

Późna zakrzepica w stencie pokrywanym paklitakselem po odstawieniu kłopidogrelu, obserwacja 2-letnia – opis przypadku

Late thrombosis in paclitaxel-eluting stent after discontinuation of clopidogrel medication – a case report with 2-year follow-up

Beata Wożakowska-Kapton^{1,2}, Maciej Młodnicki¹, Wojciech Gutkowski³

¹ I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

³ Pracownia Hemodynamiki, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

Abstract

Stent thrombosis after drug eluting stent implantation has been reported to occur a few hours to over dozen months after the procedure and usually within the 4 weeks after discontinuation of antiplatelet medication. We present a case of a very late stent thrombosis which occurred 12 months after paclitaxel eluting stent implantation and four days after clopidogrel discontinuation despite aspirin continuation, and resulted in acute myocardial infarction. The patient was successfully treated with coronary angioplasty and was advised to use clopidogrel indefinitely. This case underlines the possible need for long term antiplatelet medication among patients receiving paclitaxel eluting stents.

Key words: paclitaxel-eluting stent, late stent thrombosis

Kardiologia Polska 2009; 67: 299-303

Wstęp

Zastosowanie stentów metalowych (ang. *bare-metal stent*, BMS) w leczeniu choroby niedokrwiennej serca stworzyło nowe możliwości w dziedzinie kardiologii interwencyjnej. Istotnym problemem związanym z implantacją BMS stało się jednak duże ryzyko restenozy, szczególnie u chorych z cukrzycą, niewydolnością nerek oraz w długich zmianach zlokalizowanych w naczyniach małego kalibru lub w zmianach położonych w miejscu podziału naczynia. Wprowadzenie do szerokiego zastosowania stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (ang. *drug-eluting stent*, DES): paklitaksel (stosowany w stentach Taxus) i sirolimus (w stentach Cypher), istotnie zredukowało rozrost neointymy, zmniejszyło występowanie restenozy w stencie i konieczność ponownej rewaskularyzacji. Obserwacje odległych wyników zabiegów z użyciem tej grupy stentów wskazują jednak na możliwość upośledzonej epitelializacji, reakcje nadwrażliwości oraz ryzyko późnej zakrzepicy w stencie [1, 2]. W związku z pojawiającymi się wątpliwo-

ściami właściwa wydaje się rewizja poglądów na temat wskazań do zastosowania tej grupy stentów oraz terapii przeciwplateletowej po implantacji DES.

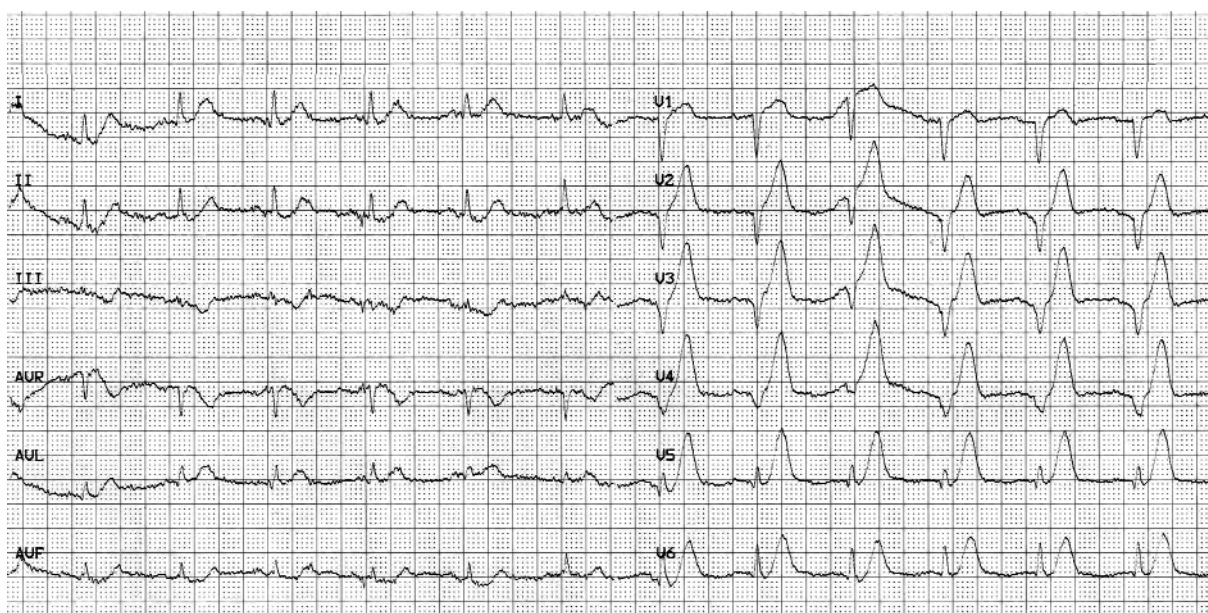
Opis przypadku

Mężczyzna 56-letni, palący papierosy, z wywiadem nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemią, został przyjęty do ośrodka z objawami dławicy piersiowej *de novo*. Dolegliwości dławicowe występowały od kilku tygodni przy niewielkich wysiłkach, a w teście wysiłkowym wykonanym wg protokołu Bruce'a od 4 min obserwowano charakterystyczne poziome obniżenie odcinka ST o 3 mm w odprwadzeniach II, III, aVF, V₁-V₆ z towarzyszącym bólem dławicowym. W spoczynkowym zapisie EKG nie stwierdzono zmian. Badanie echokardiograficzne nie wykazało zaburzeń kurczliwości. Stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo, hipercholesterolemię (stężenie LDL-cholesterolu 163 mg/dl). W angiografii tętnic wieńcowych ujawniono cechy zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej w odcinku

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapton, I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 32 367 13 01, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 05.09.2008. Zaakceptowana do druku: 22.09.2008.



Rycina 1. Zapis EKG w chwili przyjęcia do szpitala

dystalnym do ok. 20%. Tętnica przednia zstępująca oddająca jedną gałąź diagonalną była zmieniona na całej długości z tętniakowatym poszerzeniem w części proksymalnej i ok. 80-procentowym zwężeniem po oddaniu gałęzi diagonalnej, dominująca tętnica okalająca miała zmiany przyścienne, a recesywna prawa tętnica wieńcowa miała 90-procentowe zwężenie. U chorego implantowano stent Taxus Liberte 3,5 × 24 mm do tętnicy przedniej zstępującej po uprzedniej predylatacji balonem Terumo 3,0 × 20 mm, 10 s, 14 atm. Następnie techniką *kissing*

balloon wykonano inflację w gałęzi diagonalnej balonem Maverick 2,25 × 20 mm i w tętnicy przedniej zstępującej balonem Fryderyk 3,5 × 15 mm, 10 s, 10 atm, uzyskując bardzo dobry wynik angiograficzny angioplastyki, z napływem TIMI 3. Chory pozostawał w dobrym stanie, obserwowano ustąpienie dolegliwości. W leczeniu ambulatoryjnym utrzymano skojarzoną terapię przeciw płytkową: kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 mg i kłopidogrel 75 mg przez 12 miesięcy, a następnie bezterminowo monoterapię ASA w dawce 75 mg oraz beta-bloker, statynę, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę. W czasie kolejnych wizyt mężczyzna nie zgłaszał dolegliwości.

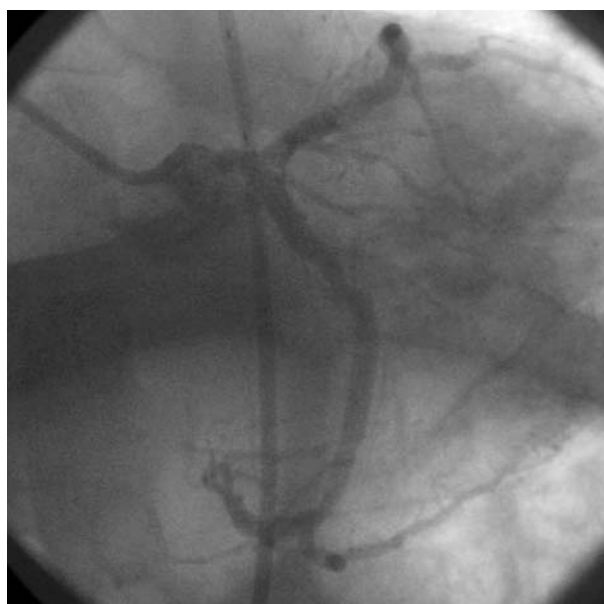
Po 12 miesiącach od zabiegu, zgodnie z zaleceniami chory zaprzestał przyjmowania kłopidogrelu. Po 4 dniach od odstawienia kłopidogrelu wystąpiły silne spoczynkowe bóle w klatce piersiowej, a w EKG zarejestrowano uniesienie odcinka ST w postaci fali Pardy'ego w odprzewodzeniach przedsercowych V₂–V₆ i w odprzewodzeniu kończynowym I (Rycina 1.). W wykonanej w trybie pilnym koronarografii uwidoczono zamknięcie tętnicy przedniej zstępującej w odcinku proksymalnym z obecnością masywnej skrzepliny sięgającej do wysokości implantowanego stentu (Ryciny 2., 3.). Udrożniono zamknięte naczynie, implantując stent Liberte 3,5 × 12 mm w odcinku proksymalnym (w ocenie operatora możliwość dyssekcji przed stentem pokrywanym) oraz wykonano inflacje techniką *kissing balloon* w gałęzi diagonalnej z dobrym końcowym wynikiem angiograficznym (Ryciny 4., 5.). Przed zabiegiem podano doustnie nasycającą dawkę kłopidogrelu oraz dożylnie blokery IIb/IIIa (abciximab) *upstream*. W kolejnych dobach obserwowano wzrost stężenia enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego: frakcji sercowej kinazy kreatynowej maksymalnie do 444 U/l, tropo-



Rycina 2. Projektcja RAO 30° CAUD 20° – zamknięta tętnica międzykomorowa przednia w odcinku początkowym



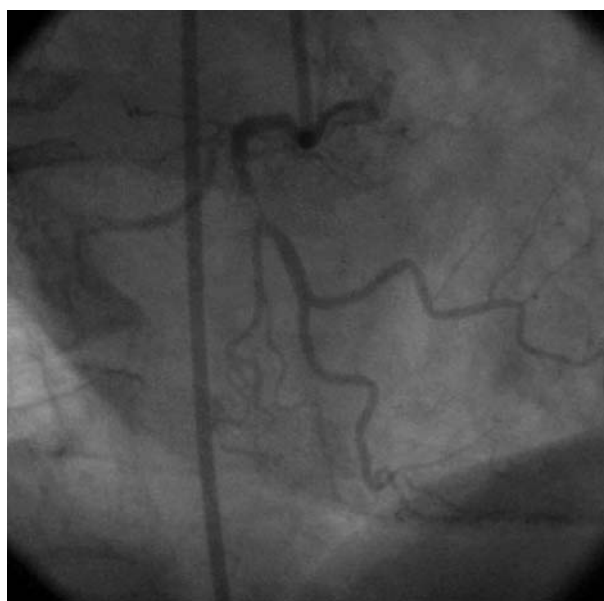
Rycina 3. Projekcja LAO 5° CRAN 40° – zamknięta tętnica międzykomorowa przednia w odcinku początkowym



Rycina 4. Projekcja RAO 5° CAUD 35° – udrożniona tętnica międzykomorowa przednia, końcowy etap zabiegu



Rycina 5. Projekcja LAO 5° CRAN 40° – udrożniona tętnica międzykomorowa przednia, końcowy etap zabiegu



Rycina 6. Projekcja RAO 35° CAUD 0° – zwężenie prawej tętnicy wieńcowej w odcinku środkowym

niny T maksymalnie do 8,11 µg/l. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniono akinezę koniuszka, segmentu środkowego i przykoniuszkowego ściany przedniej oraz segmentu środkowego przegrody międzykomorowej i obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory do ok. 40%. Po upływie 12 miesięcy chory zgłosił się na oddział z powodu wysiłkowych dolegliwości dławicowych. W wykonanej koronarografii stwierdzono prawidłowy przepływ w implantowanym stencie oraz utrzymujące się, opisywane

w poprzednich angiografiach, 90-procentowe zwężenie w środkowym odcinku recesywnej prawej tętnicy wieńcowej (Rycina 6.). Wykonano angioplastykę balonową zwężenia w prawej tętnicy wieńcowej. Chory pozostaje pod obserwacją od 2 lat, od roku bez dolegliwości. Na podstawie badania (M. Postuła, I Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny) wykonanego przy użyciu analizatora funkcji płytek (PFA-100) wykazano prawidłową odpowiedź płytek na ASA (test Collagen/EPI-CT > 300 s maksy-

malne zahamowanie funkcji płytek). Choremu zalecono bezterminowe przyjmowanie skojarzonej terapii przeciwplatekowej oraz powtórzenie oceny biochemicznej odpowiedzi na ASA i klopidogrel w przyszłości.

Dyskusja

Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne zostały zarejestrowane w 2003 r. (Cypher powlekany sirolimusem, Cordis Corp) i w 2004 r. (Taxus pokrywany paklitaksellem, Boston Scientific). Nowa technologia została szybko zaakceptowana przez kardiologów interwencyjnych. Wartość stentów pokrywanych substancjami antyproliferacyjnymi została udowodniona, a ich rejestracja przez FDA (*Food and Drug Administration*) opierała się na pozytywnych wynikach dwóch dużych badań z randomizacją, w których wykazano mniejszą liczbę rewaskularyzacji po 9 miesiącach w porównaniu z BMS [3, 4]. Już niedługo później ukazały się jednak pierwsze doniesienia, a następnie wyniki kolejnych analiz, sugerujące większą liczbę zawałów serca, śmierci z przyczyn kardiologicznych i zakrzepicy w stentach DES, które obudziły wątpliwości co do rzeczywistej wartości stentów pokrywanych substancjami antymitotycznymi i korzyści odnoszonych przez chorych po ich implantacji [5–10]. Wyniki raportów bywają często sprzeczne, co sprawia, że nadal brakuje jednoznacznych opinii na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DES [11–14]. Późna zakrzepica w stencie pokrywanym (definiowana jako udokumentowana angiograficznie zakrzepica występująca co najmniej po 30 dniach od implantacji stentu) może mieć miejsce ponad rok od zabiegu oraz kilka miesięcy po odstawieniu skojarzonej terapii przeciwplatekowej, więc monitorowanie tego powikłania jest szczególnie trudne. Jedną z głównych przyczyn wystąpienia późnej zakrzepicy jest zaprzestanie skojarzonej terapii przeciwplatekowej, co miało miejsce u opisywanego przez nas chorego. Do innych potencjalnych przyczyn późnej zakrzepicy należą: opóźniona epitelializacja w naczyniu z wszczepionym DES i opóźnione gojenie się ściany tętnicy po zabiegu oraz miejscowa reakcja nadwrażliwości lub zapalna związana z obecnością polimeru będącego nośnikiem substancji antyproliferacyjnej. Do rzadszych przyczyn zalicza się zjawisko *late malposition* (późne złe przyleganie), którego przyczyną jest późny dodatni remodeling ściany tętnicy [15]. Klinikami czynnikami mogącymi usposabiać do wystąpienia zakrzepicy w stencie są: cukrzyca, niewydolność nerek, starszy wiek, wcześniejsza brachyterapia, jakkolwiek żaden z nich nie występował u opisywanego przez nas chorego. W *Kardiologii Polskiej* zamieszczono niedawno pracę kazuistyczną Sachy i wsp. [16] opisyującą zakrzepicę w DES 13 miesięcy po implantacji i miesiąc po odstawieniu klopidogrelu. Autorzy tego ciekawego doniesienia dość szeroko omawiają problem różnego wpływu na zagrożenie wykrzepianiem w stencie użycia DES *on-label* (zgodnie z rejestracją) i *off-label*, podkreślając, że bezpieczniejsze pod względem późnych powikłań jest zastosowanie DES *on-label* (w zmianach *de novo*), tak jak został on

zastosowany u naszego chorego. Analiza 36 przypadków późnej zakrzepicy w DES autorstwa Artanga i wsp. [17] wykazała aż w 94% przypadków wystąpienie tych incydentów po zaprzestaniu przyjmowania przez chorych klopidogrelu, a u 55% chorych – przy równoczesnym zaprzestaniu przyjmowania ASA i klopidogrelu. W 42% przypadków miało to miejsce przed planowanymi procedurami chirurgicznymi. Nie odnotowano natomiast istotnej różnicy w występowaniu późnej zakrzepicy pomiędzy stentami uwalniającymi sirolimus i paklitaksel [17]. U naszego chorego zbieżność czasowa odstawienia klopidogrelu z wystąpieniem zakrzepicy jest uderzająca i wydaje się, że niewystarczające w monoterapii działanie antyagregacyjne ASA, przy niedostatecznej endotelializacji DES, było powodem zakrzepicy. Znane są prace wykazujące, że zaprzestanie przewlekłego leczenia klopidogrelem u chorych po ostrych zespołach wieńcowych leczonych zachowawczo lub angioplastyką wiąże się z podwyższonym ryzykiem niepożądanych zdarzeń sercowych, przy czym zagrożenie to jest największe w okresie pierwszych 90 dni po odstawieniu tej terapii, co tłumaczy się przede wszystkim „efektem odbicia” [18]. Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nakazują u chorych poddawanych angioplastyce z implantacją DES stosowanie klopidogrelu przez 12 miesięcy bez względu na rodzaj uwalnianej substancji [19]. Istnieją prace wykazujące, że przedłużone (do 24 miesięcy) przyjmowanie klopidogrelu u chorych leczonych DES istotnie redukowało zawały serca i śmiertelność [20]. Coraz więcej jest głosów za bezterminowym podawaniem podwójnej terapii przeciwplatekowej u chorych z implantowanym DES. Zagadnieniem szeroko badanym w ostatnich latach, a ważnym u chorych z przypadkami zakrzepicy w stencie, jest ocena oporności na leki przeciwplatekowe, takie jak ASA i pochodne tienopirydyny, przetwarzanie tej oporności poprzez zwiększanie dawki leku lub stosowanie wymienne klopidogrelu z tiklopidyną, przy stwierdzeniu oporności na klopidogrel.

Nowe kierunki badań w celu poszukiwania substancji hamującej proliferację miocytów, a nie wpływającej na odnowę śródbłonka, stosowanie polimerów biodegradowalnych (wchłanialne stenty uwalniające ewerolimus) mogą w przyszłości zmniejszyć ryzyko późnej zakrzepicy. Użyteczne mogą się też okazać zabiegi hybrydowe, pomostowanie tętnicy przedniej zstępującej technikami małoinwazyjnymi skojarzone z angioplastyką wieńcową. Wydaje się, że do chwili uzgodnienia jednoznacznego stanowiska na temat zastosowania DES uzasadnione jest zalecanie przedłużonego przyjmowania skojarzonej terapii przeciwplatekowej oraz ocena oporności na leki przeciwplatekowe, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka, na przykład po implantacji stentu w pniu lewej tętnicy wieńcowej.

Piśmiennictwo

1. Zwelling MJ, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, et al. Value and limitations of target-vessel ischemia in predicting late clinical events after drug-eluting stent implantation. *J Nucl Med* 2008; 49: 550-6.

2. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-13.
3. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRollmUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-8.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Eng J Med* 2002; 346: 1773-80.
5. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1469-72.
6. Fajadet J, Morice M-C, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the Ravel trial. *Circulation* 2005; 111: 1040-4.
7. Meier B, Sousa E, Guagliumi G, et al. SVELTE Study Group. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 151: 1019e1-7.
8. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. 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: 2584-91.
9. Karvouni E, Korovesis S, Katritsis DG. Very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Heart* 2005; 91: e45.
10. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug eluting coronary stent after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
11. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
12. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 463-70.
13. Spaulding C, Daemen J, Boersma EI, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97.
14. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-19.
15. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
16. Sacha J, Wester A, Pluta W. Zakrzepica w stencie trzynaście miesięcy po wszczepieniu stentu powlekanego lekiem antyproliferacyjnym. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 78-80.
17. Artang R, Dieter RS. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1039-43.
18. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532-9.
19. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehi 138.
20. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
21. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371: 899-907.