

**ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:  
ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΟΥ  
ΜΙΛΑΝΟΥ ΒΙΟCCΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: Ο ρόλος των επικαλυμμένων με φάρμακο  
μπαλονιών στην περιφερική αγγειακή νόσο κάτωθεν του  
βουβωνικού συνδέσμου**

**ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ:  
ΝΙΚΟΛΑΟΥ Γ. ΑΧΙΛΛΕΑΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
Ιανουάριος , 2013**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

«Ενδαγγειακές Τεχνικές»

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**

**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**Τ.. Μεταπτυχιακ.. Φοιτητ.. .....**

**Εξεταστική Επιτροπή**

- Καθηγητής Χρήστος Λιάπης           Επιβλέπων
- Επ. Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης
- Επ. Καθηγητής Χρήστος Κλωνάρης

Η τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της 13<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2010 για την αξιολόγηση και εξέταση του... υποψηφίου κ... Νικολάου Αχιλλέα....., συνεδρίασε σήμερα 14/01/2011

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ. Κ... .Νικολαου Αχιλλέα..... με τίτλο **Ο ρόλος των επικαλυμμένων με φάρμακο μπαλονιών στην περιφερική αγγειακή νόσο κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου.....**

.....

....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Καθηγητής Χρήστος Λιάπης      Επιβλέπων      (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Επ. Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης      (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Επ. Καθηγητής Χρήστος Κλωνάρης      (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

<b>Περιεχόμενα</b>	<b>Σελ.</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>6</b>
<b><u>ΜΕΡΟΣ 1<sup>ο</sup></u></b>	
<b>1.</b> Ιστορική αναδρομή	7
<b>2.</b> Πειραματικές μελέτες σε ζώα	78
<b>3.</b> Παρακλιταξένη	10
<b>4.</b> Μελέτες αγγειοπλαστικής και ενδοαρθίων με φάρμακο στα περιφερικά αγγεία ανθρώπων	12
<b>4.1</b> STAR	12
<b>4.2</b> FAST	12
<b>4.3</b> SIROCCO	12
<b>4.4</b> ABSOLUTE	12
<b>4.4</b> RESILIENT	13
<b>5.</b> Μελέτες επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι σε στεφανιαία αγγεία	14
<b>6.</b> Τεχνικά χαρακτηριστικά καθετήρων με μπαλόνι επενδεδυμένο με φάρμακο	15
<b>7.</b> Εμπορικοί τύποι επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι	17
<b>8.</b> Πολυκεντρικές μελέτες σε περιφερικά αγγεία	20
<b>8.1</b> FemPac Trial	20
<b>8.1.1</b> Μεθοδολογία	21
<b>8.1.2</b> Επιλογή ασθενών	21
<b>8.1.3</b> Αγγειοπλαστική	22
<b>8.1.4</b> Κύριοι τελικοί στόχοι	22
<b>8.2</b> Μελέτη Thunder	23
<b>8.3</b> Μελέτη LEVANT 1	24
<b>8.4</b> Επικαλυμμένοι με φάρμακο καθετήρες με μπαλόνι σε αρτηρίες κάτωθεν του γόνατος	25
<b>8.4.1</b> Αποτελέσματα	25
<b>8.4.2</b> Συμπεράσματα	25

<b>8.5</b>	Μελέτες επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι που βρίσκονται σε εξέλιξη	26
------------	---	----

## **ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup>**

<b>1.</b>	Σκοποί και Υποθέσεις	26
<b>2.</b>	Υλικό και μέθοδος	28
<b>3.</b>	Περιφερικά και στατικά αποτελέσματα	28
<b>3.1</b>	Αποτελέσματα FemPac	28
<b>3.2</b>	Αποτελέσματα Thunder	29
<b>3.3</b>	Αποτελέσματα Levant I	30
<b>4.</b>	Πίνακες	30
<b>5.</b>	Συζήτηση αποτελεσμάτων	35
<b>6.</b>	Συμπεράσματα - προτάσεις	40
<b>7.</b>	Περίληψη	43
<b>7.1</b>	Abstract	44
<b>8.</b>	Βιβλιογραφία	46
<b>9.</b>	Παράρτημα	52

## Εισαγωγή

Οι επικαλυμμένοι με φάρμακο καθετήρες με μπαλόνι (DCB) έγιναν αντικείμενο μελέτης τη δεκαετία του '90, χωρίς όμως εξελίξεις εκείνη την εποχή λόγω δυσκολιών στη μεταφορά του φαρμάκου από την επιφάνεια του μπαλονιού μέσα στον ιστό. Το ενδιαφέρον γι' αυτές τις συσκευές ανανεώθηκε με την ανάπτυξη ενός επιπροσθέτου ενδιάμεσου που επέτρεψε την άμεση αποδέσμευση του φαρμάκου μέσα στον αρτηριακό ιστό. Η υπόθεση εργασίας σε αυτή την περίπτωση βασίζεται στην παραδοχή ότι η μεταφορά μέσω γρήγορης αποδέσμευσης φαρμάκου στο αρτηριακό ιστό είναι πιο δραστική απ' ότι η σταδιακή αποδέσμευσή του, όπως γίνεται στην περίπτωση των επικαλυμμένων με φάρμακο ενδοαρθικών. Τα δυνητικά πλεονεκτήματα των επικαλυμμένων με φάρμακο μπαλονιών είναι αρκετά. Για παράδειγμα η ευκολία στη χρήση ιδιαίτερα για τα κνημιαία αγγεία όπου ή αγγειοπλαστική αποτελεί ένα βασικό όπλο στη φαρέτρα του αγγειοχειρουργού στην αντιμετώπιση αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων. Το κόστος φαίνεται επίσης να είναι αρκετά μικρότερο αφού παραδοσιακά οι καθετήρες με μπαλόνια υπήρξαν φθηνότεροι των αντίστοιχων με ενδονάρθηκες. Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό την ανάπτυξη της δομής και κατανόησης της λειτουργίας αυτών των νέων συσκευών. Στο πρώτο μέρος γίνεται καταγραφή και παρουσίαση των συγκριτικών μελετών που έχουν γίνει ή βρίσκονται σε εξέλιξη. Ξεκινώντας από τις αρχικές πειραματικές μελέτες σε ζώα θα παρουσιαστούν οι μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί σε ασθενείς με εστίαση σε μελέτες που αφορούν περιφερικά αγγεία. Στο δεύτερο μέρος αποκωδικοποιούνται τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα από τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία. Ερωτήματα που μένουν να απαντηθούν στο μέλλον αφορούν την πιθανότητα καθιέρωσης των επικαλυμμένων με φάρμακο μπαλονιών εκτός των στεφανιαίων αγγείων, στο πεδίο των περιφερικών αγγείων καθώς και της επαναστένωσης εντός του ενδονάρθηκα, είτε αντικαθιστώντας τον απλό καθετήρα με μπαλόνι στη

διενέργεια αγγειοπλαστικής είτε σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές αποκατάστασης της βατότητας των αγγείων.

## ΜΕΡΟΣ 1<sup>ο</sup>

### 1. Ιστορική αναδρομή

Η ιδέα της χρήσης ενός καθετήρα με μπαλόνια για τη μεταφορά ενός αντί-πολλαπλασιαστικού φαρμάκου, όπως η πακλιταξέλη, στο σημείο της αρτηριακής νόσου ξεκίνησε από τον Scheller<sup>1</sup> και συν. το 2003.

Η εξέλιξη των τεχνολογιών DCB ξεκίνησε την ίδια περίοδο με την είσοδο στην Αμερικάνικη αγορά των επικαλυμμένων με φάρμακο ενδοαρτηθίων (DES). Το 2005 οι γενικότερες εκτιμήσεις σχετικά με τις πιθανές εφαρμογές των DCB ήταν συντηρητικές ιδιαίτερα στο πεδίο των στεφανιαίων αγγείων. Σήμερα πλέον οι καθετήρες με DCB φαίνεται να παίρνουν μία συνεχώς σημαντικότερη θέση ως εναλλακτική θεραπεία καθώς η δυναμική στην αγορά αλλάζει. Πολλές μελέτες<sup>2</sup> έχουν αναγνωρίσει ως μία σημαντική κλινική επιπλοκή των DES την όψιμη θρόμβωση, μία σοβαρή κλινική κατάσταση που συνδέεται με μείζονες καρδιακές επιπλοκές και υψηλά ποσοστά θνητότητας. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην μείωση της απορρόφησης DES από την αγορά στεφανιαίων ενδοαρτηθίων στις ΗΠΑ εις όφελος των απλών μεταλλικών ενδοαρτηθίων (BMS). Στο τέλος του 2006 το FDA κατέληξε ότι αν και οι DES σχετίζονταν με μικρή αύξηση θρόμβωσης του ενδοαρθήκα σε σχέση με τα BMS, συνολικά δεν υπήρχε κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θνητότητας. Παρόλα αυτά, και εξαιτίας των πιθανών αυτών προβλημάτων, η αγορά άρχισε να είναι πιο δεκτική σε απλούστερες και λιγότερο επεμβατικές τεχνολογίες. Υπό αυτή τη βάση ειδικοί θεωρούν τους επικαλυμμένους με φάρμακο καθετήρες με μπαλόνι, κατάλληλους με σημαντικά πλεονεκτήματα και προοπτικές στη στεφανιαία νόσο.

Παρόλα αυτά όσον αφορά τη θεραπεία της περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) τα πράγματα είναι διαφορετικά. Οι θεραπείες στην περιοχή ποικίλλουν ενώ η χρήση ενδοαρτηθίων είναι περιορισμένη καθώς τα ποσοστά επαναστένωσης είναι αυξημένα. Ιδιαίτερα σε αγγειακά πεδία όπου δεν υπάρχει καθιερωμένη μακροχρόνια

λύση, η πιθανή χρήση των DCB είναι μεγάλη, όπως για παράδειγμα η επιβολής μηριαία και οι ιγνυακές αρτηρίες. Έτσι υπάρχουν μεγάλες προοπτικές αντικατάστασης της απλής αγγειοπλαστικής είτε μόνο με DCB είτε σε συνδυασμό με μεταλλικούς ενδονάρθηκες (BMS). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει για τη χρήση της τεχνολογίας των DCB σε περιφερικότερες περιοχές όπως τα αγγεία κάτωθεν του γονάτου.

## 2. Πειραματικές μελέτες σε ζώα

Η προσπάθεια περιοχικής χορήγησης αντιμιτωτικού παράγοντα ενδαρτηριακά εστιακά, με σκοπό την αναστολή του πολλαπλασιασμού του ενδοθηλίου και την αποτροπή επαναστένωσης είναι αρκετά παλιά. Η χρήση της πακλιταξέλης ενός γνωστού αντινεοπλασματικού φαρμάκου είχε εκτιμηθεί *in vitro*<sup>3</sup> ενώ πειράματα εμφανίζονται στη βιβλιογραφία από το 2000 για την προσπάθεια ανάδειξης της *in vivo* δράσης της. Οι Herdeg και συν δημοσίευσαν μελέτη<sup>4</sup> όπου μετά από τοπική χορήγηση πακλιταξέλης μέσω καθετήρα με διπλό μπαλόνι σε καρωτίδες κουνελιών Νέας Ζηλανδίας, διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένη στένωση μετά από 4 και 8 εβδομάδες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p=0.0012$ ). Στην ομάδα ελέγχου γινόταν αγγειοπλαστική με μπαλόνι, χωρίς τοπική χορήγηση πακλιταξέλης. Η πακλιταξέλη αποτελεί μέχρι σήμερα το κυρίαρχο φάρμακο στην αναδυόμενη τεχνολογία των επενδυμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι καθώς συνδυάζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που αναλύονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο στη συνέχεια.

Σε ένα άλλο πειραματικό μοντέλο με χοίρους ελέγχθηκε η συστηματική δράση της φαρμακευτικής ουσίας καθώς και η δραστηριότητά της μετά από την διάνοιξη του μπαλονιού. Δεν βρέθηκε πακλιταξέλη στο περιφερικό αίμα όταν έγινε έλεγχος σε πειράματα σε χοίρους. Η βραχεία έκθεση των στεφανιαίων αγγείων στην πακλιταξέλη μέσω ενός μπαλονιού φάνηκε να είναι αρκετή για την απόδοση αρκετής ποσότητας φαρμάκου στον ιστό, σε συγκέντρωσή τέτοια που θεωρείται αρκετή για την αναστολή ανάπτυξης του νεοενδοθηλίου σύμφωνα με τους Posa<sup>5</sup> και συν.

Οι επικαλυμμένοι με φάρμακο ενδονάρθηκες (DES) έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα έναντι της επαναστένωσης σε κλινικές μελέτες ιδιαίτερα όσων αφορά τα στεφανιαία αγγεία<sup>6,7,8</sup>.

Καμία μέθοδος απελευθέρωσης φαρμάκου μέσω ενδονάρθηκα δεν μπορεί να προσφέρει αντίστοιχη ευκολία στα να φτάσει περιοχές του αγγείου πέρα από αυτές



που καλύπτει ο ενδονάρθηκας. Σε μελέτη των Scheller<sup>1</sup> και συν. φαίνεται ότι η επικάλυψη με πακλιταξέλη είναι ασφαλής και εμποδίζει την επαναστένωση των στεφανιαίων αγγείων αποτελεσματικά σε πειραματικά μοντέλα χοίρων. Ο βαθμός μείωσης της ανάπτυξης νεοενδοθηλίου μετά από την έκπτυξη μπαλονιού (DCB) είναι συγκρίσιμη με αυτή που επιτυγχάνεται με τα DES.

Σε άλλη μελέτη<sup>9</sup> δοκιμάστηκε η δραστικότητα των DCB σε συνδυασμό με BMS.

Η πακλιταξέλη είτε διαλύθηκε σε ένα μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο ή συνδέθηκε στη επιφάνεια του μπαλονιού. Τα στεντ εν συνεχεία τοποθετήθηκαν πάνω στα επικαλυμμένα μπαλόνια. Η αποτελεσματικότητα ελέγχθηκε σε 22 χοίρους. Τοποθετήθηκαν 2 στεφανιαία στεντ σε κάθε χοίρο. Το πάχος του νεοενδοθηλίου στα απλά μεταλλικά στεντ σε συνδυασμό με τα μπαλόνια ήταν λιγότερο από τα άλλα τρία γκρούπ ( στεντ και απλό μπαλόνι, απλό στεντ με πακλιταξέλη στο σκιαγραφικό και στεντ με sirolimus και απλό μπαλόνι) σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $P < 0.01$ . Μία ακόμα μελέτη<sup>10</sup> συνδυασμού ενδονάρθηκα με DEB έναντι απλών μπαλονιών σε χοίρους αναφέρει παρόμοια ευνοϊκά αποτελέσματα. Σε 28 σπιτικούς χοίρους τοποθετήθηκαν 56 ενδονάρθηκες από ανοξείδωτο ατσάλι στην αριστερή πρόσθια κατιούσα και περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία. Τα στεντ τοποθετήθηκαν σε κλασικά απλά μπαλόνια και σε μπαλόνια επικαλυμμένα με πακλιταξέλη.

Έγινε μέτρηση της νεοενδοθηλιοποίησης και της όψιμης απώλειας αυλού (LLL) οριζόμενη ως η διαφορά στην ελάχιστη διάμετρο του αυλού κατά την αγγειοπλαστική και τη διάμετρο στην επανεξέταση, με υπεροχή του επικαλυμμένου μπαλονιού και στις δύο περιπτώσεις.

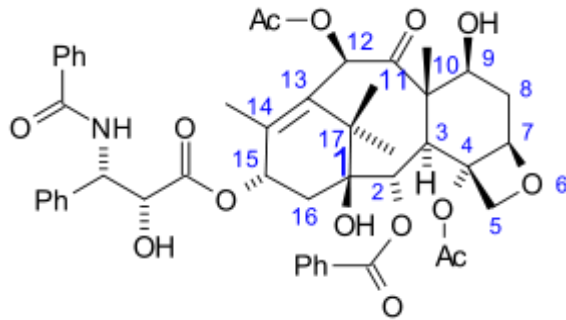
Το ενδιαφέρον για τη δράση αυτής της τεχνολογίας εκτός των στεφανιαίων αγγείων οδήγησε την έρευνα σε πειράματα στην περιφέρεια. Οι Albrecht και συν. αναφέρουν πειραματική χορήγηση πακλιταξέλης σε περιφερικές αρτηρίες χοίρων με ενθαρυντικά αποτελέσματα<sup>11</sup>. Συγκεκριμένα, σε περιφερικές αρτηρίες 20 χοίρων προκλήθηκε δημιουργία νεοενδοθηλίου μετά από υπερδιάτασή τους και τοποθέτηση ενδονάρθηκα. (40 συνολικά αρτηρίες). Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε τοπικά κατά την αγγειοπλαστική (PTA) είτε μέσω επενδυμένων μπαλονιών είτε διαλυμένη στο σκιαγραφικό, ενώ στην ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε συμβατικός καθετήρας και σκιαγραφικό. Μετά από 5 εβδομάδες έγινε επανέλεγχος με αγγειογραφία. Η όψιμη απώλεια αυλού (LLL) καθώς και η αγγειογραφική μείωση στη διάμετρο του αγγείου, ήταν σημαντικά μικρότερα στις υποομάδες όπου είχε χορηγηθεί τοπικά η πακλιταξέλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Σήμερα οι πειραματικές μελέτες έχουν οδηγηθεί σε πειράματα περιφερικών αγγείων με σκοπό τη διερεύνηση της δραστηριότητας των DCB ακόμα και σε συνδυασμό με ενδονάρθηκες (BMS). Σε ένα πολύ ενδιαφέρον άρθρο που δημοσιεύτηκε τον Ιούλιο του 2011 στο περιοδικό EuroIntervention<sup>12</sup>, ελέγχεται η δραστηριότητα της χρησιμοποίησης DCB σε περιφερικά αγγεία χοίρων σε συνδυασμό με την τοποθέτηση ενδονάρθηκα BMS. Αν και πείραμα σε ζώα, με μικρό δείγμα αγγείων, φαίνεται ότι υπάρχουν ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την νεοεπιθηλιοποίηση και την απώλεια αυλού στις 30 μέρες για την ομάδα του συνδυασμού ενδονάρθηκα και DCB συγκριτικά με την απλή αγγειοπλαστική. Στο συγκεκριμένο πείραμα χρειάστηκε να χρησιμοποιηθούν δύο μπαλόνια για να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, κάτι που πιθανόν οφείλεται σε ανεπαρκή δόση φαρμάκου που απελευθερώνεται μετά από μία διαστολή.

### 3. Πακλιταξέλη $C_{47}H_{51}NO_{14}$

Είναι η κύρια φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται προς το παρόν για την επικάλυψη των καθετήρων με μπαλόνι. Η πακλιταξέλη είναι ένας μιτωτικός αναστολέας που χρησιμοποιείται ως χημειοθεραπευτικό. Ανήκει στην κατηγορία των ταξανών και ανακαλύφθηκε το 1967 στις Η.Π.Α μετά από την απομόνωση της ουσίας από ένα είδος ελάτου του Ειρηνικού, με επιστημονική ονομασία *Taxus brevifolia*. Αναπτύχθηκε εμπορικά από την εταιρεία Bristol-Myers με την εμπορική ονομασία TAXOL ενώ η δραστική ουσία πήρε το όνομα πακλιταξέλη (paclitaxel). Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου των πνευμόνων, ωοθηκών και του μαστού, σε προχωρημένες μορφές σαρκώματος Καπόζι καθώς και καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου.

Ενώ ήταν θεραπευτικά δραστική, αποτέλεσε ένα αμφιλεγόμενο φάρμακο, κυρίως λόγω της αρχικής της προέλευσης (από το φλοιό του ελάτου του ειρηνικού) που προκαλούσε οικολογικά προβλήματα. Πλέον παράγεται συνθετικά.



Χημική ονομασία της πακλιταξέλης: 1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4,12-Diacetoxy-15-[(2R,3S)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phenylpropanoyloxy]-1,9-dihydroxy-10,14,17,17-tetramethyl-11-oxo-6-oxatetracyclo[11.3.1.0~3,10~.0~4,7~]heptadec-13-en-2-yl rel-benzoate

Δομικά η πακλιταξέλη βασίζεται σε έναν τετρακυκλικό σκελετό 17 ατόμων άνθρακα (επταδεκάνιο). Υπάρχουν συνολικά έντεκα στερεοϊσομερή. Το ενεργό, το οποίο εμφανίζεται και στην εικόνα, είναι η πακλιταξέλη.

Αντίθετα με άλλα αντιμυτωτικά φάρμακα όπως η κολχικίνη που εμποδίζουν την συσσώρευση μικροσωληναρίων, η πακλιταξέλη σταθεροποιεί τα μικροσωληναρικά πολυμερή και τα προστατεύει από την αποδόμηση. Τα χρωμοσώματα είναι πλέον ανίκανα να οδηγηθούν σε μετάφαση, γεγονός που μπλοκάρει την διαδικασία της μίτωσης. Το γεγονός αυτό ενεργοποιεί την απόπτωση με αντιστροφή στην G-φάση του κυτταρικού κύκλου χωρίς διαχωρισμό των κυττάρων (μίτωση).

Σε υψηλές συγκεντρώσεις το φάρμακο φαίνεται επίσης να εμποδίζει την μικροσωληναριακή αποδέσμευση από τα κεντροσώματα, διαδικασία που φυσιολογικά ενεργοποιείται κατά τη μίτωση<sup>13</sup>.

Επιπλοκές της πακλιταξέλης όταν χορηγείται για τη θεραπεία μορφών καρκίνου, είναι η ναυτία, έμετοι, απώλεια όρεξης, αλλαγές γεύσης, τριχόπτωση, αρθραλγίες, δυσχρωμάτωση των ονύχων, παραισθησίες άκρων. Σοβαρότερες επιπλοκές περιλαμβάνουν αιμορραγίες, αλλαγές συνηθειών εντέρου, πυρετό, βήχα, κούραση, ζάλη, ταχύπνοια, εξάντληση, flushing προσώπου, στειρότητα σε γυναίκες λόγω ωοθηκικής βλάβης, και άλγος στο θώρακα<sup>14</sup>.

Η πακλιταξέλη χρησιμοποιείται ως το κύριο φάρμακο επικάλυψης των καθετήρων με μπαλόνι στις μέρες μας, λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της όπως οι λιπόφιλες ιδιότητές της, το μεγάλο μοριακό της βάρος (853.90 g/mol) και η ικανότητά της να παραμένει στο αγγειακό τοίχωμα σχεδόν για μία εβδομάδα<sup>15</sup>.

#### **4. Μελέτες αγγειοπλαστικής και ενδονάρθηκων με φάρμακο στα περιφερικά αγγεία ανθρώπων**

Οι προσπάθειες ενδαγγειακής αντιμετώπισης της περιφερικής αρτηριακής νόσου συνεχίζονται μέχρι σήμερα, με μελέτες που χρησιμοποιούν διάφορων ειδών τεχνολογίες. Αναφέρονται ενδεικτικά μελέτες αγγειοπλαστικής με ή χωρίς ενδονάρθηκα που έχουν γίνει μέχρι σήμερα

##### **4.1 STAR<sup>16</sup>**

Η μελέτη STAR εκτίμησε προοπτικά τη μακρόχρονη βατότητα ασθενών που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική στον μηροϊγνυακό άξονα. Επτά ιδρύματα συμμετείχαν στην μελέτη σε μία περίοδο 3 ετών με παρακολούθηση των ασθενών για 5 έτη. Συνολικά συμμετείχαν 215 ασθενείς (219 σκέλη) με βατότητες στον 1<sup>ο</sup> 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> χρόνο 87% 80% και 69% αντίστοιχα.

Το μέσο μήκος της βλάβης ήταν μόνο 3.8εκ. Οι αποφράξεις αντιπροσώπευαν το 17% του συνόλου των ασθενών με μέσο μήκος απόφραξης τα 4.7 εκ.

Η μελέτη κατέληξε επίσης στο αποτέλεσμα ότι διαβητικοί ασθενείς και ασθενείς με χαμηλή κνημιαία απορροή είχαν χαμηλότερα ποσοστά βατότητας.

##### **4.2 FAST<sup>17</sup>**

Σύγκριση της αγγειοπλαστικής με ενδονάρθηκες στην επιπολής μηριαία αρτηρία.

Τυχαιοποίηση 244 ασθενών με βλάβες της επιπολής μηριαίας αρτηρίας λιγότερο των 10 εκ σε μήκος (μέσο μήκος 4.5 εκ) σε θεραπεία είτε με αγγειοπλαστική είτε με αυτοεκπτυσσόμενους ενδονάρθηκες νιτινόλης (Luminexx 3, Bard, Flagstaff, AZ). Δεν αναδείχτηκε σημαντικό πλεονέκτημα του στεντικ εναντι της αγγειοπλαστικής σε αυτές τις βλάβες είτε με υπερηχογραφικά κριτήρια είτε με κλινικά (κατηγορία Rutherford) στο πρώτο έτος. Η μελέτη δεν βρήκε κανένα όφελος στην τοποθέτηση ενδονάρθηκα σε μικρού μήκους βλάβες της επιπολής μηριαίας αρτηρίας.

##### **4.3 SIROCCO II<sup>18</sup>**

Μελέτη τοποθέτησης ενδονάρθηκα με επικάλυψη φαρμάκου (DES) σε σύγκριση με απλά BMS. Τα αποτελέσματα στους 6 μήνες ήταν πολύ θετικά και για τις δύο ομάδες

ενδοαρθικών. Δυστυχώς όμως τα αποτελέσματα στους 24 μήνες ανέδειξαν σημαντικές επαναστενώσεις και πολλαπλά κατάγματα.

#### 4.4 ABSOLUTE<sup>29</sup> trial

Τοποθέτηση αυτοεκπτυσσόμενου ενδονάρθηκα (Dynalink/Absolute stent, Abbott, Abbott Park, IL) έναντι απλής αγγειοπλαστικής για βλάβες της επιπολής μηριαίας αρτηρίας. Σε αυτή τη μελέτη αναδείχθηκε η ανωτερότητα τοποθέτησης stent. Η μελέτη έγινε σε βλάβες άνω των 10 εκ σε μήκος και επέτρεπε τη τοποθέτηση πολλαπλών ενδοαρθικών. Σε αυτή τη μελέτη τα ποσοστά επαναστένωσης στην ομάδα της αγγειοπλαστικής ήταν μεγαλύτερα συγκριτικά με τις μελέτες FAST και STAR δείχνοντας ότι όσο η βλάβη μεγαλώνει σε μήκος τόσο αυξάνει το όφελος από την τοποθέτηση ενδονάρθηκα έναντι της αγγειοπλαστικής.

#### 4.5 RESILIENT<sup>20</sup> trial

Τυχαιοποιημένη διεθνής πολυκεντρική μελέτη για την θεραπεία της νόσου της επιπολής μηριαίας αρτηρίας. Σύγκριση αποτελεσμάτων αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης ενδονάρθηκα (Lifestent, Bard, Flagstaff, AZ) που είναι ένας αυτοεκπτυσσόμενος ενδονάρθηκας νιτινόλης ελικοειδούς σχήματος.

Τα αρχικά αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη ανέδειξαν μία σημαντική βελτίωση στη βατότητα των αγγείων ασθενών που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδονάρθηκα σε σύγκριση με αγγειοπλαστική για βλάβες άνω των 5 εκ. αντίθετα παρόμοια αποτελέσματα σε βλάβες μικρού μήκους <5εκ.

Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η αγγειοπλαστική είναι η καλύτερη λύση για εστιακές βλάβες στην επιπολής μηριαία α. Επιπλέον μη διαβητικοί ασθενείς με καλά αγγεία απορροής και βλάβες μη αποφρακτικές χωρίς εκτεταμένη επασβέστωση έχουν καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα όταν αντιμετωπίζονται με αγγειοπλαστική. Όταν η βλάβη γίνεται μεγαλύτερη των 5 εκ τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής χειροτερεύουν και είναι υποδεέστερα της τοποθέτησης ενδονάρθηκα. Η βατότητα των αυτοεκπτυσσόμενων ενδοαρθικών μπορεί να σχετίζεται με το ποσό της υποκείμενης ασβεστοποίησης του αγγείου το μήκος της βλάβης των αριθμό των ενδοαρθικών που πρέπει να χρησιμοποιηθούν και το μέγεθος της διαστολής πριν και μετά τη τοποθέτηση ενδονάρθηκα.

## 5. Μελέτες επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι σε στεφανιαία αγγεία

Η αρχική έρευνα των DCB αφορούσε και αφορά κυρίως τα στεφανιαία αγγεία.

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες των DCB στα στεφανιαία αγγεία έχουν δείξει καλά αποτελέσματα, παρόλο που έγιναν σε μικρό αριθμό ασθενών. Οι περισσότερες εξ αυτών<sup>7,21</sup> έχουν εστιάσει σε βλάβες επαναστένωσης εντός του ενδονάρθηκα (ISR) όπως οι μελέτες PACCOATH ISR I και II και οι μελέτες<sup>22</sup> PERCAD I και II.

Στις μελέτες αυτές η χρήση του DCB φαίνεται ανώτερη του DES για την αντιμετώπιση επαναστένωσης BMS στα στεφανιαία. Τα αγγειογραφικά ευρήματα είναι ανώτερα σε αγγειογραφικό έλεγχο μετά από 12 μήνες. Όσον αφορά όμως τις de novo στενώσεις τα αποτελέσματα είναι διαφορεόμενα. Η μελέτη PERCAD I<sup>23</sup> όπου χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας με μπαλόνι SeQuent Please κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι DEB μπορεί να αποτελούν εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για αυτού του τύπου βλάβες.

Αντίθετα μία άλλη μελέτη, η PICCOLETO<sup>24</sup> όπου χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας με μπαλόνι DIOR-I διακόπηκε δεδομένης της σαφούς υπεροχής των επενδεδυμένων με πακλιταξέλη ενδοαρθικών έναντι του καθετήρα με μπαλόνι. Δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν όμως συμπεράσματα για το σύνολο των DCB δεδομένου ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται από το συγκεκριμένο κάθε φορά είδος του καθετήρα. Η μελέτη PERCAD III, που παρουσιάστηκε το 2009 σε συνέδριο της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας στο Ορλάντο των Η.Π.Α, μελέτησε ένα νέο υβριδικό σύστημα DCB/ενδονάρθηκα ως εναλλακτικό του DES. Και αυτή η μελέτη<sup>25</sup> απέτυχε να αναδείξει μη κατωτερότητα έναντι της ομάδας DES (Cypher Sirolimus eluting stent).

## 6. Τεχνικά χαρακτηριστικά καθετήρων με μπαλόνι υπενδεδυμένο με φάρμακο

Η τεχνική είναι παρόμοια με την τεχνική της συμβατικής αγγειοπλαστικής<sup>26</sup>. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι το φάρμακο μπορεί να χαθεί όταν διασχίζει σοβαρές ασβεστωμένες ή αποφραγμένες αρτηρίες, πρέπει να γίνεται προδιαστολή με ένα μικρό μη επενδεδυμένο μπαλόνι στις περισσότερες περιπτώσεις. Για παράδειγμα σε απόφραξη πρόσθιας και οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας ή υψηλόβαθμης στένωσης ιγνυακής, μπορεί να γίνει μία ομόδρομη προσπέλαση με 4F θηκάρι. Ανάλογα με το είδος του μπαλονιού και τις οδηγίες του κατασκευαστή θα ορίσουμε τη διάρκεια διαστολής σε κάθε περίπτωση. Πχ. Για το In.Pact Amphirion 3.5/80mm το ποσό της πακλιταξέλης είναι 3μg/mm<sup>2</sup> και η διαστολή πρέπει να διαρκεί από 30 μέχρι 60 δευτερόλεπτα.

Οι DCB είναι συμβατικά μπαλόνια αγγειοπλαστικής με επίστρωση φαρμάκου με αντιστενωτικές ιδιότητες, το οποίο απελευθερώνεται μέσα στο αγγειακό τοίχωμα κατά τη διάρκεια της διαστολής του μπαλονιού, συνήθως υπό προκαθορισμένη πίεση με μία ελάχιστη περίοδο διαστολής. Η ενεργός φαρμακευτική ουσία πρέπει να είναι αρκετά λιπόφιλη ώστε να επιτυγχάνεται υψηλός βαθμός απορρόφησης από το αγγειακό τοίχωμα<sup>27</sup>, δεδομένης της μικρής διάρκειας επαφής της επιφάνειας του μπαλονιού με αυτό, και για την διατήρηση του φαρμακευτικού αποτελέσματός της όταν απελευθερωθεί<sup>28</sup>.

Τα τεχνικά χαρακτηριστικά των DCB είναι παρόμοια. Οι κατασκευαστές είναι πολλοί, δύο όμως τύποι καθετήρα έχουν συμμετάσχει στις περισσότερες κλινικές μελέτες, (SeQuent Please, PACCOATH από την B Braun Melsungen AG Germany και DIOR Eurocor GmbH, Bonn Germany). Τα αποτελέσματα με αυτές τις συσκευές μας έχουν δώσει κάποια σαφή αποτελέσματα σημαντικών ιδιοτήτων των DCB όπως η δόση που αποδίδεται στον ιστό και οι φαρμακοκινητική της απελευθερωμένης ουσίας.

Οι καθετήρες SeQuent Please (διάδοχος του PACCOATH), Protégé (Blue Medical Devices BV, The Netherlands) Pantera Lux (Biotronik, Berlin, Germany) και In.Pact Falcon (Medtronic Inc. Minnesota, US) είναι όλοι επικαλυμμένοι με πακλιταξέλη (3μg/mm<sup>2</sup>). Γενικά, είναι επικαλυμμένοι με ένα μείγμα που αποτελείται από

πακλιταξέλη και ένα υδροφιλικό ενδιάμεσο που λειτουργεί ως μεταφορέας. Αυτή η μέθοδος επικάλυψης βελτιώνει την διαλυτότητα της πακλιταξέλης και τη μεταφορά της στο αγγειακό τοίχωμα<sup>1</sup>.

Ο υδροφιλικός χαρακτήρας του μεταφορέα και οι λιποφιλικές ιδιότητες της πακλιταξέλης ευοδώνουν την απελευθέρωση του φαρμάκου από την επιφάνεια του μπαλονιού και την απορρόφησή της από το αγγειακό τοίχωμα. Χωρίς την ύπαρξη του μεταφορέα η πακλιταξέλη θα δημιουργούσε μικροκρυστάλλους, κάτι που θα προκαλούσε μικρότερη απορρόφηση. Έχουν ανακαλυφθεί διάφοροι τύποι υδροφιλικού ενδιάμεσου που όλοι όμως έχουν την ίδια λογική με αυτή του καθετήρα SEQuent Please. Η πακλιταξέλη στις πρώτες μελέτες δινόταν ενδοστεφαναία διαλυμένη σε ιοπρομίδη (ως υδρόφιλο μέσο) ενώ αργότερα δια της χρήσης του επικαλυμμένου μπαλονιού<sup>1</sup> κάτι που αύξησε τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου τοπικά με μετρήσιμα αποτελέσματα. Ο καθετήρας SeQuent Please σήμερα χρησιμοποιεί ως δραστική ουσία τη πακλιταξέλη με μία μικρή ποσότητα ιοπρομίδης ως ενδιάμεσου και ακετόνη ως τον κύριο διαλύτη<sup>10</sup>

Οι πιο πρόσφατες συσκευές στην αγορά είναι οι καθετήρες Protégé, Pantera Lux, και In.Pact Falcon με τις ίδιες αρχές επικάλυψης. Επιπλέον της τεχνολογίας του υδρόφιλου ενδιάμεσου-μεταφορέα, τόσο ο Protégé όσο και ο Pantera Lux κάνουν χρήση και μίας τεχνικής «ασπίδας». Πρόκειται για μία ειδικά σχεδιασμένη αναδίπλωση του μπαλονιού στην μη διεσταλμένη του μορφή προς αποφυγή πρώιμου ξεπλύματος του φαρμάκου. Η κλινική σημασία αυτής της ασπίδας μένει να αποδειχτεί. Αυτό που έχει ήδη φανεί είναι ότι με το SeQuent Please που δεν έχει τεχνική προστασίας, τουλάχιστον το 6% της πακλιταξέλης απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία. Το πιο πιθανό είναι ότι αυτή η ποσότητα δεν έχει παρενέργειες αφού οι δόσεις πακλιταξέλης κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας είναι πολύ μεγαλύτερες (από 50-1000 φορές).



## 7. Εμπορικοί τύποι επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι

Το ερώτημα που τίθεται σήμερα είναι αν μπορεί να υπάρξει κλινικό πλεονέκτημα με τη χρήση των DCB σε αγγεία κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Σε μία πρώιμη μελέτη σε ανθρώπους που ξεκίνησε από τους Tere και συν<sup>30</sup>, 154 ασθενείς με στένωση ή απόφραξη στον μηροϊγνυακό άξονα αντιμετωπίστηκαν είτε με απλό μπαλόνι (ομάδα ελέγχου) είτε με επικαλυμμένο με πακλιταξέλη, ή με πακλιταξέλη διαλυμένη στο σκιαγραφικό μέσο. Το ποσοστό επανεπέμβασης στους 6 μήνες ήταν 0.05 για την ομάδα με τα επικαλυμμένα μπαλόνια (DCB) έναντι 0.28 για την ομάδα με πακλιταξέλη στο σκιαγραφικό μέσο έναντι 0.35 στην ομάδα ελέγχου (απλή αγγειοπλαστική) με τα αποτελέσματα να παραμένουν καλά στους 24 μήνες

Αρκετές εταιρείες έχουν επενδύσει στην ανάπτυξη μπαλονιών επενδεδυμένων με φάρμακο, διεξάγοντας παράλληλα μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών. Η εταιρεία Bayer, (Medrad/Schering Plough) ανέπτυξε έναν τέτοιο καθετήρα με την τεχνολογία Paccocath από το 2005<sup>31</sup>. Αυτός ο καθετήρας δεν διατίθεται πλέον στην αγορά και έχει αντικατασταθεί από τον SeQuent Please.

Η εταιρία συνχρηματοδότησε την μελέτη THUNDER (Local Taxan with Short Time exposure for Reduction of Restenosis in Distal Arteries) μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη το 2004 για την εκτίμηση της δραστηριότητας των DCB στην πρόληψη επαναστένωσης στην επιπολήμης μηριαία και ιγνυακή αρτηρία.

Μία ακόμη εταιρεία που δημοσιεύει στοιχεία για καθετήρες DCB είναι η Invec<sup>32</sup> με τους καθετήρες In.Pact.Admiral FreePacTM και In.Pact Amphirion. Σύμφωνα με την εταιρεία η απελευθέρωση του φαρμάκου γίνεται σε 30 με 60 δευτερόλεπτα. Μετά από 60 δευτερόλεπτα διαστολής του μπαλονιού δεν απελευθερώνεται επιπλέον φάρμακο. Πρόκειται για ένα μπαλόνι πάνω σε ένα σύρμα 0.014inch διαθέσιμο σε 120 και 150mm καθετήρες και είναι συμβατό με θηκάρια 4F και 5F. Προς το παρόν οι διάμετροι των μπαλονιών κυμαίνονται από 40mm έως 120mm. Η φόρμουλα δέσμευσης του φαρμάκου χρησιμοποιεί ένα υδρόφιλο μέσο που διαχωρίζει τα μόρια της πακλιταξέλης και ισορροπεί τις υδρόφιλες και λιπόφιλες ιδιότητες του φαρμάκου. Πρώιμες μελέτες από την εταιρεία έχουν αποδείξει ότι υπάρχουν δραστικά αποτελέσματα όταν συγκέντρωση του φαρμάκου στα 3μg ανά mm<sup>2</sup> επιφάνειας του μπαλονιού είναι αρκετή για να υπάρχουν δραστικά θεραπευτικά αποτελέσματα, ενώ

σε μεγαλύτερες δόσεις δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Σε πρόσφατη μελέτη μικρού αριθμού ασθενών με βλάβες στο διχασμό στεφανιαίων αγγείων και αντένδειξη τοποθέτησης DES έδειξε καλά αποτελέσματα.

Ο καθετήρας της εταιρείας B Braun SeQuent Please χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα προσκόλλησης ένα εντελώς βιοαπορροφήσιμο μέσο χωρίς πολυμερές. Είχε πολύ καλά αποτελέσματα σε μελέτες στεφανιαίων αγγείων όπως την πρώτη μελέτη που διεξήχθη στη Γερμανία για τη δράση των DCB (μελέτη PERCAD I). Τα ποσοστά επαναστένωσης σε αυτή τη μελέτη ήταν 5.5% στους έξι μήνες σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες όπου τα αντίστοιχα ποσοστά με DES ήταν 31.2%. Στη μελέτη PERCAD II όπου συγκρίνονται οι καθετήρες SeQuent Please με διαφορετική κατηγορία DES σε 131 ασθενείς τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με υπεροχή των DCB (επαναστένωση 3.7% έναντι 20,8% στους 6 μήνες αντίστοιχα). Πρόσφατα έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα από την μελέτη PERCAD V<sup>33</sup> σε βλάβες διχασμού των στεφανιαίων αγγείων σε συνδυασμό με την τοποθέτηση BMS με καλά αποτελέσματα.

Η Γερμανική εταιρεία EuroCor, κλάδος της Opto Circuits (India), ανέπτυξε τον καθετήρα με μπαλόνι επικαλυμμένο με πακλιταξέλη DIOR I που έχει σχεδιαστεί για την θεραπεία της επαναστένωσης μετά από τοποθέτηση στεντ σε στεφανιαία αγγεία (ISR). Η εταιρεία σημειώνει ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με τρεις μήνες χορήγησης αντι-αιμοπεταλιακού φαρμάκου. Ο καθετήρας DIOR I(που δεν παράγεται πλέον) χρησιμοποιείται σαν ένας απλός καθετήρας αγγειοπλαστικής με μπαλόνι, διαστέλλεται στο επίπεδο της βλάβης έως 60 δευτερόλεπτα για πλήρη απελευθέρωση του φαρμάκου, και μπορεί να επαναδιασταλλεί αρκετές φορές. Μία πρώτη διαστολή 20 δευτερολέπτων απελευθερώνει το 35% του φαρμάκου. Μια δεύτερη διαστολή 20 δευτερολέπτων απελευθερώνει άλλα 35% πακλιταξέλης. Ήδη έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα της δεύτερης γενιάς DCB DIOR-II<sup>34</sup>. Το αναφερόμενο δυναμικό πλεονέκτημα του νέου αυτού καθετήρα, είναι η ευκολία αποδέσμευσης της πακλιταξέλης στο αγγειακό ενδοθήλιο που φτάνει στα μέγιστα επίπεδα μόλις σε 20 δευτερόλεπτα, κάτι που ίσως είναι κρίσιμο στην αντιμετώπιση στεφανιαίας ισχαιμίας. Ο πρώτης γενιάς DIOR-I είχε μία αδρή επιφάνεια μπαλονιού με κρυσταλλική επικάλυψη. Ο σύγχρονος καθετήρας DIOR-II έχει ένα μείγμα επικάλυψης 1:1 πακλιταξέλη με Shelac (είδος βερνικιού) το οποίο επιστρώνεται

στην επιφάνεια του μπαλονιού με μία διαδικασία μικροπιπέτας. Το Shelac είναι μία ουσία που παράγεται από ένα έντομο θηλυκού γένους και έχει εγκριθεί και σαν επικάλυψη για φαγητά. Στον καθετήρα DIOR II το υδροφιλικό δίκτυο shelac μόλις έρθει σε επαφή με τον ιστό, διογκώνεται και ανοίγει επιτρέποντας την απελευθέρωση της πακλιταξέλης. Ο χρόνος διαστολής σύμφωνα με την εταιρεία πρέπει να είναι 30-45 δευτερόλεπτα. Ο καθετήρας DIOR είναι ο πρώτος που χρησιμοποίησε την τεχνική αναδίπλωσης του μπαλονιού για προστασία του φαρμάκου. Σε αντίθεση με τον καθετήρα SeQuent Please μετά την διαστολή του DIOR δεν ανιχνεύονται συγκεντρώσεις πακλιταξέλης στο πλάσμα<sup>29</sup>.

. Ένα από τα μειονεκτήματα του DIOR-I ήταν η χαμηλή δόση απόδοσης του φαρμάκου στο αγγειακό τοίχωμα. (μόνο το 20-25%). Το DIOR II έχει μία μεγαλύτερη δόση απελευθέρωσης του φαρμάκου (μέχρι και το 85% της συνολικής ποσότητας του φαρμάκου) που συγκρίνεται με αυτή που αποδίδεται από τους καθετήρες SeQuent Please και Pantera Lux. Ο καθετήρας DIOR II επιτυγχάνει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον αρτηριακό ιστό (5 με 20 φορές μεγαλύτερες σε σχέση με τον DIOR I κάτι που επιτρέπει μικρότερο χρόνο διαστολής<sup>29</sup>.

Η εταιρεία Aachen έχει δημιουργήσει άλλο ένα μπαλόني επικαλυμμένο με πακλιταξέλη για τα στεφανιαία αγγεία (Elutax νέες βλάβες, μικρά αγγεία, ISR) και μικρά αγγεία κάτωθεν του γονάτου. Το μέσο επικάλυψης της φαρμακευτικής ουσίας λειτουργεί έτσι ώστε μετά από κάθε διαστολή του μπαλονιού να απελευθερώνεται το 20% του συνόλου του φαρμάκου.

Η εταιρία Lutonix δημιούργησε τον καθετήρα Moxu που χρησιμοποιεί ως φάρμακο την πακλιταξέλη σε συνδυασμό με έναν υδρόφιλο μεταφορέα. Πρόσφατα έχουν ανακοινωθεί 6μηνα αποτελέσματα από τη μελέτη LEVANT I για τη θεραπεία μηροϊγνυακών βλαβών, με σημαντικά μικρότερα ποσοστά LLL και ανάγκης επαναγγείωσης σε σύγκριση με απλή αγγειοπλαστική

Προς το παρόν η πακλιταξέλη αποτελεί το φάρμακο εκλογής, αφού συνδυάζει μοναδικά χαρακτηριστικά όπως η αποδεδειγμένη της ικανότητα να μειώνει τα ποσοστά επαναστένωσης σε στεφανιαία αγγεία , με τυπική δοσολογία τα 3μg/mm<sup>2</sup>

ανά επιφάνεια του μπαλονιού. Πέρα από τη δόση σημαντικός παράγοντας είναι η φόρμουλα που χρησιμοποιείται για τη δέσμευση του φαρμάκου στην επιφάνεια του μπαλονιού. Οι διαθέσιμοι καθετήρες με μπαλόνι χρησιμοποιούν είτε κανένα μέσο, είτε συμπληρώματα που δεσμεύουν το φάρμακο, ανάλογα με την εταιρεία που προωθεί την έρευνα.(Πιν.1)

## **8. ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑ**

Προς το παρόν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν διεξαχθεί και ολοκληρωθεί όσων αφορά τη χρήση των DCB σε ασθενείς με PAD, η FEMPAC Trial και η THUNDER Trial ενώ τέλος του Δεκεμβρίου του 2011 ολοκληρώνεται η μελέτη LEVANT I. Αυτές οι μελέτες αναφέρονται διεξοδικά ως προς το σχεδιασμό και τη μεθοδολογία τους καθώς από αυτές διεξάγονται και τα μοναδικά μέχρι σήμερα συμπεράσματα για τη χρήση των DEB σε αγγεία κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου.

### **8.1 FEMPAC Trial<sup>35</sup>**

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις των ενδαγγειακών τεχνικών τα τελευταία 20 έτη, η επιτυχία των διαδερμικών επεμβάσεων παραμένει ακόμα περιορισμένη. Ειδικά σε ασθενείς με στενώσεις ή αποφράξεις του μηροϊγνυακού άξονα, το ποσοστό επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση ενδονάρθηκα παραμένει υψηλό συγκρινόμενο με άλλα αγγεία. Μετά από ένα έτος η επαναστένωση εμφανίζεται στο 40% με 60% των αγγείων με το ποσοστό βατότητας για την επιβολής μηριαία να κυμαίνεται από 22% μέχρι 61% μετά από τοποθέτηση μεταλλικού ενδονάρθηκα<sup>36</sup>.

Η νεοενδοθηλιακή υπερπλασία που οδηγεί σε επαναστένωση αναπτύσσεται αργά. Επομένως, η σύγχρονη αντίληψη πρόληψης και θεραπείας της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική ή στεντινγκ βασίζονται στην παρατεταμένη απελευθέρωση αντιπολλαπλασιαστικού φαρμάκου μέσα στο αγγειακό τοίχωμα. Παρά την επιτυχία

στα στεφανιαία αγγεία, οι αρχικές κλινικές μελέτες με DES απέτυχαν να αναδείξουν υπεροχή στο επίπεδο της επιπολής μηριαίας<sup>18,37</sup>.

Ο στόχος της μελέτης **FemPac** ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της διαδερμικής αγγειοπλαστικής με επικαλυμμένα με πακλιταξέλη μπαλόνια σε σύγκριση με μη επικαλυμμένα σε ασθενείς με στενώσεις ή αποφράξεις του μηροϊγνυακού άξονα.

### **8.1.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Προκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβε χώρα σε δύο κέντρα της Γερμανίας (Βερολίνο, Virchow Klinikum, 71 ασθενείς και Greifswald 16 ασθενείς). Η μελέτη ήταν τυφλή, παρόλο που η διαφορά στο σχήμα και την εμφάνιση των καθετήρων δεν το εγγυάται απόλυτα. Ο αγγειογραφικός έλεγχος των αποτελεσμάτων μετά από 6 μήνες πραγματοποιήθηκε από ανεξάρτητο εργαστήριο που δεν γνώριζε τη μεθοδολογία της θεραπείας.

### **8.1.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Κατάλληλοι θεωρούνταν οι ασθενείς που είχαν μία στένωση  $\geq 70\%$  ή απόφραξη της επιπολής μηριαίας ή/και ιγνυακής αρτηρίας με κλινική σταδιοποίηση κατά Rutherford 1-5. Επιπλέον κριτήρια συμπεριλαμβάνουν ηλικία άνω των 18 ετών και επιτυχή διάβαση της βλάβης με σύρμα.

Τα κύρια κριτήρια εξαίρεσης ήταν οξέα σύνδρομα με ένδειξη θρομβόλυσης ή εγχείρησης, απειλητική για το σκέλος ισχαιμία περιφερική απορροή  $< 1$  αγγείου, κλινικός υπερθυρεοειδισμός, νεφρική ανεπάρκεια ( $Cr_{e} > 2.0 \text{mg/dL}$ ) και μείζονα γαστρική αιμορραγία τους τελευταίους 6 μήνες. Ασθενείς με γνωστή δυσανεξία σε φάρμακα ή σκιαγραφικά μέσα ή σύγχρονης σοβαρής νόσου που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μη συμμόρφωση με τη θεραπεία ή συνοδεύονταν με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης ( $< 2$ έτη) επίσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Χρησιμοποιήθηκαν απλοί καθετήρες αγγειοπλαστικής. Τα μπαλόνια ήταν είτε απλά είτε επικαλυμμένα με πακλιταξέλη (FDA-GMP Idena, Milano, Italy) σε δόση  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  επιφανειας μπαλονιού. Μετά την επέμβαση έγινε έλεγχος της

εναπομείνας ποσότητας του φαρμάκου σε κάθε μπαλόνι που χρησιμοποιήθηκε με χρωματογραφία υγρού υψηλής απόδοσης

### **8.1.3 ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ**

Τη μέρα της επέμβασης ξεκινούσε και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη 75 και 100 mg αντίστοιχα. Μετά τη τοποθέτηση του θηκαριού της μηριαίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση ηπαρίνης 2500-5000 IU . προτιμήθηκε η ετερόπλευρη προσπέλαση στην επιπολής μηριαία ή ιγνυακή αρτηρία. Μετά την επιτυχή διάσχιση της βλάβης με σύρμα έγινε διαστολή ενός ή περισσότερων μπαλονιών απλών ή επικαλυμμένων σε κλασικούς καθετήρες αγγειοπλαστικής ανάλογα με το πρωτόκολλο. Ο χειρουργός μπορούσε να επιλέξει πίεση έως και 12 ατμόσφαιρες. Το μπαλόνι παρέμενε φουσκωμένο για ένα λεπτό. Επανάληψη της διαστολής και τοποθέτηση στεντ επιτράπηκε σε περιπτώσεις άμεσης αποτυχίας όπως επαναστένωση ή διαχωρισμό.

Πριν και αμέσως μετά από την επέμβαση και 6 μήνες μετά έγινε παρακολούθηση των υπο θεραπεία βλαβών σε παρόμοιες προβολές.

Ο κνημοβραχιόνιος δείκτης μετρήθηκε πριν και αμέσως μετά την αγγειοπλαστική και έξι μήνες αργότερα.

### **8.1.4 Κύριοι τελικοί στόχοι**

Κύριος τελικός στόχος ήταν η όσημη απώλεια αυλού (LLL) οριζόμενη ως η διαφορά στην ελάχιστη διάμετρο του αυλού μετά την αγγειοπλαστική και 6 μήνες μετά όπως αυτή φαίνεται στην αγγειογραφία.

Άλλοι στόχοι ήταν το ποσοστό επαναστένωσης (που ορίζεται ως στένωση  $\geq 50\%$ ) στην αντιμετωπιζόμενη βλάβη, 6μήνες μετά σε αγγειογραφικό έλεγχο, η ανάγκη επαναγγείωσης της βλάβης στόχου, οι αλλαγές στον κνημοβραχιόνιο δείκτη, η κατηγορία κατά Rutherford αρχικά και μετά από 6μήνες και η διενέργεια ακρωτηριασμού.

## 8.2 Μελέτη **Thunder Trial**<sup>30</sup> ( Local taxane with Short Exposure for Reduction of Restenosis in Distal Arteries).

Πρόκειται για μία προοπτική, τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στη Γερμανία. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση του αποτελέσματος της πακλιταξέλης στην επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική στενωτικής ή αποφραγμένης επιπολής μηριαίας ή ιγνυακής αρτηρίας.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ήταν ηλικίας από 18 μέχρι 95 ετών και έπασχαν από περιφερική αγγειοπάθεια (στάδια κατά Rutherford 1-5). Όλοι οι ασθενείς είχαν μία ή περισσότερες αποφρακτικές αλλοιώσεις, ή νέες βλάβες ή επαναστένωσεις, τουλάχιστον 70% της αρτηριακής διαμέτρου και τουλάχιστον 2εκ σε μήκος, στην επιπολής μηριαία αρτηρία, την ιγνυακή αρτηρία ή και τις δύο. Αν απαιτείται παρέμβαση σε περισσότερες των μία βλαβών τότε αντιμετωπίζονταν μόνο μία. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η χαμηλή απορροή (outflow) απουσία μίας βατής κνημιαίας αρτηρίας οξεία εγκατάσταση των συμπτωμάτων, κύηση, προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο από ένα έτος και αντενδείξεις στην αγωγή. Με τυχαιοποιημένο τρόπο οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις υποομάδες: α) αντιμετώπιση με επενδεδυμένα με πακλιταξέλη μπαλόνια και τυπικό μη ιοντικό σκιαγραφικό μέσο

β) τυπικά μη επενδεδυμένα μπαλόνια με πακλιταξέλη μέσα στο σκιαγραφικό μέσο

γ) ομάδα ελέγχου με τυπικά μπαλόνια αγγειοπλαστικής και μη ιοντικό σκιαγραφικό μέσο.

Η διαδικασία της επέμβασης αναλυτικά: Αγγειογραφία και ανάδειξη της βλάβης, PTA της βλάβης, είτε με επικαλυμμένα με πακλιταξέλη μπαλόνια είτε απλά μπαλόνια αγγειοπλαστικής. Τα επικαλυμμένα μπαλόνια είχαν 3mgf φαρμάκου ανά τετραγωνικό χιλιοστό επιφάνειας. Τα μπαλόνια διαστέλλονταν μέχρι 12 ατμόσφαιρες για ένα λεπτό. Όλα τα μπαλόνια στη μελέτη διαστάλθηκαν μόνο μία φορά. Αν μετά την PTA η αγγειογραφία αναδείκνυε υπολειμματική στένωση πάνω από 30%, μία επαναληπτική PTA λάμβανε χώρα με τυπικό μπαλόνι αγγειοπλαστικής για 5 λεπτά. Στις περιπτώσεις που η στένωση επέμενε έγινε τοποθέτηση ενδονάρθηκα νιτινόλης.

Η αγγειογραφία κατά τη διάρκεια και μετά από την αγγειοπλαστική έγινε με τη χρήση μη ιοντικού σκιαγραφικού μέσου (Ultravist 300) μόνο του, ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Για τη προετοιμασία του μείγματος 100ml σκιαγραφικού

αναμυγνύονταν με 17.1mg πακλιταξέλης σε 1ml απόλυτης αιθανόλης αμέσως πριν τη χορήγησή του.

Στους ασθενείς που δεν λαμβάναν ήδη ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη χορηγούνταν δόσεις φόρτισης των 300mg από κάθε φάρμακο 12 ώρες πριν την επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη (100mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) για 4 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της επέμβασης γινόταν μία εφ'άπαξ ενδαρτηριακή χορήγηση ηπαρίνης.(3000 με 5000 U).

### **8.3 Μελέτη LEVANT I**

Η μελέτη είναι ακόμα σε εξέλιξη χωρίς να στρατολογεί πλέον ασθενείς<sup>38</sup>. Έγινε σε ιατρικά κέντρα του Βελγίου και της Γερμανίας.. Τα πρώτα αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί το Σεπτέβριο του 2010 στο συνέδριο TCT στην Ουάσιγκτον. Συμμετείχαν συνολικά 101 ασθενείς 49 στην ομάδα του DCB (Moxxy ) και 52 στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς είχαν μονήρη νέα ή επαναστενωτική βλάβη στην επιπολής μηριαία ή ιγνυακή αρτηρία  $\geq 4$  εκ ή μικρότερη των 15 εκ που προκαλούσε στένωση  $> 70\%$

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες,. Στην πρώτη συνολικά συμπεριλήφθηκαν 75 ασθενείς στους οποίους έγινε μόνο αγγειοπλαστική (37 με DCB και 38 με PTA). Στη δεύτερη, 26 ασθενείς όπου τοποθετήθηκε BMS σε συνδυασμό με DCB ή PTA (12 με DCB και 14 με PTA).

Ο καθετήρας Moxxy είναι επικαλυμμένος με πακλιταξέλη σε συνδυασμό με μη πολυμερές ενδιάμεσο, σε συγκέντρωση  $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ .

Η απόδοση του φαρμάκου γίνεται μετά από μία διαστολή του φαρμάκου για 30 δευτερόλεπτα. Στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της χρήσης του συγκεκριμένου DCB στην αγγειοπλαστική ή σε συνδυασμό με τοποθέτηση ενδονάρθηκα στον μηροϊγνυακό άξονα.

Κύριος τελικός στόχος η LLL στους 6 μήνες, ενώ δευτερεύοντες στόχοι ήταν η ανάγκη επαναγγείωσης (TLR) και η πρωτογενής βατότητα.



## **8.4 Επικαλυμμένοι με φάρμακο καθετήρες με μπαλόνι σε αρτηρίες κάτωθεν του γονάτου**

Μία μόνο τυχαιοποιημένη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη υπάρχει στην βιβλιογραφία<sup>39</sup> για τη δράση των DCB σε κνημιαία αγγεία και δημοσιεύτηκε το 2011 στην Journal of the American College of Cardiology. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της δράσης DCB σε στενώσεις κάτωθεν της ιγνυακής βλάβες όπου τα ποσοστά επαναστένωσης είναι πολύ υψηλά. (έως και 69% στους 3μήνες μετά από θεραπεία με αγγειοπλαστική).

Η αγγειοπλαστική έγινε με μπαλόνι πακλιταξέλης (In.Pact Amphirion, Medtronic). Στους τρεις μήνες έγινε έλεγχος κλινικός και αγγειογραφικός για την ανεύρεση επαναστένωσης, ενώ στους 12 μήνες έγινε κλινική επανεκτίμηση των ασθενών.

### **8.4.1 Αποτελέσματα**

Σε 104 ασθενείς, αντιμετωπίστηκαν 109 άκρα για κρίσιμη ισχαιμία (82.6%) και σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα (17.4%). Το μέσο μήκος βλάβης των αρτηριών που αντιμετωπίστηκαν ήταν  $176\pm 88$ mm. έγινε αγγειογραφικός έλεγχος σε 84 ασθενείς τρεις μήνες μετά. Τα ποσοστά επαναστένωσης ήταν 27.4% (το 19.1% είχε επαναστένωση >50% και το 8,3% πλήρη απόφραξη). Μόνο στο 9.5% των αγγειογραφημένων ασθενών είχε επαναστενωθεί ή αποφραχθεί όλο το μήκος των αρτηριών που είχαν αντιμετωπιστεί. Σε περίοδο παρακολούθησης  $378\pm 65$  ημερών, χάθηκε ένας ασθενής ενώ 17 απεβίωσαν. Από τα 91 άκρα που έμειναν στη μελέτη κλινική βελτίωση παρουσιάστηκε σε 83 (91,2%). Πλήρη αποκατάσταση του έλκους υπήρξε σε 74.2%, ενώ μείζων ακρωτηριασμός έγινε σε 4 ασθενείς, με ποσοστά διάσωσης σκέλους 95.6% για ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία σκέλους.

### **8.4.2 Συμπεράσματα**

Τα ποσοστά πρώιμης επαναστένωσης σε κνημιαία νόσο μεγάλων αρτηριακών τμημάτων είναι σημαντικά μικρότερα μετά από θεραπεία με DCB συγκριτικά με ιστολογικά δεδομένα μετά από κλασική αρτηριοπλαστική.

## **8.5 Μελέτες επικαλυμμένων με φάρμακων καθετήρων με μπαλόνι που βρίσκονται σε εξέλιξη**

Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες ευρωπαϊκές μελέτες θα εκτιμήσουν την κλινική χρησιμότητα και τα αγγειογραφικά αποτελέσματα αγγειοπλαστικής με DEB σε αρτηρίες κάτω του γόνατος σε σύγκριση με PTA. Η IN. PACT-DEEP μελέτη ξεκίνησε το καλοκαίρι του 2009 και η μελέτη EURO Canal την άνοιξη του 2010. Άλλες μελέτες που διεξάγονται αυτή τη στιγμή με αντικείμενο τα περιφερικά κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου αγγεία όσων αφορά τους DCB συνοψίζονται στον Πίνακα 2

## **ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup>**

### **1. Σκοποί και Υποθέσεις**

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η αναζήτηση στη βιβλιογραφία όλων των αναφορών σχετικά με την εξελισσόμενη τεχνολογία των επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι. Έγινε επικέντρωση σε αναφορές στη δραστηριότητά τους σε περιφερική αρτηριακή νόσο σε αγγεία του μηροϊγνυακού άξονα καθώς και κνημιαία αγγεία για την αντιμετώπιση της περιφερικής αρτηριακής νόσου. Γίνεται μία προσπάθεια σύγκρισης των αποτελεσμάτων από τις υπάρχουσες μελέτες για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τις δυνατότητες χρήσης των DCB

Οι DCB αποτελούν ένα δυνητικό όπλο στην φαρέτρα του αγγειοχειρουργού, ο οποίος είναι και ο πιο ειδικός στην αντιμετώπιση της PAD δεδομένου ότι είναι κλινικά ο πιο έμπειρος και έχει μία μεγάλη γκάμα χειρουργικών και ενδοαυλικών προσεγγίσεων στη νόσο. Δεδομένου ότι ο αγγειοχειρουργός δεν περιορίζεται μόνο στην ενδαγγειακή προσέγγιση, είναι εξ ορισμού ο πιο σκεπτικιστής στην εφαρμογή νέων μεθόδων που πιθανόν να αυξάνουν το συνολικό κόστος θεραπείας χωρίς ιδιαίτερα ή ακόμα και αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Επομένως, είναι και ο πιο κατάλληλος για να κρίνει και να επιλέξει τον τρόπο θεραπείας καθώς η βαθύτερη γνώση της παθοφυσιολογίας και της κλινικής εικόνας της περιφερικής

αρτηριοπάθειας, του επιτρέπει να είναι περισσότερο αντικειμενικός στην επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου, που σίγουρα πρέπει να εξατομικεύεται ανά ασθενή. Μετά από αγγειοπλαστική και τοποθέτηση ενδονάρθηκα μπορεί να συμβουν οι ακόλουθες παθοφυσιολογικές διαδικασίες<sup>40,41</sup> :

- Ελαστική επαναστένωση (elastic recoil) μετά από αγγειοπλαστική που οδηγεί σε >40% επαναστένωση κάτι που προλαμβάνεται με τη τοποθέτηση ενδονάρθηκα.
- Επανοργάνωση του θρόμβου: ο τραυματισμός του ενδοθηλίου και η έκθεση των υπενδοθηλιακών επιφανειών οδηγεί σε μετανάστευση αιμοπεταλίων και ινώδους. Η διαδικασία αυτή δημιουργείται πρώιμα μετά την τοποθέτηση ενδονάρθηκα.
- Αρνητικό Remodeling : η βλάβη στο ενδοθήλιο ή τον έξω χιτώνα του αγγείου οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και σύνθεση κολλαγόνου, γεγονός που συντελεί στη μείωση του αυλού του αγγείου και είναι η κύρια αιτία στένωσης μετά από αγγειοπλαστική.
- Πολλαπλασιασμός του νέο-ενδοθηλίου: το αρτηριακό τραύμα οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και μετανάστευση λείων μυικών κυττάρων. Φυσιολογικά τα αγγειακά λεία μυικά κύτταρα βρίσκονται στη G<sub>0</sub> φάση του κυτταρικού κύκλου. Μετά τον τραυματισμό, τα κύτταρα μπαίνουν στη φάση της σύνθεσης με παραγωγή νέου κολλαγόνου και ινικής οδηγώντας σε δημιουργία νεοενδοθηλίου. Η νεοπερπλασία αυξάνεται στους 3-6 μήνες μετά την επέμβαση

Η δυνατότητες των DCB μόνοι τους ή σε συνεργασία με άλλες επεμβατικές μεθόδους φαίνονται πολλά υποσχόμενες . Τα πιθανά πλεονεκτήματα των επικαλυμμένων με φάρμακο καθετήρων με μπαλόνι είναι πολλά:

- Μικρότερα ποσοστά επαναστένωσης σε σχέση με τις κλασσικές θεραπείες αγγειοπλαστικής
- Πιθανότητα αποφυγής μόνιμου μοσχεύματος ( Ενδονάρθηκας)
- Μπορεί να χρησιμοποιηθούν μόνοι τους ή σε συνδυασμό με BMS
- Απλοί στην χρήση τους αφού δεν είναι πιο πολύπλοκοι από τους απλούς καθετήρες με μπαλόνι

- Άμεση αποδέσμευση του φαρμάκου χωρίς τη χρήση πολυμερούς που έχει συνδυαστεί με φλεγμονώδεις αντιδράσεις στους επικαλυμμένους ενδονάρθηκες
- Δεν χρειάζεται μόνιμη χρήση αντι-αιμοπεταλιακών
- Δυνατή η ομοιογενή μεταφορά του φαρμάκου στο αγγειακό τοίχωμα αντίθετα με τους DES

## 2. Υλικό και Μέθοδος

Έγινε αναζήτηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, από μηχανές αναζήτησης του Internet (Pubmed, Google). Λήμματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν : *drug coated balloons, in stent restenosis, peripheral occlusive disease, endovascular interventions, critical limb ischemia, SFA interventions, percutaneous transluminal angioplasty, drug eluting stent*. Μετά από συλλογή των σχετικών αναφορών έγινε καταγραφή των κύριων μελετών που αφορούν τη δράση των DCB στην περιφέρεια σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, και σύγκριση των αποτελεσμάτων προς εξαγωγή συμπερασμάτων.

## 3. Περιγραφικά και Στατιστικά Αποτελέσματα

Μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί τρεις πολυκεντρικές μελέτες που εξετάζουν τη δραστηριότητα συγκεκριμένων καθετήρων με μπαλόνι. Οι μελέτες FEMPAC, THUNDER, LEVANT I. Πρόκειται για τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες που αφορούν τη δράση των DCB στην μηριαία και ιγνυακή αρτηρία.

### 3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ FEMPAC

Συνολικά 87 ασθενείς συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη από τον Ιούλιο του 2004 μέχρι τον Ιανουάριο του 2006 με παρακολούθηση για 2 έτη. Σαράντα πέντε ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μπαλόνια πακλιταξέλης και 42 με συμβατικά μπαλόνια.

Στους περισσότερους ασθενείς επιλέγει η ετερόπλευρη προσπέλαση . Η συνολική δόση πακλιταξέλης κυμαίνεται από 1,3 μέχρι 12,2 mg ανάλογα από το μέγεθος και τον αριθμό των μπαλονιών που χρησιμοποιήθηκαν. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης απελευθερώθηκε >90% της δόσης. Όπου υπήρχε διαχωρισμός ή ατελής έκπτυξη, του

αγγείου, τοποθετήθηκαν ενδονάρθηκες νιτινόλης. Αυτό έγινε συνολικά σε 11 ασθενείς (6/42 και 4/45). Η υπολειπόμενη στένωση μετά την επέμβαση ήταν  $27\pm 14\%$  και  $23\pm 13\%$  για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα επικαλυμμένου φαρμάκου αντίστοιχα.

Όσον αφορά την LLL, ήταν  $0,5\pm 1.1\text{mm}$  για την ομάδα πακλιταξέλης και  $1.0\pm 1.1\text{mm}$  για την ομάδα ελέγχου. ( $P=0.031$ ). Επαναστένωση αναπτύχθηκε στο 47% των ασθενών με συμβατικούς καθετήρες και στο 19% της υποομάδας με πακλιταξέλη. ( $P=0.035$ ). Η σύγκριση της κατηγορίας κατά Rutherford έδειξε καλύτερα αποτελέσματα για την ομάδα των καθετήρων με πακλιταξέλη ( $P=0.045$ ). Δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον κνημοβραχιόνιο δείκτη πριν και 6 μήνες μετά τη θεραπεία στις δύο ομάδες.

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από 6 έως 24 μήνες μετά την επέμβαση, 3 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου απεβίωσαν καθώς και 6 ασθενείς από την ομάδα πακλιταξέλης (για άσχετους με την επέμβαση λόγους). Επτά ασθενείς από την ομάδα ελέγχου και 3 ασθενείς από την ομάδα πακλιταξέλης χρειάστηκαν επανεπέμβαση για κλινικούς λόγους. Η καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς επανεπέμβαση ή ακρωτηριασμό των δύο ομάδων ασθενών δείχνει ένα καθαρό όφελος για τα επικαλυμμένα με φάρμακο μπαλόνια. ( $P=0.013$ )

### **3.2 Αποτελέσματα THUNDER**

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $68\pm 8$  έτη, 24% ήταν καπνιστές και 49% διαβητικοί. Είκοσι επτά τοις εκατό από τις αλλοιώσεις ήταν ολικές αποφράξεις, και 36% ήταν επαναστενωτικές βλάβες. Το μέσο μήκος της βλάβης ήταν  $7,4\pm 6.5$  εκ. δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες επιπλοκές λόγω της χρήσης πακλιταξέλης. Στους 6 μήνες η μέση LLL ήταν  $1.7\pm 1.8\text{mm}$  στην ομάδα ελέγχου ενώ στην ομάδα του DCB ήταν  $0.4\pm 1.2\text{mm}$  ( $p<0.001$ ) και  $2.2\pm 1.6$  mm ( $p=0.11$ ) όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε στο σκιαγραφικό μέσο. Το ποσοστό επανεπέμβασης (TLR) στους 6 μήνες ήταν 20 από τους 54 ασθενείς (37%) στην ομάδα ελέγχου, 2 από 48 (4%) στην ομάδα των DCB ( $p<0.001$ ) και 15 από τους 52 (29%) στην ομάδα της διαλυμένης πακλιταξέλης στο σκιαγραφικό ( $p=0.41$ ). στους 24 μήνες τα ποσοστά ήταν, 28/54 (52%), 7/48(15%) και 21/52 (40%) αντίστοιχα.

### 3.3 Αποτελέσματα LEVANT I

Η όψιμη απώλεια αυλού (LLL) στους 6 μήνες ήταν 0,46mm για το DCB και 1,09mm για το PTA στην υποομάδα της αγγειοπλαστικής, ενώ στην υποομάδα του ενδονάρθηκα, 0,49mm για τον καθετήρα με φάρμακο και 0,9 για την ομάδα του απλού μπαλονιού. Το στατιστικό αποτέλεσμα ήταν σημαντικό ( $p=0.016$ )

Όσον αφορά την ανάγκη επαναγγείωσης (TLR) τα ποσοστά ήταν 13% έναντι 22% μεταξύ των ομάδων DCB και απλού μπαλονιού αντίστοιχα. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται τέλη του Δεκεμβρίου του 2011.

## 4. Πίνακες

Πιν.1 Διάφορα είδη καθετήρων με μπαλόνι επικαλυμμένων με φάρμακο στην αγορά.

Εταιρεία	Όνομα καθετήρα	Φόρμουλα του φαρμάκου
Aachen Resonance GmbH (distributed by Biotronik AG in UK, Switzerland, Benelux, Italy and Ireland).	ELUTAX	Μείγμα καθαρής πακλιταξέλης
B. Braun Melsungen AG	SeQuent Please	Πακλιταξέλη σε συνδυασμό με ιοπρομίδη (τεχνολογία Paccocath)
Caliber Therapeutics, Inc.	TADD (Targeted Angioplasty Drug Delivery)	Άγνωστη φόρμουλα
Cook Group, Inc.	Advance 18PTX	Πακλιταξέλη με άγνωστη φόρμουλα
	DIOR I	Πακλιταξέλη χωρίς

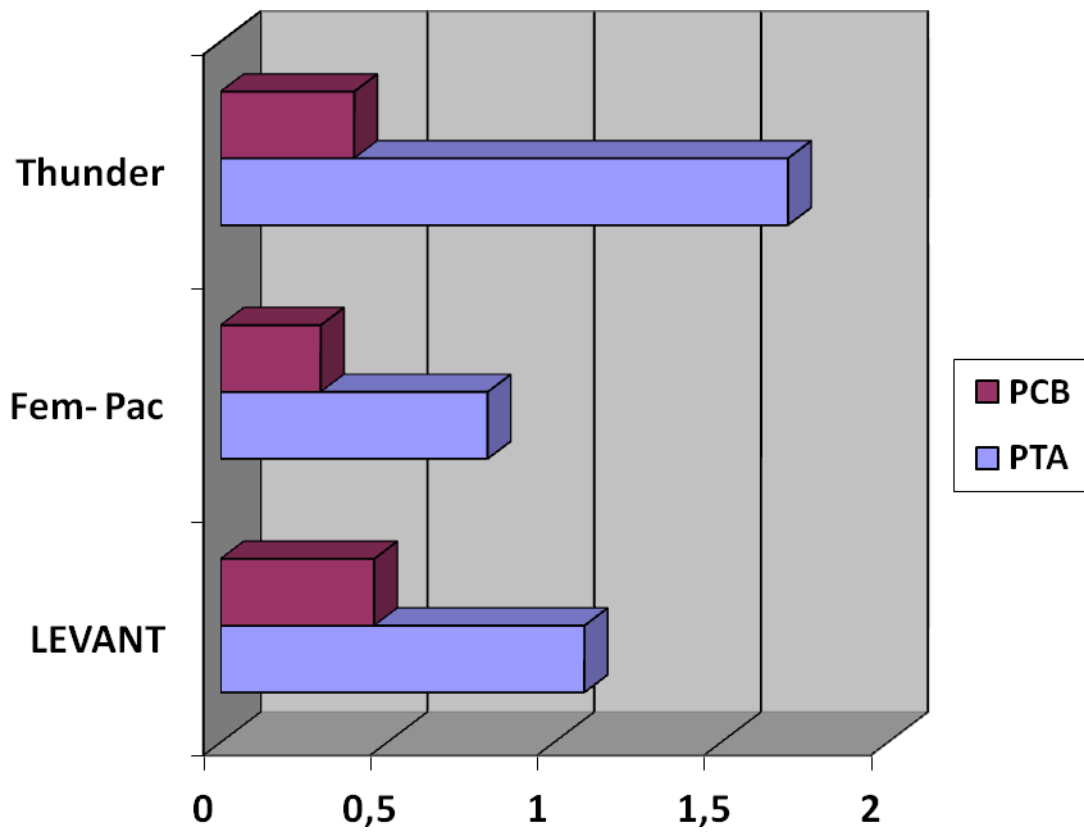
<b>Eurocor AG</b>	DIOR II	φόρμουλα Πακλιταξέλη /
<b>Invatec s.r.l.</b>	IN.PACT Amphirion	Πακλιταξέλη με υδρόφιλο μέσο FreePac
<b>Lutonix, Inc.</b>	Moxy	Πακλιταξέλη με άγνωστη φόρμουλα

Πίν. 2. Μελέτες επικαλυμμένων με φάρμακων καθετήρων με μπαλόνι που βρίσκονται σε εξέλιξη

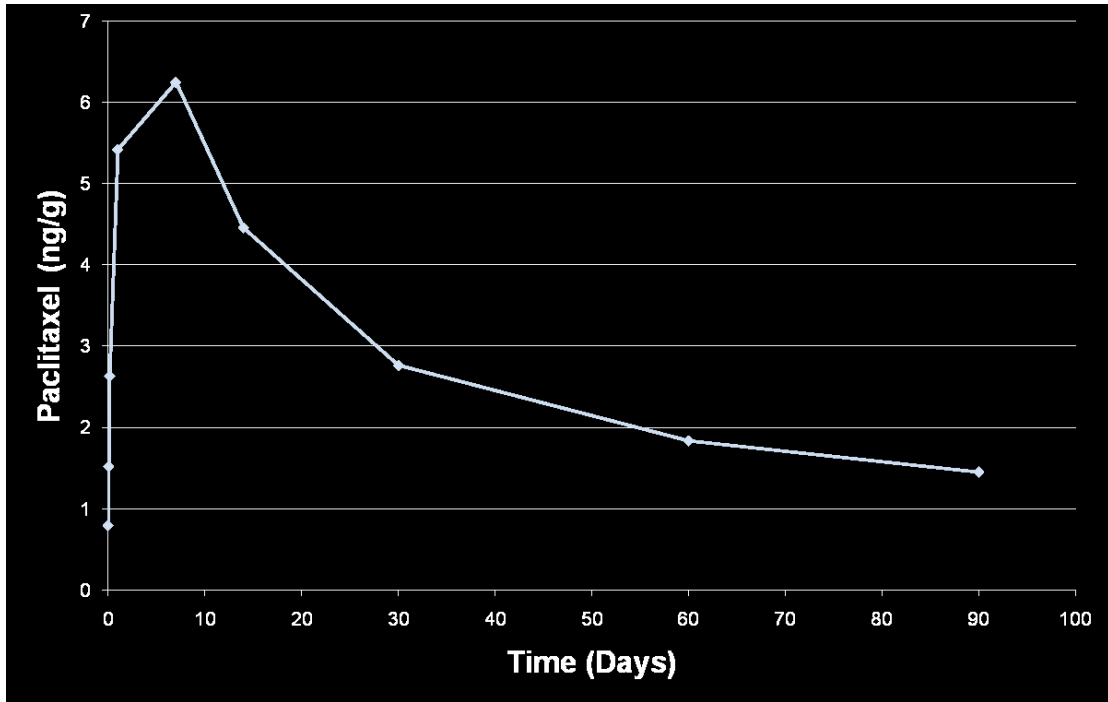
Στρατολογεί ασθενείς	<p><u>Moxy Drug Coated Balloon vs. Standard Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Arteries</u></p> <p>Συνθήκες: Στενωση επ. μηριαίας αρτηρίας Στενωση ιγνυακής αρτηρίας Απόφραξη επ.μηριαίας αρτηρίας Απόφραξη ιγνυακής αρτηρίας</p> <p>Παρεμβάσεις: Procedure: Standard Uncoated Angioplasty Balloon; Device: Moxy Drug Coated Balloon</p>
Δεν στρατολογεί ακόμα	<p><u>Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Balloon for Treatment of Below-the-Knee In-Stent-Restenosis</u></p> <p>Συνθήκες: ISR αρτηριών κάτωθεν της ιγνυακής αρτηρίας</p> <p>Παρεμβάσεις: Device: paclitaxel-coated balloon; Device: non-coated balloon</p>
Στρατολογεί	<p><u>Atherectomy Followed by a Drug Coated Balloon to Treat Peripheral Arterial Disease</u></p> <p>Συνθήκες: PAD, διαλείπουσα χλωότητα</p> <p>Παρεμβάσεις: Device: Cotavance Drug-Eluting Balloon; Device: TurboHawk/SilverHawk Device followed by a Cotavance Drug-Eluting Balloon; Device: TurboHawk/SilverHawk Device followed by a Cotavance Drug-Eluting Balloon (N=25)</p>

<p>Δεν στρατολογεί ακόμα</p>	<p><u>Paclitaxel-coated Balloons in Femoral Indication to Defeat Restenosis</u>  Συνθήκη: PAD  Παρέμβαση: PTA</p>
<p>Συγκεντρώνει ασθενείς με πρόσκληση</p>	<p><u>Photoablative Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis in Instent Femoro-popliteal Obstructions</u>  Συνθήκη: Επανάστένωση  παρέμβαση: Device: Laser Atherectomy (Spectranetics CE marked peripheral laser atherectomy catheters (including Turbo Elite®), Turbo-Booster® and Turbo Tandem™ Systems</p>
<p>Στρατολογεί ασθενείς</p>	<p><u>Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty (PTA) and Drug Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia</u>  Συνθήκη: PAD  Παρέμβαση: Device: PTA with placement of paclitaxel-eluting stent; Device: PTA</p>
<p>Στρατολογεί ασθενείς</p>	<p><u>European Study of POBA Versus Cotavance(R) Paclitaxel Coated Balloon for the Treatment of Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia</u>  Συνθήκη: PAD  Παρεμβάσεις: Device: Cotavance Paclitaxel Coated Balloon;  Device: PTA</p>
<p>Στρατολογεί ασθενείς</p>	<p><u>Paclitaxel Reduces Effects of Intimal Hyperplasia</u>  Συνθήκη: PAD  Παρέμβαση: Drug: Paclitaxel</p>

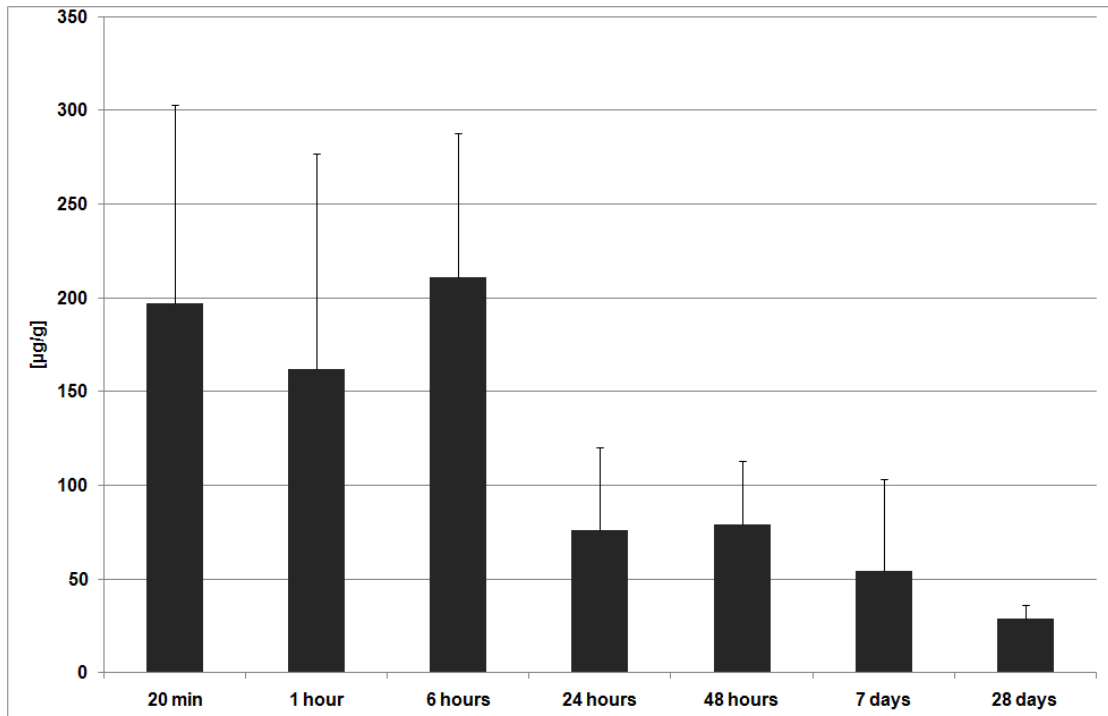




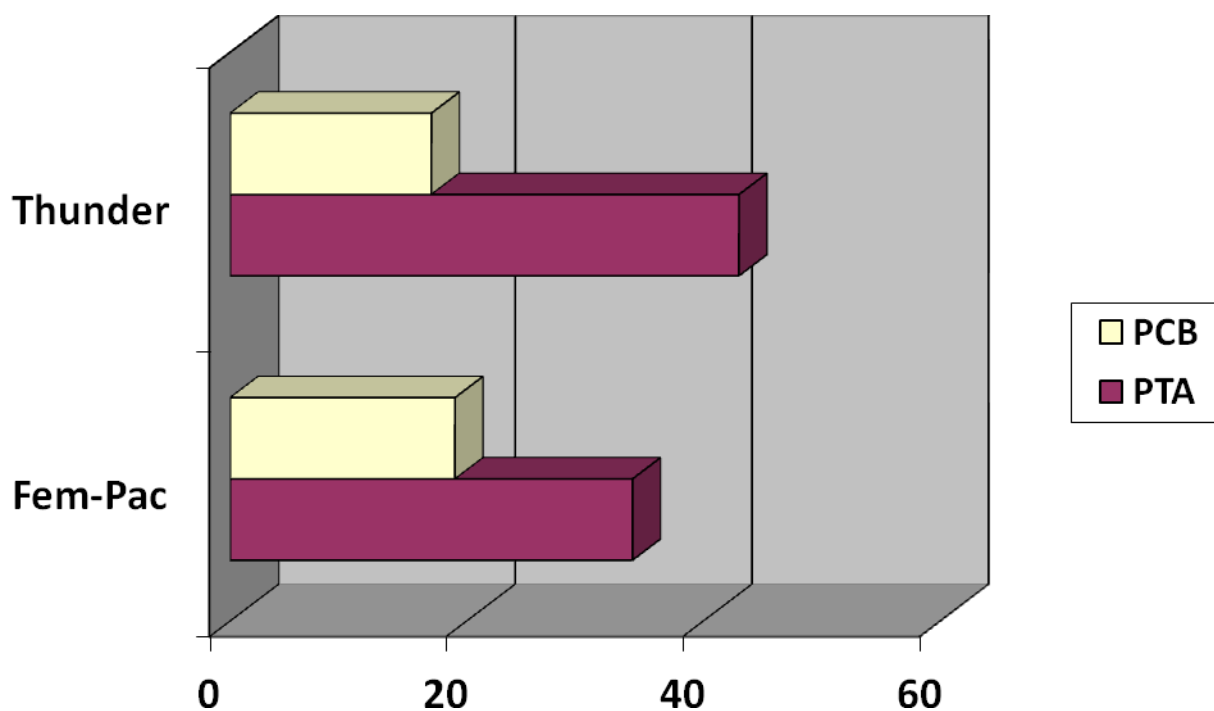
Πιν. 3 Όψιμη απώλεια αυλού (LLL) σε mm στους 6 μήνες



Πιν. 4 Συγκέντρωση της πακλιταξέλης στον ιστό για τον DCB Moxy (LEVANT I)



Πιν.5 Συγκέντρωση της πακλιταξέλης στον ιστό για τον καθετήρα της InVatec (FemPac)



**Πιν.6 Ποσοστό επαναστένωσης % στους 6 μήνες**

## 5. Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Έχουν προταθεί πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία ασθενών με νόσο του μηροϊγνυακού άξονα. Βραχυθεραπεία, λέιζερ, αθηροτόμοι, κρυοθεραπεία, στέντινγκ με μεταλλικούς ή επικαλυμμένους με φάρμακο ενδοθήκες. Μόνο πρόσφατα, υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που δείχνουν πλεονεκτήματα των νέων μεθόδων έναντι της κλασσικής θεραπείας<sup>42,43</sup>

Για την δραστηριότητα των DCB έχουν δημοσιευτεί δύο μελέτες ενώ μία μόλις δημοσίευσε τα πρώτα αποτελέσματα για την παρακολούθηση στους 6 μήνες.

Και στις τρεις μελέτες οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες που έλαβαν θεραπεία με DCB και σε αυτές που έκαναν απλή αγγειοπλαστική. Η όψιμη απώλεια αυλού (LLL) επιλέχτηκε ως ο κύριος στόχος των μελετών καθώς έχει αποδειχθεί ως η πιο

ευαίσθητη παράμετρος αναγνώρισης επαναστένωσης λόγω αύξησης του νεοενδοθηλίου σε καρδιολογικές μελέτες<sup>44</sup>. Στις μελέτες THUNDER και FEMPAC γινόταν επιλεκτική τοποθέτηση μεταλλικού ενδονάρθηκα ενώ η μελέτη LEVANT I είχε ξεχωριστό σκέλος πρωτογενούς τοποθέτησης BMS είτε με απλό μπαλόνι είτε σε συνδυασμό με DCB. Τα αποτελέσματα της μελέτης FEMPAC έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης THUNDER που είχε παρόμοιο σχεδιασμό. Και οι δύο μελέτες ξεκίνησαν το ίδιο διάστημα από διαφορετικούς ερευνητές σε διαφορετικά κέντρα. Η μελέτη THUNDER είχε και ένα τρίτο σκέλος ασθενών που έλαβε πακλιταξέλη μέσω σκιαγραφικού που απέτυχε να δώσει στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το μέσο μήκος βλάβης ήταν 7.4εκ για τη μελέτη THUNDER και 6 εκ για την μελέτη FEMAPAC. Ο αριθμός ασθενών που χρειάστηκαν τοποθέτηση ενδονάρθηκα ήταν μικρός και στις δύο μελέτες. Ο κύριος τελικός στόχος και των δύο μελετών ήταν η όσιμη απώλεια αυλού (LLL) μετά από 6 μήνες. Ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μπαλόνι πακλιταξέλης. Η διαφορά έφτασε σε στατιστικά επίπεδα ( $P<0.05$ ) για το LLL όπως και για δευτερεύοντες στόχους όπως επαναστένωση  $>50\%$  και ανάγκη για επανεπέμβαση στους 6 μήνες για τη μελέτη LEVANT I, 6 μήνες 1 και 2 έτη για τη μελέτη THUNDER 18 με 24 μήνες για την μελέτη FEMPAC. Για τη μελέτη LEVANT I όπου ο σχεδιασμός είναι λίγο διαφορετικός, όσων αφορά το σκέλος της αγγειοπλαστικής, στατιστικά αποτελέσματα για το LLL που αποτελούσε και κύριο τελικό στόχο της μελέτης επιτυγχάνονται στους 6 μήνες παρακολούθησης (0,46 έναντι 1,09 mm,  $p=0.016$ ) ενώ όσων αφορά τις επανεπεμβάσεις υπάρχει διαφορά υπέρ του DCB(13% για το DCB και 22% για την απλή PTA). Τα καλύτερα αποτελέσματα όσων αφορά το LLL και την ανάγκη επαναιμάτωσης (TLR) παραμένουν και στην ομάδα της πρωτοπαθούς τοποθέτησης ενδονάρθηκα (0,36mm έναντι 1.08mm για το LLL, και 6% έναντι 21% για τη TLR).

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η βραχυπρόθεσμη έκθεση του τραυματισμένου αγγειακού ενδοθηλίου σε πακλιταξέλη μπορεί να είναι αρκετή για να αναστείλει την επαναστένωση για σημαντική χρονική περίοδο μετά την αγγειοπλαστική μηνιαίων και ιγνυακών αγγείων.

Όσων αφορά την συχνότητα επανεπέμβασης,στις μελέτες THUNDER και FEMPAC υπήρχε ένα σαφές πλεονέκτημα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη, μέχρι και 24 μήνες μετά την επέμβαση.(η μελέτη LEVANT I μόλις

δημοσίευσε τα βημνιαία αποτελέσματα που είναι παρόμοια). Οι ασθενείς που δεν χρειάστηκαν επανεπέμβαση τα πήγαν πολύ καλά και στις δύο ομάδες αν και το ποσοστό τους είναι σαφώς μεγαλύτερο στην υποομάδα των ασθενών με επικαλυμμένο μπαλόνι. (87% έναντι 50%,  $P < 0.001$ ).

Η χρήση μπαλονιών με πακλιταξέλη σχετίστηκε με σημαντική μείωση της όψιμης απώλειας του αυλού καθώς και της αγγειογραφικής επαναστένωσης 6 μήνες μετά από την επέμβαση. Το τρίτο σκέλος της μελέτης THUNDER, η προσθήκη πακλιταξέλης στο αγγειογραφικό μέσο δεν είχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε αυτά τα συμπεράσματα.

Η όψιμη απώλεια αυλού (LLL) και η αγγειογραφική επαναστένωση (οριζόμενη ως στένωση  $> 50\%$  της αρχικής διαμέτρου του αγγείου) είναι κοινά τελικά σημεία σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν νέες επεμβατικές τεχνικές μείωσης της επαναστένωσης. Παρόλα αυτά, αυτά τα αγγειογραφικά τελικά σημεία μπορεί να μην αντανακλούν κλινική επιτυχία. Επομένως είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αγωγή με μπαλόνια πακλιταξέλης βρέθηκε επίσης να συσχετίζεται με μειωμένα ποσοστά επανεπέμβασης επαναγγείωσης (TLR) της βλάβης στους 6 και 24 μήνες.

Η πακλιταξέλη που είναι δεσμευμένη στα μπαλόνια, αποδεσμεύεται σχεδόν εξ ολοκλήρου. Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι το 10 με 20% απορροφάται από το αγγειακό τοίχωμα<sup>1</sup>. Η δραστηριότητα των επικαλυμμένων με πακλιταξέλη μπαλονιών στην πρόληψη της επαναστένωσης της επιπολής μηριαίας και ιγνυακής αρτηρίας σε αυτές τις μελέτες συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων μελετών στα στεφανιαία αγγεία<sup>7</sup>. Αντίθετα, η προσθήκη πακλιταξέλης στο σκιαγραφικό μέσο απέτυχε να δώσει καλά αποτελέσματα (σε αντίθεση με πειραματικά μοντέλα σε ζώα) 6 μήνες μετά την θεραπεία.

Η θρόμβωση μετά από τραυματισμού του αγγείου κατά τον καθετηριασμό ή η καθυστερημένη επαναθηλιοποίηση είναι γνωστές επιπλοκές της διαδερμικής προσπέλασης ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ουσίες όπως η πακλιταξέλη για την αποφυγή επαναστένωσης. Στη μελέτη THUNDER η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε για 4 εβδομάδες και στις τρεις υποομάδες ασθενών για την πρόληψη της θρόμβωσης. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση σε θρομβωτικά ή εμβολικά επεισόδια στην υποομάδα της πακλιταξέλης. Ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία έχουν χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης. Η ετήσια επιβίωση εκτιμάται μόνο στο 75% ανα έτος<sup>45</sup>

Η αποδέσμευση του φαρμάκου από ένα επικαλυμμένο με φάρμακο μπαλόνι, είναι σημαντικά διαφορετική σε σύγκριση με τους επικαλυμμένους ενδονάρθηκες. Ενώ οι

επικαλυμμένοι με φάρμακο ενδονάρθηκες περιέχουν χαμηλές δόσεις φαρμάκων που απελευθερώνονται σταδιακά από ένα ενδιάμεσο πολυμερές, τα επικαλυμμένα μπαλόνια που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη συνδέονταν απευθείας με το φάρμακευτικό παράγοντα. Μία μικρή ποσότητα σκιαγραφικού (που αυξάνει την διαλυτότητα της πακλιταξέλης) είχε προστεθεί στην επιφάνεια του μπαλονιού για να αυξήσει την συγκέντρωση του φαρμάκου. Το επικαλυμμένο μπαλόνι απελευθερώνει το μεγαλύτερο ποσοστό του φαρμάκου κατά την πρώτη διάταση όπου υπάρχει μικρής διάρκειας επαφή με το αγγειακό τοίχωμα για 60 δευτερά.. Η διάρκεια της αποτροπής της κυτταρικής μετανάστευσης ξεπερνά τη διάρκεια επαφής των κυττάρων με το φάρμακο<sup>46</sup>. Μετά την επέμβαση, βρέθηκε ότι τα μπαλόνια περιείχαν μόνο το 6.4%±2.9% της αρχικής δόσης πακλιταξέλης (μελέτη THUNDER). Αν και μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το 70% με 80% μπορεί να χαθεί στη ροή του αίματος<sup>47</sup>, η υπολειπόμενη δόση και η διάρκεια επαφής φαίνεται να είναι αρκετή ώστε να αποτρέψει την νεοενδοθηλιακή μετανάστευση. Η πρώτη μελέτη που συγκρίνει την πρωτοπαθή τοποθέτηση BMS με επικαλυμμένα με φάρμακο μπαλόνια είναι η LEVANT I με πρώιμα μόνο ανακοινωθέντα αποτελέσματα (εξαμήνου).

Εκτός από τα κλινικά και αγγειογραφικά κριτήρια για την επιλογή ασθενών προς ενδαυλική θεραπεία όπως ο βαθμός στένωσης (75% της διαμέτρου μετά από αγγειογραφία) έχουν επίσης προταθεί ενδαγγειακές μετρήσεις κλίσης πίεσης πριν και μετά τη βλάβη, με σκοπό την επιβεβαίωση ή μη της αιμοδυναμικά σημαντικής αγγειακής στένωσης. Αν και δεν υπάρχει κάποια διεθνής συμφωνία σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια διαφοράς πίεσης, τα πιο ευρέως αποδεκτά χρησιμοποιούν μία μέση κλίση πίεσης των 10,15 ή 20 mmHg, ή 15% διαφορά τελοσυστολικής πίεσης μετά τη χορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα<sup>48</sup>.

Το TASC II δίνει έμφαση σε ανατομικά κριτήρια και συνιστά ενδαγγειακή επαναγγείωση σε τύπους βλάβης A και χειρουργείο σε τύπους βλάβης D, ενώ η ενδαγγειακή προσέγγιση προτιμάται σε βλάβες τύπου B και το χειρουργείο σε χαμηλού εγχειρητικού κινδύνου ασθενείς με τύπου C βλάβες<sup>49</sup>.

Από όλες τις τεχνικές που είναι διαθέσιμες, η PTA προτιμάται ως η αρχική ενδαγγειακή θεραπεία σε νόσο του μηροϊγνυακού άξονα, με την επιλογή τοποθέτησης ενδονάρθηκα ή τη χρήση συμπληρωματικών μέσων επί αποτυχίας ή μέτριων αποτελεσμάτων μετά την διαστολή του μπαλονιού. Για παράδειγμα επί παραμονής κλίσης πίεσης ή στένωσης μεγαλύτερης του 50% μετά τη διαστολή ή διαχωρισμού που εμποδίζει τη ροή. Η τεχνική και κλινική επιτυχία της αγγειοπλαστικής<sup>50</sup> με

πιθανή τοποθέτηση ενδονάρθηκα επί ενδείξεων σε αποφράξεις/στενώσεις του μηροϊγνυακού άξονα φτάνει στο 93% .

Τα αποτελέσματα μετά από αγγειοπλαστική έχουν βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου με την πρωτοπαθή βατότητα να ποικίλλει από 45% έως 84.2% στο πρώτο έτος και 25% με 77.2% στο δεύτερο<sup>51</sup>.

Στη μελέτη STAR η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής ήταν 95% . Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής έναντι του χειρουργείου σε ασθενείς με νόσο του μηροϊγνυακού άξονα και επέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα<sup>52,53,54</sup>

Η μελέτη BASIL (Bypass vs Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg) ήταν μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 452 ασθενών με σοβαρή ισχαιμία κάτω άκρου. Τυχαιοποιήθηκαν σε χειρουργείο ή αγγειοπλαστική δείχνοντας παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά ακρωτηριασμού με το χειρουργείο να είναι ακριβότερο της αγγειοπλαστικής<sup>55</sup> . Παρομοίως μία ανάλυση κόστους<sup>56</sup> που σύγκρινε την αγγειοπλαστική και τη χειρουργική παράκαμψη με θεραπεία άσκησης για την αντιμετώπιση της διαλείπουσας χωλότητας έδειξε ότι η αγγειοπλαστική κοστίζει 38,000\$ για κάθε έτος ζωής (μετά από ποιοτική ρύθμιση) ενώ το χειρουργείο παράκαμψης 311,000\$ . Όσον αφορά το κόστος η αγγειοπλαστική προτιμάται του χειρουργείου<sup>57</sup> αρκεί το προσδόκιμο βατότητας 5 ετών του αγγείου να ξεπερνά το 30%. Επιπλέον η αγγειοπλαστική προτιμάται όταν είναι εφικτή σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών, διότι έχουν ένα μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας/ απόφραξης του μοσχεύματος σε σχέση με μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.

Η τοποθέτηση ενδονάρθηκα στην περιοχή των κάτω άκρων είναι διαφορούμενη. Παρόλο που αποφεύγει το πρόβλημα της πρώιμης ελαστικής επαναστένωσης (elastic recoil) της υπολειμματικής στένωσης και διαχωρισμού μετά από πλαστική, οδηγεί σε κατάγματα και επαναστένωση λόγω των δυνάμεων συμπίεσης, κάμψης και στρέψης της περιοχής κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Ενώ τα κλινικά οφέλη τοποθέτησης ενδονάρθηκα στην περιοχή παραμένουν ασαφή υπάρχουν μελέτες ανάλυσης κόστους<sup>58</sup> που καταδεικνύουν την σαφή επιβάρυνση κόστους ανά ασθενή μετά από τοποθέτηση ενδονάρθηκα πρωτογενώς σε κάθε ασθενή (νοσοκομειακό κόστος 3.500\$/ ασθενή περισσότερο συγκριτικά με την απλή αγγειοπλαστική).

Η ενδαγγειακή θεραπεία θεωρείται θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα και κρίσιμη ισχαιμία σκέλους<sup>59</sup>. Παρόλα αυτά, η επαναστένωση που

κυρίως προκαλείται από υπερπλασία του ενδοθηλίου, υποβαθμίζει τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι. Οι σύγχρονοι ενδονάρθηκες νιτινόλης έδειξαν ότι μειώνουν τα ποσοστά επαναστένωσης καθώς και την ανάγκη επαναγγείωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή θεραπεία μακρών αποφράξεων μηριαίων και ιγνυακών αγγείων<sup>19,43</sup>. Παρά τις τεχνολογικές εξελίξεις στη τεχνολογία του ενδονάρθηκα, τα ποσοστά επαναστένωσης στα κατώτερα άκρα είναι σημαντικά υψηλότερα από τι σε οποιοδήποτε άλλο αγγείο του σώματος. Αν και τα DES έχουν σχεδόν εξαφανίσει την εμφάνιση επαναστένωσης σε στεφανιαία αγγεία<sup>60</sup>, απέτυχαν να αναδείξουν ανωτερότητα σε σχέση με τα BMS για τα μηροϊγνυακά αγγεία<sup>18</sup>. Δεδομένου ότι το μηροϊγνυακό τμήμα είναι μία έντονα κινητική αγγειακή περιοχή, η παρουσία στεντ οδηγεί σε δημιουργία του νεοενδοθηλίου που οδηγεί σε κλινική επαναστένωση στο 60% των ασθενών μετά από ένα έτος. Επίσης τα κατάγματα ενδοναρθήκων που οφείλονται στο σχεδιασμό τους<sup>61</sup>, είναι σημαντικοί παράγοντες για την εμφάνιση αρτηριακής επαναστένωσης μετά από ενδαγγειακή επαναγγείωση<sup>62</sup>. Επιπλέον, τα ποσοστά επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση ενδονάρθηκα σε κνημιαία αγγεία είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα για την μηροϊγνυακή επαναγγείωση. Έχει φανεί από τους Siablis<sup>63</sup> και συν. ότι η εφαρμογή ενδοναρθήκων με σιρόλιμους, μειώνει τα ποσοστά επαναστένωσης σε κνημιαία αγγεία καθώς και τον αριθμό των επανεπεμβάσεων στο πρώτο χρόνο. Η ιδέα της τοπικής εφαρμογής φαρμάκου στην επιφάνεια του αγγείου για την αποφυγή επαναστένωσης χωρίς την τοποθέτηση ξένου υλικού φαίνεται πολύ ελκυστική. Οι προκλινικές και πειραματικές μελέτες σε ζώα απέδειξαν ότι η υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ιστό επιτυγχάνονται μετά τη χρήση μπαλονιού ως το μέσο μεταφοράς του φαρμάκου<sup>1</sup>. Η διαδερμική αγγειοπλαστική<sup>64</sup> (PTA) για την επαναγγείωση της επιπολής μηριαίας αρτηρίας έχει ποσοστά τεχνικής επιτυχίας πάνω από 95%. Παρόλα αυτά η επαναστένωση εμφανίζεται στο 40 με 60% του επαναγγειωμένου τμήματος μετά από 6 με 12 μήνες<sup>65</sup>. Αυτά τα ποσοστά επαναστένωσης είναι αρκετά υψηλότερα απ' ότι σε άλλες περιοχές του αγγειακού συστήματος όπως τα στεφανιαία αγγεία ή οι νεφρικές αρτηρίες<sup>66</sup>. Η τοποθέτηση ενδονάρθηκα είναι πιο αποτελεσματική από την PTA για την πρόληψη επαναστένωσης στα στεφανιαία, κάτι που ακόμα δεν έχει αποδειχθεί όσον αφορά τα κάτω άκρα<sup>66</sup>. Προσπάθειες που έχουν γίνει για την αύξηση της μακροπρόθεσμης βατότητας στα περιφερικά αγγεία έχουν αποτύχει. Η μελέτη SIROCCO, που αφορούσε την περιοχική αποδέσμευση φαρμάκου κατά τη διάρκεια αγγειοπλαστικής



της επιπολής μηριαίας αρτηρίας (Sirolimus-Coated Cordis Self-Expandable Stent) δεν ανέδειξε κάποια υπεροχή των DES έναντι των απλών ενδοαρθθικών<sup>67</sup>. Αρκετές μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες και σε χοίρους<sup>1,7,68</sup> έχουν αποδείξει την παρατεταμένη αναστολή της μετανάστευσης των λείων μυϊκών κυττάρων μετά την έκθεση κυττάρων ή ιστών στη πακλιταξέλη για μερικά δευτερόλεπτα μέχρι λίγα λεπτά. Πρόκειται για ένα ισχυρά λιπόφιλο αντινεοπλασματικό φάρμακο. Η δράση του έχει παρατηρηθεί σε ζώα τόσο όταν είχε προστεθεί στο σκιαγραφικό μέσο κατά τη διάρκεια της αγγειογραφίας όσο και όταν είχε επενδυθεί σε μπαλόνη αγγειοπλαστικής.

## **6. Συμπεράσματα-Προτάσεις**

Η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι μία κοινή εκδήλωση αθηροσκλήρωσης που επηρεάζει 5 εκατομμύρια ενήλικες στις ΗΠΑ, με συχνότητα 4-15% που μπορεί να αυξηθεί στο 30% αυξανόμενης της ηλικίας και επί παρουσίας καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου<sup>63</sup>.

Την τελευταία δεκαετία έχουν σημειωθεί εντυπωσιακές αλλαγές στην ενδοναυτική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας των κάτω άκρων καθώς αναπτύχθηκαν καινούργιες τεχνικές και συσκευές. Πλέον το προσδόκιμο ηλικίας παίζει μεγάλο ρόλο στην επιλογή θεραπείας. Στις ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 για την αντιμετώπιση της περιφερικής αρτηριακής νόσο της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>70</sup> που δημοσιεύεται ταυτόχρονα στο Journal of the American College of Cardiology και το Circulation υπάρχουν αναφορές σε θέματα σχετικά με την αντιμετώπιση ασθενών με κρίσιμη ισχαιμία σκέλους (CLI). Η αγγειοπλαστική θεωρείται πλέον η προτιμότερη θεραπεία για ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο των 2 ετών καθώς και σε αυτούς που δεν έχουν αυτόλογο φλεβικό μόσχευμα. Παρόλα αυτά η χειρουργική επέμβαση παράκαμψης θεωρείται λογική λύση ως θεραπεία όταν το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγαλύτερο από δύο έτη

Μέχρι σήμερα οι DCB έχουν πάρει ένδειξη μόνο για τις επαναστενώσεις εντός του ενδονάρθηκα (ISR) σε στεφανιαία αγγεία (IIa,B) και μόνο για συγκεκριμένες συσκευές που έχουν δημοσιεύσει καλά αποτελέσματα<sup>71</sup>. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η λογική της χρήσης DCB βασίζεται στο ότι με έντονα λιπόφιλα φάρμακα, ακόμα και μία βραχυχρόνια επαφή του αρτηριακού τοιχώματος με το μπαλόνη είναι αρκετή για

αποτελεσματική μεταφορά του φαρμάκου. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν εστιάσει στη χρήση καθετήρα με μπαλόνι επικαλυμμένο με πακλιταξέλη, σε επαναστενώσεις εντός του ενδονάρθηκα (ISR) μετά από τοποθέτηση BMS: PACCOCATH-I και II<sup>7,72</sup> και PERCAD-II<sup>73</sup>. Το έδαφος της ενδαυλικής θεραπείας στον μηροϊγνυακό άξονα έχει αλλάξει αρκετά με την ανάπτυξη των αυτοεκπτυσσόμενων ενδοαρθικών νιτινόλης. Η προηγούμενη στρατηγική, ήθελε την χρήση ενδοαρθικών μόνο όταν η αρχική αγγειοπλαστική αποτύγχανε. Παρόλα αυτά, αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες πλέον αναδεικνύουν την πρωτογενή τοποθέτηση ενδονάρθηκα σαν θεραπεία εκλογής σε μεσαίου μήκους βλάβες της επιπολής μηριαίας αρτηρίας λόγω καλύτερης μεσοπρόθεσμης βατότητας<sup>43,74</sup>. Τα ποσοστά επαναστένωσης μετά από 1-2 έτη είναι 20% με 30% μικρότερα σε σύγκριση με την απλή αγγειοπλαστική. Τα ποσοστά κατάγματος του ενδονάρθηκα έχουν πλέον μειωθεί με τους ενδονάρθηκες τελευταίας γενιάς σε συνδυασμό με την παραγωγή μεγάλου μήκους στεντ νιτινόλης (μέχρι και 20 εκατοστά).

Η κυριότερη επιπλοκή είναι η επαναστένωση εντός του ενδονάρθηκα (ISR) και δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να συσχετίζει τα ποσοστά επαναστένωσης με το σχεδιασμό του ενδονάρθηκα. Η απλή αγγειοπλαστική στις επαναστενωμένες περιοχές έχει πολύ χαμηλά ποσοστά επιτυχίας. Τα DES έχουν χρησιμοποιηθεί σε μερικές μελέτες<sup>75</sup> χωρίς να δείξουν πλεονεκτήματα σε σχέση με τους ενδονάρθηκες νιτινόλης. Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα όσον αφορά τη τεχνολογία των DCB και τη χρήση τους στην περιφερική αρτηριακή νόσο δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα ή ενδείξεις. Υπάρχουν ακόμα διαφορές, από εταιρεία σε εταιρεία, σε τεχνικά ζητήματα και επομένως τα αποτελέσματα της κάθε μελέτης εξαρτώνται από την συσκευή που κάθε φορά χρησιμοποιείται και είναι δύσκολο να γενικευτούν.

Η δοσολογία του φαρμάκου που επικαλύπτει την επιφάνεια του μπαλονιού πρέπει να βελτιστοποιηθεί και στο μέλλον θα πρέπει να δοκιμαστούν συσκευές ειδικά σχεδιασμένες για την αρτηριακή περιφέρεια, αφού οι μέχρι τώρα καθετήρες με μπαλόνι έχουν κυρίως σχεδιαστεί για τα στεφανιαία αγγεία. Μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των DCB σε σύγκριση με τα DES δεν έχουν γίνει στη κνημιαία περιφέρεια, ενώ όσον αφορά τον μηροϊγνυακό άξονα, χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς, ιδιαίτερα εξετάζοντας τη πρωτογενή τοποθέτηση ενδονάρθηκα σε συνδυασμό με DCB. Ήδη είναι εν εξελίξει αρκετές μελέτες που θα παράγουν τα απαραίτητα νούμερα ασθενών για την εξαγωγή συμπερασμάτων στο άμεσο μέλλον.

Η ανομοιογένεια των ασθενών, η διαφορετική συμπεριφορά ανάλογα με την έκταση της βλάβης, ή τα συνοδά προβλήματα και το προσδόκιμο επιβίωσης και το μεγάλο ποσοστό υποτροπών στην περιοχή πρέπει να μας κάνουν πολύ προσεκτικούς στην εκτίμηση και επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου. Παρόλα αυτά, οι καθετήρες DCB αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο όπλο στη φαρέτρα του αγγειοχειρουργού, αφού συνδυάζουν την ευκολία της χρήσης και το μικρότερο κόστος σε σχέση με τους DES καθετήρες. Η δράση τους στην περιφέρεια φαίνεται να επιβεβαιώνεται με τις παρούσες μελέτες και μένει να επιβεβαιωθεί μετά το πέρας των κλινικών μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη. Στο μέλλον διαφορετικοί συνδυασμοί επικάλυψης στην επιφάνεια του μπαλονιού και νέοι τύποι φαρμάκων μπορεί να βελτιώσουν τα αποτελέσματα και να οδηγήσουν τη θεραπευτική προσέγγιση σε λιγότερο επεμβατικούς δρόμους με καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή.

## **7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι επικαλυμμένοι με φάρμακο καθετήρες με μπαλόνι(DCB) έγιναν αντικείμενο μελέτης τη δεκαετία του '90, χωρίς όμως εξελίξεις εκείνη την εποχή λόγω δυσκολιών στη μεταφορά του φαρμάκου από την επιφάνεια του μπαλονιού μέσα στον ιστό. Το ενδιαφέρον γι' αυτές τις συσκευές ανανεώθηκε με την ανάπτυξη ενός επιπροσθέτου ενδιάμεσου που επέτρεψε την άμεση αποδέσμευση του φαρμάκου μέσα στον αρτηριακό ιστό στις αρχές του 2000. Η εξέλιξη των τεχνολογιών DCB ξεκίνησε την ίδια περίοδο με την είσοδο στην Αμερικάνικη αγορά των επικαλυμμένων με φάρμακο ενδοαρτηρίων (DES). Το κύριο φάρμακο στη τεχνολογία των DCB μέχρι σήμερα είναι η πακλιταξέλη, μία αντινεοπλασματική ουσία που συνδυάζει εξαιρετικά χαρακτηριστικά (έντονα λιπόφιλη, με μεγάλο μοριακό βάρος) ώστε να γίνεται άμεσα απορροφήσιμη μετά από σύντομη επαφή με το ενδοθήλιο κατά την διαστολή του μπαλονιού και να διατηρεί παρατεταμένη δράση. Προκλινικές μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες και πειραματικά μοντέλα σε ζώα έχουν δείξει την ικανότητα της πακλιταξέλης στην αναστολή της δημιουργίας νεοενδοθηλίου και της μετανάστευσης των λείων μυϊκών κυττάρων, με αποτελέσματα στην αναστολή της επαναστένωσης των αγγείων. Μέχρι σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός εργασιών έχει γίνει στην περιοχή των στεφανιαίων αγγείων με μελέτες που αφορούν de novo στενώσεις,

επαναστενώσεις και βλάβες σε διακλαδώσεις των στεφανιαίων αγγείων, ενώ η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση τους με ένδειξη Πα/Β το 2010. Για τις αρτηρίες του μηροϊγνυακού άξονα και τα κνημιαία αγγεία η χρήση των DCB δεν έχει προς το παρόν καθιερωθεί, παρόλα τα θετικά αποτελέσματα των πρώτων πολυκετρικών μελετών που έχουν ήδη δημοσιευτεί (THUNDER, FEMPAC, LEVANT I). Νέες μελέτες έχουν ήδη ξεκινήσει ενώ ήδη στη βιβλιογραφία έχουν ανακοινωθεί τα πρώτα καλά αποτελέσματα από τη χρήση των DCB σε κνημιαία αγγεία. Η τεχνολογία των DCB βελτιώνεται συνεχώς καθώς περνάμε πλέον στην τρίτη γενιά καθετήρων. Υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις φαρμακευτικές εταιρείες που κατασκευάζουν τους καθετήρες ως προς τον τρόπο που γίνεται η επικάλυψη του φαρμάκου στην επιφάνεια του καθετήρα, τη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στην επιφάνεια του μπαλονιού, στην ύπαρξη μηχανισμού ασπίδας για την αποφυγή του φαινομένου «ξεπλύματος» κατά την εισαγωγή του μπαλονιού, το είδος του υδρόφιλου μεταφορέα, ενώ αναμένονται αποτελέσματα από μελέτες που χρησιμοποιούν νέες φαρμακευτικές δραστικές ουσίες και βρίσκονται ακόμα εν εξελίξει. Φαίνεται πως οι DCB έχουν ρόλο στην θεραπεία της περιφερικής αρτηριακής νόσου, είτε αντικαθιστώντας την παραδοσιακή αγγειοπλαστική, είτε σε συνδυασμό με διάφορα είδη ενδοαρθικών, καθώς συνδυάζουν την ευκολία στη χρήση με το χαμηλό κόστος, δίνοντας λύσεις στην αγγειακή περιφέρεια σε αρτηρίες πολύ μικρού μεγέθους.

## **7.1 Abstract**

Drug coated balloons technology initially started at 90s without any advance at that point due to drug delivery difficulties from balloon surface to the arterial tissue. The evolution of drug eluting stents at the beginning of 2000 brought also an evolution of drug coated balloon technologies in the American and European industry. Paclitaxel remains the main active drug till now as it combines unique features (increased lipophilicity and big molecular weight). Paclitaxel can be absorbed by the arterial wall during balloon inflation and have a maintained prolonged anti-mitotic action. Pre-clinic trials in tissues and animals models have already shown the efficacy of paclitaxel in neointimal proliferation inhibition, and smooth muscle cells migration and proliferation, resulting in arterial restenosis inhibition. A great number of studies have been done in the coronary arteries area for de novo stenosis, in stent restenosis

and bifurcation lesions. At 2010 American Society of Cardiologists gave new guidelines for revascularization, for the use of drug coated balloons “*Drug-eluting balloons should be considered for the treatment of in-stent restenosis after prior BMS*”( Iia /B) . For the femoropopliteal region and below the knee arteries the use of drug coated balloons is not yet established but first results of ongoing trials are very promising. Only three multicenter prospective randomized trials exist (THUNDER, FEMPAC and recently finished LEVANT I) with the same results in late lumen loss and target lesion revascularization after short period of follow up. Numerous ongoing trials are already examine the drug coated balloons efficacy with the first promising results in below the knee revascularization using this technology being reported at 2011. The drug coated balloon technology is continually ameliorating and third generation coated balloons are emerging. There are differences between the different coating technologies among the building companies, the existence of shield folding technique for the wash out phenomenon prevention, the type of hydrophilic carrier, the type of matrix formation and we are waiting the results from new coated drugs ongoing trials. It looks that drug coated balloons have a promising role in the peripheral artery disease field, replacing the plain old balloon angioplasty or in combination with new types of stents. They combine efficacy with ease of use and relatively low cost giving solutions in vascular periphery in small diameter arteries with time-lasting results.

## 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scheller B, Speck U, Abramjuk C. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis, *Circulation*, 2004;110:810–4.
2. Jaffe R, Strauss BH Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 10;50(2):119-27
3. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Köveker G, Karsch KR. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997;96:636–645
4. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schröder S, Heinle H, Karsch KR. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1969-76.)
5. Posa A, Hemetsberger R, Petnehazy O, Petrasi Z, Testor M, Glogar D, Gyöngyösi M Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis*. 2008 Jun;19(4):243-7
6. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxelcoated balloon catheter, *Clin Res Cardiol*, 2008;97:773–81.
7. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113–2124.
8. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter, *Clin Res Cardiol*, 99:165–74.
9. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobberstein J, Boehm M, Hamm B Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries *Radiology*. 2006 Aug;240(2):411-8.
10. Cremers B, Speck U, Kaufels N, Mahnkopf D, Kühler M, Böhm M, Scheller B. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping.. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):201-6.
11. Albrecht T, Speck U, Baier C, Wolf KJ, Böhm M, Scheller B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine *Invest Radiol*. 2007 Aug;42(8):579-85
12. Milewski K, Tellez A, Aboodi MS, Conditt GB, Yi GH, Thim T, Stenoien M, McGregor JC, Gray WA, Virmani R, Granada JF, Kaluza GL *EuroIntervention*.

- Paclitaxel-iopromide coated balloon followed by "bail-out" bare metal stent in porcine iliofemoral arteries: first report on biological effects in peripheral circulation. 2011 Jul;7(3):362-8
13. Ganguly A, Yang H, Cabral F, Paclitaxel-dependent cell lines reveal a novel drug activity. *Mol Cancer Ther.* 2010 Nov;9(11):2914-23
  14. Ozcelik B, Turkyilmaz C, Ozgun MT. (March 2010). "Prevention of paclitaxel and cisplatin induced ovarian damage in rats by a gonadotropin-releasing hormone agonist". *Fertil. Steril.* 93 (5): 1609–14
  15. Mori T, Kinoshita Y, Watanabe A, Retention of paclitaxel in cancer cells for 1 week *in vivo* and *in vitro*, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006;58:665–72
  16. Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC. Predictors of longterm patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:923–93
  17. Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation* 2007;116:285–292
  18. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tielemans H, Beregi JP. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:331–338
  19. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354:1879–1888
  20. Katzen B. Veith Symposium; November 23, 2008. New York. Update and new findings from the resilient trial comparing the life stent with POBA: improvement with stenting is durable beyond one year; Available at:<http://www.medicalnewstoday.com/articles/130504.php>
  21. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxelcoated balloon catheter, *Clin Res Cardiol*, 2008;97:773–81.
  22. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis, *Circulation*, 2009;119:2986–94.
  23. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter, *Clin Res Cardiol*, 99:165–74.)
  24. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study, *Heart*, 96:1291–6.)

25. Pöss J, Jacobshagen C, Ukena C, Böhm M Hotlines and clinical trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010: FAIR-HF, CIPAMI, LIPSIA-NSTEMI, Handheld-BNP, PEPCAD III, remote ischaemic conditioning, CERTIFY, PreSCD-II, German Myocardial Infarction Registry, DiaRegis. *Clin Res Cardiol.* 2010 Jul;99(7):411-7
26. Nicolas A, Diehm, MD, Hanno Hoppe, MD, Dai-Do Do, MD; Drug Eluting Balloons *Tech Vasc Interventional Rad* 13:59-63
27. Rowinsky EK, Donehower RC, Paclitaxel (taxol), *N Engl J Med.*1995;332:1004–14
28. Posa A, Hemetsberger R, Petnehazy O, Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries, *Coron Artery Dis*, 2008;19:243–7
29. Posa A, Nyolczas N, Hemetsberger R, Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries, *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:395–403
30. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):689-99.
31. Schnorr B, Speck U, Scheller B Review of clinical data with Paccocath- Coated Balloon Catheters *Minerva Cardioangiol.* 2011 Oct;59(5):431-45
32. Sgueglia GA, Todaro D, Bisciglia A, Conte M, Stipo A, Pucci E Kissing inflation is feasible with all second-generation drug-eluting balloons *Cardiovasc Revasc Med.* 2011 Sep-Oct;12(5):280-5.
33. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial *EuroIntervention.* 2011 May;7 Suppl K:K61-5
34. Pósa A, Nyolczas N, Hemetsberger R, Pavo N, Petnehazy O, Petrasi Z, Sangiorgi G, Gyöngyösi M. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Sep 1;76(3):395-403.
35. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Ricke J. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial *Circulation.* 2008 Sep 23;118(13):1358-65
36. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000;31:S1–S296)



37. Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek A, Wiesinger B, Hak JB, Tielemans H, Ziemer G, Cristea E, Lansky A, Bérégi JP. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation*. 2002;106: 1505–1509
38. Dr Dierk Scheinert. LEVANT I: Drug-coated catheter reduces late lumen loss in femoropopliteal intervention. Levant I 6 months results overview. Presented at TCT 2010 Washington DC; available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930813> and [http://www.theheart.org/article/1128349.do#bib\\_1](http://www.theheart.org/article/1128349.do#bib_1)
39. Andrej Schmidt, Michael Piorkowski, Martin Werner, Matthias Ulrich, Yvonne Bausback, Sven Bräunlich, Henrik Ick, Johannes Schuster, Spiridon Botsios, Hans-Joachim Kruse, Ramon L. Varcoe, and Dierk Scheinert. First Experience With Drug-Eluting Balloons in Infrapopliteal Arteries Restenosis Rate and Clinical Outcome; *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1105-110
40. Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D, Raines E. The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. *Circulation*. 1984 Nov;70(5 Pt 2):III77-82
41. Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy. *Circ J*. 2011 May 25;75(6):1287-96
42. Krueger K, Zaehring M, Bendel M, Stuetzer H, Strohe D, Nolte M, Wittig D, Mueller RP, Lackner K. De novo femoropopliteal stenoses: endovascular gamma irradiation following angioplasty: angiographic and clinical follow-up in a prospective randomized controlled trial. *Radiology*. 2004;231:546–554. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006;354:1879–1888.
43. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation*. 2007;115:2745–2749
44. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*. 2005;112:2833–2839
45. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular

- Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) — summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1383-97.).
46. Scheller B, Speck U, Romeike B, Schmitt A, Sovak M, Böhm M, Stoll HP. Contrast media as carriers for local drug delivery: successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur Heart J*. 2003;24:1462–1467.
  47. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Grossmann S, Mahnkopf D, Simon O. Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of paclitaxel from angiographic contrast media. *Invest Radiol*. 2004;39: 182–186
  48. Kinney TB, Rose SC. Intraarterial pressure measurements during angiographic evaluation of peripheral vascular disease: techniques, interpretation, applications, and limitations. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 277-84
  49. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl 1): S1-75
  50. Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology* 2001; 221: 137-45
  51. Mwiripatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: A meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008; 47: 461-9.
  52. Holm J, Arfvidsson B, Jivegard L. Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA). *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 517-22.
  53. Wolf GL, Wilson SE, Cross AP, Deupree RH, Stason WB. Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 639-48.
  54. Wilson SE, Wolf GL, Cross AP. Percutaneous transluminal angioplasty versus operation for peripheral arteriosclerosis. Report of a prospective randomized trial in a selected group of patients. *J Vasc Surg* 1989; 9: 1-9).
  55. Adam DJ, Beard JD, Cleveland TL. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1925-34.

56. de Vries SO, Visser K, de Vries JA, Wong JB, Donaldson MC, Hunink MG. Intermittent claudication: cost-effectiveness of revascularization versus exercise therapy. *Radiology* 2002; 222: 25-36.
57. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, de Vries J, Harrington DP. Revascularization for femoropopliteal disease. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995; 274: 165-71.
58. Greenberg D, Rosenfield K, Garcia LA. In-hospital costs of self-expanding nitinol stent implantation versus balloon angioplasty in the femoropopliteal artery (the VascoCoil Trial). *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1065-9.
59. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA: Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45:S5-S67, 2007
60. Windecker S, Remondino A, Eberli FR: Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 353:653-662, 2005
61. Nikanorov A, Smouse HB, Osman K: Fracture of self-expanding nitinol stents stressed in vitro under simulated intravascular conditions. *J Vasc Surg* 48:435-440, 2008
62. Scheinert D, Scheinert S, Sax J: Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 45: 312-315, 2005
63. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K: Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: enduring 1-year angiographic and clinical benefit. *J Endovasc Ther* 14:241-250, 2007
64. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD): TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296
65. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1992;183:767-71
66. Duda SH, Poerner TC, Wiesinger B. Drug-eluting stents: potential applications for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:291- 301.)
67. Duda SH, Bosiers M, Lammer J. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701-10
68. Albrecht T, Speck U, Beier Cl, Wolf KJ, Bohm M, Scheller B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol* 2007;42:579-85.)
69. Christos Kasapis and Hitinder S. Gurm. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Femoral-Popliteal Arterial Disease. A Systematic Review. *Current Cardiology Reviews*, 2009, 5, 296-311

70. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline)*Circulation*. 2011;124:00-00, available at <http://circ.ahajournals.org/content/early/2011/09/29/CIR.0b013e31822e80c3.citation>
71. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555
72. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986–2994)
73. Maier LS, Maack C, Ritter O, Bohm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008 (PEPCAD, Lokal-Tax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol* 2008;97:356–363.
74. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1090–1095.
75. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tieleman H, Beregi JP. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701–710.

## 9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συνομογραφίες που αναφέρονται στο κείμενο και η επεξήγησή τους:

**DCB** = επικαλυμμένοι με φάρμακο καθετήρες με μπαλόνι

**DES**= επικαλυμμένοι με φάρμακο ενδονάρθηκες

**BMS**= απλοί μεταλλικοί ενδονάρθηκες

**PAD**= Περιφερική αρτηριακή νόσο

**LLL**= όψιμη απώλεια αυλού, ορίζεται ως η διαφορά στην ελάχιστη διάμετρο της αρτηρίας κατά την αγγειογραφία σε σχέση με τη διάμετρο κατά τον επανέλεγχο

**PTA**= Αγγειοπλαστική με μπαλόνι

**ISR**= επαναστένωση εντός του ενδονάρθηκα

**TLR**= ανάγκη επαναγγείωσης























