

## Przypadek bardzo późnej zakrzepicy w stencie klasycznym wszczepionym do prawej tętnicy wieńcowej

A case of very late bare-metal stent thrombosis implanted into right coronary artery

Marek Koziński, Mirosław Jabłoński, Adam Sukiennik, Jacek Kubica

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Kardiologia Pol 2008; 66: 794-797

W pracy przedstawiono przypadek 59-letniego chorego przyjętego do naszej Kliniki z powodu ostrego zespołu wieńcowego z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI). W koronarografii uwidoczniło zakrzepicę w klasycznym stencie metalowym (BMS) wszczepionym do prawej tętnicy wieńcowej (RCA) 13 mies. wcześniej. Chorego skutecznie leczono pierwotną angioplastyką wieńcową (pPCI).

### Opis przypadku

Mężczyzna 59-letni został skierowany w nocy przez pogotowie ratunkowe do Izby Przyjęć Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy z podejrzeniem STEMI. Chory zgłaszał trwający od 2 godz. spoczynkowy ból zamostkowy o charakterze rozrywania. W EKG przy przyjęciu stwierdzono cechy ostrego zawału serca ściany dolnej. W badaniu fizykalnym bez istotnych odchyleń – akcja serca miarowa 94/min, ciśnienie tętnicze 120/70 mmHg, I klasa wg Killipa. W wywiadzie nikotynizm, hipertrójglicerydemia i otyłość (BMI 33,0 kg/m<sup>2</sup>).

Chory 13 mies. wcześniej przeżył zabieg skutecznej rekanalizacji RCA. Użyto wówczas przewodnika Pilot 200. Po 2-krotnej predylatacji balonami Sprinter 1,5 × 20 mm (10 atm) i Aqua 3,0 × 30 mm (12 atm) do proksymalnego odcinka naczynia wszczepiono pod ciśnieniem 16 atm stent ze stali nierdzewnej 316L Multi-Link Zeta 3,5 × 38 mm. Uzyskano optymalny efekt bezpośredni. Po zabiegu, do chwili przyjęcia do Kliniki chory nie miał dolegliwości dławicowych, nadal palił papierosy; 10 mies. po interwencji chory przestał stosować kłopidogrel. Kontynuował leczenie kwasem acetylosalicylowym (ASA) 1 × 75 mg, atorwastatyną 1 × 20 mg, karwedilem 2 × 12,5 mg oraz ramiprylem 1 × 2,5 mg.

Po wykonaniu EKG i zebraniu krótkiego wywiadu chorego przekazano bezpośrednio z Izby Przyjęć na Intensywny Nadzór Kardiologiczny. Niezwłocznie uzyskano świadomą

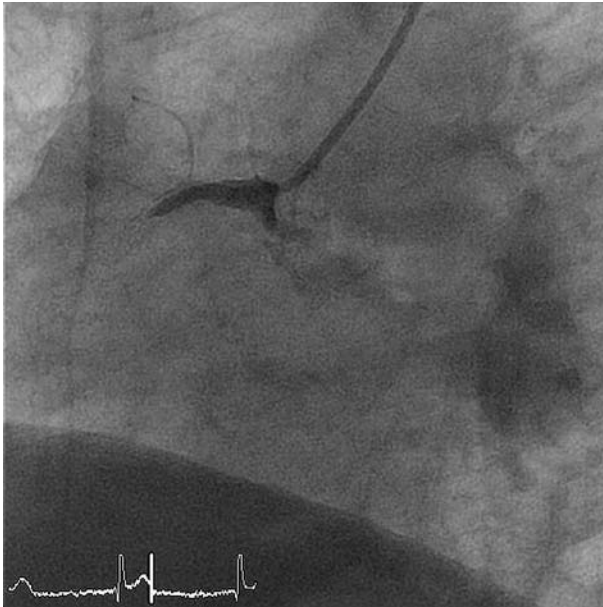
zgoda na leczenie interwencyjne, wezwano zespół dyżurny i podano choremu dawkę nasycającą kłopidogrelu 600 mg *p.o.*, 5000 IU heparyny niefrakcjonowanej *i.v.* oraz 2,5 mg morfiny *i.v.* W Pracowni Kardiologii Interwencyjnej wykonano koronarografię, w której stwierdzono okluzyję proksymalnego odcinka dominującej RCA spowodowaną zakrzepicą w stencie oraz prawidłową lewą tętnicę wieńcową (Rycina 1). Choremu podano dożylnie dodatkowo 2000 IU heparyny niefrakcjonowanej. Przez zmianę przeprowadzono przewodnik BMW. W miejscu skrzepliny pod ciśnieniem 18 atm rozprężono balon Avion Plus 2,5 × 20 mm. W obrębie zwężenia w środkowym odcinku naczynia doszczepiono dystalnie od pierwszego stentu, „na zakładkę” stent Multi-Link Zeta 4,0 × 33 mm pod ciśnieniem 18 atm, obejmując przedmieszczoną po inflacji balonu skrzeplinę (Rycina 2.–4.). Stwierdzono dysproporcję między średnicą stentu, w którym wystąpiła bardzo późna zakrzepica, a rzeczywistą średnicą naczynia (Rycina 4.). Wykonano postdylatację obu stentów, najpierw balonem po stencie, następnie balonem Mercury 4,5 × 10 mm (Rycina 5.). W projekcjach końcowych nie uwidoczniło zwężenia rezydualnego (Rycina 6.). Obserwowano prawidłowy przepływ nasierdżiowy (TIMI 3), przy prawidłowej perfuzji mikrokrążenia wieńcowego (MBG 3). Dożylny wlew 10 mg abciksimabu kontynuowano przez 12 godz. po interwencji. Bezpośrednio po zabiegu chory zgłosił ustąpienie dolegliwości stenokardialnych. W EKG wykonanym godzinę po PCI stwierdzono całkowitą rezolucję odcinka ST.

Wkrótce po interwencji uzyskano wyniki wykonanych w Izbie Przyjęć badań dodatkowych – hemoglobina 15,1 g/dl, hematokryt 43,9%, erytrocyty 4,93 mln/mm<sup>3</sup>, leukocyty 11,19 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, płytki krwi 224 19 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>,

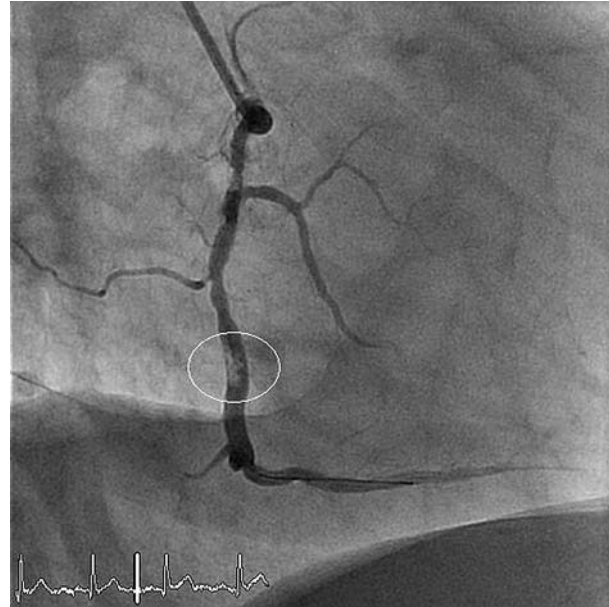
---

### Adres do korespondencji:

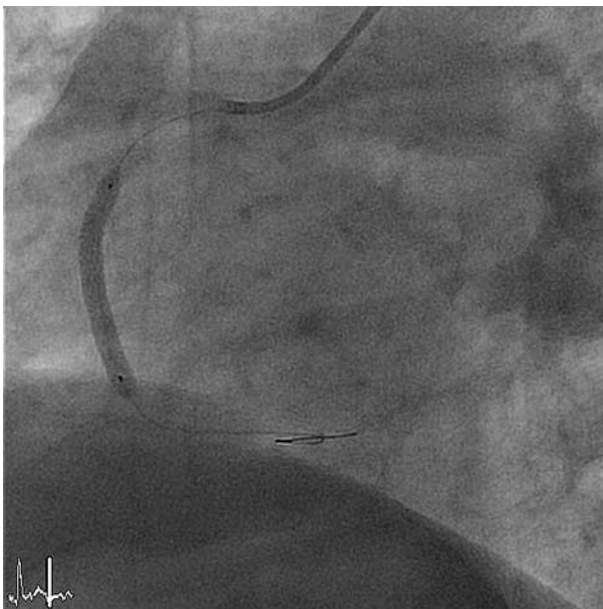
dr n. med. Marek Koziński, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 40 23; faks: +48 52 585 40 24, e-mail: marekkoziński@wp.pl



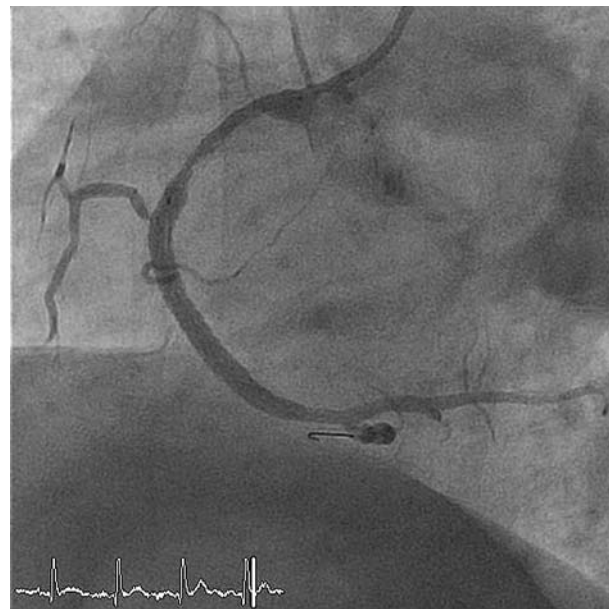
**Rycina 1.** Bardzo późna zakrzepica w stencie klasycznym w prawej tętnicy wieńcowej



**Rycina 2.** Skrzeplina przesunięta po inflacji balonu dystalnie od wszczepionego stentu



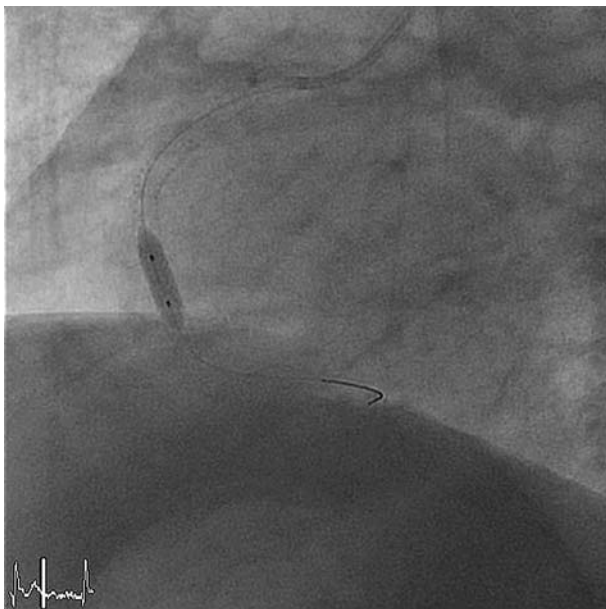
**Rycina 3.** Wszczepienie kolejnego stentu w obrębie zwężenia w środkowym odcinku naczynia obejmującego przemieszczoną skrzeplinę



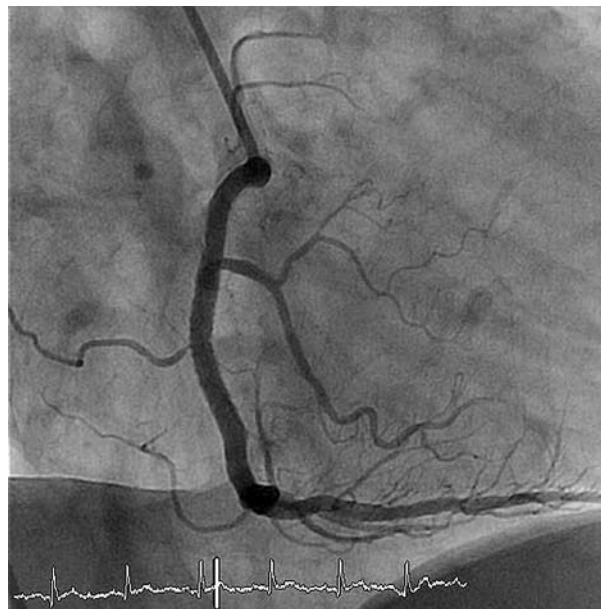
**Rycina 4.** Prawa tętnica wieńcowa po wszczepieniu stentu do środkowego odcinka naczynia

kreatynina 0,94 mg/dl, sód 140,9 mmol/l, potas 3,6 mmol/l, glukoza 153 mg/dl, cholesterol całkowity 169 mg/dl, cholesterol LDL 78 mg/dl, cholesterol HDL 32 mg/dl, trójglicerydy 297 mg/dl, troponina I 0,435 ng/ml (poziom odcięcia dla zawatu serca >0,1 ng/ml), izoenzym MB kinazy kreatyniny (CK-MB) 29 U/l (górną granicą zakresu wartości referencyjnych 29 U/l). W trakcie hospitalizacji zanotowano maksymalny wzrost troponiny I do 30,621 ng/ml i CK-MB do 91 U/l. Obserwowano

bezobjawową przejściową małopłytkowość z maksymalnym spadkiem liczby trombocytów do  $37 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Badanie echokardiograficzne wykonane w 3. dobie hospitalizacji ujawniło akinezę ściany dolnej, hipokinezę podstawnych i środkowych segmentów ściany przedniej i bocznej, z frakcją wyrzutową lewej komory 40–45%. W wypisowym EKG stwierdzono obecność patologicznych załamków Q w odprowadzeniach II, III i aVF. Wykonana w dniu wypisu ze szpitala elektrokardiograficzna pró-



Rycina 5. Postdylatacja stentów



Rycina 6. Efekt końcowy zabiegu

ba wysiłkowa wypadła ujemnie klinicznie i elektrokardiograficznie przy maksymalnym obciążeniu 7 METS. Choremu zalecono terapię kłopidogrelem 1 × 75 mg przez co najmniej 2 lata oraz przewlekłe leczenie ASA w dawce 1 × 75 mg. Dodatkowo chory stosuje bisporolol 1 × 5 mg, ramipryl 1 × 10 mg oraz atorwastatynę 1 × 40 mg.

## Dyskusja

Przedstawiony przypadek pokazuje, że zjawisko bardzo późnej zakrzepicy nie ogranicza się jedynie do stentów uwalniających leki (DES), ale może wystąpić także po wszczępieniu BMS. Uważa się, że w przypadku BMS istotnym problemem są wczesne rodzaje zakrzepicy (ostra i podostra), związane głównie z suboptymalnym wynikiem PCI [1]. Opisywano także występowanie późnej zakrzepicy w tego rodzaju stentach, która może stanowić do 1/3 wszystkich przypadków zakrzepicy w BMS [1–4]. W badaniu sekcijnym czynnikami ryzyka późnej zakrzepicy w BMS okazały się: wszczępienie stentu w poprzek dużej gałęzi tętniczej, towarzyszący zabieg brachyterapii wewnątrzświetłowej, niepełne pokrycie stentem niestabilnej blaszki miażdżycowej i wypuklenie się do wnętrza stentu martwiczonego rdzenia bogatej w lipidy blaszki miażdżycowej [5].

Doniesienia na temat zakrzepicy występującej ponad rok od wszczępienia BMS należą do rzadkości [6, 7]. W materiale z Berna obejmującym 6058 chorych bardzo późna zakrzepica w BMS wystąpiła u 2 (0,03%) chorych [1]. W metaanalizie Stone'a i wsp. obejmującej 4 badania z randomizacją porównujące stenty pokrywane sirolimusem (SES) i BMS (łącznie 1748 chorych) oraz 5 badań z randomizacją porównujących stenty pokrywane paklitaksellem (PES) i BMS (łącznie 3513 chorych) bardzo późna zakrzepica zamiennie rzadziej występowała w BMS

niż w DES (BMS vs SES – 0,0 vs 0,6%,  $p=0,03$ ; BMS vs PES – 0,2 vs 0,7%,  $p=0,03$ ) [8]. Podobne wyniki uzyskali Kastrati i wsp. w metaanalizie 14 badań z randomizacją porównujących SES i BMS (częstości bardzo późnej zakrzepicy w grupach BMS i SES odpowiednio: 0,05 vs 0,6%,  $p=0,02$ ; przy częstościach zakrzepicy w stencie w trakcie całego okresu obserwacji w obu grupach: 0,3 vs 0,8%,  $p=0,16$ ) [9] oraz Ellis i wsp. w metaanalizie badań z randomizacją TAXUS II, IV, V i VI (częstości zakrzepicy w stencie między 6. a 36. mies. od PCI w grupach BMS i PES odpowiednio: 0,06 vs 0,47%,  $p=0,049$ ; przy częstościach zakrzepicy w stencie w trakcie całego okresu obserwacji w obu grupach: 0,69 vs 1,0%,  $p=0,36$ ) [10]. I wreszcie, w ostatnio opublikowanej, największej dotychczasowej metaanalizie, zakrzepica między 1. i 4. rokiem po interwencji definiowana zgodnie z protokołami badań wchodzących w skład pracy występowała u 0,04% chorych z grupy BMS w porównaniu z 0,21 i 0,52% osób odpowiednio w grupach SES i PES [11]. Jednak dane dotyczące rzeczywistego rozpowszechnienia zjawiska bardzo późnej zakrzepicy w BMS pozostają niepełne, gdyż w większości powyższych metaanaliz uwzględniono te same badania.

Nie zdefiniowano także czynników ryzyka bardzo późnej zakrzepicy w BMS, co wydaje się trudne, ponieważ częstość wszystkich przypadków zakrzepicy w tego rodzaju stentach w większości badań nie przekracza 1%. Dodatkowo ocenę utrudnia duża śmiertelność, w tym prawdopodobnie także w fazie przedszpitalnej, wśród chorych z zakrzepicą w stencie. Nagłe zgony >30 dni po implantacji BMS rzadko przypisuje się zakrzepicy w stencie, co przy braku badania sekcijnego może powodować niedoszacowanie skali problemu.

U naszego chorego wykonano pPCI, która jest leczeniem z wyboru u osób z zakrzepicą w stencie. Jej skuteczność w tym wskazaniu przekracza 90% [1]. W zgodnej opinii wielu ekspertów w czasie interwencji z powodu zakrzepicy w stencie rekomendowane jest użycie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa w celu poprawy perfuzji mikrokrążenia wieńcowego i przełamania wzmożonej agregacji płytek krwi [12]. W jednym z badań ponowna zakrzepica w BMS wystąpiła aż u 12% spośród 95 chorych, a najsilniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu zakrzepicy było niezastosowanie abciximabu w trakcie zabiegu (iloraz szans 4,3; 95% CI 1,1–17,5) [1]. Jednakże nasz chory rozwinął po interwencji bezobjawową małopłytkowość spowodowaną abciximabem i/lub heparyną niefrakcjonowaną, dlatego w razie kolejnego zabiegu PCI uzasadnione wydaje się zastosowanie u niego bivalirudyny.

U prezentowanego chorego w badaniu angiograficznym stwierdzono niedoszacowanie średnicy wszczepionego stentu. Warto jednak zaznaczyć, że optymalnym narzędziem do oceny właściwego rozprężenia i przylegania stentu byłaby ultrasonografia wewnątrznaczyniowa. Innym czynnikiem ryzyka zakrzepicy była implantacja długiego stentu. Na uwagę zasługują to, że chory kontynuował skojarzone leczenie przeciwplatekowe ponad zalecany po elektrywnym zabiegu okres, a zakrzepica wystąpiła 3 mies. po odstawieniu klopidogrelu. Wydaje się, że zahamowanie czynności płytek u omawianego chorego samym ASA przy obecności czynników usposabiających do rozwoju zakrzepicy okazało się niewystarczające. Z klinicznego punktu widzenia podejrzenie oporności na leki przeciwplatekowe u prezentowanego chorego wydaje się wątpliwe. Niemniej nasiloną agregację płytek krwi zależną od ADP u osób z zakrzepicą w BMS opisywali badacze z Baltimore [13]. Z kolei Wenaweser i wsp. obserwowali istotnie częstszą oporność na ASA u osób z przebytą zakrzepicą w BMS niż u chorych bez powikłań po implantacji stentu oraz u osób zdrowych [14]. Także w badaniu TRITON-TIMI 38 u chorych leczonych prasugrelem stwierdzono znamienne mniej przypadków zakrzepicy w stencie oraz ocenianych łącznie zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu niż u osób otrzymujących klopidogrel (odpowiednio 1,1 vs 2,4%,  $p < 0,0001$  i 9,9 vs 12,1%,  $p < 0,0001$ ) [15], jakkolwiek w pierwszej z grup istotnie częściej występowały poważne krwawienia (2,4 vs 1,8%,  $p=0,03$ ), w tym krwawienia zakończone zgonem (0,4 vs 0,1%,  $p=0,002$ ). Koreańscy kardiolodzy sugerują zastosowanie u chorych z dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie potrójnej terapii przeciwplatekowej obejmującej obok ASA i klopidogrelu także cilostazol [16].

Należy dodać, że prewencja wtórna zakrzepicy w stencie, oprócz adekwatnej terapii przeciwplatekowej, opiera się także na optymalizacji zabiegu PCI (właściwe dopręże-

nie stentu zapewniające jego optymalne przyleganie do ściany naczynia oraz pokrycie stentem dyssekcji).

#### Piśmiennictwo

1. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005; 26: 1180-7.
2. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000; 140: 483-91.
3. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 23-8.
4. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, et al. Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 142-7.
5. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108: 1701-6.
6. Manjappa N, Agarwal A, Cavusoglu E. Very late bare-metal stent thrombosis. A case report and review of the literature. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: E203-6.
7. Saito T, Asajima H. Recurrent very late stent thrombosis after bare-metal stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 51-3.
8. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
9. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-9.
10. Ellis SG, Colombo A, Grube E, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1043-51.
11. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
12. Casserly IP, Hasdai D, Berger PB, et al. Usefulness of abciximab for treatment of early coronary artery stent thrombosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 981-5.
13. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1827-32.
14. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1748-52.
15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
16. Lee SW, Park SW, Hong MK, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1833-7.