

Nawracająca restenoza u chorej z jednonaczyniową chorobą wieńcową

Recurrent restenosis in patient with single vessel coronary artery disease

Zofia Grąbczewska, Tomasz Białoszyński, Adam Sukiennik, Jacek Kubica

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum UMK, Szpital Uniwersytecki im. dr. Antoniego Jurasza, Bydgoszcz

Abstract

We present a patient with a single-vessel coronary artery disease, who during 5,5 years underwent 6 coronary intervention procedures – 3 stent implantations including one drug eluting stent – TAXUS, 2 balloon coronary angioplasty procedures and CABG. The choice of the optimal therapeutic method in patients with single-vessel coronary artery disease is discussed.

Key words: restenosis risk factors, optimal therapy in single-vessel disease

Kardiol Pol 2006; 64: 59-61

Problem restenozy po przezskórnych interwencjach wieńcowych narasta wraz ze wzrostem liczby tych interwencji. Wprowadzenie stentów pokrywanych lekami antyproliferacyjnymi w warunkach polskich nie rozwiązuje problemu ze względu na wysokie koszty i tym samym ograniczone możliwości ich stosowania. Zjawisko restenozy rodzi też pytanie: kiedy zaprzestać kolejnych interwencji?

Przedstawiamy przypadek chorej z 1-naczyniową chorobą wieńcową (prawa tętnica wieńcowa), która pozostaje pod opieką Kliniki od lipca 1999 r. W ciągu 5 lat i 6 mies. u pacjentki 5-krotnie wykonywano angioplastykę wieńcową: przeżyła w tym czasie zawał serca ściany dolnej, miała pomostowaną prawą tętnicę wieńcową, ma implantowane 3 stenty (w tym 1 stent powlekany paklitakselem – TAXUS).

Opis przypadku

W październiku 1999 r. 49-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki po raz pierwszy w celu wykonania koronarografii. Od 3 mies. miała bóle dławicowe wysiłkowe (klasa II wg CCSC), test wysiłkowy dał wynik dodatni. Od 4 lat chorowała na nadciśnienie tętnicze, mia-

ła hipercholesterolemię, od 2 lat nie miesiączkowała, nie stosowała terapii hormonalnej. W koronarografii stwierdzono niezmienną angiograficznie lewą tętnicę wieńcową (LTW) i krótkie, 80% zwężenie w proksymalnym odcinku prawej tętnicy wieńcowej (PTW). Wykonano angioplastykę z implantacją stentu ACS Multilink 3,5/18 mm/16 atm z bardzo dobrym efektem angiograficznym i klinicznym, bez powikłań związanych z procedurą. Po zabiegu pacjentka otrzymywała kwas acetylosalicylowy (ASA), tiklopidynę, β -bloker, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) i statynę.

Tydzień później u pacjentki wystąpił ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, ale ze wzrostem stężenia kinazy kreatynowej. W koronarografii stwierdziliśmy zakrzepicę w stencie, a w wentrykulografii akinezę segmentu podstawnego ściany dolnej i hipokinezę pozostałych segmentów tej ściany. Wykonano angioplastykę balonową z optymalnym efektem.

Z powodu nawrotu dolegliwości dławicowych w grudniu 1999 r. wykonano ponownie koronarografię i stwierdzono rozlaną, ciasną restenozę w stencie. Ponieważ w tym czasie u chorej rozpoznano raka lewego sutka i kwalifikowano ją do mastektomii, wobec istnie-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Zofia Grąbczewska, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki im. dr. A. Jurasza, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 40 23, faks: +48 52 585 40 24

Praca wpłynęła: 13.04.2005. Zaakceptowana do druku: 26.04.2005.

jących dolegliwości dławicowych i trudności technicznych związanych z ponowną angioplastyką wieńcową (restenoza sięgająca do ujścia PTW) podjęto decyzję o zaopatrzeniu PTW pomostem żylnym. Pomostowanie aortalno-wieńcowe i mastektomię przeprowadziły jednocześnie 2 zespoły chirurgiczne w styczniu 2000 r.

W marcu 2002 r. z powodu nawrotu dolegliwości dławicowych wykonano kolejną koronarografię i by-passografię. Stwierdzono niezmienną angiograficznie LTW, niedrożną w odcinku proksymalnym PTW i 90% zwężenie pomostu w miejscu zespolenia dystalnego. Wykonano angioplastykę i implantowano stent BX Velocity 3,5/13 mm/18 atm z bardzo dobrym efektem angiograficznym. Przez 4 tygodnie po zabiegu chora zażywała tiklopidynę. Ciśnienie tętnicze i wcześniejsza dyslipidemia były bardzo dobrze kontrolowane.

W kwietniu 2004 r. ponownie stwierdzono u chorej restenozę w stencie w zespoleniu dystalnym pomostu i nadal niezmienną angiograficznie LTW. W sierpniu 2004 r. w miejsce restenozy wszczepiono stent TAXUS 3,5/16 mm/18 atm. Zalecono zażywanie kłopidogrelu w dawce 1 x 75mg przez okres 6 mies.

W listopadzie 2004 r. nawrót dolegliwości dławicowych był powodem kolejnej koronarografii i by-passografii, w której stwierdzono restenozę w stencie powlekanym. Wykonano PTCA balonem Avion 3,5/14 mm/20 atm z bardzo dobrym efektem angiograficznym i klinicznym.

W styczniu 2005 r. u pacjentki wystąpił ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST troponino-dodatni. Stwierdzono ponownie restenozę (późną zakrzepicę?) w stencie (niedrożny pomost żylny do PTW) i niezmienną angiograficznie LTW. Badanie echokardiograficzne wykazało akinezę segmentu podstawnego i koniuszkowego ściany dolnej oraz hipokinezę segmentu środkowego tej ściany. Zaniechano dalszych interwencji wieńcowych.

Omówienie

Zjawisko restenozy stanowi zasadnicze ograniczenie skuteczności przezskórnych interwencji wieńcowych. Występuje ono w 30–60% przypadków po angioplastyce balonowej i u 15–25% pacjentów po implantacji stentu. Prawdopodobieństwo drugiej restenozy w stencie po interwencji z powodu restenozy sięga już 40–60% [1]. Problemu restenozy nie rozwiązują również stenty powlekanie substancjami antyproliferacyjnymi (DES). Częstość występowania restenozy po pierwotnej implantacji DES waha się w zakresie 6–9%, a po implantacji z powodu restenozy w stencie w zakresie 14–21% [2-4].

Ryzyko restenozy zależy od czynników klinicznych (płeć żeńska, cukrzyca, niestabilna choroba wieńcowa, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego), angiograficznych (charakter poszerzanej zmiany, kaliber na-

czynia, pomost żylny) oraz związanych z zabiegiem (rodzaj użytego stentu, uzyskana po zabiegu średnica światła naczynia w miejscu poszerzonym) [5, 6].

U kobiet stwierdzono większe ryzyko restenozy wczesnej w stencie (do 30 dni po zabiegu) w mechanizmie zakrzepicy. Wykazano, że pewne genetyczne warianty płytkowej glikoproteiny IIIa podwyższają to ryzyko bardziej u kobiet niż u mężczyzn [7]. Również cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka restenozy wczesnej i jej klinicznych konsekwencji u kobiet w porównaniu z mężczyznami [7]. W obserwacji odległej (1–12 mies.) różnice w ryzyku restenozy związane z płcią ulegają niwelacji [7].

Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego także wykazuje związek ze zwiększonym ryzykiem restenozy [8–10]. Uważa się, że tłące się zapalenie może być czynnikiem nasilającym proliferację neointymy.

Na początku wszystkich działań chora miała niskie ryzyko restenozy pod względem warunków anatomicznych – naczynie dużego kalibru, krótkie zwężenie, prosty odcinek tętnicy, zwężenie nie w ujściu i nie w rozwidleniu. Jedynym identyfikowanym w tym czasie czynnikiem ryzyka była płeć żeńska. Po pierwszym zabiegu wystąpiła zakrzepica w stencie z następowym zawałem serca (przy zgodnym ze standardami zabezpieczeniu farmakologicznym). Stężenie CRP oznaczyliśmy u chorej dopiero po wystąpieniu kolejnej restenozy – wynosiło 3,15 mg/L. Dla wartości ≥ 3 mg/L wykazano wzrost ryzyka restenozy [9]. Pierwotnie niskie ryzyko restenozy u naszej pacjentki rosło wraz z kolejnymi interwencjami wieńcowymi – pomost żylny, implantacja stentu w stent, restenoza w DES.

Restenoza jest zjawiskiem, na które składa się wiele mechanizmów biologicznych. W walce z nią sięgano po różne środki farmakologiczne stosowane ogólnie oraz miejscowo, a także po metody niefarmakologiczne (napromienianie β i γ). Dotychczas 2 spośród wymienionych metod wykazały się istotnym wpływem na redukcję częstości restenoz: DES jako prewencja restenozy i brachyterapia wewnątrzwieńcowa jako metoda jej leczenia [2, 11]. Spośród środków farmakologicznych stosowanych ogólnie tylko statyny wykazały się w części badań korzystnym wpływem na zmniejszenie częstości restenoz [8, 12]. Dotyczyło to grupy chorych z podwyższonym stężeniem CRP (18,8% restenoz u chorych ze stężeniem CRP w dolnym tercylu stężeń i 45,5% restenoz u chorych ze stężeniem w górnym tercylu) [8]. Nasza chora otrzymywała statyny od chwili rozpoznania choroby niedokrwiennej serca i przez cały okres obserwacji miała wartości lipidów bliskie pożądanym (cholesterol całkowity: 182–176–158 mg/dL; LDL: 104–106–84 mg/dL; HDL: 56–57–50 mg/Dl; trójglicerydy: 135–155–148 mg/dL).

Nie zastosowaliśmy brachyterapii z powodu trudnego dostępu do tej metody leczenia. Wybraliśmy implan-

tację DES. Nie uchroniło to chorej przed kolejną restenozą być może dlatego, że była to już trzecia interwencja w tym samym zwężeniu, a stentem implantowanym był TAXUS pokrywany paklitakselem. Opublikowane ostatnio wyniki badania ISAR-REACT wykazały, że leczenie restenozy w stencie implantacją stentu TAXUS (Boston Scientific) wiązało się z większą częstością występowania kolejnej restenozy niż implantacja stentu pokrywanego sirolimusem (CYPHER, Cordis) – odpowiednio 21,7% vs 14,3% [4].

U naszej chorej 5-letnie zmagania z chorobą jednego naczynia zakończyły się niepowodzeniem. Bez odpowiedzi pozostanie pytanie, jaki byłby przebieg choroby 1-naczyniowej u tej chorej, gdyby nie zaczęto leczyć jej inwazyjnie.

Do chwili obecnej nie ma jednoznacznych dowodów na to, że u chorego z dusznicą bolesną stabilną i 1-naczyniową chorobą wieńcową leczenie inwazyjne ma przewagę nad leczeniem zachowawczym we wpływie na rokowanie [13, 14]. Oczekiwane są wyniki badania COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularisation and Aggressive Drug Evaluation*), którego celem jest określenie najlepszego sposobu postępowania z pacjentami z chorobą 1-, 2- i wielonaczyniową (badanie porównuje agresywne leczenie zachowawcze ze współcześnie stosowanymi metodami rewaskularyzacji przezskórnej) [13]. W ciągu 5 lat nie obserwowaliśmy u chorej progresji miażdżycy w żadnej z gałęzi LTW. Chora przez cały ten czas zażywała ASA, ACEI i statynę. Ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane (wartości $\leq 130/80$ mmHg). Stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz trójglicerydów jw. Wydaje się, że leki te spełniły pokładane w nich nadzieje co do redukcji ryzyka progresji miażdżycy i zaostrzeń choroby wieńcowej w zakresie lewej tętnicy wieńcowej.

Nasza chora okazała się osobą o dużym ryzyku restenozy przy wyjściowo ocenionym niskim stopniu ryzyka, co świadczy o złożoności procesu restenozy i wciąż niewyjaśnionych mechanizmach leżących u jej podłoża.

Piśmiennictwo

1. Di Mario C, Karvouni E. The bigger, the better: true also for in-stent restenosis? *Eur Heart J* 2000; 21: 710-1.
2. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003; 361: 247-9.
3. Colombo A, Orlic D, Stancovic G, et al. Preliminary Observations Regarding Angiographic Pattern of Restenosis After Rapamycin-Eluting Stent Implantation. *Circulation* 2003; 107: 2178-80.
4. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165-71.
5. Postępowanie z chorymi poddawanymi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej. *Medycyna Praktyczna* 2004; 4: 23-55.
6. Schiele F, Menavean N, Seronde MF, et al. Predictors of event – free survival after repeat intracoronary procedure for in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2000; 21: 754-62.
7. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA* 2000; 284: 1799-1805.
8. Statyny, stenty, incydenty wieńcowe. *Nowości Kardiologiczne* 2002; 4: 4.
9. Nadchodzi czas na białko C-reaktywne. *Nowości Kardiologiczne* 2003; 3: 3.
10. Krzewina-Kowalska A, Kubica J, Koziński M, et al. Wybrane białka ostrej fazy u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. *Folia Cardiol* 2003; 10: 733-42.
11. Jenkins NP, Preudergast BD, Thomas H. Drug eluting coronary stents. *Br Med J* 2002; 325: 1315-16.
12. Hermann J, Lerman A, Baumgart D, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non Q wave myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2180-3.
13. Chiquette E, Chilton R. Agresywne leczenie zachowawcze choroby wieńcowej a mechaniczna rewaskularyzacja. *Kardiologia po Dyplomie* 2004; 1: 8-23.
14. Walsh MJ, Shelley E, Murphy RT. Choroba wieńcowa. *α -medica Press*, Bielsko-Biała 2003; 135-66.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wrabec

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna, Wrocław



Tak się składa, że gdy nurtuje mnie jakiś problem, do działu *Chorzy trudni typowi* trafia praca, w komentarzu do której mam okazję go przedyskutować. Tak było i z pracą zespołu Autorów z Torunia i Bydgoszczy. Opisali oni przypadek chorej, której prawdziwe problemy zdrowotne rozpoczęły się

z chwilą wykonania przezskórnej angioplastyki ze stentem prawej tętnicy wieńcowej zwężonej proksymalnie w 80% na krótkim odcinku. Z doskonale napisanego opisu przypadku wynika, że wskazaniem do koronarografii była występująca od kilku mies., zresztą umiarkowana (klasa II CCS), dławica piersiowa i dodatni wynik testu wysiłkowego. W okresie 5 lat i 6 mies. obserwacji chora ta przeżyła jeszcze 5 angioplastyk nawracającego zwężenia, założono jej 3 stenty, w tym 1 powlekaną, przeżyła pochodzący z tej tętnicy zawał serca, operację jej pomostowania. Po zawale serca zaniechano prób rewaskularyzacji prawej tętnicy wieńcowej. W dyskusji Autorzy zapytują sami siebie, czy słusznie zakwalifikowali swoją pacjentkę do pierwszej interwencji.

Nie umiem odpowiedzieć na to pytanie. Na pewno wszystko zrobione zostało *lege artis*, zaś taki a nie inny przebieg choroby zdarzył się mimo idealnego leczenia.

Podobne pytanie zadawaliśmy sobie w opublikowanym w 2003 r. opisie przypadku z naszego ośrodka, w którym problemy chorego rozpoczęły się po planowanym poszerzeniu, bezobjawowego w istocie, 95% zwężenia gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Na to pytanie staraliśmy się odpowiedzieć w omówieniu tego przypadku [1], starał się też do niego ustosunkować komentujący tę pracę doc. Marcin Demkow [2].

Jak widać, pytanie to jest nadal aktualne. Od tamtej publikacji upłynęły jednak ponad 2 lata. W Polsce w ostatnich kilku latach nastąpił lawinowy przyrost ilości pracowni hemodynamicznych. Prawie w całej Polsce możliwe jest wykonanie pierwotnej angioplastyki w zawale serca. Uważam nawet, że postępowanie to upowszechniło się wręcz nadmiernie: zabiegi wykonuje się nieraz bez dostatecznych wskazań, a nawet przy przeciwwskazaniach. Często nie pamięta się, jak ważny jest jak najkrótszy czas od wystąpienia bólu do interwencji,

że korzyść jest największa w pierwszych 90–120 min bólu. Uważam też, że przynajmniej we Wrocławiu nie ma dostatecznie szybkiej interwencji: tak samo lub bardziej niż chory ze świeżym zawałem korzysta z niej chory z ostrym zespołem wieńcowym bez zawału (jeszcze). Przy okazji wspomnę, że w kwalifikacji do interwencji przecenia się znaczenie poziomu troponin, nie doceniając obrazu klinicznego, a zwłaszcza elektrokardiograficznego.

No i sprawa koronarografii – koronaroplastyk – operacji rewaskularyzujących u chorych z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową z lub bez dławicy piersiowej.

Wskazania do koronarografii i działań inwazyjnych w tej grupie chorych jasno określają standardy amerykańskie ACC/AHA z 2002 r. [3]. Stawiam tezę, że w Polsce zbyt łatwo stawia się wskazania do tych działań u stabilnych chorych. Sądzę, że wynika to z jednej strony z zapomnienia o tym, że każde leczenie rewaskularyzujące jest przede wszystkim lub prawie wyłącznie leczeniem paliatywnym. Z drugiej zaś wynika z pogoni ośrodków (dotyczy to nie tylko pracowni hemodynamicznych) za wykonaniem jak największej liczby procedur, często choćby ze względów konkurencyjno-ambicjonalnych. Czy stać nas na to?

Piśmiennictwo

1. Parczewska T, Wysoczański T, Wrabec K. Nawroty zwężeń po angioplastyce i postęp choroby wymuszają częste interwencje. Dylematy postępowania. *Kardiologia Polska* 2003; 58: 42.
2. Demkow M. Komentarz redakcyjny. *Kardiologia Polska* 2003; 58: 44.
3. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for Management of Patients with Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159.