

Badanie BASKET-PROVE — porównanie stentów uwalniających leki i niepokrytych stentów metalowych implantowanych w dużych tętnicach wieńcowych

Commentary to the article:

Kaiser C, Galatius S, Erne P et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2310–2319

Cezary Sosnowski

II Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

W wielu badaniach udowodniono, że zastosowanie stentów uwalniających leki antymiotyczne (DES, *drug-eluting stent*) w miejsce klasycznych stentów metalowych (BMS, *bare-metal stent*) spowodowało zmniejszenie częstości nawrotnych zwężeń, jednak było to związane ze zwiększeniem ryzyka późnej zakrzepicy. Z jednej strony wiadomo, że ryzyko nawrotnego zwężenia jest tym mniejsze, im większa jest średnica stentowanej tętnicy, z drugiej zaś, że im większa jest średnica naczynia z zakrzepicą w stencie, tym następstwa tego powikłania są bardziej katastrofalne [nagły zgon, rozległy zawał serca (MI) prowadzący do niewydolności krążenia]. W pierwszym retrospektywnym badaniu *Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial — Prospective Validation Examination* (BASKET) (obserwacja 18-miesięczna) nie wykazano istotnych różnic między chorymi z implantowanymi DES lub BMS w tętnicach o średnicy $\geq 3,0$ mm w częstości ponownych rewaskularyzacji w obrębie tej samej tętnicy [1]. Wykazano natomiast częstsze nagłe zgony z przyczyn sercowych lub niezakończone zgonem MI w ciągu 6 miesięcy od interwencji w grupie chorych po implantacji DES w porównaniu z BMS. Inaczej było wśród chorych z interwencją wykonaną w naczyniach mniejszych, ponieważ w tej grupie korzyści wynikające z zastosowania DES były widoczne nawet po 3 latach obserwacji [2]. Na podstawie tych doświadczeń autorzy zaprojektowali badanie BASKET-PROVE, tym razem prospektywne, w celu określenia relatywnej skuteczności implantacji w dużych tę-

nicach wieńcowych DES (pierwszej i drugiej generacji) w porównaniu z BMS. Przeprowadzono je w wielu ośrodkach ze Szwajcarii, z Danii, Austrii i Włoch.

Potencjalnymi kandydatami do włączenia do badania byli wszyscy kolejni pacjenci, u których między 5.03.2007 i 15.05.2008 roku wykonano koronaroplastykę z implantacją stentu/ów jedynie w obrębie tętnic o średnicy $\geq 3,0$ mm. Nie było żadnych ograniczeń dotyczących liczby i morfologii leczonych zwężeń lub tętnic oraz liczby wszczepionych stentów. Z badania wyłączono chorych ze wstrząsem kardiogenym, z restenozą lub zakrzepicą w uprzednio implantowanym stencie, z niezabezpieczonym zwężeniem głównej lewej tętnicy wieńcowej, zwężeniem pomostu aortalno-wieńcowego, planowanymi operacjami w ciągu następnych 12 miesięcy, wymagających stosowania doustnych leków antykoagulacyjnych, z podwyższonym ryzykiem krwawienia, nietolerancją leków antyagregacyjnych, spodziewanym niestosowaniem się do zaleceń przyjmowania dwóch leków antyagregacyjnych i odbywania wizyt kontrolnych. Z powodu braku odpowiednich stentów uwalniających syrolimus z badania wyłączono również chorych wymagających stentów o średnicy większej niż 4,0 mm.

Pacjentów losowo przydzielano do wszczepienia pierwszej generacji stentu uwalniającego syrolimus (SES, *sirolimus-eluting stent*) (Cypher Select, Cordis), BMS (Vision, Abbott Vascular) lub stentu drugiej generacji uwalniającego eweroli-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Cezary Sosnowski, II Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa, tel/faks: +48 22 844 06 18, e-mail: csosnowski@ikard.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Wyniki leczenia po 24 miesiącach w zależności od typu implantowanego stentu

Punkt końcowy	SES	EES	BMS	SES v. BMS		EES v. BMS		SES v. EES		
	(n = 775)	(n = 774)	(n = 765)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	
Liczba chorych (%)										
Zgon										
z jakiegokolwiek przyczyny	28 (3,6)	25 (3,2)	34 (4,4)	0,82 (0,50–1,35)	0,71	0,73 (0,43–1,22)	0,46	1,13 (0,66–1,94)	0,85	
z przyczyn sercowych	13 (1,7)	13 (1,7)	22 (2,9)	0,59 (0,30–1,18)	0,38	0,58 (0,29–1,14)	0,37	1,03 (0,48–2,23)	0,93	
MI niezakończony zgonem	7 (0,9)	13 (1,7)	20 (2,6)	0,37 (0,15–0,87)	0,13	0,67 (0,33–1,36)	0,51	0,54 (0,22–1,36)	0,43	
Zgon z przyczyn sercowych lub MI niezakończony zgonem										
ogółem	20 (2,6)	25 (3,2)	37 (4,8)	0,54 (0,31–0,93)	0,13	0,66 (0,40–1,10)	0,37	0,82 (0,45–1,47)	0,78	
0–6 miesięcy	11 (1,4)	10 (1,3)	21 (2,7)	0,52 (0,25–1,08)	0,31	0,47 (0,22–1,01)	0,22	1,10 (0,47–2,59)	0,92	
7–24 miesięcy	9 (1,2)	15 (1,9)	16 (2,1)	0,56 (0,25–1,27)	0,42	0,90 (0,44–1,82)	0,90	0,63 (0,27–1,43)	0,51	
Rewaskularyzacja tętnicy docelowej										
ogółem	33 (4,3)	29 (3,7)	79 (10,3)	0,47 (0,31–0,72)	0,005	0,41 (0,27–0,65)	0,002	1,13 (0,68–1,88)	0,85	
niezwiązana z MI	29 (3,7)	24 (3,1)	68 (8,9)	0,46 (0,30–0,73)	0,007	0,39 (0,24–0,63)	0,002	1,18 (0,69–2,04)	0,82	
związana z MI	4 (0,5)	5 (0,6)	11 (1,4)	0,40 (0,13–1,28)	0,37	0,49 (0,17–1,44)	0,43	0,82 (0,22–3,04)	0,90	
Zgon, MI lub TVR	61 (7,9)	59 (7,6)	99 (12,9)	0,59 (0,43–0,82)	0,009	0,56 (0,41–0,78)	0,005	1,05 (0,74–1,51)	0,90	
Zakrzepica w stencie										
pewna	3 (0,4)	2 (0,3)	6 (0,8)	0,50 (0,13–2,02)	0,59	0,33 (0,07–1,62)	0,42	1,54 (0,26–9,23)	0,85	
pewna lub prawdopodobna	6 (0,8)	5 (0,6)	9 (1,2)	0,75 (0,26–2,18)	0,85	0,62 (0,20–1,88)	0,67	1,23 (0,37–4,02)	0,90	
pewna, prawdopodobna lub możliwa	11 (1,4)	12 (1,6)	13 (1,7)	0,92 (0,41–2,10)	0,92	0,96 (0,43–2,15)	0,93	0,96 (0,42–2,18)	0,93	

BMS (*bare-metal stent*) — stent metalowy; SES (*sirolimus-eluting stent*) — stent uwalniający sirolimus; EES (*everolimus-eluting stent*) — stent uwalniający everolimus; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; 95% CI (95% *confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; TVR (*target vessel revascularisation*) — powtórna rewaskularyzacja w obrębie tętnicy docelowej

mus (EES, *everolimus-eluting stent*) (Xience V, Abbott Vascular) w stosunku 1:1:1. U chorych wymagających zaopatrzenia wielu zwężeń używano zawsze stentów tego samego typu.

Wszyscy otrzymywali bezterminowo kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/d. oraz klopidogrel w dawce nasycającej 300 lub 600 mg i następnie przez 12 miesięcy 75 mg/d. Pozostałe leki wymagane w prewencji wtórnej stosowano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Obserwacja kliniczna trwała w sumie 24 miesiące, ponowną angiografię wykonywano jedynie ze wskazań klinicznych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły zgon z przyczyn sercowych lub niezakończony zgonem MI, które wystąpiły w ciągu 2 lat. Zdefiniowano kilka drugorzędowych punktów końcowych, takich jak: ponowna rewaskularyzacja w obrębie tej samej tętnicy, zgon z przyczyn sercowych lub MI, które wystąpiły między 7. i 24. miesiącem od interwencji, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zakrzepica w stencie itp. Wszystkie analizy statystyczne wyników leczenia przeprowadzono z zastosowaniem zasady *intention-to-treat*.

Do grupy SES przydzielono 775 chorych, do EES — 774, a do BMS — 765 pacjentów. Chorych (n = 18), którzy otrzymali stent niezgodny z randomizacją bądź wykonano u nich

jedynie angioplastykę balonową, uwzględniono w analizie zgodnie z zasadą *intention-to-treat*. Charakterystyka wyjściowa nie różnicowała poszczególnych grup. Warto zwrócić uwagę, że 2/3 osób włączonych do badania miało wykonaną angioplastykę w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych, z czego połowę stanowiły MI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Aż u 5% chorych implantowano stenty o średnicy < 3,0 mm, najczęściej w celu zaopatrzenia dystalnej dyssekcji lub bocznicy. Mediana czasu obserwacji wyniosła 745 dni, bez istotnych różnic między grupami. Po roku 97% chorych nadal przyjmowało co najmniej 1 lek antyagregacyjny, po 2 latach — 95%.

Częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowych lub niezakończony zgonem MI w ciągu 2 lat) nie różniła się istotnie między grupami i wyniosła 2,6% w grupie SES, 3,2% w grupie EES i 4,8% w grupie BMS. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic między grupami, gdy analizowano oddzielnie poszczególne składowe tego punktu końcowego (tab. 1). Wprawdzie w czasie pierwszych 6 miesięcy po zabiegu istniał trend w kierunku rzadszego występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w grupach DES w porównaniu

z grupą BMS, lecz różnice te nie były znamienne statystycznie w analizie wieloczynnikowej. Znaleziono natomiast istotne różnice między chorymi leczonymi DES i BMS w częstości niezwiązanych z MI ponownych rewaskularyzacji w obrębie tej samej tętnicy, odpowiednio 3,7% w grupie SES, 3,1% w grupie EES i 8,9% w grupie BMS, przy czym różnice te wystąpiły już w ciągu pierwszych 6 miesięcy obserwacji. Co ważne, nie wykazano istotnych różnic między grupami w częstości zakrzepicy w stencie, zarówno wczesnej, jak i późnej.

Szczegółowo analizowane odległe wyniki leczenia w zależności od typu stentu przedstawiono w tabeli 1.

Duże powikłania krwotoczne (wg definicji *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) rozpoznano u 2,4% chorych, z czego 76% wystąpiło w czasie leczenia 2 lekami antyagregacyjnymi.

Na podstawie powyższych wyników autorzy wnioskują, że w przypadku chorych wymagających implantacji stentu/ów

w dużych tętnicach wieńcowych nie wykazano znamienych różnic między stentami uwalniającymi syrolimus, stentami uwalniającymi ewerolimus i gołymi stentami metalowymi dotyczącymi częstości zgonów lub MI. Jednak zastosowanie obu stentów uwalniających leki antymitotyczne w porównaniu z gołymi stentami metalowymi wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości ponownych rewaskularyzacji w obrębie tej samej tętnicy.

Piśmiennictwo

1. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J*, 2007; 28: 719–725.
2. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P et al. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart J*, 2009; 30: 16–24.