

POSTAVENÍ DIREKTNÍHO STENTINGU V LÉČBĚ AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU

Ivo Bernat, Jan Pešek

Kardiologické oddělení, I. interní klinika FN Plzeň-Lochotín

Implantace stentu se stala běžnou součástí perkutánních koronárních intervencí (PCI), která se stále častěji provádí u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Konvenční stenting (CS) je postupně nahrazován přímou implantací stentu bez nutnosti předchozí predilatace – direktním stentingem (DS). Ten má četné výhody i některé limitace. Přibývá literárních údajů o přednostech této metody nejen u pacientů s chronickou ICHS, ale i s AKS včetně infarktu myokardu. Článek pojednává také o prvních zkušenostech s DS při implantaci drug eluting stentů (DES).

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, akutní koronární syndrom, direktní stenting, primární stenting, drug eluting stenty (lék uvolňující) stenty.

POSITION OF DIRECT STENTING IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROMES

Stent implantation became a routine part of percutaneous coronary intervention (PCI) which is performed more often in patients with acute coronary syndrome (ACS). Conventional stenting (CS) is partially replaced by direct stenting without predilatation (DS) which has many advantages and some limitations. There is an increasing number of literature about advantages of this method not only in stable patients but also in ACS including acute myocardial infarction. This article also describes first experience with DS using drug eluting stents (DES).

Key words: percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, direct stenting, primary stenting, drug eluting stents.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:125–127

Úvod

Perkutánní koronární intervence se v posledních pěti letech stala nejúčinnější metodou léčby akutního koronárního syndromu. Celosvětově výrazně stoupl počet intervenčních výkonů, u nás pak došlo k mimořádnému rozšíření a pokroku zvláště v intervenční léčbě akutního infarktu myokardu. Pokrok nastal hlavně ve vývoji a používání stentů. Alternativu ke konvenčnímu stentingu tak stále častěji představuje implantace stentu bez předchozí predilatace – direktní stenting, který není totožný s pojmem primární stenting (viz dále).

Vývoj, přednosti a limitace direktního stentingu

Zatímco za posledních 10 let stoupl celosvětově počet PCI z cca 850 000 méně než trojnásobně, počet implantovaných stentů stoupl z cca 50 000 v roce 1994 na téměř 2 000 000 v roce 2002, tedy čtyřicetkrát (1). Stenty jsou nyní implantovány v přibližně 90 % PCI na rozdíl od 6 % v r. 1994 a 70 % v roce 1999. Profil první generace stentů přesahoval 1,5 mm (např. Palmaz-Schatz 1,65 mm), ve druhé generaci (např. BX Sonic) poklesl pod 1,25 mm. Stenty třetí generace (např. Liberté, Driver) dosahují již profilu výrazně pod 1 mm. U první generace stentů, často ručně krimpovaných na balonkový katétr, byla predilatace důležitá pro správné a bezpečné umístění

stentu. Druhá generace již na katétru předmontovaných stentů s menším profilem a lepšími vlastnostmi umožnila postupné rozšíření DS do běžné praxe. Současné, dále vylepšené stenty třetí generace s tenkými struty a povrchem minimalizujícím tření usnadňují další rozšíření této metody.

Na zvířecím modelu bylo v polovině 90. let prokázáno při DS menší poškození cévní stěny se signifikantně menším poškozením endotelu s následnou redukcí místní zánětlivé odpovědi cévní stěny oproti konvenčnímu stentingu s predilatací, což bylo interpretováno jako přínosné pro redukcí výskytu trombózy stentu a neointimální proliferace (2). Po rozšíření implantace předmontovaných stentů bylo na konci 90. let publikováno mj. 9 observačních studií zahrnujících celkem 1 779 pacientů demonstrujících metodu DS jako bezpečnou u selektovaných lézí (1). Následovaly první randomizované studie s DS, většinou u pacientů se stabilní a nestabilní anginou pectoris a často pouze jedním typem stentu. V metaanalýze 10 randomizovaných studií na celkem 2 576 pacientech publikované v roce 2003 bylo prokázáno zkrácení doby intervenčního zákroku o 17 %, zkrácení doby radiace 18 %, redukce spotřebované kontrastní látky o 11 %, se snížením celkové ceny výkonu o 22 % (3). Kromě toho může DS zmenšit velikost disekce, která u zvláště vysokotlaké predilatace může

expandovat mimo stenotický úsek, dále DS může zkrátit dobu ischemie intervenovaného povodí (4) a zmenšit množství případných trombotických či ateromových embolizací do periferie tepny spolu s redukcí výskytu no reflow fenoménu (viz dále).

Naproti tomu neúspěšný pokus o DS u nevhodných lézí (zvláště extrémně vinutých a výrazně kalcifikovaných) může vést k narušení homogenity stentu s jeho poškozením (nejčastěji protruze strutů) a následným poškozením cévy při jeho stahování do vodičového katétru, vzácně i k jeho ztrátě a embolizaci. Není vhodný ani u složitějších bifurkačních lézí. Případnému podhodnocení kalibru tepny se dá předejít intrakoronárním podáním vazodilatancií před DS, v případě potřeby si správnou délku stentu můžeme určit použitím značkového supertenkého vodiče. U akutních uzávěrů věnčitých tepen je DS schůdný jen při dostatečném zviditelnění léze po průniku vodičem. Použití DS někdy vyžaduje větší oporu vodičového katétru (např. hlubší intubací 5F) a dále redukuje použití prosté balonkové angioplastiky, což může vést k nadužívání stentů.

DS je při použití moderních stentů schůdný ve 40–60 % PCI (4). Primární procedurální úspěšnost je při dobrých zkušenostech pracoviště s touto metodou 90–95 %, ve zbylých případech je nutná predilatace. Častější neúspěch DS je popisován u starších pacientů interveno-

Článek přijat redakcí: 24. 5. 2004
Článek přijat k publikaci: 7. 7. 2004

MUDr. Ivo Bernat
Kardiologické oddělení, I. interní klinika FN Plzeň-Lochotín, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: bernat@fnplzen.cz

vaných pro stabilní anginu pectoris, kde zvláště těsné léze i bez výrazných kalcifikací jsou často výrazně fibroticky změněné a bez predilatace (někdy i pomocí cutting balonového katetru) nedojde k dostatečnému rozvinutí stentu.

Ve větších randomizovaných studiích s klasickými stenty zatím nebyl prokázán význam DS v redukci restenózy^(5, 6). Pouze ve studii RADICAL⁽⁷⁾ s 250 pacienty byl zjištěn pozitivní trend ve výskytu restenózy po 6 měsících ve skupině DS 15,7% oproti CS 20,9%, který však nedosahoval statistické významnosti.

Direktní stenting a akutní koronární syndrom

Zatímco výhody primárního stentingu⁽⁴⁾ (tj. implantace stentu obecně jako metoda volby oproti prosté angioplastice u pacientů s akutním infarktem myokardu (AIM)) jsou známy již několik let, byl DS v dosavadních studiích u akutního koronárního syndromu používán nejvíce u nestabilní anginy pectoris (NAP) a AIM bez ST elevací (NSTEMI). Počet pacientů s AIM s ST elevací (STEMI), zařazených do těchto studií, zůstává dosud malý.

Nageh a spol.⁽⁸⁾ prokázal na souboru 335 pacientů s anginou pectoris včetně NAP postprocedurální méně častý vzestup cTnI ve skupině DS na rozdíl od skupiny s predilatací (10% vs. 26%; $p < 0,0001$) spolu s nižším výskytem MACE (úmrť, QIM, rePCI, CABG) za hospitalizace (0,9% vs. 3%) i po 6–18 měsících (DS 8% vs. CS 15%; $p = 0,02$). Podpořil tak představy, že redukcí embolizací z místa intervenovaného metodou DS dochází k menšímu poškození myocytů. Prognostický význam periprocedurálního poškození myokardu měřeném vzestupem cTnI po PCI již byl v minulosti opakovaně prokázán.

Atracma a spol.⁽⁹⁾ na souboru 145 pacientů s AKS (ve více než 90% se jednalo o NAP a NSTEMI) prokázal nižší výskyt no reflow fenoménu ve skupině DS oproti skupině s predilatací (2,8% vs. 13,5%; $p = 0,03$). Tím jako jeden z mnoha dalších podpořil výsledek pilotní prospektivní observační studie Hamona a spol.⁽¹⁰⁾ z r. 1999, který u selektovaných 122 pacientů s AKS léčených metodou DS, zaznamenal no reflow fenomén pouze ve 2,5%. Jako jeden z mála toto zpochybnil v randomizované pilotní studii paradoxně ze stejného pracoviště Sabatier a spol.⁽¹¹⁾ v roce 2002, který na 130 pacientech s AKS nezjistil rozdíl ve výskytu no reflow fenoménu mezi DS a CS (7,7% vs. 6,1%; $p = \text{NS}$).

Hamon, Sabatier a spol.⁽¹²⁾ pak ve stejném roce publikovali i výhody DS spojené s použitím 5F vodičích katetrů z radiálního přístupu u pacientů s AKS, kdy 52% ze 119 takto léčených pacientů bylo léčeno současně inhibitory destičkových receptorů (GPI) IIb/IIIa.

Herz a spol.⁽¹³⁾ v r. 1999 jako první demonstroval na malém souboru 22 pacientů metodou DS jako bezpečnou a efektivní u selektovaných pacientů s AIM.

Antoniucci a spol.⁽¹⁴⁾ v jedné ze svých četných prací s DS publikoval v roce 2001 výsledky prospektivní nerandomizované studie se 423 konsekutivními pacienty, intervenovanými akutně pro STEMI. Ve skupině 110 z nich, tj. 26%, léčených DS byl výskyt no reflow fenomenu více než dvojnásobně nižší než u CS (5,6% vs. 12%; $p = 0,04$). Třicetidenní mortalita pacientů s výsledným TIMI 3 flow byla téměř dvojnásobně nižší než u pacientů s no reflow (5,6% vs. 11,0%; $p = 0,142$).

V naší retrospektivní analýze⁽¹⁵⁾ 335 pacientů, intervenovaných v r. 2002 primárně pro STEMI, byl DS schůdný u 36% z nich a výskyt no reflow fenoménu ve skupině léčených DS byl 3% oproti celkovým 10%.

Loubeyre a spol.⁽¹⁶⁾ provedl jako první randomizované srovnání metody DS a CS u AIM. Na celkem 206 pacientech s NSTEMI a STEMI prokázal výrazně odlišný angiografický endpoint (distální embolizace, slow flow a no reflow) u DS a CS (11,7% vs. 26,9%; $p = 0,01$) a 50% absolutní redukci výskytu perzistujících ST elevací po DS. Tyto mají výrazně negativní vliv na dlouhodobou prognózu pacientů po primární PCI, jak prokázal již dříve Van't Hof a Claeys^(17, 18). Gasior a spol.⁽¹⁹⁾ v podobném randomizovaném srovnání prokázal bezpečnost a efektivnost této metody u AIM spolu s trendem k dosažení výsledného TMP (TIMI myocardial perfusion) 2 a 3 stupně u vyššího počtu pacientů s DS než při CS (81,3% vs. 76,2%; $p = 0,41$).

Direktní stenting a DES

Po prvních randomizovaných studiích se sirolimus uvolňujícími stenty (SES) RAVEL a SIRIUS byl v dalších studiích (dvojitě slepých) srovnávajících SES Cypher a klasický BX Velocity – evropské E-SIRIUS (352 pacientů) a kanadské C-SIRIUS (100 pacientů) u části pacientů stent implantován přímo bez predilatace. V obou se jednalo o de novo léze délky 15–32 mm u tepen kalibru 2,5–3 mm. Ve studii E-SIRIUS byl v centrech, kde je DS používán rutinně, stent přímo implantován 26% pacientů, randomizace zvlášť pro DS však nebyla prováděna. Restenóza v lézi po osmi měsících byla ve skupině DS 2,4% (Cypher) a 37,5% (BX Velocity) na rozdíl od skupiny s predilatací – 7,2% Cypher, 44,8% BX Velocity (2,4% vs. 7,2%; $p = 0,445$, 37,5% vs. 44,8%; $p = 0,463$). Devítiměsíční nepřítomnost MACE byla ve skupině DS 83,7% na rozdíl od predilatace 86,8%; $p = 0,417$. Ve studii C-SIRIUS byl stent přímo implantován 31% pacientů.

Zatím největší studie s DS u DES byla prezentována na 54. výročním kongresu ACC

v New Orleans v březnu 2004. Multicentrická prospektivní nerandomizovaná studie DIRECT (J. Mosses a spol.)⁽²⁰⁾ zahrnovala 225 pacientů s de novo lézí délky 15–30 mm u tepen kalibru 2,5–3,5. U všech byl použit Cypher stent délky 8 a 18 mm a po 8 měsících byl nálezní konfrontován s výsledky ze studie SIRIUS (412 pacientů ze SCAC-Sirius Cypher Angiografic Cohort) – „in-lesion late loss“ (redukce diametru intervenované léze) po 8 m a 30denní MACE + angina. Primární úspěšnost implantace stentu Cypher metodou DS byla 86%, ve zbylých případech byla nutná predilatace. Procedurální úspěšnost byla 99%, procedurální čas byl zkrácen o 25%, disekce a akutní trombóza se vyskytly vždy v jednom případě. Nedošlo k výskytu no reflow fenoménu. Celkově se angiografické komplikace vyskytly v 1,4% na rozdíl od 3,7% ve srovnávané skupině, 30denní MACE pak v 0,9% vs. 2,6%. Po 8 měsících pomocí QCA (kvantitativní angiografie) byla prokázána menší „in-lesion late loss“ 0,21 mm vs. 0,24 mm; $p = 0,62$ a in-lesion binární restenóza 6,0% vs. 9,1%; $p = 0,30$. Zajímavý byl i výsledek v podskupině diabetiků, kde in-lesion binární restenóza byla po 8 měsících u DS (53 pacientů) 7,5% na rozdíl od kontrolní skupiny (85 pacientů) 18,8%; $p = 0,10$. Bylo konstatováno, že DS se SES není horší v žádném ze sledovaných ukazatelů oproti predilataci, zkracuje významně dobu intervence ($p < 0,001$), snižuje výskyt restenózy v lézi po 8 měsících z 9,1% na 6% v celém souboru, nejvíce však u diabetiků – 7,5% vs. 18,8%. Nepotvrdily se tak obavy z rizika poškození polymeru a redukce účinku sirolimu při přímé implantaci tohoto typu stentu. Výsledky této studie tak zatím nejpřesvědčivěji podporují rozšíření DS při implantacích SES.

Perspektivy

Vzhledem k tomu, že u klasických stentů i přes některé příznivé reference nebyl zatím jednoznačně prokázán pozitivní vliv DS na výskyt restenózy, nabízí se možnost spojit v budoucnu výhody direktního stentingu u akutního koronárního syndromu s širším využitím DES. V letošním roce publikovaná první větší studie s použitím SES u pacientů se STEMI⁽²¹⁾, totiž prokázala v časném období (do 30 dnů) shodné výsledky jako při použití klasického stentu, ale výrazně nižší nutnost reintervencí v následujících 9 měsících 1,1% vs. 8,2%, $p < 0,01$. Vzhledem k technické úspěšnosti DS (až 95% u selektovaných, tj. 40–60% lézí) je tak kromě přínosu pro pacienta nezanedbatelný i vliv na celkové náklady, tj. akutní i dlouhodobé. Výraznou redukcí spotřeby balonových katetrů (při použití DS o 80–90%) spolu s nižším množstvím spotřebované kontrastní látky a následným snížením počtu reintervencí pro restenózy by bylo možné omezit nepřiměřený

nárůst cen výkonů. Další redukci nákladů by přineslo snížení zatím vysokých cen DES.

V případech lézí s přítomností většího množství trombů se v současnosti nabízí kromě GPIIb/IIIa i použití prostředků distální protekce. Ve studiích X-AMINE ST⁽²²⁾ a EMERALD Trial⁽²³⁾ byli pacienti se STEMI randomizováni do skupin bez nebo s distální protekcí.

Tricetidenní klinické výsledky v obou studiích však na rozdíl od studie SAFER (PCI s a bez distální protekce u žilních bypassů) nebyly ve skupině s distální protekcí lepší, a proto se zatím jejich rutinní používání u akutního infarktu myokardu nedoporučuje. Ve vybraných případech s přítomností velkého množství trombů v koronárních tepnách většího kalibru může být jejich použití opodstatněné. Po DS je možné zjistit dosaženou apozici přímo implantovaného stentu pomocí intrakoronárního ultrazvuku (IVUS), nejsnadněji pomocí kombinovaného systému IVUS-stent⁽²⁴⁾ a v případě nedostatečného rozvinutí stent postdilátovat. Rovněž tato metoda ale není pro běžnou praxi nezbytná.

Závěr

Postupné rozšíření metody DS v intervenční léčbě AKS je v úzkém vztahu s pokračujícím technologickým vývojem stentů i ostatního instrumentária, přibývajících literárních údajů o přednostech této metody a praktickými zkušenostmi katetrizačních pracovišť. V situaci rozšiřování našich terapeutických a diagnostických možností při akutních intervencích (GPIIb/IIIa, distální protekce, DES, IVUS aj.) je jednou z mála možností, umožňujících nejen zlepšovat výsledky našich intervencí, ale současně omezit nárůst ekonomických výdajů. Do budoucna se jako velmi efektivní jeví rozšíření této metody při použití levnějších DES.

Literatura

1. Barbato E, Marco J, Wijns W. Direct stenting. *Eur Heart J* 2003; 24: 394–403.
2. Rogers C, Parikh S, Seifert P, et al. Endogenous cell seeding. Remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. *Circulation* 1996; 94: 2909–2914.
3. Burzotta F, Trani C, Prati F, et al. Comparison of Outcomes (Early and Six Month) of Direct Stenting With Conventional Stenting (a Meta-Analysis of Ten Randomized Trials). *Am J Cardiol* 2003; 91: 790–796.
4. Serruys P, Leon M, Colombo A, Kutryk M. *Coronary lesions: a pragmatic approach*, ISBN 1-85317-936-1, 2002: 107.
5. Ijsselmuiden A, Serruys P, Scholte A, et al. Direct coronary stent implantation does not reduce the incidence of in-stent restenosis or major adverse cardiac events (six month results of a randomized trial). *Eur Heart J* 2003; 24: 421–429.
6. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: Restenosis after direct stenting versus stenting with predilation in patients with symptomatic coronary artery disease (ISAR-DIRECT trial). *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 190–195.
7. Weber F, Schneider H, Warzok F, et al. Randomized comparison of direct and provisional stenting in de novo coronary artery lesions: the RADICAL study. *Z Kardiol* 2003; 92: 173–181.
8. Nageh T, Thomas M, Sherwood R, et al. Direct Stenting May Limit Myocardial Injury During Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(3): 115–119.
9. Atmaca Y, Altin T, Ozdol C, et al. Direct Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome. *J Invasive Cardiol* 2002; 14(6): 308–312.
10. Hamon M, Richardeau Y, Leluc E, et al. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 138: 55–59.
11. Sabatier R, Hamon M, Zhao Q, et al. Could direct stenting reduce no-reflow in acute coronary syndromes? A randomized pilot study. *Am Heart J* 2002; 143: 1027–1032.
12. Hamon M, Sabatier R, Zhao Q, et al. Mini-invasive strategy in acute coronary syndromes: direct stenting using 5F guiding catheters and transradial approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 55: 340–343.
13. Herz I, Assali A, Solodky A, et al. Coronary Stent Deployment Without Predilation in Acute Myocardial Infarction: A Feasible, Safe and Effective Technique. *Angiology* 1999; 50: 901–908.
14. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Direct infarct artery stenting without predilation and no reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 684–690.
15. Bernat I, Pešek J, Boček P. Direct Stenting in Acute Myocardial Infarction with ST Segment Elevation. *Heart* 2004; 90: Supl. III A7.
16. Loubeyre Ch, Morice M-C, Lefèvre T, et al. A randomized Comparison of Direct Stenting with Conventional Stent Implantation in Selected Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 15–21.
17. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1972–1977.
18. Van't Hof A, Liem A, De Boer, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615–619.
19. Gasior M, Gierlotka A, Lekston A. randomised comparison of direct stenting and stenting after predilation in acute myocardial infarction. In-hospital results of DIRAMI trial. *Eur Heart J* 2002; Abstract Suppl.: 390–2060.
20. Moses J, Leon M, et al. DIRECT study. ACC'04, March 9, New Orleans. Session 22.
21. Lemos P, Saia F, Hofma S, et al. Short- and Long-Term Clinical Benefit of Sirolimus-Eluting Stents Compared to Conventional Bare Stents for Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am Coll Cardiol* 2004; 43 (4): 704–708.
22. Lefèvre T, et al. X-AMINE ST: A Prospective Randomized Multicenter Trial of Thrombectomy as an Adjunct to Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction. 15th TCT, September 16, 2003. Late breaking clinical trials 2.
23. Stone G, et al. EMERALD Trial. Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction With Distal Protection of the Microcirculation (Prospective Randomized Trial). ACC'04, March 7, New Orleans. Late breaking clinical trials.
24. Eeckhout E, Berger A, Roguelov Ch, et al. Direct Stenting With a Combined Intravascular Ultrasound-Coronary Stent Delivery Platform: A Feasibility Trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; 59: 451–454.