

## Stenty wieńcowe uwalniające sirolimus a stenty uwalniające paklitaksel – badania potwierdzają różnice w efektach odległych

Sirolimus-eluting vs paclitaxel-eluting stents – the trials confirm differences in clinical outcome

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.

Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-70.

**Robert J. Gil**

Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSKMSWiA, Warszawa

Kardiol Pol 2005; 63: 574-576

Stosunkowo liczne badania (m.in. Ravel, Sirius oraz Taxus I-IV) wykazały, że stenty uwalniające substancje antyproliferacyjne w istotny sposób redukują częstość występowania restenozy wieńcowej (tj. nawrotnego zwężenia po przezskórnej rewaskularyzacji) w porównaniu ze stentami metalowymi (BMS). Obecnie na rynku są oferowane dwa stenty z tej grupy spełniające wysokie wymagania Komisji Europejskiej i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Są to: stent uwalniający sirolimus (SES) oraz stent uwalniający paklitaksel (PES). Pierwszy z nich nosi nazwę Cypher (Cordis, Johnson&Johnson), natomiast drugi – Taxus (Boston Scientific). Różnią się one nie tylko substancją leczniczą, ale również sposobem jej uwalniania. Dlatego też jest zrozumiałe, że podejmowane są próby porównania skuteczności obu tych stentów w oparciu o badania z randomizacją. Badanie przeprowadzone przez Windecker i wsp. (SIRTAX) jest właśnie taką próbą porównania SES z PES, przy czym należy podkreślić, że było ono prowadzone niezależnie od producentów ww. stentów. Autorzy poddali ocenie hipotezę zakładającą, że stenty SES są bardziej efektywne w hamowaniu roz-

rostu neointymy niż stenty PES, a przez to w większym stopniu redukują potrzebę powtórnej rewaskularyzacji wieńcowej. Pytanie bardzo istotne, gdyż właśnie hiperplazja neointymy leży u podłoża nawrotnego zwężenia po zabiegu angioplastyki wieńcowej, popularnie nazywanej restenozą.

Do omawianego badania włączono 1012 pacjentów (łącznie 1 401 zwężeń) ze stabilną chorobą wieńcową (48,6%) oraz z ostrym zespołem wieńcowym (51,4%), zakwalifikowanych do przezskórnej rewaskularyzacji. Grupę z SES stanowiło 503 pacjentów, natomiast na grupę ze stentami PES składało się 509 pacjentów. W 98,4% wszystkich przypadków stenty były implantowane w rodzimych naczyniach wieńcowych. Wszyscy pacjenci przed zabiegiem implantacji stentów otrzymywali doustnie 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA) oraz 300 mg kłopidogrelu, natomiast po zabiegu na farmakoterapię składało się: 100 mg ASA oraz 75 mg kłopidogrelu (przez 12 mies.).

Obie grupy badane, tj. SES i PES, nie różniły się między sobą pod względem charakterystyki klinicznej i angiograficznej. W obu grupach badanych odsetek przy-

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil, Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSKMSWiA, ul. Wotoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 11 00, faks: +48 22 508 11 77, e-mail: robert.gil@cskmswia.pl

padków wielonaczyniowej choroby wieńcowej wynosił około 59%.

Okres obserwacji badanej populacji trwał 9 mies. Za pierwotny punkt końcowy badania przyjęto występowanie dużych niepożądanych epizodów sercowych (*major adverse cardiac events* – MACE), na które składały się: zgon z powodów sercowych, zawał serca oraz rewaskularyzacja stentowanego zwężenia wywołanego niedokrwieniem.

W obu grupach chorych uzyskano wysoką (ok. 99%) skuteczność stentowania oraz leczenia. W 1. mies. po zabiegu częstość występowania MACE nie różniła wprawdzie pomiędzy obiema grupami, lecz pierwotny punkt końcowy badania wystąpił istotnie częściej w grupie PES niż w grupie SES (10,89% vs 6,2%;  $p=0,009$ ). Różnica ta była spowodowana 44% redukcją rewaskularyzacji leczonego zwężenia (tj. TLR) stwierdzoną w grupie stentów SES w stosunku do grupy PES (4,8% vs 8,3%;  $p=0,03$ ). Szczegółowa analiza danych dowodzi, że różnica tego parametru dla SES oraz dla PES była mocniej zaznaczona w grupie chorych z cukrzycą (jednak bez istotności statystycznej), natomiast malała ona w obrębie chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Odsetek zgonów sercowych był stosunkowo niski w obu grupach (0,6% vs 1,6% odpowiednio SES vs PES; NS). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy obiema badanymi grupami co do częstości wystąpienia zawału serca (2,8% vs 3,5%, odpowiednio SES vs PES; NS). Podobnie w okresie 9 mies. obserwacji w obu badanych grupach na zbliżonym poziomie (2% SES vs 1,6% PES) występowała zakrzepica wewnątrzstentowa.

Kontrolne badania koronarograficzne 9 mies. po zabiegu wykonano u 53,4% chorych (53,1% SES, 53,6% PES). Uzyskany w ten sposób odsetek restenozy angiograficznej był istotnie niższy dla grupy SES niż dla grupy PES (6,6% vs 11,7%;  $p=0,02$ ). Dokładne pomiary ilościowe ujawniły, że tzw. segmentarna późna utrata światła stentowanego naczynia (różnica minimalnej średnicy naczynia uzyskanej bezpośrednio po implantacji stentu i w czasie kontrolnej koronarografii) była istotnie ( $p=0,001$ ) mniejsza w grupie SES ( $0,19\pm 0,45$  mm) niż w grupie PES ( $0,32\pm 0,55$  mm).

Porównanie wartości późnej segmentarnej utraty światła (różnica minimalnej średnicy naczynia uzyskanej bezpośrednio po implantacji stentu i w czasie kontrolnej koronarografii) uzyskanych w omawianym badaniu oraz częstości występowania restenozy z wynikami wcześniejszych badań dowodzi, że nie różnią się one w grupie SES, a są gorsze w grupie PES. Autorzy przedstawianej pracy uważają, że może mieć to związek z faktem, iż omawiane badanie w stosunku do badań wcześniejszych, takich jak SIRIUS i TAXUS IV, obejmowało chorych trudniejszych (bardziej złożone zmiany i więcej

obciążających czynników klinicznych), a to zdaje się dowodzić większej efektywności stentów SES w hamowaniu hiperplazji neointymy, leżącej u podstaw restenozy.

Takim czynnikiem obciążającym rokowanie chorych leczonych za pomocą PCI jest cukrzyca. Jak powszechnie wiadomo, że schorzenie to szczególnie sprzyja wystąpieniu restenozy, a tym samym zwiększa liczbę kolejnych rewaskularyzacji. Z tego też względu w przypadkach zaawansowanej (przede wszystkim wielonaczyniowej) choroby wieńcowej zalecane jest leczenie w oparciu o pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG).

Druga z prezentowanych w niniejszym artykule prac (ISAR-DIABETES) dotyczy porównania skuteczności stentów SES oraz PES u chorych z cukrzycą, zakwalifikowanych do przezskórnej rewaskularyzacji z powodu symptomatycznej choroby wieńcowej. Do badania włączono 250 chorych z potwierdzoną cukrzycą i istotnymi zwężeniami *de novo* w tętnicach wieńcowych. Chorzy ci byli randomizowani do grupy ( $n=125$ ), w której implantowano stenty SES oraz do grupy ( $n=125$ ) leczonej stentami PES. W porównaniu z badaniem SIRTAX w drugim badaniu leczenie przeciwplatekcyjne było bardziej agresywne. Każdy chory otrzymywał na minimum 2 godz. przed zabiegiem 600 mg kłopidogrelu (p.o.), natomiast w trakcie jego trwania kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz heparynę. Poza tym abciximab był stosowany jedynie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Na farmakoterapię po zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji składały się: 100 mg ASA (2 x dziennie) oraz kłopidogrel 75 mg (po początkowo 2 x dziennie, a następnie 1 x dziennie).

Pierwotnym punktem końcowym badania była segmentarna późna utrata światła, natomiast za wtórny punkt końcowy badania przyjęto angiograficzną restenozę (definiowaną jako co najmniej 50% zwężenie w miejscu pierwotnie implantowanego stentu) oraz potrzebę rewaskularyzacji miejsca pierwotnie stentowanego (TLR), odpowiadającego za występowanie objawów niedokrwienych w okresie 9-mies. obserwacji. Autorzy badania przyjęli założenie, że różnica nieprzekraczająca 0,16 mm świadczy o braku niższości stentów PES w stosunku do stentów SES. Kontrolną koronarografię wykonano u 82,4% pacjentów z grupy PES oraz u 87,6% z grupy SES. Średni okres obserwacji odległej dla obu grup (tj. PES + SES) wyniósł 196 dni. Chorzy, którzy nie przeszli kontrolnej koronarografii, nie różnili się istotnie pod względem parametrów wyjściowych od tych, którzy byli jej poddani.

W okresie 9-mies. obserwacji odsetek zgonów sercowych nie różnił się istotnie między obiema grupami (4,8% vs 3,2% odpowiednio PES vs SES; NS). Zawał serca wystąpił u 3 (2,4%) chorych z grupy PES oraz u 5 (4%) z grupy SES ( $p=NS$ ). Uzyskane wyniki ujawniły, że średnia wartość segmentarnej utraty światła stentu była

o 0,24 mm większa w grupie PES w stosunku do grupy SES, przy czym nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach uśrednionej utraty światła w obrębie obu badanych grup chorych w zależności od sposobu leczenia cukrzycy (insulina, leki doustne, dieta). Kontrolna koronarografia potwierdziła występowanie segmentarnej restenozy u 16,5% pacjentów z grupy PES oraz u 6,9% pacjentów z grupy SES ( $p=0,03$ ). Co więcej, w grupie SES występowała jedynie punktowa restenoza, natomiast w 24,5% przypadków z grupy PES stwierdzono bardziej zaawansowane formy restenozy angiograficznej. Rewaskularyzacja miejsca pierwotnie stentowanego nastąpiła u 12% pacjentów z PES oraz u 6,4% pacjentów z grupy SES. Niestety ISAR-DIABETES okazało się nie mieć odpowiedniej mocy statystycznej dla określenia istotności różnic występowania restenozy klinicznej pomiędzy grupami leczonymi PES lub SES.

Podsumowując wyniki przedstawianych badań randomizowanych, należy stwierdzić, że:

- 1) użycie stentów SES wiąże się z rzadszym, w stosunku do stentów PES, występowaniem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych, przede wszystkim poprzez obniżenie odsetka klinicznej i angiograficznej restenozy wieńcowej;
- 2) użycie stentów SES u chorych z cukrzycą i chorobą wieńcową jest związane z mniejszą redukcją segmentarnej utraty światła w porównaniu ze stentami PES, co sugeruje następczą redukcję ryzyka wystąpienia restenozy.

Chyba dla wszystkich jest oczywiste, że obecność na rynku co najmniej dwóch tak samo cennych stentów uwalniających środki antyproliferacyjne jest korzystna dla potencjalnych użytkowników. Dzięki temu można liczyć na uniknięcie ekonomicznych następstw monopolistycznej pozycji producenta. Jednocześnie świadomość istnienia znacznych różnic pomiędzy stentami SES i PES jest naturalną przyczyną poszukiwania, na ile te różnice przekładają się na efekty kliniczne, tak przecież ważne dla pacjenta. Z pierwszego z dwóch prezentowanych badań wynika, że stent SES zapewnia lepszy w stosunku do stentu PES wynik odległy, mierzony liczbą powtórnych rewaskularyzacji. Co więcej, autorzy pracy dowodzą, że przewaga ta wiąże się z większą efektywnością tego stentu u chorych *trudniejszych*. Z kolei autorzy drugiego badania wykazali, że zastosowanie u chorych z cukrzycą (czyli u tych *trudniejszych*) stentów PES skutkowało zwiększonym w stosunku do stentów SES ryzykiem restenozy, jednak z powodu zbyt małej liczebności badanej populacji nie udało się im uzyskać odpowiedniej mocy statystycznej dla swojej obserwacji.

Analiza obu tych prac jest bardzo ciekawa i wydaje się być istotna w aspekcie praktycznym, jednak uży-

skane wyniki wymagają jeszcze potwierdzenia w kolejnych badaniach. Przy czym co do jednej rzeczy należy być pewnym. Tzw. późna utrata światła naczynia, parametr będący bardzo czułą miarą skuteczności antyproliferacyjnych właściwości stentów najnowszej generacji (ang. *drug eluting stents* – DES), jest znamiennej mniejsza dla stentów SES. Natomiast pozostaje kwestią nierozwiązaną, czy ta cecha stentów SES czyni je lepszymi w praktyce klinicznej. Zwłaszcza pierwsza z prac dostarcza stosunkowo silnych argumentów za tą tezę, czyli za stwierdzeniem, że lepszy jest SES. Jednak trzeba mieć w pamięci badanie REALITY, gdzie również wykazano mniejszą późną utratę światła w grupie chorych leczonych SES, ale nie stwierdzono jednoznacznej klinicznej manifestacji tej przewagi [1]. Wydaje mi się, że jeszcze przez długi czas nie uzyskamy pełnej odpowiedzi na to pytanie. Myślę, że wyjaśnienie tego problemu należy oprzeć na fakcie, że nie ma wprost proporcjonalnej zależności pomiędzy parametrem odzwierciedlającym stopień proliferacji neointymy (tj. późną utratę światła) a wielkością światła naczynia niezbędną do zapewnienia prawidłowej funkcji zaopatrywanego przez nią obszaru mięśnia sercowego. Dopiero ciasne zwężenie restenotyczne (w angiografii ilościowej redukcja  $>70\%$  średnicy naczynia) daje efekty kliniczne, a zarówno SES, jak i PES w ogromnej większości przypadków do tego nie dopuszczają. Jest jednak wielce prawdopodobne, że SES mają przewagę w tzw. *subpopulacjach trudnych*, takich jak chorzy z cukrzycą. Jak na razie nie widać jednak chętnych do sponsorowania wielośrodkowego, wielotysięcznego badania, którego wynik nie jest do końca pewny. Tym bardziej że nowe produkty z grupy DES są już widoczne na horyzoncie. Wygląda więc na to, że w dalszym ciągu opinie co do przewagi jednych stentów nad drugimi będą uzależnione od własnych przemyśleń i przekonań poszczególnych kardiologów interwencyjnych.

#### Piśmiennictwo

1. Morice M-C, Serruys PW, Colombo A, et al. Eight-month outcome of the REALITY Study: a prospective, randomized, multi-center head-to-head comparison of the sirolimus-eluting stent (Cypher) and the paclitaxel-eluting stent (Taxus). Zaprezentowane na 2005 Annual Scientific Session of the American College of Cardiology w Orlando, 6–9 marca 2005. <http://www.clinicaltrialresults.org/home.htm>

## Komentarz



Badania kliniczne z randomizacją obejmują nie tylko różne metody leczenia farmakologicznego, lecz również ocenę różnych sposobów leczenia zabiegowego. Rozwój technologiczny kardiologii interwencyjnej sprawia, że mamy do czynienia z różnymi modelami stentów uwalniających leki (DES), które różnią się nie tylko rodzajem leku, ale również sposobem jego uwalniania, nie wspominając o mechanicznej konstrukcji stentu. Omawiane w *Kardiologii Polskiej* badania SIRTAX i ISAR-DIABETS wskazują na pewną przewagę stentów powlekanych rapamycyną nad stentami powlekanymi paklitaksellem. Podzielałm jednak wątpliwości prof. Roberta Gila dotyczące znaczenia klinicznego stwierdzanych różnic. W największym opublikowanym do tej pory rejestrze chorych leczonych za pomocą DES, pochodzącym z Rotterdam Cardiology Hospital i obejmującym grupę 1084 pacjentów, częstość ponownej rewaskularyzacji w obrębie rozszerzanej wyjściowo zmiany w ciągu roku wynosiła 3,7% w grupie, która otrzymała stent z rapamycyną i 5,4% u chorych, u których wszczepiono stent z paklitaksellem [1]. Różnica wydaje się więc niewielka i prawdopodobnie o wyborze stentu w większym stopniu powinna decydować jego cena oraz, o czym należy pamiętać, długoterminowe ryzyko wystąpienia zakrzepicy w jego obrębie.

Chociaż perspektywa *wojny stentów* wydaje się ekscytująca, wciąż powinniśmy zdawać sobie sprawę, że nie wiemy, jaki jest realny wpływ nowych technologii kardiologii interwencyjnej na rokowanie chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Niedawno opublikowana metaanaliza 11 badań z randomizacją przeprowadzonych w latach 1988–2001 wykazała brak wpływu leczenia interwencyjnego na całkowitą umieralność sercowo-naczyniową i występowanie zawałów serca w tej grupie chorych [2]. Z kolei duże rejestry, między innymi rejestr Duke prezentowany przez prof. Roberta Jonesa na Zjeździe PTK w Katowicach, wskazują na korzyści z takiego leczenia w niektórych grupach chorych, wyodrębnionych głównie na podstawie lokalizacji zwężenia, jego stopnia oraz stopnia upośledzenia czynności wyrzutowej lewej komory [3]. Warto jednak zauważyć, że według danych profesora Jonesa wprowadzenie stentów do praktyki klinicznej nie miało żadnego wpływu na rokowanie u chorych leczonych angioplastyką przezskórną w klinice uniwersytetu Duke [3]. Wydaje się więc, że na wyciągnięcie wnio-

sków praktycznych z omawianych badań trzeba będzie jeszcze trochę poczekać.

**prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski**  
**Oddział Kardiologii**  
**Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa**

### Piśmiennictwo

1. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1135-41.
2. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
3. Jones R. Revascularization for coronary artery disease. Who and When? *IX Międzynarodowy Kongres PTK*, Katowice 23.09.2005.