

Zakrzepica w stencie wieńcowym uwalniającym lek — aktualny stan wiedzy i przegląd piśmiennictwa

Marcin Sadowski¹ i Beata Wożakowska-Kapłon^{2, 3}

¹Pracownia Hemodynamiki Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii
Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

²I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii
Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

³Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego
Jana Kochanowskiego w Kielcach, Instytut Zdrowia Publicznego

Streszczenie

Dowieńcowe stenty uwalniające lek (DES), w porównaniu ze stentami metalowymi (BMS), skutecznie zmniejszają ryzyko restenozy w stencie (IRS). Pojawiły się doniesienia o wzrastającym odsetku zakrzepic w tych stentach. Od czasu alarmujących doniesień z 2006 roku na temat gorszego rokowania po implantacji stentu uwalniającego lek opublikowano wyniki wielu badań oraz opracowano kilka dokumentów podsumowujących dotychczasową wiedzę na ten temat, podejmujących również próbę ustalenia postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka powikłań. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę leków antyproliferacyjnych, współczesną klasyfikację zakrzepicy w stencie oraz omówiono związane z nią ryzyko, jak również nowe perspektywy rozwoju i podsumowano najważniejsze zagadnienia. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 5: 273–278)

Słowa kluczowe: stenty powlekane, zakrzepica, leki antyproliferacyjne

Wstęp

Dowieńcowe stenty uwalniające lek (DES, *drug-eluting stents*) są stosowane od 2002 roku [1]. W porównaniu ze stentami metalowymi (BMS, *bare metal stents*) zmniejszają ryzyko restenozy w stencie (ISR, *in-stent restenosis*) o 15–25% [2–4], niezależnie od typu stentu i rodzaju uwalnianej substancji. Niestety, coraz większej liczbie implantacji DES zaczęły towarzyszyć doniesienia o wzrastającym odsetku zakrzepic w tych stentach. W 2006 roku na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiolo-

gicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) opublikowano alarmujące wyniki dotyczące gorszego rokowania [5, 6] w postaci 6,3-procentowej częstości zgonu lub zawału serca po wszczępieniu DES, w porównaniu z 3,9-procentową częstością tego punktu końcowego u chorych po implantacji BMS. Od tego dnia, zwanego „czarną niedzielą”, opublikowano wyniki wielu badań oraz opracowano kilka dokumentów podsumowujących dotychczasową wiedzę na ten temat, podejmujących próbę ustalenia postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka powikłań po implantacji DES.

Adres do korespondencji: Prof. nazw. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespołowy, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel. (0 41) 36 71 510, faks (0 41) 36 71 396, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Leki antyproliferacyjne

Dzięki wieloletnim pracom nad patofizjologią miażdżycy uzyskano precyzyjny opis zjawisk na poziomie komórkowym i molekularnym oraz osiągnięto rozwój koncepcji hamowania reakcji zapalnej na poziomie blaszki miażdżycowej. Niewątpliwym sukcesem angioplastyki wieńcowej w leczeniu różnych postaci choroby niedokrwiennej serca jest nie do przecenienia, jednak i ta metoda nie jest doskonała. Restenoza w stencie stała się podstawową przyczyną, dla której wynaleziono DES. Lista potencjalnych środków hamujących restenozę obejmuje ponad 40 substancji o aktywności antyproliferacyjnej, przeciwtrombinowej, immunomodulującej, hamującej migrację komórek oraz ułatwiającej gojenie. Stosowanie ogólne tych leków nie powiodło się, ponieważ nie udało się uzyskać odpowiednio dużych stężeń w blaszce miażdżycowej bez wywoływania istotnych działań niepożądanych. Dlatego miejscowe podanie, jednocześnie z angioplastyką wieńcową, wydawało się zachęcającą metodą, co wynikało głównie z dużego doświadczenia w implantacji BMS i bezspornie dowiedzionej skuteczności tych stentów. Wymagania stawiane DES okazały się bardzo złożone. Dotyczyły one efektywności danego leku (wiele wyłączono z użycia jako nieskuteczne lub szkodliwe), braku negatywnego wpływu poszczególnych komponentów DES, trwałości preparatu podczas zabiegu implantacji i związanych z nim manewrów, niewrażliwości na sterylizację, a także farmakokinetyki i farmakodynamiki dostarczanego leku. Obecnie nie ma wątpliwości, że skuteczność DES zależy od wzajemnych interakcji między poszczególnymi komponentami oraz że efekt klasy wśród DES jest mało prawdopodobny z powodu różnorodności elementów składowych, łącznie z uwalnianym lekiem. Spośród kilku dostępnych na rynku leków stosowanych do produkcji DES najlepiej udokumentowaną pozycję mają sirolimus i paklitaksel. Sirolimus — makrocycliczny lakton o działaniu immunosupresyjnym, blokujący cykl komórkowy w fazie G1 — jest stosowany od 1999 roku, pierwotnie w celu hamowania odrzucania przeszczepionej nerki. Został wyizolowany w 1975 roku z bakterii *Streptomyces hygroscopicus* z ziemi na Wyspie Wielkanocnej (zwanej w językach polinezyjskich „*Rapa Nui*”, stąd inna nazwa leku — rapamycyna). Sirolimus po związaniu się z receptorem śródkomórkowym, specyficznym białkiem cytosolowym FKBP + 12 (12 kDa FK 506-binding protein), hamuje działanie kluczowej kinazy regulatorowej (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), co powoduje zahamowanie trans-

lacji licznych rodzin mRNA, niezbędnych do proliferacji limfocytów T oraz komórek mięśni gładkich. Paklitaksel, pierwotnie wyizolowany z kory cisu (*Taxus brevifolia*) w 1963 roku, jest stosowany w leczeniu nowotworów piersi i jajnika. Jego główny mechanizm działania polega na zaburzeniu depolimeryzacji mikrotubul niezbędnych do prawidłowych podziałów komórek. Lipofilność paklitakselu zapewnia dobrą penetrację do wnętrza komórek, a trwale związanie z cytoszkieletem — długotrwały efekt [7].

Klasyfikacja zakrzepicy w stencie

W celu ułatwienia komunikacji, ujednolicenia piśmiennictwa oraz wyeliminowania indywidualnego podejścia badaczy do zagadnienia zakrzepicy w stencie powstało Akademickie Konsorcjum Badawcze {tłum. własne} (ARC, *Academic Research Consortium*) złożone z kardiologów interwencyjnych, przedstawicieli amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), organizacji badawczych oraz producentów stentów. Opublikowana w 2007 roku [8] definicja dzieli zakrzepicę w stencie w zależności od czasu powstania po implantacji stentu na ostrą, podostrą, późną i bardzo późną. Ostra zakrzepica w stencie występuje do 24 godzin, podostra — do 30 dni, późna — do 1 roku, a bardzo późna — ponad rok od implantacji stentu. Definicja ta zakłada, że angiograficznie udokumentowana zakrzepica w stencie stanowi tylko część wszystkich przypadków, ponieważ niektórzy pacjenci z zakrzepicą objawiającą się zawałem serca nie mają wykonanej koronarografii w ostrej fazie choroby lub umierają przed wykonaniem badania obrazowego. Wyróżnia się zatem 3 postaci zakrzepicy w stencie: pewną, prawdopodobną i możliwą. Poza oczywistym przypadkiem potwierdzenia zakrzepicy w stencie w badaniu anatomopatologicznym lub po analizie materiału aspirowanego podczas trombektomii, w trakcie wykonywania interwencji przezskórnej rozpoznanie pewnej zakrzepicy w stencie musi spełniać 2 warunki:

1. angiograficznie potwierdzona zakrzepica jako:
 - przepływ TIMI 0 z zamknięciem w stencie lub w segmencie położonym 5 mm dystalnie bądź proksymalnie w stosunku do stentu z obecnością skrzepliny,
 - przepływ TIMI 1, 2 lub 3 od stentu lub w segmencie położonym 5 mm dystalnie lub proksymalnie w stosunku do stentu z obecnością skrzepliny; oraz
2. co najmniej jedno z poniższych w ciągu 48 godzin:
 - objawy niedokrwienia mięśnia sercowego (typowy ból wieńcowy trwający dłużej niż 20 min),

- nowe zmiany w EKG sugerujące niedokrwienie,
- typowe zmiany markerów martwicy miokardium.

Prawdopodobną zakrzepicę w stencie definiuje się jako niewyjaśniony zgon w ciągu 30 dni od implantacji stentu lub zawał serca w obszarze (strefie) unaczynienia tętnicy, w którym implantowano stent, bez angiograficznego potwierdzenia zakrzepicy, po wykluczeniu innych przyczyn. Możliwą zakrzepicę w stencie rozważa się w przypadkach niewyjaśnionego zgonu po 30 dniach od zabiegu implantacji stentu.

Ocena ryzyka zakrzepicy w stentach powlekanych

Każda nowa technologia medyczna wprowadzona do powszechnego stosowania, mimo restrykcyjnych kryteriów eliminujących potencjalnie szkodliwe działania, nie jest w pełni ich pozbawiona. Wraz z wprowadzeniem do użytku DES z sirolimusem i paklitaksem zaczęto przeprowadzać randomizowane badania kliniczne porównujące DES z BMS. W badaniach RAVEL [1] oraz SIRIUS [2] udokumentowano radykalne zmniejszenie odsetka restenoz w grupie chorych, którym implantowano stent uwalniający sirolimus (SES, *sirolimus-eluting stents*), w porównaniu z grupą z BMS. Dodatkowo w badaniach TAXUS wykazano redukcję występowania głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie osób ze stentem uwalniającym paklitaksel (PES, *paclitaxel-eluting stents*). W badaniu TAXUS IV udokumentowano 3-procentową częstość restenoz w grupie DES, w porównaniu z 11,3-procentową w grupie BMS ($p < 0,0001$). Po analizie wyników historycznych już badań RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS i TAXUS I–IV [1, 2, 4, 11–13] nie ma wątpliwości, że wprowadzenie tych stentów stanowi istotny postęp w hamowaniu zjawiska restenoz. Mimo bardzo zachęcających rezultatów pierwszych badań dokumentujących przewagę SES i PES nad BMS w prewencji restenoz, w miarę upływu czasu zaczęły pojawiać się raporty kwestionujące ich bezpieczeństwo, z wysuwającą się na pierwszy plan zakrzepicą w stencie, która wiąże się z 15–45-procentową śmiertelnością, w zależności od badania [14, 15].

Patofizjologia zakrzepicy w stencie obejmuje kilka mechanizmów, wśród których centralnym ogniwem jest aktywacja płytek krwi, łączących się z elementami stentu niepokrytymi śródbłonkiem za pomocą czynnika von Willebrandta, glikoproteiny (GP) Ib, GP Ia/IIa i kolagenu. Na skutek tych połączeń następuje aktywacja płytek i uwolnienie ade-

nozy, dwufosforanu adenozy (ADP, *adenosine diphosphate*), tromboksanu A₂ (TXA₂), serotoniny i błonowej glikoproteiny (CD40L). Zaktywowane płytki agregują z udziałem GP IIb/IIIa, serotoniny i fibrynogenu, co może prowadzić do całkowitej niedrożności stentu. Opóźnione śródbłonkowanie DES wywołane uwalnianiem leku antymitotycznego powoduje, że w naczyniu tkwi ciało obce (metalowe elementy stentu), będące czynnikiem sprawczym opisanego powyżej zjawiska. W bardzo interesującej publikacji opisującej rezultaty badania angioskopowego chorych po implantacji BMS i SES wykazano całkowite pokrycie śródbłonkiem wszystkich BMS oraz tylko 13,3% SES, co wiązało się z częstszym występowaniem skrzepliny przyściennej, niewidocznej w klasycznej koronarografii [16]. Niecałkowite pokrycie stentu śródbłonkiem jest istotnym, ale nie jedynym czynnikiem sprzyjającym zakrzepicy w stencie, ponieważ w tym samym badaniu obserwowano również skrzepliny w stentach całkowicie pokrytych śródbłonkiem. Można zatem przypuszczać, że stan czynnościowy komórek śródbłonka odgrywa kluczową rolę w promocji rozwoju zakrzepicy w stencie, do której prowadzi wiele mechanizmów, czynników ryzyka i czynników okołoproceduralnych. Do angiograficznych czynników ryzyka zakrzepicy w stencie zalicza się: długość zmiany (> 28 mm), średnicę naczynia (< 3 mm), masywne zwężenie, niepełną endotelializację, zmianę zlokalizowaną na bifurkacji i obecność skrzepliny. Wśród czynników związanych z wykonywaniem procedury wyróżnia się: pozostawienie dyssekcji, niedostateczne rozprężenie stentu, wszczepienie więcej niż 1 stentu, negatywny remodeling (przebiegający ze zmniejszeniem poprzecznego wymiaru) naczynia i tak zwane późne nieprzyleganie stentu oraz rodzaj leczenia antytrombinowego. Czynniki kliniczne to: przedwczesne przerwanie skojarzonego leczenia przeciwplatekowego, nieprawidłowa odpowiedź płytek na leki przeciwplatekowe, palenie tytoniu, cukrzyca leczona insuliną, niewydolność nerek, starszy wiek, nadpłytkowość, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory, implantacja stentu w ostrym zawał serca. Czynnikiem najsilniej zwiększającym (ponad 50-krotnie) ryzyko zakrzepicy w stencie jest przedwczesne przerwanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego [14, 17–19]. Ostatnio tematem powszechnej dyskusji jest problem nieprawidłowej odpowiedzi płytek na kłopidogrel (i/lub kwas acetylosalicylowy), będącej skutkiem zaburzeń wchłaniania w jelicie lub zaburzeń wątrobowej konwersji proleku do aktywnego metabolitu, a także interakcji lekowych i polimorfi-

zmów receptora oraz cytochromów metabolizujących kłopidogrel [20]. Inną, potencjalną przyczyną może być reakcja alergiczna na komponenty stentu (metal, polimer, lek) wywołująca zakrzepicę [21]. Od czasu wprowadzenia na rynek pierwszych DES (Cypher, SES, 2003 r. i Taxus, PES, 2004 r.) do końca 2004 roku w Stanach Zjednoczonych odsetek implantowanych DES sięgnął 80% wszystkich przezskórnych interwencji wieńcowych. Do końca 2007 roku na świecie implantowano kilka milionów DES. Pierwsze DES zostały zaaprobowane przez FDA na podstawie badań z 9-miesięcznym okresem obserwacji, z zastrzeżeniem, że obaj producenci przeprowadzą prospektywne rejestry obejmujące 2000 pacjentów z 5-letnim okresem obserwacji w kierunku potencjalnych, rzadkich działań niepożądanych. Zanim środowisko kardiologiczne doczekało się wyników tych rejestrów, pojawiły się pierwsze doniesienia poszczególnych badaczy [22]. W marcu 2006 roku zaprezentowano wyniki badania BASKET-LATE [23], w którym częstość zawałów serca niezakończonych zgonem, zgonów z przyczyn sercowych oraz angiograficznie udokumentowanych zakrzepic w stencie była większa w grupie chorych z DES (choć nieistotnie statystycznie), w porównaniu z pacjentami z BMS, w okresie obserwacji trwającym 7–18 miesięcy. Dodatkowe dwie analizy zaprezentowane we wrześniu tego samego roku dostarczyły sprzecznych wyników. Metaanaliza Spauldinga i wsp. [24], obejmująca główne badania kliniczne z DES, wykazała większą częstość zawałów z załamkiem Q lub wzrost ryzyka zgonu w grupie z SES, w porównaniu z chorymi z PES. Kastrati i wsp. [25] w metaanalizie 14 badań udokumentowali brak istotnej różnicy w śmiertelności długoterminowej między chorymi z DES i BMS. W odpowiedzi na powyższe publikacje FDA wydała oświadczenie, że nie dysponuje wystarczającą liczbą wiarygodnych danych, aby w pełni scharakteryzować mechanizm, ryzyko oraz częstość występowania zakrzepicy w DES. Od tego czasu opublikowano wiele raportów, metaanaliz, analiz podgrup z badań klinicznych i rejestrów — niestety, różniących się protokołami badań klinicznych oraz samą definicją zakrzepicy w stencie, co doprowadziło do sprzecznych wyników, niepozwalających sformułować ostatecznego wniosku. Dodatkowym, ale chyba jednym z ważniejszych czynników odpowiedzialnych za różnice w opublikowanych danych, jest charakterystyka pacjentów oraz zmian w naczyniach wieńcowych poddanych stentowaniu. Należy wspomnieć, że zarejestrowane wskazania do implantacji DES (podane w instrukcji obsługi konkretnego stentu, tzw. *on-*

-label use; I klasa zaleceń, poziom dowodu B), a wynikające z protokołów pierwszych badań SIRIUS i TAXUS, dotyczą chorych ze stabilną dławicą piersiową, ze zwężeniem w natywnej tętnicy powyżej 50% (ale nie całkowitą niedrożnością), średnicą naczynia 2,5–3,5 mm (SIRIUS) i 2,75–3,75 mm (TAXUS) oraz długością zmiany 15–30 mm (SIRIUS), 10–28 mm (TAXUS IV) [13] i 18–40 mm (TAXUS VI) [2, 4, 26]. Stosowanie DES zgodnie z tymi wskazaniami przynosi korzyść w postaci zmniejszenia częstości ponownej rewaskularyzacji oraz zawału serca. Interesujący jest fakt, że ponad 60% DES implantuje się poza tymi wskazaniami (tzw. *off-label use*; wskazania w klasie IIb) z powodu małej średnicy naczynia, przewlekłej niedrożności naczynia, zwężenia zlokalizowanego w bifurkacji lub ujściu naczynia, zwężenia w pomoście aortalno-wieńcowym, u chorych na cukrzycę, osób z chorobą wielonaczyniową, podczas implantacji stentu do pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz z powodu restenozy w stencie [22]. Chociaż nie wykazano istotnego zwiększenia częstości zakrzepicy w stencie w DES stosowanych *on-label* w obserwacji 4-letniej, to według znawców tematu nie miały one dostatecznej mocy statystycznej, aby formułować wiążące wnioski. Jednocześnie udokumentowano, że zakrzepica w stencie w DES występuje później niż w BMS, najczęściej ponad rok od implantacji, i jest klasyfikowana jako bardzo późna. Ocena zakrzepicy w stencie w DES implantowanych *off-label* jest utrudniona z powodu zróżnicowanych wskazań, rozmaitych konfiguracji cech klinicznych pacjentów i chorób towarzyszących oraz stosowanej farmakoterapii [22]. Badania rejestrowe sugerują, że częstość działań niepożądanych (zgon, zawał serca, zakrzepica w stencie) jest większa w grupie DES stosowanych *off-label*. Dane z rejestru SCAR, obejmującego ponad 19 000 chorych, wskazują na brak różnic w częstości zgonów i zawałów serca między osobami z DES i BMS w obserwacji 3-letniej. Stwierdzono jednak większą śmiertelność 6-miesięczną u chorych z DES. Co ciekawe, prawidłowość ta zniknęła po włączeniu do rejestru pacjentów po 2005 roku [27, 28].

W metaanalizie badań RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS (oceniających SES) oraz TAXUS I, II, IV i VI (oceniających PES), z uwzględnieniem ujednoliconej przez ARC definicji zakrzepicy w stencie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami DES i BMS oraz w grupach SES i PES zarówno pod względem zakrzepicy późnej, jak i bardzo późnej [29]. Mimo że bardzo późna zakrzepica w stencie występowała częściej

Tabela 1. Skala ARRIVE ryzyka wystąpienia zakrzepicy w dowieńcowych stentach uwalniających lek [30]

Czynnik ryzyka zakrzepicy	Liczba punktów
Przerwanie leczenia kłopidogrelem < 6 miesięcy	5
Cukrzyca leczona insuliną	5
Implantacja stentu do pnia lewej tętnicy wieńcowej	3
Palenie tytoniu	3
Wszczepienie > 2 stentów	2
Długość zmiany > 28 mm	2
Średnica referencyjnego odcinka tętnicy < 3 mm	2
Duże uwapnienie blaszki miażdżycowej	2

w grupie z DES, to jednak w obserwacji 4-letniej różnice w częstości zawału serca lub ryzyku zgonu były nieistotne. Wynika to z faktu, że zmniejszenie ryzyka restenozy przez DES zapewnia tak dużą korzyść, iż niewielka częstość zakrzepic (nawet zakończonych zgonem) nie jest w stanie statystycznie jej zniwelować.

Pomocne w ocenie zagrożenia wystąpienia zakrzepicy w stentach uwalniających jest zastosowanie prostej i przejrzystej punktowej skali ryzyka opracowanej na podstawie rejestru ARRIVE (1 i 2), przedstawionej w tabeli 1 [30]. Chorzy, którzy otrzymali po zsumowaniu 14–24 punkty, stanowią grupę wysokiego ryzyka, 7–13 punktów — grupę średniego ryzyka i 0–6 punktów — grupę małego ryzyka zakrzepicy.

Uwzględniając patomechanizm zakrzepicy w stencie, kluczowym elementem prewencji zakrzepicy w stencie jest leczenie przeciwplatekcyjne. Producenci DES rekomendują stosowanie kwasu acetylosalicylowego dożywotnio oraz pochodnej tienopirydyny przez 3 miesiące po wszczepieniu SES lub 6 miesięcy po implantacji PES. W wytycznych ESC zaleca się kłopidogrel przez 6–12 miesięcy po implantacji DES. Ponieważ nie ustalono dotychczas optymalnego czasu trwania podwójnego leczenia przeciwplatekowego, mając na uwadze fakt, że przedwczesne odstawienie kłopidogrelu jest najsilniej związane z zakrzepicą w stencie, obecnie zaleca się przedłużone leczenie kłopidogrelem powyżej 12 miesięcy w dawce 75 mg na dobę, a u chorych z wysokim ryzykiem zgonu z powodu zakrzepicy w stencie (np. stentowanie niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej) — 150 mg na dobę.

Nowe technologie

Potencjalne kierunki rozwoju technologii wytwarzania DES, mające na celu wyeliminowanie działań niepożądanych, obejmują bioabsorbowalne polimery, stosowanie małych stężeń leku, podawanie kilku leków antyproliferacyjnych w jednym DES, konstrukcję całkowicie bioabsorbowalnego DES czy też unowocześnianie BMS, tak by konieczność stosowania DES była jak najmniejsza. Obecnie w użyciu są stenty z pochodnymi sirolimusu — zotarolimusem (Endeavour, Resolute), everolimusem (Promus, XienceV), a także pimekrolimusem (Corio) o odmiennym mechanizmie działania (hamowanie syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych bez efektu antymitotycznego). Do nowych leków uwalnianych przez stenty dowieńcowe należy bionimolimus — makrocycliczny antybiotyk o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym (Bio-Matrix). Ciekawym rozwiązaniem, w pewnym sensie różnym od koncepcji DES, jest stosowanie stentów poprawiających śródbłónekowanie poprzez wychwytywanie z krwi krążących śródbłonkowych komórek progenitorowych za pomocą monoklonalnych przeciwciał anti-CD34 osadzonych wewnątrz stentu. W pierwszym badaniu (*Healing I*) dotyczącym takiego rodzaju stentu wykazano 100-procentową skuteczność zabiegów i brak działań niepożądanych w obserwacji 30-dniowej; nie stwierdzono zakrzepicy w stencie po 18 miesiącach od implantacji [31].

Podsumowanie

Stenty uwalniające lek są bezpieczne i skuteczniejsze w prewencji restenozy niż BMS oraz zapobiegają konieczności ponownej rewaskularyzacji, zwłaszcza gdy są stosowane ze wskazań *on-label*. Zakrzepica w stencie, a szczególnie późna i bardzo późna jej postać dotycząca głównie DES, nie występuje często (0,35–0,8%), jest jednak zjawiskiem zagrażającym życiu, gdyż połowa przypadków kończy się zgonem. Zdarza się częściej w przypadku stosowania DES ze wskazań *off-label*, zwłaszcza w przypadku stentowania złożonych zmian naczyniowych. Nie powoduje jednak istotnie większej częstości zgonów i zawałów serca w obserwacji długoterminowej.

Niezależnie od stopnia wysublimowania technologii medycznej oraz nieinwazyjnych metod sukcesywnie poprawiających rokowanie, działania mające na celu zwiększenie bezpieczeństwa chorego poddanego interwencji w naczyniach wieńcowych powinny być priorytetowe i muszą obejmować:

- co najmniej 12-miesięczne stosowanie podwójnego leczenia przeciwpłytkowego po implantacji DES, po szczegółowym omówieniu z chorym zagrożeń wynikających z takiego postępowania;
- unikanie implantacji DES u osób, u których istnieją przeciwwskazania do długotrwałego leczenia przeciwpłytkowego (np. planowana rozległa operacja) lub istnieje uzasadnione podejrzenie braku stosowania się do zaleceń;
- odroczenie planowych zabiegów operacyjnych poza okres przyjmowania 2 leków przeciwpłytkowych;
- pisemną informację o konsultacji z kardiologiem w przypadku konieczności modyfikacji leczenia przeciwpłytkowego przez innego specjalistę;
- kontynuowanie podawania kwasu acetylosalicylowego w przypadku zabiegu ze wskazań pilnych oraz jak najszybsze przywrócenie stosowania kłopidogrelu po zabiegu w celu prewencji zakrzepicy w stencie.

Piśmiennictwo

1. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
2. 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.
3. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. i wsp. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1773–1780.
4. Grube E., Silber S., Hauptmann K.E. i wsp. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38–42.
5. Camenzind E., Steg P.G., Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115: 1440–1455.
6. Morice M.C., Serruys P.W., Barragan P. i wsp. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1299–1304.
7. Lemos P.A., Hofma S.H., Regar E., Saia F., Serruys P.W. Drug-eluting stents. W: Marco J., Serruys P., Biamino G. red. The Paris course on revascularization. EuroPCR, Paris 2004; 45–58.
8. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. i wsp. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions on behalf of the Academic Research Consortium. *Circulation* 2007; 115: 2344–2351.
9. Schofer J., Schluter M., Gershlick A.H. i wsp. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093–1099.
10. Schampaert E., Cohen E.A., Schlüter M. i wsp.; C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1110–1115.
11. Colombo A., Drzewiecki J., Banning A. i wsp. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788–794.
12. Tanabe K., Serruys P.W., Grube E. i wsp. TAXUS III trial: instant restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–564.
13. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. i wsp.; for the TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942–1947.
14. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. i wsp. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; 293: 2126–2130.
15. Daemen J., Kukreja N., van Twisk P.H. i wsp. Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology hospital registry. *Am. J. Cardiol.* 2007; 101: 1105–1111.
16. Kotani J., Awata M., Nanto S. i wsp. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2108–2111.
17. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. i wsp. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967–1971.
18. Mishkel G.J., Moore A.L., Markwell S., Shelton M.E. Correlates of late and very late thrombosis of drug eluting stents. *Am. Heart J.* 2008; 156: 141–147.
19. Kuchlakanti P.K., Chu W.W., Torguson R. i wsp. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108–1113.
20. Sibbing D., Stegheer J., Latz W. i wsp. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 916–922.
21. Nebeker J.R., Virmani R., Bennett C.L. i wsp. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 175–181.
22. Maisel W.H. Unanswered questions — drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 981–984.
23. Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T. i wsp.; for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2584–2591.
24. Spaulding C., Daemen J., Boersma E., Cutlip D.E., Serruys P.W. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 989–997.
25. Kastrati A., Mehilli J., Pache J. i wsp. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1030–1039.
26. Dawkins K.D., Grube E., Guagliumi G. i wsp.; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306–3313.
27. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U. i wsp. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1009–1019.
28. James S., Carlson J., Lindback J. i wsp. Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (www.ucr.uu.se).
29. Mauri L., Hsieh W., Massaro J.M. i wsp. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1020–1029.
30. Baran K.W., Lasala J.M., Cox D.A. i wsp.; ARRIVE Investigators. A risk score for prediction of stent thrombosis. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 541–545.
31. Aoki J., Serruys P.W., van Beusekom H. i wsp. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1574–1579.