

Angioplastyka przewlekłego zamknięcia gałęzi międzykomorowej przedniej z użyciem stentu. Badanie porównawcze oceniające wpływ zastosowania abciximabu na wyniki wczesne i odległe

Mariusz Gąsior, Jacek Piegza, Bogusława Dzióbek, Jarosław Wasilewski, Andrzej Lekston, Tadeusz Zębik, Marek Gierlotka i Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Stenting in chronic total occlusion of left anterior descending artery. Randomised comparison of the impact of adjunctive abciximab therapy on immediate and long-term results

Background: *Despite stenting, recanalisation of chronic total occlusions (CTO) is connected with higher restenosis and reocclusion rates as compared to angioplasty of patent arteries. The aim of the study was to assess the early and late effect of abciximab therapy during recanalisation of CTO of left anterior descending artery (LAD).*

Material and methods: *Out of 55 patients with CTO of LAD in whom recanalisation procedure was attempted, in 41 patients (75%) the occlusion was crossed with a guidewire. They were randomised to abciximab group (21 patients) or control group, (20 patients). Abciximab (bolus + infusion) was started after successful guidewire placement. Two patients (one per group) were subsequently excluded because of not receiving a stent. Final study groups comprised 20 and 19 patients in the abciximab and control groups. Clinical and angiographic follow-up was performed at 9.8 ± 3.6 month in all patients.*

Results: *Baseline characteristics of the 2 groups were comparable. Early procedural success (stenosis < 50% and TIMI flow grade 3) was achieved in all patients. Restenosis (about 40%) and reocclusion (about 15%) rates were similar in both groups. Clinical outcome at follow-up was comparable in the groups: recurrent ischemia 30% vs. 32%, reinfarction 10% vs. 0%, death 0% vs. 0% in abciximab and control groups respectively ($p = NS$ for all). Significant improvement in left ventricular ejection fraction was noted in all the patients (before recanalisation $47.4 \pm 7.4\%$; at follow-up $51.0 \pm 9.2\%$; $p = 0.025$).*

Conclusions: *An abciximab therapy during recanalisation of CTO of left anterior descending artery does not affect the early and late clinical and angiographic outcomes. Recanalisation procedure results in the improvement of left ventricular ejection fraction. (Folia Cardiol. 2003; 10: 279–287)*

chronic total occlusion of coronary artery, stenting, abciximab

Adres do korespondencji: Dr med. Mariusz Gąsior
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śl.AM
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
Nadesłano: 4.02.2003 r.

Przyjęto do druku: 17.04.2003 r.

Wstęp

Skuteczność przezskórnego zabiegu interwencyjnego (PCI, *percutaneous coronary intervention*) u chorych z przewlekłym zamknięciem tętnicy wieńcowej jest mniejsza, a reokluzye i restenozy częstsze niż u chorych z zamknięciem subtotalnym. Wszczepienie stentów wieńcowych w przewlekle zamkniętą tętnicę wieńcową zwiększa odsetek udrożeń, redukuje częstość restenoz i reokluzyj w porównaniu z angioplastyką balonową [1–5]. Jednym z czynników ryzyka wystąpienia zawału serca, zgonu, konieczności ponownej rewaskularyzacji w obserwacji odległej przy udrażnianiu przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej jest lokalizacja zamknięcia w gałęzi międzykomórkowej przedniej (LAD, *left anterior descending*) [6]. Istotnym postępowaniem ograniczającym liczbę powikłań w trakcie PCI było wprowadzenie do leczenia dożylnych blokerów receptorów płytkowych GP IIb/IIIa. Badania randomizowane wykazały ich korzystny, bezpośredni i odległy wpływ u chorych poddawanych implantacji stentu [7–9]. Wspomaganie PCI inhibitorami GP IIb/IIIa zmniejszyło częstość zakrzepicy w stencie, wczesnych reokluzyj, a w jednym z badań — klinicznie jawnej restenozy [10]. Niewiele publikacji dotyczy zastosowania blokerów GP IIb/IIIa u chorych ze zmianami złożonymi (mocno uwapnionymi, restenotycznymi, położonymi ostialnie i na bifurkacji, a także w zdegenerowanych pomostach żylnych) [11, 12]. W badaniach randomizowanych nie oceniano jeszcze wpływu podania abciximabu podczas angioplastyki z implantacją stentu przewlekle zamkniętej LAD. W związku z tym autorzy niniejszej pracy postanowili zbadać korzyści z zastosowania abciximabu w trakcie stentowania przewlekle zamkniętej gałęzi międzykomórkowej przedniej, zakładając że zastosowanie abciximabu podczas PCI z użyciem stentu w przypadku zamknięcia LAD zmniejszy częstość restenoz i niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej i odległej (9-miesięcznej).

Materiał i metody

Badanie zaplanowano jako jednośrodkowe, prospektywne, randomizowane u kolejnych chorych spełniających określone kryteria.

Do kryteriów włączenia należały:

- zamknięcie LAD w odcinku początkowym lub środkowym z przepływem TIMI 0 lub 1;
- obecność stenokardii spoczynkowej lub wywołanej testami obciążeniowymi;
- potwierdzenie żywotności w zakresie LAD w teście dobutaminowym u chorych w klasie

II i III według Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCC, *Canadian Cardiovascular Society*);

- brak przeciwwskazań do stosowania abciximabu.
- Kryteriami wykluczenia z badania były:**
- czas zamknięcia krótszy niż 2 tygodnie i dłuższy niż 6 miesięcy;
 - przeciwwskazania do stosowania abciximabu;
 - przebyte zabiegi rewaskularyzacyjne;
 - brak przejścia przewodnikiem w trakcie PCI przez miejsce zamknięcia LAD;
 - nieobecność pośrednich cech żywotności w dorzeczu LAD.

Czas zamknięcia oceniano na podstawie ostatniego najsilniejszego bólu stenokardialnego lub udokumentowanego przebitego zawału serca ściany przedniej. Średnica naczynia i odejście gałęzi bocznej nie stanowiły kryteriów wyłączenia. Protokół badania zaakceptowała komisja etyczna. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Protokół badania i randomizacji

U wszystkich chorych w klasie CCS II i III, zakwalifikowanych do badania, potwierdzono żywotność mięśnia sercowego w zakresie unaczynienia LAD na podstawie wyniku testu dobutaminowego. Za wynik pozytywny uznano wzrost frakcji wyrzutowej co najmniej o 10% po stymulacji dobutaminą w dawce 5–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Przez minimum 48 godzin przed PCI chorzy otrzymywali doustnie 75–150 mg kwasu acetylosalicylowego i 500 mg tiklopidyny dziennie. Bezpośrednio przed PCI chorym podawano dożylnie bolus heparyny 75 $\text{jm.}/\text{kg}$. Rodzaj przewodników i balonów przy próbie udrożenia LAD zależał od decyzji osoby przeprowadzającej zabieg, jednak w protokole do zabiegów proponowano użycie przewodników twardych i balonów niskoprofilowych. Randomizacja do grupy stosującej abciximab lub do grupy kontrolnej następowała po przejściu przewodnikiem przez miejsce zamknięcia i potwierdzeniu jego prawidłowej lokalizacji. Chorzy włączeni do grupy przyjmującej abciximab otrzymywali dożylnie bolus leku w dawce 0,25 mg/kg , a następnie wlew ciągły przez 12 godzin w dawce 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Po randomizacji u chorych wykonywano predylatację balonową, a następnie implantowano stenty. Rodzaj zastosowanego stentu zależał od decyzji osoby przeprowadzającej zabieg i dostępności w pracowni hemodynamiki. Zalecano ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS, *intra-vascular ultrasound*) w celu optymalizacji wyniku PCI oraz stosowanie wysokich ciśnień w trakcie rozprężania stentu. Koszulki naczyniowe usuwano po normalizacji czasu kaolinowo-kefalinowego, oko-

ło 6 godzin po zabiegu, w obydwu grupach. Badanie EKG wykonywano rutynowo bezpośrednio po zabiegu i po 24 godzinach. Kinazę kreatyninową (CK, *creatine kinase*) oznaczano wyjściowo oraz 6, 12 i 24 godziny po zabiegu. Podawanie tiklopidyny w dawce 500 mg/d. kontynuowano przez 6–8 tygodni po wypisaniu pacjentów ze szpitala.

Analiza angiograficzna

Przed randomizacją koronarografię wykonywano w czterech ortogonalnych projekcjach. Skosy dobierano w taki sposób, aby maksymalnie uwidocznić zmianę, uzyskując jak najmniejsze skrócenie, uwidocznić rozęście gałęzi bocznych oraz uzyskać jak najlepszą możliwość obliczeń. Angiogramy analizowano z wykorzystaniem systemu QCA Philips. Długość zamknięcia określano w przybliżeniu na podstawie danych uzyskanych z oceny krążenia obocznego. Wieńcowe krążenie oboczne oceniano według skali zaproponowanej przez Rentropa i Cohena (od 0 do 3) [13]. Przed zabiegiem średnicę naczynia obliczano proksymalnie do miejsca zamknięcia. Po zabiegu i w kontrolnej angiografii minimalną średnicę naczynia (MLD, *minimal luminal diameter*) i średnicę referencyjną (RD, *reference diameter*) określano automatycznie w stosunku do segmentu proksymalnego i dystalnego od zmiany. W przypadku reokluzji MLD przyjmowano jako 0 mm, a średnica odcinka położonego proksymalnie do miejsca zamknięcia była średnicą referencyjną. Procent zwężenia (DS, *diameter stenosis*) obliczano według wzoru:

$$1 - \text{MLD/RD} \times 100\%$$

Angiograficznie za istotną restenozę uważano zwężenie w kontrolnej koronarografii $> 50\%$ (BS). Późną utratę światła obliczano na podstawie różnicy w MLD po zabiegu i w kontrolnej angiografii. Za niewymierną uznawano wartość referencyjną w przypadku ostialnego zamknięcia gałęzi międzykomorowej przedniej.

Obserwacja odległa

Po opuszczeniu szpitala wszystkich pacjentów poddano stałej obserwacji, a po 9 miesiącach hospitalizowano w celu wykonania kontrolnej angiografii. Stopień zaawansowania dławicy piersiowej oceniano według klasyfikacji CCS. U pacjentów z koniecznością ponownej rewaskularyzacji (TVR, *target vessel revascularization*) w trakcie 9-miesięcznej obserwacji oceniano klasę CCS oraz angiogram podczas tego zdarzenia.

Ostateczne kryteria oceny

Wśród angiograficznych kryteriów oceny wyróżniono:

- kryterium podstawowe — częstość ponownego nawrotu istotnego zwężenia (BS);
- kryteria dodatkowe — częstość reokluzji, późna utrata światła, zmiany w MLD i DS.

Do klinicznych kryteriów oceny należały:

- kryterium podstawowe — konieczność ponownej rewaskularyzacji LAD, wystąpienie zawału serca lub zgonu sercowego oraz obu zdarzeń łącznie;
- kryteria dodatkowe — stopień nasilenia dławicy według CCS, ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (EF, *ejection fraction*) w obserwacji odległej.

Analiza statystyczna

Parametry ciągłe o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe. Istotność różnic pomiędzy średnimi dla parametrów ciągłych o rozkładzie normalnym oceniono za pomocą testu *t*-Studenta. Parametry jakościowe porównywano, stosując test χ^2 (w przypadku liczebności oczekiwanych < 5 stosowano poprawkę Yatesa). Za poziom istotności statystycznej przyjęto 0,05 (dwustronne). Obliczenia i analizy statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica PL wersja 5.0 (StatSoft Inc.).

Wyniki

Od października 1998 do maja 2000 roku zakwalifikowano do zabiegu udrożnienia 55 chorych, do badania włączono 41 (75%) osób spełniających wcześniej przedstawione kryteria. Przed randomizacją wykluczono 14 osób (25%) z powodu braku przejścia przewodnikiem przez miejsce zamknięcia. Włączonych 41 chorych zakwalifikowano losowo do dwóch grup (21 w grupie leczonej abciximabem i 20 w grupie kontrolnej). Dwóch chorych (po jednym w każdej grupie) wykluczono po randomizacji, ponieważ nie udało się implantować stentu po predylatacji balonowej. Końcowej analizie poddano 20 chorych z grupy leczonej abciximabem i 19 z grupy kontrolnej, u których implantowano stenty wieńcowe. Podstawową charakterystykę kliniczną i wyjściową angiograficzną przed PCI przedstawiono w tabelach 1 i 2. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku, płci, przebytego zawału serca, szacowanego czasu zamknięcia tętnicy, częstości nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Również wyjściowe wartości EF nie różniły się między grupami i wynosiły: $49,1 \pm 6,3\%$ w grupie

Tabela 1. Wyjściowe parametry kliniczne**Table 1.** Baseline clinical characteristics

	Grupa leczona abciximabem (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 19)	p
Wiek [lata]	53,8 ± 7,8	55,0 ± 12,2	0,73
Płeć męska	16 (80%)	17 (89%)	0,66
Przebyty zawał	15 (75%)	13 (68%)	0,65
Cukrzyca	2 (10%)	1 (5%)	1,0
Nadciśnienie tętnicze	8 (40%)	6 (32%)	0,89
Hipercholesterolemia	19 (95%)	17 (89%)	0,96
Palenie tytoniu	12 (60%)	11 (58%)	0,89
Klasa CCS II lub III	18 (90%)	15 (79%)	0,41
Klasa CCS IV	2 (10%)	4 (21%)	0,41
Szacowany czas zamknięcia ≤ 3 miesiące	13 (65%)	14 (74%)	0,81
Szacowany czas zamknięcia 3–6 miesięcy	7 (35%)	5 (26%)	0,81
Fracja wyrzutowa lewej komory	49,1% ± 6,3%	45,2% ± 8,2%	0,17

Klasa CCS — stopień zaawansowania dławicy piersiowej wg klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*)

Tabela 2. Wyjściowe parametry angiograficzne**Table 2.** Baseline angiographic data

	Grupa leczona abciximabem (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 19)	p
Liczba zwężonych tętnic:			
jedna	15 (75%)	15 (79%)	0,93
dwie	5 (25%)	4 (21%)	0,93
trzy	0	0	
Długość zamknięcia [mm]	13,1 ± 5,8	10,6 ± 3,4	0,13
Miejsce zamknięcia:			
proksymalna LAD	11 (55%)	8 (42%)	0,42
medialna LAD	9 (45%)	11 (58%)	0,42
Rodzaj zamknięcia:			
całkowite (przepływ TIMI 0)	9 (45%)	8 (42%)	0,86
czynnościowe (przepływ TIMI 1)	11 (55%)	11 (58%)	0,86
Krążenie oboczne (stopnie 0, 1)	1 (5%)	2 (11%)	0,94
Krążenie oboczne (stopnie 2, 3)	19 (95%)	17 (89%)	0,94

LAD (*left anterior descending*) — gałąź międzykomorowa przednia

leczonej abciximabem oraz $45,2 \pm 8,2\%$ w grupie kontrolnej. Wyjściowa charakterystyka angiograficzna była podobna w obydwu grupach.

Przebieg wewnątrzszpitalny

Wyniki leczenia przedstawiano w tabelach 3 i 4. Bezpośrednio po zabiegu PCI minimalna średnica naczyń w obydwu grupach była podobna: $2,18 \pm 0,46$ mm (grupa leczona abciximabem) i $2,10 \pm 0,45$ mm (grupa kontrolna). Średnice referencyjne po zabiegu nie różniły się od siebie i wynosiły odpowiednio $2,89 \pm 0,55$ mm i $2,76 \pm 0,55$ mm. Po-

równywalny był również procent zwężenia: 25% w grupie leczonej abciximabem i 24% w grupie kontrolnej. Pojedynczy stent implantowano u 15 chorych w grupie stosującej abciximab i u 18 w grupie kontrolnej. Dodatkowej implantacji drugiego stentu wymagało 5 (25%) pacjentów leczonych abciximabem i 1 (5%) z grupy kontrolnej. Różnica ta nie była znamienna. W okresie wewnątrzszpitalnym nie obserwowano ostrej i podostrej zakrzepicy w stenocie. U 27 chorych w trakcie PCI użyto IVUS w celu optymalizacji rozprężenia stentu, w grupie stosującej abciximab u 17 (85%) i u 10 osób (52%) w gru-

Tabela 3. Parametry angiograficzne (zabieg udrożnienia i obserwacja odległa)**Table 3.** Procedural and follow-up angiographic data

	Grupa leczona abciximabem (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 19)	p
Wyjściowo			
Średnica referencyjna [mm]	2,6 ± 0,55	2,77 ± 0,66	0,44
Bezpośrednio po zabiegu			
Średnica referencyjna [mm]	2,89 ± 0,50	2,7 ± 0,55	0,44
Minimalne światło naczynia [mm]	2,18 ± 0,46	2,10 ± 0,45	0,60
Procent zwężenia światła	25% ± 0,9%	24% ± 0,9%	0,71
Rodzaj stentu:			
Nir	7	8	
Crossflex	4	3	
Crown	4	4	
Multilink	3	2	
Bard	4	2	
inny	3	1	
Konieczność doszczepienia stentu	5 (25%)	1 (5%)	0,21
Obserwacja odległa			
Średnica referencyjna [mm]	2,84 ± 0,34	2,62 ± 0,36	0,08
Minimalne światło naczynia [mm]	1,27 ± 0,71	1,26 ± 0,78	0,97
Procent zwężenia światła	55% ± 24%	52% ± 27%	0,72
Utrata światła [mm]	0,91 ± 0,87	0,84 ± 0,83	0,81
Restenoza ≤ 50%	40%	37%	0,84
Reokluzja	15%	16%	0,71

Tabela 4. Przebieg wewnątrzszpitalny**Table 4.** In-hospital outcome

	Grupa leczona abciximabem (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 19)	p
Konieczność ponownego PCI	0	0	–
CABG	0	0	–
Zawał z załamkiem Q	0	0	–
Zawał bez załamka Q	1 (5%)	1 (5,3%)	0,49
Zgon	0	0	–
Duże powikłania krwotoczne	0	0	–
Małe powikłania krwotoczne	1 (5%)	0	0,98

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłonny zabieg interwencyjny; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

pie kontrolnej. U 3 pacjentów w obu grupach wykonano również PCI innej tętnicy z powodu istotnych zwężeń. U żadnego chorego podczas obserwacji wewnątrzszpitalnej nie wystąpiły zgon czy zawał serca z załamkiem Q oraz nie było potrzeby wykonywania ponownej rewaskularyzacji. Zawał serca bez załamka Q stwierdzono u 1 chorego w grupie leczonej abciximabem i u 1 pacjenta w grupie kontrolnej. Nie obserwowano istotnych powikłań krwo-

tocznych w obu grupach. U 1 chorego zanotowano przejściowe krwawienie z dziąseł, które ustąpiło samoistnie.

Obserwacja odległa

Dane dotyczące wyników odległych uzyskano u wszystkich chorych poddanych randomizacji i implantacji stentu. Średni okres obserwacji klinicznej i angiograficznej wyniósł $9,8 \pm 3,6$ miesięcy.

Tabela 5. Kliniczna obserwacja odległa**Table 5.** Clinical follow-up

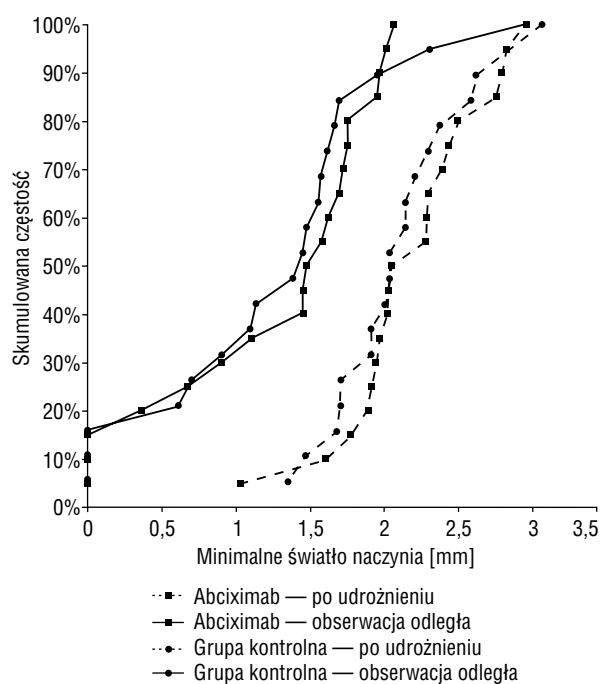
	Grupa leczona abciximabem (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 19)	p
Klasa I lub II wg CCS	17 (85%)	18 (95%)	0,64
Klasa III lub IV wg CCS	3 (15%)	1 (5%)	0,64
Zgon	0	0	–
Zawał z załamkiem Q	2 (10%)	0	0,49
Ponowna rewaskularyzacja	1 (5%)	0	0,98
Złożone kryteria oceny (zgon, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja)	2 (10%)	0	0,49

Klasa CCS — stopień zaawansowania dławicy piersiowej wg klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*)

Wyniki obserwacji klinicznej przedstawiono w tabeli 5. Nie zanotowano ani jednego przypadku zgonu. U 2 pacjentów z grupy leczonej abciximabem doszło do zawału serca ściany przedniej, odpowiednio w 3 i 6 miesiącu obserwacji. Jednego z chorych leczono za pomocą angioplastyki wieńcowej, a drugiego trombolizą. W grupie kontrolnej zawał serca nie wystąpił u żadnego z chorych. U 12 (60%) chorych leczonych abciximabem i u 13 (68%) osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono objawów dławicy. Wyniki oceny angiograficznej przedstawiono w tabeli 3 oraz na rycinie 1.

U wszystkich 39 chorych włączonych do ostatecznej analizy wykonano koronarografię. Przeprowadzając analizę porównawczą w zakresie średnicy referencyjnej, minimalnej średnicy naczyń i późnej utraty światła, nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami. Również częstość istotnych restenoz (40% vs. 37%) oraz reokluzji (15% vs. 16%) była podobna.

Wzrost EF był porównywalny w obu grupach (tab. 6). Natomiast w całej grupie stosującej abciximab stwierdzono istotny wzrost EF (przed zabiegiem $47,4 \pm 7,4\%$; w obserwacji odległej $51,0 \pm 9,2\%$; $p = 0,025$) i efekt ten nie zależał od zastosowania abciximabu.



Rycina 1. Wykres skumulowanej częstości minimalnego światła naczyń w badanych grupach po zabiegu udrożnienia oraz w obserwacji odległej

Figure 1. Cumulative frequency of post-procedural and follow-up minimal lumen diameter in the study groups

Tabela 6. Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory**Table 6.** Analysis of left ventricular ejection fraction

	Grupa leczona abciximabem	Grupa kontrolna	p
EF (wyjściowo)	$49,1\% \pm 6,3\%$	$45,2\% \pm 8,2\%$	0,17
EF (kontrola)	$52,6\% \pm 9,4\%$	$49,1\% \pm 9,2\%$	0,32

EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

Dyskusja

Odległe korzyści z udrażniania przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych są znane. Skuteczna rekanalizacja zamkniętej tętnicy poprawia kurczliwość regionalną i globalną lewej komory oraz zapobiega niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego [18–20]. Chorzy po udrożnieniu tętnicy wieńcowej w obserwacji odległej rzadziej wymagają zabiegów chirurgicznej rewaskularyzacji, rzadziej występuje w tej grupie zgon z przyczyn sercowych w porównaniu z chorymi z zamkniętym naczyniem [21, 22].

Zastosowanie stentów wieńcowych w angioplastyce przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej istotnie zmniejszyło odsetek restenoz do 31–55% i reokluzji do 8–12%. Pomimo tego pozostaje on nadal wysoki [1–6]. Przeszkórna angioplastyka wieńcowa stwarza warunki sprzyjające aktywacji, adhezji i agregacji płytek, a w konsekwencji tworzeniu zakrzepu. W niestabilnej chorobie wieńcowej angioplastyka wspomagana stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa przynosi szczególne korzyści, zwłaszcza u chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem troponiny [14]. W badaniu EPISTENT wykazano zmniejszenie częstości występowania takich kryteriów oceny, jak zawał, zgon, ponowna rewaskularyzacja u chorych poddawanych angioplastyce z implantacją stentu [7, 10]. Przewagę abciximabu nad tirofibanem u chorych, u których wykonano planową implantację stentu udokumentowano w badaniu TARGET [15]. Pomimo dobrych efektów klinicznych w ocenie angiograficznej nie stwierdzono wpływu abciximabu na redukcję częstości restenoz po angioplastyce u osób z zawałem (badanie ISAR), a także w planowej implantacji stentu (badanie EASER) [16, 17].

Celem przedstawionego przez autorów prospektywnego, randomizowanego badania była ocena wpływu zastosowania abciximabu przy stentowaniu LAD zarówno na istotne zdarzenia kliniczne, jak i na wybrane parametry angiograficzne w obserwacji wczesnej i odległej. W dostępnej autorom literaturze nie znaleziono takiej analizy, szczególnie w wybranej grupie wysokiego ryzyka, jaką stanowią osoby z zamknięciem LAD. Pomimo względnie małej liczby chorych w obydwu grupach włączonych do badania dane demograficzne i angiograficzne nie różniły się. Średni wiek chorych, rozkład płci, przebyty zawał serca, przybliżony czas zamknięcia tętnicy, częstość towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i cukrzycy były porównywalne. Również porównywalne były parametry w największych badaniach oceniających efekt stentowania w zamkniętych tętnicach wieńcowych, np. TOSCA, SICCO i GISSOC [1–3]. Zamknięcie LAD w wymienionych

badaniach dotyczyło 38–54% chorych. Do niniejszego badania wybrano jednorodną grupę pacjentów z zamkniętą LAD. Uzyskana częstość otwarcia tętnicy wyniosła 75% i jest zbliżona do wyników innych badań. U chorych, u których nie udało się otworzyć tętnicy, nie obserwowano powikłań związanych z niepowodzeniem zabiegu. U wszystkich 39 chorych włączonych do analizy uzyskano przepływ TIMI 3. U żadnego pacjenta w okresie wewnątrzszpitalnym nie odnotowano zawału serca z wytworzeniem nowego załamka Q, nie było również potrzeby ponownej rewaskularyzacji. Nie zanotowano dużych powikłań krwotocznych, jedynie u 1 chorego z grupy leczonej abciximabem wystąpiło krwawienie dziąseł.

Średnica naczynia nie stanowiła przyczyny wykluczenia z badania; kwalifikowano również chorych ze średnicą poniżej 3 mm, co ma odzwierciedlenie w wynikach angiograficznych. Średnica referencyjna w obu grupach przy randomizacji, po zabiegu PCI, jak również minimalna średnica po zabiegu były mniejsze niż obserwowane w badaniach TOSCA, SICCO i GISSOC. Uzyskane przez autorów niniejszego badania w części przypadków różnice w angiograficznej obserwacji odległej mogą wynikać z metodyki badania: kwalifikacja chorych z tętnicami również o średnicy poniżej 3 mm, ograniczenie się jedynie do grupy chorych z zamkniętą LAD oraz dłuższy niż w innych badaniach czas obserwacji (ok. 9 miesięcy). Częstość istotnych restenoz w kontrolnej angiografii (40% w grupie leczonej abciximabem i 37% w grupie kontrolnej) była wyższa niż w grupach poddanych stentowaniu w badaniu GISSOC (32%) i SICCO (31,6%), ale niższa niż w badaniu TOSCA (55%). Również obserwowana przez autorów częstość reokluzji (15% i 14%) była nieznacznie wyższa w porównaniu z przedstawionymi badaniami (8–12%). Natomiast późna utrata światła naczynia była porównywalna z uzyskaną w innych badaniach.

W obserwacji odległej stopień nasilenia dławicy według klasyfikacji CCS był taki sam w obu badanych grupach. Odsetek chorych bez dławicy był mniejszy niż w innych badaniach. W łącznej analizie obu grup wykazano znamienne wzrost EF sprzed zabiegu z 47,4% do 51,0% w obserwacji odległej. W okresie obserwacji żaden włączony do badania chory nie zmarł. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w częstości wystąpienia zawału serca (10% w grupie leczonej abciximabem i 0% w grupie kontrolnej) i konieczności ponownych rewaskularyzacji (5% i 0%). Również w łącznej analizie niepożądanych zdarzeń sercowych nie potwierdzono różnic pomiędzy grupami.

Uzyskane wyniki zabiegów PCI u chorych z przewlekłym zamknięciem LAD nie wskazały na istotne różnice w obserwacji klinicznej i w zakresie analizowanych parametrów angiograficznych zarówno w obserwacji wewnątrzszpitalnej, jak i odległej. Kontrola angiograficzna po średnio 9 miesiącach potwierdziła taką samą częstość restenoz i podobny wskaźnik utraty światła w obu analizowanych grupach. Brak korzyści z zastosowania abciximabu w badaniach angiograficznych koreluje z obserwacją kliniczną. Badanie to nie wskazuje na korzyść z rutynowego zastosowania abciximabu u chorych z przewlekłym zamknięciem tętnicy wieńcowej. Obserwowany istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory w całej grupie potwierdza celowość rewaskularyzacji u chorych symptomatycznych z potwierdzoną żywotnością mięśnia sercowego.

Ograniczenia badania

Do potencjalnych ograniczeń przeprowadzonego badania należały:

- brak możliwości przeprowadzenia badania z zachowaniem zasad ślepej próby (metodą ślepej próby wykonywano ocenę angiograficzną);
- użycie różnych typów stentów (tylko takie były wówczas dostępne w pracowni, również różne rozmiary stentów implantowanych nie pozwoliły użyć tylko jednego typu).

Korzystną stroną badania jest fakt włączenia tylko chorych symptomatycznych z potwierdzonym niedokrwieniem i żywotnością w zakresie naczynia poddawanego rewaskularyzacji.

Wnioski

Zastosowanie abciximabu w trakcie zabiegu stentowania przewlekłego zamknięcia tętnicy przedniej zstępującej nie wpływa na wyniki bezpośrednie i odległe. Wykazano korzystny wpływ zabiegu na wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory w obserwacji odległej w całej grupie chorych.

Streszczenie

Abciximab w stentowaniu przewlekle zamkniętej LAD

Wstęp: *Pomimo zastosowania stentów zabiegi udrażniania przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych są nadal obarczone wyższym odsetkiem restenoz i reokluzji w porównaniu z angioplastyką drożnych tętnic. Celem badania była ocena bezpośrednich i odległych efektów zastosowania abciximabu podczas udrażniania przewlekle zamkniętej gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD).*

Materiał i metody: *Spośród 55 pacjentów z przewlekle zamkniętą LAD, u których podjęto próbę udrożnienia, u 41 (75%) udało się przeprowadzić prowadnik poza miejsce okluzji. Zostali oni losowo przydzieleni do grupy leczonej abciximabem (21 chorych) i grupy kontrolnej (20 osób). Abciximab (bolus + wlew iv.) podawano po umieszczeniu prowadnika w dystalnej części naczynia. Dwóch chorych (po 1 z obydwu grup) wykluczono z badania z powodu braku możliwości implantacji stentu. Końcowej analizie poddano 20 chorych z grupy leczonej abciximabem i 19 osób z grupy kontrolnej. Obserwację odległą (kliniczną i angiograficzną) przeprowadzono średnio po $9,8 \pm 3,6$ miesiąca u wszystkich badanych.*

Wyniki: *Wyjściowa charakterystyka grup była porównywalna. Końcowy przepływ TIMI 3 i zwężenie mniejsza niż 50% uzyskano u wszystkich chorych. Odsetki restenoz (ok. 40%) i reokluzji (ok. 15%) były podobne w obu grupach. Parametry kliniczne w obserwacji odległej były porównywalne w obu grupach: nawrót niedokrwienia — 30% vs. 32%, ponowny zawał — 10% vs. 0%, zgon — 0% vs. 0%, odpowiednio w grupach osób leczonych abciximabem i kontrolnej ($p = NS$). Stwierdzono istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory u wszystkich chorych (przed zabiegiem $47,4 \pm 7,4\%$; w obserwacji odległej $51,0 \pm 9,2\%$; $p = 0,025$).*

Wnioski: *Zastosowanie abciximabu w trakcie zabiegu stentowania przewlekłego zamknięcia LAD nie wpływa na wyniki bezpośrednie i odległe. Wykazano korzystny wpływ zabiegu na wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory w obserwacji odległej. (Folia Cardiol. 2003; 10: 279–287)*

przewlekle zamknięcie tętnicy wieńcowej, stentowanie, abciximab

Piśmiennictwo

1. Buller Ch.E., Dzavik V., Carere R.G. i wsp. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100: 236–242.
2. Sirnes P.A., Golf S., Myreng Y. i wsp. Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): A randomized controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1444–1451.
3. Rubartelli P., Niccoli L., Verna E. i wsp. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: Result from GISSOC trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 90–96.
4. Hoher M., Worle J., Grebe O.C. i wsp. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 722–729.
5. Lotan C., Rozenman Y., Hendler A. i wsp. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1960–1966.
6. Sirnes P.A., Golf S., Myreng Y. i wsp. Sustained benefit of stenting chronic occlusion: long-term clinical follow-up of the stenting in chronic occlusion (SICCO) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 305–310.
7. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87–92.
8. Topol E.J., Marc D.B., Lincoff A.M. i wsp. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354 (9195): 2019–2024.
9. Neumann F.J., Kastrati A., Schmitt C. i wsp. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (4): 915–921.
10. Topol E.J., Califf R.M., Weisman H.F. i wsp. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994; 343: 881–889.
11. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1994; 330: 956–961.
12. Cura F.A., Bhatt D.L., Lincoff A.M. i wsp. Pronounced benefit of coronary stenting and adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in complex atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 102 (1): 28–34.
13. Cohen M., Rentrop K.P. Limitation of myocardial ischaemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. A prospective study. *Circulation* 1974; 469: 1986–1992.
14. Heeschen Ch., Hamm Ch.W., Goldmann B. i wsp. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficiency of tirofiban. *Lancet* 1999; 354: 1757–1762.
15. Topol E.J., Moliterno D.J., Herrmann H.C. i wsp. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. TARGET Investigators. Do Tirofiban and Reo Pro Give Similar Efficacy Trial. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1888–1894.
16. Neumann F.J., Kastrati A., Schmitt C. i wsp. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with angiographic restenosis rate after the placement of coronary stent following acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 915–921.
17. The EASTER Investigators. Acute platelet inhibition with Abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER Study) *Circulation* 1999; 1000: 799–806.
18. Pizzetti G., Beloti G., Margonato A. i wsp. Coronary recanalization by elective angioplasty prevents ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 837–845.
19. Miketic S., Carlsson J., Tebbe U. i wsp. Improvement of global and regional left ventricular function by percutaneous transluminal coronary angioplasty after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 843–847.
20. Danchin N., Angioi M., Cador R. i wsp. Effect of late percutaneous angioplastic recanalization of total coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, ejection fraction and regional wall motion. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 729–735.
21. Ivanhoe R.J., Weintraub W.S., Douglas J.S. Jr. i wsp. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis and long-term clinical follow-up. *Circulation* 1992; 85: 106–115.
22. Suero J.A., Marso S.P., Jonem P.G. i wsp. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 409–414.