

Dvaapadesátiletý muž s restenózou v sirolimem potahovaném stentu

Jan Matějka², Ivo Varvařovský¹, Vladimír Rozsival¹, Aleš Herman¹

¹Kardio-Troll, s.r.o., pracoviště invazivní kardiologie, Pardubice

²Kardiologické oddělení Interní kliniky Krajské nemocnice Pardubice

Dvaapadesátiletému muži s čerstvě vzniklou námahovou anginou pectoris II-III dle CCS byla koronarograficky zjištěna nemoc jedné tepny, která řešena ad hoc primoimplantací stentu do proximálního úseku ramus interventricularis anterior (RIA). Za deset týdnů byla zjištěna restenóza, která byla řešena opakovanou PTCA ve stentu. Za dalších 9 týdnů opět recidiva anginózních obtíží a pro difúzní restenózu ve stentu mu byl implantován sirolimem potahovaný stent Cypher™. Při kontrolní koronarografii za 3 měsíce byla pouze lehká restenóza v potahovaném stentu, nicméně za další 3 měsíce pacient přišel pro bolesti na hrudi a při rekoronarografii zjištěna těsná restenóza v proximálním úseku potahovaného stentu postihující distální úsek kmene arteria coronaria sinistra a ostium RIA a ramus circumflexus. Pacienta jsme po konzultaci s kardiochirurgem indikovali k časnému by-passu na RIA a RMS (ramus marginalis sinister).

Implantace sirolimem potahovaného stentu je potenciálně účinnou metodou intervence při restenóze ve stentu. V souladu s uvedenou kazuistikou a stručným přehledem dostupné literatury však má tato metoda své limity a v této indikaci nemůže dosáhnout praktické eliminace neointimální hyperplazie, restenózy a souvisejících klinických příhod jako implantace výše zmíněného stentu do de novo lézí.

Klíčová slova: stent, potahovaný stent, restenóza.

52YEARS OLD MALE WITH IN-STENT RESTENOSIS INVOLVING SIROLIMUS ELUTING STENT

52years old male presented with new onset angina pectoris of the II-III CCS class. We performed coronary angiography and stent primo-implantation due to single vessel disease (proximal LAD). In-stent restenosis (ISR) was detected 10 weeks after the initial procedure and required repeated balloon angioplasty. Recurrence of angina and diffuse in-stent restenosis was detected at the 9-week follow-up after previous intervention, sirolimus eluting stent (SES) was implanted to treat the lesion. The patient underwent a follow-up coronary angiography 3 months after the SES implantation with signs of mild in-stent restenosis; however ischemic symptoms appeared in 3 months and a repeated coronary angiography was required. Critical stenosis involving the proximal part of SES, distal part of left main coronary artery, ostial parts of left anterior descending and left circumflex artery was detected and early surgical myocardial revascularization was recommended.

Sirolimus eluting stent implantation is possibly an effective method of intervention in case of in-stent restenosis. Nevertheless, according to the above-mentioned case and a brief review of available literature, this method has its limitations. SES implantation for ISR (in contrast to de novo lesions intervention) cannot nearly provide elimination of neointimal hyperplasia, restenosis and resulting clinical sequelae.

Key words: stents, drugs, restenosis.

Interv Akut Kardiolog 2003;2:89–93

Úvod

Zvyšující se používání stentů zásadně zlepšilo výsledky perkutánních koronárních intervencí. Restenóza ve stentu však nadále zůstává hlavním problémem zhoršujícím dlouhodobé výsledky výše zmíněné procedury^(1, 2). V randomizované studii bylo prokázáno, že implantace stentu s pomalým uvolňováním sirolimu vede k prevenci neointimální proliferace, restenózy a s ní sdružených klinických příhod⁽³⁾. Zároveň existují ojedinělé údaje o použití tohoto stentu v léčbě restenózy ve stentu⁽⁴⁾ s relativně příznivými výsledky.

Vlastní kazuistika

Pacient – 52letý muž byl přijat na naše pracoviště v březnu 2002 k provedení koronarografie pro čerstvě vzniklou námahovou anginu pectoris třídy II-III dle CCS a pozitivní bicyklovou ergometrii. Z rizikových faktorů ICHS přítomna

hyperlipoproteinémie, není diabetes mellitus ani arteriální hypertenze. Pacient je sportovec, nekuřák.

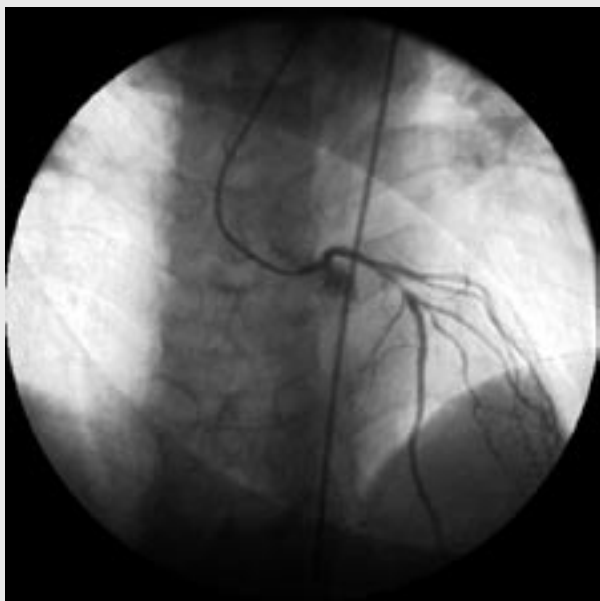
Provedli jsme koronarografii a pro nemoc jedné tepny ad hoc PCI proximálního úseku ramus interventricularis anterior (RIA) – primoimplantace stentu (Penta Pixel™ 2,5/13 mm), dilatován na 10 atm. Výkon proběhl bez komplikací, pacient byl propuštěn do domácího ošetřování a dále léčen standardní terapií betablokátozem, statinem, antiagregační léčbou k. acetylosalicylovou (ASA) a ticlopidinem po dobu 1 měsíce po výkonu (obrázky 1 a 2).

V červnu 2002 (10 týdnů po první intervenci, pacient subjektivně bez obtíží) byla při kontrole u kardiologa provedena bicyklová ergometrie s pozitivním výsledkem, následně tedy indikována rekoronarografie. Zjistili jsme významnou restenózu ve stentu a provedli PTCA ve stentu balonem U-pass™ 3,0/15 mm

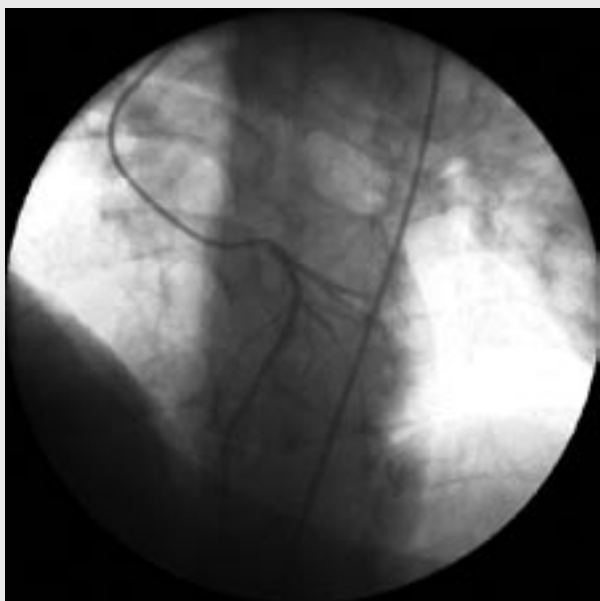
a Crossail™ 3,0/20 mm tlaky 7 a 12 atmosfér. Výkon byl komplikován opakovaným sklouzáváním balonu a vtahováním vodičího katetru do kmene arteria coronaria sinistra (ACS). Ve stentu zůstává reziduální stenóza 10 %. Pacient propuštěn bez subjektivních obtíží (obrázky 3 a 4).

V srpnu 2002 (9 týdnů po druhé intervenci) byla pro recidivu anginózních obtíží opět provedena koronarografie. Zjistili jsme těsnou restenózu v průběhu celého stentu. Po predilataci balonem U-pass™ 2,5/20 mm byl do léze implantován s optimálním výsledkem sirolimem potahovaný stent Cypher™ (3,0/18 mm), dilatován na 16 atm (konečný průměr stentu 3,2 mm) (obrázky 5 a 6).

Obrázek 1. Vstupní koronarografický náález, významná stenóza RIA před odstupem RD



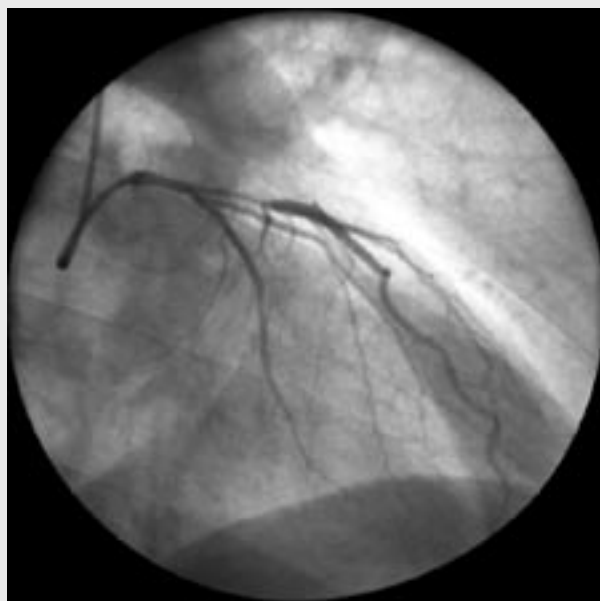
Obrázek 2. Stav po ad hoc primoimplantaci stentu Penta Pixel™ 2,5/13 mm s optimálním výsledkem



Při dimisi jsme ponechali kombinovanou antiagregační léčbu ASA, ticlopidin a byla indikována kontrolní koronarografie, kterou jsme uskutečnili v listopadu 2002 (13 týdnů po implantaci potahovaného stentu). Zjistili jsme přetrvávající optimální výsledek předchozí perkutánní koronární intervence (PCI) ve stentu v RIA. V proximálním úseku stentu na konci kmene ACS a v odstupu ramus circumflexus (RC) byla nově stenóza 30 %. Pacient byl asymptomatický, pokračovala konzervativní léčba (obrázek 7).

V lednu 2003 došlo u pacienta k recidivě anginy pectoris, měl bolesti na hrudi při minimální zátěži, které ho výrazně

Obrázek 3. Koronarografický náález 10 týdnů po první intervenci, patrná významná ISR



Obrázek 4. Stav po PTCA pro ISR (použit balón U-pass™ 3,0/15 mm a Crossail™ 3,0/20 mm). Po výkonu patrna reziduální stenóza cca 10%



limitovaly. V únoru 2003 (6 měsíců po implantaci potahovaného stentu) jsme provedli opět rekonarografií s nálezem těsné restenózy v proximálním úseku potahovaného stentu postihující distální úsek kmene ACS a ostium RIA a RC, byly patrné i heterokolaterály z ACD do povodí RIA a RC. Pacienta jsme po konzultaci s kardiologem indikovali k časnému by-passu na RIA a RMS (ramus marginalis sinister) (obrázek 8).

Diskuze

I přes to, že stenty dokáží snížit frekvenci restenózy oproti konvenční balonkové angioplastice, dochází v 17–32 % případů k restenóze v důsledku intimální hyperplasie^(5, 6, 7).

Obrázek 5. Rekonarografie v odstupu 9 týdnů po předchozí PTCA pro ISR. Patrná těsná difúzní restenóza v průběhu stentu



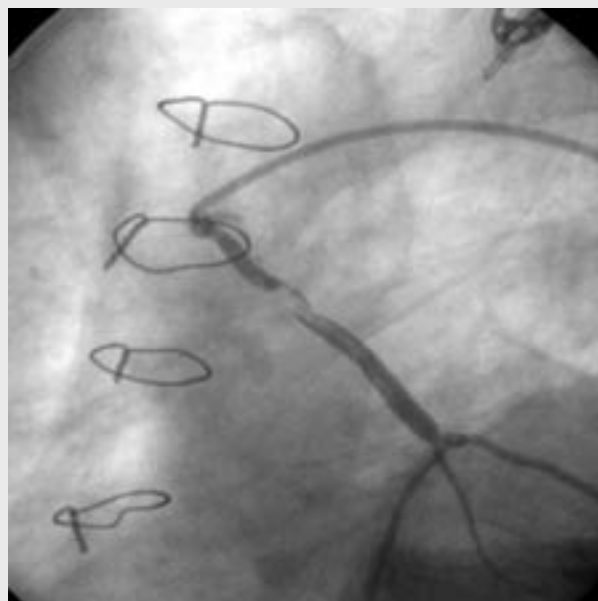
Obrázek 6. Výsledný koronarografický nález po implantaci sirolimem potahovaného stentu CypherTM 3,0/18 mm do léze pro difúzní ISR



Při opakované intervenci pro restenózu ve stentu (ISR) je užívána:

A) **Prostá balonková angioplastika**^(8, 9, 10), která vede ke zvětšení lumen zejména další expanzí stentu a z menší části roztlačení neointimální tkáně přes oka stentu. Klinické výsledky jsou variabilní a závisí na průměru stentu, délce stenózy, času mezi původní intervencí a opakovanou intervencí (pod 3 měsíce) a dalších faktorech⁽¹¹⁾. Mezi důležité faktory patří patrně i to, zda je restenóza fokální, difúzní, či zda vede k úplné okluzi stentu⁽¹²⁾.

Obrázek 7. Kontrolní plánovaná rekonarografie 3 měsíce po implantaci SES pro ISR. V proximálním úseku stentu na konci kmene ACS a v odstupu RC patrná restenóza 30 %



Obrázek 8. Rekonarografie 6 měsíců po implantaci SES s nálezem těsné restenózy v proximálním úseku potahovaného stentu postihující distální úsek kmene ACS a odstup RIA a RC



B) Implantace dalšího stentu (do stentu) při nemožnosti dosáhnout optimálního výsledku prostou balonkovou angioplastikou. Tento postup má však také své významné limitace⁽¹⁵⁾.

C) Brachyterapie: beta a gama radiace, které mohou snížit riziko opakované restenózy z 50–60 % na 25–35 %, zároveň však mohou přinášet riziko pozdní totální okluze stentu^(13, 14, 16).

D) „Cutting balloon“ angioplastika ve stentu: využití této metody vedlo ve srovnávací studii k lepším výsledkům než prostá balonková angioplastika i jiné metody. Výskyt závažných komplikací (úmrť, infarkt myokardu, nutnost cílené revaskularizace) byl v 11 měsíčním sledování po cutting balloon angioplastice 17,5 %, po rotační aterektomii 31,9 %, po implantaci dalšího stentu 37,9 % a standardní angioplastice 43,2 %^(17, 18).

E) Rotablance: byla zjištěna shodná incidence restenózy jako při implantaci stentu do stentu a horší výsledky než při použití „cutting balloon“ angioplastiky⁽¹⁷⁾.

F) Implantace stentu s postupným uvolňováním léčiva jako nová alternativa (sirolimem potahovaný stent, paclitaxelem potahovaný stent).

Sirolimem potahovaný stent (SES) prokázal ve studii RAVEL prakticky eliminaci neointimální hyperplazie, restenózy a nutnosti cílené revaskularizace v porovnání se stentem konvenčním po 6 měsících sledování. Tento stent vedl k menší pozdní ztrátě diametru tepny na proximálním i distálním okraji stentu i ve stentu vlastním⁽³⁾. Jsou dostupná příznivá data i po dvouletém sledování s nutností revaskularizace v 10 %⁽¹⁹⁾. Obdobná data jsou k dispozici i pro stenty potažené paclitaxelem⁽²⁰⁾.

Výše zmíněné výsledky vedly úvahám o indikaci potahovaných stentů v léčbě restenózy ve stentu. Degertekin⁽⁴⁾ a kolegové referovali o implantaci 26 SES u 16 pacientů s restenózou ve stentu. Po čtyřměsíčním sledování 1 pacient zemřel a 3 pacienti měli angiograficky prokázanou restenózu. Při klinické kontrole za 9 měsíců byly zaznamenány 4 závažné srdeční příhody (úmrť, infarkt myokardu nebo

cílená revaskularizace). Ve studii Taxus III bylo zařazeno 28 pacientů s restenózou ve stentu. Byli léčeni implantací jednoho nebo více paclitaxelem potahovaných NIR stentů, anigografická kontrola proběhla za 6 měsíců. Bylo zaznamenáno 29 % závažných nežádoucích účinků (8 pacientů: 1 × non Q infarkt myokardu, 1 × nutnost provedení CABG, 6 cílených revaskularizací v místě původní léze)⁽²¹⁾. V souhrnu lze říci, že angiografické a klinické výsledky implantace potahovaného stentu pro ISR nejsou tak uspokojivé jako data ze studie RAVEL.

Potvrzením výše zmíněného je i naše kazuistika. Implantace SES byla indikována v situaci restenózy ve stentu u pacienta s mnohočetnými rizikovými faktory opakování restenózy: intervence na proximální RIA, nižší diametr původně implantovaného stentu, předchozí restenóza v období do 3 měsíců, difúzní charakter restenózy. Implantace SES vedla k optimálnímu bezprostřednímu angiografickému a klinickému efektu. Při angiografii v odstupu 13 týdnů již byla patrna počínající restenóza, která si v průběhu následujících 3 měsíců vynutila rekoronarografii a následně chirurgickou revaskularizaci myokardu. Otázkou je, do jaké míry se mohla na procesu restenózy podílet komplikovaná balonková angioplastika, která předcházela implantaci potahovaného stentu, a která způsobila trauma okolí původní léze. Každopádně vhodnou strategií při implantaci potahovaného stentu se jeví snaha o minimální traumatizaci tepny v přilehlém stentem nepokrytém úseku.

Závěr

Implantace sirolimem potahovaného stentu je potenciálně účinnou metodou intervence při restenóze ve stentu. V souladu s uvedenou kazuistikou a stručným přehledem dostupné literatury však má tato metoda své limitace a v této indikaci nemůže dosáhnout praktické eliminace neointimální hyperplazie, restenózy a souvisejících klinických příhod jako implantace výše zmíněného stentu do de novo lézí.

Literatura

1. Serruys PW, de Brune B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. *Circulation* 2000; 102: 2930–2937.
2. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720–724.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–1780.
4. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: The first medical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184–189.
5. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–495.
7. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93: 412–422.
8. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 618–622.

9. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, et al. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the U.S. multicenter experience). The U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 71: 364–366.
10. Macander PJ, Roubin GS, Agrawal SK, et al. Balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: feasibility, safety, and efficacy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 125–131.
11. Reimers B, Moussa I, Akiyama T, et al. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186–192.
12. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
13. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165–2171.
14. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697–1703.
15. Erbel R, Haude M, Hopp HW et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *Restenosis Stent Study Group. N Engl J Med* 1998 Dec 3; 339(23): 1672–1678.
16. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 65–68.

17. Adamian M, Colombo A, Briguori C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: A matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 672–679.
18. Mates M, Hájek P, Horák D, et al. Koronární „cutting balloon“ angioplastika – zkušenosti s léčbou restenózy ve stentu a ostiálních nebo bifurkačních stenóz. *Interv Akut Kardiolog* 2003; 2: 8–11.
19. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003 Jan 28; 107(3): 381–383.
20. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. Taxus I: Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release Paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107(1): 38–42.
21. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. Taxus III Trial: in stent restenosis treated with stent-based delivery of Paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107(4): 559–564.

MUDr. Jan Matějka
Kardiologické oddělení Interní kliniky, Krajská nemocnice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: MUDrJan.Matejka@seznam.cz