

Perkutánní intervenční výkony na věnčitých tepnách u diabetiků

J. Štásek

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Souhrn: Diabetes mellitus (DM) je závažným zdravotním problémem. Zvyšuje riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) a současně, v případě léčby, zvyšuje riziko komplikací s léčbou spojených v porovnání s nemocnými bez DM. Již první studie, kde se porovnávaly chirurgická a perkutánní revaskularizace (PCI), prokázaly, že největší rozdíly mezi oběma technikami jsou zjišťovány u nemocných s DM. Rozdíl je dán především vyšší nutností opakované revaskularizace po PCI v důsledku vyššího výskytu restenózy. Mortalita, výskyt infarktu myokardu (IM) a mozkové příhody jsou rovněž častější u diabetiků, rozdíly PCI a chirurgicky léčených však nejsou většinou významné. S rozvojem nových technologií (nových stentů, lékových stentů) došlo k významnému zlepšení, výskyt restenózy se významně snížil. Přesto u špatně kompenzovaných diabetiků, diabetiků léčených inzulinem a nemocných s komplexním vícečetným koronárním postižením je chirurgická revaskularizace preferenčním způsobem léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus – perkutánní koronární revaskularizace – aortokoronární bypass – stent – lékový stent

Percutaneous coronary interventions in diabetic patients

Summary: Diabetes mellitus (DM) is a serious medical problem. The patients with diabetes have higher risk of coronary artery diseases. Diabetes mellitus also increases the risk of complication resulting from revascularization treatment in compare with non-diabetic patients. The first studies, which compare the surgical and percutaneous revascularization proved, that the major difference between these two revascularization techniques is in patients with diabetes. The difference is inflicted by necessity of repeated revascularization after PCI, which is caused by higher incidence of a restenosis in patients with DM. Mortality, myocardial infarction and stroke are more frequent in diabetic patients, but the difference between PCI and surgical treated groups is not significant. Though the restenosis had significantly decreased due to of drug-eluted stents, the surgical revascularization is preferred method of treatment in patients with insulin-dependent diabetes, poorly compensated diabetes and patients with multiple complex coronary disease.

Key words: diabetes mellitus – percutaneous coronary revascularisation – aorto-coronary bypass – stent – drug-eluted stent

Diabetes mellitus znamená významnou zdravotní komplikaci pro nemocného. Je počítán mezi základní rizikové faktory ischemické choroby srdeční (ICHS) [1]. U diabetických pacientů je až 5krát vyšší výskyt infarktu myokardu (IM) a koronární smrti než v populaci nediabetiků [2]. V OASIS registru bylo prokázáno, že kardiovaskulární mortalita a morbidita u diabetiků bez dříve prokázaného kardiovaskulárního onemocnění (CVD) je stejná jako u nediabetiků s již prokázaným CVD. Výrazně nejvyšší je morbidita a mortalita u nemocných s diabetem a prokázanou CVD a výrazně nejnižší pak u nediabetiků bez dříve prokázané CVD [3]. Je obecně známo, že ateroskleróza je u diabetiků agresivnější, vyskytuje se v mladším věku, postižení věnčitých tepen je více difúzní, často jsou

postiženy i drobné periferní tepny, postižena bývá i mikrocirkulace. V populaci diabetiků s ICHS jsou více než v nediabetické populaci nemocných s ICHS zastoupeny ženy. Častější jsou u diabetiků cévní postižení ostatních orgánů a vyskytují se i další závažná onemocnění (renální insuficience, častější a závažnější jsou poruchy metabolismu tuků). Tyto faktory vedou k tomu, že intervence na věnčitých tepnách jsou u diabetiků zatíženy vyšším rizikem. Vzhledem k tomu, že pacienti s DM představují asi 20–30 % všech nemocných (asi 1/2 z nich pak tvoří nemocní s inzulindependentním DM), kteří jsou pro ICHS intervenovaní, je jasné, že tyto nemocní představují závažný problém. Přes značné množství studií nejsou zatím zcela dostatečná data, která by určovala jednoznačnou optimální

strategii léčby pro jednotlivé skupiny nemocných s ICHS a DM. Důvodem je, že data pro diabetiky jsou získávána ze substudií velkých klinických studií a klinické studie zaměřené na nemocné s DM jsou spíše menší nebo nerandomizované. Dalším důvodem je překotný vývoj technologií v koronárních intervencích, takže data získaná z dokončených studií poměrně rychle „stárnou.“ Vstupní data velkých registrů jsou pak velmi často nehomogenní.

Od nástupu perkutánních koronárních revaskularizací do klinické praxe je jednou z hlavních diskutovaných otázek, která léčebná strategie u nemocných s ICHS je nejlepší. Již studie ze 70. let minulého století prokázaly příznivý efekt aortokoronárního bypassu (CABG) na snížení mortality u nemocných s postižením kmene levé věnčité

tepny, s postižením 3 tepen a s postižením proximálního úseku levé přední mezikomorové větve [4]. Řada studií následně srovnávala chirurgickou revaskularizaci a perkutánní koronární intervence (PCI). Jedna z největších a zároveň prvních studií porovnávajících prostou balónkovou dilataci (POBA) a CABG u vícečetného postižení věnčitých tepen byla BARI. V časném sledování se však neprokázal významný rozdíl v mortalitě mezi léčebnými postupy. Při sledování za sedm let pak bylo mírně lepší přežívání u nemocných po CABG (84,4% vs 80,9%; $p = 0,043$). Byla-li však vyčleněna skupina diabetiků, nebyly zjištěny ani po 7 letech významné rozdíly v přežívání a přežívání bez infarktu myokardu (IM) mezi skupinou CABG a PTCA (86,4% vs 86,8%, resp. 75,3% vs 73,5%). Rozdíl v přežívání a přežívání bez IM u diabetiků byl ale významný (55,7% vs 76,4%, $p = 0,001$, resp. 50% vs 62,5%, $p = 0,049$). Zásadní rozdíl mezi POBA a CABG pak byl prokázán ve významně vyšší nutnosti opakované revaskularizace u nemocných po PTCA převážně v důsledku vzniku restenózy v 1. roce po intervenci (59,7% vs 13,1%; $p < 0,001$) [5]. Studie ARTS I porovnávala CABG a PCI s implantací stentu u vícečetného postižení věnčitých tepen. Kombinovaný výskyt úmrtí, IM, mozkové příhody a nutnosti revaskularizace (MACCE) byl nižší u nemocných po CABG. Roční přežívání bez sledované příhody bylo 87,8% u CABG vs 73,7% po implantaci stentů; $p < 0,01$. Tento rozdíl byl dán pouze vyšší nutností opakované revaskularizace po implantaci stentů (16,9% vs 3,5%; $p < 0,01$). Po zavedení stentů potřeba opakované revaskularizace tedy v porovnání s POBA významně klesla, rozdíl nutnosti revaskularizace mezi CABG a PCI byl v BARI 46,6% a v ARTS pak jen 13,4%. Významný rozdíl v mortalitě, výskytu IM a mozkové příhody zjištěn nebyl [6]. Při sledování skupin diabetiků a nediabetiků se ukázalo, že rozdíl v přežívání bez závažné příhody byl u CABG malý (84,4% vs 88,4%),

po PCI byl však rozdíl mezi skupinami významný (76,2% vs 63,4%) [7]. Tyto trendy zůstaly v zásadě zachovány i po 5 letech. Celková mortalita PCI vs CABG 8,0% vs 7,6%, diabetici 13,4% vs 8,3%. Přežívání bez příhody pak 58,3% vs 78,2%, přežívání bez příhody po PCI diabetici vs nediabetici 45,5% vs 61,1% [8]. Tyto trendy byly obdobně prokazovány i v dalších studiích [9]. Výsledkem těchto studií bylo, že v doporučeních byla u nemocných s vícečetným koronárním postižením a DM preferována chirurgická revaskularizace.

K horším výsledkům PCI u diabetiků vede řada faktorů. Tepny diabetiků jsou postiženy aterosklerózou ve větším rozsahu. Stenty však mohou ošetřit jen část tepny, případně musí být stentovaný úsek dlouhý. Difúzně nemocné tepny se při angiografii jeví tenčí, proto jsou implantovány menší stenty, než by odpovídalo původnímu kalibru zdravé tepny. Obecně je známo, že s nárůstem délky a poklesem průměru stentu narůstá riziko restenózy. U nemocných s DM je více aktivována jak humorální (CRP, IL-6, VCAM-1, ICAM-1, P-selektin, sCD40L, TNF α , TSP-1), tak buněčná složka zánětu. Zvýšená je protrombotická aktivita (GP IIb/IIIa receptory, PF-4, fibrinogen, TF, vWF, PAI-I, protein C) [10]. Větší je i cévní endoteliální dysfunkce a proliferační aktivita u diabetiků (hyperglykemie, volné mastné kyseliny, inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, AGE, TSP-1). Všechny tyto faktory jsou obviňovány jak z rychlejší progresy aterosklerózy, tak i z vlivu na vyšší výskyt restenózy.

Velká očekávání na další zlepšení výsledků PCI vzbudilo zavedení lékových stentů (DES). Lék, který se postupně uvolňuje ze stentu, tlumí proces buněčného dělení, a tím snižuje tvorbu neointimy, která je zodpovědná za vhojení stentu do stěny tepny. Při „nadměrné“ aktivitě tohoto procesu však vede zvýšený objem neointimy ve stentovaném úseku k restenóze. DES stenty v porovnání s BMS významně snížily tvorbu neointimy, a tím i restenózy.

Proto se snížila potřeba opakované revaskularizace ošetřené stenózy (TLR) nebo tepny (TVR). Celková mortalita ale po zavedení DES stentů ovlivněna nebyla. Sledován byl samozřejmě efekt DES stentů u diabetiků. V metaanalýze studií prezentované na PCR v roce 2007, kde byl sledován efekt DES u diabetiků, souhrnný výskyt úmrtí, mozkových příhod a IM (MACE) u paclitaxelových stentů (PES) 10,1%, u sirolimových stentů (SES) pak 11,9% a TVR 5,8, resp. 7,2% [11]. Výsledky nejnověji publikovaného skandinávského registru (SCAAR), kde bylo porovnáváno 4 754 implantovaných DES s 4 956 BMS u diabetiků potvrzují, že DES stenty nezlepšují mortalitu v porovnání s BMS. Redukují však o 50% výskyt restenózy. Největší efekt je patrný u stenóz delších než 20 mm a tepen o průměru menších než 3 mm [12].

Studie ARTS II porovnávala nemocné po implantaci CYPHER stentu (SES) s kohortou nemocných studie ARTS I. U nediabetických pacientů byl za tři roky souhrnný výskyt MACE nejlepší ve skupině léčené DES (ARTS II 7,9%), u chirurgicky léčených ze studie ARTS-I CABG (10,3%) a u nemocných ARS-I BMS pak 11,5%, rozdíly nebyly statisticky významné. Tři roky bez výskytu MACCE měli skupiny ARTS-I CABG a ARTS-II prakticky shodné (83,6%, resp. 84,1%), významně horší pak byl výsledek ve skupině ARTS I BMS (69%), což bylo dáno vyšší nutností opakované revaskularizace u nemocných léčených prostými stenty. Rozdíl v nutnosti revaskularizace mezi skupinami BMS a CABG ve studii ARTS-I byl 17%, ve studii ARTS-II mezi skupinami DES a CABG klesl na 5,5%. U diabetických pacientů byl výskyt MACCE ve skupině ARTS-II významně nižší než u ARTS-I BMS (27,7% vs 47,3%), byl však vyšší než ve skupině ARTS I-CABG (17,7%), což bylo dáno vyšší nutností opakované revaskularizace stentových skupin u diabetiků (38,4% BMS vs 21,4% DES vs 7,3% CABG). Ve všech skupinách byl výskyt MACCE nejvyšší u inzulindependentních diabetiků. Přestože

implantace (SES) znamenala pokles nutnosti revaskularizace u diabetiků o 44 % proti BMS, je potřeba opakované revaskularizace u diabetiků se SES o 81 % vyšší než u nediabetiků se SES. Celkový rozdíl v nutnosti opakované revaskularizace je tedy dán převážně horšími výsledky u diabetiků [13].

Významnou studií se stala randomizovaná studie SYNTAX, která porovnávala chirurgickou revaskularizaci a PCI s implantací PES stentu TAXUS u nemocných s komplexním postižením věnčitých tepen. Závažnost postižení věnčitých tepen byla hodnocena pomocí nově vytvořeného systému – „SYNTAX score“. Zařazeno bylo 1 800 pacientů. Periprocedurální komplikace nebyly mezi skupinami statisticky významné (0,9 % u CABG vs 0,3 % u PCI; $p = 0,13$). Primárně sledovaný výsledek, výskyt MACCE za 12 měsíců, byl statisticky významně vyšší ve skupině PCI v porovnání s CABG (17,8 % vs 12,4 %; $p = 0,002$). Příčinou opět byla vyšší nutnost revaskularizace ve skupině PCI (13,7 % vs 5,9 %; $p = 0,0015$). Výskyt mozkových příhod byl naopak vyšší ve skupině CABG v porovnání s PCI (2,2 % vs 0,6 %; $p = 0,003$). Mortalita a výskyt IM se významně nelišily. Kombinovaný výskyt IM, mozkové příhody a úmrtí byl prakticky totožný (7,7 % a 7,6 %). Stejný byl výskyt symptomatické okluze bypassu a trombózy stentů (3,4 % a 3,3 %). Při sledování podskupin se ukázalo, že vyšší výskyt MACCE u PCI má dva důvody. Prvním důvodem je narůstající počet MACCE v PCI skupině v závislosti na stupni postižení věnčitých tepen vyjádřeným nárůstem „SYNTAX score“. U CABG skupiny se MACCE s nárůstem „SYNTAX score“ nezvyšují. Druhým důvodem jsou znovu horší výsledky PCI u diabetiků. Pakliže oddělíme diabetiky, MACCE ve skupině nediabetiků již nedosahuje statistické významnosti (11,8 % vs 15,1 %; $p = 0,08$), kdežto u diabetiků je rozdíl statisticky velmi významný (14,2 % vs 26 %; $p = 0,003$). Hlavním důvodem je vyšší potřeba opakované revaskula-

rizace PCI skupiny u diabetiků (6,4 % vs 20,3 %) v porovnání s nediabetiky (5,7 % vs 11,1 %). Mortalita, mozková příhoda a IM je u diabetiků ve skupině PCI a CABG stejná (10,3 % a 10,1 %), i když mírně vyšší než u nediabetiků, kde v obou větvích byla 6,8 %. Sledujeme-li výskyt MACCE podle jednotlivých typů diabetu, ukazuje se, že u nemocných s metabolickým syndromem a léčených orálními antidiabetiky je rozdíl MACCE na hranici významnosti (13,7 % vs 19,5 %; $p = 0,048$, resp. 14,5 % vs 23,7 %; $p = 0,06$). Statisticky významný rozdíl byl pak zjištěn u diabetiků s $HbA_{1c} > 7\%$ a diabetiků léčených inzulinem (12,6 % vs 25,4 %; $p = 0,01$, resp. 13,8 % vs 29,5 %; $p = 0,01$) [14,15]. Podobné výsledky zaznamenaly nerandomizované studie Javida et al [16], která hodnotila 1 080 revaskularizovaných s postižením 2 a 3 tepen, i studie Quia et al [17] hodnotící revaskularizaci 654 diabetiků.

V randomizované studii SPIRIT IV bylo sledováno 3 690 nemocných léčených PCI PES stentem TAXUS a stentem nové generace XIENCE V s účinnou látkou everolimem. Celkově byly prokázány statisticky významně lepší výsledky u stentu XIENCE V (TLR 3,1 % vs 6,7 %; $p = 0,0001$), u diabetických pacientů však superiorita stentu XIENCE V prokázána nebyla (TLR 6,4 % vs 6,9 %) [18,19].

Závěr

Můžeme konstatovat, že PCI je v současné době bezpečnou a efektivní metodou revaskularizace věnčitých tepen i u nemocných s DM. I přes zavedení stentů nových generací a DES stentů však přetrvává vyšší riziko výskytu restenózy, a tím i vyšší nutnost opakovaných revaskularizací u nemocných s vícečetným a komplexním postižením věnčitých tepen a zvláště pak u diabetiků léčených inzulinem případně špatně kompenzovaných diabetiků. U těchto nemocných stále zůstává preferenční metodou léčby chirurgická revaskularizace. Způsob revaskularizace u jednotlivého pacienta by však měl být

volen přísně individuálně podle aktuálního stavu, potřeb a přání nemocného.

Tato práce byla částečně podpořena Výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM 00 21620817, uděleným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Literatura

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229–234.
3. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000; 102: 1014–1019.
4. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994; 344: 563–570.
5. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 217–225.
6. Serruys PW, Unger F, Sousa LF et al. Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001; 344: 1117–1124.
7. Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al. Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. Circulation 2001; 104: 533–538.
8. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 575–581.

9. Daemen J, Boersma E, Flather M et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008; 118: 1146–1154.
10. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180–2184.
11. Ehtisham M. Meta-analysis of DES in diabetic data. *EuroPCR* 2007.
12. Stenestrand U, James SK, Lindbäck J et al. SCAAR/SWEDEHEART study group. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2010; 31: 177–186.
13. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Arterial Revascularisation Therapies Study part II Steering Committee and Investigators. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart* 2004; 90: 995–998.
14. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961–972.
15. Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009; 5: 50–56.
16. Javadi A, Steinberg DH, Buch AN et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 116 (Suppl 11): 1200–1206.
17. Qiao Y, Ma C, Nie S et al. Twelve months clinical outcome of drug-eluting stents implantation or coronary artery bypass surgery for the treatment of diabetic patients with multivessel disease. *Clin Cardiol* 2009; 32: E24–E30.
18. Stone GW, Midei M, Newman W et al. SPIRIT III Investigators. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* 2009; 119: 680–686.
19. Stone GW. SPIRIT IV: Xience V trumps Taxus for clinically driven end points, although diabetic questions linger. San Francisco, TCT Conference 2009.

doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D.
www.fnhk.cz
e-mail: stasek@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 7. 2. 2010