



Světový kardiologický kongres

Barcelona 2. 9.–6. 9. 2006

Jednou za čtyři roky se setkává pořádání kongresu European Society of Cardiology a World Heart Federation ve formě Světového kongresu kardiologie – v letošním roce se toto významné jednání kardiologů uskutečnilo v katalánské Barceloně.

Tento kongres byl slavnostně otevřen Jejím Veličenstvem královnou Sofií, která během zahajovacího projevu konstatovala, že dosavadní pokrok v boji s kardiovaskulárními onemocněními je významný, ale také nesmírně nákladný, a proto se neuplatňuje v rozvojových a chudých zemích. Dále vyjádřila přesvědčení, že je jistě možné významně snížit riziko těchto onemocnění jednoduchými a levnými opatřeními, která zahrnují především dietu, pravidelnou fyzickou zátěž a omezení spotřeby tabáku.

Profesor Michael Tendra, odstupující předseda Evropské kardiologické společnosti (EKS), také upozornil na fakt, že naše populace významně stárne a očekává se, že v roce 2050 bude na každých 100 osob ve věku 25–64 let celkem 57 osob ve věku 65 let a starších (tedy dvakrát více než v současné době!). Hlavní mottem letošního kongresu bylo proto *stárnutí a kardiovaskulární onemocnění*. V pěti dnech proběhlo více než 300 vědeckých sekcí ve 30 sálech nového kongresového centra, které připomíná velká střediska ve Spojených státech amerických, včetně časově náročného dopravního spojení s hotely. Pořadatelé obdrželi rekordní počet 10 594 abstraktů z 94 zemí, 24 % z toho bylo z Asie, Ameriky a z Afriky. Česká republika byla zastoupena 31 přednesenými sděleními, řada našich kardiologů měla tu čest předsedat jednotlivým sekcím.

Za největší úspěch české kardiologie je však jednoznačně možné označit skutečnost, že se ve volbách nového výboru EKS prosadil náš kandidát – profesor Petr Widimský. V těžké konkurenci řady dalších uchazečů získal Petr Widimský pozici jednoho ze tří viceprezidentů EKS. V tajné volbě, ve které hlasovalo celkem 256 evropských kardiologů, a ve které jsme za naši republiku měli tři hlasy (autor sdělení, profesor Jaromír Hradec a docent Václav Chaloupka), získal profesor Widimský nejvíce hlasů ze tří viceprezidentů! Za všechny české kardiology si dovoluji profesorovi Petru Widimskému srdečně pogratulovat; výsledky jeho dlouholeté tvrdé práce byly nyní zúročeny v náročné funkci ve výboru EKS! Na tomto místě je nutné uvést i to, že nový prezident EKS – profesor Kim Fox z Velké Británie – připomněl ve svém inauguračním projevu mimo jiné také úspěchy kardiologie zemí bývalého socialistického bloku, především pak Polska a České republiky.

Program kongresu byl velmi obsáhlý a pokrýval problematiku celé kardiologie; jednou ze zajímavých oblastí byly novinky o lékových stentech, které podrobněji uvádí Michael Želízko.

Michael Aschermann

Světový kardiologický kongres 2006 a lékové stenty

Lékové stenty (drug eluting stents – DES) byly jedním z nových témat kongresu – a jejich hodnocení nevyznělo jednoznačně příznivě. Rozsáhlou diskusí rozpoutaly zejména dvě metaanalýzy 17 randomizovaných studií používajících stenty uvolňující sirolimus (stent Cypher, Johnson and Johnson, Spojené státy) a paclitaxel (stent Taxus, Boston Scientific,

Spojené státy). První analýza našla vyšší pozdní výskyt úmrtí a infarktu myokardu po implantaci DES, druhá analýza našla vyšší nekardiální mortalitu (kardiální mortalita se nelišila).

Metaanalýza randomizovaných studií s lékovými stenty

Edoardo Camenzind (Ženeva, Švýcarsko) prezentoval odděleně analýzy pro stenty uvolňující sirolimus (sirolimus eluting stent – SES) a paclitaxel (paclitaxel eluting stent – PES) ve srovnání s běžnými stenty (bare metal stents – BMS). Prvním sledovaným ukazatelem byl výskyt úmrtí a infarktu myokardu typu Q v období od 8 do 9 měsíců do tří let po implantaci stentu: relativní zvýšení rizika úmrtí/IM bylo 30–40% pro SES a 5% pro PES ve srovnání s běžnými stenty. Výskyt závažných nežádoucích příhod (s výjimkou restenózy) byl na konci sledovaného období 6,3% vs. 3,9% pro SES vs. BMS ($p = 0,03$) a 2,6% vs. 2,3% pro PES vs. BMS ($p = \text{NS}$). „Riziko úmrtí a infarktu myokardu, jakožto klinických projevů pozdní trombózy stentu, je vyšší u prvních generací lékových stentů ve srovnání s běžnými (nepotahovanými) stenty“, uzavřel dr. Camenzind.

Alain J. Nordman (Basilej, Švýcarsko) prezentoval analýzu kardiální a nekardiální mortality po implantaci lékových stentů. Zatímco dlouhodobá (5letá) kardiální mortalita se nelišila ve skupinách SES, PES ani BMS, nekardiální mortalita byla vyšší u stentů vylučujících sirolimus (SES). Příčinou nekardiální mortality byl vyšší výskyt nádorů, mozkových příhod a plicních onemocnění. „Lékové stenty nesnižují dlouhodobou mortalitu ve srovnání s běžnými stenty. Předběžně se ukazuje, že sirolimus (implantace SES) může být spojen s vyšší nekardiální mortalitou. Dlouhodobé sledování a rozbor příčin úmrtí po implantaci DES je nezbytný“, uzavřel Nordman.

Salim Yusuf (Universita McMaster, Hamilton) reagoval jako vyzvaný diskutér velmi kriticky: DES jsou nadužívány z důvodů neopodstatněných (v USA 90 %, v Evropě 60 %), je třeba prokázat, zda vyšší výskyt nekardiálních úmrtí je skutečností. „PCI a stenty hrají klíčovou roli v léčbě akutních koronárních syndromů. V léčbě chronické stabilní anginy je potřeba znovu otevřít otázku PCI vs. maximální medikamentózní léčby, rozhodnit klinický dopad restenózy („man-made disease“) a úlohu lékových stentů“. Nutno však podotknout, že studie srovnávající medikamentózní léčbu a PCI jsou natolik zastaralé, že z dnešního pohledu jsou irelevantní.

Anthony Gershlick (Leicester, UK) upozornil, že též pro běžné stenty je potřeba znát kumulativní dlouhodobé riziko trombózy (zatím platí dogma, že po šesti měsících je běžný stent definitivně vhojen, i zde však existují případy pozdních restenóz či trombóz). Definice trombózy stentu se v jednotlivých studiích lišila a doba užívání clopidogrelu byla ve většině randomizovaných studií 2–3 měsíce u stentů obsahujících sirolimus a šest měsíců u stentů uvolňujících paclitaxel, což znesnadňuje vzájemné srovnání různých stentů.

Jednotlivé studie: pro i proti

V souladu s výsledky metaanalýz vyzněly i výsledky některých studií a registrů. Peter Wenaweser (Rotterdam, Nizozemsko) prezentoval dlouhodobé výsledky kontrolovaných prospektivních registrů po implantaci lékových stentů

– RESEARCH (rutinní implantace SES u všech PCI) a T-SEARCH (rutinní implantace PES u všech nemocných) v Rotterdamu a studií SIRTAX a Post-SIRTAX (SES i PES vs. BMS u komplexních lézí a diabetiků) v Bernu. Kumulativní výskyt trombózy lékových stentů byl 2,9%, výskyt v čase byl následující: 1,2% ve 30 dnech, 1,7% v jednom roce, 2,3% ve dvou letech a 2,9% ve třech letech. Tento nárůst měl lineární nárůst 0,6 % každý rok. Obdobně vyzněly výsledky studie RAVEL (nekomplexní de novo léze, SES vs. BMS, doba sledování pět let): trend k vyššímu výskytu úmrtí/infarktu myokardu (SES vs. BMS: 18,9 % vs. 10,5 %, $p = \text{NS}$) při trvajícím příznivém snížení restenózy a nutnost opakované intervence (SES vs. BMS: 10,3 % vs. 26 %, $p = 0,001$). Oproti tomu studie TAXUS II (nekomplexní de novo léze, NIR-stent vs. slow-release vs. moderate release paclitaxel eluting stent) neprokázala žádný případ trombózy stentu. Je paradoxem, že stranou zájmu zůstala studie BASKET-LATE, která celou kauzu rozpoutala již na ACC (American College of Cardiology) 2006 po předběžné analýze 746 nemocných. Konečná analýza 826 pacientů v období 6–18 měsíců (rutinní implantace DES vs. BMS, 2 : 1 = SES : PES : BMS) totiž neprokázala vyšší riziko úmrtí či infarktu myokardu po implantaci lékových stentů (DES vs. BMS: 8,4% vs. 7,5%, $p = 0,63$) ani výskyt nežádoucích příhod (MACE – úmrtí, infarkt myokardu, opakovaná revaskularizace intervenované tepny) v tomto období (DES vs. BMS: 15,8% vs. 18,9%, $p = 0,26$). Příznivý klinický účinek implantace DES je patrný v období do 6 měsíců (MACE – DES vs. BMS: 7,2% vs. 12,1%, $p = 0,02$) tak zůstal zachován.

Zastánci rutinní implantace DES

Rutinní používání DES naopak obhajoval A. Colombo (Milán, Itálie). DES jsou dnes implantovány v tak komplexních situacích, kde běžné stenty implantovány nebyly. Prosté historické srovnání tak není možné. Patrick Serrys (Rotterdam, Nizozemsko) argumentoval, že teprve lékové stenty dosáhly klinických výsledků srovnatelných s koronárními bypassy (CABG). Nesouhlasil ani s principem kontrolovat chronickou anginu pectoris medikamentózně, a teprve při selhání konzervativní léčby přistoupit k intervenci. „Žijeme v moderní době, naši pacienti chtějí anginu léčit, nikoliv pouze kontrolovat léky“. Gregg Stone (New York, USA), zastánce amerického přístupu (lékový stent pro každého), prohlásil, že kompletní analýza údajů o stentech Cypher a Taxus (prezentovaná na kongrese Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2005) prokázala riziko pozdní trombózy lékového stentu – 0,2 % ročně. Riziko úmrtí nebo infarktu myokardu se po třech letech nelišilo od běžných stentů. Pokud je zvýšení rizika nežádoucích příhod po implantaci lékových stentů v řádu desetin procenta, budou nutné nové randomizované studie, které musí zahrnovat více než 10 000 pacientů sledovaných několik let, aby toto podezření bylo potvrzeno nebo vyloučeno.

Hledání příčin a následků

Riziko pozdní trombózy není neočekávaný fenomén. Ti, kdo naslouchali již před 2–3 lety hlasu patologiů v čele s Renu Virmani (Gaithersburg, Maryland, USA), znají termín pozdní malapozice (15 % vs. 5 % DES vs. BMS), nekompletní endotelizace (až 80 % DES), depozita fibrinu, pozdní zánětlivá reakce. Na klinické problémy související s implantací DES se čekalo déle – až do března 2006, kdy na ACC zazněla studie BASKET-LATE, upozorňující na problematiku klinicky reálné hrozby pozdních úmrtí a trombóz. Dvě okolnosti byly identifikovány:

1. Dlouhodobá duální protidestičková léčba

Nemocní, kteří užívali dlouhodobě clopidogrel společně s kyselinou acetylsalicylovou, neměli vyšší riziko trombózy stentu než nemocní po implantaci běžného stentu. Není tedy pozdní trombóza lékového stentu spíše důsledkem nedostatečné protidestičkové léčby (nebo ukazatelem rezistence na tuto léčbu)? Clopidogrel je proto doporučován minimálně jeden rok po implantaci krytého stentu („clopidogrel every day keeps the doctor away“), a pokud nemůže být podáván, je implantace DES riziková. Jak dlouho poté clopidogrel podávat není jasné (ve světle výsledků studie CHARISMA není dlouhodobá léčba clopidogrelem prostá krvácivých komplikací).

2. Procedurální faktory

Technika implantace DES se neřídí stejnými pravidly jako technika implantace běžného stentu. Doporučené překrývání „od zdravého do zdravého“ segmentu vede sice k optimálnímu angiografickému výsledku, ale zvětšuje plochu, která bude obtížně endotelizovaná; často je spokojenost se suboptimálním výsledkem implantace krytého stentu spojována s chybnou představou, že uvolňovaný lék vše vyřeší. Oba tyto faktory zvyšují riziko pozdní trombózy, obdobně jako v době zavedení prvních stentů do klinické praxe (výskyt subakutní trombózy až 10%, zavedení ticlopidinu místo warfarinu a vysoké implantační tlaky vedly k poklesu této komplikace pod 1 %).

Reakce veřejnosti

Americká FDA (Federal Drug Administration) vydala 14. září 2006 tiskové prohlášení, ve kterém obhajuje indikace lékových stentů, jako bezpečné a účinné (pro stent Cypher: de novo léze délky do 30 mm při kalibru tepen 2,5–3,5 mm, pro stent Taxus: de novo léze délky do 28 mm při kalibru tepen 2,5–3,75 mm). Není bez zajímavosti, že když AHA (American Heart Association) vyhlásila v roce 2005 10 nejvýznamnějších objevů kardiologie, byly lékové stenty na 4. místě. Mimochodem, na 1. místě byly buňky kostní dřeně v léčbě infarktu myokardu.

Praktické závěry

Lékové stenty představují novou technologii v intervenční kardiologii, která významně snižuje nutnost opakované intervence. To nadále platí. Pozdní trombózy lékových stentů jsou reálnou komplikací s významným klinickým dopadem. Implantace DES by proto měly být vyhrazeny nemocným s vysokým klinickým rizikem restenózy, zvláště pak v situacích, kdy případná restenóza znamená indikaci ke CABG. Reálnou potřebu DES lze odhadovat na 30 % (v České republice v roce 2005 byl podíl DES pouhých 8,8 %). Podmínkou implantace lékového stentu je dlouhodobé užívání clopidogrelu společně s kyselinou acetylsalicylovou, minimálně po dobu jednoho roku. Vysazení léčby zvyšuje riziko pozdní trombózy stentu; DES nejsou paušálně indikovány u tepen velkého kalibru (nad 3,0 mm). Vysoce komplexní nálezy, mnohočetné implantace DES, implantace v bifurkačních lézích a v kmeni levé koronární tepny, vyžadují randomizované srovnání s kardiochirurgickou léčbou, která zůstává standardní indikací v těchto situacích u nemocných s chronickou stabilní anginou pectoris.

Řešením problému pozdních trombóz lékových stentů není návrat k běžným stentům, ale analýza příčin (stent-lék-polymer) a vývoj lékových stentů další generace.

Michael Želízko