS [15] restenozę w stencie częściej obserwowano w zmianach rozsianych i ekscentrycznych niż w zmianach koncentrycznych i ograniczonych. Ponadto częstość restenoz zwiększa się wraz z ilością implantowanych stentów [10].

Innym istotnym problemem jest restenoza w żylnych pomostach aortalno-więńcowych. Po 10 latach od operacji tylko w 1/3 wszczepionych pomostów nie stwierdza się istotnych zmian [17]. Zabieg PTCA pomostów żylnych jest obciążony większym odsetkiem powikłań oraz wyraźnie większą częstością restenoz (> 50%).

Implantacja stentów wieńcowych zmniejszyła ocenianą po 6 miesiącach od zabiegu częstość restenozy, ale nie wyeliminowała jej występowania. Stanowi to poważne wyzwanie dla kardiologii interwencyjnej, wymagające doboru odpowiednich metod zapobiegania i leczenia. Istnieje pytanie, czy implantacja stentu wieńcowego rzeczywiście zmniejsza częstość nawrotu zwężenia, czy tylko opóźnia jej wystąpienie?

Czynnikami restenozy są:

- elastyczne odkształcenie naczynia (*elastic recoil*);
- tworzenie się zakrzepu przyściennego i jego organizacja;
- przebudowa ściany naczynia prowadząca do zmniejszenia jego światła;
- przerost błony wewnętrznej (tworzenie *neointimy*).

Proces naprawy — przebudowy poszerzanego i stentowanego segmentu — trwa zwykle do 3–6 miesięcy od zabiegu i klinicznie objawia się nawrotem stenokardii.

Na podstawie wyników ultrasonografii wewnątrz-naczyniowej (IVUS) okazało się, że największy udział w poszerzeniu naczynia ma rozciągnięcie i pęknięcie (tzw. kontrolowane uszkodzenie) błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy. Niestety, w trakcie zabiegu dochodzi zazwyczaj do całkowitego zniszczenia komórek śródbłonna i to stanowi pierwszy, ważny czynnik uruchamiający proces nawrotu zwężenia [18–21]. Zjawisko to dotyczy nie tylko zabiegu PTCA, ale również, jak wspomniano, angioplastyki balonowej wspartej implantacją stentów. Wyniki wielu badań, szczegółowo analizowane i weryfikowane za pomocą koronarografii, IVUS oraz metod histopatologicznych, dowodzą, że nawrót zwężenia,

Adres do korespondencji: Dr med. Andrzej Lekston
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze

szczególnie widoczny w obrębie implantowanego stentu wieńcowego, jest powodowany głównie poprzez rozwój *neointimy* (nowej błony wewnętrznej). Z histologicznego punktu widzenia restenoza jest więc procesem naprawczym polegającym na przeroście błony wewnętrznej występującej w różnym nasileniu u każdego chorego poddanego PTCA. Jest to wyraz hiperergicznej odpowiedzi tkanek na mechaniczne ich uszkodzenie, a w szczególności na zniszczenie śródbłonna.

W wyniku uszkodzenia ściany naczynia dochodzi do adhezji i agregacji płytek krwi z następowym tworzeniem się skrzepliny, która może być przyczyną zwężenia światła naczynia lub wręcz jego zamknięcia (wczesna restenoza i okluzja). W powstawaniu restenozy można wyróżnić 3 fazy rozdzielone w czasie i charakteryzujące się odmiennymi mechanizmami. Założenie stentu naczyniowego przeciwdziała pierwszej fazie: nawrotowi zwężenia w elastycznym odkształceniu naczynia oraz w pewnym stopniu zapobiega niekorzystnej przebudowie naczynia. Ponadto implantacja stentów metodą wysokociśnieniową pozwala uzyskać większą średnicę światła tętnicy w miejscu poszerzania, a tym samym zyskać na czasie w procesie przerostu *neointimy*. Znalazło to odzwierciedlenie w określeniu *bigger is better* — większe jest lepsze. Nie zapobiega to jednak przedłużonemu w czasie zawężaniu się światła naczynia podczas przerostu *neointimy*, a nawet może ten proces nasilać. W wyniku działania bodźca mechanicznego, jakim jest rozszerzenie naczynia w trakcie angioplastyki, komórki mięśni gładkich ulegają pobudzeniu, migracji i proliferacji. Przemieszczają się one ku błonie wewnętrznej naczynia, gdzie ulegają podziałom komórkowym (proces ten trwa 1–2 miesiące). Potem rozpoczyna się końcowy etap powstawania restenozy. Komórki mięśni gładkich wytwarzają zewnątrzkomórkową macierz składającą się z kolagenu, elastyny i proteoglikanów. W wyniku opisanych procesów dochodzi, mimo początkowo dobrego efektu poszerzenia, do nawrotu zwężenia.

Profilaktyka restenozy

Podejmowane są próby zmniejszenia nasilenia procesu restenozy. Farmakologiczna profilaktyka przynosi pożądane efekty tylko w początkowej fazie, zależnej od aktywacji płytek z następowym wytworzeniem zakrzepu. Stosowanie heparyny i jej pochodnych hamuje przyleganie trombocytów do ściany naczynia i wytwarzanie przez nie substancji aktywujących kolejne etapy powstawania zakrzepu. Podob-

ny efekt przeciwpłytkowy wywołuje stosowanie kwasu acetylosalicylowego, tiklopidyny lub klopido-grelu. W fazie eksperymentalnej są badania nad wieloma substancjami hamującymi zmiany w komórkach mięśni gładkich i zmniejszającymi tempo produkcji substancji międzykomórkowej [21]. Szansą na zwiększenie skuteczności tego rodzaju profilaktyki są metody umożliwiające podanie leku do miejsca interwencji (*local drug delivery*), np. cewniki balonowe z mikroporami [22]. Inna koncepcja zakłada pokrywanie heparyną stentów w celu hamowania agregacji płytek [23]. Cieszące się coraz większą popularnością badania nowych leków przeciwpłytkowych — inhibitorów receptorów błonowych glikoproteiny IIb/IIIa — wskazują na korzyści wynikające z ich stosowania [24].

Nadal główną zasadą zapobiegania nawrotowi zwężenia pozostaje optymalne poszerzenie naczynia przez właściwe dobranie rozmiaru balonu oraz pełne rozprężenie stentu, co jednak nie eliminuje ryzyka wyąpienia restenozy, lecz jedynie je zmniejsza.

PTCA w stencie

W przeciwieństwie do angioplastyki, gdzie restenoza jest powodowana głównie przez elastyczne odkształcenie lub przebudowę ściany naczynia, restenoza w stencie jest przede wszystkim wynikiem nadmiernego rozrostu *neointimy*. Pytanie, która z dostępnych metod jest najkorzystniejsza w leczeniu restenozy w stencie, pozostaje nadal aktualne.

Ponowne PTCA w przypadku nawrotu zwężenia w stencie jest najprostszą metodą pozwalającą na poszerzenie zwężonego segmentu, warto jednak się zastanowić, jakie mechanizmy decydują o poszerzeniu światła naczynia w wyniku PTCA. Czy jest ono głównie wynikiem wprasowania *neointimy* w spłoty stentu i ścianę naczynia, czy dodatkowego rozprężenia stentu? Na podstawie dobrze udokumentowanych doniesień można przyjąć, iż oba te mechanizmy odgrywają istotną rolę, a ich efekt ulega zsumowaniu. Mehran i wsp. [25] u 64 chorych (u których wykonano zabieg PTCA z powodu nawrotu zwężenia w stencie) uzyskali poszerzenie światła naczynia w uśrednionej ocenie angiograficznej z 1,05 mm zwężenia do 2,77 mm po zabiegu, odpowiednio zmniejszając stopień zwężenia z 63% do 18%. Jednak średnica naczynia po PTCA w stencie była we wszystkich przypadkach mniejsza od średnicy naczynia bezpośrednio po implantacji stentu. Za pomocą oceny angiograficznej i badania IVUS Mehran i wsp. udowodnili, że poszerzenie światła w miejscu zmiany w 56% było wynikiem dodatko-

wego rozprężenia stentu, a w 44% — zmniejszenia grubości *neointimy*. Tych wyników nie potwierdzają Gordon i wsp. [26], którzy wyłącznie na podstawie oceny angiograficznej doszli do wniosku, że poszerzenie w stencie jest raczej wynikiem zmniejszenia grubości *neointimy* jako konsekwencji równomiernego jej wprasowania do ściany naczyń, a nie dodatkowego rozprężenia stentu. Wydaje się jednak, że mechanizm PTCA prowadzący do poszerzenia jest podobny do klasycznego zabiegu PTCA. Przeważają bowiem opinie ustalone na podstawie objętościowej oceny przeprowadzonej za pomocą IVUS, że u chorych po PTCA bez implantacji stentu sprasowanie błony wewnętrznej nie jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za poszerzenie światła naczyń podczas zabiegu angioplastyki. Rolę tę przypisuje się raczej rozciągnięciu wszystkich warstw naczyń oraz rozprasowaniu blaszki miażdżycowej [27]. Wyniki tych badań sugerują, że u chorych z restenozą w stencie na ograniczenie skuteczności poszerzenia światła naczyń za pomocą PTCA wpływa zarówno sama blaszka miażdżycowa, jak i głębsze warstwy ściany naczyń otaczające stent (tj. błona wewnętrzna i przydanka).

Doświadczenia poszczególnych ośrodków w przeprowadzaniu ponownego zabiegu PTCA u chorych z nawrotem zwężenia w stencie są różne i zależą, jak wspomniano, od charakteru i typu zmiany oraz czynników ryzyka.

Podczas oceny ryzyka wystąpienia restenozy zwraca się uwagę na charakter zmiany (która może być ograniczona, rozsiana, umiejscowiona w świetle stentu lub na jego brzegach) oraz na stopień zwężenia. Za rozsianą uważa się zmianę zawężającą światło naczyń o > 50% na długości > 10 mm. Zmiany na krótszym odcinku określa się jako ograniczone.

Bouters i wsp. [28, 29] uzyskali dużą (98%) skuteczność ponownego zabiegu PTCA u 103 chorych z nawrotem zwężenia w stencie. W obserwacji odległej angiograficznej nawrót zwężenia wystąpił u 22–26% chorych. Wyniki leczenia zmian rozsianych zwężających naczynie > 70% były jednak znacznie gorsze (restenoza u 42% chorych) od wyników uzyskanych w grupie pacjentów ze zmianami ograniczonymi, zwężającymi naczynie < 70%, w której nawroty dotyczyły 14% zmian w stencie [28]. Podobne opinie zawierają wcześniejsze doniesienia Baima i wsp. [30] oraz Macandera i wsp. [31]. Eltchaninoff [32] w grupie chorych z przewagą zmian rozsianych w stencie (71% chorych) w obserwacji odległej stwierdził, iż u 35% chorych zaszła konieczność wykonania zabiegu rewaskulary-

zacji. Z kolei Yokoi i wsp. [12] w przypadku długich i rozsianych zmian w stencie stwierdzili bardzo wysoki odsetek restenoz sięgający 80%.

Angioplastyka balonem tnącym polega na poszerzeniu zmiany z jednoczesnym kontrolowanym podłużnym nacięciem zmiany miażdżycowej. Według japońskiego rejestru częstość nawrotu zwężenia po tego typu zabiegu zmiany restenotycznej w stencie wynosi 12% vs 20% w przypadku angioplastyki konwencjonalnej. Średnica naczyń wyniosła średnio 2,1 vs 1,1 na korzyść angioplastyki balonem tnącym.

W przybliżeniu można stwierdzić, iż częstość nawrotu zwężenia po samej PTCA zmiany restenotycznej w stencie wynosi 20–60% lub więcej i odsetek ten zmienia się w zależności od typu zmiany oraz czynników ryzyka rozwoju restenozy. Zabieg PTCA w zmianach ograniczonych w stencie jest skuteczny, z umiarkowanym odsetkiem nawrotów zwężenia. W zmianach rozsianych ryzyko restenozy jest jednak duże, co skłania do szukania innych technik leczenia.

Zabieg: stent w stencie

Interesujące są prace, które omawiają leczenie ponownej (drugiej) stenozy zabiegiem angioplastyki w stencie. Baim i wsp. [30] stwierdzili nawrót restenozy po zabiegu redylatacji w stencie u ponad 50% chorych. Yokoi i wsp. [33] oraz Teirstein i wsp. [34] zauważyli większe nasilenie procesu restenozy po zabiegu angioplastyki w stencie niż po pierwotnym zabiegu założenia stentu, szczególnie w przypadku zmian rozsianych. Średnica światła poszerzanego zwężenia w stencie była wyraźnie mniejsza niż średnica bezpośrednio po implantacji stentu, co było głównie związane z pozostałościami przerośniętej *neointimy*. Zapewne wyniki tych badań, szczególnie u chorych z rozsianymi zmianami w stencie, zgodnie z założeniem *the bigger the better* stały się hipotetycznym podłożem implantacji stentu w stencie.

Wprawdzie zabieg taki pozwala uzyskać w porównaniu z samą angioplastyką większe światło w poszerzanym i ponownie stentowanym naczyniu, jednak nie zmniejsza procesu restenozy, lecz go nasila. Implantacja nowego stentu do światła poprzedniego stentu pozwoliła Goldbergowi i wsp. [35] uzyskać średnicę naczyń o 1 mm większą niż w przypadku zastosowania tylko zabiegu angioplastyki balonowej. Chociaż średnica w świetle naczyń po założeniu nowego stentu była równa średnicy w świetle naczyń po pierwszej implantacji, to w obserwacji odległej restenoza wystąpiła u 40% chorych. Podobnie wysoki odsetek restenoz u cho-

rych leczonych w ten sposób zaobserwowali Elezi i wsp. [36] — 38,5%, oraz Chevalier [37] — 33%, w przeciwieństwie do 20,6% leczonych tylko za pomocą ponownej angioplastyki balonowej.

Postępowanie takie początkowo umożliwia uzyskanie większego światła w stencie (zbliżonego lub takiego jak przy pierwotnym zabiegu implantacji stentu), to jednak wyniki obserwacji odległej obciążone są dużym odsetkiem restenoz [38]. Wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają na uznanie tego rodzaju postępowania jako metody z wyboru.

Zachęcające wyniki bezpośrednio i nadal nie najlepsze, wzbudzające kontrowersje, wyniki odległe PTCA u chorych z restenozą w stencie przyczyniły się do zastosowania innych (niebalonowych) metod leczenia (takich jak aterektomia kierunkowa, aterektomia rotacyjna, technika laserowa czy — wciąż udoskonalana — brachyterapia), będących uzupełnieniem ponownego zabiegu PTCA [30, 31, 39].

Aterektomia kierunkowa

Technika ta pozwala na wycięcie zawężających światło naczyń twardych, niesymetrycznych zmian miażdżycowych zlokalizowanych w niekrętych odciśnięciach tętnic wieńcowych lub pomostach aortalno-wieńcowych. U chorych z restenozą w stencie, zwłaszcza z rozsianymi, ekscentrycznymi zmianami, metoda ta pozwala na zmniejszenie masy poszerzonej zmiany (tzw. *debulking*), stwarzając dogodne warunki do wykonania zabiegu angioplastyki.

Mahdi i wsp. [40] stwierdzili, iż ponowna rewaskularyzacja po zabiegu aterektomii kierunkowej, w obserwacji odległej, była konieczna u 28,3% chorych z rozsianymi zmianami zawężającymi. Możliwość pobrania materiału podczas zabiegu pozwala na dokonanie oceny histologicznej i lepsze poznanie procesów restenozy [41–43]. Chociaż aterektomia kierunkowa jako jedyna metoda umożliwia kompletne usunięcie *neointimy*, to jednak ma ona swoje wady. Agresywność tej techniki wiąże się z niebezpieczeństwem uszkodzenia struktur stentu oraz głębszych warstw ściany naczyń wraz z szybkim następowym rozwojem ponownego zwężenia lub nagłym zamknięciem naczyń [42–44].

Bowerman i wsp. [43] opisali perforację tętnicy w trakcie usuwania twardych zmian w stencie, natomiast Macander i wsp. [31] — rozległą dyssekcję naczyń z uszkodzeniem struktury stentu. W wyniku tych powikłań zaistniała konieczność wykonania pilnego zabiegu pomostowania wieńcowego.

Aterektomia kierunkowa ze względu na wiele zagrożeń z nią związanych nie jest metodą godną polecenia w powszechnym stosowaniu u chorych z restenozą w stencie.

Aterektomia rotacyjna

Rozwinięta w latach 80. aterektomia rotacyjna („rotablacja”) za pomocą cewnika *over the wire* zakończonego wiertłem diamentowym pozwala na usuwanie nadmiaru *neointimy* oraz wycięcie twardych zmian miażdżycowych. Metoda ta została pierwotnie zastosowana w leczeniu zwapniałych zmian w tętnicach natywnych. Badania z wykorzystaniem techniki IVUS wykazały, iż metoda ta jest skuteczna również przy usuwaniu zmian miękkich, niezwapniałych, co predysponuje ją do zastosowania w leczeniu restenozy w stencie [45–48]. Rzeczywiście, zwłaszcza w połączeniu z angioplastyką IVUS, pozwala usunąć twarde, długie, rozsiane, kręte i ekscentryczne zmiany miażdżycowe odpowiedzialne za restenozę w stencie [45, 46]. Potwierdzają to wyniki badania oceniającego skuteczność rotablacji za pomocą angiografii oraz IVUS [49]. Dzięki usunięciu *neointimy* zwężenie zmniejszyło się średnio z 80% (przed zabiegiem) do 54% (po zabiegu). Średnica światła poszerzonego naczyń była jednak w ocenie IVUS o około 15% mniejsza od średnicy użytego rotablatora, co świadczyć może o reakcji wazospastycznej na zabieg (podobnie jak po rotablacji w naczyniach niestentowanych) [48, 50]. Zjawisko to nie występuje w zmianach zwłókniałych i zwapniałych [51]. Następowe zastosowanie u tych chorych PTCA pozwoliło na dalsze zmniejszenie stopnia zwężenia do 38%. Uzyskane końcowe poszerzenie światła naczyń było w 49% wynikiem rozprężenia stentu, w 37% — wycięcia *neointimy*, a w 14% — uciśnięcia i wprasowania jej w spłoty stentu oraz ścianę naczyń.

Również wyniki odległe połączenia rotablacji z następową angioplastyką wypadają korzystnie. Lee i wsp. [52] u chorych z rozsianymi zmianami restenotycznymi w stencie stwierdzili nawrót zwężenia po 6 miesiącach u 25% chorych, u których stosowano rotablację z następową angioplastyką, w porównaniu z 47% u chorych po samej angioplastyce. Sharma i wsp. [53] przedstawili wyniki wczesnej i odległej obserwacji 100 chorych z restenozą w stencie, u których wykonano rotablację, a następnie zabieg angioplastyki, używając niskich ciśnień w trakcie poszerzania.

W obserwacji trwającej 13 ± 5 miesięcy ponowną restenozę stwierdzono u 28% chorych.

Niezależne czynniki ryzyka restenozy w stencie to:

- stosunek średnicy wiertła do średnicy naczyń $< 0,6$;
- restenoza w stencie < 90 dni od jego implantacji;
- zmiana ostialna;

- stent założony w zmianie restenotycznej;
- rozsiany typ zmiany.

W randomizowanym badaniu ROSTER [54] (*Randomized Trial of Rotational Atherectomy vs Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis*) w obserwacji trwającej 3–6 miesięcy objawy kliniczne restenozy w stencie stwierdzono u 36% chorych leczonych za pomocą angioplastyki i 19% leczonych metodą rotablacji.

Według doniesienia Dauermana [55] wykonanie rewaskularyzacji z powodu restenozy w stencie po zabiegu angioplastyki było konieczne u 46% chorych w porównaniu z 19% leczonych za pomocą rotablacji lub aterektomii kierunkowej. Podobne wyniki rotablacji z następową angioplastyką (w porównaniu z samą angioplastyką) przedstawiono w badaniu BARASTER [56].

W obserwacji odległej u chorych leczonych rotablacją wspartą angioplastyką obserwowano (w porównaniu z leczonymi tylko angioplastyką) mniej zgonów (1% vs 4%), zawałów (1% vs 8%) oraz ponownych zabiegów PTCA (32% vs 46%).

Na XXI Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawiono wyniki badania ARTIST [57], porównujące rotablację z angioplastyką wieńcową w leczeniu restenozy w stencie. Badanie to obejmujące 298 chorych nie wykazało przewagi zastosowania rotablatora nad angioplastyką konwencjonalną. Częstość restenoz w obserwacji 6-miesięcznej wyniosła 70% w grupie rotablatora przy 30% powikłań ostrych wobec 51% restenoz i 15% powikłań po ponownym zabiegu PTCA.

Obecnie brakuje jednoznacznych dowodów świadczących o przewadze techniki rotablacji nad ponownym zabiegiem PTCA w leczeniu chorych z restenozą w stencie.

Lasery

Zastosowanie techniki laserowej powinno być rozważane w połączeniu z angioplastyką i rotablacją w szczególnych podtypach zmian w stencie. Wydaje się, że przewaga zastosowania energii lasera nad innymi technikami znajduje zastosowanie szczególnie w przypadku całkowicie zamkniętych naczyń czy stentów w zmianach twardych, zwężonych, rozsianych i długich, gdzie udrażnianie za pomocą innych technik staje się niemożliwe.

Mehran i wsp. [58], oceniając wyniki leczenia 107 restenoz w stentach, uzyskali w 54-osobowej grupie chorych (którzy zostali poddani laseroterapii z następową angioplastyką) poszerzenie średnicy światła średnio z 0,73 mm do 2,1 mm oraz zmniejszenie stopnia zwężenia z 70% do 25%. Efekt zabie-

gu w 29% był wynikiem usunięcia zmiany techniką laserową, w 31% zależał od następowej angioplastyki (w tym w 40% był wynikiem dalszego rozprężenia stentu). W porównaniu z chorymi, u których stosowano tylko angioplastykę, u chorych poddanych laseroterapii i angioplastyce uzyskano większą średnicę światła w zmianie, większą redukcję grubości *neointimy* oraz mniejszy odsetek wykonywanych rewaskularyzacji (21% vs 38%). Podobne wyniki uzyskali Lauer i wsp. [59], stosując skojarzone leczenie za pomocą rotablacji, lasera oraz angioplastyki. W 6-miesięcznej obserwacji 73 chorych, leczonych za pomocą lasera z powodu restenozy w stencie, Koster i wsp. [60] odnotowali u 62% angiograficzne cechy nawrotu zwężenia, a u 41% zaistniała konieczność rewaskularyzacji.

Brachyterapia wewnątrznaczyniowa

Metodą, z którą wiąże się największe nadzieje w zapobieganiu restenozie, jest wprowadzona w ostatnich latach brachyterapia wewnątrznaczyniowa [61–63].

Promieniowanie β i γ hamuje podziały komórkowe i wywołuje obumarcie części komórek mięśni gładkich w błonie środkowej naczynia, a przez to zapobiega drugiej i trzeciej fazie powstania restenozy. W obrazie histologicznym naczynia po napromieniowaniu stwierdzono w błonie środkowej strefę włóknienia, która stanowi swoistą barierę mechaniczną dla komórek mięśni gładkich. Strefa ta powstaje w wyniku zastępowania komórek mięśni gładkich przez materiał włóknisty. Wiadomo, iż nawet mała dawka promieniowania β hamuje proliferację komórek mięśni gładkich w hodowli, podczas gdy komórki śródbłonna naczyniowego przy tej samej dawce wykazują znacznie większą odporność biologiczną [64].

Obserwacje te stały się podstawą do przeprowadzenia wielu badań doświadczalnych z zastosowaniem brachyterapii wewnątrznaczyniowej.

Badania te (przewodzone na zwierzęcym modelu restenozy) wykazały istotne zmniejszenie tworzenia *neointimy* zależne od dawki [64, 65]. Badania z zastosowaniem brachyterapii u ludzi są coraz liczniejsze i potwierdzają skuteczność tej metody w zapobieganiu restenozie, zarówno u chorych poddanych zabiegowi PTCA bez implantacji stentu, jak również po założeniu stentu naczyniowego.

Podsumowanie

Ponowny zabieg angioplastyki w przypadku zmiany restenotycznej w stencie jest metodą z wy-

boru, zwłaszcza gdy inne techniki inwazyjne są trudno dostępne i niedostatecznie udokumentowane. Dobrych efektów można oczekiwać u chorych ze zmianami ograniczonymi, zlokalizowanymi w naczyniach o średnicy > 3 mm. Bardziej inwazyjne metody usuwania zmiany restenotycznej powinny być rezerwowane dla chorych z wyso-

kim ryzykiem nawrotu zwężenia, zmian złożonych zlokalizowanych na długim odcinku, choć wyniki odległe takiego postępowania wymagają przeprowadzenia wieloośrodkowych, randomizowanych badań. Aktualny stan wiedzy nie pozwala na wskazanie jednej metody leczenia restenozy w stencie.

Piśmiennictwo

1. Serruys P.W., De Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G. i wsp. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
2. Alfonso F., Hernandez R., Goicolea J., Segovia J. i wsp. Coronary stenting for acute coronary dissection after coronary angioplasty: implications of residual dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 989–995.
3. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S., Schatz R.A., Savage M.P., Penn I. A randomized comparison of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
4. Bauters C., Banos J.L., Van Belle E., Mc Fadden E.P., Lablanche J.M., Bertrand M.E. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318–321.
5. Nobuyoshi M. i wsp. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up 229 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 616.
6. Savage M.P., Fischman D.L., Schatz R.A. i wsp. Long term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation. *Palmaz-Schatz Stent Study Group. J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1207–1212.
7. Fenton S.H., Fischman D.L., Savage M.P., Schatz R.A. i wsp. Long term angiographic and clinical outcome after implantation of balloon-expandable stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 1187–1191.
8. Ali N.M., Lowry R.W., Tawa C.B., Joseph J. i wsp. Predictors of restenosis after Gianturco-Rubin coronary stent deployment. Analysis of 135 consecutive patients from a single center. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 71A.
9. Schomig A., Kastrati A., Dietz R. i wsp. Emergency coronary stenting for dissection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: angiographic follow-up after stenting and after repeated angioplasty of the stented segment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1053–1060.
10. Ellis S.G., Savage M., Fischman D., Baim D.S. i wsp. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992; 86: 1836–1844.
11. Kastrati A., Schomig A., Elezi S. i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1428–1436.
12. Yokoi H., Kimura T., Nakagawa Y. i wsp. Long term clinical and quantitative angiographic follow-up after the Palmaz-Schatz stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 224 (streszczenie).
13. Macaya C. i wsp. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of BENESTENT trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 255.
14. Cohen D.J. i wsp. In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from the randomized clinical trial. *Circulation* 1995; 9: 2480.
15. Legrand V. i wsp. BENESTENT-II trial — final results of visit I: a 15-day follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 2 (supl. A): 170A.
16. Savage M., Fischman D., Rake R. i wsp. Effect of lesion morphology on angiographic outcome after balloon angioplasty and coronary stenting: results from the STRESS trial. *Circulation* 1994; 90 (supl. I): I-324.
17. Bourassa M.G. i wsp. Progression of atherosclerosis in coronary arteries and bypass grafts: ten years later. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53 (supl. C): 102.
18. Dembińska-Kieć A., Dulak J. Rola śródbłonna naczyń w zapobieganiu przebudowie ściany naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy i po angioplastyce. *Kardiologia Pol.* 1998; 48 (supl. II): 44–49.
19. Plouin P.F., Darne B., Chatellier G., Pannier I., Battaglia Ch., Raynaud A., Azizi M. Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. *Hypertension* 1993; 21: 89–96.
20. Sarembock R.J., La Veau P.J., Sigal S.L. Influence of inflation pressure and balloon size on development of intimal hyperplasia after balloon angioplasty: a study in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 1989; 80: 1029–1040.

21. Sihm I. Normalizacja struktury błony środkowej tętnic u ludzi pod wpływem leczenia perindoprilem. *Kardiol. Pol.* 1996; (supl. I): 55–58.
22. Lopez-Sendon J. i wsp. Locally delivered heparin reduces intimal hyperplasia and lumen stenosis following balloon injury in swine. *Circulation* 1993; 88: I-197 (streszczenie).
23. Serruys P.W. i wsp. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the BENESTENT-II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93: 412–422.
24. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparine during percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1869.
25. Mehran R., Mintz G.S., Popma J.J. i wsp. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 618–622.
26. Gordon P.C., Gibson C.M., Cohen D.J. i wsp. Mechanism of restenosis and redilatation within coronary stents: quantitative angiographic assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1166–1174.
27. Mintz G.S., Pichard A.D., Kent K.M. i wsp. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 427–430.
28. Bauters C., Banos J.L., Van Belle E. i wsp. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318–321.
29. Bauters C., Hubert E., Prat A. i wsp. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1291–1298.
30. Baim D.S., Levine M.J., Leon M. i wsp. for the US Palmaz-Schatz stent investigators. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience). *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 364–366.
31. Macander P.J., Roubin G.S. i wsp. Balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: feasibility, safety and efficacy. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1994; 32: 125–131.
32. Eltchaninoff H., Konig R., Tron C. i wsp. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 980–984.
33. Yokoi H., Kimura T., Nobuyoshi M. Palmaz-Schatz coronary stent restenosis: pattern and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 117A.
34. Teirstein P.S., Hoover G.A., Ligon R.W. i wsp. Repeat coronary angioplasty: efficacy of a third angioplasty for a second restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13: 291–296.
35. Goldberg S., Loussarian A. Predictors of the occurrence and type of in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 98 (17), I-1–I-1016 (streszczenie).
36. Elezi S., Castrati K. Stenting for restenosis of stented lesions: acute and 6 month clinical and angiographic follow-up. *Circulation* 1997; 96 (supl. I): I-480 (streszczenie).
37. Chevalier B., Royer T., Guyon P., Glatt B. Treatment of in stent restenosis: short and midterm results of a pilot randomized study between balloon and cutting balloon. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; (supl. A): 1129–1151.
38. Inoue N., Miyao K., Matsuo A. i wsp. Is stenting in stent for treatment of in-stent restenosis an acceptable strategy? *Circulation* 1998; 98 (17), I-1–I-1016 (streszczenie).
39. Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. i wsp. A subgroup analysis of the Scripps coronary radiation to inhibit proliferation poststenting trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 1097–1104.
40. Mahdi N.A., Pathan A.Z., Harrell L. i wsp. Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 1, 82 (11): 1345–1351.
41. Cattallaens N., Gerckens U., Mueller R. i wsp. Directional atherectomy for treatment of stent restenosis. Feasibility and long-term follow up in 28 patients. *Am. J. Cardiol.* 1998; 195 (streszczenie).
42. Strauss B.H., Umans V.A., Van Suylen R.J. i wsp. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1465–1473.
43. Bowerman R.E., Pinkerton C.A., Kirk B., Waller B.F. Disruption of a coronary stent during atherectomy for restenosis. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1991; 24: 248–251.
44. Baim D., Levine M.J., Leon M.B. i wsp. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience). *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 364–366.
45. Reisman M., Cohen B., Warth D. i wsp. Outcome of long lesions treated with speed rotational atherectomy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 443.
46. Ellis S., Pompa J., Buchibinder M., Franco I. i wsp. Relation of clinical presentation, stenosis morphology and operator technique to the procedural results of rotational atherectomy-facilitated angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 882–892.
47. Warth D.C., Leon M.B., O'Neill W. i wsp. Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 641–648.
48. Dussailant G., Mintz G., Pickard A.D. i wsp. Effect of rotational atherectomy in noncalcified atheroscle-

- rotic plaque: a volumetric intravascular ultrasound study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 856–860.
49. Radke P.W., Klues H.G., Haager P.K. i wsp. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 33–39.
 50. Lima-Filho M.O., Horta P.E., Arie S., Marin-Neto J.A. Coronary elastic recoil after rotational atherectomy complemented by balloon angioplasty. A randomized comparison with elastic recoil following balloon angioplasty. *Eur. Heart J.* 1997; 84–119 (streszczenie).
 51. Mintz G., Potkin B.N., Keren G. i wsp. Intravascular evaluation of the effect of rotational atherectomy in obstructive atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1383–1393.
 52. Lee S.G., Lee C.W., Cheong S.S. i wsp. Immediate and long term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in stent restenosis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 140–143.
 53. Sharma S.K., Duvvuri S., Dangas G., Kini A. i wsp. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long term results of the first 100 cases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1358–1365.
 54. Sharma S., Kini A., Duvvuri S. i wsp. Randomized Trial of Rotational Atherectomy vs Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis (ROSTER). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 142A (streszczenie).
 55. Dauerman H.L., Baim D.S., Cutlip D.E. i wsp. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in stent restenosis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 277–284.
 56. Goldberg S.L., Shawl F., Buchbinder M. i wsp. Rotational atherectomy for in stent restenosis: the BARASTER registry. *Circulation* 1997; (supl. D): I-80 (streszczenie).
 57. Verheugt F.W.A. Hotline sessions of the 21st European Congress of Cardiology. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 1603–1606.
 58. Mehran R., Mintz G., Satler L. i wsp. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty. Mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997; 96: 2183–2189.
 59. Lauer B., Schmidt E., Ambrosch H. i wsp. Optimal treatment of in-stent restenosis: excimer laser-angioplasty, rotational atherectomy or conventional angioplasty? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; (supl. A): 1129–1160.
 60. Koster R., Hamm C.W., Terres W. i wsp. Long term results of laser angioplasty for in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (supl. A): 1060–1084 (streszczenie).
 61. Waksman R., King S.B., Crocker I.R., Mould R.F. Vascular brachytherapy; 1996.
 62. Albiero R., Di Mario C., Colombo A. The mechanism of restenosis. *Endovascular Brachytherapy Workshop. Napoli, Italia* 1998; 5–9.
 63. Tripuraneni P., Knowles H., Saeed M., Lepage R., Kendrick R., Gerrits F., Loffler E., Waksman R. PARIS, a Multi Center Peripheral Artery Brachytherapy Study. *Endovascular Brachytherapy Workshop. Napoli, Italia* 1998; 31–35.
 64. Waksman R., Robinson K.A., Cocker I.R. i wsp. Intracoronary low-dose b-irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. *Circulation* 1995; 92: 3025–3031.
 65. Wiedermann J.G., Marbone C., Amos H., Schwartz A., Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1451–1456.