

Lékové stenty – pro všechny, pro někoho, či pro nikoho? – editorial

V. Kočka, P. Widimský

III. interní kardiologická klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC

Varvařovský I et al. Pozdní trombóza koronárního stentu a klopido-rel. Vnitř Lék 2007; 53(10): 1085–1091.

Úvod

Koronární angioplastika s implantací stentu se v posledních dvou desetiletích stala dominantní léčebnou metodou pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční. Neointimální hyperplazie vedoucí k restenóze ve stentu je limitujícím problémem této léčby. Po mnoha neúspěšných pokusech o ovlivnění restenózy orálně podávanými léky byl vynalezen lékový stent – tedy klasický kovový stent potažený syntetickým polymerem s řízeným lokálním uvolňováním antiproliferačního léku. V současné době jsou celosvětově dostupné dva lékové stenty – sirolimus uvolňující stent (SES) Cypher firmy Cordis a paklitaxel uvolňující stent (PES) Taxus firmy Boston Scientific. Účinnost obou stentů byla na začátku 21. století prokázána v randomizovaných studiích logicky zařazujících pouze „jednoduché“ koronární léze u převážně stabilních pacientů. Doba sledování byla 9 měsíců až 1 rok a bylo prokázáno statisticky velmi významné snížení výskytu angiograficky i klinicky definované restenózy ve stentu a opakované revaskularizace, nebyl zaznamenán žádný rozdíl v celkové mortalitě či výskytu infarktu myokardu (IM). Na základě těchto studií došlo k masovému rozšíření lékových stentů

do klinické praxe, včetně léčby komplexních koronárních lézí, primárních PCI u pacientů s akutním IM s elevací ST úseků atd, přestože se v těchto případech jednalo o použití lékových stentů mimo schválené indikace. V některých bohatých zemích, např. USA či Švýcarsku, bylo v nedávných letech nad 90 % koronárních angioplastik provedeno s implantací lékového stentu. Od roku 2003 se objevují publikace upozorňující na jednotlivé případy pozdní až velmi pozdní trombózy v lékových stentech. Během Světového kardiologického kongresu v Barceloně v září roku 2006 byly předneseny metaanalýzy studií s lékovými stenty s dlouhodobým sledováním, které upozornily na možnost zvýšeného výskytu pozdní trombózy v lékových stentech a zvýšené nekardiální mortality po implantaci SES. Tyto zprávy přitáhly velkou pozornost odborných společností, ale i tisku a veřejnosti, což je při odhadovaném počtu 2 milionů lékových stentů implantovaných celosvětově ročně zcela pochopitelné. Článek Varvařovského, Matějky a Hermana je v tomto kontextu velmi aktuální a cenný [11].

Jak vážná je situace?

Analýza nečetných jevů jako pozdní trombóza ve stentu či úmrtí po im-

plantaci koronárního stentu je obtížná, neboť žádná dosud provedená studie nebyla navržena s tímto zadáním, jinými slovy všechny dosud provedené studie s lékovými stenty mají samostatně nedostatečný počet pacientů k posouzení těchto málo četných událostí. Tato skutečnost byla důvodem ke zpracování metaanalýz, kombinujících data z více studií za účelem získání statistické síly [1–3]. Metaanalýzy však jsou často velmi komplikované – vždy se jedná o nehomogenní soubor pacientů a o původně neplánovanou post hoc analýzu. Výše citované práce vzešly z renomovaných pracovišť, a přesto mají významné limitace – např. není znám počet pacientů, kteří vypadli z dlouhodobého sledování, některá data byla poskytnuta sponzorující firmou atd. Velmi znepokojivá je skutečnost, že i „tvrdá data“ s jasnou definicí, jako celková mortalita, se při analýze stejných 4 studií s SES mezi metaanalýzami liší [4]! Zdá se, že výskyt pozdní trombózy ve stentu je častější po implantaci lékových stentů, zvláště po uplynutí 1. roku po implantaci. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě. Zvýšená nekardiální mortalita po implantaci sirolimus uvolňujícího stentu byla nalezena pouze v jedné

z metaanalýz a lze spekulovat o vlivu náhody. Situace tedy není jasná a vyžaduje pečlivé sledování dlouhodobého osudu nemocných po implantaci lékových stentů.

Duální protidestičková léčba – jak dlouho?

Po implantaci kovového stentu je duální protidestičkové terapie indikována po dobu 4 týdnů. V prvních studiích s lékovými stenty byl klopido-grel podáván po dobu 2–3 měsíců po implantaci SES (stent Cypher) a po dobu 6 měsíců po implantaci PES (stent Taxus). Varvařovský et al [11] ve svém článku detailně popisují důkazy o vhodnosti prodloužení podávání duální protidestičkové léčby po implantaci lékového stentu. Konsensus dosažený při jednání regulačního orgánu US FDA [5] a společného stanoviska ACC a AHA [6] je pokračovat v duální protidestičkové terapii (nejčastěji aspirin v kombinaci s klopido-grelem) 12 měsíců po implantaci lékového stentu. Zásadní je fakt, že předčasné vysazení klopido-grelu může až 30krát zvýšit riziko trombózy ve stentu (a to jak kovového, tak lékového) [7,8], což by odpovídalo mortalitě až 5–10 %. Zde je nutné se vyvarovat implantaci lékového stentu u pacientů s předpokladem horší spolupráce, očekávanou nekardiální operací, anémií, zvýšeným rizikem krvácení. U malých chirurgických a dentálních výkonů by mělo být zváženo jejich provedení při duální protidestičkové terapii, neboť zvýšené riziko pooperačního krvácení nejspíše bude méně závažnou komplikací než 5–10% šance úmrtí. Riziko trombózy ve stentu není výrazněji ovlivněno antikoagulační terapií. Je třeba zmínit, že spolupráce nemocného je též ovlivněna praktickými skutečnostmi, jako je systematické a srozumitelné poučení pacienta před propuštěním či výše úhrady klopido-grelu ze zdravotního

pojištění, kde současná situace v ČR není optimální.

Lékové stenty – pro koho?

Indikace k implantaci lékového stentu bude individuální a bude se opírat o 2 zásadní faktory – riziko restenózy při implantaci kovového stentu a vhodnost k dlouhodobé duální protidestičkové terapii. Existují způsoby predikce rizika restenózy po implantaci kovového stentu, s jistým zjednodušením lze shrnout, že riziko restenózy roste s menším kalibrem a větší délkou stentu, s komplexností intervenčního výkonu a z klinických parametrů nejvíce s přítomností diabetu. Lékové stenty budou také silně zvažovány v terapii restenózy v kovovém stentu, jejich účinnost v této indikaci byla prokázána oproti prosté balonkové dilataci – studie ISAR-DESIRE [9] i oproti brachyterapii – studie SISR [10]. Varvařovský et al [11] podrobně rozebírají způsoby manifestace a možný prognostický význam restenózy ve stentu. Autoři tohoto editoria považují restenózu za nežádoucí jev symptomaticky zatěžující pacienty, ovšem nejsou si vědomi přesvědčivých důkazů o vlivu restenózy na mortalitu pacientů. Tento názor podporuje skutečnost, že studie s lékovými stenty vedly k významnému snížení výskytu restenózy, což ovšem nevedlo ke snížení mortality.

Pohled do budoucnosti

Intervenční kardiologie je od svého vzniku velmi dynamickým oborem. Dovolíme si předpokládat, že v příštích letech se naše znalosti o dlouhodobých výsledcích lékových stentů vyjasní, díky prospektivním registrům i randomizovaným studiím. Již nyní existují modernější lékové stenty 2. generace s jinými, fyziologičtějšími polymery, u nichž lze teoreticky očekávat rychlejší endotelizaci stentů, ovšem bude třeba vyčkat na jejich dlouhodobé výsledky. Intenzivní vývoj lze také sledovat v oblasti biodegradabilních stentů.

Literatura

1. Presented by E. Camenzind at ESC September 2006 and TCT October 2006.
2. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting versus bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2784–2814.
3. Holmes DR, Moses JW, Schofer J et al. Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. *Eur Heart J* 2006; 27: 2815–2822.
4. Wijns WC, Krucoff MW. Increased mortality after implantation of first generation drug-eluting stents: seeing the smoke, where is the fire? *Eur Heart J* 2006; 27: 2737–2739.
5. US FDA Circulatory System Devices Panel meeting on December 7–8 2006, dostupné na <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html>
6. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Stents. AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA Science Advisory. Dostupné na www.acc.org, v tisku bude v *Circulation* 2007; 2.
7. Iakovou I et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
8. Jeremias A et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930–1932.
9. Kastrati A et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165–171.
10. Holmes DR et al. Sirolimus-Eluting Stents vs Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis Within Bare-Metal Stents. The SISR Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1264–1273.
11. Varvařovský I, Matějka J, Herman A. Pozdní trombóza koronárního stentu a klopido-grel. *Vnitř Lék* 2007; 53(10): 1085–1091.

as. MUDr. Viktor Kočka, FESC
www.fnkv.cz
e-mail: viktor.kocka@centrum.cz

Doručeno do redakce: 9. 2. 2007