

# Implantacja stentów wydzielających rapamycynę (Sirolimus) u chorych ze zwiększonym ryzykiem restenozy. Roczna obserwacja 100 pacjentów

## Implantation of sirolimus-eluting stents in patients with higher risk of restenosis. One-year follow-up of 100 patients

Maciej Lesiak<sup>1</sup>, Janusz Rzeźniczak<sup>2</sup>, Alina M. Baszko<sup>2</sup>, Małgorzata Pyda<sup>1</sup>, Stefan Grajek<sup>1</sup>, Tatiana Mularek<sup>1</sup>, Włodzimierz Skorupski<sup>1</sup>, Przemysław Mitkowski<sup>1</sup>, Marek Grygier<sup>1</sup>, Marek Prech<sup>1</sup> i Andrzej Cieśliński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Klinika i Katedra Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Pracownia Badań Serca i Naczyń Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu

### Abstract

**Background:** *In-stent restenosis is still one of the main limitations of percutaneous coronary revascularization. The novel drug-eluting stents seem to reduce the risk of restenosis substantially. We conducted this study to determine the short- and long-term results of sirolimus-eluting stent implantation in patients with higher risk of restenosis.*

**Material and methods:** *Coronary angioplasty with Cypher™ (Cordis, Johnson & Johnson) stent implantation was performed in 107 patients presented with stable or unstable angina and estimated higher risk of restenosis. All patients were pretreated with thienopyridines. The acute results, as well as 30-day and one-year follow-up were observed. In 71 patients repeat coronary angiography was performed.*

**Results:** *During the 30-day observation the only adverse symptom was asymptomatic enzyme rise (> 3 times above the normal limit) in three patients the day after the procedure. In the long-term follow-up there were 3 Q-wave myocardial infarctions, of which two related to late stent thrombosis. Four patients needed repeat revascularization of the target vessel. Out of 71 patients with control angiography there were no in-stent restenosis and one case of in-segment restenosis.*

**Conclusions:** *Sirolimus-eluting stent implantation is a safe and very effective method of treatment in patients with higher risk of restenosis. The risk of acute complications is low and the long-term prognosis is excellent. (Folia Cardiol. 2004; 11: 505–511)*

**coronary angioplasty, drug-eluting stents, restenosis**

### Wstęp

Adres do korespondencji: Dr med. Maciej Lesiak

I Klinika Kardiologii

ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań

tel./faks (0 61) 854 92 23

e-mail: [maciej.lesiak@sk1.am.poznan.pl](mailto:maciej.lesiak@sk1.am.poznan.pl)

Nadesłano: 14.06.2004 r. Przyjęto do druku: 5.07.2004 r.

Od czasów, kiedy Andreas Grüntzig wykonał pierwszą balonową angioplastykę wieńcową (wrzesień 1977 r.), mimo olbrzymiego rozwoju techniki zabiegowej restenoza wciąż pozostaje przysłowiową „piętą achillesową” kardiologii interwencyjnej. Za-

stosowanie stentów istotnie zmniejszyło częstość jej występowania w stosunku do angioplastyki balonowej [1, 2]. Stenty powstrzymały proces negatywnego remodelingu naczyń po zabiegu, lecz zwiększony uraz okołozabiegowy i obecność „obcego ciała” w jego świetle nasiliły proces proliferacji i migracji komórkowej z nadmiernym formowaniem neointymy [3]. Występowanie restenozy w stencie stało się szczególnie dokuczliwe, ponieważ przy stosowaniu konwencjonalnych metod leczenia (przezskórna angioplastyka wieńcowa, techniki ablacyjne, stentowanie) częstość kolejnych nawrotów jest trudna do zaakceptowania zarówno przez lekarzy, jak i samych pacjentów. Konieczność wykonania kolejnych rewaskularyzacji tego samego naczyń często skłania lekarzy (szczególnie w przypadku choroby wielonaczyniowej) do kierowania pacjentów do leczenia kardiochirurgicznego [4, 5]. Ponieważ zastosowanie samych stentów nie przyczyniło się do osiągnięcia oczekiwanego celu w walce z restenozą, zaczęto poszukiwać substancji, które skutecznie hamowałyby nadmierną reakcję komórkową po ich implantacji. Pierwsze, małe badania kliniczne ze stentami pokrywanymi rapamycyną (SES, *sirolimus-eluting stents*) zakończyły się niespotykanym dotąd sukcesem i dały podstawy, by sądzić, że problem restenozy ostatecznie rozwiązano [6, 7]. Badania późniejsze, choć ujawniły, że i tu restenozą może zaistnieć, wykazały olbrzymią przewagę SES nad stentami stalowymi (BMS, *bare metal stents*).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wyników rocznej obserwacji pacjentów, u których ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia restenozy zastosowano stenty uwalniające rapamycynę w leczeniu istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych.

## Materiał i metody

Do zabiegów wykorzystano stenty wieńcowe Cypher™ firmy Cordis (Johnson & Johnson), które należą do tubularnych (*slotted tube*) stentów stalowych, o zamkniętych komórkach (*closed-cell type*). Protezy pokryte są polimerem wysyconym antybiotykiem makrolidowym o właściwościach immunosupresyjnych i antyproliferacyjnych — rapamycyną (Sirolimus). Lek uwalnia się z polimeru przez ok. 6 tygodni po implantacji.

Do zabiegów kwalifikowano pacjentów z objawami dławicy stabilnej lub niestabilnej, u których w koronarografii stwierdzono obecność istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. Za zwężenie istotne uznawano redukcję średnicy światła naczyń powyżej 50%. W procesie kwalifikacji pacjentów dominowały 2 czynniki: przewidywane zwiększone

ryzyko restenozy i/lub planowany zabieg na bardzo ważnym (kluczowym) dla życia chorego naczyniu.

Ponadto, ze względów ekonomicznych, do implantacji stentu Cypher™ kwalifikowano tylko te zmiany, które można było całkowicie pokryć pojedynczym stentem. Ograniczyło to długość zwężenia do poniżej 30 mm (najdłuższy stent — 33 mm).

Wszystkie zabiegi wykonano w trybie planowym, po uprzednim przygotowaniu chorych, podając kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg/d. oraz tiklopidynę 500 mg/dz., w 2 dawkach podzielonych przez minimum 5 dni przed zabiegiem. W przypadku nietolerancji tiklopidyny stosowano zamiennie klopidogrel — 75 mg/d.

Angioplastykę wykonywano w sposób typowy, z dostępu przez tętnicę udową, stosując cewniki 6 F. Po uzyskaniu dostępu naczyniowego podawano heparynę niefrakcjonowaną w dawce 1000 j/kg mc. Stent implantowano po wcześniejszym poszerzeniu zmiany balonem lub też rzadziej, wykorzystując technikę implantacji bezpośredniej. Wyboru metody dokonywała osoba wykonująca zabieg bezpośrednio przed jego rozpoczęciem.

Długość stentu dobierano tak, aby całkowicie pokryć poszerzaną zmianę, z ok. 2-milimetrowym zapasem z każdej strony. Średnica stentu zależna była od wymiaru referencyjnego naczyń. Ponieważ w pierwszych miesiącach nie były dostępne stenty o wymiarze większym niż 3,0 mm, więc w przypadku naczyń o większej średnicy (ale nie większej niż 3,5 mm) stenty te dodatkowo doprężano balonem 3,5 mm, zawsze krótszym od długości stentu, aby uniknąć uszkodzenia naczyń poza stentem. Zgodnie z zaleceniem producenta nie doprężano stentów balonem większym niż 0,5 mm od rozmiaru implantowanego stentu.

Doboru sprzętu dokonywano na podstawie ilościowej analizy angiograficznej, a w wyjątkowych przypadkach, najczęściej przy zabiegach na pniu lewej tętnicy wieńcowej, dodatkowo stosowano ultrasonografię wewnątrznaczyniową.

Koszulki naczyniowe usuwano 4 godziny po ostatnim podaniu heparyny (pod kontrolą aktywowanego czasu częściowej tromboplastyny) i dalej podskórnie podawano enoksaparynę w dawce 40–60 mg 2 razy, co 12 godzin w ciągu pierwszej doby. W trakcie hospitalizacji oznaczano rutynowo markery zawałowe (CK-MB — frakcję MB kinazy kreatynowej) oraz obserwowano ewentualne zdarzenia sercowe oraz powikłania krwotoczne. Pacjent opuszczał szpital w 2. lub 3. dobie po zabiegu z zaleceniem przyjmowania tiklopidyny w dawce 2 razy 250 mg (ewentualnie klopidogrelu 1 raz 75 mg) przez następne 3 miesiące. Pozostałe leki chory stosował według zaleceń swojego lekarza.

Stan kliniczny pacjentów kontrolowano, korzystając z metody bezpośrednich wizyt lub telefonicznie po miesiącu oraz po upływie co najmniej 9 miesięcy od zabiegu. U wielu chorych wykonano w tym czasie kolejną koronarografię, najczęściej z powodu dolegliwości dławicowych lub kolejnego, planowego zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej. U niektórych z góry planowano kontrolę angiograficzną, jeśli stent implantowano do bardzo ważnego naczynia (np. do pnia lewej tętnicy wieńcowej).

W kontrolnej koronarografii dokładnie analizowano obraz naczynia w miejscu implantacji samego stentu oraz w 5-milimetrowych odcinkach przyległych.

### Definicje niektórych pojęć i skrótów

- zawał serca bez załamka Q — wzrost enzymów (CK-MB) po zabiegu przynajmniej 3-krotnie powyżej normy;
- typ zmiany w naczyniu wieńcowym (A, B i C) — według klasyfikacji AHA/ACC;
- sukces angiograficzny zabiegu — uzyskanie zwężenia rezydualnego poniżej 30%;
- zabieg skuteczny — sukces angiograficzny bez wystąpienia powikłań, takich jak zgon, zawał z załamkiem Q, konieczność pilnej rewaskularyzacji w trakcie hospitalizacji;
- restenoza w stencie — stwierdzenie zwężenia powyżej 50% w obrębie stentu w kontrolnej koronarografii;
- restenoza w segmencie — stwierdzenie zwężenia powyżej 50% w obrębie samego stentu lub w przyległych 5-milimetrowych odcinkach naczynia

## Wyniki

W okresie od czerwca 2002 do maja 2003 r. w I Klinice Kardiologii Akademii Medycznej oraz w Szpitalu Miejskim im. J. Strusia w Poznaniu leczono łącznie 107 chorych metodą implantacji pojedynczego stentu Cypher™ firmy Cordis (Johnson & Johnson) do naczynia wieńcowego.

Podstawową charakterystykę leczonych pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Zwraca uwagę duży odsetek chorych na cukrzycę (33,6%) oraz osób po przebytej już wcześniej rewaskularyzacji (37,3%). Chorobę 3-naczyniową stwierdzono u 26 pacjentów, a 2- lub 3-naczyniową łącznie u 73 chorych (68,2%).

W tabeli 2 przedstawiono dane na temat lokalizacji i rodzaju poszerzanych zwężeń. Najwięcej z nich znajdowało się w tętnicy zstępującej przedniej, ale w 8 przypadkach zwężenie dotyczyło pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej. U 15 pacjentów wskazaniem do implantacji była rekanalizacja prze-

**Tabela 1.** Dane demograficzne i kliniczne leczonoj grupy (n = 107)

**Table 1.** Clinical and demographic data (n = 107)

Wiek [lata]	56,9 (43–80)
Mężczyźni	77 (72,0%)
Dławica niestabilna	11 (10,3%)
Przebyty zawał serca	52 (48,6%)
Nadciśnienie tętnicze	66 (61,7%)
Cukrzyca	36 (33,6%)
Cukrzyca typu 1	16 (15,0%)
Palenie tytoniu	41 (38,3%)
Hipercholesterolemia	76 (71,0%)
Przebyty zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej	33 (30,8%)
Przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego	7 (6,5%)
Choroba 1-naczyniowa	34 (31,8%)
Choroba wielonaczyniowa	73 (68,2%)

**Tabela 2.** Lokalizacja i charakterystyka poszerzanych zwężeń (n = 107)

**Table 2.** Lesion characteristics (n = 107)

Tętnica zstępująca przednia	70 (65,4%)
Tętnica okalająca	18 (16,8%)
Prawa tętnica wieńcowa	11 (10,3%)
Pień główny lewej tętnicy wieńcowej	8 (7,5%)
Przewlekła niedrożność naczynia (> 1 miesiąca)	15 (14,0%)
Restenoza w stencie	14 (13,1%)
Typ zmiany B2 lub C	68 (63,6%)

wlekle zamkniętego naczynia (> 1 miesiąca), a u kolejnych 14 osób powodem była restenoza we wcześniej implantowanym stencie.

Ilościowa analiza angiograficzna wskazuje, że stenty implantowano w miejscu stosunkowo długich zwężeń (> 15 mm), w dużych naczyniach (wymiar referencyjny > 3 mm). Wyniki ilościowej analizy angiograficznej przedstawiono w tabeli 3.

### Wyniki bezpośrednie, obserwacja szpitalna i 30-dniowa

Stent udało się skutecznie implantować u wszystkich pacjentów, uzyskując za każdym razem sukces angiograficzny (zwężenie rezydualne < 30%). W 26 przypadkach zastosowano technikę implantacji bezpośredniej (*direct stenting*). W okresie szpitalnym nie stwierdzono żadnych poważnych powikłań, takich jak zgon, udar, zawał serca z za-

**Tabela 3.** Ilościowa analiza angiograficzna poszerzanych zmian (n = 107)**Table 3.** Quantitative angiographic analysis (n = 107)

Wymiar referencyjny naczynia [mm]	3,1 ± 0,36
Stopień zwężenia średnicy światła naczynia	77,2 ± 10,42%
Minimalna średnica światła naczynia [mm]	0,70 ± 0,40
Długość zwężenia [mm]	15,89 ± 8,23
Długość stentu [mm]	19,17 ± 6,15
Średnica stentu [mm]	3,06 ± 0,16
Zwężenie rezydualne	3,14 ± 0,32%

łankiem Q czy konieczność pilnej rewaskularyzacji leczonego naczynia. U 3 pacjentów wystąpił bezobjawowy, istotny wzrost stężenia CK-MB (3-krotnie przekraczający normę) i u nich rozpoznano zawał serca bez załamka Q (2,8%). U 2 innych chorych wykonano kontrolną koronarografię w trakcie hospitalizacji z powodu spoczynkowych bólów zamostkowych, jednak w żadnym przypadku nie stwierdzono istotnej redukcji światła w leczonym naczyniu bądź zwolnionego przepływu kontrastu. Po 30 dniach nie zaobserwowano żadnych dodatkowych istotnych powikłań w badanej grupie. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono zakrzepicy w stencie.

### Obserwacja odległa

Wyniki udało się skompletować w przypadku 100 pacjentów, średni czas obserwacji wyniósł 11,8 miesiąca. W tym okresie żaden chory nie zmarł. U 3 pacjentów wystąpił zawał serca z załamkiem Q, u 2 spośród tych osób przyczyną była prawdopodobnie zakrzepica w stencie. Oba przypadki dotyczyły implantacji stentu Cypher™ w obrębie restenozy w stencie i są one na tyle ciekawe, że warto je dokładniej omówić. Przypadek pierwszy dotyczył pacjentki w wieku 51 lat, leczonej z powodu całkowitego zamknięcia bliższego odcinka tętnicy zstępującej przedniej w obrębie stentu 3,5/18 mm, implantowanego 4 miesiące wcześniej. Po skutecznej rekanalizacji naczynia w to samo miejsce implantowano stent Cypher™ 3,5/23 mm (stent w stent). W kontrolnej koronarografii wykonanej po 6 miesiącach w miejscu implantacji stwierdzono szerokie i drożne naczynie bez zaznaczonej proliferacji neointymy. Dwa miesiące później u chorej wystąpił zawał serca ściany przedniej, a w kontrolnej angiografii zaobserwowano całkowicie niedrożne naczynie w miejscu implantowanego stentu. U pacjentki powtórnie przeprowadzono angioplastykę balo-

nową. Drugi przypadek dotyczył mężczyzny w wieku 56 lat, u którego stent Cypher™ 3,0/18 implantowano także z powodu rozlanej restenozy w stencie w tętnicy zstępującej przedniej (zwężenie subtotalne ok. 90%). Do zawału serca ściany przedniej doszło po 18 miesiącach (!) w trakcie pobytu w Alpach. Chorego leczono fibrynolitycznie, a w koronarografii, którą wykonano kilka dni później w Grenoble, wykazano całkowicie drożną tętnicę (skuteczna fibrynoliza), bez cech proliferacji komórkowej w obrębie stentu. Trzeba zaznaczyć, że w tym przypadku nie można mieć całkowitej pewności, że naczynie zamknęło się z powodu zakrzepicy wywołanej obecnością stentu.

Zdecydowana większość, bo 70 leczonych pacjentów, po roku znajdowało się w 0 lub 1 klasie choroby wieńcowej według CCS, 26 — w klasie 2, a tylko 4 — w klasie 3. Ponadto 7 osób hospitalizowano z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej (dławica niestabilna). U 71 chorych wykonano kontrolną koronarografię po średnim czasie 8,4 miesiąca. Wskazaniem do badania było wystąpienie dolegliwości dławicowych i/lub dodatni wynik próby wysiłkowej. U tych pacjentów, którym wszczepiono stent do pnia lewej tętnicy wieńcowej, angiografię wykonywano rutynowo. U 16 chorych badanie przeprowadzono przy okazji planowej angioplastyki innego naczynia. W żadnym przypadku nie stwierdzono restenozy w obrębie samego stentu. U 1 chorego zanotowano ogniskową restenozę w bliższym segmencie przylegającym do stentu w prawej tętnicy wieńcowej. Zmianę tę skutecznie leczono za pomocą angioplastyki balonowej. Dwóch pacjentów poddano rewaskularyzacji chirurgicznej. W obu przypadkach przyczyną operacji była progresja zmian miażdżycowych w innych naczyniach oraz zaznaczona proliferacja neointymy w obrębie stentu (bez spełnienia kryteriów restenozy). Zatem konieczność powtórnej rewaskularyzacji tego samego naczynia w badanej populacji wyniosła 4%. Wyniki obserwacji odległej przedstawiono w tabeli 4.

### Dyskusja

Jak wyjaśniono, implantowane przez autorów stenty powlekanie rapamycyną zastosowano u pacjentów, w przypadku których uznano, że ryzyko restenozy jest większe niż przeciętnie. Czynniki ryzyka jej wystąpienia są obecnie dobrze znane. Do czynników zależnych od chorego, oprócz predyspozycji genetycznej, należą: obecność zaawansowanych, rozsianych zmian miażdżycowych, współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek, zabieg z powodu ostrego zespołu wieńcowego [8]. Ważną

**Tabela 4.** Wyniki obserwacji odległej (n = 100)**Table 4.** Long-term results (n = 100)

Zgon	0
Zawał serca z załamkiem Q	3
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	7
Klasa 0 lub 1 według CCS	70
Klasa 2 według CCS	26
Klasa 3 według CCS	4
Ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia	4
Ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia lub wystąpienie zawału serca z powodu zamknięcia leczonego naczynia	5

rolę odgrywa morfologia i lokalizacja zmiany. Zwężenia na długim odcinku, złożone (typ B2 i C), z dużą masą blaszki (w tym całkowita niedrożność), szczególnie w tętnicy zstępującej przedniej, ale także w małych naczyniach, są często miejscem restenozy po implantacji stentu [8, 9]. Na częstość restenozy wpływają również czynniki związane z techniką zabiegu, takie jak: rodzaj i rozmiar stentu, jego odpowiednie rozprężenie, a także sposób optymalizacji zabiegu. [10, 11]. W niniejszej populacji znalazło się zatem wielu chorych na cukrzycę oraz osób z chorobą wielonaczyniową, po wcześniejszej rewaskularyzacji. Większość zabiegów dotyczyła złożonych zmian (typ B2 i C) w tętnicy zstępującej przedniej. Mimo że obecność zwężenia w małym naczyniu (średnica < 2,75 mm) jest uznanym czynnikiem ryzyka, nie stosowano tego kryterium u badanych pacjentów. Uznano bowiem, że przy ograniczonym dostępie do tak drogich stentów należy je implantować tylko w naczynia o istotnym znaczeniu klinicznym. Dlatego też wymiar referencyjny poszerzanych tętnic jest tu większy niż w większości innych badań. Mogło to mieć oczywiście wpływ na tak niski odsetek restenozy w leczonej grupie. Roczna obserwacja pacjentów potwierdziła doskonale wyniki odległe stosowania SES. W okresie okołozabiegowym oraz w pierwszym miesiącu po zabiegu nie wystąpiły żadne poważne powikłania, takie jak zgon, zawał serca z załamkiem Q czy konieczność ponownej rewaskularyzacji. Po roku tylko 4 ze 107 pacjentów przeżyło ponowną rewaskularyzację. Wśród 71 przeprowadzonych koronarografii kontrolnych restenozę w segmencie stwierdzono tylko w jednym przypadku (1,4%). Wyniki te są zgodne z rezultatami innych badań klinicznych. W badaniu RAVEL losowo wybrano 238 pacjentów do implantacji SES lub BMS. Restenoza w grupie, w której

zastosowano stenty uwalniające leki, wyniosła 0%, a w rocznej obserwacji nie stwierdzono żadnego przypadku zakrzepicy w stencie, mimo że tienopirydyny stosowano tylko przez 2 miesiące po zabiegu [7]. Badani chorzy należeli jednak do grupy niskiego ryzyka, a poszerzane zmiany były krótkie (średnia długość 9,6 mm). Już w następnym, większym badaniu amerykańskim SIRIUS, do którego włączono ponad 1100 pacjentów z dłuższymi i bardziej złożonymi zwężeniami, wykazano, że restenoza i zakrzepica nie omija także stentów uwalniających rapamycynę (tienopirydyny stosowano przez 3 miesiące). Po 9 miesiącach angiograficzna restenoza w aktywnym stencie wyniosła 3,2%, a w segmencie 8,9%. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 0,4% pacjentów, a konieczność powtórnej rewaskularyzacji leczonej zmiany wyniosła 4,1%. Niemniej jednak badanie to wykazało olbrzymią przewagę stentów uwalniających leki, bowiem w grupie kontrolnej restenozę w leczonym segmencie stwierdzono aż w 36% przypadków, a rewaskularyzację trzeba było powtórzyć u 16,6% chorych [12]. W holenderskim rejestrze RESEARCH oceniono kolejnych 508 pacjentów leczonych za pomocą implantacji pojedynczych lub mnogich stentów SES. W porównaniu z historyczną grupą kontrolną (zaledwie sprzed 6 miesięcy) leczoną stentami stalowymi u pacjentów z grupy SES częściej występowały: choroba wielonaczyniowa, zwężenia złożone typu C, zwężenia na bifurkacjach naczyń. Również użyto u nich więcej stentów, które były dłuższe i w mniejszych rozmiarach. Mimo to po roku tylko 5% osób wymagało kolejnej rewaskularyzacji leczonego naczynia, a zakrzepica w stencie wystąpiła jedynie u 0,4% pacjentów [13]. Jednym z wciąż niejasnych problemów jest występowanie późnej (> 1 miesiąca) zakrzepicy w stencie. Zagadnienie to nagłośniono w mediach już kilka miesięcy po rozpoczęciu masowego stosowania stentów Cypher™ w Stanach Zjednoczonych [14]. Całe zamieszanie wynikało raczej ze zbyt dużych oczekiwań lub wręcz wiary w „cudowne” właściwości nowej generacji stentów. Chorzy włączeni do badań randomizowanych należeli, jak zawsze, do grupy niskiego bądź co najwyżej umiarkowanego ryzyka. Na co dzień zaczęto natomiast stosować stenty u pacjentów o ryzyku znacznie większym, z bardzo długimi, złożonymi zwężeniami, także w małych naczyniach. Ponadto duża liczba, jeśli nie większość, dotyczyła zmian w ogóle niewystępujących w badaniach randomizowanych, takich jak przewlekła niedrożność, restenoza w stencie, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, zmiany na bifurkacjach naczyń czy wreszcie zabieg w ostrej fazie zawału serca. Dziś wiadomo już, że w takiej gru-

pie „trudnych” pacjentów, stanowiących do niedawna populację typowo „kardiochirurgiczną”, częstość występowania niekorzystnych następstw zabiegów implantacji stentów powlekanych rapamycyną jest większa niż początkowo sądzono. Tym też należy tłumaczyć obecność aż dwóch późnych zakrzepic w stentach u pacjentów badanych przez autorów niniejszej pracy. Co interesujące, obie wystąpiły po implantacji SES w istniejącej już restenozie w stencie. Chorych z tego typu zmianami nie włączano do badań randomizowanych. W prezentowanej na 53. Kongresie ACC przez Colombo i wsp. [15] grupie 921 „trudnych” pacjentów leczonych za pomocą implantacji SES (łącznie liczba implantowanych stentów — 1953) zakrzepica w stencie w obserwacji 9-miesięcznej wystąpiła u 1,1% chorych, a ponownej rewaskularyzacji wymagało ok. 10% zwężeń. Najgorsze wyniki terapii za pomocą stentów uwalniających leki uzyskuje się w zwężeniach dotyczących bifurkacji. Mimo nowych technik umożliwiających dokładne pokrycie naczyń głównego i obocznicy (tzw. *crush technique*) nadal po implantacji dwóch stentów częstość restenozy (dla obu na-

czyń łącznie) i zakrzepicy w stencie może przekraczać odpowiednio 20% i 3% [15]. Wydaje się zatem, że w przypadku takich trudnych, złożonych zwężeń (bardzo długie zmiany wymagające implantacji mnogich stentów, przewlekła niedrożność naczyń, zwężenia na bifurkacjach, restenozy w stentach) istnieje konieczność przedłużonego stosowania tienopirydyn, prawdopodobnie ponad 6 miesięcy.

## Wnioski

1. Implantacja stentów uwalniających rapamycynę jest bezpiecznym i bardzo skutecznym sposobem leczenia zwężeń w naczyniach wieńcowych u chorych ze zwiększonym ryzykiem restenozy. W okresie 12 miesięcy po zabiegu tylko u nielicznych pacjentów konieczna była powtórna rewaskularyzacja.
2. U osób, którym implantowano stenty pokrywane rapamycyną z powodu restenozy w stencie, należy się liczyć z możliwością wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie i trzeba przedłużyć czas stosowania tienopirydyn.

## Streszczenie

**Wstęp:** *Występowanie restenozy w stencie po zabiegach angioplastyki wieńcowej stanowi nadal istotny problem kardiologii interwencyjnej. Wprowadzone niedawno stenty wydzielające leki antyproliferacyjne budzą nadzieję na szybkie uporanie się z tym problemem. Celem pracy jest ocena wczesnych i odległych wyników implantacji stentów wydzielających rapamycynę u chorych ze zwiększonym ryzykiem restenozy.*

**Materiał i metody:** *Stenty Cypher™ firmy Cordis (Johnson & Johnson) implantowano 107 pacjentom ze stabilną lub niestabilną dławicą, po wcześniejszym, kilkudniowym przygotowaniu tienopirydynami. Oceniano wyniki bezpośrednie zabiegu oraz przeprowadzono obserwację kliniczną pacjentów po 30 dniach, a także po minimum 9 miesiącach. U 71 osób wykonano kontrolną koronarografię.*

**Wyniki:** *W pierwszych 30 dniach jedynym powikłaniem było wystąpienie zawału serca bez załamka Q (bezobjawowy wzrost stężenia enzymów 3-krotnie przewyższający normę) w okresie okołozabiegowym u 3 pacjentów. W obserwacji odległej nie stwierdzono zgonów, u 3 chorych wystąpił zawał serca z załamkiem Q, u 2 z nich prawdopodobnie na skutek późnej zakrzepicy w stencie. Czterech pacjentów wymagało ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia. Spośród 71 chorych, u których wykonano kontrolną koronarografię, nie zaobserwowano restenozy w stencie, a w jednym przypadku stwierdzono restenozę w leczonym segmencie.*

**Wnioski:** *Implantacja stentów wydzielających rapamycynę jest bezpiecznym i bardzo skutecznym sposobem leczenia zwężeń naczyń wieńcowych u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia restenozy. (Folia Cardiol. 2004; 11: 505–511)*

**angioplastyka wieńcowa, stenty uwalniające leki, restenoza**

## **Piśmiennictwo**

1. Betriu A., Masotti M., Serra A. i wsp. Randomized Comparison of Coronary Stent Implantation and Balloon Angioplasty in the Treatment of De Novo Coronary Artery Lesions (START). A Four-Year Follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1498–506.
2. Serruys P., van Hout B., Bonnier H. i wsp. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673–681.
3. Hoffman R, Mintz G., Dussailant G. i wsp. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247–1254.
4. Serruys P., Unger F, Sousa J. i wsp. Randomized comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1117–1124.
5. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 965–970.
6. Sousa J., Costa M., Abizaid A. i wsp. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–2011.
7. Morice M., Serruys P., Sousa J. i wsp. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1773–1780.
8. Goldberg S., Loussarian A., De Gregorio J. i wsp. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1019–1025.
9. Park S., Lee C., Hong M., Kim J., Park S. Stent placement for ostial left anterior descending coronary artery stenosis: acute and long-term (2-year) results. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2000; 49: 267–271.
10. Kasaoka S, Tobis J., Akiyama T. i wsp. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1630–1635.
11. Jaegere P., Mudra H., Figulla H. i wsp. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1214–1223.
12. Moses J., Leon M., Popma J. i wsp. (for the SIRIUS Investigators). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1315–1323.
13. Lemos P., Serruys P., van Domburg R. i wsp. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “Real World”. The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 2004; 109: 190–195.
14. Petersen M. Warning on artery stent cites some cases of clots. *The New York Times*, Wednesday, July 9, 2003.
15. Colombo A., Moses J., Morice M. i wsp. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244–1249.