

Kongres EuroPCR (*Paris Course on Revascularization*)
Paryż, 22–25 maja 2001 roku

Warsztaty paryskie — nowe miejsce, nowa formuła

Maciej Lesiak

W maju br. w Paryżu, po raz pierwszy w nowym milenium odbyły się warsztaty kardiologii interwencyjnej. Przeniesienie kursu do pałacu kongresowego dodało mu uroku i wyraźnie poprawiło warunki lokalowe. Impreza została przy tej okazji znacznie urozmaicona. Oprócz klasycznych wykładów (jak zwykle doskonałych) przeplatających pokazy interwencji wieńcowych i obwodowych „na żywo” (na trzech salach równolegle) zorganizowano dodatkowe sympozja tematyczne, forum techniczne, a także praktyczne sesje szkoleniowe dla pielęgniarek i techników. Bardzo dużym zainteresowaniem cieszyły się codzienne spotkania z Antonio Colombo, z cyklu *tips and tricks*. Te kameralne mityngi gromadziły tak wielu uczestników, że większości z nich nie udało się wejść na salę. To niestety minus dla organizatorów, którzy nie przewidzieli, że Antonio Colombo ma tak wielu fanów. Tematy tych spotkań,

zgodnie z nazwą dotyczyły bardzo praktycznych aspektów interwencji naczyniowych i pokazywały nie tylko wielkie sukcesy, ale także „wpadki” mistrza.

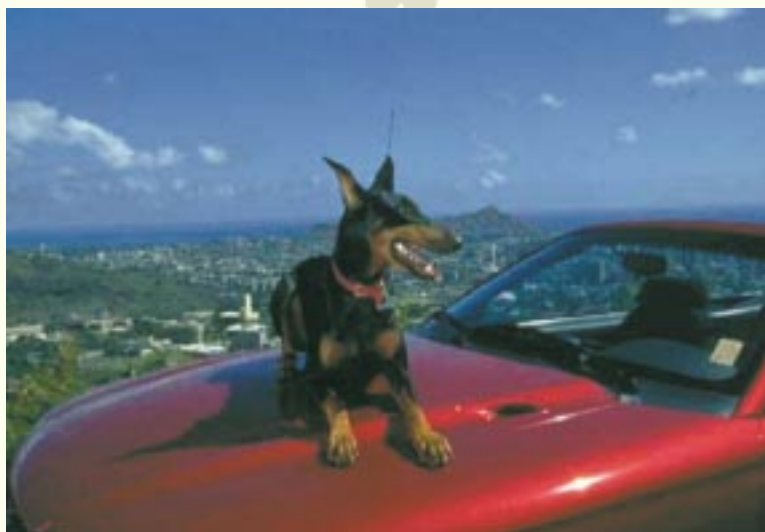
Obrady rozpoczęły dwa doskonałe wykłady inauguracyjne wygłoszone przez D. Holmesa oraz P. Serruysa. Pierwszy z nich dotyczył blokerów receptora GP IIb/IIIa i autor odniósł się nieco krytycznie do tej tak szeroko stosowanej grupy leków. To prawda, są one drogie, nie zawsze skuteczne (np. w zabiegach na graftach żylnych) i zwiększają ryzyko powikłań krwotocznych. Jednakże ich rola w leczeniu interwencyjnym ostrych zespołów wieńcowych, z zawałem serca na czele, a także korzyści dla chorych z cukrzycą są niezaprzeczalne. Na razie, oprócz badania TARGET, w którym abcyksymab okazał się nieco lepszy niż tirofiban, nie porównano bezpośrednio trzech dostępnych preparatów, zatem niewiele mamy

danych o tym, który z nich jest skuteczniejszy w określonej sytuacji klinicznej. P. Serruys próbował nas przekonać do brachyterapii. Jej rola w leczeniu restenozy w stencie jest niezaprzeczalna, zwłaszcza restenozy rozlanej, na długim odcinku, szczególnie u chorych na cukrzycę. Jednak mimo tej terapii i tak występuje ona dość często (od 17% w badaniu SCRIPS aż do 46% w long WRIST). Inne wskazania do brachyterapii wewnątrzwieńcowej są mniej oczywiste i wymagają dalszych ocen. Nadal brakuje badań bezpośrednio porównujących promieniowanie γ z β , więc trudno jednoznacznie stwierdzić, która metoda jest lepsza. Nie można oczywiście zapomnieć o niebezpieczeństwach brachyterapii, takich jak późna zakrzepica w stencie, restenoza brzeźna i opóźniona, a także o problemach logistycznych związanych z wdrożeniem tej dość trudnej i kosztownej metody.

Niezaprzecalnie jednak głównym tematem poruszonym na kursie były tzw. stenty aktywne, czyli stenty uwalniające leki (*eluting stents*). Obecnie istnieje cała grupa tych leków i każda „szanująca się” firma prowadzi testy stentów uwalniających któryś z nich. Stosowane preparaty to środki przeciwzakrzepowe, antyproliferacyjne, immunosupresyjne, hamujące syntezę macieży komórkowej, inhibitory enzymatyczne, steroidy, hormony płciowe oraz wiele innych. Obecnie największe nadzieje wiąże się ze stosowaniem leków hamujących podziały komórkowe. Są to różne środki działające w innych stadiach mitozy (paklitaksel, rapamycyna, aktynomycyna D i in.).

Mieliśmy okazję „na żywo” zobaczyć pierwsze dwa przypadki (jeden z Massy, a drugi z Rotterdamu) implantacji stentu Multi-link Tetra (Guidant) pokrywanego aktynomycyną D, rozpoczynające badanie ACTION. W trakcie warsztatów firma Cordis ogłosiła oficjalną nazwę swojego stentu pokrywanego lekiem immunosupresyjnym, rapamycyną — CYPHER™. Rapamycyna (Sirolimus) to antybiotyk immunosupresyjny i antyproliferacyjny, hamujący mitozę w fazie G-1. Wykazuje dużą aktywność cytostatyczną (nie cytotoksyczną) głównie w stosunku do namnażających się komórek mięśni gładkich. Rezultaty wstępnych badań są bardzo obiecujące, przynajmniej jeśli chodzi o walkę z restenozą. W zasadzie można powiedzieć, że po implantacji tych stentów restenozą nie występuje (przynajmniej w okresie kilku, kilkunastu miesięcy). Potwierdzają to wstępne wyniki zaprezentowane przez E. Souza z Sao Paulo. U żadnego z 43 kolej-

nych chorych, którym implantowano wolno lub szybko uwalniające lek stenty CYPHER™ nie stwierdzono restenozy (obserwacja roczna), a tylko u jednego w okresie obserwacji wystąpił zawał serca (MACE 3,3%), jednakże nie w przebiegu zamknięcia stentu. Ponadto, w miejscu implantacji nie stwierdzono żadnego istotnego remodelingu naczynia (ujemnego czy dodatniego), także na brzegach stentu. Entuzjazm ostudził nieco prof. Grube, przedstawiając obserwacje grupy chorych po implantacji stentów pokrytych polimerem uwalniającym cytostatyk QP-2 a taxane (Quanam, badanie SCORE). Ocenie poddano 127 chorych, któ-



Nowe miejsce....

rym wszczepiono aktywny stent i porównano z grupą 139 chorych ze stentami bez polimeru. Cytostatyk skutecznie hamował narastanie neointymy, ale było to działanie okupione istotnie częstszymi powikłaniami wczesnymi i 30-dniowymi. Nie do przyjęcia był odsetek zawałów okołozabiegowych oraz podostrej zakrzepicy w aktywnym stencie (odpowiednio 7,1% i 6,3%). Ma to zapewne związek z jego późną epitelializacją. Od razu pojawia się problem czasu stosowania kłopidogrelu po zabiegu — 3, 6 miesięcy, a może dłużej? Jednakże inne wstępne badania, np. ze stentami pokrywanymi chemioterapeutykami Taxolem (ELU-

TES trial), podobnie jak z rapamycyną, nie wykazały zwiększonej, wczesnej ani późnej zakrzepicy w stencie (badana grupa to ok. 100 pacjentów). Dlaczego tak się dzieje? Być może dlatego, że rapamycyna nie działa prawie na komórki śródbłonna i umożliwia prawidłową epitelializację stentu. Nadal trwają badania nad stentami pokrywanymi heparyną. Nie chodzi tu oczywiście o prewencję restenozy, ale o zmniejszenie częstości zakrzepicy w stencie (SAT). Badanie HOPE (heparynizowany stent Bx Velocity — Hepacoat™) wykazało niski odsetek SAT dla tych stentów (< 1%), zaś badanie COAST ujawnia, że heparynizowany stent Jo-

stent Flex™ można z powodzeniem implantować w naczyniach o średnicy poniżej 2,6 mm, uzyskując dobry efekt bezpośredni, małą częstość SAT i MACE oraz restenozę na poziomie 20%. Pamiętajmy, że istnieją także leki, które stosowane ogólnie mogą potencjalnie przeciwdziałać restenozie. Jednym z nich z pewnością jest Tranilast. Substancja ta działa antyproliferacyjnie, przeciwzapal-

nie oraz hamuje migrację komórkową. W badaniach na zwierzętach udowodniono hamujący wpływ leku na przyrost śródbłonna i błony środkowej tętnic po PTCA, zwężenie światła naczynia, proliferację komórek mięśni gładkich oraz ujemny remodeling. Po obiecujących badaniach klinicznych z tym lekiem (TREAT, TREAT II) kończy się jedno z największych randomizowanych badań w kardiologii interwencyjnej — PRESTO. Obejmuje ono blisko 11 500 chorych z 453 ośrodków po skutecznym PCI, których losowo przydzielano do grupy placebo bądź do czterech grup przyjmujących Tranilast 2 x 300 mg lub 2 x 450 mg

przez okres 1 lub 3 miesięcy. Podstawowym kryterium badania będzie łączne występowanie zgonu, zawału lub rewaskularyzacji na skutek nasilenia objawów po 9 miesiącach. Ponadto planuje się ponowną koronarografię u 2000, a IVUS u 1000 chorych. Badanie ma bardzo mało ograniczeń, dopuszczalne są wszystkie rodzaje PCI na naczyniach natywnych oraz graftach żylnych, także w restenozach. Randomizacja została już zakończona, pozostaje czekać na wyniki.

Jak zwykle, wiele uwagi poświęcono leczeniu interwencyjnemu zawału serca. Choć nie zaprezentowano nowych „wielkich” badań, to przedstawiono kilka podsumowań. Badanie PCAT zebrało 11 programów, co łącznie dało grupę 2725 chorych (1377 poddanych fibrynolizie i 1348 — PCI). Śmiertelność szpitalna była istotnie niższa w grupie interwencji (7,5% vs. 5,1%), podobnie częstość ponownych zawałów i udarów (8,4% vs. 4,2% i 1,45% vs. 0,22%). Zwracano uwagę, aby pamiętać o tym, że uzyskanie przepływu krwi typu TIMI III jest konieczne, ale niewystarczające, bowiem podstawą jest perfuzja tkankowa, czyli prawidłowy przepływ w mikrokrażeniu. Im wcześniej się go osiągnie, tym lepiej dla chorego, i wreszcie, ten uzyskany przepływ należy utrzymać (reokluzja oznacza śmiertelność wynoszącą 11%, w stosunku do 3%, jeśli naczynie pozostaje drożne). Perfuzję tkankową można kwantyfikować podczas koronarografii, stosując skalę TMP, zaproponowaną przez Gibsona. Polega ona na obserwacji zacięniowania odpowiedniego obszaru mięśnia po wstrzyknięciu kontrastu (*myocardial blush*). Skala ta dobrze koreluje ze śmiertelnością szpitalną, niezależnie od uzyskania przepływu epikardialnego typu TIMI III.

Odrębne sympozja i warsztaty poświęcono urządzeniom do protekcji dystalnej (*distal protection devices*) w interwencjach zarówno wieńcowych, jak i obwodowych. Na

rynku mamy ich coraz więcej: filtry (Angioguard, AccuNet, MedNova, TRAP, FilterWire, EPI FilterWire, Angio-Pro i in.) lub balony zatrzymujące wędrujący materiał zatorowy (PercuSurge-GuardWire, MO.MA). Po korzystnych wynikach badania SAFER (PCI graftów żylnych) urządzenie GuardWire™ PercuSurge uzyskało akceptację *Federal Drug Administration*. Ogólnie filtry są łatwiejsze w użyciu, nie wymagają odrębnej ewakuacji materiału zatorowego i nie blokują przepływu



Paryż, maj 2001

w trakcie interwencji. Mają jednak większy profil (0,004–0,005” vs. 0,003”) i mogą nie wyłapywać cząstek mniejszych niż 0,1 mm oraz innych czynników humoralnych biorących udział w powstawaniu zjawiska *no flow*. Wspomniane urządzenia stosuje się szczególnie często w PCI na graftach żylnych, w niestabilnej dławicy i ostrym zawałe serca, a także do naczyń szyjnych i nerkowych.

Na kursie przedstawiono 12-miesięczne wyniki badania ESPRIT. Istotna wczesna (48 h i 30 dni) redukcja ryzyka zawału serca lub zgonu u chorych poddanych elektywnemu stentowaniu z użyciem Integriliny utrzymała się po 6 i 12 miesiącach (7,5% vs. 11,5% i 8% vs. 12,4%).

Dużo uwagi poświęcono chorobie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Wydaje się, że padają ostatnie bastiony niezdojbyte jak dotąd przez kardiologów interwencyjnych. Zaprezentowano wiele przypadków zabiegów „na żywo” na „niezabezpieczonym” pniu oraz podjęto próbę stworzenia standardów postępowania w zależności od stanu klinicznego oraz rodzaju i lokalizacji zmiany. Znosi się na kolejny wielki spór z kardiochirurgami, bowiem najlepszy kandydat do interwencji przezskórnej jest jednocześnie doskonałym kandydatem do leczenia operacyjnego (młody wiek, dobry stan ogólny, prawidłowa funkcja lewej komory, brak chorób współistniejących). S. J. Park przedstawił duży materiał 182 elektywnych zabiegów PCI pnia (wiek śr. 57 lat, prawidłowa funkcja lewej komory), z których 37% stanowiły trudne zmiany dystalne. Po 6 miesiącach u prawie wszystkich chorych wykonano angiografię, stwierdzając restenozę u 22%, przy czym jedynym czynnikiem związanym z jej wystąpieniem był wymiar referencyjny naczynia. Jeśli udało się uzyskać powierzchnię światła w stencie powyżej 12 mm² (IVUS), to restenoza występowała niezwykle rzadko. Aż 145 pacjentów doczekało się już obserwacji 3-letniej — częstość nawrotów dławicy wynosiła 12%, a zgon wystąpił w 2,8% przypadków. U chorych, u których przed stentowaniem dokonano ablacji zmiany (*debulking*) restenoza występowała istotnie rzadziej, największą korzyść odnosili tu pacjenci ze stosunkowo wąskim pniem. Jeśli wymiar referencyjny naczynia był duży (> 3,9 mm), a objętość blaszki umiarkowana, to wynik samego stentowania był zadowalający. Co ciekawe, w badaniu IVUS stwierdzano wysoki odsetek

ujemnego remodelingu (ważne w przypadku stosowania technik ablacyjnych!). Na podstawie zaprezentowanych danych (J. S. Park, A. Colombo, J. Fajadet, dr Gambhir) należy zatem stwierdzić, że stentowanie pnia jest bezpieczne i cechuje się dobrym rokowaniem odległym u chorych stosunkowo młodych, w dobrym stanie ogólnym, z prawidłową funkcją lewej komory (śmiertelność szpitalna < 2%). Techniki ablacyjne są wskazane w przypadkach z wąskim pniem oraz dla zmian na podziale naczynia lub z obecnością blaszki o dużej objętości (DCA), w przypadku zmian zwapniałych zaleca się rotablację lub balon tnący. Stosowanie IVUS jest pomocne, ale nie zawsze konieczne.

Opuszczając Paryż miałem wrażenie, że stoimy u progu kolejnej, być może największej rewolucji w kardiologii interwencyjnej. Wprowadzenie stentów w znakomity sposób zwiększyło skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów, a także poprawiło wyniki odległe, odsuwając nieco na bok inne wyszukane techniki (aterektomia, rotablacja, laser). Wbrew wcześniejszym przypuszczeniom stenty nie uchroniły nas jednak od problemu restenozy, tylko nieco zmniejszając jej częstość. Niedawno, po wielu latach badań, do rutynowego użycia weszła brachyterapia. Pierwsze obiecujące wyniki szybko przyćmiły nowe problemy generowane przez samą metodę. Wydaje się, że bę-

dziemy ją raczej stosować w ograniczonym zakresie (trudne zmiany na długim odcinku, u chorych na cukrzycę). I wreszcie, nadeszła era stentów aktywnych. Są one logiczną odpowiedzią na problem restenozy. Pierwsze badania nad zastosowaniem niektórych z nich są bardzo obiecujące, jak nigdy dotąd. Jednak musimy czekać na duże badania randomizowane (RAVEL, E-SIRIUS i wiele innych), które jeśli potwierdzą wcześniejsze wyniki, otworzą drogę do ich szerokiego stosowania, być może u wszystkich chorych.

Pracownia Hemodynamiki, I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej, Poznań