

Σύγχρονες ενδοπροθέσεις και Scaffolds στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΠΑΥΛΙΔΗΣ¹
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΟΛΥΒΗΡΑΣ²

¹ Professor of Medicine
Miscia Chair of Interventional Cardiology
University of Nebraska Medical Center
Omaha, NE 68198-2265, USA

² Επεμβατικός Καρδιολόγος
Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου

Στεφανιαίες διαδερμικές επεμβάσεις, Ενδοστεφανιαίες προθέσεις, Φαρμακοεκκλύουσες στεφανιαίες προθέσεις, Βιοδιασπώμενες στεφανιαίες προθέσεις

Γρηγόρης Παυλίδης, MD, PhD
Professor of Medicine

Διεύθυνση επικοινωνίας
University of Nebraska Medical Center
Omaha, NE 68198-2265, USA
E-mail: greg.pavlidis@unmc.edu

Η εφαρμογή των ενδοστεφανιαίων προθέσεων (stents) αποτέλεσε την δεύτερη μεγάλη πρόοδο στην επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, μετά την αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Η εφαρμογή τους ελάττωσε στο ελάχιστο την ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης μετά αγγειοπλαστική με μπαλόνι (PTCA), που συνέβαινε σε 4-6% των περιπτώσεων. Τα πρώτα αυτά stent, χωρίς επικάλυψη ή φαρμακευτική ουσία, είχαν επαρκή ενδοθηλιοποίηση και χαμηλή θρόμβωση μετά βραχύ διάστημα ενός με δύο μηνών διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, αλλά σχετικά υψηλά ποσοστά ινομυώδους υπερπλασίας και επαναστένωσης. Η προσθήκη πολυμερούς επικάλυψης με φάρμακα που ανέστειλαν την ινομυώδη υπερπλασία οδήγησε στα φαρμακοεκκλύοντα (DES) 1ης γενιάς. Αυτά ελάττωσαν σημαντικά την επαναστένωση, αλλά συνοδεύονταν από υψηλότερα ποσοστά απώτερης θρόμβωσης και νέο-αθηρογένεσης. Τα σύγχρονα DES 2ης γενιάς κατασκευάζονται από κράματα μετάλλων, έχουν λεπτές δοκίδες και ανοικτό σχεδιασμό με βελτιωμένες ιδιότητες τοποθέτησης. Διατηρούν πολύ χαμηλά ποσοστά επαναστένωσης και δεν συνοδεύονται από αυξημένη θρόμβωση. Πλήρως βιοδιασπώμενα DES έχουν δοκιμασθεί, αλλά υπολείπονται των DES 2ης γενιάς λόγω μειωμένης ακτινικής δύναμης, πάχους των δοκίδων και κυρίως αυξημένης θρόμβωσης.

Η εφαρμογή των ενδοστεφανιαίων προθέσεων αποτέλεσε την δεύτερη μεγάλη πρόοδο στην επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, μετά την αγγειοπλαστική με μπαλόνι από τον A. Gruentzig το 1977. Αν και η αρχική ιδέα χρήσης ενδοαγγειακών προθέσεων προτάθηκε από τον Charles Dotter την δεκαετία του 1960, η ενδοστεφανιαία χρήση προθέσεων καθιερώθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Οι ενδοστεφανιαίες προθέσεις επικράτησε διεθνώς να αποκαλούνται stents, από το όνομα ενός οδοντιάτρου που χρησιμοποίησε ανάλογες προθέσεις. Σημαντικές πρόοδοι στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και την ενδοστεφανιαία υπερηχογραφική απεικόνιση επέτρεψαν την ευρεία κλινική εφαρμογή των stents, που στις πρώτες μελέτες κλινικής εφαρμογής μαστιζόταν από πολύ υψηλή θρόμ-

βωση. Οι δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που καθιέρωσαν την κλινική εφαρμογή τους ήταν οι Benestent και STRESS, που δημοσιεύθηκαν το 1994.^{1,2} Το stent που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αυτές ήταν το Palmaz-Schatzstent, από αστάλι 163L, με πάχος δοκίδων 140μ. Συγχρόνως υπήρχαν διαθέσιμα και τα Gianturco-Rubin, WiktorandWallstentstents, με τελείως διαφορετικό σχεδιασμό. Σύντομα εμφανίστηκαν τα Multilink, AVE και άλλα stent πρώτης γενιάς. Τα πρώτα αυτά stent, πλην του μηχανικού σκελετού δεν είχαν άλλες ιδιότητες και χαρακτηρίζονται ως «γυμνά», η διεθνώς bare metal stents (BMS). Η εφαρμογή των stent ελάττωσε στο ελάχιστο την ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, λόγω διαχωρισμού ή απόφραξης των στεφανιαίων μετά αγγειοπλαστική με μπαλόνι (PTCA) που συνέβαινε σε 4-6% των περιπτώσεων. Συγχρόνως ελάττωσε το ποσοστό επαναστένωσης μετά PTCA κατά 10%, κυρίως γιατί απέτρεψε την αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου, που είναι ο κύριος μηχανισμός επαναστένωσης μετά PTCA.³ Αντίθετα, τα πρώτα αυτά BMS αύξησαν την ανομοιότητα υπερπλασία στην περιοχή της βλάβης, που είναι ο κύριος μηχανισμός επαναστένωσης μετά τοποθέτηση stent. Εκτός του αυτό-εκπτυσσόμενου Wallstent που ήταν από nitinol, τα BMS πρώτης γενιάς ήταν από αστάλι 163L με μικρές προσμίξεις άλλων μετάλλων, στις οποίες και αποδόθηκαν κάποιες τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις. Ο μηχανικός σχεδιασμός τους διέφερε αρκετά με τρεις γεωμετρικούς τύπους, κάποιοι από τους οποίους αποτέλεσαν και τη βάση για την περαιτέρω εξέλιξη προς τα stent νεότερης γενιάς. Οι τύποι ήταν, είτε ένα ελλειπτικά αναδιπλούμενο σύρμα (coiled wire design), είτε διάτρητου σωλήνα με πολυκυτταρικό σχεδιασμό (slotted-tube and multi cellular design), είτε τέλος πολλαπλών κυκλοτερών μονάδων (modular ring design), που ήταν και τα πιο εύκαμπτα, και είναι και ο γεωμετρικός τύπος των περισσότερων σύγχρονων stent.

Ενδοστεφανιαίες προθέσεις DES 1^{ns} Γενιάς

Η προσπάθεια ελέγχου της ανομοιότητας υπερπλασίας οδήγησε στην δημιουργία και

εφαρμογή των φαρμακοεκλυόντων προθέσεων (drug-eluting stents, DES). Τα DES πρώτης γενιάς χρησιμοποίησαν την πλατφόρμα των BMS με δύο νέα στοιχεία, ένα ανοσοκατασταλτικό η κυτταροτοξικό φάρμακο για τον έλεγχο της υπερπλασίας και μια πολυμερική ουσία η οποία είναι ο φορέας του φαρμάκου. Έτσι τα DES, εκτός από την μηχανική στήριξη της αρτηρίας έγιναν και συστήματα τοπικής έγχυσης φαρμάκου αναστολής της ανομοιότητας υπερπλασίας. Τα δύο πρώτης γενιάς DES χρησιμοποίησαν τις ήδη υπάρχουσες πλατφόρμες των BMS με βάση αστάλι 316L, και ήταν τα Cypher (140μ) με sirolimus και TAXUS (132μ) με paclitaxel, με εντυπωσιακή ελάττωση της επαναστένωσης στις πρώτες μελέτες.^{4,5} Τα επόμενα χρόνια δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην βελτίωση όλων των συστατικών των DES πρώτης γενιάς για ευκολότερη και πιο αποτελεσματική κλινική εφαρμογή, συγκεκριμένα του γεωμετρικού σχήματος της φέρουσας πλατφόρμας, του πάχους των δοκίδων, της πολυμερικής ουσίας-φορέα του φαρμάκου και του φαρμάκου προς χρήση.

Ενδοστεφανιαίες προθέσεις DES 2^{ns} Γενιάς

I. Ιδιότητες

Η βελτίωση του γεωμετρικού σχήματος είχε στόχο την αύξηση της ακτινικής δύναμης, την αύξηση της ευκαμψίας και προώθησης και την πρόσβαση σε πλάγιους κλάδους. Η ακτινική δύναμη καθορίζεται από τον τύπο του μετάλλου, το πάχος των δοκίδων και το γεωμετρικό σχήμα του stent. Τα stent αναδιπλούμενου σύρματος δεν χρησιμοποιούνται πλέον, ενώ τα stent πολυκυτταρικού ή κλειστού κυτταρικού τύπου παρά το ότι είναι τα πλέον ανθεκτικά στην επιμήκη παραμόρφωση (longitudinal distortion) είναι δύσκαμπτα. Τα νεότερης γενιάς stent που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν σχεδόν όλα το σχήμα πολλαπλών κυκλοτερών μονάδων (modular ring design) η ανοικτού τύπου σχήμα, όπως αποκαλείται, με περιορισμένο αριθμό συνδέσεων των μονάδων, που επιτρέπει μεγαλύτερη ευκαμψία, προώθηση και πρόσβαση σε πλάγιους κλάδους. Το πάχος των δοκίδων και στα BMS και τα DES σχετίζεται με χαμηλότερο διατοξωματικό stress ροής και

βραδύτερη ενδοθηλιοποίηση. Η προσπάθεια ελάττωσης του πάχους των δοκίδων με σύγχρονη διατήρηση της ακτινικής δύναμης του stent, οδήγησε στην χρήση κραμάτων μετάλλων, όπως χρωμίου, κοβαλτίου, πλατίνας και ιριδίου, αντί ατσάλιου. Τα σύγχρονα DES έχουν πλέον πάχος δοκίδων από 70-90μ. Το όφελος περαιτέρω ελάττωσης παραμένει άγνωστο. Οι πολυμερικές ουσίες βελτιώθηκαν, με αποτέλεσμα τα σημερινά DES να έχουν είτε βιοσυμβατά σταθερά, η βιοδιασπώμενα πολυμερή. Τέλος, η ανασταλτική της επαναστένωσης φαρμακευτική ουσία είναι σε όλα παράγωγο ραπαμυκίνης (sirolimus), η οποία είτε καλύπτει τις δοκίδες του stent κυκλοτερώς, είτε μόνο την τοιχωματική τους επιφάνεια, και συγκριτικά σε μικρότερες συγκεντρώσεις από τα DES 1ης γενιάς. Σύγχρονα DES χωρίς πολυμερική ουσία έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Στον πίνακα 1, φαίνονται τα χαρακτηριστικά των σημερινών DES 2ης γενιάς, που βρίσκονται σε ευρύτερη κλινική εφαρμογή.

II. Αποτελέσματα Κλινικής Εφαρμογής

Η κλινική αποτελεσματικότητα των σημερινών stent 2ης γενιάς δοκιμάστηκε και καθορίστηκε σε μια σειρά από κλινικές μελέτες. Αρχική σύγκριση των DES 1ης γενιάς με BMS έδειξε την υπεροχή των DES στην ελάττωση της επαναστένωσης. Έδειξε επίσης ότι τα DES 1ης γενιάς είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο απώτερης, πέραν του έτους, θρόμβωσης, λόγω πιθανότατα ελλιπούς ενδοθηλιοποίησης. Νεότερες μελέτες έδειξαν την υπεροχή των stent 2ης γενιάς. Η μεγαλύτερη και πιο σύγχρονη μελέτη σύγκρισης DES 2ης γενιάς με BMS είναι η μελέτη NORSTENT.⁶ Τυχαιοποιήθηκαν 9.012 ασθενείς, με τελικό στόχο της μελέτης θάνατο η έμφραγμα. Σε 6 χρόνια, η κλινική επαναστένωση ήταν 16,5% μετά DES και 19,8% μετά BMS ($p < 0,001$), ποσοστά παρόμοια με του ενός έτους αποτελέσματα παλαιότερων μελετών. Ο τελικός στόχος της μελέτης δεν ήταν διαφορετικός στις δυο ομάδες (16,6% έναντι 17,1%, $p = 0,660$). Τα ποσοστά τεκμηριωμένης θρόμβωσης ήταν πολύ χαμηλά, υπέρ των DES (0,8 vs 1,2%, $p = 0,049$). Μια σειρά από μελέτες DES 2ης γενιάς, το ένα προς το άλλο, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα και επιβεβαίωσε τα χαμηλά ποσοστά επαναστένωσης και θρόμβωσης των

σημερινών stent. Στην μελέτη ResoluteAllComers η αποτυχία του αγγείου στόχου σε ένα χρόνο ήταν 8,2% με Resolute και 8,3% με XIENCE.⁷ Στην μελέτη DUTCHPEERS (1.811 ασθενείς), η αποτυχία του αγγείου στόχου ήταν σε 5 χρόνια 13,2% με Resolute και 14,2% με PROMUSstent, και θρόμβωση του stent 1,5% και 1,3% αντίστοιχα.⁸ Στην μελέτη PLATINUM, η αποτυχία του αγγείου στόχου σε 5 χρόνια ήταν 9,1% με SYNERGY και 9,3% με XIENCE, με αντίστοιχη θρόμβωση 0,8% και 0,7%.⁹ Στην μελέτη BIONICS (1.919 ασθενείς), η αποτυχία του αγγείου στόχου ήταν σε 1 χρόνο 5,4% και για το EluNir και το Resolutestent.¹⁰ Χαπώτερη απώλεια αυλού (late-lumen loss, LLL) ήταν 0,22 και 0,23 mm, αντίστοιχα. Συγκριτικές μελέτες έγιναν και μεταξύ DES 2ης γενιάς με σταθερό έναντι βιοδιασπώμενου πολυμερούς. Στην μελέτη BIO-RESORT (3.514 ασθενείς) έγινε σύγκριση των stent SYNERGY, ORSIRO ΚΑΙ RESOLUTE. Η αποτυχία του αγγείου στόχου σε 1 χρόνο ήταν ακριβώς η ίδια (5%) και με τα τρία stent, με θρόμβωση κάτω του 1%.¹¹ Αντίθετα, σύγκριση του ORSIRO με XIENCE στην μελέτη BIOFLOWV έδειξε υπεροχή του ORSIRO στην αποτυχία του αγγείου στόχου σε 1 χρόνο (6,4% με 9,6%, αντίστοιχα, $p = 0,02$).¹² Η παρόμοια μελέτη BIOSCIENCE, με 2.119 ασθενείς, δεν επιβεβαίωσε την υπεροχή του ORSIRO. Η αποτυχία του αγγείου στόχου σε 5 χρόνια ήταν 20,2% με XIENCE και 18,8% με ORSIRO ($p = 0,400$), με θρόμβωση 1,6% και στις δύο ομάδες, και παραδόξως μεγαλύτερη θνητότητα με το ORSIRO έναντι του XIENCE (14,1% έναντι 10,3%, αντίστοιχα, $p = 0,017$).¹³ Σύγκριση του ORSIRO με Resolute-ONYX έγινε στην μελέτη BIONYX (2.516 ασθενείς). Σε ένα χρόνο η αποτυχία του αγγείου στόχου ήταν 4,5% με R-ONYX και 4,7% με ORSIRO. Η θρόμβωση, αν και πολύ χαμηλή, ήταν υψηλότερη με ORSIRO (0,7% έναντι 0,1%).¹⁴ Στην Σκανδιναβική καταχώρηση δεδομένων SCAAR, έγινε ανάλυση DES νεότερης και παλαιότερης γενιάς σε 94.384 ασθενείς. Τα ποσοστά επαναστένωσης ήταν χαμηλότερα με τα DES 2ης γενιάς, όπως και τα ποσοστά θρόμβωσης.¹⁵ Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σύγκρισης DES 2ης γενιάς, με η χωρίς πολυμερές. Στην μελέτη OnyxONE (1.996 ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου) έγινε σύγκριση του polymer-free Biofreedom BESstent με το ONYX-

Resolute και με μόνο ένα μήνα διπλής αντι-αιμοπεταλιακής αγωγής. Σε ένα χρόνο ο πρωτογενής στόχος ασφάλειας (θάνατος, έμφραγμα, θρόμβωση) ήταν 17,1% με ONYX και 16,9% με Biofreedom. Ο δευτερογενής στόχος αποτυχίας του αγγείου στόχου ήταν αντίστοιχα 17% έναντι 17,4%¹⁶.

Πλήρως βιοδιασπώμενα Scaffolds

Η ιδέα της κατασκευής και χρήσης πλήρως βιοδιασπώμενων stents, θεωρητικά φάνηκε ιδιαίτερα ελκυστική, καθότι θα συνδυαζόταν αρχική υποστήριξη του αγγείου και αναστολή της επαναστένωσης με φάρμακα της ομάδας -limus, με απώτερη αποκατάσταση των αγγειοκινητικών ιδιοτήτων των στεφανιαίων, μετά την απορρόφηση της πλατφόρμας του stent, δυναμικά έλλειψη φλεγμονής και ευκολότερη πρόσβαση σε πλαγίους κλάδους. Τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για την κατασκευή και κλινική χρήση των πλήρως βιοδιασπώμενων stent, είναι το PLLA (Poly-L-lactic acid) για την κατασκευή του stent BVS (Bioabsorbable Vascular Scaffold) της ABBOT-Vascular και ενώσεις μαγνησίου για το Magmaris της BIOTRONIC. Έχει δοκιμασθεί επίσης θυροσίνη. Το BVS έχει μελετηθεί περισσότερο και έχει στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες συνολικά σε περίπου 10.000 ασθενείς. Η μεγαλύτερη μελέτη είναι η ABSORBIII (2.008 ασθενείς), με αποτελέσματα σε 1, 3, και 5 χρόνια. Δυστυχώς, τα προσδοκόμενα κλινικά οφέλη δεν επιβεβαιώθηκαν. Η αποτυχία του αγγείου στόχου σε 1 έτος ήταν 7,8% για το BVS και 6,1% για το XIENCE. Στα 3 χρόνια, 18% και 12,6% αντίστοιχα ($p=0,003$), με τη διαφορά να διατηρείται στα 5 χρόνια (23,2% έναντι 19,9%), χωρίς περαιτέρω αύξηση μεταξύ 3 και 5 ετών, περίοδο μετά την απορρόφηση του stent, που ολοκληρώθηκε στα 3 χρόνια. Τα ποσοστά θρόμβωσης ήταν στο 1 έτος 1,5% για το BVS και 0,7% για το XIENCE, διαφορά που αυξήθηκε στα 3 χρόνια σε 2,3% έναντι 0,7%, $p=0,01$.¹⁷ Τα κακά αυτά αποτελέσματα για το BVS επιβεβαιώθηκαν και στην μελέτη AIDA (1.845 ασθενείς), όπου η θρόμβωση σε 2 χρόνια ήταν 3,5% για το BVS και 0,9% για το XIENCE, $p<0,001$.¹⁸ Η τεχνικά καλύτερη τοποθέτηση που δοκιμάστηκε στην μελέτη ABSORBIV δεν βελτίωσε τα αποτελέσματα.¹⁹

Επίσης στην μελέτη ABSORBII, η αποκατάσταση της αγγειοκινητικότητας των αγγείων σε 3 χρόνια δεν επιβεβαιώθηκε.²⁰ Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, το BVS έχει αποσυρθεί. Για το stent Magmaris, το οποίο έχει έγκριση χρήσης στην Ευρώπη, αλλά όχι στις ΗΠΑ, δεν υπάρχουν πολλά τυχαίοποιημένα στοιχεία. Η μικρή σχετικά μελέτη MAGSTEMI (150 ασθενείς) έδειξε σε ένα χρόνο αποκαθίσταται η αγγειοκινητικότητα του αγγείου (το Magmaris απορροφάται σε 1 χρόνο), αλλά η επαναστένωση ήταν μεγαλύτερη στο Magmaris από το XIENCE (16,2% vs 5,2%, $p=0,03$), με δεκαπλάσια απώλεια αυλού (LLL 0,6 mm vs 0,06 mm, $p<0,01$), χωρίς αύξηση της θρόμβωσης (1,4% vs 2,6%).²¹ Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνιστάται μετά εμφύτευση Magmaris για ένα χρόνο.

Διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με DES 2^{ns} Γενιάς

Η κλινική χρήση των DES απαιτεί διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y.¹² Η πρώιμη διακοπή της διπλής αγωγής αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα θρόμβωσης. Οι υπάρχουσες οδηγίες για ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είναι διπλή αγωγή για 6 μήνες, ενώ για ασθενείς μετά οξύ ισχαιμικό επεισόδιο 12 μήνες. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, υπάρχουν στοιχεία όπου για ορισμένα stent διπλή αγωγή μέχρι και ενός μηνός μπορεί να είναι επαρκής (μελέτες ZEUS, SENIOR, OnyxONE).

Συμπεράσματα

Τα σύγχρονα stent 2ης γενιάς έχουν εξελιχθεί σε εξαιρετικά αποτελεσματικές προθέσεις για την επεμβατική θεραπεία της στεφανιαίας νόσου. Οι βελτιώσεις του σκελετού, με κράματα μετάλλων, λεπτού πάχους δοκίδων και ανοικτού γεωμετρικού τύπου, επιτρέπουν την ευχερή τοποθέτησή τους σε αγγεία από 2-5 mm, παρά τα ιδιαίτερα δύσκολα χαρακτηριστικά πολλών στεφανιαίων αγγείων. Τα σταθερά βιοσυμβατά ή βιοδιασπώμενα πολυμερή, σε συνδυασμό με σύγχρονη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, έχουν οδηγήσει σε ελάχιστα ποσοστά θρόμβωσης. Η ενδοθηλιοποίηση

	Xience Sierra	Resolute Onyx	Synergy	Orsiro	Ultimaster	BioFreedom	EluNir
Πλατφόρμα Μέταλλο	Multi-Link 8 Co-Cr	Onyx Co-Ni + Pt-Ir core	Premier Pt-Cr	PRO-Kinetic Co-Cr	Kaname Co-Cr	Juno Ατσάλι	Co-Cr
Πάχος Δοκίδων (μm)	81	81	74	60	80	112	87
Φάρμακο	Everolimus	Zotarolimus	Everolimus	Sirolimus	Sirolimus	Biolimus A9	Ridaforolimus
Δόση φαρμάκου	100 μg/cm ²	1.6 μg/mm ²	100 μg/cm ²	1.4 μg/mm ²	3.9 μg/mm	15.6 μg/mm	1.1 μg/mm ²
Πολυμερές	PBMA-PVDF-HFP	Biolinx	PLGA	PLLA, silicon carbide	Poly (D, L-Lactide-co-caprolactone)	No polymer	PBMA CarboSil 20 55D
Κάλυψη δοκίδων	Κυκλοτερής	Κυκλοτερής	Τοιχωματική	Κυκλοτερής	Τοιχωματική	Τοιχωματική	Κυκλοτερής
Πάχος πολυμερούς (μm)	7-8 ανά επιφάνεια	6 ανά επιφάνεια	4	3.5/7.5	14		7
Πάχος δοκίδος+πολυμερούς (μm)	95-97	93	78	71	94	112	104
Γεωμετρικό σχήμα	Ανοιχτού τύπου	Ανοιχτού τύπου	Ανοιχτού τύπου	Ανοιχτού τύπου	Ανοιχτού τύπου	Ανοιχτού τύπου	Ανοιχτού τύπου
Σύνδεση μονάδων	Peak to valley	Peak to valley	Offset peak to peak	Multistrut connectors	Peak to peak	Peak to peak	Peak to peak

των stent έχει επιταχυνθεί, επιτρέποντας ακόμα και βραχεία περίοδο διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε άτομα αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Τέλος η μικρότερη δόση φαρμάκου έχει ελαττώσει την πιθανότητα απώτερης αναδιαμόρφωσης του αγγείου. Τα πλήρως βιοαπορροφήσιμα scaffolds δεν έχουν μέχρι σήμερα δικαιώσει τα θεωρητικά τους πλεονεκτήματα.

Βιβλιογραφία

- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent study group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-495
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-501
- Minz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. *Circulation* 1996;94:35-43
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346:1773-1780
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-231
- Boona KH, Maansverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1242-1252
- Serruys PW, Silber S, Garget S, al. Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-146
- Sen H, Lam MK, Löwik MM, et al. Clinical Events and Patient-Reported Chest Pain in All-Comers Treated with Resolute Integrity and Promus Element Stents: 2-Year Follow-Up of the DUTCH PEERS (DURable Polymer-Based STentCHallenge of Promus ElemEnt Versus ReSolute Integrity) Randomized Trial (TWENTE II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:889-99
- Kelly CR, Teirstein PS, Meredith IT, et al. Long-term safety and efficacy of platinum chromium everolimus-eluting stents in coronary artery disease: 5-year results from the PLATINUM trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10:2392-400
- Kandzari DE, Smits PC, Love MP, et al. Randomized Comparison of Ridaforolimus-Eluting and Zotarolimus-Eluting Coronary Stents in Patients with Coronary Artery Disease: Primary Results from the BIONICS Trial. *Circulation*. 2017;136(14):1304-1314
- von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10060):2607-2617

12. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularization (BIOFLOW V): a randomized trial. *Lancet* 2017;390:1843-52
13. Pilgrim T, Piccolo R, Heg D et al. Ultrathin-strut, biodegradable-polymer, sirolimus-eluting stents versus thin-strut, durable-polymer, everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularisation: 5-year outcomes of the BIOSCIENCE randomized trial. *Lancet*. 2018;392(10149):737-746
14. von Birgelen C, Zocca P, Buiten RA, et al. Thin composite wire strut, durable polymer-coated (Resolute Onyx) versus ultrathin cobalt-chromium strut, bioresorbable polymer-coated (Orsiro) drug-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIONYX): an international, single-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;392(10154):1235-1245
15. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33(5):606-13
16. Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al., on behalf of the ONYX ONE Investigators. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2020;382:1208-18
17. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, et al. Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial. *Circulation*. 2019;140(23): 1895-1903
18. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(24): 2319-2328
19. Stone GW, Ellis SG, Gori T, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomized trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1530-1540
20. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059): 2479-2491
21. Sabaté M, Alfonso F, Cequier A, et al. Magnesium-Based Resorbable Scaffold Versus Permanent Metallic Sirolimus-Eluting Stent in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MAGSTEMI Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1904-1916