

## Późna zakrzepica po implantacji stentu metalowego u chorego z ostrym zespołem wieńcowym

Late thrombosis after bare metal stent implantation in a patient with acute coronary syndrome

Michał Chyrchel, Łukasz Rzeszutko, Tomasz Rakowski, Bernadeta Chyrchel, Dariusz Dudek

II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

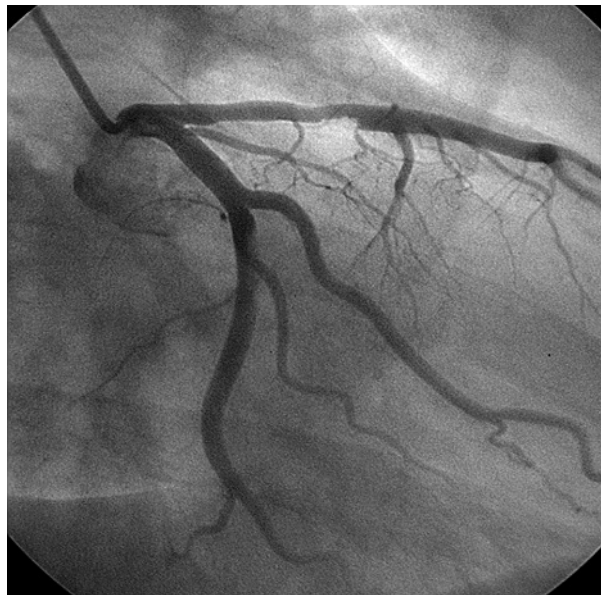
### Abstract

We present a case of a 47-year-old man with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI), successfully treated with bare metal stent implantation. After 20 months the patient was readmitted with another episode of STEMI due to in-stent thrombosis following voluntary withdrawal of anti-platelet therapy. The implications of late stent thrombosis after bare metal stent implantation are discussed. We compare this phenomenon with thrombosis after implantation of drug-eluting stents. Various aspects and potential causes of late stent thrombosis are reviewed, especially the issues pertaining the use of anti-platelet therapy and duration of this therapy.

**Key words:** late stent thrombosis, acute coronary syndrome, bare metal stent

Kardiologia Polska 2008; 66: 316-319

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się problematyce późnej zakrzepicy po implantacji stentów uwalniających leki (ang. *drug eluting stent*, DES) [1]. Problem ten dotyczy również stentów metalowych (ang. *bare metal stent*, BMS), czego przykładem jest prezentowany przypadek kliniczny. Mężczyzna w wieku 47 lat został przyjęty do naszej Kliniki ze szpitala rejonowego w sierpniu 2003 r., w trybie pilnym, z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) z uniesieniem odcinka ST. Przed transportem chory otrzymał kwas acetylosalicylowy (ASA), bloker receptora płytkowego IIb/IIIa (abciximab) oraz heparynę niefrakcjonowaną. W koronarografii stwierdzono ok. 60% zwężenie w początkowym segmencie gałęzi międzykomorowej przedniej (ang. *left anterior descending artery*, LAD), przy zachowanym przepływie do dystalnego odcinka naczynia – TIMI 3 (Rycina 1.). Wykonano badanie metodą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (ang. *intravascular ultrasound*, IVUS) w zakresie LAD, które wykazało obecność hipoechogenicznej blaszki miażdżycowej oraz pozytywny remodeling w początkowym segmencie naczynia (Rycina 2.). W związku z prowadzonym badaniem naukowym wykonano również termografię wewnątrzwieńcową

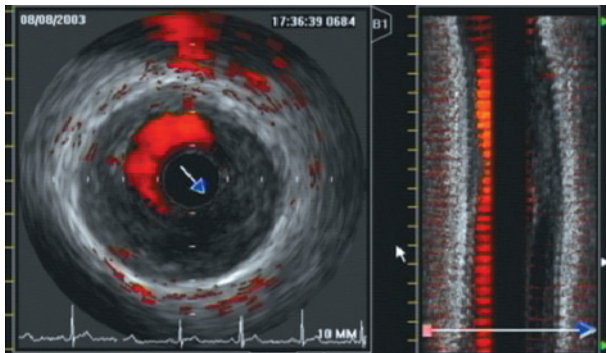


**Rycina 1.** Wyjściowe badanie angiograficzne w ostrym zespole wieńcowym. Zmniejszenie w początkowym segmencie gałęzi międzykomorowej przedniej

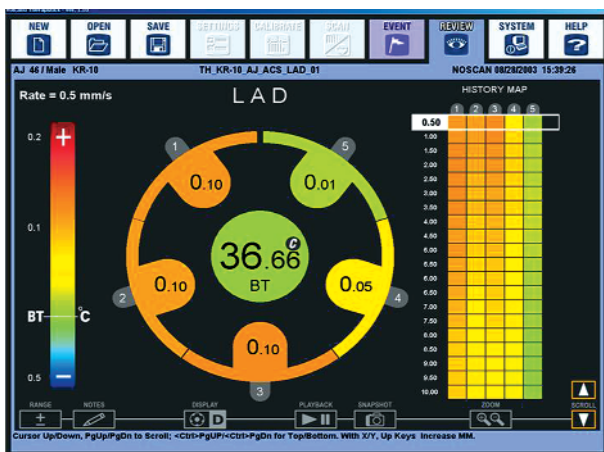
### Adres do korespondencji:

dr n. med. Michał Chyrchel, II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, CM UJ, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 77 48, faks: +48 12 424 71 84, e-mail: mchyrchel@cathlab.krakow.pl

Praca wpłynęła: 18.07.2007. Zaakceptowana do druku: 28.08.2007.

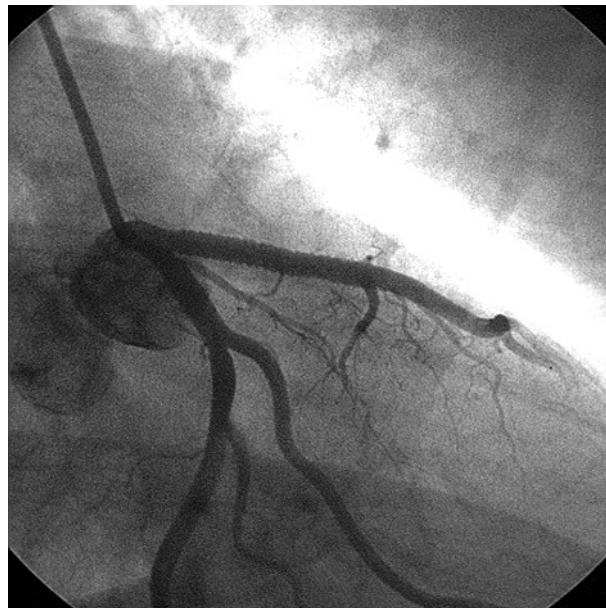


**Rycina 2.** Badanie metodą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej w zakresie początkowego segmentu gałęzi międzykomorowej przedniej. Widoczna hipoechogeniczna blaszka miażdżycowa z pozytywnym remodelingiem

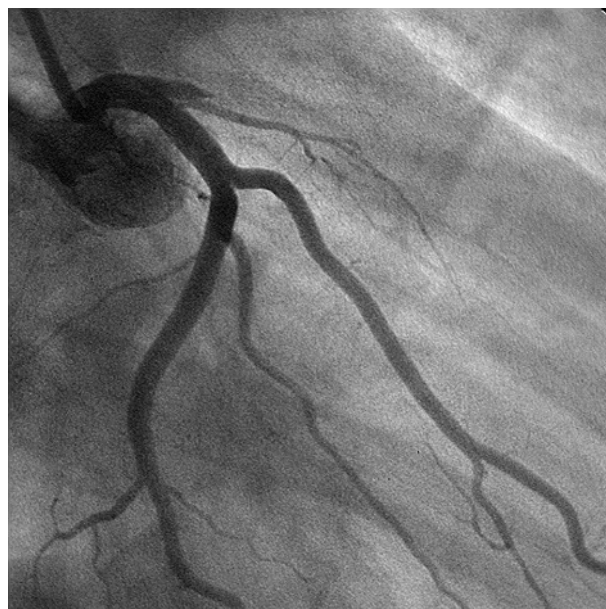


**Rycina 3.** Termografia wewnątrzwieńcowa. Rozkład temperatur w badanym segmencie gałęzi międzykomorowej przedniej. Widoczny lokalny wzrost temperatury w obrębie blaszki miażdżycowej z maksymalną różnicą względem temperatury krwi o 0,1°C

(Volcano Rancho Cordova, CA, Stany Zjednoczone). Stwierdzono lokalny wzrost temperatury w obrębie blaszki miażdżycowej z maksymalną różnicą względem temperatury krwi o 0,1°C (Rycina 3.). Wykonano zabieg bezpośredniej implantacji BMS typu EXPRESS 4,0 × 28 mm (Rycina 4.). Przy wypisie zlecono stałe przyjmowanie 75 mg/dobę ASA, 75 mg/dobę kłopidogrelu przez miesiąc, 50 mg/dobę metoprololu, 80 mg/dobę atorwastatyny i 5 mg/dobę ramiprylu. W trakcie wizyt kontrolnych chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości. Po ostatniej wizycie kontrolnej (12 mies. od zabiegu) chory bez konsultacji z lekarzem zaprzestał przyjmowania wszystkich leków, w tym ASA. Po 8 mies. od momentu odstawienia leków został ponownie przyjęty do Kliniki (kwiecień 2005 r.) z rozpoznaniem ostrego zawału ściany przedniej mięśnia sercowego. W koronarografii stwierdzono okluzję w za-



**Rycina 4.** Zabieg angioplastyki wieńcowej w zakresie początkowego segmentu gałęzi międzykomorowej przedniej. Obraz po implantacji stentu metalowego



**Rycina 5.** Badanie angiograficzne w ostrym zespole wieńcowym. Zakrzepica w stencie metalowym po 20 mies. od zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej

kresie stentu implantowanego do LAD (Rycina 5.). W pozostałych naczyniach nie stwierdzono progresji miażdżycy. Badanie IVUS wykazało obecność masywnej skrzepliny oraz niewielkiego stopnia proliferację neointymy w zakresie stentu. Choremu podano abciximab. Wstępnie wykonano zabieg przezskórnej trombektomii z zastosowaniem systemu RESCUE (Boston Scientific, Stany Zjednoczone).

Skutecznie usunięto skrzeplinę i uzyskano napływ TIMI 3 do dystalnego odcinka naczynia. Następnie wprowadzono do naczynia system do dystalnej protekcji Filter-Wire EZ (Boston Scientific, Stany Zjednoczone) i w zakresie stentu wykonano inflację cewnikiem balonowym 4,0 × 20 mm pod ciśnieniem 12 atm. Uzyskano optymalny wynik angiograficzny potwierdzony w badaniu IVUS. W 5. dobie po zabiegu chory został wypisany do domu.

## Dyskusja

Wprowadzenie do kardiologii inwazyjnej BMS było ważnym etapem na drodze do podniesienia efektywności i bezpieczeństwa przeszłonnych zabiegów wieńcowych. Jednakże równolegle z korzyściami płynącymi z ich zastosowania pojawiły się nowe zagrożenia, m.in. problem zakrzepicy w stencie. Dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia przeciwplatekowego (ASA + tienopirydyna) częstość zakrzepic po implantacji stentów została znacząco zredukowana [2]. Wystąpienie późnej zakrzepicy w stencie (ang. *late stent thrombosis*, LST), tzn. >30 dni od implantacji, wiąże się z poważnymi konsekwencjami klinicznymi, takimi jak zawał serca czy zgon. Późna zakrzepica w stencie to zjawisko złożone, jest wypadkową wielu czynników związanych z samym stentem, morfologią blaszki miażdżycowej i rodzajem stosowanego leczenia farmakologicznego [3]. Stenty typu DES znacząco obniżyły odsetek restenoz, z drugiej strony substancje uwalniane przez stent opóźniają procesy endotelializacji i tym samym potencjalnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia LST [4].

Ryzyko wystąpienia wczesnej zakrzepicy po implantacji DES jest niskie, porównywalne z BMS, jednakże ryzyko LST nie jest w pełni znane. Szacuje się, iż waha się ono w granicach 0,35–0,72% przy zastosowaniu wyłącznie kryteriów angiograficznych lub 0,5–0,8% przy zastosowaniu łącznie kryteriów angiograficznych i klinicznych (nagły zgon) [5, 6]. Prawdopodobieństwo wystąpienia LST po implantacji DES jest szczególnie wysokie w sytuacji zaprzestania leczenia przeciwplatekowego [1]. Inne czynniki rokownicze wystąpienia LST po implantacji DES to niska frakcja wyrzutowa oraz interwencja w zakresie bifurkacji [5].

W prezentowanym przypadku choremu implantowano BMS o średnicy 4,0 mm w trakcie ACS. Sugeruje to obecność szczególnych, miejscowych warunków związanych z implantowanym w przeszłości stentem, które mogą sprzyjać wykrzepianiu pomimo długiego okresu od momentu implantacji (20 mies.). W szwajcarskim rejestrze (6058 chorych) wykazano częstość wszystkich epizodów zakrzepic po implantacji BMS na poziomie 1,6%, z czego 25% stanowiły przypadki LST [7]. Chorzy, u których wystąpił epizod zakrzepicy, stanowili ponadto grupę osób o zwiększonym ryzyku kolejnych epizodów zakrzepic, u których częstość poważnych zdarzeń kardiologicznych w obserwacji 6-miesięcznej wynosiła 30% (w tym 11% to zgony) [7].

Ostatnie dane wskazują, iż zjawisko LST po implantacji zarówno BMS, jak i DES pozostaje na poziomie 0,4–0,6% w skali roku. Postuluje się jedynie, iż po implantacji DES LST pojawia się później i jest wynikiem pierwotnej zakrzepicy, podczas gdy po BMS podkreśla się wpływ ponownych interwencji w zakresie tej samej zmiany [8]. Patomechanizm LST po implantacji BMS jest niejasny. Zjawisko to jest lepiej poznane u chorych po zastosowaniu brachyterapii wewnątrzwieńcowej, która opóźniła procesy endotelializacji [9]. Obecnie wymienia się kilka innych mechanizmów mogących wpływać na powstanie LST po implantacji BMS: lokalizacja stentu w miejscu odejścia dużej gałęzi bocznej, brak pokrycia przez stent niestabilnej blaszki na całej długości, stentowanie zmian o dużej zawartości jądra nekrotycznego, zabieg angioplastyki wieńcowej u chorego z ACS – co miało miejsce w prezentowanym przypadku [10]. W jednym z wcześniejszych rejestrów chorych po implantacji BMS (n=1191) wykazano, iż mniejsza wartość minimalnego wymiaru światła naczynia bezpośrednio po zabiegu oraz długość implantowanego stentu także korelują ze zwiększonym ryzykiem LST [11]. Kolejnym czynnikiem sprzyjającym powstaniu zakrzepicy w stencie (DES i BMS) może być osobnicza oporność na ASA lub tienopirydyny [12].

W prezentowanym przypadku przyczyną okluzji stentu był świeży zakrzep, co potwierdziło badanie IVUS wykazujące jednocześnie jedynie śladową ilość neointymy w stencie. Z tych powodów zastosowano trombektomię oraz filtr wewnątrzwieńcowy, minimalizując ryzyko mikroembolizacji podczas zabiegu. Istnieją pojedyncze doniesienia dowodzące skuteczności trombektomii w wypadku angioplastyki z powodu zakrzepicy w stencie [13].

W badaniu wyjściowym stwierdzono wzrost temperatury blaszki odpowiedzialnej za ACS o 0,1°C. W niektórych opracowaniach podkreślano związek podniesionej temperatury w blaszce miażdżycowej z ryzykiem kolejnych incydentów wieńcowych [14]. Na podstawie analizy własnego materiału stwierdzamy brak jednoznacznych danych co do przydatności termografii w diagnostyce ACS [15].

Badania sekcyjne i laboratoryjne wykazały, iż urazowi związanemu z implantacją stentu towarzyszą procesy naprawy. Do powstania neointymy zawierającej komórki mięśniówki gładkiej i otaczającej je proteoglikano-kolagenowej przestrzeni zewnątrzkomórkowej dochodzi w ciągu 30 dni [16]. Dlatego też rekomenduje się stosowanie dodatkowego leku przeciwplatekowego (klopidogrelu lub tiklopidyny) przez 3–4 tygodni po implantacji stentu metalowego, a u chorego z ACS nawet 12 mies. Czas pełnej endotelializacji wewnętrznej powierzchni stentu nie jest znany. Przypuszcza się, iż może wynosić ok. 3 mies. [17]. Dlatego po zabiegu implantacji stentu zaleca się przewlekłe stosowanie jednego leku przeciwplatekowego, najczęściej ASA.

Przerwanie na krótko terapii przeciwplatekowej po implantacji BMS jest relatywnie bezpieczne po 6 tygodniach od momentu implantacji [18]. Do sytuacji takiej może dojść w razie konieczności wykonania planowego zabiegu chirurgicznego.

Definitywne zaprzestanie terapii przeciwplatekowej jest niedopuszczalne i wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zakrzepicy po implantacji stentu. Odstawienie ASA jest również *per se* czynnikiem ryzyka u każdego chorego z miażdżycą [19]. Są prace, w których w trakcie podwójnej terapii przeciwplatekowej w ogóle nie obserwowano LST [6]. Z drugiej strony przedłużone stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych [20]. Jedną z opcji może się okazać kontynuowanie tego rodzaju terapii wyłącznie u chorych, u których wystąpił już epizod LST [21].

## Podsumowanie

Późna zakrzepica w stencie jest zjawiskiem dość rzadkim, jednakże wiąże się z poważnymi konsekwencjami klinicznymi. Czas, po którym dochodzi do pełnej endotelializacji wewnętrznej powierzchni stentu, nie jest do końca poznany. Proces ten jest znacznie opóźniony w wypadku stentów typu DES. W wypadku stentów typu BMS przebiega szybciej, mimo to konieczne jest przewlekłe kontynuowanie terapii przeciwplatekowej ASA. Konsekwencją odstawienia ASA może być zjawisko późnej zakrzepicy w stencie prowadzące do zawału serca lub zgonu chorego.

## Piśmiennictwo

1. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
2. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
3. Honda J, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation* 2003; 108: 2-5.
4. 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.
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
6. Ong AT, Hoye A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 947-53.
7. 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.
8. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007; 115: 1433-9.
9. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 951-8.
10. Orford JL, Lennon R, Melby S, et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1567-72.
11. 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.
12. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302.
13. Silva JA, White CJ, Ramee SR, et al. Treatment of coronary stent thrombosis with rheolytic thrombectomy: results from a multicenter experience. *Catheter Cardiovascular Interv* 2003; 58: 11-7.
14. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1277-83.
15. Rzeszutko Ł, Legutko J, Kaluza GL, et al. Assessment of culprit plaque temperature by intracoronary thermography appears inconclusive in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1889-94.
16. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44-52.
17. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 157-63.
18. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234-40.
19. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-74.
20. Eriksson P. Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the 'Emperor's New Clothes' revisited. *Eur Heart J* 2004; 25: 720-2.
21. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. 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; 19: 2584-91.