

Restenoza w stencie kobaltowo-chromowym 36 miesięcy po wszczepieniu do prawej tętnicy wieńcowej

Restenosis in a cobalt-chromium stent 36 months after implantation into the right coronary artery

Marek Koziński¹, Marcin Rychter¹, Aleksandra Gadzińska^{1,2}, Adam Sukiennik¹, Jacek Kubica¹

¹ Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

² Katedra i Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Kardiologia Pol 2008; 66: 1002-1006

Opis przypadku

Do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy przyjęto 71-letnią kobietę z powodu nawracających od 3 dni bólów zamostkowych o charakterze ucisku z promieniowaniem do obu barków i szyi. Dolegliwości występowały przy najmniejszym wysiłku oraz 2-krotnie także w spoczynku. Najdłuższy ból trwał 10 min. Ustępował po zaprzestaniu wysiłku fizycznego lub podjęzykowym zażyciu nitrogliceryny.

Chora 36 miesięcy przed przyjęciem do Kliniki miała wykonany zabieg angioplastyki prawej tętnicy wieńcowej. Wówczas do 80% zwężenia typu C wg klasyfikacji ACC/AHA obejmującego proksymalny i środkowy odcinek prawej tętnicy wieńcowej po predylatacji wszczepiono ciśnieniem 18 atm stent kobaltowo-chromowy Multi-Link Vision 3,5 × 23 mm. Wykonano 2 postdylatacje balonami 4,0 × 15 mm i 4,0 × 8 mm, używając ciśnień 18 i 22 atm. Użytko wówczas optymalny efekt końcowy (przyptyw w naczyniu po interwencji TIMI 3, oceniany wizualnie, stenoza rezydualna 20%). Miesiąc po tej interwencji, pod kontrolą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), jednocześnie poszerzono chorej pień lewej tętnicy wieńcowej, implantując na gałąź międzykomorową przednią stent ze stali nierdzewnej 316 L, i środkowy odcinek gałęzi międzykomorowej przedniej, gdzie wszczepiono stent kobaltowo-chromowy. Na wykonywane rutynowo w naszym ośrodku kontrole angiograficzne 3, 6 i 12 miesięcy po angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej kobieta nie wyraziła zgody.

Dodatkowo chora była obciążona nadciśnieniem tętniczym i napadowym migotaniem przedsionków, z objawami niewydolności serca odpowiadającymi II klasie wg NYHA. Kobieta 2 lata przed przyjęciem do Kliniki miała implantowany kardiostymulator DDD z powodu zespołu chorej zatoki, a przed 5 laty przeżyła niedokrwienny udar mózgu. Ponad-

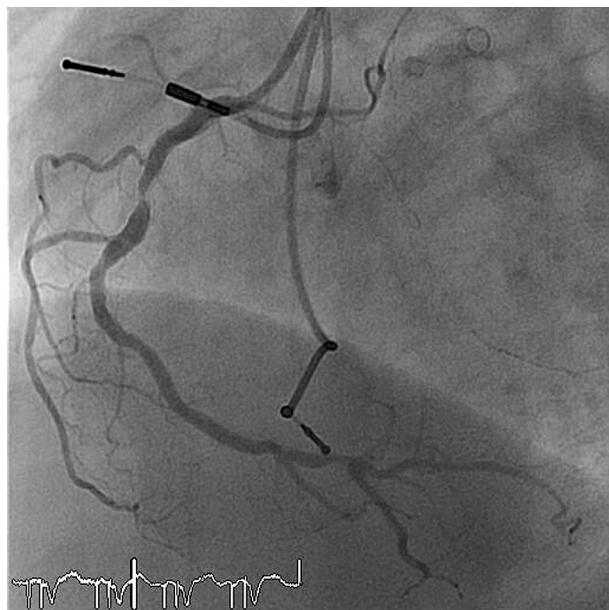
to była po 2-krotnej przezcewkowej elektroresekcji raka gruczołowego pęcherza moczowego – T1G1 (4 i 5 lat temu).

W badaniu fizykalnym w izbie przyjęć: akcja serca miarowa 72/min, ciśnienie tętnicze 120/70 mmHg, nad płucami przypadkowo obecne pojedyncze symetryczne trzeszczenia. W EKG przy przyjęciu lewogram, rytm stymulatora DDD 72/min. Troponina I oznaczona w izbie przyjęć i po 6 godz. od przyjęcia odpowiednio 0,054 i 0,163 ng/ml (wartości referencyjne dla osób zdrowych <0,03 ng/ml, punkt odcięcia dla osób z zawałem serca 0,3 ng/ml). W pozostałych badaniach dodatkowych: hemoglobina 14,4 g/dl, hematokryt 41,5%, erytrocyty 4,79 mln/mm³, leukocyty 12,16 × 10³/mm³, płytki krwi 301 × 10³/mm³, kreatynina 1,08 mg/dl, sód 143,0 mmol/l, potas 3,4 mmol/l, glikemia przegodna 142 mg/dl, cholesterol całkowity 250 mg/dl, cholesterol LDL 156 mg/dl, cholesterol HDL 45 mg/dl, trójglicerydy 246 mg/dl. W badaniu echokardiograficznym: akineza ściany dolnej z niewielkim tętniakiem segmentu podstawnego, akineza koniuszkowego i środkowego segmentu ściany bocznej, hipokineza podstawnego segmentu ściany bocznej z asynchronią skurczu przegrody międzykomorowej, frakcja wyrzutowa lewej komory 37–40%.

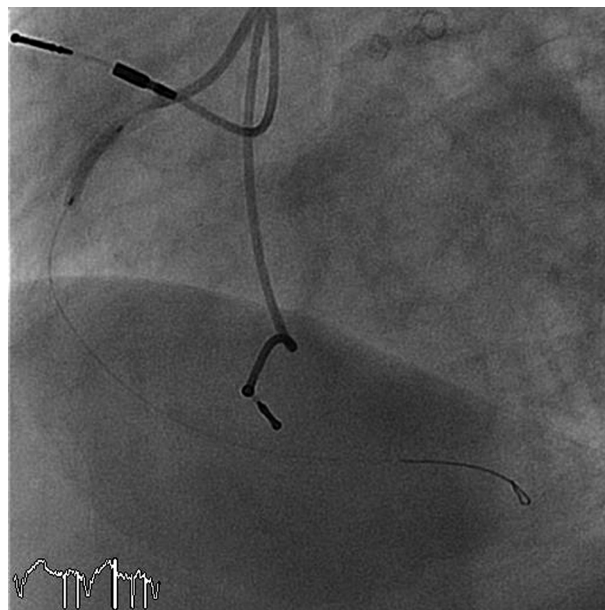
Po uzyskaniu zgody chorą zakwalifikowano do wczesnej strategii inwazyjnej. Podano dawki nasycające kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu po 300 mg doustnie oraz heparynę niefrakcjonowaną dożylnie – bolus 5000 j.m., następnie wlew 1000 j.m./godz. Wykonana koronarografia ujawniła ogniskowy nawrót zwężenia w stencie kobaltowo-chromowym wszczepionym do prawej tętnicy wieńcowej (Rycina 1), zmiany przyścienne niespełniające kryterium restenozy w pniu lewej tętnicy wieńcowej i gałęzi międzykomorowej przedniej oraz okluzję odcinka proksymalnego gałęzi okalającej, stwierdzoną już 3 lata wcześniej. Obwód gałęzi okalającej wypełniał się z krążenia obocznego od lewej tętnicy wieńcowej.

Adres do korespondencji:

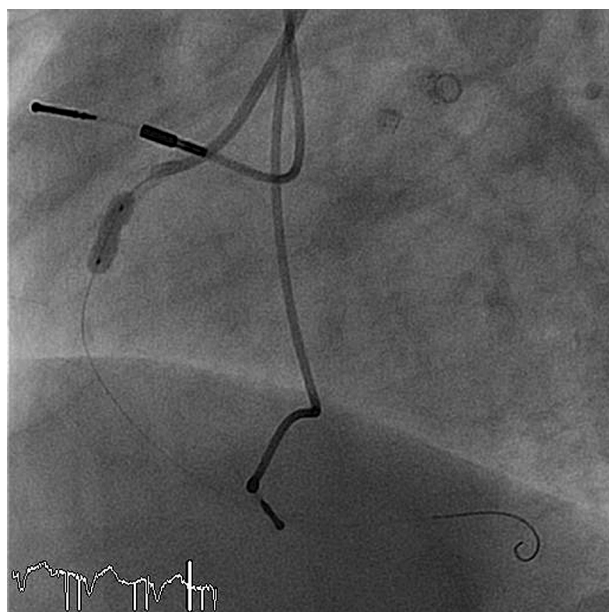
dr n. med. Marek Koziński, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 40 23, faks: +48 52 585 40 24, e-mail: marekkoziński@wp.pl



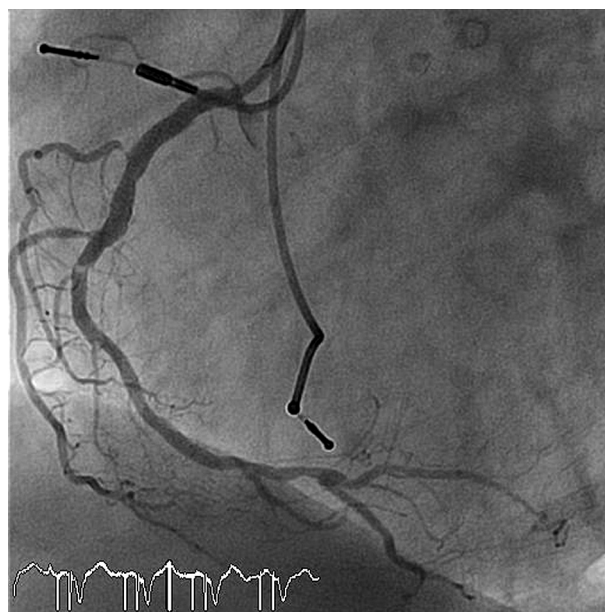
Rycina 1. Restenoza w stencie kobaltowo-chromowym w prawej tętnicy wieńcowej



Rycina 2. Balon SeQuent 2 × 15 mm rozprężony ciśnieniem 20 atm w zmianie restenotycznej



Rycina 3. Inflacja balonu Fryderyk 4,0 × 10 mm ciśnieniem 16 atm

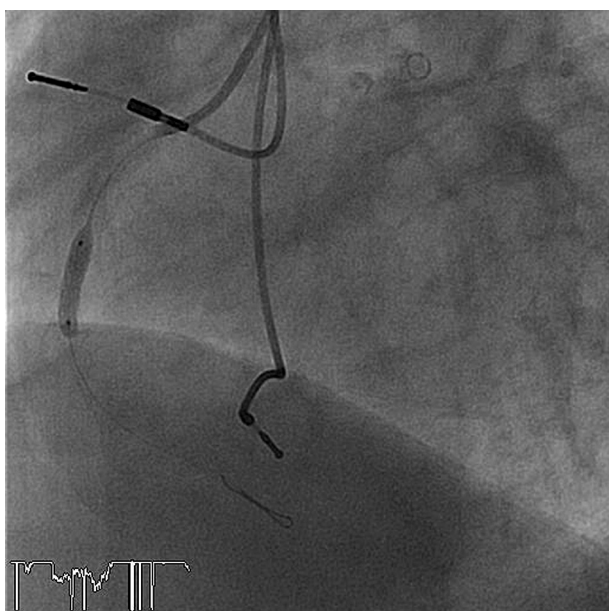


Rycina 4. Dyssekcja typu D zlokalizowana dystalnie do zmiany restenotycznej

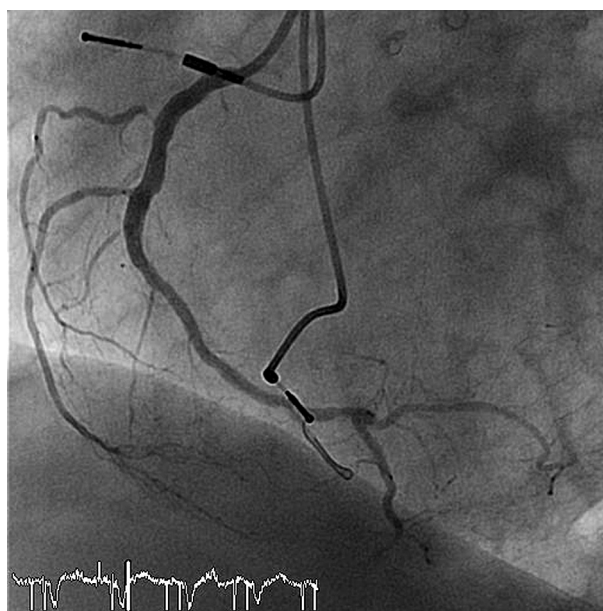
Początkowo planowano w zmianę restenotyczną wszczepić stent uwalniający lek (DES), jednak po rozmowie z chorą, z uwagi na brak możliwości przyjmowania klopidogrelu przez co najmniej 12 miesięcy, odstąpiono od tej koncepcji i zdecydowano o angioplastyce balonowej. W zmianie rozprężono balon SeQuent 2 × 15 mm, używając ciśnienia 20 atm (Rycina 2.). Następnie w obrębie restenozy ciśnieniem 16 atm wykonano inflację balonu Fryderyk 4,0 × 10 mm (Rycina 3.). Niestety, na śliskiej

neointymie doszło do przesunięcia rozprężonego balonu i dystalnie do zmiany restenotycznej powstała dyssekcja typu D wg NHLBI (Rycina 4.). „Na zakładkę” ciśnieniem 24 atm doszczepiono kolejny stent kobaltowo-chromowy Multi-Link Vision 3,5 × 15 mm (Rycina 5.). Balonem po stencie doprężono oba stenty. Uzyskano optymalny efekt bezpośredni (Rycina 6.).

Chorą zalecono terapię klopidogrelem 1 × 75 mg przez co najmniej 4 tygodnie (optymalnie przez rok) oraz prze-



Rycina 5. Implantacja stentu Multi-Link Vision 3,5 × 15 mm ciśnieniem 24 atm w miejscu dyssekcji



Rycina 6. Efekt końcowy zabiegu

wlekłe leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 1 × 75 mg. Dodatkowo chora stosuje bisoprolol 1 × 5 mg, ramipryl 1 × 2,5 mg oraz atorwastatinę 1 × 40 mg. Z powodu braku możliwości regularnej kontroli INR nie włączono doustnych antykoagulantów.

Dyskusja

Prezentujemy przypadek 71-letniej chorej, po kilku zabiegach angioplastyki wieńcowej, przyjętej do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy z powodu dławicy piersiowej niestabilnej. Chorą zakwalifikowano do wczesnej strategii inwazyjnej. Ku sporemu zaskoczeniu operatora koronarografia ujawniła nawrót zwężenia w stencie kobaltowo-chromowym wszczepionym 36 miesięcy wcześniej do prawej tętnicy wieńcowej. Prezentowaną chorą skutecznie leczono przezskórnie.

W ujęciu mikroskopowym zmiany średnicy światła naczynia po angioplastyce wieńcowej są uwarunkowane dynamiką narastania neointymy oraz procesem jej przebudowy, a także remodelingiem ściany naczynia [1]. Powstająca neointyma składa się głównie z macierzy zewnątrzkomórkowej (proteoglikanów i kolagenu produkowanego przez nieeliczne miocyty gładkie). Tworząca się struktura włókniasto-komórkowa może doprowadzić do ponownego przewężenia światła naczynia i rozwoju restenozy. Źródła przebudowy ściany naczynia i zmniejszenia objętości neointymy upatruje się w reorganizacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Zsyntetyzowane przez miocyty gładkie siarczan chondroityny i proteoglikany są zastępowane włóknami kolagenu i elastyny. Równowaga między procesami tworzenia i degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej determinuje stopień zwężenia naczynia [2].

W dostępnej literaturze doniesienia na temat bardzo późnej restenozy w stentach klasycznych należą do rzadkości [3]. Kimura i wsp., wykonując seryjne kontrole angiograficzne, stwierdzili, że w przypadku stentów klasycznych minimalna średnica światła naczynia w obrębie stentu ulega redukcji w okresie 6 miesięcy od zabiegu, z niewielkimi zmianami do roku i stopniowym wzrostem po roku od angioplastyki [4]. Istotny wkład do wiedzy na temat zmian średnicy światła naczynia po angioplastyce wieńcowej wniosła także ultrasonografia wewnątrznaczyniowa. W przypadku angioplastyki balonowej w 1. miesiącu po zabiegu obserwuje się głównie adaptacyjne poszerzenie naczynia, natomiast między 2. a 6. miesiącem naczynie zaczyna się „kurczyć”. Tylko u części chorych nie pojawia się negatywny remodeling, a obserwuje się w tej grupie postępującą korzystną adaptację naczynia będącą kontynuacją wczesnego remodelingu pozytywnego [5]. Z kolei porównanie za pomocą IVUS 110 chorych (120 zmian miażdżycowych) ujawniło istotne zmniejszenie średniej objętości neointymy i zwiększenie średniego pola przekroju poprzecznego światła naczynia między 6. a 24. miesiącem po implantacji stentu klasycznego, przy niezmiennym średnim polu przekroju poprzecznego naczynia w obrębie stentu i w odcinku referencyjnym [6]. Objętość neointymy między 6. a 24. miesiącem po interwencji zmniejszyła się w 91 (76%) zmianach miażdżycowych, a wzrosła w obrębie 29 (24%) zmian miażdżycowych. Późny (>6 miesięcy) nawrót zwężenia wystąpił w 3 zmianach, przy czym jedynie u jednego chorego wymagał ponownej rewaskularyzacji.

Z klinicznego punktu widzenia typowy dla rozwoju restenozy jest czas nawrotu dolegliwości dławicowych między 1. a 6. miesiącem po zabiegu. Wystąpienie dławicy

w 1. dobie po angioplastyce należy łączyć z podostrymi powikłaniami, a nawrót dolegliwości w 1. miesiącu najczęściej wynika z niepełnej rewaskularyzacji. Bóle wieńcowe powyżej 6 miesięcy po zabiegu z reguły świadczą o postępie choroby wieńcowej w innych miejscach [7, 8]. Niemniej, nie zawsze obecność dolegliwości wieńcowych między 1. a 6. miesiącem po zabiegu jednoznacznie wskazuje na nawrót zwężenia w tętnicy wieńcowej [9]. Bengston i wsp. stwierdzili, że restenoza, definiowana jako nawrót zwężenia $\geq 75\%$ w miejscu wcześniejszej PTCA w koronarografii wykonanej 6 miesięcy po zabiegu, występuje u 66% chorych z nawrotem typowych bólów wieńcowych, 26% chorych z nietypowymi bólami w klatce piersiowej oraz 16% osób bez dolegliwości [10].

Obserwacje wieloletnie osób z implantowanymi stentami klasycznymi w zdecydowanej większości dotyczą niestosowanych już obecnie stentów Palmaz-Schatz. W jednej z takich prac w grupie 65 chorych w trakcie 3-letniego okresu obserwacji klinicznej 85% rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany miało miejsce w ciągu 12 miesięcy po interwencji [11]. Nie zanotowano natomiast jawnych klinicznie przypadków nawrotu zwężenia powyżej 24 miesięcy po angioplastyce. Także badacze z Japonii w okresie 3 lat od interwencji obserwowali jedynie jeden przypadek (0,7%) objawowej restenozy powyżej 14 miesięcy w populacji 143 chorych po wszczępieniu stentu Palmaz-Schatz [4]. W materiale z Harvard Medical School ponowne zabiegi rewaskularyzacyjne z powodu nawrotu zwężenia między 1. a 5. rokiem po implantacji stentu klasycznego dotyczyły jedynie 3 (1,7%) ze 175 chorych [12]. Jednak w 5-letniej obserwacji badania BENESTENT (*the Belgian Netherlands Stent study*) częstości ponownych interwencji w obrębie pierwotnie poszerzanej zmiany między 7. miesiącem i końcem 5. roku po angioplastyce wynosiły aż 8,2% i 8,6%, odpowiednio w grupach poddanych implantacji stentu ($n=259$) i wśród chorych leczonych angioplastyką balonową ($n=257$) [13]. Mimo że autorzy pracy nie podali dokładnego rozkładu czasowego reinterwencji, analiza krzywej przedstawiającej wykonanie ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych w funkcji czasu wskazuje, że większość jawnych klinicznie restenoz w tym okresie miała miejsce między 6. a 9. miesiącem po wszczępieniu stentu. Do podobnych wniosków doszli Cutlip i wsp., którzy w metaanalizie obejmującej 6186 chorych leczonych stentami klasycznymi stwierdzili częstości ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany 6,9%, 10,2% i 12,0%, odpowiednio na koniec 6., 9. i 12. miesiąca po interwencji [14]. Autorzy wyrażają pogląd, że istnieje opóźnienie między procesem tworzenia neointymy, który u większości chorych jest zakończony w ciągu 6 miesięcy po angioplastyce, a kliniczną manifestacją restenozy, i postulują konieczność obserwacji klinicznej przez 9–12 miesięcy w celu oceny występowania jawnej restenozy po implantacji stentów klasycznych. W bardziej współczesnym badaniu

obejmującym 1228 chorych leczonych stentami klasycznymi 2. generacji (Muliti-Link, NIR, Micorstent, Microstent II AVE) średnia roczna częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego zwężenia między końcem 1. a końcem 5. roku po zabiegu wynosiła 1,5% i nie różniła się istotnie między kolejnymi latami po angioplastyce [15]. Niezależnymi czynnikami predykcijnymi jawnej klinicznie restenozy w ciągu 5-letniej obserwacji były: cukrzyca, choroba wielonaczyniowa i mała średnica poszerzanego naczynia. Co ciekawe, w przypadku rewaskularyzacji dotyczących innych zmian dwie pierwsze zmienne były identyczne, a dodatkowym czynnikiem obciążającym okazało się nadciśnienie tętnicze w wywiadzie.

Należy zauważyć, że opisywana chora została poddana implantacji stentu ze stopu kobaltowo-chromowego. Za korzystne właściwości tego rodzaju stentów uważa się cieńszą warstwę stentu przylegającą do ściany naczynia i prawdopodobnie mniejszy uraz błony środkowej i wewnętrznej w czasie implantacji. Mimo obiecujących danych z obserwacji krótko- i średnioterminowych, brakuje wieloletnich badań ze stentami kobaltowo-chromowymi [16, 17]. Niemniej nie istnieją przesłanki, aby przewidywać odmienną dynamikę restenozy w stentach tego rodzaju. W tym miejscu należy wspomnieć o możliwych odrębnościach w odniesieniu do DES. Wiemy, że ich wszczępienie przedłuża gojenie się ściany naczynia, w tym proces tworzenia się neointymy, i w konsekwencji może opóźnić powstanie restenozy [18, 19], jakkolwiek nie wszystkie doniesienia potwierdzają występowanie późnej restenozy po implantacji DES [20].

Restenoza u chorej objawiła się jako dławica piersiowa niestabilna z podwyższonym stężeniem troponiny I. Warto wspomnieć, że do niedawna uważano, że nawrót zwężenia rzadko jest przyczyną ponownej niestabilności, a zawał serca czy nagły zgon z powodu restenozy zdarzają się wyjątkowo. Jakkolwiek w niedawno opublikowanym rejestrze z Cleveland Clinic wśród 1186 kolejnych zmian restenotycznych (984 chorych) nawrót zwężenia manifestował się jako zawał serca u 112 chorych (9,5% restenoz), a u 313 osób (26,4% restenoz) jako dławica niestabilna [21]. Także w badaniu Waltersa i wsp. wśród 262 chorych leczonych interwencyjnie z powodu nawrotu zwężenia w stencie ($n=191$) lub w miejscu wcześniejszej angioplastyki balonowej ($n=71$) dławica niestabilna lub oceniane łącznie dławica niestabilna i ostry zawał serca występowały odpowiednio u 48 vs 32% ($p=0,032$) oraz 68 vs 46% ($p=0,03$) chorych w analizowanych grupach [22].

Prezentowany przypadek zwraca uwagę na możliwość bardzo późnej restenozy po implantacji stentu klasycznego. Co więcej, nawrót zwężenia może wiele miesięcy po interwencji manifestować się jako ostry zespół wieńcowy. Rzeczywiste rozpowszechnienie tego zjawiska u osób poddanych wszczępieniu współcześnie stosowanych stentów wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Koziński M, Sukiennik A, Rychter M, et al. Nawrót zwężenia po angioplastyce wieńcowej – patomechanizm i potencjalne punkty uchwytu dla interwencji terapeutycznych. Szczególna rola procesu zapalnego. *Postępy Hig Med Dosw* 2007; 61: 58-73.
2. Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, et al. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1119-27.
3. Koutouzis M, Nikolidakis S, Arealis G, et al. Very late in-stent restenosis in a bare metal stent. *Cardiology* 2007; 107: 360-1.
4. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-6.
5. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, et al. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997; 96: 475-83.
6. Hong MK, Lee CW, Kim YH, et al. Two-year follow-up intravascular ultrasound analysis after bare metal stent implantation in 120 lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 247-53.
7. Joelson JM, Most AS, Williams DO. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 60: 792-5.
8. Lesiak M, Grajek S. Kliniczne znaczenie restenozy. *Folia Cardiol* 2000; 7 (supl. C): C17-21.
9. Koziński M, Kubica J, Sukiennik A, et al. Nawrót zwężenia po angioplastyce wieńcowej – znaczenie kliniczne i zalecenia dotyczące wykrywania. *Cardiovasc Forum* 2007; 12: 61-9.
10. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990; 65: 28-34.
11. Klugherz BD, DeAngelo DL, Kim BK, et al. Three-year clinical follow-up after Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1185-91.
12. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, et al. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 820-6.
13. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1598-603.
14. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082-9.
15. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226-30.
16. Legrand V, Kelbaek H, Hauptmann KE, et al. Clinical and angiographic analysis with a cobalt alloy coronary stent (driver) in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2006; 97: 349-52.
17. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 2007; 370: 1552-9.
18. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002; 105: 1883-6.
19. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; 106: 2649-51.
20. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2326-9.
21. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260-4.
22. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, et al. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 491-4.