

Pozdní trombózy lékových stentů – zanedbatelný problém nebo konec velké naděje? Racionální přístup k lékovým stentům

Jan Vojáček

*I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy,
Hradec Králové, Česká republika*

Epidemie koronární nemoci zůstává i v dnešní době zodpovědná za převahu úmrtí ve většině věkových kategorií. V průběhu doby byly zdokonalovány metody mechanické revaskularizace myokardu i medikamentózní léčby a podařilo se ovlivnit symptomatologii u většiny nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Chirurgickou revaskularizací se podařilo ovlivnit střednědobou prognózu u nemocných s postižením kmene levé věnčité tepny, proximální části ramus interventricularis anterior a při postižení tří tepen a snížené funkce levé komory. Revaskularizace myokardu pomocí koronárního bypassu byla dnes v poměru 1 : 3 nahrazena koronární angioplastikou. Koronární angioplastika a především zavedení koronárních stentů dlouhodobě dovede ovlivnit výskyt anginy pectoris; průkazy o ovlivnění prognózy jsou však jen krátkodobé a jen u vybraných podskupin nemocných s akutním onemocněním. Před čtyřmi roky se zdálo být vyřešen jeden z posledních problémů koronárních stentů – restenóza. Lékové stenty v půlročním sledování studie RAVEL prokazovaly 0 % restenózy a když další velké firemní studie (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, řada studií TAXUS I–VI a další) prokázaly drastické snížení restenózy a nutnosti opakované revaskularizace ošetřené tepny během většinou šestiměsíčního až devítiměsíčního sledování – došlo všeobecně k rychlému rozšíření lékových stentů (DES = drug-eluting stents). Pro klinické použití byly schváleny stenty CYPHER, pokryté polymerem vylučujícím cytostatikum sirolimus (SES), a TAXUS s polymerem vylučujícím cytostatikum paclitaxel (PES). V některých zemích poměr implantovaných lékových stentů přesáhl 80 % (USA, Švýcarsko); u nás bylo implantováno na řadě pracovišť do 15 % (výjimečně 30 %) stentů lékových. Odhaduje se, že na světě byly lékové stenty celkem implantovány 6 milionům nemocných.

Koronární angioplastiku od počátku provázejí dva problémy: vedle restenózy to byla akutní a subakutní trombóza. Akutní a subakutní trombózu se podařilo již v počátku vyřešit použitím vysokotlaké postdilata-

ce s dobrou apozicí stentu ke stěně cévy a zavedením duální protidestičkové léčby thienopyridiny ticlopidinem a později clopidogrelem, podávanými společně s kyselinou acetylsalicylovou. Výskyt akutní a subakutní trombózy poklesl ve studiích s vysokotlakou postdilatací stentu a duální antiagregační léčbou z původních více než 10 % na méně než 0,2 % akutních trombóz a 0,2 % subakutních trombóz, i když skutečný výskyt akutních a subakutních trombóz stentů v reálném životě může být vyšší a je velmi pravděpodobné, že tento problém je ve skutečnosti poněkud podceněn. Ve studii ARTS II byl výskyt trombózy stentu 1,7 %, 0,6 % a 0,4 % v 1., 2. a 3. roce.⁽¹⁾ V souboru nemocných s téměř výlučnou implantací DES (Bern, Rotterdam) byl výskyt trombózy stentu 0,6 % ročně v průběhu prvních 3 let po implantaci.⁽²⁾

Otázka ovlivnění restenózy je řešena od zavedení angioplastiky v roce 1977. Na vzniku restenózy po roztažení cévy balonkem se podílí akutní recoil cévy během několika minut po angioplastice, negativní remodelace (zmenšení zevního i vnitřního průsvitu cévy) během týdnů a měsíců po angioplastice a fibromuskulární proliferace v průběhu měsíců po dilataci cévy. Využitím stentů u více než 90 % provedených koronárních angioplastik se podařilo vyřešit problém recoilu a remodelace a po řadě neúspěšných pokusů se zdálo, že lékové stenty vyřešily i problém restenózy vznikající fibromuskulární proliferací. Před zavedením lékových stentů selhaly stovky pokusů o ovlivnění fibromuskulární proliferace a nejnadějnější metoda do doby DES – intravaskulární brachyterapie – sice snížila výskyt restenózy, ale za cenu 6 % výskytu pozdních trombóz. Navíc z hlediska rutinního provádění představovala brachyterapie velmi komplikovanou metodu.

K masivnímu rozšíření lékových stentů vedla mimo jiné naprostá jednoduchost jejich implantace, navíc řada operátorů vzhledem k důvěře v minimální riziko restenózy dokonce opustila vysokotlakou postdilataci běžnou u holých kovových stentů (BMS – Bare Metal Stents).

V březnu 2006 proběhl u příležitosti sjezdu ACC v Atlantě seminář „Drug Eluting Stent Summit“, na němž byly prezentovány první objektivní údaje

Adresa: prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., I. interní klinika, FN Hradec Králové a LF UK, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, e-mail: vojacek@fnhk.cz

o pozdní trombóze lékových stentů. R. Virmani ukázala histologické řezy koronárními tepnami osob zemřelých několik let po implantaci koronárních lékových stentů, u nichž ani po dvou a více letech nedocházelo k reendotelizaci, a kovové „struty“ stentů volně čněly do lumen cévy. M. E. Pfisterer prezentoval dvanáctiměsíční sledování nemocných, u nichž byl ve studii BASKET (Basel Stent Cost Effectiveness Trial) po 6 měsících vysazen clopidogrel. Tato švýcarská randomizovaná studie byla původně určená k posouzení dlouhodobé cenové účinnosti lékových stentů oproti holým kovovým stentům. Kontrola za 18 měsíců po implantaci stentu (BASKET LATE) dokumentovala řadu úmrtí po uplynutí jednoho a více let po implantaci lékových stentů, často po ukončení duální antiagregační léčby. Výskyt úmrtí a vzniku akutního infarktu myokardu byl významně častější u nemocných, jimž byl implantován lékový stent (4,9 %) oproti holému kovovému stentu (1,3 %, $p = 0,01$).⁽³⁾

Do této doby údaje z firemních studií opakovaně neprokazovaly během jednoho až dvou roků sledování rozdíly ve výskytu pozdní trombózy holých kovových a lékových stentů (ve studii REALITY za 9 měsíců pro SES 0,6 % a PES 1,6 %; ve studii SIRIUS za 3 roky pro SES 0,8 % a BMS 0,8 %; od 270. dne bylo 0,4 % trombóz u SES a žádná u BMS). Naproti tomu už pětileté sledování ve studii RAVEL prokázalo přetrvávající pokles v nutnosti další revaskularizace ve prospěch DES (26,0 % vs. 10,3 %, $p = 0,001$), ale nevýznamný sklon pacientů s DES k vyššímu výskytu úmrtí nebo infarktu myokardu (10,5 % vs. 18,9 %, $p = 0,09$).

Problémem je různá definice pozdní trombózy koronárního stentu v různých studiích: může se projevit jako náhlé úmrtí v různé definované časové souvislosti s implantací stentu, akutní infarkt v povodí stentované tepny za různý čas po implantaci stentu, ale někdy byl požadován i angiografický průkaz trombu či histologický průkaz v materiálu získaném trombektomii, nebo autoptický průkaz trombózy přímo ve stentu nebo ve vzdálenosti 5 mm od implantovaného stentu. Mortalita trombózy stentu je udávána kolem 30 %. Zdá se ale, že ani fibromuskulární restenóza není zcela benigním problémem: prezentuje se jako nestabilní angina pectoris v 26 %, jako akutní infarkt myokardu v 9 % a její mortalita je 0,7%.

Švédský registr koronárních angiografií a angioplastik (SCAAR Study Group) zhodnotil tříleté sledování osudu nemocných, jimž byla koronární angioplastika provedena v letech 2003–2004. Bylo implantováno 6 033 lékových stentů a 13 738 holých kovových stentů a během následného 3letého sledování došlo k 1 424 úmrtím a 2 463 akutním infarktům myokardu. Po 6 měsících nebyl rozdíl v riziku úmrtí mezi nemocnými s lékovým či holým kovovým stentem (0,01 % vs. 0,01 %, NS), kdežto po 3 letech byla mortalita významně vyšší ve skupině lékových stentů (0,06 %) než ve skupině holých kovových stentů (0,04 %, $RR = 1,31$).⁽⁴⁾ Tento výsledek je však nutno brát s rezervou, neboť se nejednalo o randomizovanou studii, ale o registr s nepochybně nerovnoměrným rozložením rizikovitosti nemocných mezi oběma srovnávanými skupinami.

Kontroverze kolem pozdní a velmi pozdní trombózy lékových stentů nevyřešilo ani zvláštní zasedání

panelu expertů FDA v prosinci 2006 ani řada metaanalýz, registrů a sofistikovaných rozborů publikovaných počátkem roku 2007 v prestižních odborných časopisech.^(5–12) Kastrati se spolupracovníky provedli metaanalýzu 14 studií, v nichž byli nemocní randomizováni k BMS a SES a nenalezli rozdíly v mortalitě ani výskytu infarktu myokardu.⁽⁵⁾ Naproti tomu Spaulding a spolupracovníci v retrospektivní analýze 4 randomizovaných studií, srovnávajících SES a BMS u 1 748 nemocných, našli po 4 letech trend k nižšímu přežívání u osob se SES (93,3 % vs. 94,6 %, $RR = 1,24$) a tento rozdíl byl dán výlučně velkým rozdílem přežívání u 428 diabetiků (87,8 % vs. 95 %, $RR = 2,9$).⁽⁸⁾

Výskyt pozdních trombóz u holých kovových stentů může být maskován vyřazením z dlouhodobého sledování těch nemocných, kteří podstoupili novou revaskularizaci vzhledem k vyššímu výskytu restenózy. Navíc většina „pozdních“ trombóz nelékových stentů se vyskytla časné po reintervenci.⁽¹⁾

Dnes máme dostatek důkazů o tom, že lékové stenty mají zpomalenou nebo žádnou reendotelizaci po půl roce i po delší době, což je spojeno s vyšším rizikem lokálního vzniku trombu. Tak Takano a spolupracovníci sledovali výskyt trombu při angioskopické kontrole 6 měsíců po implantaci 33 SES a 33 BMS u 46 nemocných (z toho 10 mělo akutní koronární syndrom). Trombus byl patrný u 86 % SES a u 29 % BMS ($p = 0,031$), u nemocných se SES byla výrazně opožděna neointimalizace stentu.⁽¹⁰⁾ Je překvapivé, že i téměř jedna třetina holých kovových stentů měla tromby po půl roce po implantaci. Přitom v současné době je ve většině zemí clopidogrel podáván 1 měsíc po implantaci holého kovového stentu a 6 měsíců po implantaci lékového stentu. Zajímavé jsou i údaje z registru PREMIER u 500 nemocných s akutním infarktem myokardu, kterým byl implantován lékový stent. Ukázalo se, že 13,6 % nemocných ukončilo léčbu clopidogrelem během 30 dnů, přitom jednoletá mortalita byla 0,7 % u nemocných, kteří užívali dlouhodobě clopidogrel ve srovnání s 7,5 % ($p < 0,005$) u těch, kteří léčbu přerušili.⁽⁹⁾ Observační studie z Duke Heart Center prokázala nižší mortalitu i nižší výskyt kombinace úmrtí a infarktu myokardu u nemocných, kteří po implantaci lékového stentu užívali clopidogrel po dobu 24 měsíců.⁽¹¹⁾ Dosud však není žádná randomizovaná studie, která by prokázala lepší výsledky po implantaci lékových stentů s dlouhodobou duální antiagregační léčbou. Nevíme, zda má být duální antiagregace podávána 6 měsíců, 12 měsíců, 24 měsíců či trvale. Dosavadní údaje ukazují na dobu 24 měsíců či na trvalé podávání. Navíc může být nezanedbatelným problémem i rezistence na kyselinu acetylsalicylovou či thienopyridiny. Pozdní a velmi pozdní trombózy se mohou vyskytnout i u holých kovových stentů. Přes řadu nepřímých důkazů dosud chybí i dostatečně dlouhodobá randomizovaná studie určená k porovnání skutečného výskytu pozdních trombóz lékových a holých kovových stentů.

Skutečný problém však pochopitelně neleží v délce a v síle antiagregační léčby, ale v tom, že u značné části nemocných nedochází dlouhodobě k endotelizaci lékového stentu a dokonce u některých nemocných je neendotelizovaný stent uložen volně v pozdně remodelované tepně – tzv. pozdní malapozice stentu,

způsobené patrně nadměrným vylučováním účinného cytostatika.

Bohužel, při původní strategii implantace lékových stentů do proximálních částí tepen zásobujících rozsáhlé části myokardu (proximální částí RIA, proximální úseky dominantní arteria coronaria dextra či kmen levé věnčité tepny) u mladých nemocných, dochází v současné době k tomu, že část těchto nemocných je ohrožena vznikem pozdní trombózy s potenciálně katastrofickými důsledky. Procento velmi pozdních akutních trombóz je naštěstí nízké (asi 0,6 % ročně), i přes vysoké procento nemocných s dlouhodobě neendotelizovaným lékovým stentem.

Je jasné, že ani opatrnost a pomalejší povolování lékových stentů do širokého klinického použití by problém nevyřešilo. Vzhledem k nízké incidenci pozdní trombózy stentu je právě značný počet exponovaných nemocných předpokladem k jeho manifestaci. Podtrhuje to především nutnost dlouhodobých registrů při hodnocení skutečného účinku nových léčebných postupů.^(13,14)

Lékové stenty jsou nepochybně velkým posunem vpřed pokud jde o snížení výskytu restenózy. V současné době se však využití dnes dostupných lékových stentů omezuje výhradně na indikace, kde jde o snížení výskytu restenózy a reintervence (jako jsou tepny pod 3,0 mm, dlouhé stenózy, koronární by-passy⁽¹²⁾) v povodí, jehož případný trombotický uzávěr nebude pro nemocného katastrofální.

LITERATURA

1. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis. A nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007; 115:1433–9.
2. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667–78.
3. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. for BASKET-LATE Investigators Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584–91.
4. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. for the SCAAR study group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *New Engl J Med* 2007; 356:1009–18.
5. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New Engl J Med* 2007;356:1030–9.
6. Maisel WH. Unanswered questions – drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *New Engl J Med* 2007; 356:981–4.
7. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux – the FDA perspective. *New Engl J Med* 2007;356:984–7.
8. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus eluting stents with bare metal stents. *New Engl J Med* 2007;356:989–97.
9. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803–9.
10. Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2189–95.
11. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *J Am Med Ass* 2007;297:159–68.
12. Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BASKET Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J* 2007; 28:719–25.
13. Vojáček J. Jak dále s lékovými stenty (DES)? *Interv Akut Kardiolog* 2006;5:239.
14. Želízko M. Lékové stenty – kritický pohled na kritiku. *Interv Akut Kardiolog* 2007;6:39–40.