

Intervenční kardiologie na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Berlíně 2002

Stanislav Šimek

Klinika kardiologie a angiologie I. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Interv Akut Kardiol 2002;2:111-113

Problematika intervenční kardiologie byla na Evropském kongresu v Berlíně diskutována v mnoha sekcích, často souběžně v několika sálech a nebylo v silách jednotlivce ani většinu z nich obsáhnout. Dovolují si proto informovat o přednáškových sekcích a tématech, které považují za důležité nebo zajímavé.

Euro Heart Survey on Revascularisation

Věřím, že všichni intervenční kolegové, kteří na vlastní kůži poznali, co znamená vyplnit a úspěšně odeslat 40 katetizovaných pacientů do evropské databáze revaskularizačních výkonů „Euro Heart Survey“ (EHS), přijížděli do Berlína s otázkami, jak databáze dopadla, co nového přinesla a jaký měla význam. Již první den kongresu byly výsledky zveřejněny. Bohužel pouze předběžné, neboť databáze nebyla v té době ještě uzavřena. Bernhard Meier oznámil, že počty jak diagnostických, tak intervenčních výkonů v Evropě stále stoupají. Stenty jsou používány v 70%. 87% intervencí je prováděno u nemocných s nemocí jedné tepny. Počet intervencí u akutního infarktu stoupl za 10 let ze čtyř na 11%. V roce 2000 byl počet perkutánních koronárních intervencí 2× vyšší než počet revaskularizačních operací (814 vs 396/mil. obyvatel)

Výsledky vlastní EHS databáze revaskularizačních výkonů prezentoval Wiliam Wijns. Účastnilo se 119 center z 29 zemí. Zařazeno do databáze bylo 6 302 pacientů z 8 478 vyšetřených. 54% nemocných mělo stabilní AP, 30% akutní koronární syndromy bez ST elevací a 16% akutní infarkt s ST elevacemi. 76% tvořili muži. 60% nemocných po koronární angiografii podstoupilo perkutánní intervenci, 20% operaci srdce a 20% bylo léčeno konzervativně. Procedurální úspěšnost PTCA byla 96%. 28% nemocným nebyl implantován stent, u 26% nemocných byl použit direktní stenting. Hospitalizační mortalita byla 1,4%, výskyt nefatálního infarktu 3%. Mezi jednotlivými zeměmi byly zjištěny výrazné rozdíly v adhezenci k léčebným doporučením. Příčiny budou teprve analyzovány a diskutovány. Data z jednorozhodného sledování budou prezentována ve Vídni 2003.

Hot Lines I: Akutní koronární syndromy

Fernandez-Aviles prezentoval Španělskou studii *GRACIA*, jejímž cílem bylo přehodnotit význam časně koronární intervence po trombolýze (immediate PTCA) v éře stentů a inhibitorů IIb/IIIa. 500 nemocných s AIM po trombolytické léčbě alteplázou podané do 12 hod bylo randomizováno

buď k léčbě vedené ischemií nebo k rutinní angiografii a následně invazivní léčbě. V případě koronární intervence bylo doporučeno použití stentů a abciximabu. Během 30denního sledování došlo v invazivně léčené skupině k významně nižšímu výskytu kombinovaného endpointu (úmrť, infarkt, ischemií indukovaná revaskularizace) 0,8% versus 37% ($p=0,03$) a zkrácení hospitalizační doby 7 versus 11 dní ($p=0,0001$). Výskyt závažného krvácení byl v invazivně léčené skupině jen nevýznamně vyšší 1,7% versus 1,2%. Na základě výsledku se zdá, že intervence časně po trombolýze je při použití současných technik bezpečná. Zatím však není jisté, zda benefit intervenční léčby přetrvává i během dlouhodobějšího sledování.

PRAGUE 2 (Primary Angioplasty in AMI patients from General community hospitals transported to PTCA Units versus Emergency thrombolysis): cílem této české multicentrické studie prezentované prof. Widímským bylo potvrdit výsledky studie Prague 1, tj. potvrdit, že prognóza nemocných s AIM přijatých do primárních nemocnic je lepší v případě transportu k přímé PTCA do PTCA center než v případě podání fibrinolyzy streptokinázou v místě přijetí. Randomizováno bylo 850 nemocných. 30denní mortalita byla nevýznamně vyšší ve skupině randomizované k léčbě fibrinolýzou (10% vs 6,8%, $p=0,12$). Při analýze nemocných podle doby od vzniku AIM do léčby však bylo zjištěno, že mortalita nemocných léčených do tří hodin se nelišila vůbec (7,4% vs 7,3%), zatímco mortalita nemocných léčených později se lišila velmi významně (15,3% vs 6%, $p<0,02$). Výskyt kombinovaného endpointu (úmrť, reinfarkt, cévní mozková příhoda) byl významně nižší ve skupině léčené přímou PTCA (8,4% vs 15,2%). Ze závěrů studie vyplývá, že mezinemocniční transport nemocných s AIM k přímé PTCA zlepšuje jejich prognózu, k přímé PTCA by měli být převáženi zejména nemocní přicházející k léčbě déle než po třech hodinách od vzniku AIM.

RITA 3: 1 810 nemocných s AIM bez ST elevací randomizováno k léčbě časně konzervativní nebo intervenční. Výsledky intervenční léčby byly podstatně lepší (výskyt úmrť, nefatálního infarktu a refrakterní anginy 9,6% vs 14,4%). Není však jasné, kolik nemocných mělo AIM zadní stěny – tedy bez elevací na standardním EKG. Při větším počtu těchto pacientů ve sledované skupině výsledky nejsou rozhodně překvapivé.

Hot Lines II: Ischemická choroba srdeční

BEST (Balloon Equivalent to Stent): cílem studie prezentované Dr. Shielem bylo porovnat koronárním ultrazvukem vedenou balónkovou PTCA a systematický stenting (primární implantace stentů). Randomizováno bylo 250 nemocných k primární implantaci stentu pod angiografickou kontrolou nebo k dilataci balónkem, jehož velikost byla stanovena měřením rozměru intervenované tepny pomocí IVUS. Důvodem implantace stentu u druhé skupiny byla > 30 % reziduální stenóza (měřeno pomocí angiografie nebo IVUS) nebo plocha lumen pod 6 mm². Diskce s normálním průtokem důvodem implantace stentu nebyla. Stent byl implantován ve 100 % verus 44 %. Trvání výkonu bylo delší při použití IVUS (51 vs 39 min, p=0,001), podobně jako délka rtg záření (11 vs 9 min, p=0,02). Též spotřeba kontrastu byla vyšší při použití IVUS (192 vs 158 ml, p=0,01). Výskyt restenózy do šesti měsíců byl shodný v obou skupinách (20 vs 21 %) podobně jako minimální plocha lumen (5,12 vs 5,24 mm²). Na základě výsledků lze říci, že IVUSEm vedená PTCA může vést ke snížení počtu implantovaných stentů při srovnatelných dlouhodobých výsledcích a tím ke snížení výskytu in-stent restenózy. Je jistě otázkou, do jaké míry je toto zjištění důležité v éře pokrytých stentů.

Euro-SPAH prezentováno P. Serruysem - 400 pacientů randomizováno k aplikaci intrakoronárního ultrazvuku bezprostředně po PTCA s cílem snížit proliferaci buněk hladkého svalstva. Po šesti měsících není rozdíl ve výskytu restenózy ani ve výskytu MACE.

ACTION (P. Serruys) testován stent Tetra pokrytý Actinomycinem-D na souboru 360 nemocných. Frekvence restenózy byla u pokrytých stentů významně vyšší než u stentů obyčejných (18,3 % vs 10,2 %). Překvapivý negativní výsledek.

MAGIC: 6 213 nemocných s akutním infarktem myokardu randomizováno k podání infuze MgSO₄ nebo placebo. Nebyl zjištěn žádný efekt na mortalitu ani na výskyt jiných kardiálních příhod.

Mikroembolizace při koronárních intervencích

Dr. Angelini studoval materiál získaný z filtrů používaných při PTCA u akutních koronárních syndromů. Zjistil, že prakticky vždy dochází k embolizaci mikrotrombů do periferie. Dr. Post na zvířecím modelu pozoroval progresivní zhoršení funkce levé komory při experimentální mikroembolizaci. Ukázal také, že vznik mikroinfarktu je v experimentu provázen výraznou zánětlivou odpovědí. Domnívá se, že myokardiální dysfunkce následkem mikroembolizace by mohla být příznivě ovlivněna užitím blokátoru TNF alfa. Také Dr. Sabbah prezentoval data získaná na prasečím modelu, která dokazují, že opakovaná mikroembolizace vede k progresivnímu srdečnímu selhání.

Nové pohledy na reperfuční poškození

Náhlý uzávěr koronární tepny vede k ischemii a nekróze myokardu. O nutnosti otevřít uzavřenou tepnu není pochyb. Navzdory tomu je zřejmé, že reperfuze vede k prohloubení tkáňového poškození. Toto poškození souvisí s vysokou

koncentrací kalcia intracelulárně, s otokem buněk, vznikem volných kyslíkových radikálů (KR) a zánětlivou reakcí, resp. aktivací leukocytů.

Prof. Zweier se ve své „state of the art“ přednášce věnoval významu KR. Anionty kyslíku vznikající poruchou přenosu elektronů v respiračním řetězci se mění vlivem superoxid dismutázy na peroxid vodíku (H₂O₂). Z něj při přítomnosti železa vznikají hydroxylové anionty (OH) - jedna z nejreaktivnějších sloučenin kyslíku. Uvedená reakce probíhá již v době ischemie. Při zvýšení přísunu kyslíku během časné reperfuze však dochází k reakci explozivní a vzniká velké množství volných KR. Dalším zdrojem KR je xantin-oxidázová reakce v endotelu a oxidyvativní reakce přítomných leukocytů. Prof. Zweier poté prezentoval experimentální data, která dokladují účinnost scavengerů KR při zmenšení rozsahu infarktu. Nakonec představil nový slibný terapeutický postup použitím nízkomolekulární superoxid-dismutázy.

Prof. Ambrozio je pro změnu přesvědčen, že klíčovou roli v reperfučním poškození hraje přítomnost a aktivace leukocytů, zejména neutrofilů. Volné kyslíkové radikály, cytokiny (TNF alfa, IL-6) a aktivovaný komplement totiž aktivují neutrofile a endoteliální buňky k expresi adhezivních molekul a ke vzájemné interakci. Adherující leukocyty dále stimulují prozánětlivou kaskádu a tím uzavírají začarovaný kruh. Léčba protilátkami blokujícími adhezivní molekuly vede v experimentu ke snížené akumulaci neutrofilů a ke zmenšení infarktu. Protizánětlivá léčba se tak zdá být jednou ze slibných možností léčby reperfučního poškození.

Prof. Gawaz se věnoval roli krevních destiček při reperfuzi. Ukázal, že interakce destiček a endotelu jsou spouštěny během reperfuze upregulací P-selectinu a beta3-integrinů. Destičky poté uvolňují prozánětlivé působky. Další poznatky v této oblasti by mohly být základem pro použití protideštičkové léčby při prevenci reperfučního poškození. Faktem je, že použití Aspirinu, Clopidogrelu a GP IIb/IIIa inhibitorů ve studiích vedlo ke zlepšení výsledků léčby u nemocných s AIM. Je otázkou, do jaké míry to bylo způsobeno inhibicí agregace destiček a do jaké míry inhibicí prozánětlivých interakcí destiček při reperfuzi.

Dr. Gregoriniová demonstrovala, že postischemický no-reflow fenomen může být způsoben zvýšeným sympatickým tonem, resp. alfaadrenergí vazokonstrikcí koronárních arterií. Tím se otvírají možnosti specifických alfa blokátorů v léčbě reperfučního poškození.

Nové hranice koronární angioplastiky

Celosvětově stále rostou počty provedených PTCA na kmenu levé věnčité tepny. Dr. Bocolatte prezentoval střednědobé výsledky 115 nemocných se stenózou kmenu léčených koronárním bypassesem a 72 nemocných léčených PTCA. Během ročního sledování mělo ve skupině PTCA více nemocných nutnost opakované intervence (18 % vs 3 %, p=0,001). Kardiální mortalita byla v obou skupinách stejná (8 % vs 9 %). Podobné výsledky vyplývají i z francouzského registru 342 konsekutivních pacientů, kde PTCA kmenu byla oproti CABG spojena s významně nižším výskytem kardiálních příhod během hospitalizace (0,7 % vs 4,8 %).

Dr. Meneveau prezentoval retrospektivní studii 142 nemocných, kteří podstoupili PTCA chráněného (70%) a nechráněného (30%) kmenu levé věnčité tepny. Většina nemocných s nechráněným kmenem byla nevhodná k CABG pro velké operační riziko, 20% mělo kardiogenní šok. Roční mortalita celé skupiny byla 12%, opakovaná revaskularizace 20% a výskyt kardiálních příhod (MACE) 32%. Roční přežívání nemocných po PTCA nechráněného kmenu bylo významně nižší než přežívání po PTCA kmenu chráněného (72 vs 95%, $p=0,001$). V multivariační analýze byl nechráněný kmen jediným nezávislým prediktorem vyšší mortality. Autoři uzavírají, že PTCA nechráněného kmene by měla být rezervována pro rizikové nemocné, u nichž jiný způsob revaskularizace není schůdný.

Dr. Versaci prezentoval 5leté výsledky studie srovnávající stenting s balónkovou angioplastikou při léčbě izolované stenózy RIA. Zjistil, že 5letá kardiiovaskulární mortalita je významně vyšší ve skupině balónkové PTCA (13 vs 5%, $p=0,04$). Také přežívání bez kardiálních příhod bylo během 5 let vyšší po implantaci stentu (80 vs 67%, $p=0,05$).

Dr. Lefevre hodnotil různé přístupy při léčbě 474 bifurkačních lézí (typ 1) z hlediska střednědobých výsledků. Ukázalo se, že „provisional“ T stenting postranní větve je výhodnější strategií než systematický T stenting i než „cutlotte“ stenting jak z hlediska výskytu kardiálních příhod, tak z hlediska délky výkonu.

Stenty uvolňující farmaka (eluting stenty)

Na této sekci byl zajímavý střet dvou různých pohledů na kryté stenty: amerického, spíše konzervativního a nedůvěřivého, prezentovaného prof. Waksmanem a evropského, velmi entusiastického, prezentovaného prof. Serruysem a Grubem. Byla prezentována nová data ze studií RAVEL a SIRIUS hodnotící účinnost Sirolimem krytého Velocity stentu při léčbě krátkých, resp. dlouhých lézí. Z uvedených dat vyplývá, že krátké, nekomplikované léze mohou mít při léčbě pokrytými stenty 0% restenózu ve střednědobém horizontu. V případě léčby dlouhých komplikovaných lézí a při léčbě rizikových pacientů s diabetem se maximální výskyt restenózy do šesti měsíců pohybuje kolem 5,1% v oblasti pokryté stentem a kolem 18% v okolí stentu.

Stinnou stránkou krytých stentů je riziko subakutního uzávěru vlivem nekompletní endotelizace, malapozice vlivem

pozitivní remodelace tepny a tvorba aneurysmat. P. Seruys věří, že kryté stenty budou výhledově cenově neefektivnější léčbou koronárních stenóz díky svému potenciálu snížit výskyt restenózy, hlavní příčiny MACE o cca 70%. Všichni řečníci se shodli na tom, že potřebujeme více dat, abychom mohli kryté stenty doporučit do každodenní praxe.

No-Reflow fenomen

Světový lídr na poli no-reflow Dr. Ambrosio zahájil přehledem všech známých patofyziologických mechanismů tohoto nepříliš vzácného a nemilého překvapení během koronárních intervencí, tj. mikrovaskulární dysfunkce, distální mikroembolizace, vazokonstrikce, interakce destiček a leukocytů.

Jean Marco zdůraznil problém tromboembolizace během intervencí. Mikroembolizace nastává v 50% a má významné klinické následky včetně zvýšení mortality.

V současné době jsou k dispozici tři možnosti prevence mikroembolizace:

1. stenting, 2. ochranné filtry, 3. přípravky pro odsátí trombu. Problémem současných ochranných filtrů je to, že samy mohou způsobit embolizace a že nezachytí nejmenší částice a látky jako např. tkáňový faktor. Velmi slibné se zdají přípravky pro odsávání trombů, ale jejich účinnost je třeba teprve zhodnotit.

Prof. Van de Verf se zabýval metodami pro hodnocení koronárního průtoku. Ze všech metod (ústup ST elevací na EKG, kontrastní ECHO, NMR, intrakoronární doppler, myokardiální blush, PET) považuje za nejlepší PET. Dobrou prediktivní hodnotu má dle jeho názoru i kombinace stanovení myokardiálního blush, hodnocení TIMI průtoku a ST změn na EKG.

Dr. Gerber přesvědčil, že i NMR je nadějnou metodou pro hodnocení myokardiální perfuze při kombinovaném hodnocení perfuze a myokardiální kontraktility pomocí 3D zobrazení.

MUDr. Stanislav Šimek, CSc.

*Klinika kardiologie a angiologie I. LFUK a FN v Praze
e-mail: ssimek@lf1.cuni.cz*