

# Zastosowanie cewnika balonowego DIOR uwalniającego paklitaksel w leczeniu rozlanej restenozy w stentach metalowych – opis przypadku

Application of paclitaxel-eluting balloon DIOR in percutaneous treatment of restenosis in bare metal stents – a case report

Radostaw Kręcki, Maria Krzemińska-Pakuła, Jarosław D. Kasprzak, Jan Z. Peruga

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

## Streszczenie

Zjawisko restenozy w stencie jest jedną z najczęstszych przyczyn reinterwencji w leczeniu miażdżycy tętnic wieńcowych metodą przeszskórną (PTCA). Przedstawiamy przypadek 78-letniej pacjentki z rozlaną restenozą po 6 miesiącach od implantacji stentów metalowych do gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (LAD), przyjętej do Kliniki w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, leczonej przy użyciu cewnika balonowego DIOR (Eurocor GmbH, Bonn) uwalniającego paklitaksel.

**Słowa kluczowe:** restenoza, angioplastyka balonowa, paklitaksel

Kardiologia Pol 2009; 67: 1406-1409

## Wstęp

Zjawisko restenozy w stencie jest jedną z najczęstszych przyczyn reinterwencji w leczeniu miażdżycy tętnic wieńcowych metodą przeszskórną (PTCA) [1]. Przedstawiamy przypadek 78-letniej chorej z rozlaną restenozą po 6 miesiącach od implantacji stentów metalowych do gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (LAD), przyjętej do Kliniki Kardiologii w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, leczonej przy użyciu cewnika balonowego DIOR (Eurocor GmbH, Bonn, Niemcy) uwalniającego paklitaksel.

## Opis przypadku

Do II Katedry i Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przyjęto 78-letnią kobietę z powodu nawracających od kilkunastu dni spoczynkowych, typowych bólów zamostkowych o charakterze ucisku. W dniu przyjęcia do Kliniki ból utrzymał się od kilkunastu godzin, nie reagował na podjęzykowe podawanie nitrogliceryny. W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze w II klasie wg WHO, niewydolność krążenia w II klasie wg NYHA, hipercholeste-

rolemię w trakcie statyoterapii. Chora 6 miesięcy przed przyjęciem przeżyła zawał serca ściany przednio-bocznej (STEMI) leczony metodą pierwotnej angioplastyki LAD. W wykonanej wówczas koronarografii stwierdzono bardzo zaawansowaną, uogólnioną miażdżycę tętnic wieńcowych, obejmującą wszystkie trzy tętnice wieńcowe oraz zniszczone przez proces chorobowy, bardzo wąskie obwody tych naczyń. Jednocześnie implantowano trzy stenty metalowe (BMS) do LAD: 4,0 × 18 mm, 3,0 × 18 mm oraz 3,0 × 28 mm, o łącznej długości 64 mm (Rycina 1.). Uzyskano optymalny efekt angiograficzny, z napływem TIMI 3 w LAD. Stan ogólny chorej uległ wyraźnej poprawie.

W dniu przyjęcia do Kliniki w badaniu fizykalnym przeprowadzonym w izbie przyjęć akcja serca była miarowa 65/min, ciśnienie tętnicze 100/60 mmHg, nad polami płucnymi przypadkowo obecne pojedyncze symetryczne rżenia drobnobańkowe. W EKG przy przyjęciu stwierdzono lewogram, przetrwałe uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych V<sub>1</sub>–V<sub>6</sub>, zespoły QS w V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>, patologiczne załamki Q w I, aVL, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>, dwufazowe załamki T w III, aVF. Oznaczane kilkakrotnie markery martwicy miokardium (troponina I oraz izoenzym sercowy kinazy kreatynowej

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Radostaw Kręcki, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 251 60 11, e-mail: rkrecki@gazeta.pl

– CKMB masa) nie były podwyższone. Podwyższone parametry nerkowe upoważniały do rozpoznania przewlekłej niewydolności nerek [kreatynina 1,5 mg/dl, mocznik 81 mg/dl, wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR) wyliczona wg wzoru Cockrofta-Goulta 58 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]. W pozostałych badaniach dodatkowych: hemoglobina 13,0 g/dl, leukocyty

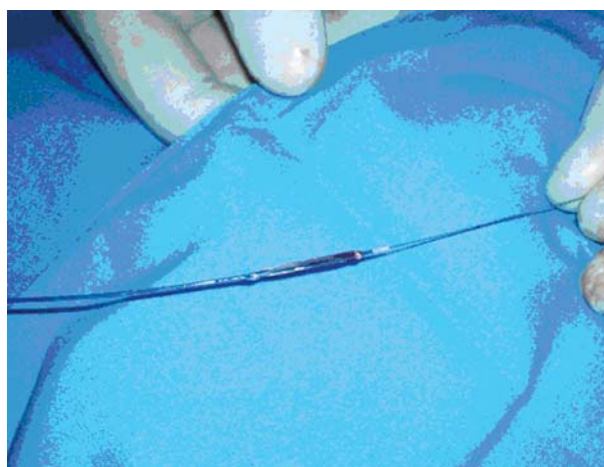


**Rycina 1.** Lewa tętnica wieńcowa po zabiegu PCI z implantacją trzech stentów metalowych (CRA 30°, LAO 20°)



**Rycina 2.** Obraz rozlanej restenozy w stentach implantowanych do gałęzi przedniej zstępującej (CRA 30°, LAO 20°)

$7,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ , płytki krwi  $185 \times 10^3/\text{mm}^3$ , glikemia przygodna 102 mg/dl, cholesterol całkowity 194 mg/dl, cholesterol LDL 103 mg/dl, cholesterol HDL 45 mg/dl, trójglicerydy 112 mg/dl. W badaniu echokardiograficznym: hipo-, akineza ściany przedniej, koniuszka, akineza koniuszkowego i środkowego segmentu ściany bocznej, hipokineza podstawnego segmentu ściany bocznej, ściany dolnej i tylnej; frakcja wyrzutowa lewej komory 29%. Po uzyskaniu zgody chorą zakwalifikowano do pilnej strategii inwazyjnej. Pacjentkę przygotowano do procedury lekami przeciwplatekcyjnymi [przyjmowała regularnie od 6 miesięcy kłopidogrel – 75 mg, oraz kwas acetylosalicylowy (ASA) – 75 mg]. W Pracowni Hemodynamiki podano heparynę niefrakcjonowaną dożylnie – bolus 1000 j.m./kg m.c., a następnie wlew 18 j.m./kg/godz. (pod kontrolą APTT). Wartość APTT po podaniu heparyny niefrakcjonowanej 292 s. W wykonanej koronarografii uwidoczniono rozlaną restenozę w implantowanych przed 6 miesiącami stentach w LAD, zawężającą światło naczynia do 99%, z napływem na obwód naczynia TIMI 2 (Rycina 2.). Na podstawie rozlanego charakteru zmian w tętnicach wieńcowych, obejmujących również odcinki obwodowe tych tętnic (stanowiących podstawę do wykluczenia leczenia kardiochirurgicznego), biorąc pod uwagę utrzymujące się dolegliwości wieńcowe oraz zgodę pacjentki na zabieg przezskórny, operator podjął decyzję o wykonaniu jednocześnie angioplastyki gałęzi przedniej zstępującej. Z uwagi na bardzo długi odcinek naczynia objęty restenozą (łącznie ok. 6 cm) oraz zniszczony miażdżycowo, wąski obwód tętnicy (duże ryzyko dysekcji) wykonano sekwencyjną angioplastykę balonową przy użyciu cewnika balonowego DIOR uwalniającego paklitaksel  $2,75 \times 20$  mm, pod nominalnym ciśnieniem 8 atm przez 30 s, w segmencie 7. i 8. LAD, rozpoczynając od odcinka proksymalnego restenozy (Ryciny 3. i 4.). W kontrolnych podaniach po 5 i 10 min napływ na obwód LAD – TIMI 3 (Rycina 5.), bez nawrotu zwężenia, bez dysekcji obwodowej. W następnych



**Rycina 3.** Cewnik balonowy DIOR – przed wprowadzeniem do naczynia

dniach pobytu w Klinice stan ogólny chorej uległ wyraźnej poprawie, dolegliwości zamostkowe nie nawracały. Kobieta została wypisana do domu w 4. dobie hospitalizacji z zaleceniem 12-miesięcznej terapii przeciwplatek ASA i kłpidogrelem.

Kontrolna koronarografia wykonana po 3 miesiącach wykazała dobry odległy efekt po angioplastyce balonowej LAD, bez cech istotnej restenozy w stentach.

## Omówienie

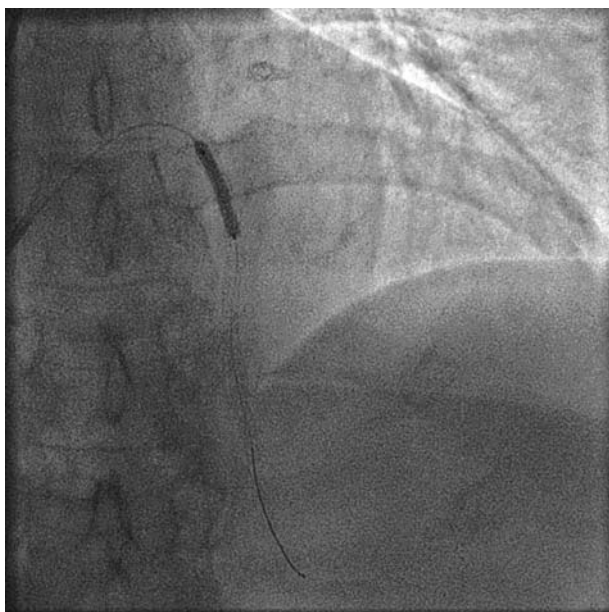
Jednym z najbardziej niepożądanych zjawisk, stanowiących pięć achillesową współczesnej kardiologii inwazyjnej, jest restenoza. Historia tego problemu jest niemal tak długa jak samej metody leczniczej i sięga ponad 30 lat [2]. W ujęciu mikroskopowym zmiany średnicy światła naczyń po angioplastyce wieńcowej są uwarunkowane dynamiką narastania neointymy oraz procesem jej przebudowy, a także remodelingiem ściany naczyń. Powstająca neointyma budowana jest głównie przez elementy macierzy zewnątrzkomórkowej – proteoglikany i kolagen. Tworząca się struktura włóknisto-komórkowa prowadzi do nawrotu zwężenia światła naczyń – restenozy [3]. Po zabiegach angioplastyki balonowej częstość zjawiska restenozy oceniana jest na 30–50%, a rutynowe wprowadzenie stentów pozwoliło na znaczne jego ograniczenie [4]. Niemniej jednak implantacja stentu związana jest z większą dynamiką narastania neointymy, jak również z kolejnym bardzo niepożądanym zjawiskiem – zakrzepicą.

W kręgu szczególnych zainteresowań w ciągu kilkunastu lat znalazły się metody prewencji formacji neointy-

my po zabiegach angioplastyki. Wśród nich szczególne nadzieje wiązano z cewnikami balonowymi z funkcją ablacji przy użyciu fal ultradźwiękowych, systemowym dostarczeniem leków antymitotycznych oraz nowymi, technologicznie ulepszonymi (pod względem grubości, konstrukcji i kształtu) stentami [5–7]. Klincycznie udokumentowaną skuteczność w zakresie redukcji zjawiska restenozy uzyskano jednak do tej pory tylko przy zastosowaniu stentów uwalniających leki antymitotyczne (DES) oraz brachyterapii wewnątrznaczyniowej [8, 9].

Zjawisko zakrzepicy w stencie oraz tzw. późnej restenozy w DES skłoniło do dalszych poszukiwań nowych metod zapobiegania hiperplazji neointymy. Wśród nowych, bardzo obiecujących rozwiązań znalazły się, oprócz stentów bioresorbowalnych, systemy do lokalnego dostarczania leków antymitotycznych, w tym przede wszystkim cewniki balonowe pokryte paklitakselem [10, 11]. W porównaniu ze stentami pozwalają one na miejscowe dostarczenie leku, nieobarczone ryzykiem przymknięcia obocznic w razie zabiegu w rozwidleniu tętnicy. Przy leczeniu restenozy w stencie nie prowadzą do zmniejszenia przekroju naczyń związanego z implantacją kolejnej metalowej struktury indukującej przewlekły wytwórczy odczyn naprawczy [12].

Cewnik balonowy DIOR uwalniający paklitaksel jest niedawno zarejestrowanym urządzeniem przeznaczonym do leczenia restenozy w stencie oraz leczenia zwężeń w naczyniach o średnicy uniemożliwiającej implantację stentu. Paklitaksel umieszczony jest w mikroporach na powierzchni balonu w dawce 3 g/mm<sup>2</sup>, a trójzakładkowe składanie balonu zapobiega efektowi „wymywania” leku.



**Rycina 4.** Inflacja balonu uwalniającego paklitaksel DIOR w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej (CRA 30°, LAO 20°)



**Rycina 5.** Gałąź przednia zstępująca po zabiegu angioplastyki balonowej cewnikiem uwalniającym paklitaksel DIOR (CRA 30°, LAO 20°)

Procedura umieszczania balonu w naczyniu jest analogiczna do klasycznych cewników balonowych OTW (ang. *over the wire*). Zalecany czas inflacji cewnika wynosi do 60 s pod nominalnym ciśnieniem, a balon może być rozprężany kilkukrotnie (każda inflacja trwająca 20 s prowadzi do uwolnienia ok. 30% dawki leku). Zalecany okres terapii przeciwplatekcyjnej kłopidogrelem wynosi 3 miesiące.

Podsumowując – współczesne techniki przezskórne stosowane w leczeniu restenozy w stencie nie dają optymalnych wyników. Zjawisko zakrzepicy w stencie i późnej restenozy w DES jest dużym ograniczeniem tej powszechnie stosowanej strategii terapeutycznej. Poszukiwane są w związku z tym nowe metody i urządzenia pozwalające zahamować proces hiperplazji neointymy, stanowiącej podstawę zjawiska restenozy. Przedstawiona metoda zastosowania cewnika balonowego uwalniającego paklitaksel stanowi ciekawą alternatywę dla implantacji stentu uwalniającego lek zapobiegający restenozie w wybranej grupie pacjentów.

#### Piśmiennictwo

1. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318-21.
2. Camenzind E. Treatment of in-stent restenosis—back to the future? *N Engl J Med* 2006; 355: 2149-51.
3. Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, et al. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1119-27.
4. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
5. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
6. Kolodgie FD, John M, Khurana C, et al. Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. *Circulation* 2002; 106: 1195-8.
7. Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG. Local drug delivery for the prevention of restenosis: fact, fancy, and future. *Circulation* 1994; 90: 2070-82.
8. Kuntz RE, Baim DS. Prevention of coronary restenosis: the evolving evidence base for radiation therapy. *Circulation* 2000; 101: 2130-3.
9. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. 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: 1110-5.
10. Posa A, Hemetsberger R, Petnehazy O, et al. Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 243-7.
11. De Labriolle A, Pakala R, Bonello L, et al. Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 643-2.
12. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, et al. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 629-35.