

Czy stenty uwalniające sirolimus i paklitaksel są tak samo skuteczne?

prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice



Stenty wieńcowe uwalniające leki (ang. *drug eluting stent*, DES) stosowane są w kardiologii od prawie 10 lat. Niezależnie od rodzaju i substancji pokrywającej, w porównaniu ze stentami metalowymi (ang. *bare-metal stent*, BMS) zmniejszają częstość nawrotu zwężenia i konieczność wykonywania ponownych zabiegów. Wprowadzenie

ich do rutynowego leczenia należy uznać za milowy krok w rozwoju kardiologii interwencyjnej. Pewnym ograniczeniem może być podnoszona od 2006 r. możliwość występowania zakrzepicy w DES (występuje później niż w BMS) i konieczność długotrwałego stosowania podwójnego leczenia przeciwpłytkowego. Według danych Sekcji Sercowo-Naczyniowych PTK częstość stosowania DES systematycznie wzrasta w naszym kraju. W 2008 r. stosowano je w 29% planowych zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej (liczba wszystkich implantowanych DES wzrosła z 8887 w 2007 r., do 17 294 w 2008 r. [1]).

Komentowany artykuł podejmuje dyskusję od lat problem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych DES, w tym przypadku uwalniających sirolimus (ang. *sirolimus eluting stent*, SES) i paklitaksel (ang. *paclitaxel eluting stent*, PES). Ze względu na różnice pomiędzy stentami oczywiste jest, że poszukuje się odpowiedzi na pytanie, czy odmienne substancje pokrywające i inny sposób uwalniania przekładają się na wyniki leczenia. Tym bardziej, że jak się wydaje, stenty pokryte sirolimusem są efektywniejsze w hamowaniu rozwoju neointymy, który leży u podstaw restenozy po przezskórnych interwencjach wieńcowych. Późna utrata światła jest dobrym parametrem oceny właściwości hamujących proliferację w poszczególnych DES. W badaniu REALITY późna utrata światła oceniana w koronarografii po 8 miesiącach była istotnie mniejsza w grupie SES niż PES (0,09 vs 0,31 mm, $p < 0,001$), ale nie przekładało się to na mniejszą częstość restenozy i konieczności ponownej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia [2]. We wcześniejszym badaniu z randomizacją SIRTAX, również oceniającym SES i PES, mniejsza późna utrata światła w SES (0,13 vs 0,25 mm, $p < 0,001$) zaowocowała mniejszą częstością ponownych zabiegów w obrębie stentowanego naczynia (4,8 vs 8,3%, $p = 0,025$). Częstość występowania pozostałych

niekorzystnych zdarzeń, takich jak: zgon, zawał serca czy zakrzepica w stencie, nie różniła się pomiędzy grupami [3].

Ciekawych danych dostarcza badanie z randomizacją odzwierciedlające codzienną praktykę lekarską przeprowadzone w 5 duńskich szpitalach uniwersyteckich, w których 2098 chorych przydzielono do leczenia SES lub PES. Stosowano szerokie kryteria włączenia, nie wykluczano chorych z ostrym zespołem wieńcowym (STEMI, NSTEMI, UA). W trakcie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących występowania pierwotnego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowych, zawał serca, konieczność ponownej rewaskularyzacji, pomiędzy grupami leczonymi SES i PES (9,3 vs 11,2%, $p = 0,16$). Również częstość zakrzepicy w stencie była podobna (2,5 vs 2,9%, $p = 0,60$). W badaniu tym wykazano, że w grupie utworzonej na podstawie szerokich kryteriów włączenia skuteczność i bezpieczeństwo obydwu typów stentów są podobne [4]. Metaanaliza 38 badań z randomizacją obejmujących 18 023 chorych z 4-letnim okresem obserwacji, porównujących SES i PES z BMS, jak również SES vs PES, dostarcza wielu interesujących informacji. W analizie tej stwierdzono podobną śmiertelność we wszystkich podgrupach chorych leczonych trzema rodzajami stentów. Zaobserwowano korzystny efekt przy stosowaniu SES polegający na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zawału serca w porównaniu z PES i BMS, podobnie jak w przypadku konieczności ponownej rewaskularyzacji stentowanej tętnicy. Wykazano również, że ryzyko wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie jest większe w grupie PES niż SES [5].

Kolejna duża metaanaliza objęła 16 badań z randomizacją i 8695 chorych z okresem obserwacji 9–37 miesięcy. Pierwotnym punktem końcowym w ocenie skuteczności była konieczność ponownej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia, w zakresie bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zakrzepicy w stencie. Drugorzędowy punkt końcowy obejmował zgon i zawał serca. W porównaniu z PES, SES znamienne zmniejszało ryzyko ponownej interwencji (HR = 0,74) i zakrzepicy w stencie (HR = 0,66), bez istotnego wpływu na śmiertelność i z wyraźnym trendem zmniejszenia ryzyka zawału serca, szczególnie po pierwszym roku [6]. Na podstawie przedstawionych wyników badań z randomizacją i metaanaliz, z wyjątkiem danych z badania duńskiego, można powiedzieć, że skuteczność SES jest większa, szczególnie w redukcji późnej utraty światła i konieczności ponownej rewaskularyzacji.

W odróżnieniu od badań klinicznych (głównie z randomizacją) rejestry przedstawiają rzeczywistą, codzienną praktykę postępowania z chorym. Pozbawione są jednocześnie licznych ograniczeń badań kontrolowanych. Istotną korzyścią z prowadzenia rejestrów jest uzyskanie informacji o chorych, którzy nie są dostatecznie reprezentowani w badaniach z randomizacją (np. chorzy z wysokim ryzykiem). Ograniczeniem badań rejestrowych mogą być różnice w charakterystyce demograficznej i klinicznej analizowanych grup chorych. Dlatego też w ocenie statystycznej należy stosować testy minimalizujące wpływ różnych czynników mogących powodować błędy interpretacyjne. Warto pamiętać, że rejestry powinny stanowić istotną część planowania opieki zdrowotnej, służąc organizatorom systemu, grupom konsultanckim, eksperckim, ale również płatnikowi usług medycznych. Ze względu na szybki postęp w kardiologii interwencyjnej konieczne jest prowadzenie wieloośrodkowych rejestrów, w tym rejestrów DES.

Wyniki dwóch opublikowanych niedawno rejestrów oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SES i PES przynoszą odmienne wnioski niż wyniki badań z randomizacją. Wieloośrodkowy rejestr STENT porównywał 9-miesięczny przebieg kliniczny w codziennej praktyce. Wybór rodzaju stentu zależał od decyzji lekarza wykonującego zabieg. Analizą objęto łącznie 9226 chorych, w tym również z ostrymi zespołami wieńcowymi. W trakcie obserwacji częstość zgonów, zawałów serca, konieczności ponownej rewaskularyzacji wynosiła odpowiednio 2,2, 2,0, 4,1% w grupie PES i 2,5, 2,2, 4,3% w grupie SES ($p = \text{NS}$). Po uwzględnieniu różnic w podstawowej charakterystyce grup niekorzystne zdarzenia sercowe występowały z podobną częstością. Również częstość występowania zakrzepicy w stencie (0,7%) była porównywalna w obydwu grupach [7]. Drugą bardzo ciekawą analizę obejmującą 609 chorych leczonych PES i 674 leczonych SES przedstawił Cosgrave. Jest ona interesująca z powodu kontroli angiograficznej u ponad 2/3 chorych oraz włączenia do badania osób z wielonaczyniową chorobą wieńcową (75%), zmianami zlokalizowanymi na bifurkacji (16,3%), przewlekłymi zamknięciami (9,5%), zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej (4,8%); zmiany typu B2/C stanowiły 75,4%. Pomimo większej utraty światła w grupie PES (0,52 vs 0,27 mm, $p = 0,0001$) nie stwierdzono istotnej angiograficznie restenozы (PES 18% vs SES 17,8%, $p = 0,95$). Analizując konieczność ponownej rewaskularyzacji poszerzonego naczynia, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami (PES 11,9% vs SES 11%, $p = 0,47$), podobnie jak w częstości występowania pozostałych niekorzystnych zdarzeń sercowych. Autorzy na podstawie uzyskanych danych wskazują na podobny przebieg kliniczny w grupie niwyselekcjonowanych chorych leczonych obydwojema rodzajami stentów, pomimo różnic w późnej utracie światła [8].

Przedstawiany artykuł Alidoosti i wsp. przynosi podobne wyniki jak badania o charakterze rejestrowym czy obserwacyjnym – nie wykazano istotnych różnic w przebiegu klinicznym w zależności od rodzaju zastosowanego DES.

Praca dobrze wpisuje się w dyskusję dotyczącą wyboru metody leczenia.

Podsumowując – należy pamiętać, że obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, która substancja pokrywająca stent jest efektywniejsza w redukcji niekorzystnych zdarzeń. Wyniki badań zależą od sposobu ich przeprowadzenia i charakteru (kontrolowane, obserwacyjne, rejestry). Potrzebne są dalsze badania, szczególnie z obserwacjami wieloletnimi, które przyniosą pewną odpowiedź. Obecnie zwolennicy jednego rodzaju stentów znajdują argumenty za ich preferowaniem, przeciwnicy tyle samo argumentów przeciw. Pamiętajmy, że większość decyzji w codziennym życiu co do rodzaju stentu podejmuje lekarz wykonujący zabieg. Zależy to od jego wiedzy, przemyśleń, doświadczenia i niejednokrotnie od preferencji danego ośrodka. Komentarz wymaga efektywniejsze hamowanie proliferacji neointymy w SES, co nie zawsze przekłada się na częstość występowania angiograficznej restenozы oraz konieczności ponownej rewaskularyzacji. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem jest fakt, że do istotnego upośledzenia przepływu w zaopatrywanym obszarze mięśnia sercowego i manifestacji klinicznej dochodzi, gdy zwężenie w tętnicy nasierdziejowej przekracza 70%, co przy stosowaniu DES jest stosunkowo rzadkie. Przed nami jeszcze wiele nowych badań z nowymi generacjami stentów oraz kolejne wieloletnie analizy badań wcześniejszych, które zapewne przyniosą nowe spostrzeżenia i wnioski, ale i wiele kontrowersji, wzbudzając dalsze dyskusje. Nowe generacje stentów nadal nie są idealne, tak więc pole do wprowadzania kolejnych zmian i badań jest duże.

Piśmiennictwo

1. Witkowski A; Sekcja Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK. Kardiologia interwencyjna: Jak leczyliśmy chorych w roku 2008? Raport Zarządu Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Post Kardiol Interw* 2009; 5: 62-5.
2. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904.
3. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005; 353: 653-62.
4. Galloe A, Thuesen L, Kelbæk H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: The SORT OUT II Randomized Trial. *JAMA* 2008; 299: 409-16.
5. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
6. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1373-80.
7. Simonton CA, Brodie B, Cheek B, et al. Comparative clinical outcomes of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents. results from a large prospective multicenter registry – STENT Group. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1214-22.
8. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, et al. Comparable clinical outcomes with paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in unrestricted contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2320-8.