

Titanový stent – nová éra v intervenční kardiologii?

Miloslav Brtko

Kardiocentrum, Kardiochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Kovové stenty (bare metal stent – BMS) vyřešily problém akutního nebo hrozícího uzavěru koronární tepny při perkutánních koronárních intervencích, po jejich implantaci však byla dokumentována výraznější intimální hyperplazie při porovnání s prostou balonkovou angioplastikou a restenóza u 20–30 % nemocných. Lékové stenty (drug-eluting stent – DES) zásadním způsobem snížily výskyt restenózy, ale přinesly s sebou jiný problém, a to pozdní a velmi pozdní trombózu stentu. Možnou alternativou kovových i lékových stentů je titanový stent, který dle preklinických studií stimuluje růst endoteliálních buněk, snižuje adhezi trombocytů a fibrinogenu a fibrinových depozit a snižuje intimální hyperplazii. V porovnání s kovovými i lékovými stenty 1. generace má titanový stent nižší riziko restenózy, klinické příhody i akutního infarktu myokardu, vyžaduje jen krátkodobou duální antiagregační léčbu. V přehledovém článku jsou uvedeny a komentovány výsledky publikovaných studií i vlastní zkušenosti s titanovým stentem.

Klíčová slova: titanový stent, kovové stenty, lékové stenty, restenóza.

Titanium stent – a new era in interventional cardiology?

Bare metal stents (BMS) have solved the problem of acute or abrupt coronary artery occlusion during percutaneous coronary interventions; however, a more pronounced intimal hyperplasia was documented following their implantation compared to plain balloon angioplasty and restenosis was reported in 20–30% of patients. Drug-eluting stents (DES) substantially reduced the restenosis rate, but brought about another problem – late and very late stent thrombosis. Titanium stent which, according to preclinical studies, stimulates the growth of endothelial cells, reduces platelet and fibrinogen adhesion and fibrin deposition and reduces intimal hyperplasia is a possible alternative to both BMS and DES. Compared to the first-generation BMS and DES, the titanium stent carries a lower risk of restenosis, clinical events as well as of acute myocardial infarction and requires only short-term dual antiplatelet therapy. In this review article the results of published studies as well as our own experience with the titanium stent are presented and discussed.

Key words: titanium stent, bare metal stents, drug-eluting stents, restenosis.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(1): 14–16

Stenty v intervenční léčbě ischemické nemoci srdeční

Zavedení implantace BMS při perkutánních koronárních intervencích vedlo k téměř úplné eliminaci akutních a hrozících uzavěrů koronární tepny po její dilataci balonkem a k podstatnému snížení emergentních chirurgických revascularizací myokardu. Stenty také vedly k podstatné redukci elastického recoilu i opakované revascularizaci intervenované léze (target lesion revascularization – TLR), po jejich implantaci však byla pozorována výraznější intimální hyperplazie při porovnání s prostou balonkovou angioplastikou. Restenóza zůstávala problémem u 20–30 % ošetřených pacientů, obzvláště u nemocných alergických na nikl, který je součástí nerezové oceli (1, 2, 3). Výskyt restenózy se různé firmy snažily ovlivnit modifikací geometrie stentů, zmenšením tloušťky stentů nebo změnou použitého materiálu na povrchu stentů. Velkého rozšíření doznaly chrom-kobaltové stenty, které mají tenčí strata, než ocelové stenty, přitom si zachovávají radiální sílu, jsou flexibilnější a rychleji endotelizují. V některých studiích byl výskyt res-

tenózy po implantaci chrom-kobaltových stentů jen o málo vyšší, než po implantaci DES (4). Že ne všechny snahy vedly ke snížení výskytu restenózy, svědčí i zkušenosti se zlatými stenty (5, 6, 7). Revoluční bylo zavedení DES, které snížily výskyt restenózy o 50–70 %. DES však s sebou přinesly jiné problémy – především problém pozdní a velmi pozdní trombózy stentu s 25–45 % rizikem úmrtí u nemocných, kteří jsou touto komplikací postiženi (8, 9). Mechanismus pozdní a velmi pozdní trombózy stentu je komplexní, podílí se na něm hlavně pozdní malpozice stentu na cévní stěnu v důsledku chronické zánětlivé reakce, která je způsobena použitým polymerem na povrchu stentu a/nebo vlastní účinnou látkou. Vyšší výskyt trombóz po jejich implantaci byl pozorován i po vysazení clopidogrelu.

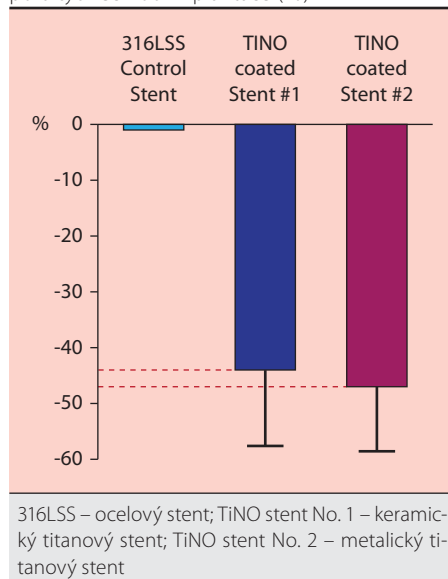
Možné alternativy kovových i lékových stentů

Z výše uvedených důvodů se hledají alternativy, které by účinně řešily problém restenózy a TLR a přitom snížily nebo eliminovaly výskyt pozdních trombóz a vyžadovaly jen krátkodo-

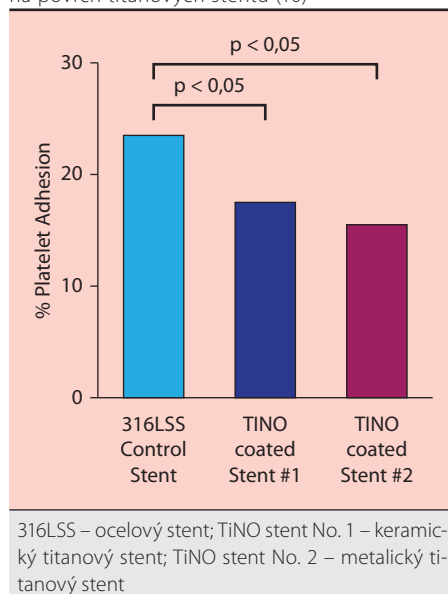
bou duální antiagregační léčbu. Jednou z možných alternativ je stent Genous, kovový Z stent, který má na svém povrchu navázané protilátky proti progenitorovým endoteliálním buňkám, které se na povrchu stentu při průtoku krve vychytávají, tím dochází k rychlé endotelizaci stentu, snížení výskytu akutní a subakutní trombózy a snížení výskytu restenózy. Výhodou u tohoto typu stentu je zkrácení doby podávání duální antiagregační léčby. Jinou alternativou jsou vstřebatelné stenty, které aktuálně řeší problém elastického recoilu a po určité době (po vstřebání) po sobě nezanechávají „stopu“, a tím eliminují problém chronické zánětlivé reakce. Klinické zkušenosti s těmito druhy stentů jsou však zatím omezené.

Recentně byly publikovány zkušenosti se stentem TITAN2. Jedná se o kovový spirálovitý Helisent, na jehož povrch je nanotechnologickými postupy nanášena vrstvička titanu v atmosféře dusíku a kyslíku. Takto vzniklá sloučenina titan-NO stimuluje dle preklinických studií růst endoteliálních buněk na povrchu stentu, snižuje adhezi trombocytů a fibrinogenu a fib-

Obrázek 1. Zmenšení rozsahu intimální hyperplazie po 6 týdnech od implantace (10)



Obrázek 2. Snížení adhezivity krevních destiček na povrch titanových stentů (10)

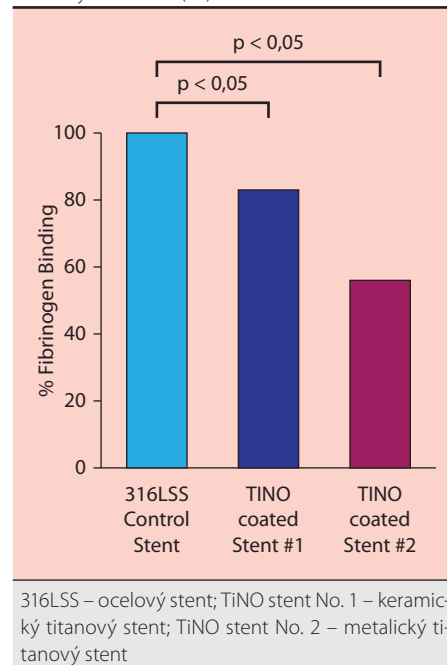


rinových depozit a snižuje intimální hyperplazii (10, 11, 12).

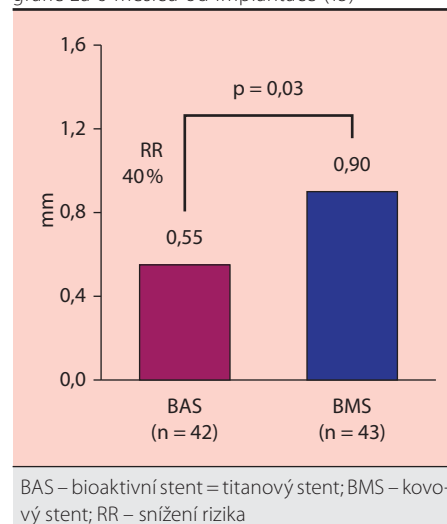
Výsledky registrů nemocných po implantaci titanového stentu

Titanové stenty byly v několika studiích porovnávány s BMS i DES jak u nemocných se stabilní anginou pectoris, tak u nemocných s akutním koronárním syndromem. K dispozici máme také výsledky několika registrů, které sledovaly osud nemocných, u nichž byl titanový stent implantován. Mosseri sledoval ve svém registru 296 nemocných (81 % z nich bylo intervenováno pro akutní koronární syndrom), u nichž bylo implantováno celkem 333 titanových stentů (13). Byly použity stenty o průměru 2,0–5,0 mm, délky 7–28 mm, 62 % lézí bylo typu B2/C. Procedurální

Obrázek 3. Snížení vazby fibrinogenu na povrch titanových stentů (10)



Obrázek 4. Pozdní ztráta lumen dle rekoronografie za 6 měsíců od implantace (15)



úspěšnost byla 99,7 %. V souboru byla zaznamenána klinická příhoda při 6měsíčním sledování v 7,6 % (5,4 % TLR, 0,7 % infarktů myokardu). Trombóza stentu se vyskytla v 0,7 %, mortalita v souboru byla 0,7 %. Podobných výsledků bylo dosaženo i v registru EXTREME, do kterého byli zařazeni nemocní, u nichž byla intervenována koronární tepna o průměru 2,0–2,75 mm (14). Do registru bylo zařazeno 311 nemocných, u nichž bylo implantováno celkem 356 stentů s procedurální úspěšností 97,5 %. Během hospitalizace nebyla zaznamenána žádná klinická příhoda ani akutní trombóza stentu. Nemocní byli sledováni průměrně 8 měsíců. Během tohoto období 2 pacienti zemřeli (0,7 %), u 6 z nich byl diagnostikován akutní infarkt myokardu (2,1 %), TLR byla provedena u 12 nemocných (4,2 %) a revasku-

larizace již intervenované tepny (target vessel revascularization – TVR) u 16 nemocných (5,5 %). U jednoho nemocného byla diagnostikována subakutní trombóza stentu, klinická příhoda se sumárně vyskytla u 6,9 % nemocných.

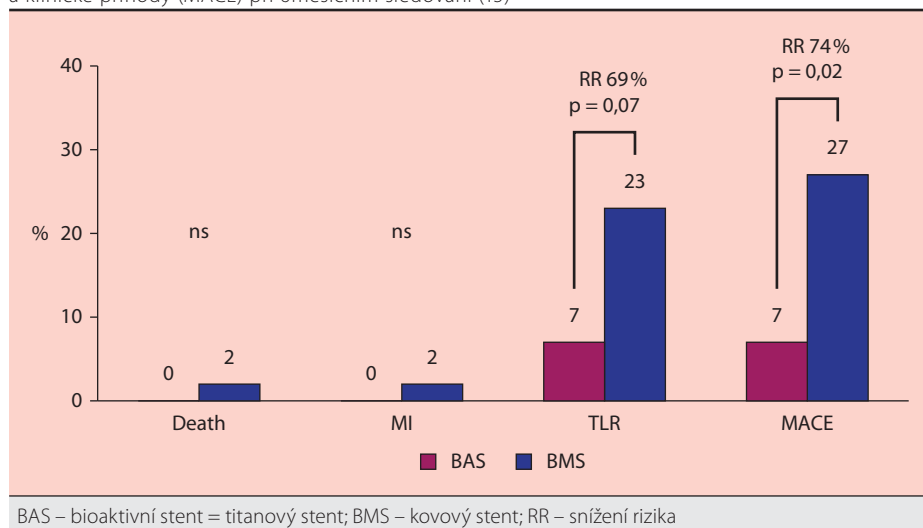
Titanový stent vs. BMS

Zatím nejdéle po implantaci titanových stentů byli sledováni nemocní ve studii TiNOX (15, 16). Do studie bylo zařazeno celkem 92 nemocných, kterým byl randomizovaně implantován buď ocelový stent Omega nebo stent titanový. Při rekonarografii za 6 měsíců autoři pozorovali menší pozdní ztrátu lumen (0,55 mm vs. 0,9 mm, $p = 0,03$) a méně významnou restenózu (26 % vs. 36 %, $p = 0,04$) ve skupině titanových stentů. Při vyšetření intravaskulárním ultrazvukem byl zjištěn menší objem neointimy u titanových stentů (18 mm³ vs. 48 mm³, $p < 0,0001$). Klinická příhoda se při 6měsíčním sledování vyskytla méně často v titanové skupině (7 % vs. 27 %, $p = 0,02$); rozdíl byl dán hlavně menším počtem TLR. Signifikantně méně klinických příhod v titanové skupině bylo zaznamenáno i při 5letém sledování (16 % vs. 39 %, $p = 0,03$). Trombóza stentu byla diagnostikována u 1 nemocného ve skupině kovových stentů, ve skupině titanových stentů se nevyskytla. Clopidogrel byl v obou větvích podáván po dobu 1 měsíce.

Titanový stent vs. DES

Sumární analýzu studií porovnávajících titanové stenty a DES přinesla práce Karjalainen (17). Do analýzy byly zařazeny 2 prospektivní nerandomizované registry (PORI registry, Bern registry) a jedna prospektivní randomizovaná multicentrická studie (TITAX-AMI) s celkovým počtem 1 774 nemocných. Ve všech studiích byl jako komparativní stent použit lékový stent Taxus, který má na svém povrchu navázán pacilitaxel. Clopidogrel byl v registru PORI podáván v titanové větvi průměrně 7,7 měsíce, ve větvi lékového stentu průměrně 8,2 měsíce, ve studii TITAX-AMI 7,6 měsíce vs. 10 měsíců a v registru Bern 1 měsíc vs. 12 měsíců. Při analýze za 12 měsíců od implantace byl v titanové skupině zaznamenán nižší výskyt akutních infarktů myokardu (2,7 % vs. 5,6 %, $p = 0,004$) a klinických příhod (8,9 % vs. 12,6 %, $p = 0,02$). Mezi skupinami nebyl rozdíl ve výskytu TLR (6 % vs. 6,2 %), úmrtí (4 % vs. 4,1 %) nebo potvrzené trombózy stentu (0,7 % vs. 2,2 %). Nedávno byly publikovány i pětileté výsledky registru PORI (18). V titanové větvi byl statisticky významně nižší výskyt klinických příhod (16,9 % vs. 26 %, $p = 0,03$), infarktů myokardu (9,5 % vs. 20,6 %, $p = 0,002$) i potvrzené

Obrázek 5. Výskyt úmrtí, infarktů myokardu, opakované intervence již intervenované léze (TLR) a klinické příhody (MACE) při 6měsíčním sledování (15)



trombózy stentu (0 % vs. 7,8 %, $p = 0,01$). Ve výše zmíněné studii TITAX-AMI bylo léčeno celkem 425 pacientů (v titanové skupině 61 % nemocných s nonSTEMI, 39 % se STEMI, v paclitaxelové skupině 54 % nemocných s nonSTEMI, 46 % se STEMI) (19). Při dvouletém sledování byl v titanové skupině statisticky významně nižší výskyt klinických příhod (11,2 % vs. 21,8 %, $p = 0,004$), infarktů myokardu (5,1 % vs. 15,6 %, $p < 0,001$), úmrtí z kardiálních příčin (0,9 % vs. 4,7 %, $p = 0,02$) i potvrzené trombózy stentu (0,5 % vs. 6,2 %, $p = 0,001$). Studie porovnávající titanový stent se zotarolimovým stentem (studie TINOX II – titanový stent vs. stent Endeavor) a everolimovým stentem (studie BASE – ACS – titanový stent vs. stent Xience/Promus) probíhají a jejich výsledky zatím nebyly publikovány. V literatuře nejsou žádné údaje o tom, že by byla provedena nebo že by probíhala studie porovnávající titanový stent se stentem sirolimovým.

Vlastní zkušenosti s titanovým stentem

Vlastní zkušenosti autora se stentem TITAN2 jsou zatím skromné. Na našem pracovišti jsme v roce 2010 implantovali celkem 8 stentů o rozměrech 3/19 mm a 3/22 mm do lézí typu B1/B2 na ramus interventricularis anterior a na pravé koronární tepně u nemocných se stabilní anginou pectoris. Periprocedurální úspěšnost byla 100 %, nezaznamenali jsme žádnou akutní nebo subakutní trombózu stentu ani klinickou příhodu během hospitalizace. Podle našich zkušeností má stent poměrně dobrou flexibilitu a proniká uspokojivě i do tortuózních lézí. Clopidogrel jsme u našich pacientů indikovali na dobu 1 měsíce.

Výsledky z dlouhodobého sledování našich nemocných budou předmětem dalšího sdělení.

Závěr

Použití stentu TITAN2 při perkutánní koronární intervenci v cévě o průměru 2–5 mm a v lézi dlouhé 7–28 mm je spojeno s vysokou periprocedurální úspěšností výkonu. Titanové stenty je možné bezpečně použít u nemocných se stabilní anginou pectoris i s akutním koronárním syndromem. V porovnání s kovovými stenty je po implantaci titanových stentů pozorováno méně restenóz v důsledku menšího objemu neointimy a méně klinických příhod. Při porovnání s lékovým stentem pokrytým paclitaxelem přináší titanový stent pro nemocného menší riziko klinické příhody a akutního infarktu myokardu až po dobu 5 let od implantace. Riziko akutní, subakutní nebo pozdní trombózy je u titanového stentu nízké i při jednodušší duální antiagregační léčbě. Zda se titanový stent stane skutečnou alternativou lékových stentů, či zda je v budoucnu zcela nahradí, napoví až výsledky dalších studií s lékovými stenty druhé generace (everolimus, zotarolimus).

Literatura

1. Kastrati A, Hall D, Schömig A. Long-term outcome after coronary stenting. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 48–54.
2. Gershlick AH. Role of stenting in coronary revascularization. *Heart* 2001; 86: 104–112.
3. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000; 356: 1895–1897.
4. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: Rando-

mised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921–929.

5. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2478–2483.
6. vom Dahl J, Haager PK, Grube E, et al. Effects of goldcoating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation. *Am J Cardiol* 2002; 89: 801–805.
7. Park SJ, Lee CW, Hong MK, et al. Comparison of gold-coated NIR stents with uncoated NIR stents in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 872–875.
8. Ong ATL, McFadden EP, Regar E, et al. Late Angiographic Stent Thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088–2092.
9. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
10. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G, et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001; 104: 928–933.
11. Maitz MF, Pham MT, Wieser E, Tsyganov I. Blood compatibility of titanium oxides with various crystal structure and element doping. *J Biomater Appl* 2003; 17: 303–319.
12. Zhang F, Zheng Z, Chen Y, et al. In vivo investigation of blood compatibility of titanium oxide films. *J Biomed Mater Res* 1998; 42: 128–133.
13. Mosseri M, Miller H, Tamari I, et al. The Titanium-NO Stent: results of a multicenter registry. *Euro Intervention* 2006; 2: 192–196.
14. Valdesuso R, Karjalainen P, García J, et al. The EXTREME registry: titanium-nitride-oxide coated stents in small coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 281–287.
15. Windecker S, Simon R, Lins M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride oxide coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization. The TINOX trial. *Circulation* 2005; 111: 2617–2622.
16. Moschovitis A, Simon R, Seidenstücker A, et al. Randomized comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five year follow-up of the TiNOX trial. *Euro Intervention* 2010; 6: 63–68.
17. Karjalainen PP, Biancarfi F, Ylitalo A, et al. Pooled analysis of trials comparing titanium-nitride-oxide-coated stents with paclitaxel-eluting stents in patients undergoing coronary stenting. *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 322–326.
18. Karjalainen PP, Ylitalo A, Airaksinen JK, Nammas W. Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stent implantation in a real-world population: a comparison with paclitaxel-eluting stents: the PORI registry. *J Interv Cardiol* 2010. doi: 10.1111/j. 1540-8183.2010.00601.x. [Epub ahead of print].
19. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M, et al. Two-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med* 2009; 41: 599–607.

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2011

MUDr. Miroslav Brtko, Ph.D.

Kardiocentrum, Kardiologická klinika LF UK a FN Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
brtkom@seznam.cz