

# Zakrzepica w stencie trzynaście miesięcy po wszczepieniu stentu powlekanego lekiem antyproliferacyjnym

Late stent thrombosis thirteen months after drug-eluting stent implantation

Jerzy Sacha, Andrzej Wester, Władysław Pluta

Oddział Kardiologii, Wojewódzkie Centrum Medyczne, Opole

## Abstract

We present a case of a very late stent thrombosis which occurred 13 months after drug-eluting stent (DES) implantation. The DES was off-label used in a high-risk patient and was followed by 12-month clopidogrel administration. One month after the drug discontinuation the stent thrombosis occurred, resulting in acute myocardial infarction. The patient was successfully treated with balloon coronary angioplasty and was advised to use clopidogrel indefinitely.

**Key words:** drug-eluting stent, late stent thrombosis

Kardiologia Pol 2008; 66: 78–80

## Wstęp

Wprowadzenie do leczenia stentów powlekanych lekiem antyproliferacyjnym (ang. *drug-eluting stents*, DES) stało się przełomem w zapobieganiu restenozie w obrębie stentu [1–3]. Skłoniło to kardiologów interwencyjnych do coraz szerszego zastosowania DES w przypadkach złożonych zmian naczyniowych i u chorych obarczonych szczególnie dużym ryzykiem restenozy. Niemniej jednak przeprowadzone duże badania z randomizacją z użyciem DES dotyczyły chorych i zmian o niskim lub umiarkowanym ryzyku restenozy [1–3], natomiast wnioski z nich wypływające rozciągnięto na przypadki o wysokim ryzyku [4–6]. Zastosowanie DES zgodnie z ulotką producenta, a więc zgodnie z rejestracją opartą na wynikach dużych badań z randomizacją [1–3], określa się jako użycie *on-label*, natomiast niezgodnie z tymi zaleceniami jako użycie *off-label* [7]. Poniżej opisano przypadek użycia DES *off-label* powikłany późnym incydentem zakrzepicy w stencie.

## Opis przypadku

Mężczyzna 74-letni został przekazany ze szpitala rejonowego do naszego ośrodka z powodu ok. 5-godzinnego bólu w klatce piersiowej z towarzyszącą dusznością. W przeszłości chory był dwukrotnie leczony inwazyjnie

z powodu niestabilnej choroby wieńcowej: 26 września 2005 r. przebył angioplastykę (PCI) gałęzi okalającej z wszczepieniem stentu zwykłego (Sonic, 23 × 2,5 mm, Cordis, Johnson & Johnson), natomiast 21 grudnia 2005 r. przebył kolejną PCI tego samego naczynia z wszczepieniem DES (Cypher, 28 × 2,5 mm, Cordis, Johnson & Johnson) z powodu restenozy w stencie – wówczas wykonano dodatkowo PCI prawej tętnicy wieńcowej z wszczepieniem stentu zwykłego (Liberte, 16 × 3,0 mm, Boston Scientific) z powodu jej 99% zwężenia. Dodatkowo chory był przewlekle leczony z powodu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy insulinoniezależnej oraz nefropatii cukrzycowej ze wzrostem kreatyniny do 1,4 mg/dl. W grudniu 2005 r., po implantacji DES, zalecono choremu zażywanie klopidogrelu 75 mg codziennie przez okres jednego roku. Lek zażywał regularnie, następnie po 12 mies. (zgodnie z zaleceniem) odstawił klopidogrel. Około 4 tygodni po odstawieniu leku (22 stycznia 2007 r.) pojawił się nagły silny ból w klatce piersiowej oraz duszność i z tego powodu chory został przekazany do naszego ośrodka w celu pilnej diagnostyki inwazyjnej.

W badaniu fizykalnym akcja serca była miarowa: 80/min, u podstawy płuc stwierdzano miernie nasilone rżężenia drobnobańkowe, skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 145 mmHg, rozkurczowe 90 mmHg. W EKG stwierdzono rytm zatokowy 75/min, prawogram patologiczny

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Jerzy Sacha, Oddział Kardiologii, Wojewódzkie Centrum Medyczne, Al. Witosa 26, 45-418 Opole, tel.: +48 77 452 06 60, faks: +48 77 452 06 99, e-mail: sachaj@op.pl

Praca wpłynęła: 15.06.2007. Zaakceptowana do druku: 18.07.2007.

oraz blok prawej odnogi pęczka Hisa, bez zmian repolaryzacyjnych sugerujących niedokrwienie. Badania laboratoryjne wykazały wzrost poziomu troponiny T do 4,11 µg/l oraz izoenzymu MB kinazy kreatyniny – 397 U/l, a także podwyższony poziom kreatyniny – 1,4 mg/dl. W trybie pilnym wykonano koronarografię, w której stwierdzono zakrzepicę w gałęzi okalającej w obrębie DES (Rycina 1A) – w pozostałych naczyniach nie wykazano istotnych przeżeń. Następnie wykonano udrożnienie i angioplastykę balonową (balon Maverick, 20 × 2,5 mm, Boston Scientific); uzyskano prawidłowy przepływ w naczyniu (Rycina 1B) i ustąpienie dolegliwości bólowych.

W kolejnych dniach hospitalizacji obserwowano wzrost poziomu kreatyniny maksymalnie do 2,06 mg/dl, który powrócił do wartości wyjściowych po odpowiednim nawodnieniu chorego. Badanie echokardiograficzne wykazało umiarkowane obniżenie kurczliwości globalnej z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 40%. W 9. dobie hospitalizacji chory został wypisany do domu ze skierowaniem na oddział rehabilitacji kardiologicznej oraz z zaleceniem pobierania dwóch leków przeciwplatek bezterminowo (tj. klopidogrel i kwas acetylosalicylowy).

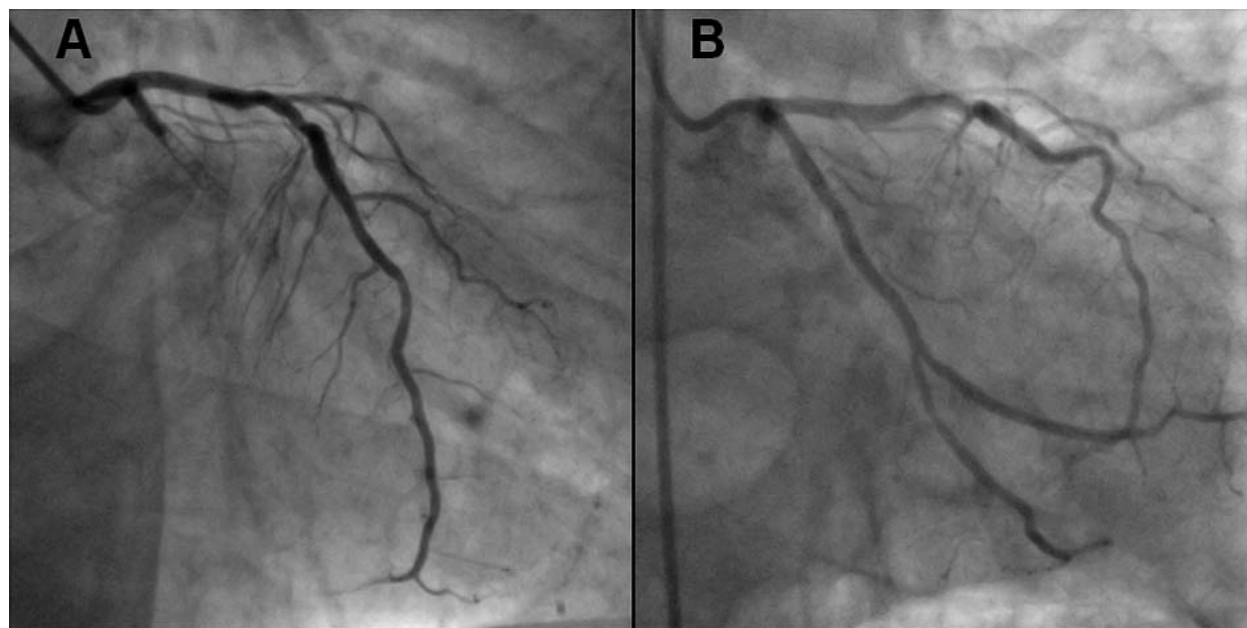
### Omówienie

Zakrzepica w stencie jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem interwencji wieńcowej, w którym śmiertelność waha się między 20 a 45% [6, 8–10]. Późna zakrzepica zdarza się rzadko po wszczępieniu stentów zwykłych, natomiast w wypadku DES jej częstość w rejestrze e-Cypher wynosiła 0,19% [11]. Przyczynę wykrzepiania w DES upatruje się w opóźnionej endotelializacji naczynia [12] oraz

w miejscowej reakcji alergicznej [13]. Do klinicznych, niezależnych czynników przepowiadających późną zakrzepicę należą: zaawansowany wiek, cukrzyca, ostry zespół wieńcowy (ACS), niska LVEF, wcześniejsza brachyterapia oraz niewydolność nerek; natomiast do czynników angiograficznych: stentowanie małych naczyń, licznych zmian miażdżycowych, zmian ostialnych, na podziale naczynia, zachodzenie na siebie stentów, zastosowanie długich stentów oraz nieoptymalny wynik angioplastyki [6, 8–11].

W opisywanym przypadku można odnaleźć 4 czynniki kliniczne (wiek, cukrzyca, ACS, niewydolność nerek) oraz co najmniej jeden angiograficzny (długi stent). Osobną kwestią jest użycie DES *off-label*, czyli leczenie restenozy w stencie – wg zaleceń producenta, DES powinny być stosowane w zmianach *de-novo*, gdyż w dużych badaniach z randomizacją testowano ich efektywność wyłącznie w tego rodzaju zwężeniach [1–3]. Jednakże codzienna praktyka kardiologiczna to zwykle użycie stentów *off-label* – ocenia się, że 60–75% zabiegów mieści się obecnie w tej kategorii [7]. Co więcej, taka praktyka znalazła akceptację towarzystw kardiologicznych – na przykład leczenie restenozy w stencie za pomocą DES otrzymało klasę rekomendacji IIa zarówno w europejskich, jak i w amerykańskich zaleceniach [4, 5].

Powszechnie uznaje się, że zastosowanie DES *on-label* niesie znacznie mniejsze ryzyko późnych powikłań niż użycie ich *off-label* [7]. Okazuje się jednak, że również w dużych badaniach z randomizacją (których wyniki pozwoliły określić wskazania *on-label*) po roku od zabiegu stwierdzano wyższą częstość zakrzepicy u chorych leczonych DES w porównaniu ze stentami zwykłymi – jeden dodatkowy



**Rycina 1.** Koronarografia lewej tętnicy wieńcowej. **A** – gałąź okalająca amputowana w części bliższej z powodu zakrzepicy w stencie powlekanym lekiem antyproliferacyjnym. **B** – gałąź okalająca po angioplastyce balonowej w obrębie stentu (naczynie udrożnione z przywróconym prawidłowym przepływem)

incydent zakrzepicy na 500 pacjentolat leczonych DES [14]. Część badaczy uważa, że na ten wynik miało wpływ wyłączenie z analizy chorych, którzy przebyli rewaskularyzację z powodu restenozy – po uwzględnieniu w analizie chorych leczonych z powodu restenozy nie wykazano różnic w częstości zakrzepicy pomiędzy DES i stentami zwykłymi [15, 16]. Jednakże restenoza w zwykłych stentach była leczona za pomocą brachyterapii [16], co mogło zwiększyć liczbę przypadków późnej zakrzepicy w zwykłych stentach i zatrzeć prawdziwą różnicę w częstości tego powikłania pomiędzy oboma rodzajami stentów.

Zastosowanie DES przynosi niewątpliwą korzyść w ciągu pierwszych 6–12 mies., głównie dzięki istotnemu obniżeniu częstości restenoz [1–3, 8, 10, 14, 17]. Niemniej ten początkowy zysk może być równoważony przez późniejszą stratę związaną z klinicznymi incydentami w okresie po roku od zabiegu [8, 10, 17]. W dużych obserwacjach konsekwentnie wykazano wzrost częstości późnych zakrzepic i śmiertelności po roku od wszczęcia DES [8, 17].

Wydaje się, że wzrost częstości późnej zakrzepicy w DES ma związek z odstawieniem drugiego leku przeciwplatetkowego, co przy braku endotelializacji DES prowadzi do zakrzepicy [8, 10]. Prawdopodobnie tak było u naszego chorego – incydent wystąpił po miesiącu od odstawienia klopidogrelu, pomimo przedłużonego pobierania leku, tj. przez 12 mies. Kluczową kwestią staje się więc to, jak długo należy prowadzić podwójne leczenie przeciwplatetkowe. Eisenstein i wsp. [10] wykazali, że przedłużone pobieranie klopidogrelu (do 24 mies.) u chorych leczonych DES istotnie obniżało śmiertelność oraz śmiertelność i zawały serca oceniane razem – takiego zjawiska nie obserwowano w grupie leczonej stentami zwykłymi. Autorzy sugerują, że przedłużona terapia klopidogrelem może rozwiązać problem późnej zakrzepicy w DES, jednak bez odpowiedzi pozostaje pytanie, jak długo należy kontynuować takie leczenie. Wydaje się, że u chorych z licznymi czynnikami ryzyka zakrzepicy, przy zastosowaniu DES *off-label* podwójne leczenie przeciwplatetkowe powinno być stosowane bezterminowo i takie zalecenie otrzymał nasz chory.

#### Piśmiennictwo

- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
- Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-13.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-286.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 734-9.
- Shuchman M. Debating the risks of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 325-8.
- 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.
- Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-9.
- 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.
- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al; e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113: 1434-41.
- 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.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-5.
- 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.
- Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-9.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-19.

## Komentarz redakcyjny – patrz str. 84