

ZVYŠUJÍ LÉKOVÉ STENTY DLOUHODOBOU MORTALITU? VÝSLEDKY PROSPEKTIVNÍHO REGISTRU KARDIOCENTRA LIBEREC

František Holm, David Horák, Radomír Šimek, Zdeněk Šembera, Vladimír Hraboš

Kardiocentrum Liberec, Krajská nemocnice Liberec

Lékové stenty (DES) snižují četnost in-stent restenózy (ISR) přibližně o polovinu, avšak neovlivňují následnou mortalitu ani výskyt nefatálního infarktu myokardu (IM). V posledním roce se objevily signály o vyšší incidenci pozdní trombózy DES spojené s vyšší mortalitou/IM. Cíl studie a metoda: Analýza dlouhodobých výsledků prospektivního nerandomizovaného registru pacientů s implantovaným sirolimovým stentem (SES). Primárním cílovým ukazatelem byla celková mortalita, klinická in-stent restenóza a nutnost následné revaskularizace cílové léze („target lesion revascularization“ – TLR). Soubor nemocných byl pravidelně klinicky sledován bez angiografické kontroly intervenované tepny. Koronární angiografie byla prováděna jen u pacientů s klinickým podezřením na in-stent restenózu.

Charakteristika souboru: 151 pacientů (66 % mužů) s průměrným věkem 57 let bylo sledováno 22,6 (18–24) měsíců. Arteriální hypertenzi mělo 70 %, hyperlipidémii 48 %, diabetes mellitus 25 %, IM v anamnéze 41 % a kuřáků bylo 34 %. Stabilní formou koronární nemoci v čase implantace trpělo 64 %, akutním koronárním syndromem 36 % nemocných. Duální antiagregační léčba aspirinem a clopidogrelem trvala u většiny pacientů 3 měsíce, u malé části 6 měsíců.

Výsledky: Celkem bylo implantováno 184 SES, průměr implantovaných stentů na pacienta byl 1,23. Průměrný průměr stentu byl 3,06 mm s průměrnou délkou 22,2 mm. Z cílových tepen byla ošetřena nejčastěji přední sestupná větev levé tepny (65 %) a pravá tepna (16 %). Během sledovaného období byla celková mortalita 2 %, kardiální mortalita 2 %, avšak žádný pacient nezemřel v souvislosti s implantací DES. Klinická in-stent restenóza se vyskytla u 4 (2,7 %) nemocných a byla u všech následně potvrzena angiograficky, z toho v 1 (0,7 %) případě byla prokázána in-stent trombóza. Následná revaskularizace cílové léze byla provedena u 3 (2 %) nemocných. Průměrný interval výskytu klinické ISR/IST byl 17,3 měsíců od implantace.

Závěr: Výsledky dlouhodobého sledování pacientů s SES ukazují nízkou incidenci klinické TLR a in-stent trombózy. Dlouhodobá mortalita je také velmi nízká a nebyla v žádné souvislosti s implantací lékového stentu. Omezením registru je relativně nízký počet probandů, výhodou dlouhodobé sledování neselektované populace.

Klíčová slova: lékový stent, úmrtí, klinická in-stent restenóza, revaskularizace cílové léze.

DOES DRUG ELUTING STENT INCREASE LONG-TERM MORTALITY? RESULTS OF PROSPECTIVE LIBEREC REGISTRY

Use of drug eluting stents (DES) decrease incidence of in-stent restenosis (ISR). However, mortality and non-fatal myocardial infarction (MI) is not influenced. Last year, there appeared first information on possibly higher incidence of death/MI due to late stent thrombosis.

Aim of study and method: Analysis of long-term results of prospective non-randomized registry of patients treated by implantation of sirolimus eluting stent (SES). Primary end-point was total mortality, target lesion revascularization (TLR) and clinical in-stent restenosis. The patients were followed-up only clinically and coronary angiography was not performed routinely, only in the case of clinical suspicion on in-stent restenosis.

Demographics: 151 patients after SES implantation were followed-up to 22,6 (18–24) months in average. Mean age was 57 years. Risk factors were present as follows: arterial hypertension in 70 %, hyperlipidaemia in 48 %, diabetes mellitus in 25 %, previous MI in 41 %, smoking in 34 %. 36 % of patients presented with acute coronary syndrome. Dual antiplatelet therapy (aspirin plus clopidogrel) was administrated for 3 month in majority of patients.

Results: There were implanted 184 SES of average size 3,06 × 22,2 mm. Target lesion was treated in left anterior descending artery in 65 % and right coronary artery in 16 %. Total mortality was 2 %, cardiac mortality 2 %, however no patient died due to early or late complication with SES implantation. Clinical in-stent restenosis occurred in 4 (2,7 %) patients and was confirmed angiographically. In-stent thrombosis was present in 1 (0,7 %) patient in this group of ISR. Following target lesion revascularization was performed in 3 (2 %) patients. Average time of occurrence of clinical ISR/IST was 17,3 months from SES implantation.

Conclusion: Results of long-term follow-up of patients with SES show very low incidence of clinically driven ISR followed by TLR. Long-term mortality was as well very low. No relation between SES implantation and mortality was found. Limitation of this registry is relatively low number of patients, on the other hand our results are valuable to long-term follow-up in non-selected population in the real world.

Key words: drug eluting stent, death, clinical in-stent restenosis, target lesion revascularization.

Interv Akut Kardiolog 2007;6:50–55

Úvod

Lékové stenty (*drug eluting stent* – DES), uvolňující antiproliferační a cytostatické látky (sirolimus a jeho deriváty nebo paclitaxel), znamenaly významný přínos v léčbě in-stent restenózy (ISR), která je hlavním limitem holých kovových stentů (*bare metal stent* – BMS). Ačkoliv se ukázalo, že DES nesnižují kardiální mortalitu ani výskyt nefatálního infarktu, byl oceňován jejich přínos ve zlepšení kvality života významnou redukcí potřeby následné další perkutánní nebo chirurgické revaskularizace⁽¹⁾. Začátkem roku 2006 se objevily znepokojivé zprávy, že implantace DES zvyšuje pozdní kardiální mortalitu a výskyt nefatálního srdečního infarktu (AIM). Studie BASKET-LATE⁽²⁾ ukázala statisticky významné zvýšení četnosti kombinovaného ukazatele úmrtí/nefatální IM u pacientů v intervalu 6–18 měsíců po implantaci DES, přičemž nebyl ve stejném sledovaném období zjištěn rozdíl v nutnosti revaskularizace cílové tepny. Znepokojení bylo posíleno prezentacemi Camenzinda a Nordmanna na Světovém kardiologickém kongresu v Barceloně v září 2006, kteří referovali o významném zvýšení kombinovaného ukazatele úmrtí/IM v neprospěch pacientů s DES proti nemocným s implantovaným BMS⁽³⁾. Tímto byla odstartována celosvětová diskuse kardiologů o přínosu a rizicích lékových stentů první generace. Ty jsou reprezentovány sirolimovým stentem (SES – Cypher, výrobce Johnson a Johnson) a paclitaxelovým stentem (PES – Taxus, výrobce Boston Scientific). Užití těchto stentů je mimo jiné povoleno Úřadem pro léky a potraviny (FDA) v USA na základě relativně rozsáhlých a dlouhodobých klinických studií a počty jejich implantací ve světě dosahují řádu milionů. FDA na vniklou situaci reagovala ustanovením panelu expertů, jehož závěry jsou v těchto dnech publikovány.

V Kardiocentru Liberec od roku 2003 existuje prospektivní registr pacientů, kterým byl implantován lékový stent. Jako příspěvek k současné diskusi o problematice lékových stentů prezentujeme výsledky dlouhodobého sledování nemocných po zavedení DES.

Metoda

Analýza prospektivního registru pacientů, kterým byl v období od 1. 5. 2003 do 30. 5. 2005 implantován výhradně lékový sirolimový stent (SES – Cypher, Johnson a Johnson). Pacienti byli pravidelně klinicky sledováni po dobu 18–24 měsíců po implantaci. Primárním cílovým ukazatelem byla smrt a/nebo nutnost klinicky indikované revaskularizace v ošetřené lézi (*target lesion revascularization* – TLR). U pacientů nebyla prováděna rutinní angiografická kontrola vyjma nemocných s klinickou indikací.

Charakteristika souboru

Ve sledovaném období 2 let (květen 2003–květen 2005) bylo provedeno celkem 1 732 perkutánních koronárních intervencí (PCI). Sirolimový stent byl implantován 151 (8,7 %) nemocnému. Celkem bylo implantováno 1 580 koronárních stentů, podíl lékových stentů tvořil 11,6 %.

Soubor nemocných tvořilo 99 (65,6 %) mužů a 52 (32,4 %) žen. Průměrný věk souboru byl $57,9 \pm 11,7$ (29–7) roků. Mezi průměrným věkem mužů a žen nebyl rozdíl: $57,8 \pm 11,7$ resp. $57,6 \pm 12,2$ let. Arteriální hypertenzi mělo 105 (69,5 %), hyperlipoproteinemii 73 (48,3 %), diabetes mellitus 38 (25,2 %) pacientů, 52 (34,4 %) nemocní byli kuřáci a infarkt myokardu v anamnéze byl přítomen u 62 (41 %) pacientů (tabulka 1). Klinickou diagnózou byl v čase implantace DES akutní koronární syndrom ve všech formách včetně AIM s elevacemi ST u 54 (35,8 %) pacientů. U ostatních 64,2 % nemocných se jednalo o stabilní anginu pectoris.

Celkem bylo zavedeno 184 SES s průměrným počtem implantovaných stentů na pacienta 1,23. Průměrný průměr implantovaných stentů byla $3,06 \pm 0,34$ mm s průměrnou délkou $22,2 \pm 7,9$ mm. Indikací implantace SES bylo 160/184 (87 %) de novo lézí u 131 (86,8 %) pacientů. U 12 nemocných byla ošetřena bifurkační

Tabulka 1. Demografická charakteristika souboru n: 151

prům. délka sledování	22,6 měs. (18–24)
celková mortalita	2 %
kardiální mortalita	2 %
mortalita v souvislosti s DES	0
klinická in-stent restenóza	2,7 %
klinická in-stent trombóza	0,7 %
TLR	2 %
interval ISR/in-stent trombóza	17,3 měs.

Tabulka 2. Implantace SES – cílová tepna n: 184

průměrný věk	57 ± 9 r.
muži	65,6 %
art. hypertenze	69,5 %
hyperlipoproteinémie	48,3 %
diabetes mellitus	25,2 %
kouření	34,4 %
stav po infarktu myokardu	41 %

RIA: r. interventricularis anterior, ACD: a. coronaria dextra, RMS: r. marginalis sinister, RCx: r. circumflexus, RD: r. diagonalis, LMCA: kmen levé tepny, RIM: r. intermedius, RIP: r. interventricularis posterior

Tabulka 3. Dlouhodobá mortalita, klinická in-stent restenóza n: 151

RIA	65,3 %
ACD	16,4
RMS	6
RCx	5,5
RD	2,2
žilní štěp	1,7
LMCA	1,7
RIM	0,6
RIP	0,6

ISR: in-stent restenóza, TLR: revaskularizace cílové léze

stenóza a až na jeden případ byl SES implantován jen do hlavní větve. Ostiální stenóza byla ošetřena u 3 (2 %) a žilní štěp u 2 (1,3 %) pacientů. U 20 (13,2 %) nemocných bylo důvodem implantace in-stent restenóza v BMS. Zde bylo uloženo 24/184 (13 %) stentů, z toho se jedenkrát jednalo o ISR v žilním štěpu.

Cílovou tepnou byl nejčastěji r. interventricularis anterior (RIA) u 120 (65,3 %), a. coronaria dextra u 30 (16,4 %), r. marginalis sinister u 11 (6 %), r. circumflexus u 10 (5,5 %), r. diagonalis u 4 (2,2 %), žilní štěp u 3 (1,7 %), kmen levé tepny u 3 (1,7 %), r. intermedius u 1 (0,6 %) a r. interventricularis posterior u 1 (0,6 %) pacienta (tabulka 2).

Duální antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg/den a clopidogrelem v dávce 75 mg/den byla doporučena v období květen 2003–únor 2005 v délce 3 měsíců a od února 2005 6 měsíců.

Soubor nemocných byl pravidelně klinicky sledován v 3měsíčních intervalech s okamžitou kontrolou v případě klinických obtíží. Průměrná délka sledování byla 22,6 (18–24) měsíců. 92 (61 %) pacientů bylo sledováno 24 měsíce a 59

(39 %) nemocných ≥ 18 měsíců (tabulka 3). Celkem u 21 pacientů dosáhla délka sledování 36 měsíců.

Výsledky

Během sledovaného období zemřeli celkem 3 (2 %) pacienti. Ani u jednoho zemřelého nebyla zjištěna příčinná souvislost úmrtí s implantací lékového stentu. První pacient, 46letý muž, kterému byl SES implantován v rámci přímé PCI u AIM, zemřel za 6 měsíců na septický stav. Další, 73letá žena zemřela 2 měsíce po implantaci na bronchopneumonii a dekuubitální sepsi. Poslední zemřelý byl 70letý muž, kterému byl SES implantován při přímé PCI u AIM, který byl způsoben in-stent restenózou v BMS. U tohoto pacienta se postupně rozvinulo poinfarktové chronické srdeční selhání těžkého stupně, kterému po 23 měsících podlehl (tabulka 3). U prvních 21 pacientů s implantovaným SES délka sledování dosáhla 36 měsíců a z těchto nemocných nikdo nezemřel.

Kontrolní koronární angiografie byla provedena z klinické indikace u 4 (2,7 %) nemocných. U všech byla nalezena in-stent restenóza SES. Tři (2 %) pacienti se prezentovali pod klinickým obrazem akutního koronárního syndromu (AKS). Angiograficky prokázanou trombózu v lékovém stentu jsme našli pouze u 1 (0,7 %) pacientky. Klinická in-stent restenóza se objevila poměrně pozdě v průměrném intervalu 17,3 měsíců po implantaci SES.

První pacientka se prezentovala s nestabilní anginou pectoris při *edge* restenóze SES 18 měsíců po implantaci. Druhá pacientka byla urgentně ošetřena přímou PCI pro AIM s angiograficky prokázanou pozdní trombózou SES 22 měsíců po implantaci. U třetí nemocné se jednalo rovněž o nestabilní anginu pectoris s in-stent restenózou SES, který byl implantován pro in-stent restenózu v stent-graftu. U posledního nemocného byla anigograficky zjištěna in-stent restenóza SES 50 % po 23 měsících, když byl koronarografován pro AIM v jiné lokalizaci (tabulka 3).

Diskuze

Implantace koronárních stentů vyrobených z oceli s příměsí různých kovů (titan, chrom, kobalt, nikl) znamenala významný posun v řešení restenózy po prosté balónekové angioplastice (POBA). Jejím mechanismem je tzv. elastický re-coil a koronární stenting snížil četnost restenózy po POBA o polovinu. Nová léčebná metoda však přinesla nové problémy, které vyžadovaly řešení. Subakutní trombózu (SAT) ve stentu, jejíž incidence dosahovala až 8 %⁽⁴⁾, uspokojivě vyřešilo zavedení duální antiagregační terapie, která výskyt SAT snížila pod 1 %. In-stent restenóza (ISR), podmíněná hyperproliferací neointimy, zbytněním extracelulární matrix s migrací buněk hladkého svalstva se objevovala u pětiny až čtvrtiny nemocných do půl roku po implantaci stentu. Nadějným a definitivním řešením se zdálo být donedávna použití lékových stentů (*drug eluting stent* – DES), které uvolňovaly cytostatický lék (sirolimus, paclitaxel), který zabráněním hyperproliferace neointimy významně snížil četnost in-stent restenózy. Studie RAVEL⁽⁵⁾ se sirolimovým stentem ukázala senzační nulový výskyt angiografické in-stent restenózy po 6 měsících po implantaci. Významné snížení incidence ISR ukázaly studie s paclitaxelovými stenty. Bohužel lékové stenty nesplnily očekávání, že významné ovlivnění in-stent restenózy povede ke snížení kardiální mortality a nefatálního infarktu myokardu (AIM). Hillova meta-analýza 14 klinických

randomizovaných studií, zahrnující 5 747 pacientů, kterým byl implantován DES, ukázala, že lékové stenty neovlivňují celkovou ani kardiální mortalitu ani riziko následného nefatálního AIM⁽¹⁾. Lékové stenty však ovlivněním ISR signifikantně snižují potřebu následné perkutánní či chirurgické revaskularizace. Přínos lékových stentů byl přesto až dosud považován za významný: byť nesnižují mortalitu, významně zlepšují kvalitu života.

Ačkoli incidence celkové i akutní, subakutní a pozdní trombózy v DES se ukázala být stejná jako u BMS a v různých publikovaných pracích se pohybovala většinou pod 1 %, objevovaly se znepokojivé zprávy o zvýšeném výskytu pozdní trombózy DES proti BMS. Řada prací však neprokázala statisticky významnou zvýšenou trombózu DES. Např. Moreno et al., 2005⁽⁶⁾ publikoval metanalýzu 10 randomizovaných studií, porovnávajících incidenci in-stent trombózy (IST) u DES a BMS. Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami a incidence celkové trombózy se pohybovala kolem 0,5 %. Nebyl rovněž nalezen žádný rozdíl v IST mezi SES a PES.

Iakovou se spolupracovníky, 2005⁽⁷⁾ na souboru 2 229 pacientů s implantovaným DES (cca ana partes SES a PES) našel celkovou IST v 1,9 %, přičemž nebyl zjištěn rozdíl v četnosti subakutní a pozdní trombózy. Doba sledování byla 9 měsíců a duální antiagregační léčba byla podávána pacientům se SES 3, resp. 6 měsíců s PES. Závažným nálezem však byla 45 % mortalita pacientů s trombózou DES. Jako prediktory trombózy DES byly identifikovány:

1. předčasné přerušení protidestičkové léčby
2. renální selhání
3. bifurkační léze
4. diabetes mellitus
5. nízká ejekční frakce levé komory srdeční.

Fakt, že incidence trombózy v DES je nízká a stejná jako v BMS (kolem 1 %) potvrdila práce Onga et al., 2005⁽⁸⁾. Avšak zatímco ve skupině trombózy BMS byla nulová třicetidenní mortalita, ve skupině trombozovaných DES byla 15 %.

Na další možné faktory podílející se na trombóze DES ukázala práce Fujiiho et al., 2005⁽⁹⁾, který označil za negativní prediktory nedostatečné rozvinutí stentu s minimální plochou průřezu (MSA) 4,3 mm² a významnou reziduální stenózou v referenčním segmentu ošetřované tepny.

Že nejsilnějším prediktorem fatální trombózy DES je předčasné přerušení thienopyridinové léčby, ukázal PREMIER Registr, 2006⁽¹⁰⁾. V tomto registru, zahrnujícím 500 pacientů s AIM léčených přímou PCI s implantací DES 13,6 % nemocných přerušilo terapii thienopyridiny do 30 dnů. Jednorocní mortalita této skupiny byla 7,5 % proti 0,7 % ostatních nemocných ($p > 0,0001$).

Dalším nepochybně významným faktorem pozdní trombózy DES je nedostatečná endotelizace stentu. Zatímco na zvířecích modelech je po 40 měsících endotelizováno méně než 50 % DES, endotelizace BMS je kompletní v 80–90 %. Histologicky se nacházejí známky zhoršeného hojení a absence buněk hladkého svalstva⁽¹¹⁾. Je předmětem diskuse, zda je příčinou nedostatečné a nekompletní endotelizace DES reakce na polymer, lék nebo na obě 2 složky.

Na možné dlouhodobé negativní výsledky implantace lékových stentů poukázal prospektivní registr BASKET-LATE⁽²⁾. Tento prospektivní registr zahrnoval

pacienty, kterým byl implantován BMS nebo DES (SES/PES). Celkem 746 nemocných, kteří během 6 měsíců po implantaci byli prosti větší koronární příhody (*major adverse cardiac event* – MACE), bylo sledováno dalších 12 měsíců. Pacienti užívali jen aspirin. Ve sledovaném období 7–18 měsíců se ve skupině BMS nevyskytlo žádné kardiální úmrtí proti 1,2 % ve skupině DES. Rovněž kombinovaný ukazatel úmrtí/nefatální IM byl statisticky významně v neprospěch DES (1,3 vs. 4,0 %). Naproti tomu nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu TLR a MACE.

Rovněž publikované 5leté výsledky studie RAVEL⁽¹²⁾ ukázaly statisticky nevýznamný pozitivní trend v přežívání (87,9 vs. 92,9 %) a v kombinaci přežívání a nefatální IM (81,1 vs. 89,5 %) ve prospěch *bare metal* stentů.

Jak lze tedy shrnout současné názory na problematiku pozdních komplikací DES? Nelze pochybovat, že DES významně snižují nutnost opakované revaskularizace. Ve všech dosud provedených klinických randomizovaných studiích bylo prokázáno, že v horizontu 6–9 měsíců DES neovlivňují celkovou ani kardiální mortalitu ani výskyt nefatálního infarktu myokardu. V posledním roce se však objevují znepokojivé zprávy o možných nežádoucích účincích implantovaných lékových stentů v období 2–4 let po implantaci. Je však nutné si uvědomit, že všechny dosud provedené klinické studie nebyly designovány jako studie mortalitní, a proto jim chybí k seriózní odpovědi na výše uvedené problémy statistická síla. To platí i pro registr BASKET-LATE. Na druhou stranu nelze úplně podceňovat možná dlouhodobá negativní rizika, vyplývající z implantace první generace DES.

Dlouhodobé výsledky Libereckého registru lékových sirolimových stentů však ukazují velmi dobré výsledky. Na souboru 151 pacientů nebylo během sledovaného období (průměrně 22 měsíců) zaznamenáno žádné úmrtí, které by bylo možno dát do souvislosti s DES. Také incidence klinicky indikované revaskularizace cílové léze je velice nízká. Omezením registru je nepochybně malý soubor nemocných, na druhou stranu se jedná o nerandomizovaný soubor z tzv. „*real world*“, kdy indikace implantace DES záležela výhradně na operátorovi. Není proto překvapivé, že ve 2/3 byl SES implantován do RIA. Rutině byla prováděna vysokotlaká postdilatace stentu, která je obecně předpokladem dobré apozice stentu. Převážná většina pacientů byla léčena duální antiagregační terapií pouze po 3 měsíce. Proto možným vysvětlením našich velmi dobrých dlouhodobých výsledků je pravděpodobně pečlivá *lege artis* prováděná technika implantace koronárních stentů.

Naše zkušenosti, získané na malém souboru nemocných, tedy nepotvrzují ojedinělé zprávy o negativním vlivu lékových stentů na mortalitu. Jak bylo výše uvedeno, *evidence base medicine* k problematice dlouhodobé mortality a DES by vyžadovala provedení velkých randomizovaných klinických studií s dostatečným počtem probandů po dostatečně dlouhou dobu. Je však otázka, zda mají být takové studie provedeny se současnou 1. generací DES.

Jako příslibem do budoucna se jeví být lékové stenty s biodegradabilním polymerem (např. paclitaxelový Costar, Costar Medsystems) či kompletně biodegradabilní hořčíkové (Biotronik) nebo poly-laktátové stenty, které se již začínají implantovat do periferních i koronárních tepen. Alternativou může být hojivý (*healing*), nikoliv lékový stent (Genous, Orbus), který je potažen protilátkami proti endoteliálním progenitorovým buňkám, takže je kompletně endotelizován do 48 hodin po implantaci. Další výzkum ukáže, zda cytostatické a cytotoxické látky budou nahrazeny méně agresivními antiproliferačními léky, které nebudou bránit endotelizaci stentu.

Relativně slibným se zatím ukazuje stent potažený polymerem s fosforylcholinem, uvolňující sirolimový derivát zotarolimus (Endeavor, výrobce Medtronic). Recentně publikované výsledky klinické studie ENDEAVOR II⁽¹³⁾ v 9 měsíčním intervalu po implantaci mimo jiné ukázaly statisticky nevýznam-

nou nízkou celkovou in-stent trombózu (0,5 % proti 1,2 % u BMS). Navíc povzbuzující fakt je, že se ve sledovaném souboru pacientů s implantovaným zotarolimovým stentem neobjevila žádná pozdní trombóza po 30 dnech. To zřejmě souvisí s horší antiproliferační schopností zotarolimu, protože pozdní ztráta lumen je na DES neobvykle vysoká (> 0,6 mm).

Konečně v úvahu přichází i kombinace tzv. duálního lékového stentu, kdy se směrem do cévní stěny bude uvolňovat antiproliferativní látka a směrem do lumina tepny lék podporující rychlou endotelizaci.

Na celosvětovou diskusi o možných závažných dlouhodobých účinků DES reagovala FDA zveřejněním diskuse panelu expertů (FDA Circulatory Systems Devices Advisory Panel), které jsou v současnosti dostupné na internetu^(14, 15). FDA vydala schválení pro 1. generaci DES (Cypher, Taxus a Endeavor) výhradně pro implantaci do nativního řečiště (tzv. on-label use). Panel expertů, i když připouští vyšší četnost pozdní trombózy DES proti BMS, uzavírá, že při jejich „*on-label*“ použití DES nezvyšují úmrtí/IM. Za nevhodnou považuje „*off-label*“ implantaci (žilní štěpy, bifurkační léze atd.) a před jejich použitím v této lokalizaci varuje. Rozruch v panelu vyvolalo zveřejnění výsledků švédského registru DES (Swedish Registry Data) Wallentinem, který ukázal, že počty úmrtí, IM a úmrtí/IM jsou po 6 měsících významně vyšší u recipientů DES než u pacientů s BMS po 2,5 roce po adjustaci základních charakteristik⁽¹⁵⁾. Podle Wallentina relativní riziko pacientů léčených DES ve srovnání s BMS je o 20 % vyšší pro úmrtí/IM, o 32 % vyšší pro úmrtí a o 12 % vyšší pro IM. Počty in-stent restenózy jsou u DES poloviční proti BMS. Na základě těchto výsledků došlo ve Švédsku k dramatickému poklesu počtu implantací DES.

Závěr

Lékové stenty znamenají významný posun v řešení problému in-stent restenózy. Jejich používání však bohužel nepřineslo jako sekundární efekt snížení mortality či nefatálního infarktu v krátko- i dlouhodobém horizontu. Některé publikace z poslední doby ukazují na možné negativní dlouhodobé vlivy lékových stentů s rizikem vyšší pozdní mortality. Liberecký registr lékových stentů tyto nežádoucí účinky v 2letém horizontu nepotvrzuje a naopak prokazuje velmi dobrý klinický efekt léčby pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční s pomocí DES. Zda, jak a kdy bude stávající 1. generace lékových stentů nahrazena druhou generací je otázkou dalšího intenzivního laboratorního a klinického vývoje a výzkumu. Ačkoliv se můžeme domnívat, že duální antiagregační léčba pacientů s DES by měla být dlouhodobá (roky nebo doživotně?), pro tuto dlouhodobou protidestičkovou léčbu chybí data.

Literatura

1. Hill RA, Duendar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *European Heart Journal* 2004;25:902–911.
2. BASKET-LATE: High cardiac death and MI rates in DES-treated patients fuel late stent thrombosis debate. www.theheart.org/article/669659.do#
3. Studies linking drug-eluting stents to increased mortality/MI spark impassioned pleas for reason and calls for calm. www.theheart.org/article/736863.do#
4. Leon MB, Baim DS, Pompa JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665–1671.
5. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guernonprez JL, Wijns W, Bartorelli A, Constantini C, Degertekin M, Tanabe K, Disco C, Wuelfert E, Morice MC, on Behalf of the RAVEL Study Group. Angiographic Findings of the Multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL) Sirolimus-Eluting Stents Inhibit Restenosis Irrespective of the Vessel Size. *Circulation*. 2002;106:1949–1956.
6. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Banuelos C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;9:184–186.
7. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2154–2156.

8. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, Regar E, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Jaegere PP, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947–953.
9. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:995–998.
10. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting stent Placement. *Circulation* 2006;113:2803–2809.
11. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco n, Motta T, Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004 Feb 17;109(6):701–705.
12. Serruys P: Updates from landmark DES trials: A mixed bag of questions and answers. World Congress of Cardiology, Barcelona 2006, Sep 6. www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=740087
13. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. ENDEAVOR II Investigators: Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798–806.
14. FDA panel accepts stent thrombosis but reject increase death/MI risk for on-label DES use. www.theheart.org
15. FDA panel warns against increased risk of death/MI, stent thrombosis with off-label DES use. www.theheart.org