

# Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia stentami drugiej generacji uwalniającymi ewerolimus lub paklitaksel. Badanie COMPARE

## Commentary to the article:

Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 201–209

Cezary Sosnowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2010; 68: 4: 493–496

Dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (DES, *drug eluting stent*) są korzystne. Ich wszczęcie w porównaniu ze stentami klasycznymi (BMS, *bare metal stent*) pozwala przede wszystkim zmniejszyć częstość ponownych interwencji, co jest szczególnie ważne u chorych z wysokim ryzykiem restenozy. Mimo to wyniki badania SYNTAX, w którym u osób z wielonaczyniową chorobą wieńcową porównywano wyniki leczenia interwencyjnego (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z wykorzystaniem pierwszej generacji stentów uwalniających paklitaksel (PES, *paclitaxel eluting stent*) i chirurgicznego pomostowania aortalno-wieńcowego, wykazały, że konieczność reinterwencji pozostaje wciąż istotnym problemem terapeutycznym u chorych poddawanych PCI.

Dlatego też wciąż poszukuje się nowych rozwiązań; trwają prace nad udoskonaleniem stentów wewnątrzwieńcowych. Celem takich modyfikacji jest poprawa skuteczności doraźnej i odległej oraz bezpieczeństwa leczenia. We wrześniu 2005 roku wprowadzono w Europie do praktyki klinicznej PES drugiej generacji, gdzie paklitaksel pokryty jest tym samym polimerem, ale znajduje się na nowej platformie. Konkurenci starają się nie pozostawać w tyle i ostatnio zarejestrowano drugą generację stentu uwalniającego ewerolimus (EES, *everolimus eluting stent*). Ewerolimus jest półsyntetycznym analogiem syrolimusa, a skuteczność EES pierwszej generacji w redukcji niepożądanych zdarzeń sercowo-naczy-

niowych udowodniono między innymi w randomizowanym badaniu porównawczym z PES (SPIRIT III).

Badanie COMPARE zaprojektowano w celu porównania bezpieczeństwa i efektywności leczenia dwoma stentami drugiej generacji uwalniającymi ewerolimus lub paklitaksel w codziennej praktyce, czyli u nieselekcjonowanych chorych.

W okresie od lutego 2007 do września 2008 roku do badania włączono 1800 kolejnych chorych w wieku 18–85 lat, leczonych w *Maasstad Ziekenhuis* za pomocą angioplastyki wieńcowej elektywnej lub ze wskazań nagłych. Nie było żadnych ograniczeń dotyczących liczby, lokalizacji i długości zwężeń. Kryteria wykluczające obejmowały: przeciwwskazania do podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej lub prawdopodobieństwo jej przerwania przed upływem 12 miesięcy, planowane duże zabiegi chirurgiczne w ciągu 30 dni od PCI, brak zgody chorego lub jego udział w innym badaniu klinicznym. Po umieszczeniu przez operatora przewodnika w poszerzonym naczyniu pacjentów losowo przydzielano w stosunku 1:1 do implantacji DES drugiej generacji: EES (Xience V, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) lub PES (Taxus Liberté, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Jeśli była konieczna implantacja kolejnego stentu, zawsze używano tego samego typu. Chorych nie informowano, jaki stent został im wszczepiony. Zabiegi wykonywano standardowo w osłonie z heparyny niefrakcjonowanej [dawka początkowa 70–100 jm./kg i ewentualnie dodatkowe wstrzyknięcie, tak aby

---

## Adres do korespondencji:

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

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna obu grup

|  | Stent uwalniający ewerolimus<br>(n = 897) | Stent uwalniający paklitaksel<br>(n = 903) |
|--|---|--|
| Wiek (lata; mediana, IQR)                        | 62,9 (55,4–71,1)                          | 63,6 (55,7–72,9)                           |
| Mężczyźni  | 619 (69%)                                 | 654 (72%)                                  |
| Cukrzyca   | 153 (17%)                                 | 172 (19%)                                  |
| Przewlekła niewydolność nerek                    | 25 (3%)                                   | 24 (3%)                                    |
| Nadciśnienie tętnicze                            | 417 (46%)                                 | 447 (50%)                                  |
| Zaburzenia gospodarki lipidowej                  | 477 (53%)                                 | 451 (50%)                                  |
| Aktualnie palenie tytoniu                        | 295 (33%)                                 | 262 (29%)                                  |
| Wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej     | 399 (44%)                                 | 403 (45%)                                  |
| Przebyty zawał serca                             | 136 (15%)                                 | 159 (18%)                                  |
| Przebyta przezskórna interwencja wieńcowa        | 117 (13%)                                 | 123 (14%)                                  |
| Przebyta operacja pomostowania tętnic wieńcowych | 60 (7%)                                   | 53 (6%)                                    |
| Stabilna choroba wieńcowa                        | 331 (37%)                                 | 349 (39%)                                  |
| Nieme niedokrwienie                              | 23 (3%)                                   | 17 (2%)                                    |
| Ostry zespół wieńcowy                            | 541 (60%)                                 | 534 (59%)                                  |
| Niestabilna choroba wieńcowa                     | 107 (12%)                                 | 105 (12%)                                  |
| NSTEMI   | 194 (22%)                                 | 217 (24%)                                  |
| STEMI  | 240 (27%)                                 | 212 (23%)                                  |
| Antagoniści GP IIb/IIIa                          | 288 (32%)                                 | 290 (32%)                                  |
| Zabieg wielonaczyniowy                           | 244 (27%)                                 | 239 (26%)                                  |
| Liczba leczonych zwężeń na pacjenta              | 1,4 ± 0,7                                 | 1,4 ± 0,7                                  |
| Referencyjna średnica naczyń < 2,75 mm           | 458 (51%)                                 | 441 (49%)                                  |
| Długość zwężenia > 20 mm                         | 290 (32%)                                 | 263 (29%)                                  |

czas aktywacji po krzepnięciu (ACT, *activated clotting time*) wyniósł > 250 s; oznaczenia ACT wykonywano co 30 min]. Wcześniej wszyscy chorzy otrzymywali 2 leki antyagregacyjne: kwas acetylosalicylowy (300 mg) i kłopidogrel (300 lub 600 mg); zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa pozostawiono do decyzji operatora.

Wszystkim chorym po zabiegu zalecano przewlekle stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg/d. oraz kłopidogrelu 75 mg/d. przez 12 miesięcy.

Główny punkt końcowy zdefiniowano jako złożony ze zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem zawału serca i ponownej rewaskularyzacji w obrębie tego samego naczynia w ciągu 12 miesięcy. Drugorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu z przyczyn sercowych, niezakończony zgonem zawału i klinicznie uzasadnionej rewaskularyzacji w obrębie tego samego zwężenia w ciągu 12-mie-

sięcej obserwacji. Zaplanowano również drugi wtórny punkt końcowy obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem zawału serca oraz rewaskularyzację tej samej tętnicy po 3 i 5 latach obserwacji.

Łącznie do wszczęcia EES zakwalifikowano 897 chorych, z czego co najmniej 1 stent był implantowany u 895 pacjentów, PES wylosowało 903 chorych, przynajmniej jeden PES został implantowany u 900 osób. W analizie *intention to treat* uwzględniono wszystkich chorych.

Obie grupy nie różniły się wyjściowo. W całej badanej grupie „jedynie” około 18% stanowili chorzy na cukrzycę, 60% wszystkich interwencji wykonano ze wskazań nagłych, w tym około 25% w przebiegu zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. W tabeli 1 przedstawiono dokładną charakterystykę kliniczną obu grup, a w tabeli 2 — ich charakterystykę angiograficzną.

Tabela 2. Charakterystyka angiograficzna oraz wyniki PCI w obu grupach

|  | Stent uwalniający ewerolimus<br>(1286 zwężeń) | Stent uwalniający paklitaksel<br>(1294 zwężeń) | p     |
|--|---|--|-------|
| <b>Docelowe zwężenie w naczyniu</b>          |   |  |       |
| Główna lewa tętnica wieńcowa                 | 21 (2%)                                       | 21 (2%)  | NS    |
| Gałąź przednia zstępująca                    | 513 (40%)                                     | 485 (37%)                                      | NS    |
| Gałąź okalająca                              | 299 (23%)                                     | 333 (26%)                                      | NS    |
| Prawa tętnica wieńcowa                       | 426 (33%)                                     | 431 (33%)                                      | NS    |
| Pomost aortalno-wieńcowy                     | 27 (2%)                                       | 24 (2%)  | NS    |
| <b>Typ zwężenia wg ACC/AHA</b>               |   |  |       |
| A  | 81 (6%)                                       | 61 (5%)  | NS    |
| B1   | 255 (20%)                                     | 278 (21%)                                      | NS    |
| B2   | 355 (28%)                                     | 379 (29%)                                      | NS    |
| C  | 595 (46%)                                     | 576 (45%)                                      | NS    |
| Zwężenie <i>de novo</i>                      | 1252 (97%)                                    | 1267 (98%)                                     | NS    |
| Zwężenie ostialne                            | 242 (19%)                                     | 243 (19%)                                      | NS    |
| Zwężenie uwapnione                           | 422 (33%)                                     | 444 (34%)                                      | NS    |
| Zwężenie w miejscu podziału                  | 223 (17%)                                     | 237 (18%)                                      | NS    |
| Obecność skrzepliny                          | 310 (24%)                                     | 314 (24%)                                      | NS    |
| Przewlekła niedrożność tętnicy               | 39 (3%)                                       | 53 (4%)  | NS    |
| <b>Przepływ w skali TIMI przed zabiegiem</b> |   |  |       |
| 0  | 221 (17%)                                     | 213 (16%)                                      | NS    |
| 1  | 47 (4%)                                       | 56 (4%)  | NS    |
| 2  | 85 (7%)                                       | 102 (8%)                                       | NS    |
| 3  | 933 (73%)                                     | 923 (71%)                                      | NS    |
| Długość zwężenia [mm]                        | 13,8 (9,5–31,5)                               | 16,0 (9,2–31,0)                                | NS    |
| Średnica referencyjna naczynia [mm]          | 2,56 (2,19–2,95)                              | 2,55 (2,21–3,0)                                | NS    |
| Minimalna średnica naczynia wyjściowa [mm]   | 0,90 (0,62–1,21)                              | 0,91 (0,66–1,22)                               | NS    |
| Zwężenie wyjściowe (zwężenie światła, %)     | 64 (53–77)                                    | 64 (53–76)                                     | NS    |
| Minimalna średnica naczynia po zabiegu [mm]  | 2,14 (1,82–2,51)                              | 2,15 (1,80–2,55)                               | NS    |
| Zysk światła doraźny [mm]                    | 1,24 (0,82–1,76)                              | 1,24 (0,81–1,71)                               | NS    |
| Liczba stentów na 1 zwężenie                 | 1,7±0,9                                       | 1,6±0,9  | 0,007 |
| Całkowita długość stentu na 1 zwężenie [mm]  | 28 (18–46)                                    | 28 (18–44)                                     | NS    |
| Bezpośrednie wszczępienie stentu             | 432 (34%)                                     | 451 (35%)                                      | NS    |
| Postdylatacja                                | 698 (54%)                                     | 668 (52%)                                      | NS    |

Wszczepienie EES w porównaniu z PES wiązało się z istotną redukcją pierwszorzędnego punktu końcowego (RR 0,69; 95% CI 0,50–0,95) w ciągu 12-miesięcznej obserwacji. Różnice wynikały głównie z rzadszych przypadków zawału serca (RR 0,52; 95% CI 0,33–0,84) oraz ponownych rewaskularyzacji w obrębie tego samego naczynia u chorych z implantowanym EES (RR 0,38; 95% CI 0,22–0,63) i były już zauważalne po pierwszych 30 dniach obserwacji. Wszczepienie EES wiązało się również z rzadszą zakrzepicą w stencie (RR 0,26; 95% CI 0,11–0,64), przy czym istotne

różnice dotyczyły przede wszystkim zakrzepicy podostrej. Późna zakrzepica wystąpiła u 0,4% chorych z EES i 0,9% z PES (RR 0,50; 95% CI 0,25–1,67). Dokładne dane o niepożądanych zdarzeniach sercowo-naczyniowych w badanej grupie w ciągu 30 dni i 12 miesięcy obserwacji przedstawiono w tabeli 3.

Analiza w podgrupach wykazała, że istotna względna redukcja pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczyła osób bez cukrzycy (RR 0,61; 95% CI 0,42–0,90); u chorych na cukrzycę nie obserwowano istotnych różnic (RR 1,00;

**Tabela 3.** Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w zależności od rodzaju implantowanego stentu

|  | Stent uwalniający<br>ewerolimus<br>(n = 897) | Stent uwalniający<br>paklitaksel<br>(n = 903) | Ryzyko względne<br>(95% CI) | p      |
|--|--|---|-----------------------------|--------|
| <b>Po 30 dniach obserwacji</b>   |  |   |                             |        |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny  | 7 (0,8%)                                     | 6 (0,7%)                                      | 1,17 (0,40–3,48)            | 0,77   |
| Zgon z przyczyn sercowych  | 7 (0,8%)                                     | 6 (0,7%)                                      | 1,17 (0,40–3,48)            | 0,77   |
| Zawał mięśnia serca  | 15 (2%)                                      | 28 (3%)                                       | 0,53 (0,29–1,00)            | 0,05   |
| Ponowna rewaskularyzacja naczynia docelowego<br>(klinicznie usprawiedliwiona)            | 4 (0,4%)                                     | 18 (2%)                                       | 0,22 (0,08–0,66)            | 0,003  |
| Ponowna rewaskularyzacja naczynia docelowego<br>(wszystkie)                              | 5 (0,6%)                                     | 19 (2%)                                       | 0,26 (0,10–0,71)            | 0,004  |
| Ponowna rewaskularyzacja w obrębie tego samego<br>zwężenia (klinicznie usprawiedliwiona) | 3 (0,3%)                                     | 16 (2%)                                       | 0,19 (0,06–0,65)            | 0,003  |
| Ponowna rewaskularyzacja w obrębie tego samego<br>zwężenia (wszystkie)                   | 4 (0,4%)                                     | 17 (2%)                                       | 0,24 (0,08–0,70)            | 0,005  |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy  | 25 (3%)                                      | 35 (4%)                                       | 0,72 (0,43–1,19)            | 0,20   |
| Drugorzędowy punkt końcowy   | 23 (3%)                                      | 34 (4%)                                       | 0,68 (0,40–1,15)            | 0,15   |
| Zakrzepica w stencie (prawdziwa lub prawdopodobna)                                       | 2 (0,2%)                                     | 15 (2%)                                       | 0,13 (0,03–0,59)            | 0,002  |
| Ostra zakrzepica w stencie   | 1 (0,1%)                                     | 1 (0,1%)                                      | 1,01 (0,06–16,7)            | 0,99   |
| Podostra zakrzepica w stencie  | 1 (0,1%)                                     | 14 (2%)                                       | 0,07 (0,01–0,55)            | 0,0008 |
| Prawdziwa zakrzepica w stencie   | 2 (0,2%)                                     | 12 (1%)                                       | 0,17 (0,04–0,75)            | 0,008  |
| <b>Po 12 miesiącach obserwacji</b>   |  |   |                             |        |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny  | 18 (2%)                                      | 15 (2%)                                       | 1,21 (0,61–2,38)            | 0,58   |
| Zgon z przyczyn sercowych  | 11 (1%)                                      | 10 (1%)                                       | 1,11 (0,47–2,59)            | 0,81   |
| Zawał serca  | 25 (3%)                                      | 48 (5%)                                       | 0,52 (0,33–0,84)            | 0,007  |
| Ponowna rewaskularyzacja naczynia docelowego<br>(klinicznie usprawiedliwiona)            | 19 (2%)                                      | 51 (6%)                                       | 0,38 (0,22–0,63)            | 0,0001 |
| Ponowna rewaskularyzacja naczynia docelowego<br>(wszystkie)                              | 21 (2%)                                      | 54 (6%)                                       | 0,39 (0,24–0,64)            | 0,0001 |
| Ponowna rewaskularyzacja w obrębie tego samego<br>zwężenia (klinicznie usprawiedliwiona) | 15 (2%)                                      | 43 (5%)                                       | 0,35 (0,20–0,63)            | 0,0002 |
| Ponowna rewaskularyzacja w obrębie tego samego<br>zwężenia (wszystkie)                   | 18 (2%)                                      | 48 (5%)                                       | 0,38 (0,22–0,64)            | 0,0002 |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy  | 56 (6%)                                      | 82 (9%)                                       | 0,69 (0,50–0,95)            | 0,02   |
| Drugorzędowy punkt końcowy   | 44 (5%)                                      | 74 (8%)                                       | 0,60 (0,42–0,86)            | 0,005  |
| Zakrzepica w stencie (prawdziwa lub prawdopodobna)                                       | 6 (0,7%)                                     | 23 (3%)                                       | 0,26 (0,11–0,64)            | 0,002  |
| Późna zakrzepica w stencie   | 4 (0,4%)                                     | 8 (0,9%)                                      | 0,50 (0,25–1,67)            | 0,25   |
| Prawdziwa zakrzepica w stencie   | 4 (0,4)                                      | 18 (2%)                                       | 0,22 (0,08–0,66)            | 0,003  |

95% CI 0,53–1,89, p dla interakcji między grupami 0,22). Stent EES okazał się również lepszy u pacjentów z angioplastyką wielonaczyniową (RR 0,59; 95% CI 0,34–1,00), w zwężeniach o długości poniżej 20 mm (RR 0,67; 95% CI 0,47–0,95) i w naczyniach o średnicy referencyjnej mniejszej niż 2,75 mm (RR 0,55; 95% CI 0,31–0,98).

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wnioskują, że stent Xience V uwalniający ewerolimus jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy niż drugiej generacji stent Taxus Liberté uwalniający paklitaksel. Ponadto sugerują, że w codziennej praktyce nie powinno się już wszczepiać stentów uwalniających paklitaksel.