

KOSZYK II. PYTANIE 87

Restenoza po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej — przyczyny, rozpoznawanie, postępowanie

dr n. med. Arkadiusz Pietrasik, dr n. med. Adam Rdzaneł

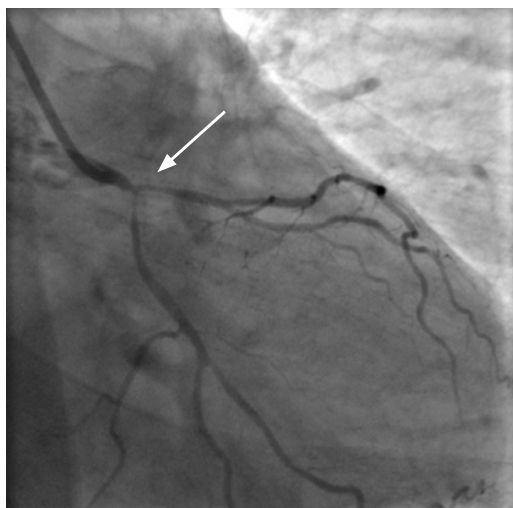
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 344–350

Definicja i przyczyny restenozy

Od czasu pierwszych doniesień na temat zastosowania przezskórnej interwencji wieńcowej **restenoza**, definiowana jako **nawrót zwężenia** w miejscu poddanym uprzednio angioplastyce, była jednym z głównych ograniczeń odległej skuteczności tej formy rewaskularyzacji [1]. Na podstawie danych z badań obserwacyjnych częstość występowania restenozy po zabiegach klasycznej angioplastyki balonowej (POBA, *plain old balloon angioplasty*) określano w przybliżeniu się na poziomie 30–60% (ryc. 1).

W patogenezie zjawiska restenozy po POBA można wyróżnić kilka mechanizmów. Pierwszym jest efekt tak zwanego elastycznego odbicia (*elastic recoil*), będący konsekwencją rozciągnięcia, a następnie biernego skrócenia włókien sprężystych warstwy



Rycina 1. Przykład restenozy (strzałka) w stentach implantowanych do lewej tętnicy wieńcowej (materiał z Pracowni Kardiologii Inwazyjnej I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

środkowej ściany naczynia [2, 3]. Kolejnym mechanizmem biorącym udział w procesie restenozy jest przebudowa ściany naczynia (*remodeling*), związana ze zwiększoną produkcją białek macierzy międzykomórkowej, mogąca przybierać formę zarówno remodelingu pozytywnego, jak i negatywnego [4]. Ponadto w odpowiedzi na uraz wywołany cewnikiem balonowym dochodzi do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, a tym samym aktywacji miejscowych procesów zapalnych prowadzących do powstania nowej tkanki (neointimy). Nadmierna, niekontrolowana proliferacja neointimy może powodować nawrót zwężenia oraz skutkować upośledzeniem przepływu przez tętnice wieńcowe.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej stentów wewnątrznaczyniowych przyczyniło się w dużym stopniu do poprawy zarówno bezpośrednich, jak i odległych wyników interwencyjnego leczenia choroby wieńcowej. Stenty, dzięki wyeliminowaniu zjawisk *elastic recoil* i negatywnego remodelingu naczynia, spowodowały zmniejszenie częstości występowania nawrotu zwężenia, co skutkowało redukcją liczby zabiegów ponownych rewaskularyzacji. Mimo to restenoza w stencie konwencjonalnym nadal pozostaje istotnym problemem klinicznym dotyczącym 20–30% pacjentów poddanych zabiegom angioplastyki wieńcowej, u których dochodzi do nadmiernej, nasilonej proliferacji neointimy w obrębie implantowanej uprzednio protezy wewnątrznaczyniowej. Proliferacja neointimy jest zazwyczaj procesem powolnym. Obserwacja ta stała się podstawą do opracowania stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne (DES, *drug eluting stent*), których specjalna konstrukcja umożliwia przedłużone, lokalne uwalnianie leków hamujących proces tworzenia neointimy. Za-

Tabela 1. Zestawienie czynników ryzyka restenozy w stencie konwencjonalnym oraz w stencie uwalniającym substancję antyproliferacyjną (zmodyfikowano na podstawie Lowe H.C. i wsp. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 183–193)

Zależne od pacjenta	Zależne od morfologii i lokalizacji zmiany	Związane z techniką zabiegu
W stencie konwencjonalnym (BMS)		
Cukrzyca	Zmiany o typie przewlekłej całkowitej okluzji	Konieczność stosowania kilku stentów
Przewlekła choroba nerek	Zmiana miażdżycowa typu C według klasyfikacji AHA	Pęknięcie przeseł stentu
Wysokie wartości CRP	Zmiana w obrębie bifurkacji	Brak pełnej apozycji i ekspansji stentu
Wysokie wartości IL-6	Ostialna lokalizacja zwężenia	MLD po zabiegu < 3 mm
Niskie wartości IL-10	Długość zmiany > 20 mm	
Wywiad przebytej restenozy	Średnica światła naczynia < 3 mm Zmiana zlokalizowana w gałęzi przedniej zstępującej Zmiana zlokalizowana w obrębie pomsztu żylnego	
W stencie uwalniającym substancję antyproliferacyjną (DES)		
Cukrzyca	Zmiany o typie przewlekłej całkowitej okluzji	Konieczność postdylatacji stentu o zbyt małym rozmiarze
Przewlekła choroba nerek leczona hemodializami	Zmiana miażdżycowa typu C według klasyfikacji AHA	Pęknięcie przeseł stentu
Płeć żeńska	Zmiana w obrębie bifurkacji	Brak pełnej apozycji i ekspansji stentu
Przebyty zawał serca	Ostialna lokalizacja zwężenia	Brak jednolitej ekspansji stentu
Przebyte zabiegi angioplastyki wieńcowej	Długość zmiany > 20 mm	Brak jednolitego uwalniania leku
Oporność na leki antyproliferacyjne	Średnica światła naczynia < 2,75 mm	Obecność odstępu między sąsiadującymi stentami
Nadwrażliwość na leki antyproliferacyjne	Obecność masywnych zwapnień Zmiana zlokalizowana w gałęzi przedniej zstępującej	Uraz ciśnieniowy przylegającego do stentu fragmentu naczynia

BMS — *bare-metal stent*; AHA (*American Heart Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne, IL-6 — interleukina 6; IL-10 — interleukina 10; DES — *drug-eluting stents*; MLD (*minimal lumen diameter*) — minimalny wymiar światła naczynia

stosowanie DES, skutkowało dalszym zmniejszeniem częstości zjawiska restenozy. Jak wynika z danych pochodzących z badań klinicznych, częstość występowania nawrotu zwężenia po implantacji DES wynosi 13–22% w zależności od rodzaju użytej platformy, stosowanej substancji antyproliferacyjnej, morfologii zmiany miażdżycowej, występowania chorób współistniejących, a także od techniki wykonywania zabiegu [5, 6] (*patrz także* tab. 1).

Rozpoznanie i klasyfikacja restenozy

Wystąpienie restenozy w stencie w większości przypadków powoduje nasilenie dolegliwości dławicowych, pogorszenie jakości życia oraz wpływa niekorzystnie na rokowanie odległe pacjentów. U co drugiego pacjenta z restenozą w stencie dochodzi do

wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, częstość występowania zawału serca wynosi zaś około 20%. Ponadto przeszło 50% chorych wymaga przeprowadzenia ponownych wysokospecjalistycznych procedur rewaskularyzacyjnych.

Podstawową metodą diagnostyczną umożliwiającą potwierdzenie rozpoznania restenozy w stencie pozostaje inwazyjna koronarografia. Na podstawie obrazu angiograficznego Mehran i wsp. [7] wyróżnili cztery typy restenozy:

- typ I ogniskowy (< 10 mm długości):
 - IA — w miejscu połączenia stentów lub w przerwie między stentami,
 - IB — brzeżny,
 - IC — ogniskowy w obrębie stentu,
 - ID — wieloogniskowy;

- typ II rozlany — ograniczony do stentu (> 10 mm długości);
- typ III proliferacyjny — obejmujący przyległe segmenty naczynia (> 10 mm długości);
- typ IV — całkowita okluzja naczynia w obrębie stentu.

Najczęściej występującym typem restenozy w stencie konwencjonalnym jest typ rozlany — występuje w około 50% przypadków. Typ ogniskowy obserwowano w 40% przypadków, typ proliferacyjny zaś — w około 10%. W przeciwieństwie do stentów konwencjonalnych restenozą w DES częściej ma charakter ogniskowy (63%).

Postępowanie

Wybór metody leczenia zależy od rodzaju stentu, typu restenozy i związanego z tym wyjściowego patomechanizmu powstania (tab. 2) [8].

Dostępne metody leczenia restenozy w stencie to:

- angioplastyka balonowa (POBA):
 - z użyciem balonów tnących,
 - z użyciem balonów modyfikujących (*scoring balloons*),
 - z następową terapią doustną postacią rapamycyny,
 - z użyciem cewników balonowych pokrytych substancją antyproliferacyjną (DEB, *drug-eluting balloons*);
- ablacja laserowa;
- rotablacja;

- aterektomia;
- brachyterapia wewnątrzwieńcowa;
- stenty uwalniające substancje antyproliferacyjne (DES);
- operacja pomostowania tętnic wieńcowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych metod leczenia restenozy w stencie nie przemawiają w sposób jednoznaczny za wyborem którejkolwiek z alternatywnych strategii terapeutycznych. Wysoka częstość ponownego nawrotu zwężenia jest podstawowym ograniczeniem leczenia restenozy w stencie za pomocą klasycznych cewników balonowych (39–69%). **Zastosowanie wewnątrznaczyniowych technik terapeutycznych**, takich jak implantacja kolejnego konwencjonalnego stentu metalowego, ablacja laserowa, rotablacja, aterektomia czy użycie balonów tnących, również były związane z dużą częstością ponownego nawrotu zwężenia, a tym samym nie przyniosły poprawy wyników leczenia. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dopuszczają jednak możliwość zastosowania balonu tnącego lub nacinającego w celu uniknięcia uszkodzenia przylegających do stentu fragmentów naczynia, spowodowanego przemieszczeniem się cewnika balonowego w trakcie inflacji (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C).

Brachyterapia wewnątrzwieńcowa zredukowała częstość nawrotu zwężenia do poziomu 16–23% [9]. Ograniczona dostępność oraz wyniki kolejnych ba-

Tabela 2. Potencjalne patomechanizmy restenozy oraz wybrane opcje terapeutyczne w zależności od typu restenozy (zmodyfikowano wg [8])

Typ restenozy	Potencjalny mechanizm	Opcje terapeutyczne
Ogniskowy w obrębie stentu (typy IC wg Mehran)	Brak pełnego rozprężenia	POBA
	Pęknięcie przęseł stentu	DES, POBA
	Reakcja ściany naczynia	DES, POBA
	Niejednolita dystrybucja leku	DES, POBA
Ogniskowy brzeżny i wielogniskowy (typy IA, IB, ID wg Mehran)	Brak całkowitego pokrycia zmiany poddawanej interwencji	DES
	Progresja blaszki miażdżycowej	DES
Rozlana w obrębie stentu (typ II wg Mehran)	Reakcja ściany naczynia/oporność leku	DES, operacja kardiochirurgiczna
Proliferacyjna (typ III wg Mehran)	Reakcja ściany naczynia/oporność leku	DES, operacja kardiochirurgiczna
Całkowita okluzja (typ IV wg Mehran)	Reakcja ściany naczynia/oporność leku	DES, operacja kardiochirurgiczna

POBA (*plain old balloon angioplasty*) — przezskórna angioplastyka balonowa; DES (*drug-eluting stents*) — stenty uwalniające substancje antyproliferacyjne

dań wskazujących na występowanie zjawiska brzożnej restenozy, późnej utraty światła naczynia, zakrzepicy w stencie, jak i zjawiska całkowitej niedrożności naczynia w obserwacji odległej, zdecydowały o zaprzestaniu stosowania brachyterapii w warunkach codziennej praktyki klinicznej [10, 11]. W badaniu SISR obejmującym populację chorych z restenozą w stencie metalowym potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo strategii polegającej na **wykonaniu angioplastyki z implantacją stentu uwalniającego sirolimus (SES, sirolimus-eluting stents)** w porównaniu ze standardową metodą leczenia z zastosowaniem wewnątrznaczyniowej brachyterapii. Pierwotny złożony punkt oceny końcowej obejmujący zgon, zawał serca i potrzebę wykonania ponownej rewaskularyzacji wystąpił w obserwacji 9-miesięcznej u 21,6% pacjentów poddanych brachyterapii i 12,4% chorych zrandomizowanych do grupy SES ($p = 0,04$). Ponadto w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem SES obserwowano trend w kierunku mniejszej częstości występowania ponownego nawrotu zwężenia definiowanego na podstawie kryteriów angiograficznych (29,5 v. 19,8%; $p = 0,07$) [12]. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia restenozy w stencie za pomocą angioplastyki z implantacją stentu uwalniającego paklitaksel (PES, *paclitaxel eluting stent*) lub sirolimus (SES) w porównaniu z klasyczną POBA było przedmiotem badania ISAR-DESIRE. Do badania włączono pacjentów z objawową, angiograficznie potwierdzoną restenozą w stencie implantowanym w natywnej tętnicy wieńcowej. W obserwacji 6–8-miesięcznej stwierdzono, że częstość ponownego nawrotu zwężenia była istotnie niższa w grupie pacjentów poddanych angioplastyce z implantacją DES w porównaniu z POBA, niezależnie od rodzaju implantowanego stentu. Ponadto obserwowano trend w kierunku zmniejszenia częstości nawrotu zwężenia w subpopulacji chorych, u których implantowano SES (14,3%). Ten sam parametr kształtował się na poziomie 21,7% w grupie chorych leczonych za pomocą PES i 44,6% w populacji zrandomizowanej do POBA. W obserwacji 12-miesięcznej odnotowano istotnie mniejszą częstość ponownych zabiegów angioplastyki w grupie pacjentów leczonych za pomocą DES, a w szczególności przy użyciu SES (8% SES v. 19% PES; $p = 0,02$) [13].

Niejednoznaczne wyniki licznych metaanaliz oceniających odległą skuteczność i bezpieczeństwo

zabiegów angioplastyki wieńcowej z implantacją stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne wskazują na potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu późnej i bardzo późnej (tj. > 12 miesięcy) zakrzepicy w tej grupie pacjentów. Do postulowanych patomechanizmów predysponujących do wystąpienia epizodu zakrzepicy w stencie, poza nieskutecznością stosowanej farmakoterapii, należą czynniki mechaniczne związane z brakiem optymalnego efektu zabiegu oraz stopień endotelizacji elementów konstrukcyjnych stentu w obserwacji odległej [14]. Alternatywną strategią leczenia nawrotu zwężenia w konwencjonalnym stencie stalowym jest wykonanie **angioplastyki z zastosowaniem cewników balonowych uwalniających paklitaksel**. W przeciwieństwie do DES, które zawierają małe, stopniowo uwalniane ilości leków antymitotycznych, zastosowanie przedłużonej, trwającej około 1 minuty inflacji cewnika balonowego pokrytego większą dawką leku pozwala na osiągnięcie odpowiedniego stężenia i równomiernej dystrybucji substancji antymitotycznej w ścianie naczynia. Dodatkową korzyścią związaną z użyciem DEB jest brak kolejnej warstwy elementów konstrukcyjnych stentu w świetle naczynia, a tym samym brak konieczności stosowania przewlekłej podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Do badania PACCOCATH ISR włączono 52 pacjentów z restenozą w stencie, których randomizowano do leczenia z zastosowaniem balonu pokrywanego paklitakselem w dawce 3 mg na mm² powierzchni balonu [15]. Grupę kontrolną stanowili pacjenci poddawani klasycznej angioplastyce balonowej. W kontrolnej koronarografii wykonanej po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono, że późna utrata światła w obrębie segmentu naczynia wynosiła $0,03 \pm 0,48$ mm w grupie pacjentów poddawanych angioplastyce z zastosowaniem cewnika pokrytego paklitakselem w porównaniu z $0,74 \pm 0,86$ mm w grupie kontrolnej ($p < 0,002$). Częstość występowania restenozy wyniosła odpowiednio 5% v. 43% ($p < 0,002$). Ponadto w obserwacji 12-miesięcznej w grupie badanej stwierdzono istotną redukcję częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych definiowanych jako: ponowna rewaskularyzacja zmiany poddawanej interwencji, zawał serca, niedrożność naczynia, udar mózgu i zgon (4% v. 31%; $p < 0,01$). Zaobserwowana różnica wynikała przede wszystkim z istotnej redukcji częstości wykonywania ponownych zabiegów angioplastyki.

W odległej, pięcioletniej obserwacji pacjentów włączonych do badania PACCOCATH ISR I i II częstość występowania dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych była istotnie mniejsza w grupie leczonej za pomocą DEB (59,3% *v.* 27,8%, $p = 0,009$) [16].

Zgodnie z wytycznymi ESC w leczeniu restenozy w stencie konwencjonalnym należy rozważyć stosowanie DEB (IIa B), przy czym powyższe zalecenie dotyczy tylko urządzeń o udowodnionym w badaniach klinicznych profilu skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do poszczególnych typów zmian.

Wczesna objawowa restenoza powinna być leczona **ponowną angioplastyką wieńcową**. W przypadkach gdy restenozy mają charakter nawrotny oraz gdy możliwości leczenia inwazyjnego nie są korzystne, należy wykonać **zabieg kardiochirurgicznej rewaskularyzacji (I C)**.

Oddzielną kwestią pozostaje zjawisko restenozy w stentach uwalniających substancje antyproliferacyjne. Patomechanizm restenozy w DES ma zazwyczaj charakter wieloczynnikowy, zależny od właściwości mechanicznych, biologicznych oraz od techniki wykonywanego zabiegu. Wybór metody leczenia restenozy w DES zależy od rodzaju stentu, typu restenozy i związanego z tym wyjściowego mechanizmu powstania. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wykazały istotne korzyści w leczeniu restenozy w tej subpopulacji pacjentów z użyciem DEB w porównaniu z POBA. W badaniu PEPCAD-DES zastosowanie DEB było związane z przeszło dwukrotną redukcją konieczności ponownej rewaskularyzacji (15,3% *v.* 36,8%; $p < 0,005$) [17].

Strategia leczenia restenozy w DES oparta na **implantacji kolejnego stentu DES** również była weryfikowana w randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu ISAR-DESIRE porównywano skuteczność zabiegów angioplastyki wieńcowej z użyciem PES lub SES w leczeniu restenozy w stencie uwalniającym sirolimus [18]. Częstość występowania potwierdzonej angiograficznie restenozy w obserwacji ośmiomiesięcznej wyniosła 19,0% *versus* 20,6%, odpowiednio w grupie SES i PES, przy czym różnica ta była nieistotna statystycznie ($p = 0,69$). Podobnie nie odnotowano różnic w zakresie częstości występowania złożonego punktu oceny końcowej uwzględniającego zgon, zawał serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji. Niestety, ze względu na złożony patomechanizm oraz dostępne liczne metody terapeutyczne kwestia

optymalnego postępowania z pacjentami z restenozą w DES nadal pozostaje nierozstrzygnięta i jest przedmiotem toczących się badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 61–68.
2. Somitsu Y., Ikari Y., Ui K. i wsp. Elastic recoil following percutaneous transluminal coronary angioplasty and Palmaz-Schatz stent implantation. *J. Invasive Cardiol.* 1995; 7: 165–172.
3. Nakatani M., Takeyama Y., Shibata M. i wsp. Mechanism of restenosis after coronary intervention. Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc. Pathol.* 2003; 12: 40–48.
4. Rajagopal V., Rockson S.G. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am. J. Med.* 2003; 115: 547–553.
5. Tanabe K., Serruys P.W., Grube E. i wsp. TAXUS III trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–564.
6. Iofina E., Haager P.K., Radke P.W. i wsp. Sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in comparison with balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 64: 28–34.
7. Mehran R., Dangas G., Abizaid A. i wsp. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
8. Costa M.A. Treatment of drug-eluting stent restenosis. *Am. Heart J.* 2007; 153: 447–449.
9. Waksman R., White R.L., Chan R.C. i wsp. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165–2171.
10. Holmes D., Teirstein P., Satler L. i wsp. 3-Year Follow-Up of the SISR (Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis). *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 1: 439–448.
11. Stone G., Ellis S., O'Shaughnessy C. i wsp. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1253–1263.
12. Holmes D., Teirstein P., Satler L. i wsp. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264–1273.
13. Kastrati A., Mehilli J., von Beckerath N. i wsp. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165–171.
14. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G. i wsp. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435–2441.
15. Scheller B., Hehrlein C., Bocksch W. i wsp. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2113–2124.
16. Scheller B., Clever Y.P., Kelsch B. i wsp. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012; 5: 323–330.
17. Rittger H., Brachmann J., Sinha A. i wsp. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1377–1382.
18. Mehilli J., Byrne R., Tiroch K. i wsp. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2710–2716.