

Późna zakrzepica w stencie powlekanym rapamycyną

Late stent thrombosis in rapamycin-eluting stent

Jacek Kubica, Mirosław Jabłoński, Radosław Piasecki, Adam Sukiennik,
Marek Radomski, Marcin Rychter, Maria Bogdan, Tomasz Białoszyński,
Grzegorz Grzešek i Marek Sołoduch

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Abstract

Coronary artery stenting is a routine procedure during percutaneous cardiac revascularisation. In many cases, to obtain optimal result several stents are implanted.

The case of a 57-year-old man with acute myocardial infarction, 6 months after implantation of two stents (sirolimus-eluting stent Cypher and standard stent Sonic) late thrombosis occurred in Cypher and diffuse restenosis in Sonic stent. The patient underwent primary PTCA in acute MI and after 4 weeks he was implanted sirolimus-eluting stent. Control angiography after 6 months of implantation did not reveal restenosis. (Folia Cardiol. 2004; 11: 309–314)

**percutaneous revascularization, drug-eluting stents, in-stent restenosis,
late stent thrombosis**

Wstęp

Stentowanie tętnic wieńcowych jest obecnie najczęściej wykonywanym zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej i stanowi ponad 80% wszystkich przeprowadzonych angioplastyk.

W porównaniu z angioplastyką balonową stentowanie daje lepsze wyniki odległe, z angiograficznie ocenianą restenozą wynoszącą 10–20% w krótkich zmianach i dużych naczyniach [1]. Niestety w zmianach długich, zlokalizowanych w małych naczyniach bądź na bifurkacji oraz u chorych na cukrzycę częstość restenozy wynosi 30–60%, co stanowi istotne ograniczenie tej metody leczenia [2].

W ostatnich latach wprowadzono do użytku klinicznego stenty uwalniające leki antyproliferacyjne: paklitaksel stosowany w stentach Taxus oraz sirolimus — w stentach Cypher. Stenty powlekanie w porównaniu ze stentami tradycyjnymi zmniejszają rozrost neointymy zarówno w ocenie angiograficznej, jak i ultrasonograficznej, powodując zmniejszenie częstości występowania restenoz w stencie [3, 4] i jej groźnych następstw w postaci zawałów serca, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i konieczności kolejnych rewaskularyzacji [5, 6].

Drugim problemem, obok restenozy, związanym z implantacją stentu do tętnicy wieńcowej jest zakrzepica w stencie, której częstość ogółem wynosi około 1% pomimo stosowania leków przeciwplatek (kwasu acetylosalicylowego i tiklopidyny) oraz prawidłowej implantacji stentu pod wysokim ciśnieniem z pełnym rozprężeniem i przyleganiem stentu do ściany naczynia [7, 8]. Dotychczas opublikowano nieliczne doniesienia na temat zakrzepicy w stentach uwalniających leki antyproliferacyjne.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AMB
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24
e-mail: jkubica@amb.bydgoszcz.pl

Nadesłano: 22.01.2004 r. Przyjęto do druku: 26.03.2004 r.

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek chorego, u którego doszło do zakrzepicy w stencie powlekany Cypber po 6 miesiącach od chwili implantacji powikłanej ostrym zawałem serca.

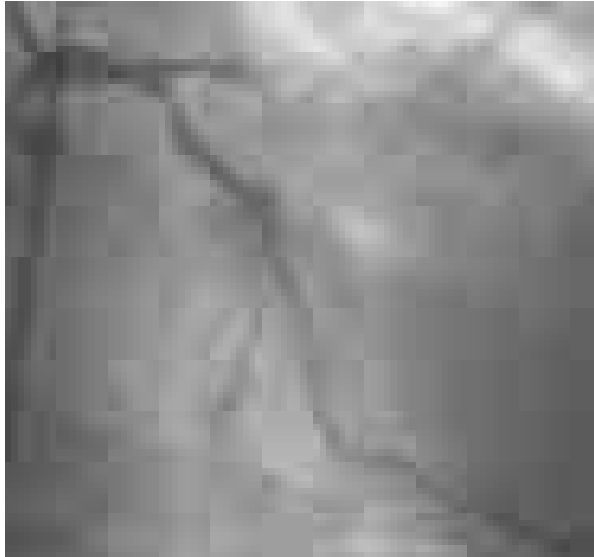
Opis przypadku

Pacjent w wieku 57 lat z wywiadem przebytego zawału serca ściany dolnej w maju 2002 r. oraz po wykonanej 5 grudnia 2002 r. angioplastyce z implantacją 2 stentów do proksymalnego odcinka gałęzi międzykomorowej przedniej z Izby Przyjęć Szpitala w Świeciu został przywieziony do Pracowni Kardiologii Inwazyjnej SPSK im. Jurasza w Bydgoszczy, z powodu utrzymującego się od 3 godzin spoczynkowego bólu stenokardialnego z obrazem elektrokardiograficznym ostrego zawału ściany przedniej serca i klinicznych cech wstrząsu kardiogenego. Stwierdzono współistnienie kilku czynników ryzyka choroby wieńcowej: nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku wczesnej choroby wieńcowej (ojciec — przebyty zawał serca w wieku 50 lat, brat — przebyty zawał serca w wieku 54 lat), od 11 lat pacjent nie pali tytoniu. W grudniu 2002 r. w innym ośrodku w trybie planowym implantowano do odcinka proksymalnego gałęzi międzykomorowej przedniej pod kontrolą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej 2 stenty: proksymalnie stent Cypher — 3/13 mm ciśnieniem 12 atmosfer i dystalnie stent Sonic — 3/18 mm ciśnieniem 14 atmosfer z dobrym wynikiem bezpośrednim. Po zabiegu u pacjenta nie wystąpiły dolegliwości stenokardialne oraz objawy niewydolności serca. W chwili przyjęcia do Pracowni Kardiologii Inwazyjnej w Bydgoszczy mężczyzna był w stanie ogólnym ciężkim, z objawami wstrząsu kardiogenego, z ciśnieniem tętniczym wynoszącym 80/60 mm Hg pomimo wlewu dożylnego amin presyjnych. W zapisie EKG zarejestrowano rytm zatokowy — 85/min oraz zaobserwowano bliznę po zawałe ściany dolnej i uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V1–V6. W koronarografii stwierdzono: zamkniętą w odcinku proksymalnym gałąź międzykomorową przednią z obrazem skrzepiny w proksymalnym stencie oraz rozlanej restenozy w dystalnym stencie (ryc. 1); gałąź okalającą ze zmianami przyściennymi; prawą tętnicę wieńcową zwężoną w 95% w segmencie środkowym, a następnie zamkniętą dystalnie, z funkcjonującym krążeniem obocznym od lewej tętnicy wieńcowej. Wykonano angioplastykę balonową odcinka proksymalnego gałęzi międzykomorowej przedniej w obrębie stentów z dobrym wynikiem bezpośrednim, z przepływem TIMI 3 (ryc. 2). W trakcie zabiegu

chory otrzymał Reo-Pro. Po przezskórnej angioplastyce wieńcowej chory nadal był w stanie ogólnym ciężkim, z objawami niewydolności lewej komory serca: hipotonią, tachykardią, rytmem cwałowym, zastojem w krążeniu płucnym. W badaniach dodatkowych stwierdzono w surowicy krwi wysokie wartości wskaźników martwicy mięśnia sercowego (CPK maks. 1500 j.m./l), wzrost stężenia kreatyniny (maks. 3,37 mg% w 3. dobie hospitalizacji), w badaniu echokardiograficznym serca obserwowano znaczne stopnia upośledzenie czynności skurczowej lewej komory z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) w 13. dobie hospitalizacji ocenianą na 25%, akinezę koniuszka oraz środkowych segmentów przegrody międzykomorowej i ściany przedniej, dyskinezę podstawnego segmentu przegrody międzykomorowej, hipokinezę środkowych segmentów ściany bocznej i dolnej. Wielkość jam serca i grubość mięśnia lewej komory były w normie. W ciągu pierwszych 2 tygodni hospitalizacji zachodziła konieczność podawania pacjentowi dożylnie dopaminy z dobutaminą, w 4. dniu pobytu włączono inhibitor ACE, w 18. dobie — karwedilol. Ponadto chory otrzymywał kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, statynę, leki moczopędne. W 27. dniu hospitalizacji w miejsce 2 stentów w tętnicy międzykomorowej przedniej wszczepiono z dobrym efektem bezpośrednim stent powlekany Cypher 3/33 mm ciśnieniem 18 atmosfer (ryc. 3). Dodatkowo, w celu uzyskania optymalnego efektu zastosowano balon 3,5/30 mm pod ciśnieniem 14 atmosfer, a w części proksymalnej stentu balon 3,5/8 mm pod ciśnieniem 18 atmosfer. Pacjenta wypisano do domu po 33 dobach leczenia w stanie ogólnym dość dobrym, z niewydolnością serca III klasy według klasyfikacji NYHA. Po 6 miesiącach od implantacji wykonano kontrolną koronarografię, w której nie stwierdzono cech restenozy w stencie (ryc. 4). Obecnie, po 9 miesiącach od implantacji, u pacjenta nie występują dolegliwości stenokardialne, natomiast stwierdzono objawy niewydolności serca III klasy według klasyfikacji NYHA.

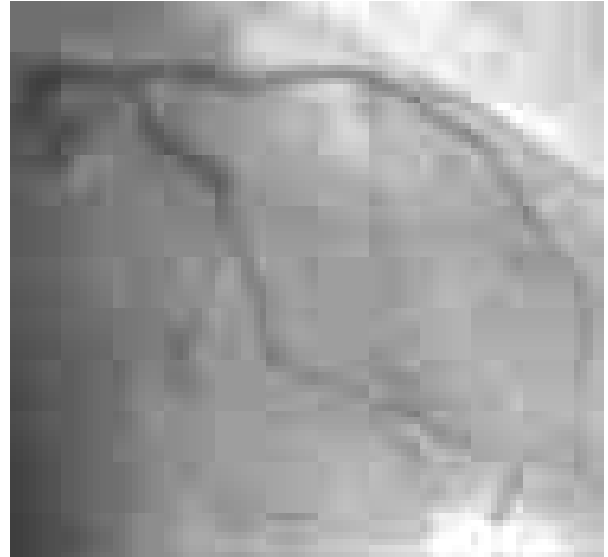
Dyskusja

Przedstawiono opis przypadku pacjenta, któremu z powodu stabilnej dławicy piersiowej z dodatnim wynikiem testu wysiłkowego i stwierdzonego w koronarografii istotnego zwężenia wykonano angioplastykę z implantacją 2 stentów do gałęzi międzykomorowej przedniej. W odcinku proksymalnym zastosowano stent powlekany Cypher, natomiast dystalnie do niego wszczepiono stent niepowlekany Sonic. Po 6 miesiącach od wykonania angiopla-



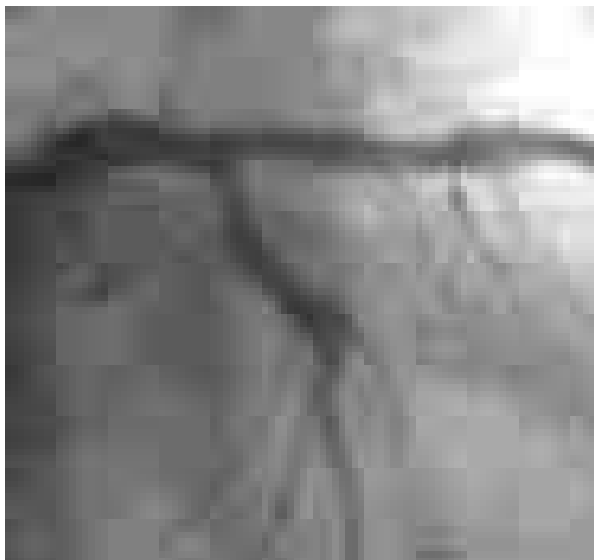
Rycina 1. Zakrzepica w stencie powlekanym rapamycyną w gałęzi międzykomorowej przedniej z całkowitą okluzją naczynia

Figure 1. Thrombosis in sirolimus-eluting stent in left anterior descending with total occlusion of the artery



Rycina 2. Gałąź międzykomorowa przednia po angioplastyce balonowej

Figure 2. Left anterior descending post balloon angioplasty



Rycina 3. Obraz angiograficzny po implantacji stentu powlekanego Cypher w miejsce 2 stentów w gałęzi międzykomorowej przedniej

Figure 3. Angiographic view of left anterior descending after Cypher implantation



Rycina 4. Obraz angiograficzny gałęzi międzykomorowej przedniej po 6 miesiącach od implantacji stentu Cypher

Figure 4. Angiographic view after 6 months of Cypher implantation

styki doszło do zakrzepicy w stencie powlekanym, a w konsekwencji do zamknięcia światła tętnicy, z obrazem klinicznym ostrego zawału ściany przedniej. Po zrekanalizowaniu tętnicy przewodnikiem podczas angioplastyki stwierdzono rozlaną restenozę w dystalnym niepowlekanym stencie.

Jak dotąd opublikowano pojedyncze doniesienia o późnej zakrzepicy w stentach powlekanym. Kerner i wsp. [9] opisują przypadek pacjenta z ostrym zawałem serca na skutek zakrzepicy w stencie powlekanym rapamycyną 6 tygodni po implantacji stentu, a 2 tygodnie po zaprzestaniu przyjmowania

klopidogrelu. Stosowanie stentów uwalniających lek antyproliferacyjny wiąże się z opóźnieniem tworzenia śródbłonka i długim utrzymywaniem się sieci włóknika. Właściwym wydaje się zatem dłuższe (co najmniej 3-miesięczne) łączne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i tiklopidyny po implantacji stentu powlekanego. Natomiast Virmani i wsp. [10] omówili przypadek pacjenta, który zmarł z powodu późnej zakrzepicy w stencie powlekanym 18 miesięcy po implantacji 2 stentów Cypher. Kontrolne badania angiograficzne i ultrasonograficzne wykonane 8 miesięcy po implantacji stentów nie wykazały restenozy, natomiast w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) stwierdzono dodatni remodeling naczyń w miejscu wszczepionych stentów. Badanie autopsyjne ujawniło tętniakowate poszerzenie naczyń w segmentach z implantowanymi stentami, z dużymi naciekami komórek zapalnych, głównie limfocytów T i eozynofili wokół fragmentów polimeru stentu. Virmani i wsp. podejrzewają wystąpienie nadmiernej reakcji zapalnej na obecny w stencie polimer, a w konsekwencji późną zakrzepicę w stencie. Zalecają długoterminową obserwację chorych po angioplastykach ze stentami Cypher, szczególnie w przypadku stwierdzenia dodatniego remodelingu w implantowanych segmentach w kontrolnym badaniu IVUS.

W przypadku opisywanym w niniejszej pracy oprócz zakrzepicy w stencie Cypher stwierdzono rozlaną restenozę w standardowym stencie implantowanym dystalnie w stosunku do stentu powlekanego. Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż zwolnienie i zaburzenie laminarnego przepływu krwi na skutek ciasnego zwężenia we wszczepionym dystalnie stencie niepewlekanym przyczyniło się do wykrzepiania w stencie powlekanym. Autorzy wnioskujeją zatem, że nie należy łączyć podczas stentowania tej samej tętnicy stentu powlekanego ze standardowym, ale używać konsekwentnie jednego rodzaju stentów.

Opisano wiele czynników mogących sprzyjać wystąpieniu restenozy w stencie. Do grupy o większym ryzyku wystąpienia restenozy należą chorzy na cukrzycę, ze stwierdzoną uprzednio restenozą, pacjenci z wariantem DD genu ACE, ze zmianami zlokalizowanymi w gałęzi międzykomorowej przedniej i graftach żylnych, w bifurkacji, w ujściu naczyń oraz pacjenci z chorobą wielonaczyniową. Częstość występowania restenozy zależy również od: średnicy naczyń, długości zwężenia, rodzaju blaszki miażdżycowej, typu użytego stentu, długości i liczby implantowanych stentów, wyniku implantacji stentu — minimalnego pola powierzchni poprzecznego przekroju stentu oraz pozostałej po angio-

plastyce rezydualnej stenozy [2, 11–13]. Udokumentowana angiograficznie restenozą po przezskórnych interwencjach wieńcowych nie zawsze objawia się klinicznie. Połowa chorych z restenozą stwierdzoną po 6 miesiącach w kontrolnej koronarografii nie odczuwała dolegliwości stenokardialnych. Jedynymi stwierdzanymi predyktorami niemej restenozy była płeć męska, większa średnica referencyjnego odcinka tętnicy wieńcowej i mniejsze nasilenie zwężenia w kontrolnej koronarografii [14]. Zjawisko restenozy praktycznie wyeliminowano przez użycie stentów uwalniających substancje antymitotyczne (paclitaxel, sirolimus) [15]. Zachęcające do używania stentów powlekanych są wyniki wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych. W badaniu RAVEL w 6-miesięcznej obserwacji wykazano brak restenozy u pacjentów, u których użyto stenty rapamycynowe, w porównaniu z blisko 27-procentową częstością występowania restenoz w analogicznej grupie, w której zastosowano stenty niepewlekanne. Natomiast w badaniu SCORE przeprowadzonym z użyciem paklitakselu w czasie 6-miesięcznej obserwacji stwierdzano częstość restenozy wynoszącą 6,45% w grupie, w której zastosowano stenty powlekanne w porównaniu z częstością równą 36,9% w grupie z wszczepionymi stentami tradycyjnymi [16, 17]. Działanie antyproliferacyjne stentów pokrywanych i zmniejszona częstość restenoz, oceniane angiograficznie i za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, utrzymują się w obserwacji 2-letniej [18]. Zachęcające wyniki doniesień klinicznych dotyczących zastosowania stentów powlekanych, możliwości ich wszczepiania u osób z chorobą wielonaczyniową i stosowania długich stentów sprzyjają zmniejszeniu liczby pacjentów wymagających leczenia operacyjnego choroby wieńcowej [6]. Stenty rapamycynowe wykorzystuje się również u pacjentów, u których doszło do restenozy w stentach standardowych, skutecznie zapobiegając jej ponownemu wystąpieniu [19, 20]. W niniejszym przypadku w miejsce 2 stentów w tętnicy międzykomorowej przedniej wszczepiono z dobrym efektem bezpośrednim stent powlekanym Cypher. W kontrolnej koronarografii, wykonanej pół roku po implantacji, nie wykazano restenozy.

Wnioski

Wszczepienie stentu pokrywanego lekiem antyproliferacyjnym nie powinno być łączone z wszczepieniem innego stentu do tej samej tętnicy, ponieważ potencjalne wystąpienie restenozy w stencie niepokrzywającym lekiem poprzez zaburzenie przepływu krwi może doprowadzić do wykrzepiania w stencie pokrywającym.

Streszczenie

Stentowanie tętnic wieńcowych jest rutynowym zabiegiem, który stosuje się podczas przezskórnej rewaskularyzacji serca. Coraz częściej wykonuje się implantowanie kilku rodzajów stentów do tej samej tętnicy wieńcowej.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 57-letniego pacjenta z ostrym zawałem serca ściany przedniej, u którego po 6 miesiącach od implantacji 2 stentów (jeden stent pokrywany lekiem antyproliferacyjnym, drugi stent standardowy) wystąpiła późna zakrzepica w stencie powlekanym oraz rozlana restenoza w stencie standardowym. U chorego wykonano pierwotną angioplastykę balonową, a po 4 tygodniach w miejsce 2 stentów wszczepiono stent powlekany Cypher. W kontrolnej koronarografii, wykonanej po 6 miesiącach od implantacji, nie wykazano restenozy. (Folia Cardiol. 2004; 11: 309–314)

przezskórna rewaskularyzacja, stenty powlekane, restenoza w stencie, późna zakrzepica w stencie

Piśmiennictwo

1. Williams D.O., Holubkov R., Yeh W. i wsp. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985–1986: the National Heart Lung and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000; 102: 2945–2951.
2. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S. i wsp. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
3. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. i wsp. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 211–212.
4. Holmes D.R. Jr., Leon M.B., Moses J.W. i wsp. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634–640.
5. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. i wsp. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1315–1323.
6. Schofer J., Schluter M., Gershlick A.H., Wijns W., Garcia E., Schampa E., Breithardt G. E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093–1099.
7. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K., Popma J.J., Lansky A.J., Cohen D.J., Carrozza J.P., Chauhan M.S., Rodriguez O., Kuntz R.E. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967–1971.
8. Kastrati A., Schühlen H., Hausleiter J. i wsp. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation* 1997; 96: 462–467.
9. Kerner A., Gruberg L., Kapeliovuch M., Grenadier E. Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc. Inter.* 2003; 60: 505–508.
10. Virmani R., Guagliumi G., Farb A. i wsp. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701–705.
11. Mehran R., Dangas G., Mintz G.S. i wsp. In-stent restenosis: „the great equalizer”: disappointing clinical outcomes with all interventional strategies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (supl. A): 63A.
12. Gerschlick A.H., Baron J. Dealing with in-stent restenosis. *Heart* 1998; 79: 319–323.
13. Cutlip D.E., Leon M.B., Ho K.K. i wsp. Acute and nine-month clinical outcomes after „suboptimal” coronary stenting: results from the Stent Anti-thrombotic Regimen Study (STARS) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 698–706.
14. Ruygrok P.N., Webster M.W., de Valk V., van Es G.A., Ormiston J.A., Morel M.A., Serruys P.W. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 2289–2294.
15. Mullern R., Bullesfeld L., Gerckens U. i wsp. State of treatment of coronary artery disease by drug releasing stents. *Herz* 2002; 27: 508–513.

16. Degertekin M., Regar E., Tanabe K. i wsp. Sirolimus eluting stent in the treatment of atherosclerosis coronary artery disease. *Minerva Cardioangiol.* 2002; 50: 405–418.
17. Grube E., Bullesfeld L. Initial experience with paclitaxel-coated stents. *J. Interv. Cardiol.* 2002; 15: 471–475.
18. Degertekin M., Serruys P.W., Foley D.P. i wsp. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106: 1610–1613.
19. Degertekin M., Regar E., Tanabe K. i wsp. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 184–189.
20. Degertekin M., Lemos P.A., Lee C.H. i wsp. Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesion. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 32–38.