

STENTY S LOKÁLNÍM UVOLŇOVÁNÍM LÉKŮ K PREVENCI RESTENÓZY PO KORONÁRNÍCH INTERVENCÍCH

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.^{1,2}, MUDr. Jan Horák, CSc.^{1,2}, MUDr. Vít Řezníček¹, MUDr. Stanislav Šimek^{1,2}, MUDr. František Holm, CSc.¹, MUDr. Ondřej Aschermann³

¹II. interní klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

²EuroMISE centrum – Kardio, Praha

³Nemocnice na Homolce, Praha

Restenóza po koronárních intervencích je hlavní limitací těchto metod revaskularizace myokardu. Vyskytuje se u 30–50 % nemocných po balonkové angioplastice, přibližně u 20 % nemocných po implantaci koronárních stentů. Systémové podávání různých farmak nevedlo ke snížení výskytu vzniku restenózy. Lokální aplikace záření – radiace beta nebo gama – sice snižuje výskyt restenózy do 6 měsíců po intervenci, má však řadu problematických míst a dlouhodobé výsledky prokazují pozdější vznik restenózy, častěji v oblastech ke stentu přilehlých. První příznivé výsledky přináší studie, ve kterých jsou nemocným implantovány stenty, které umožňují lokální aplikaci látek, zabráňujících neointimální proliferaci. Dosud jsou známy výsledky studií First In Man, RAVEL a SIRIUS, ve kterých byly implantovány stenty BX Velocity, kryté polymerem, obsahujícím sirolimus (rapamycin) a studií TAXUS I a II, ve kterých byly použity stenty NIR, pokryté polymerem obsahujícím paclitaxel. Obě účinné látky, inhibující různými mechanismy buněčný cyklus, vedly k úplnému potlačení vzniku restenózy, která se v uvedených souborech nemocných vůbec nevyskytovala. Probíhají další studie, které mají uvedený příznivý efekt potvrdit. Některé další látky jsou v počátcích klinického zkoušení (tacrolimus – studie PRESENT a EVIDENT), jiné byly již z používání staženy, protože neprokázaly příznivé účinky (dexametazon, batimastat).

Klíčová slova: koronární angioplastika, stenty, restenóza, sirolimus, paclitaxel.

DRUG-ELUTING STENTS FOR PREVENTION OF RESTENOSIS AFTER CORONARY INTERVENTION

Restenosis is a very important limitation of the percutaneous treatment of coronary artery disease. Coronary stent implantation decreases the incidence of restenosis, which is still about 20–30 %. Systemic administration of drugs and use of other devices for restenosis prevention, such as directional coronary atherectomy, rotational atherectomy and lasers, has not decreased the incidence of restenosis. Intracoronary radiation has been effective for the treatment of in-stent restenosis, but not for the treatment of de novo lesions. Drug-eluting stents have emerged as a promising solution for restenosis. The studies in First In Man and RAVEL, using BX Velocity stents covered with polymer containing sirolimus, showed very good results of up to two years follow-up, with binary restenosis rates being 0 % in both studies. Also NIR stents with polymer coating containing paclitaxel, used in TAXUS I and TAXUS II trials, showed 0 % binary restenosis after a 6 months follow-up. Several other trials with sirolimus, tacrolimus and paclitaxel are ongoing. Studies with dexamethasone and batimastat were halted, because of negative results with active drug covered stents. Promising results from the first trials must be confirmed by results from ongoing larger randomized trials.

Key words: coronary angioplasty, stents, restenosis, sirolimus, paclitaxel.

Úvod

Rozvoj intervenční kardiologie přinesl nové možnosti v revaskularizaci myokardu. V současné době provádíme koronární angioplastiku (PTCA) v širokém spektru indikací: u stabilní anginy pectoris, nestabilní anginy pectoris, ale i v časně fázi akutního infarktu myokardu – tzv. přímá, direktní PTCA (15). Výkony jsou prováděny na nativních věnčitých tepnách, nebo u nemocných po chirurgických revaskularizacích na žilních i arteriálních by-passech. Současně s velkým nárůstem počtu výkonů se zvýšila i jejich úspěšnost, poklesl výskyt komplikací (7). Přes uvedený pokrok zůstává vznik restenózy hlavním problémem koronárních angioplastik a stejně tak u výkonů s implantací koronárních stentů. Restenóza v místě intervence se nachází u 30–50 % nemocných, většinou do 3 až 6 měsíců po intervenci. Při implantaci stentů je výskyt restenózy nižší – 15–35 %, i tak je počet nemocných, kteří se vrací k hospitalizaci stále velmi vysoký (3). Ani další metody koronárních intervencí, například metody aterektomové, rotablační, laserové nebo ultrazvukové, nepřinesly snížení výskytu restenózy. Slibné první

výsledky přineslo využití lokální iradiace zářením beta nebo gama, tyto technologie jsou však pro širší praxi obtížně využitelné, protože jejich aplikace je jednak velmi náročná z technických a logistických aspektů, jednak je i velmi nákladná (14). V posledních dvou letech jsme svědky zásadní změny v přístupu k prevenci restenózy po koronárních intervencích – tuto „revoluční“ změnu představují stenty se speciální povrchovou úpravou a lokálním uvolňováním léků, které brání vzniku restenózy. V tomto sdělení shrnujeme současný stav poznatků z této problematiky.

Mechanismy vzniku restenózy po koronární intervenci

Restenóza se vyvíjí postupně ve třech fázích (5, 8): první je elastická reakce stěny tepny na její roztažení – časný elastický „recoil“. Objevuje se již v minutách a hodinách po intervenci a na vzniku restenózy po balonkové angioplastice se podílí až z 50 %. Vzniku elastického „recoilu“ brání z velké části implantace stentu do místa intervence. Druhou fází je tvorba nástěnného trombu v místech poškozeného endotelu tam, kde došlo při dilataci k obnažení subendoteliálních

struktur a k aktivaci prokoagulačních mechanismů. Uplatňuje se zde řada růstových a humorálních faktorů, které kromě aktivace destiček a koagulačního systému aktivují i buňky hladkého svalstva medie. Ty jsou ovlivněny již primárním mechanickým stimulem jejich roztažení a hrají pak významnou roli především ve fázi třetí. Ta je z hlediska výsledného zúžení lumen tepny nejdůležitější. Průběh třetí fáze se dělí do tří různých částí: první je charakterizována replikací buněk hladkého svalstva v tunica media během prvních dvou dnů po dilataci tepny. Hlavním růstovým faktorem, který stimuluje proliferaci buněk hladkého svalstva, je základní růstový faktor pro fibroblasty (basic fibroblast growth factor – bFGF). V druhé části – období mezi druhým a čtrnáctým dnem po intervenci – dochází k migraci buněk hladkého svalstva z medie do intimy. V této době působí na tyto buňky především destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor – PDGF). Současně dochází ke změně fenotypu buněk hladkého svalstva z kontraktilního na syntetický typ, projevuje se to především produkcí extracelulární matrix (ECM). Akumulace ECM s negativní remodelací stěny tepny, kdy dochází definitivně ke zúžení lumenu tepny a vzniku restenózy představuje třetí část fáze III. U stenóz s implantovaným stentem je podíl elastického „recoilu“ výrazně omezen, na vzniku restenózy se podílí především růst nové tkáně – tzv. neointimální proliferace, s výraznou účastí nadprodukce extracelulární matrix. V poslední době přibývá důkazů o tom, že stejně jako v patofyziologii aterosklerózy a akutních koronárních syndromů má významnou roli při vzniku restenózy i složka zánětlivá. Svědčí pro to přítomnost leukocytů a cytokinů stimulujících zánětlivé změny ve vzorcích tkáně z restenóz získaných při intervenci koronární atrektomií. U trombocytů i leukocytů byla prokázána exprese IL-6, TNF- α , interferonu- γ a ligandy CD40L, stejně tak byla nalezena aktivace endotelu s expresí E-selektinu, adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1.

Možnosti prevence restenózy

Prakticky všechny studie s léky podávanými systémově měly nepříznivé výsledky. Bylo tomu také ve studii PRES-TO, ve které bylo na rozdíl od předchozí studie TREAT-2 prokázáno, že systémově podávaný inhibitor cytokinů tranilast není účinný v prevenci restenózy (13). Jinou metodou, která se z hlediska prevence restenózy jevila jako slibná, bylo použití lokální iradiace gama nebo beta zářením. Záření může být aplikováno buď z implantovaného stentu, nebo z přechodně umístěného zdroje radiace na vodiči, zavedeném do místa implantovaného stentu. Výsledky randomizovaných studií byly v prvním období po implantaci stentu a lokální radiaci slibné, výskyt restenózy u nemocných s aktivní iradiací byl i pod 10 %. Při delším sledování se však ukázalo, že restenózy mohou vznikat „opožděně“, tedy později než za obvyklých 6 měsíců. Byl také popsán nový jev – vznik paradoxních nových lézí v segmentech přilehlých místům záření. Spolu s ekonomickou a organizační náročností těchto metod – jsou užívány zdroje záření – nelze očekávat širší využití těchto metod v prevenci restenózy (6).

Rok 2001 přinesl první příznivé výsledky studií, které sledovaly možnost ovlivnění vzniku restenózy využitím lokální aplikace léků. V klinické medicíně byly poprvé použity stenty pokryté farmaky, které ve vysoké lokální koncentraci zabrání neointimální proliferaci v místě intervence, bez rizika systémových vedlejších účinků.

Stenty s povrchem krytým léky

Vývoj technologie stentů, které mohou být „nosičem“ farmaka, byl dlouhý a velmi náročný z řady důvodů. Samotný kov, ze kterého jsou stenty vyráběny, nejčastěji nerezavějící ocel, nepředstavuje dobrý nosič pro navázání léků. V první fázi bylo tedy nutné pokrýt stent látkou, která bude mít vazebnou kapacitu pro lék a současně takové vlastnosti, aby bylo umožněno postupné uvolňování léku, bez vyvolání zánětlivé reakce stěny tepny. Jako biokompatibilní materiál bylo zkoušeno mnoho látek: metakryláty, polylaktidy, polyamidy, chondroitin, želatina, různé typy hydrogelů a polymerů. K prodloužení doby uvolňování léků jsou používány ještě povrchové vrstvy polymeru s optimálními biologickými vlastnostmi.

Paclitaxel – taxany

Vůbec první látkou, která byla použita na stentu jako „nosič“, byl 7-hexanoyltaxol (QP-2), analog taxanu. Taxany jsou látky, které mají stabilizující efekt na buněčné mikrotubulární systémy, což vede k narušení přenosu signálu uvnitř buněk, dochází k inhibici buněčného cyklu v jeho poslední fázi. Zabraňuje dokončení mitózy a je používán jako cytotoxická látka v onkologii. První studii, která hodnotila efekt tohoto taxanu v prevenci restenózy, byla studie SCORE (Study to Compare restenosis rate between Quest and Quadds-QP2) (1). Tato studie však byla předčasně zastavena pro vysoký výskyt subakutní trombózy ve stentech s taxanem, bylo tak upozorněno na možná rizika, které využití nových technologií může přinášet. K lokální aplikaci pak byla použita jiná látka ze stejné skupiny – paclitaxel. V rámci komplexního programu TAXUS firmy Boston Scientific byl zahájen výzkum paclitaxelu v oblasti inhibice neointimální hyperplazie, vaskulární kompatibility za současného růstu endotelu přes vlákna stentu. Bylo zjištěno, že dávka 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ je dostatečná, bez jiných vedlejších účinků lokální aplikace, například depozice fibrinu, lokální mikronekrózy a podobně. Také polymer, použitý na povrchovou úpravu a přenos paclitaxelu, prokázal velmi dobrou biokompatibilitu. Byly připraveny dva typy stentů – s rychlým uvolňováním účinné látky, která přejde do okolní tkáně během dvou dnů po implantaci a s pomalým uvolňováním, kdy difuze paclitaxelu přetrvává až 20 dnů. V současné době jsou k dispozici výsledky studie TAXUS I a II, kde byly použity stenty NIR Conformer, probíhají studie TAXUS III-V, připraveny jsou studie další – TAXUS VI-VII, studie DELIVER. Výsledky studie TAXUS I (61 nemocných) jsou velmi příznivé, 6měsíční binární restenóza je ve skupině s aktivní látkou 0 %. Ztráta lumen po 6 měsících byla kolem 20 %, což je považováno za příznivý projev jistého růstu tkáně, která stent pokrývá. Ani v jednom případě nedošlo k rozvoji trombózy stentu, výsledky kvantita-

tivního angiografického hodnocení prokázaly jen minimální změny lumen v místě lokálně uvolněného paclitaxelu. Ve studii TAXUS II je zařazeno 532 nemocných, jsou použity stenty s rychlým a pomalým uvolňováním účinné látky, výsledky po prvním měsíci jsou velmi příznivé, definitivní výsledky 6 měsíců sledování jsou očekávány v září 2002. Studie TAXUS III (30 nemocných) je zaměřena na nemocné s restenózou v dříve implantovaném stentu. První výsledky po 6 měsících prokázaly výskyt MACE (major adverse cardiac events) v 17 %, nebylo úmrtí ani akutní IM, šlo o nutnost opakované revaskularizace ošetřené tepny. Analýza této studie teprve probíhá.

Paclitaxel na stentech bez polymeru je testován ve studiích ASPECT (Ascian paclitaxel-coated stent clinical trial) a ELUTES (Evaluation of paclitaxel eluting stents), použity jsou stenty Supra Gtm a V-Flex Plus (Cook Inc), první výsledky prokazují statisticky významné snížení binární restenózy po 6 měsících sledování (4 % vs. 27 % resp. 3 % vs. 21 %) (2, 10).

Rapamycin – sirolimus

Originální název tohoto makrolidového antibiotika – rapamycin – vychází z místa jeho objevení na Velikonočním ostrově, původní obyvatelé Polynézané nazývali ostrov Rapa Nui. Sirolimus působí antiproliferačně, inhibuje buněčný cyklus ve fázi G1, hlavní renezanci prodělal po roce 1980 v transplantaci medicíně, kdy bylo prokázáno, že je 10–100× účinnější než cyclosporin (4). První klinická studie FIM (First In Man) použila stenty BX Velocity (Johnson and Johnson, Cordis) kryté touto látkou. Výsledky sledování byly publikovány po 4 měsících od implantace stentů (11), další v roce 2001 (12). Velmi příznivé výsledky dvouletého sledování 45 nemocných z této studie byly prezentovány na kongresu American College of Cardiology 2002. Ve studii byly použity stenty BX Velocity s rychlejším i pomalejším uvolňováním sirolimu ze stentu. Ztráta lumen v místě ošetřeném stenty s aktivní látkou a pomalým uvolňováním dva roky po implantaci nebyla žádná – MLD (minimal luminal diameter) se dokonce lehce zvětšil – o 0,09 mm. U stentů s rychlým uvolňováním aktivní látky byla ztráta lumen za stejnou dobu 0,32 mm. BX Velocity stenty pokryté rapamycinem byly pak použity i ve studii RAVEL (Randomized Double-Blind Study with Sirolimus-Eluting BX Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Lesions) (12). Šestiměsíční sledování prokázalo nesmírně příznivé výsledky – ve skupině nemocných s implantovaným krytým stentem (n = 120) bylo procento binární restenózy 0 %, ve skupině kontrolní (n = 118) byla angiograficky prokázána restenóza u 26 % nemocných (p = 0,001). Zajímavé bylo pozorování příznivých výsledků i ve skupině diabetiků, kde byl vý-

skyt restenózy 0 % vs 42 % ve skupině kontrolní (9). Je konstatováno, že dosavadní sledování nemocných se stenty takto pokrytými jsou velmi nadějně, celá problematika však vyžaduje delší období sledování k tomu, abychom mohli konstatovat, že výskyt restenózy po koronárních intervencích je zásadním způsobem ovlivněn. V současné době probíhá ve Spojených státech studie SIRIUS s obdobným designem jako ve studii RAVEL, randomizováno bylo více jak 1 100 nemocných, první známé výsledky 30denního sledování jsou nadějně, neboť ve skupině se stenty krytými sirolimem nebyla restenóza nalezena ani v jednom případě. Také první časné výsledky ze studie, hodnotících lokální účinky látky tacrolimus (studie PRESENT a EVIDENT) jsou příznivé, průběh do třicátého dne po implantaci stentů byl u prvních 93 nemocných bez komplikací. I přes uvedené výsledky je třeba připomenout, že v německé studii ISR (In Stent Restenosis Study) byla v letošním roce referována dvě úmrtí nemocných léčených stenty s rapamycinem bez prokázané souvislosti s implantovanými stenty.

Další látky používané pro lokální aplikaci

Zkoušena byla celá řada látek, například heparin, estradiol, dexametazon (studie STRIDE), inhibitory MMP – například batimastat (studie BRILLIANT I a II) – nebylo u nich dosaženo příznivých výsledků. Látka podobná rapamycinu – tacrolimus má i obdobné lokální působení, v současné době je zkoušena ve studiích EVIDENT a PRESENT. Je zajímavé, že v předběžném programu kongresu Transcatheter Cardiovascular Therapy (TCT), který se bude konat v září v USA, je celkem deset sdělení o studiích s krytými stenty.

Závěr

Je zřejmé, že uvedené látky, použité v lokální prevenci vzniku restenózy po implantaci stentů do koronárních tepen jsou velmi účinné – sirolimus a paclitaxel prokazují v randomizovaných studiích příznivé výsledky. Můžeme očekávat využití některých dalších látek s podobným působením, například již zmíněný tacrolimus a další. Je však nutné vyčkat na výsledky dlouhodobého sledování, neboť je známo, že existují další rizika: vznik pozdní trombózy stentu, rozvoj aneurysmat, pseudoaneurysmat věnčitých tepen v místě implantace stentů, vznik perforací či fibrózy stěny tepny, akcelerace procesu aterosklerózy, možný je i vznik nežádoucích účinků systémových. Máme tedy další nákladnou technologii pro léčbu nemocných se stenozující koronární aterosklerózou a je jistě otázkou, nakolik si bude moci společnost dovolit tyto nové technologie financovat při vědomí omezených množství současné doby.

*Publikace vznikla v rámci výzkumného projektu
LN00B107 MŠMT ČR.*

Literatura

- Colombo A, Chieffo A. Drug-eluting stents. Cardiology International 2002; Boston Scientific, summer edition.
- Gershlick A, Descheerder I, Chevalier B, et al. Local drug delivery to inhibit coronary artery restenosis. Data from ELUTES (evaluation of paclitaxel eluting stents) clinical trial. Circulation 2001; 104: II-416.
- Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular remodeling, and the restenosis problem. Circulation 1994; 89: 2888–2891.

- Gregory CR, Huie P, Billingham ME, et al. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury: its effect on cellular growth factor and cytokine responses in injured vessels. Transplantation 1993; 55: 1409–1418.

- Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, et al. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 15–25.

6. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250–256.
7. Li RH, Herrmann HC. Facilitated percutaneous coronary intervention: A novel concept in expediting and improving acute myocardial infarction care. *Am Heart J* 2000; 140: 125–135.
8. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35–43.
9. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–1780.
10. Park S, Shim W, Ho D et al. The clinical effectiveness of paclitaxel coated coronary stents for the reduction of restenosis in the ASPECT Trial. *Circulation* 2001; 104: II-464.
11. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-195.
12. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–1011.
13. Tamai H, Katoh K, Yamaguchi T, et al. The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: The Second Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (The TREAT-2). *Am Heart J* 2002; 143: 506–513.
14. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243–247.
15. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–2098.