

# Zakrzepica w stencie bioresorbowalnym (BVS). Czy to zmierzch technologii, czy czas na refleksję?

Myocardial infarction associated with bioresorbable stent thrombosis. The end of this technology or just time for reflection?

## STRESZCZENIE

Ryzyko zakrzepicy w stencie związane z wszczepialnymi stentami bioresorbowalnymi do tętnic wieńcowych spowodowało wstrzymanie sprzedaży stentów bioresorbowalnych Absorb i rozpoczęło dyskusję nad przyszłością tej technologii. W artykule przedstawiono przypadek zakrzepicy u pacjenta po wcześniejszym wszczepieniu stentu BVS. Szczegółowo omówiono proces zabiegowego leczenia pacjenta z tym powikłaniem, jak również potencjalny mechanizm tego zdarzenia.

**Słowa kluczowe:** stent bioabsorbowalny, zakrzepica w stencie  
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (6), 35–41

## ABSTRACT

The risk of stent thrombosis associated with implantation of bioresorbable vascular stents (BVS) in coronary arteries became the reason for stopping sales of BVS Absorb and opened a discussion on the future of this technology. In this paper the case of stent thrombosis in patient after BVS implantation was shown. The process of invasive treatment of this complication as well as the potential mechanism of this event were discussed in details.

**Key words:** bioresorbable stent, stent thrombosis  
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (6), 35–41

Pacjent 58-letni został przyjęty do Kliniki Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) z rozpoznaniem zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) ściany przedniej.

Według danych zebranych w wywiadzie chory był leczony z powodu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy (kontrolowanej lekami doustnymi) i hiperlipidemii. Przed rokiem poprzedzającym obecne przyjęcie pacjent przeżył zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarc-*

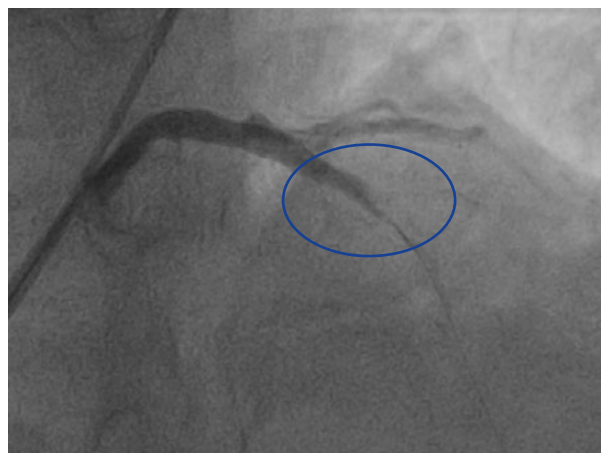


Rycina 1. Prawa tętnica wieńcowa ze zmianami przyściennymi (X 2016 r.)

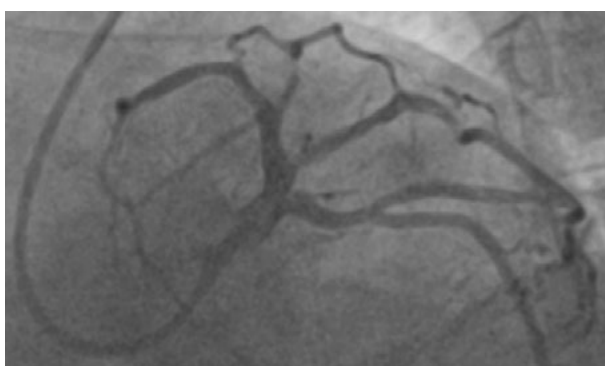
Tomasz Przerwa, Sławomir Gołębiowski,  
Piotr Kwiatkowski  
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,  
Wojskowy Instytut Medyczny



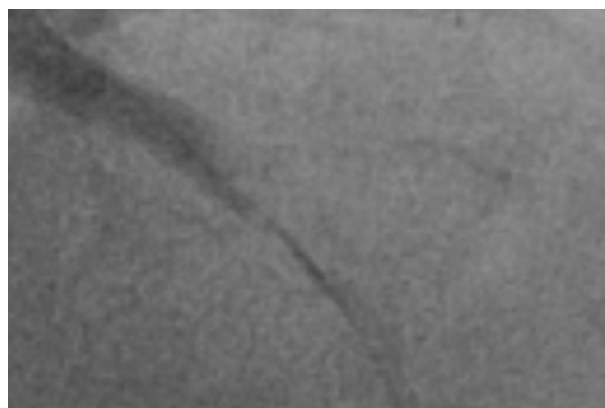
**Rycina 2.** Lewa tętnica wieńcowa — widoczne przewężenia w gałęzi marginalnej oraz gałęzi diagonalnej drugiej (X 2016 r.)



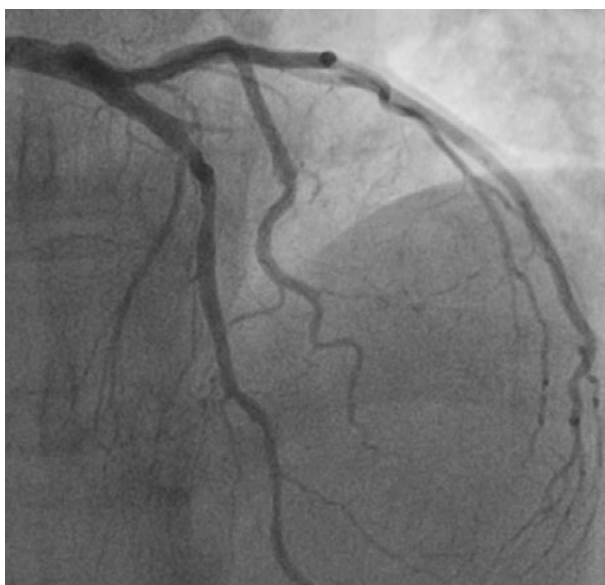
**Rycina 5.** Implantacja stentu do gałęzi diagonalnej drugiej — widoczna nieprawidłowa apozycja stentu, to jest stent wystaje do gałęzi przedniej zstępującej (I 2017 r.)



**Rycina 3.** Lewa tętnica wieńcowa po implantacji stentu do gałęzi marginalnej, przed implantacją stentu do gałęzi diagonalnej drugiej (X 2016 r.)



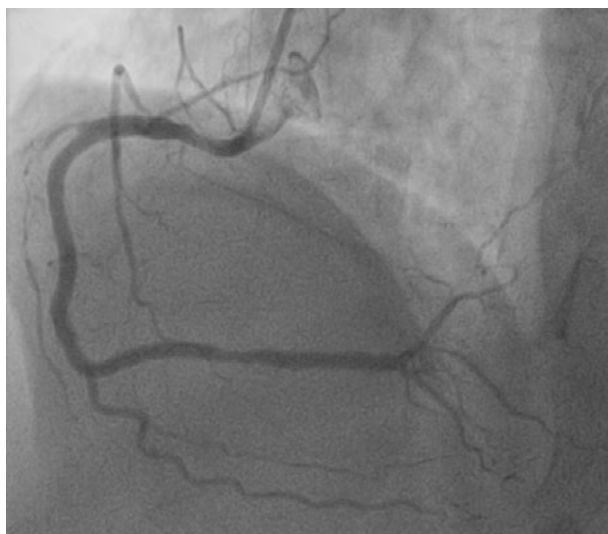
**Rycina 6.** Gałąź diagonalna druga drożna po implantacji stentu (I 2017 r.)



**Rycina 4.** Lewa tętnica wieńcowa przed implantacją stentu do gałęzi diagonalnej drugiej (I 2017 r.)

tion (ryc. 1–3). Wówczas wykonano przezskórną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) gałęzi marginalnej z implantacją stentu uwalniającego lek (DES, *drug eluting stent*) (ryc. 4–6). Trzy miesiące później implantowano stent

bioabsorbowalny uwalniający ewerolimus (EE-BVS, *everolimus eluting bioresorbable vascular stent*) Absorb 2,5 × 18 mm, 10 atm do gałęzi diagonalnej (GD) drugiej (ryc. 4). W echokardiografii nie stwierdzono wad zastawkowych ani odcinkowych zaburzeń kurczliwości, a frakcja wyrzutowa lewej komory (EF, *ejection fraction*) przekraczała 60%. Chorego wypisano w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem kontynuowania leczenia zachowawczego. Zalecono



**Rycina 7.** Prawa tętnica wieńcowa ze zmianami przyściennymi — brak progresji (X 2017 r.)

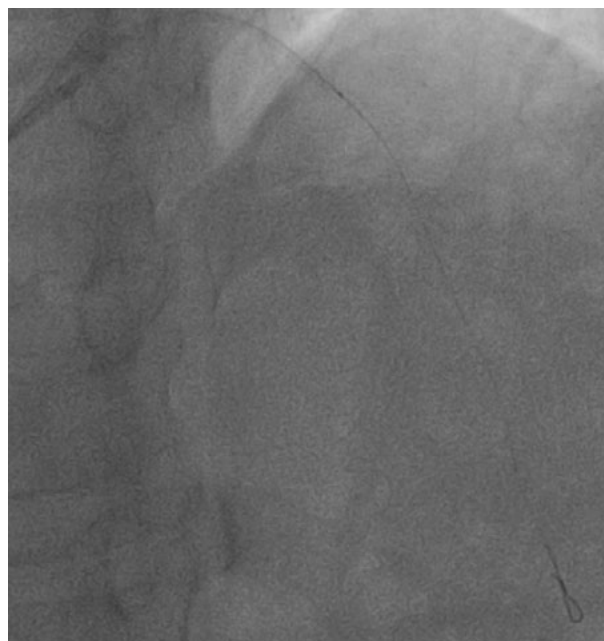


**Rycina 8.** Lewa tętnica wieńcowa — widoczny brak przepływu przez gałąź przednią zstępującą i gałąź diagonalną drugą na wysokości bifurkacji (X 2017 r.)

podwójną terapię przeciwplatekową złożoną z kłopidogrelu 75 mg raz dziennie (na 12 mies.) i kwasu acetylosalicylowego 75 mg raz dziennie. Ponadto kontynuowano leczenie cukrzycy typu 2 (metforminą 1500 mg/dobę w dawkach podzielonych), nadciśnienia (metoprololem 50 mg 2 × d., ramipryl 5 mg 2 x/d.), hiperlipidemii (atorwastatyna 80 mg/d. oraz osłonę inhibitorem pompy protonowej 20 mg/d.). Na tydzień przed obecną hospitalizacją choremu odstawiono kłopidogrel.

W dniu przyjęcia, w zapisie EKG stwierdzono zawał ściany przedniej, a w wykonanej koronarografii stwierdzono stabilny, bez progresji, obraz choroby wieńcowej w zakresie prawej tętnicy wieńcowej, zwężenie od ujścia gałęzi diagonalnej pierwszej GD o około 40%, drożność gałęzi marginalnej (GM) z implantowanym DES ze zmianami przyściennymi oraz świeże zamknięcie gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) na wysokości bifurkacji z gałęzią diagonalną drugą (GD2), (ryc. 7, 8).

Po wprowadzeniu przewodnika wieńcowego do obwodu GPZ wykonano trombektomię ssącą, odtworząc przepływ w naczyniu. Intrygujące była



**Rycina 9.** Trombektomia ssąca w gałęzi przedniej zstępującej (X 2017 r.)

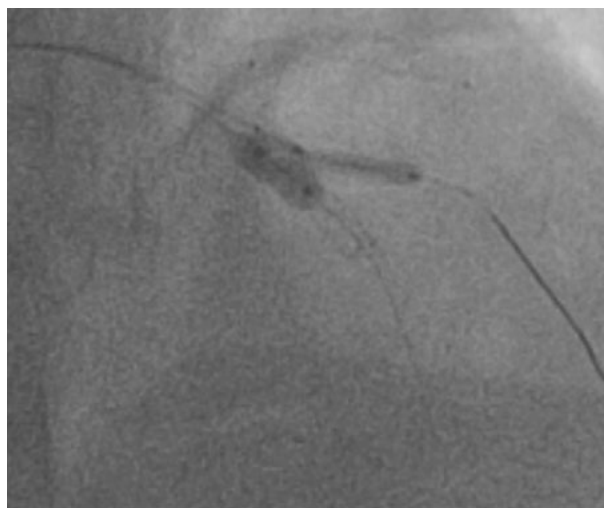


**Rycina 10.** Efekt trombektomii — gałąź przednia zstępująca odzyskała drożność. Nadal widoczne zwężenie na wysokości bifurkacji gałęzi diagonalnej drugiej (X 2017 r.)

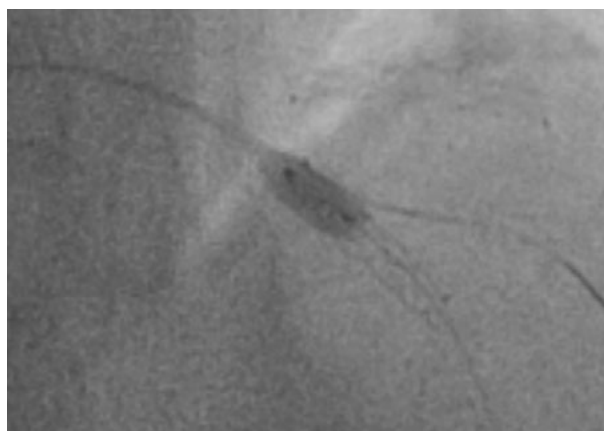
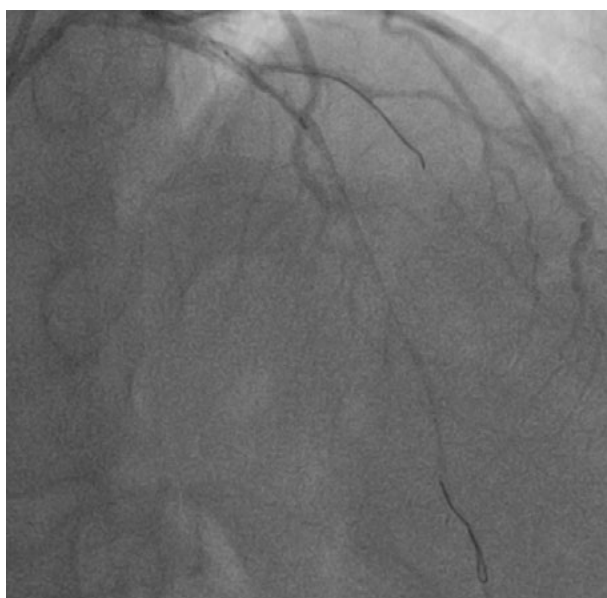
dużą trudność w przeprowadzeniu przewodnika we właściwą pozycję, jak i wykonanie optymalnego pasażu trombektomem. Dokładna analiza obrazu angiograficznego oraz poprzedniego zabiegu wyjaśniła, że problem powodował wystający proksymalny stent bioresorbowalny (BVS, *bioresorbable vascular stent*) z GD2 (ryc. 5, 14). Ostatecznie przewodnik przeprowadzono małą pętlą. Następnie podano bolus 2 × 7,9 ml eptyfibatydu. Gałąź diagonalną drugą (GD2) poszerzono w obrębie implantowanego stentu z użyciem balonu 2,0 × 12 mm, 12 atm. Dodatkowo implantowano stent uwalniający sirolimus (CRE8 3,0 × 20 mm, 12 atm) w miejscu bifurkacji



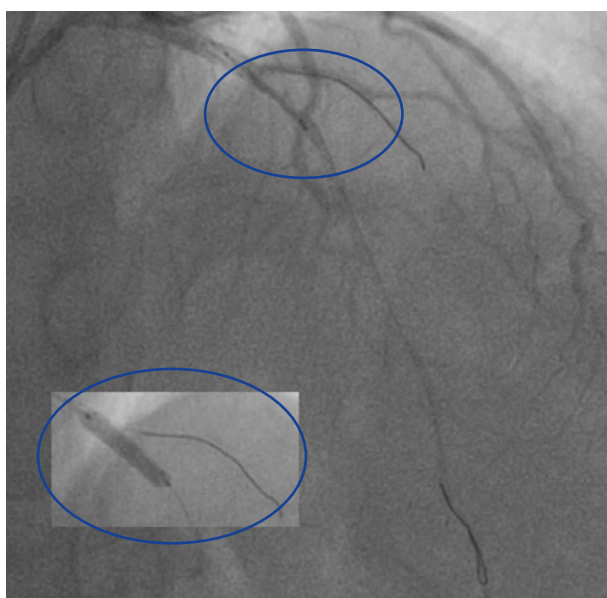
GPZ/GD2. Zabieg zoptymalizowano w obrębie bifurkacji techniką kissing balonami  $2,0 \times 12$  mm, 16 atm, oraz niepodatnym (NC, *non-compliant*)  $3,5 \times 6$  mm, 14 atm (odpowiednio GD2 i GPZ). Stent ostatecznie dopiężono techniką POT (*proximal optimization technique*) (balonem NC  $3,5 \times 6$  mm, 16 atm). Dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano dobry przepływ TIMI 3 (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) w GPZ (ryc. 9–14). Efekt zabiegu zweryfikowano badaniem obrazowym przy użyciu optycznej tomografii koherentnej (OCT, *optical coherence tomography*) w GPZ i GD2, która potwierdziła dobrą apozycję stentu w GPZ (ryc. 15, 16). Pacjenta



Rycina 12. Dopiężanie stentu — technika kissing (X 2017 r.)



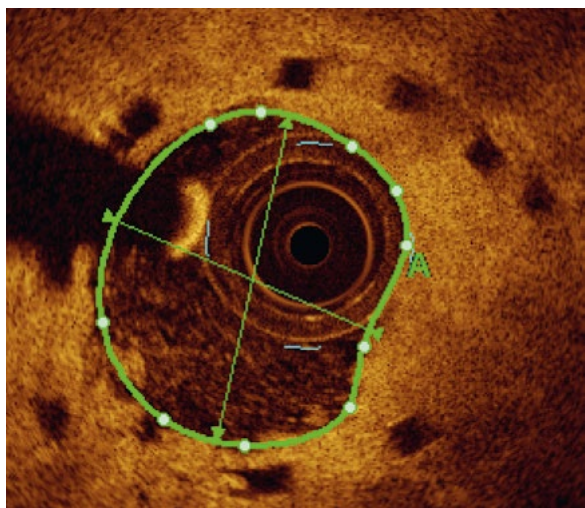
Rycina 13. Dopiężanie stentu — technika POT (X 2017 r.)



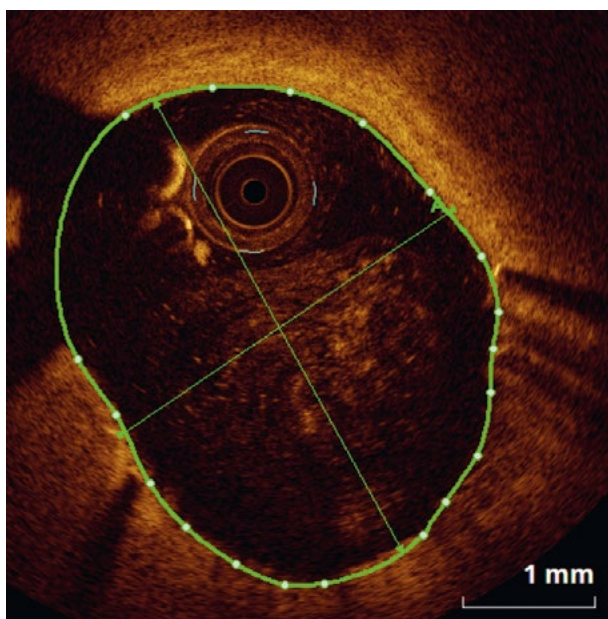
Rycina 11. Implantacja stentu do gałęzi przedniej zstępującej (X 2017 r.)



Rycina 14. Efekt końcowy — uzyskano przepływ TIMI 3 w gałęzi przedniej zstępującej i gałęzi diagonalnej drugiej (X 2017 r.)



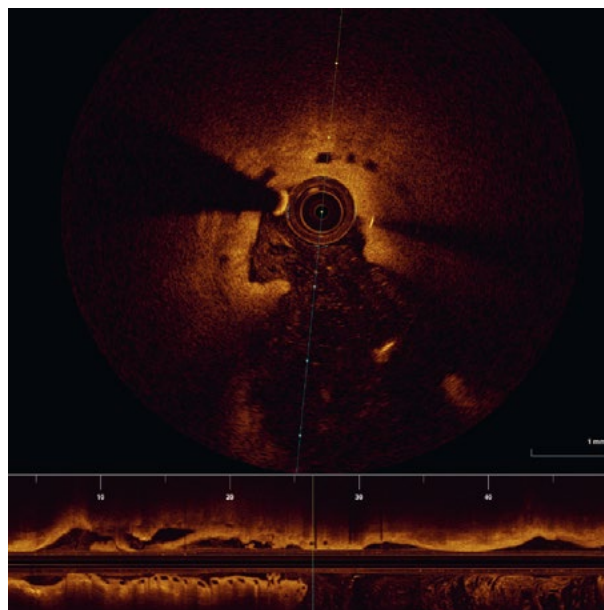
**Rycina 15.** Obraz stentu biodegradowalnego w OCT (powierzchnia światła: 1,52 mm<sup>2</sup>, przeciętna średnica: 1,39 mm, zakres średnic: 1,21–1,48 mm). Widoczny rozplem neointymy (X 2017 r.)



**Rycina 16.** Obraz OCT proksymalnego w stosunku do GD2 odcinka stentu DES w gałęzi przedniej zstępującej w OCT (powierzchnia światła: 9,41 mm<sup>2</sup>, przeciętna średnica: 3,44 mm, zakres średnic: 2,95–3,9 mm) (X 2017 r.) — artefakty dwóch przewodników

przeniesiono do oddziału intensywnego nadzoru kardiologicznego (OINK).

W pierwszej dobie hospitalizacji ze względu na krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego chory wymagał przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz intensywnego leczenia ostrej niewydolności serca. Gastrostrofiberoskopia ujawniła niszę wrzodową (stopień 2b w skali Forrest) w żołądku jako przyczynę krwawień. Pacjentowi podawano eptifibatyd we wlewie ciągłym (14 ml/godz.), który w pierwszej dobie odstawiono. W badaniu EKG zarejestrowano rytm zatokowy z pojedynczymi



**Rycina 17.** Obraz OCT sondy wycofywanej z GD2 — widok poprzeczny na wysokości ujścia GD (widoczne przęsła stentu BVS oraz pojedyncze przęsło stentu metalowego). Dolny panel: przekrój wzdłuż GD2 z widoczną protruzją stentu BVS do GPZ (ok 27 mm wycofywania sondy)

skurczami komorowymi i zespoły QS z przetrwałym uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach V1–V5. Badanie laboratoryjne dzień po zabiegu wykazało wzrost parametrów martwicy miokardium: hs-TnT 11877 ng/l (norma < 14 ng/l), CK 6279 j.m./l (norma 24–195 j.m./l), CK-MB 95 j.m./l (norma < 12 j.m./l) oraz leukocytozę ( $16,29 \times 10^9/l$ , norma 4–10  $\times 10^9/l$ ). Echokardiografia ujawniła akinezę koniuszka, segmentów środkowych i koniuszkowych ściany przedniej i przegrody międzykomorowej, segmentów koniuszkowych ściany bocznej oraz dolnej z hipokinezą pozostałych segmentów z frakcją wyrzutową 40%. Na posiedzeniu hemodynamicznego chorego zakwalifikowano do dalszego leczenia zachowawczego.

W piątej dobie po PCI wskaźniki martwicy serca ustabilizowały się: hs-TnT 4975 ng/l, CK 156 j.m./l, CK-MB 36 j.m./l. Monitorowanie EKG metodą Holtera nie wykazało komorowych zaburzeń rytmu. Konsultujący gastrolog nie stwierdził bezwzględnych przeciwwskazań do podwójnego leczenia przeciwplatekowego przy zachowaniu intensywnego leczenia inhibitorami pompy protonowej. W 7. dobie chory został wypisany do domu będąc w stanie ogólnym dobrym, uruchomiony, bez duszności oraz bez dławicy. Zalecono przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego (75 mg/d.), tikagrelolu (90 mg 2x/d.) i enoksaparyny (0,6 mg/d.) oraz leków na nadciśnienie (eplerenon 25 mg/d., bisoprolol 5 mg/d., ramipryl 2,5 mg/d., torasemid 2,5 mg/d.), hiperlipidemię (atrowastatyna 80 mg/d.) i osłonę inhibitorem pompy protonowej (40 mg 2 x /d.).



# Komentarz

Sławomir Gołębiowski, Robert J. Gil

Prezentowany przypadek kliniczny jest bardzo dobrą okazją do analizy dwóch bardzo ważnych aspektów: mechanizmu STEMI u chorego po zabiegu implantacji BVS (zwłaszcza że mającego stosunkowo niewielki związek z naczyniem odpowiedzialnym za zawał, czyli GPZ) oraz wszelkich ograniczeń (w tym techniki zabiegu oraz samej technologii) wymienionego wyżej urządzenia — zwłaszcza w aspekcie wstrzymania dystrybucji BVS Absorb z dniem 14 września 2017 przez producenta (Abbott Vascular).

W prezentowanym przypadku rok wcześniej jako ostatni etap rewaskularyzacji po zawałe serca NSTEMI wykonano implantację stentu BVS do gałęzi diagonalnej drugiej (GD2), której referencyjny wymiar wynosił około 2 mm (ryc. 1). Operator zdecydował się na implantację stentu BVS od ujścia GD2. Platynowe markery stentu BVS widziane w obrazie RTG pozwalają stwierdzić, że stent wystaje do GPZ (potwierdza to również badanie OCT — ryc. 17). Przy czym, należy pamiętać, że ten konkretny stent proksymalny marker ma zlokalizowany 0,9 mm przez końcem rusztowania, a dystalny 0,5 mm (!). Zatem protruzja stentu z GD2 do GPZ miała miejsce i wynosiła ponad 1 mm. Warto w tym miejscu przypomnieć, że w początkowym okresie stosowania BVS uważano, że to wręcz idealny stent do pokrycia zmian ostialnych (ponieważ pozwalał objąć całe ujście, a część wystająca do głównego naczynia podlega przecież resorpcji). Pozostaje zagadką potencjalna korzyść z leczenia tak małego naczynia stentem BVS. Przecież ryzyko restenozy jest bardzo duże przy tak grubym elemencie strukturalnym (*strut*) (150  $\mu\text{m}$ ), a i prawdopodobieństwo zakrzepicy było niemałe, bo oceniane na około 3,3% rocznie [1]. Tym bardziej, że potencjalne korzyści, jak i ryzyko z implantacji BVS w styczniu 2017 roku było już powszechnie znane [2]. Mimo że nie dysponujemy badaniem OCT sprzed implantacji stentu DES do GPZ, to należy przyjąć, że w GD2 miała miejsce istotna proliferacja neointymy (widoczna w OCT), a ta — zwłaszcza przy heterogenicznej budowie (m.in. charakterystyczna dla neoaterosklerozy) — sprzyja powstawaniu zakrzepicy, która pewnie miała swój początek w części proksymalnej stentu BVS implantowanego do GD2. Kolejnym i, jak się wydaje, kluczowym elementem indukującym ostry incydent było odstawienie klopidogrelu i pozostawienie choremu jedynie preparatu kwasu acetylosalicylowego. Badania i rekomendacje dotyczące podwójnego leczenia przeciwplatekowego (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) w BVS do niedawna obejmowały 12-miesięczną terapię. Jednak korzyści

z przedłużonego leczenia DAPT zostały potwierdzone i obecnie stanowią przedmiot dyskusji w grupach ocenianych na wysokie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [3].

Interwencja w trakcie STEMI wymagała użycia dwóch przewodników, przy czym przeprowadzenie przewodnika do obwodu GPZ z ominięciem wystającego rusztowania stentu z GD2 oraz wprowadzenie przewodnika do GD2 przez implantowany stent wymagało od operatora „trochę” dodatkowej pracy. Wykonanie doprężenia z dwoma balonami w obrębie bifurkacji (*final kissing balloons*) oraz zakończenie zabiegu z POT jest standardem w interwencji z dwoma stentami, mimo że można mówić o odroczonej implantacji drugiego stentu. Pewien niedosyt pozostawia światło naczynia w GD2 (ryc. 15), lecz uwzględniając okoliczności zabiegu oraz rokowanie dla stentowania małych naczyń efekt jest akceptowalny (ryc. 14).

Wracając do technologii stentów bioresorbowalnych, to po angioplastyce balonowej oraz stentach metalowych i lekowych wydawało się, że stoimy na początku kolejnego przełomu w przeszklonym leczeniu endowaskularnym [4, 5]. Pierwszym produktem powszechnie dostępnym był stent ABSORB (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA). Warto zauważyć, że w trakcie wprowadzania tego produktu wielokrotnie spotykaliśmy się z dodatkowymi informacjami mającymi na celu poprawę uzyskiwanych wyników. To właśnie prowadzone badania randomizowane oraz liczne rejestry dostarczyły wielu informacji związanych ze szczególnymi właściwościami BVS. Jednym z podstawowych i szeroko propagowanych zaleceń było PSP (*predilatation, vessel sizing, postdilatation*), czyli po przygotowaniu zmiany do wprowadzenia stentu i dobraniu średnicy stentu (najlepiej 1:1) doprężenie stentu [1, 6]. Postępowanie według tej reguły w obserwacji rocznej znacząco zmniejszyło zakrzepicę w stencie (1,0% vs. 3,3%,  $p < 0,05$ ). Kolejnym wyzwaniem technologii było ograniczenie BVS w naczyniach o średnicy poniżej 2,25 mm, co wiązało się ze strukturą stentu, czyli jego powierzchnią w stosunku do powierzchni naczynia (*footprint*) [7]. Nota bene, właśnie GD2 u opisywanego chorego mieściła się w tej kategorii naczyń (!). Dla porównania, średnica przęśla ABSORB wynosi 150  $\mu\text{m}$ , stent Xience — 81  $\mu\text{m}$  i przy naczyniu 2,5 mm powierzchnia BVS pokrywa śródbłonek w 30%, a dla porównania Xience — w 10,7%. Takie uwarunkowania mają wpływ na reologię krwi oraz proces absorpcji rusztowania [8]. Problem dobrania średnicy stentu do średnicy naczynia skutkuje poważnym powikłaniem jakim jest zakrzepica i stwierdzono czynniki indukujące problem. Pierwszym jest implantacja stentu BVS do zbyt małego naczynia, co wpływa na wystąpienie zakrzepicy w stencie. Kolejnym jest przepiężenie stentu (*oversizing*) powyżej 1,15 referencyjnego

wymiaru naczynia (RVD, *reference vessel diameter*), co wiąże się z wczesną zakrzepicą (HR: 9,55; 95% CI: 3,90–23,42). Dla odmiany niedopiężenie (*undersizing*) stentu poniżej 0,85 RVD wiąże się z późną zakrzepicą (HR: 0,0004; 95% CI: 0,0000–0,0400) ( $p < 0,0001$ ) [9]. Prezentują obrazowo — wykres ryzyka zakrzepicy przedstawia kształt litery U. Dobranie średnicy stentu do naczynia nie powinno przekraczać granicy 10% żadnej ze stron.

Podsumowując, ograniczenia w zastosowaniu stentu BVS ABSORB wynikały z kilku aspektów: jeden to budowa stentu (profil stentu, grubość i powierzchnia kontaktu z naczyniem oraz czas absorpcji), kolejne to protokół zabiegu (dobranie zwężenia do stentu: bez zwapnień, średnica stentu, bez bifurkacji; dopiężenie stentu; obrazowanie wewnątrznaczyniowe dla optymalizacji zabiegu) oraz stosowanie odpowiedniego i odpowiednio długo leczenia DAPT. Analizując liczne publikacje poświęcone wymienionemu urządzeniu, należy jednoznacznie stwierdzić, że wprowadzenie do użytku klinicznego stentu, który nie tylko działa mechanicznie, ale jeszcze nie pozostawia niczego w ścianie naczynia jest całkiem realne, z tym, że na jego odkrycie potrzebujemy jeszcze sporo czasu. Niewątpliwie nauka jaka płynie z historii BVS Absorb nie powinna pójść na marne. Potencjalni producenci kolejnych BVS powinni być bardziej cierpliwi, nie rzucając wyzwania dobrze klinicznie przebadanym stentom DES w myśl „teraz tylko BVS”. Podobnym zdrowym rozsądkiem powinni się charakteryzować lekarze decydujący się na kliniczne używanie nowych BVS. W tej kwestii nieodzowne wydaje się używanie metod wewnątrznaczyniowej wizualizacji (OCT, IVUS), pozwalających na uniknięcie (przynajmniej na obecnym etapie) prób leczenia stentem BVS dojrzałych (zwłókniałe, zwapniałe) zmian miażdżycowych. A wracając do tytułu, to według nas obecnie mamy czas na refleksję, bo przecież nie wszystko w technologii stentów bioresorbowalnych jest stracone. Niech potwierdzeniem tego faktu będą prowadzone liczne próby z kolejnymi BVS, w przeważającej większości charakteryzującymi się drobniejszymi elementami strukturalnymi.

## Piśmiennictwo

1. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(8): 921–931, doi: [10.1016/j.jacc.2015.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.019), indexed in Pubmed: 26916481.
2. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015; 373(20): 1905–1915, doi: [10.1056/NEJMoa1509038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509038), indexed in Pubmed: 26457558.
3. Felix CM, Vlachojannis GJ, Jsselmuiden AJJ, et al. Potentially increased incidence of scaffold thrombosis in patients treated with Absorb BVS who terminated DAPT before 18 months. *EuroIntervention*. 2017; 13(2): e177–e184, doi: [10.4244/EIJ-D-17-00119](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00119), indexed in Pubmed: 28512068.
4. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979; 301(2): 61–68, doi: [10.1056/NEJM197907123010201](https://doi.org/10.1056/NEJM197907123010201), indexed in Pubmed: 449946.
5. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987; 316(12): 701–706, doi: [10.1056/NEJM198703193161201](https://doi.org/10.1056/NEJM198703193161201), indexed in Pubmed: 2950322.
6. Stone G. Impact of technique on early and late outcomes following coronary bioresorbable scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. Paper presented at: CRT17; Washington, DC, February 18–21, 2017.
7. Kereiakes DJ. New Randomized Trial Data (1-Year Outcomes): ABSORB III (TCT Late-Breaking Clinical Trial Results and Beyond). *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2015. [http://www.tctmd.com/show.aspx?id=398&ref\\_id=132165](http://www.tctmd.com/show.aspx?id=398&ref_id=132165).
8. Bangalore S, Bezerra HG, Rizik DG, et al. The State of the Absorb Bioresorbable Scaffold: Consensus From an Expert Panel. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(23): 2349–2359, doi: [10.1016/j.jcin.2017.09.041](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.041), indexed in Pubmed: 29216997.
9. Gori T, Weissner M, Gönner S, et al. Characteristics, predictors, and mechanisms of thrombosis in coronary bioresorbable scaffolds differences between early and late events. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(23): 2363–2371, doi: [10.1016/j.jcin.2017.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.020), indexed in Pubmed: 29216999.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sławomir Gołębiowski  
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa  
e-mail: sawek@poczta.fm