



## REDAKTOR DZIAŁU

dr n. med.

Janusz Kochman

Kierownik Pracowni  
Kardiologii Inwazyjnej

I Katedra i Klinika

Kardiologii Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego

W obecnym numerze działu zapraszam do przeczytania artykułu poświęconego problemowi, z którym coraz częściej mamy do czynienia u chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny (drug eluting stent, DES), u których istnieje konieczność przeprowadzania operacji pozasercowej.

Przeszkórna angioplastyka (percutaneous coronary intervention, PCI) z użyciem DES jest uznana i powszechnie stosowaną metodą rewaskularyzacji. Oprócz oczywistych korzyści związanych ze zmniejszeniem częstości występowania nawrotu zwężenia (restenozy), wszczepienie stentu DES niesie ze sobą niewielkie, ale istotne klinicznie ryzyko wystąpienia późnej i bardzo późnej zakrzepicy w stencie.

Spośród wielu czynników ryzyka wystąpienia tego niekorzystnego zjawiska, najgroźniejszym jest przedwczesne odstawienie podwójnej terapii przeciwplatekowej. Stąd konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na farmakoterapię chorych po implantacji DES, kierowanych do leczenia operacyjnego. Uważa się obecnie, że jeśli nie można odłożyć zabiegu na 12 miesięcy od PCI, należy próbować utrzymać okołozabiegową terapię jednym lekiem przeciwplatekowym, skracając do minimum (5 dni) czas odstawienia drugiego leku. Powrót do standardowego leczenia powinien nastąpić w ciągu 48 godzin od zabiegu. W sytuacji, gdy ryzyko krwawienia okołoperacyjnego jest zbyt duże, powinno się przerwać terapię na nie dłużej niż 5 dni przed zabiegiem i włączyć ponownie obydwie leki w drugiej dobie po operacji.

Mam nadzieję, że opisany przypadek zwróci Państwa uwagę na problem przedwczesnego odstawiania kwasu acetylosalicylowego i pochodnych tienopirydyny oraz przyczyni się do zmniejszenia częstości występowania odległych powikłań po PCI.

Życzę przyjemnej lektury

Janusz Kochman

## Późna zakrzepica w stencie powlekanym lekiem u pacjentki poddanej mastektomii

MACIEJ PAWLAK, MAREK ROIK

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

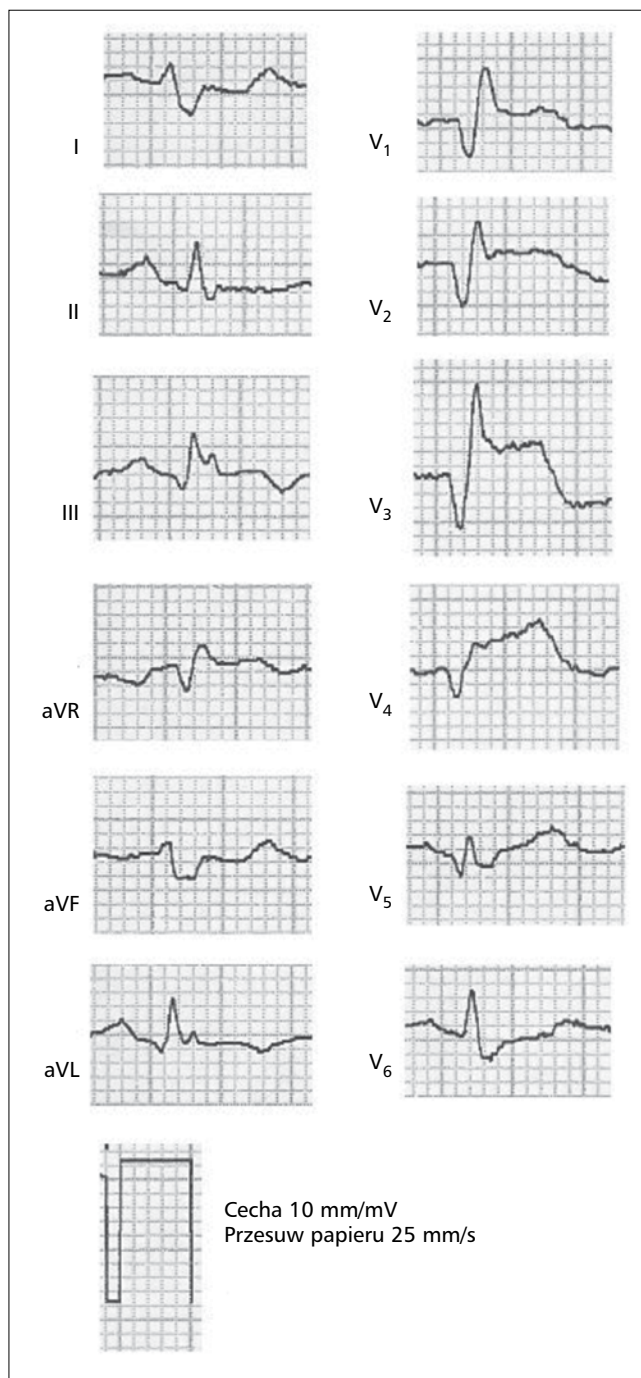
Adres do korespondencji: I Katedra i Klinika Kardiologii SP CSK, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (7): 75-79

### Wprowadzenie

Wyniki licznych randomizowanych badań porównujących bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową stentów konwencjonalnych (bare metal stent, BMS) oraz uwalniających lek (drug-eluting stent, DES) wskazują na istotne zmniejszenie występowania restenozy w przypadku implantacji stentów pokrytych substancją antymitotyczną [1]. Dzięki właściwościom antyproliferacyjnym DES istotnie zmniejszają rozrost neointymy, co zmniejsza konieczność ponownej rewaskularyzacji. Jed-

nak zastosowanie stentów DES w wybranych grupach pacjentów zwiększa ryzyko potencjalnego toksycznego działania na ścianę naczyń i opóźnia proces zdrowienia naczyń po zabiegu (przyrost błony wewnętrznej w miejscu implantacji stentu antymitotycznego), co potencjalnie może wyzwać reakcję nadwrażliwości oraz prowadzić do wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie. Etiologia zakrzepicy w stencie jest wieloczynnikowa, a jednym z najsilniejszych czynników jest przerwanie podwójnej terapii przeciwplatekowej. Poniżej przedstawiamy opis przypadku chorej z późną zakrzepicą w stencie powlekanym.



**RYCINA 1.** Elektrokardiogram wykonany przy przyjęciu. Widoczne zmiany niedokrwienne w obrębie bloku prawej odnogi pęczka Hisa w odprowadzeniach przedsercowych.

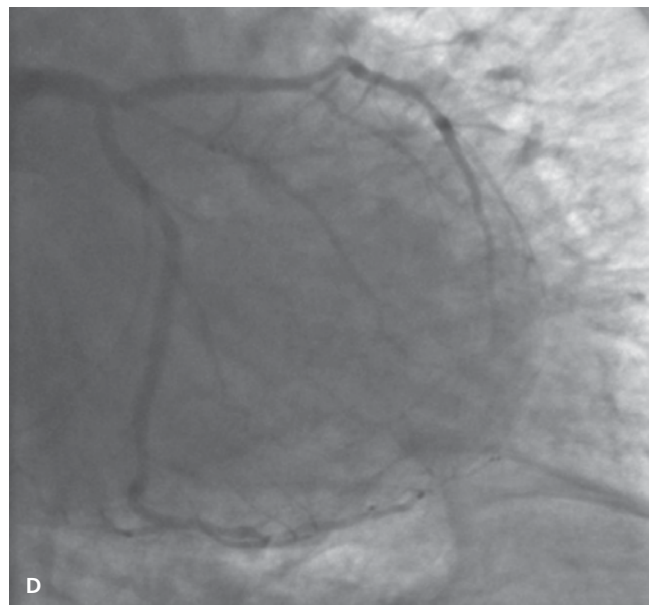
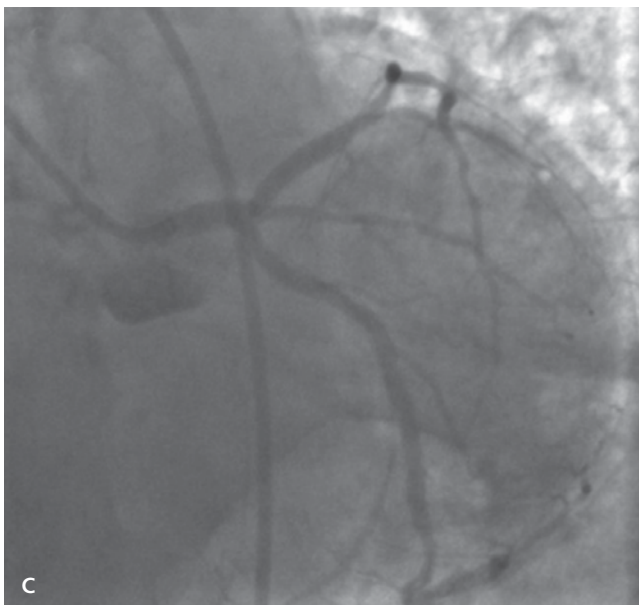
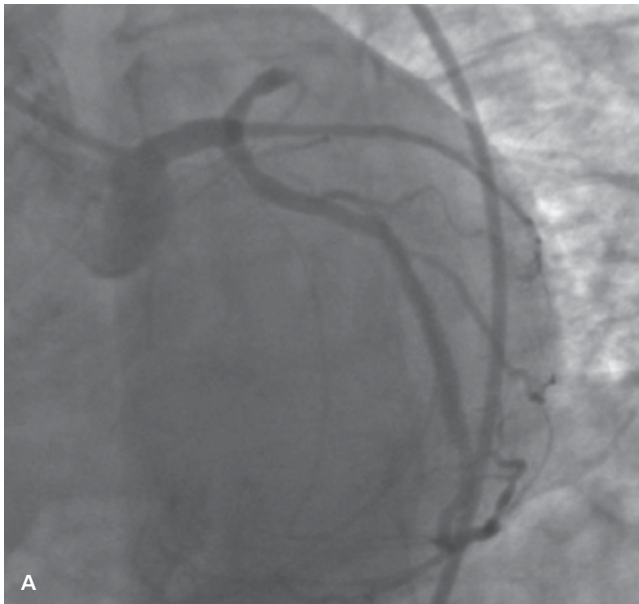
## Opis przypadku

Kobieta, 60 lat, z wywiadem choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii została przyjęta do Kliniki Kardiologii w trybie pilnym z powodu utrzymującego się od 3 godzin ciągłego bólu zamostkowego w klatce piersiowej z elektrokardiograficznym obrazem niedokrwienia mięśnia serca w obrębie bloku prawej odnogi pęczka Hisa (ryc. 1).

Pacjentka przed 6 miesiącami przeżyła zawał serca leczony angioplastyką gałęzi okalającej z implantacją stentu konwencjonalnego, a następnie po 14 dniach miała wykonaną planową angioplastykę gałęzi przedniej zstępującej z implantacją stentu uwalniającego paklitaksel (DES). Przed 6 dniami miała wykonaną mastektomię z powodu raka piersi i na czas zabiegu przerwano podwójną terapię przeciwplatekową. Bezpośrednio po przyjęciu do kliniki w trybie pilnym wykonano angiografię tętnic wieńcowych, w której uwidoczniło zmiany przyścienne w prawej tętnicy wieńcowej, brak cech restenozy i zakrzepicy w implantowanym w części środkowej gałęzi okalającej stencie konwencjonalnym oraz ostrą niedrożność w gałęzi przedniej zstępującej z masywną skrzepliną w obrębie implantowanego stentu DES (ryc. 2A, B).

Jednocześnie rozpoczęto procedurę udrożnienia gałęzi przedniej zstępującej. Po przejściu liderem przez okluzję wykonano predylatację zmiany balonem, materiał skrzepliny ewakuowano trombektomem aspiracyjnym, a następnie z uwagi na dyssekcję powyżej stentu implantowano proksymalnie na tzw. zakładkę stent konwencjonalny  $3,0 \times 15$  mm. Oba stenty dopięto balonem typu non-compliant, uzyskując dobry końcowy rezultat zabiegu z przepływem TIMI-3 przez naczynie (ryc. 2C, D).

Przed zabiegiem chora otrzymała doustnie nasycającą dawkę 600 mg kłopidogrelu i 300 mg kwasu acetylosalicylowego oraz heparynę niefrakcjonowaną. Ze względu na przebyty 6 dni wcześniej zabieg chirurgiczny nie podawano inhibitora receptora GP IIb/IIIa, ponieważ mogłoby to wiązać się z wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych. W badaniach laboratoryjnych od przyjęcia do szpitala obserwowano typowy wzrost stężenia enzymów martwicy mięśnia sercowego. Pierwsze oznaczone stężenie troponiny I wynosiło 0,44 ng/ml (norma  $<0,1$ ), a podczas hospitalizacji maksymalne stężenie enzymu wynosiło 110,96 ng/ml. Początkowe stężenie frakcji MB kinazy kreatynowej wynosiło 20,4 ng/ml (norma 0-3,6) z najwyższą oznaczoną wartością 801,1 ng/ml. W badaniu echokardiograficznym wykonanym w drugim dniu hospitalizacji uwidoczniło akinezę koniuszka lewej komory, akinetyczny segment środkowy i koniuszkowy przegrody oraz ściany przedniej i obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory do około 32%. Po siedmiu dniach pacjentka w stanie poprawy została wypisana z kliniki. Chorej zalecono przyjmowanie doustnie 75 mg kłopidogrelu przez co najmniej 12 miesięcy oraz 75 mg kwasu acetylosalicylowego przewlekle.



**RYCINA 2.** Angiografia lewej tętnicy wieńcowej. [A, B] Widoczna całkowita okluzja gałęzi przedniej zstępującej z masywną skrzepliną w obrębie implantowanego stentu antymitotycznego (TIMI-0) oraz utrzymujący się dobry rezultat zabiegu w gałęzi okalającej – bez cech zakrzepicy i restenozy w stencie konwencjonalnym. [C, D] Implantowany na tzw. zakładkę w bliższej części stentu DES stent konwencjonalny. Przywrócony prawidłowy przepływ w naczyniu TIMI-3.

## Omówienie

Stenty powlekane substancjami antyproliferacyjnymi zostały wprowadzone do kardiologii inwazyjnej 10 lat temu. Od początku cieszyły się dużą popularnością, a ich większa, w porównaniu ze stentami konwencjonalnymi, skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania restenozy została udowodniona w dużych wielośrodkowych badaniach [4-6]. Leki antymitotyczne uwalniane z powierzchni DES hamują wzrost komórek błony wewnętrznej, co sprawia, że pole powierzchni światła naczynia w implantowanym stencie nie zmniejsza się. Jednym z niekorzystnych efektów antyproliferacyjnego działania DES może być brak pokrycia elementów konstrukcyjnych stentów (tzw. pręseł) w naczyniu poddanym

angioplastyce. Niepokryte pręśla protez wewnątrzściankowych są poddane ciągłej ekspozycji na działanie czynników krzepnięcia. Z upływem czasu od wprowadzenia pierwszych stentów uwalniających leki antymitotyczne zaczęto zwracać uwagę na większą liczbę ponownych zawałów i zgonów u chorych leczonych DES pierwszej generacji [7-9]. Wśród głównych przyczyn tych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymieniano późną zakrzepicę występującą u 0,35-0,72% pacjentów z implantowanymi stentami antyproliferacyjnymi [10-17]. Główne czynniki ryzyka zakrzepicy w stentach antymitotycznych przedstawiono w tabeli.

Późna zakrzepica w DES może wystąpić w okresie kilkunastu miesięcy po zabiegu lub kilku dni po odstawieniu podwójnej terapii przeciwplatekowej. Analiza

**TABELA.** Czynniki ryzyka zakrzepicy w stentach uwalniających substancje antymitotyczne

Czynniki związane z angioplastyką i typem zmiany miażdżycowej

- implantacja więcej niż jednego stentu
- niewielka średnica naczynia odpowiedzialnego za zawał
- dyssekcja tętnicy wieńcowej
- zmiana miażdżycowa obejmująca rozgałęzienie tętnicy
- zaburzony przepływ w tętnicy poddanej angioplastyce
- zwężenie tętnicy na długim odcinku
- konstrukcja stentu (grubość przeseł i grubość warstwy leku)
- niedopięcie stentu (SEI <0,80)
- niepełna apozycja stentu

Czynniki związane z wywiadem klinicznym

- cukrzyca
- ostry zespół wieńcowy (implantacja DES w zawale serca z uniesieniem odcinka ST)
- ciężkie uszkodzenie skurczowe lewej komory
- wiek powyżej 75 lat
- niewydolność nerek
- duża reaktywność płytek krwi

Czynniki związane z doustną terapią przeciwplatekową

- zbyt mała intensywność hamowania aktywności płytek krwi (tylko jeden lek, za mała dawka leków)
- przedwczesne zaprzestanie podawania leków przeciwplatekowych

SEI (stent expansion index) – wskaźnik dopięcia stentu [17].

wyników badań wskazuje, że zaprzestanie podawania dwóch leków przeciwplatekowych przed upływem 12 miesięcy od angioplastyki jest odpowiedzialne za 30% wszystkich przypadków zakrzepicy w stentach powlekanych [15,16]. Późna zakrzepica w stencie powodująca zawał mięśnia sercowego u opisywanej pacjentki spowodowana była odstawieniem skojarzonej terapii przeciwplatekowej. Decyzję o modyfikacji leczenia podjęto w związku z planowym zabiegiem mastektomii. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z kłopidogrelem u chorych z implantowanym stentem antymitotycznym przez 12 miesięcy po angioplastyce, a u chorych leczonych stentami konwencjonalnymi kłopidogrel można odstawić po miesiącu od zabiegu [18]. Analizy badań i dużych rejestrów wskazują, że optymalne leczenie zakrzepicy w DES należy oprzeć głównie na optymalizacji efektu wcześniej implantowanego stentu i unikać implantacji kolejnego [19]. Zaleca się wykorzystanie cewników aspiracyjnych oraz balonów typu non-compliant doprężających implantowaną protezę wewnątrzwieńcową. Jeśli nie ma przeciwwskazań, zabieg należy prowadzić w osłonie inhibitora receptora GP IIb/IIIa. Opisywanej pacjentce masywny materiał skrzepliny usunięto za pomocą trombektomii aspiracyjnej, jednak ze względu na dyssek-

cję po angioplastyce balonowej implantowano w odcinku początkowym kolejny stent. Badanie OPTIMIST wykazało, że w grupie pacjentów z zakrzepicą w stencie, u których w trakcie powtórnej angioplastyki implantowano kolejny stent (BMS lub DES), w porównaniu z grupą leczoną tylko angioplastyką balonową ryzyko powtórnej zakrzepicy w stencie jest większe [19].

Rozpoznanie procesu rozrostowego u pacjenta leczonego angioplastyką z implantacją stentu uwalniającego lek jest sytuacją szczególną. W określaniu dalszej strategii leczenia chorego z nowotworem należy rozpatrzyć korzyści płynące z decyzji o leczeniu chirurgicznym oraz ryzyko związane z przedwczesnym przerwaniem podwójnej terapii przeciwplatekowej. Raka piersi, z powodu którego chorą zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego, wykryto wkrótce po implantacji DES. Zgodnie z zaleceniami Krajowego Zespołu Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczącymi postępowania u chorych na raka piersi po podjęciu decyzji o implantacji DES należy dołożyć wszelkich starań, aby utrzymać leczenie kwasem acetylosalicylowym i pochodną tienopirydyny przez rok [20]. Ocena ryzyka związanego z przewlekłym podawaniem doustnych leków przeciwkrzepliwych w przypadku implantacji stentu antymitotycznego u chorych z podejrzeniem raka piersi powinna być poprzedzona dokładnym wywiadem klinicznym, okre-

śleniem zaawansowania choroby nowotworowej i rokowania. Decyzję o wyborze stentu lub metody rewaskularyzacji powinien podjąć tzw. heart team – w tej grupie chorych oprócz kardiologa i kardiochirurga podczas kwalifikacji powinien być obecny chirurg-onkolog.

## Podsumowanie

Wprowadzenie do praktyki klinicznej stentów powlekanych w miejsce stentów stalowych spowodowało zmniejszenie częstości nawrotów zwężenia i ograniczenie potrzeby powtórnych interwencji wieńcowych. Przedłużony proces endotelizacji stentów powlekanych wymaga co najmniej 12-miesięcznej podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej. W omawianym przypadku chorej przed mastektomią przerwano leczenie kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem, co doprowadziło do zakrzepicy w stenocie. Należy pamiętać, że przedwczesne przerwanie leczenia jest niezależnym czynnikiem wystąpienia zakrzepicy i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem odległym.

## Piśmiennictwo

- Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 45: 954-6.
- Zwellweger MJ, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, et al. Value and limitations of target-vessel ischemia in predicting late clinical events after drug-eluting stent implantation. *J Nucl Med* 2008; 49: 550-6.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-13.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-8.
- Stenstrand U, James SK, Lindbäck J, et al. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2010; 31: 177-86.
- Fajadet J, Morice MC, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the Ravel trial. *Circulation* 2005; 111: 1040-4.
- 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.
- Meier B, Sousa E, Guagliumi G, et al. SVELTE Study Group. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 151: 1019e1-7.
- Karvouni E, Korovesis S, Katritsis DG. Very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Heart* 2005; 91: e45.
- 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.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug eluting coronary stent after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
- Rodrigues AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent Era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 205-7.
- Ong ATL, Mc Fadden EP, Regar E, et al. Late Angiographic Stent Thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088-92.
- 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.
- Holmes DR. Incidence of late stent thrombosis with bare-metal, sirolimus, and paclitaxel stents. *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8 Suppl 1: S11-8.
- Uren NG, Schwarzscher SP, Metz JA, et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis. An intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23: 124-132.
- King SB, 3rd, Smith SC, Jr, Hirshfeld JW, Jr, et al. 2007 focused update of the 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. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172-209.
- Porto I, Burzotta F, Parma A, et al. Angiographic Predictors of Recurrent Stent Thrombosis (from the Outcome of PCI for Stent-Thrombosis Multicentre Study [OPTIMIST]). *Am J Cardiol* 2010; 105: 1710-1715.
- Opolski G, Krzakowski M, Szmit S, et al. Rekomendacje Krajowego Zespołu Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Zapobieganie i postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. *Kardiologia Polska* 2011; 69, 5: 520-530