

POZDNÍ TROMBÓZA V DRUG ELUTING STENTU

Zdeněk Coufal, Tomáš Fiala, Robert Náplava, Martin Gřiva, Martin Slabák

Pracoviště invazivní a intervenční kardiologie, Interní klinika IPVZ, Baťova krajská nemocnice Zlín

Používání drug eluting stentů (DES) redukuje riziko vzniku restenózy. Vzhledem ke zpomalené reendotelizaci DES a potenciálně vyššímu riziku trombózy ve stentu je nutná prolongovaná antiagregační léčba ASA + tienopyridin, při níž je riziko trombózy srovnatelné se standardními kovovými stenty. Autoři popisují případ pozdní trombózy v DES krytém paclitaxelem při předčasně ukončené duální antiagregační léčbě.

Klíčová slova: drug eluting stenty, pozdní trombóza, duální antiagregační léčba.

LATE THROMBOSIS IN DRUG ELUTING STENT

The use of drug eluting stents (DES) reduces the risk of restenosis. Prolonged antiplatelet therapy with ASA + thienopyridin is necessary due to delayed reendotelisation of DES, and potentially higher risk of the in stent thrombosis. The risk of thrombosis in DES is equal to that in bare metal stents in case of prolonged antiplatelet therapy. The authors present a case of late thrombosis in paclitaxel eluting stent due to premature cessation of dual antiplatelet therapy.

Key words: drug eluting stents, late thrombosis, dual antiplatelet therapy.

Interv Akut Kardiol 2004;3:41–44

Úvod

Vývoj nových technologií v koronární intervenci směřuje k rozšíření indikací intervenčních řešení postižení koronárního řečiště, snížení kardiochirurgických intervencí a ke snížení nutnosti reintervencí. Převážnou indikací k opakovaným intervencím jsou restenózy intervenovaných úseků. Hlavním přínosem k redukci výskytu restenóz je použití tzv. drug eluting stentů (DES). Od roku 2002 jsou u nás k dispozici DES uvolňující sirolimus (CypherTM, Johnson & Johnson, divize Cordis) a od roku 2003 DES uvolňující paclitaxel (TaxusTM, Scimed, Boston Scientific). Pilotní i následné klinické studie ukazují, že výskyt restenóz ve stentu (in stent restenosis) a v jeho bezprostředním okolí (in segment restenosis) jsou o řád nižší než predikovaná pravděpodobnost výskytu angiografické restenózy (tabulka 1). Ve studii RAVEL byl výskyt binární restenózy v sirolimové větvi 0% a došlo k 88% redukci výskytu MACE^(1, 2). Ve studii SIRIUS byl sice přítomen 3,2% výskyt restenózy v sirolimové větvi, ale ve srovnání s kontrolním souborem se standardním stentem (BX Velocity bez sirolimového krytí) byla redukce výskytu restenózy 92%. V podskupině diabetiků léčených PCI s použitím CypherTM stentu byla prokázána 83% redukce rozvoje restenózy ve stentu (obrázek 1)⁽³⁾. Studie s paclitaxel uvolňujícími stenty (TAXUS I–VI) potvrzují rovněž významnou redukci výskytu restenózy ve stentu (51% redukce, TAXUS I trial), hodnocení pozdní ztráty lumen tepny ve stentovaném segmentu ukázalo 60% zlepšení v paclitaxelové větvi (obrázek 2)^(4, 5).

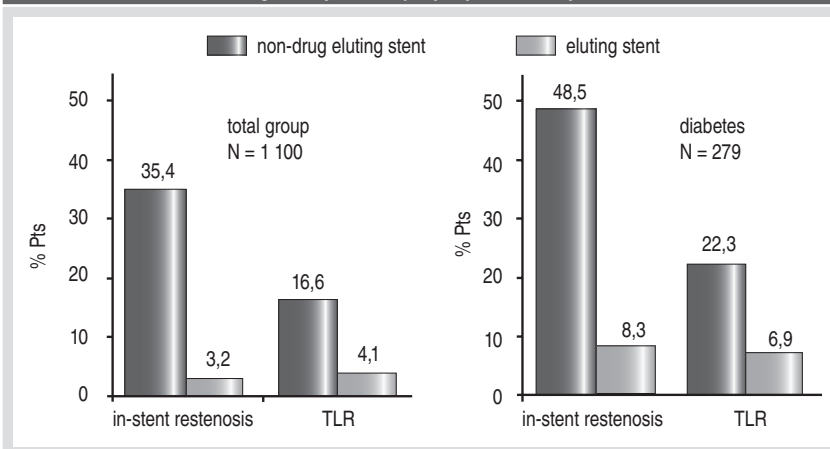
Podstatou účinku DES je inhibice proliferace neointimy a zpomalování reendotelizace

koronárních tepen ošetřených stentem. Sirolimus, uvolňovaný z polymerické matrix stentu CypherTM (Cordis, Johnson & Johnson), zastavuje buněčné dělení v G0 fázi. Má protizánětlivé účinky, brání proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny cév. Paclitaxel (stent TaxusTM,

Boston Scientific) stabilizuje mikrotubuly a inhibuje mitózu buněk.

O účinnosti DES v prevenci restenóz dnes již není pochyb. Především z ekonomických důvodů je rozšíření jejich indikací v našich ekonomických podmínkách omezené. Pou-

Obrázek 1. Sirolimus eluting stenty redukují výskyt restenózy a TLR u diabetiků



Tabulka 1. Predikovaná míra výskytu angiografické restenózy

Postprocedurální	Délka léze			
	10 mm	15 mm	20 mm	25 mm
diabetici				
2,5 mm	35 %	39 %	43 %	46 %
3,0 mm	23 %	26 %	30 %	33 %
3,5 mm	15 %	17 %	19 %	22 %
4,0 mm	9 %	10 %	12 %	14 %
nediabetici				
2,5 mm	27 %	30 %	33 %	37 %
3,0 mm	17 %	19 %	22 %	25 %
3,5 mm	10 %	12 %	14 %	16 %
4,0 mm	6 %	7 %	8 %	10 %

žívají se především v proximálních úsecích magistrálních tepen, případně do by-passů (venózních graftů), dále jsou efektivní v tepnách o malém průměru s vysokým rizikem restenózy. Jsou však země, kde se jejich použití blíží 60 % všech užívaných stentů.

Daní za snížení výskytu restenózy je díky zpomalené reendotelizaci stentu prodloužená doba kontaktu krve (krevních elementů, potenciálně především trombocytů) s cizím materiálem – struty stentu. Z toho může vyplývat zvýšené riziko trombózy (subakutní, pozdní) při nedostatečné duální antiagregační léčbě, která musí být prolonožovaná, aby pokryla dobu prodloužené reendotelizace. Při adekvátní antiagregační terapii však riziko pozdní trombózy v DES nepřevyšuje riziko pozdní trombózy v bare metal stentech (obrázky 3, 4)^(6, 7). K vyššímu výskytu jak subakutní (mezi 2.–30. dnem), tak pozdní (31.–180. den) trombózy inklinují diabetici (0,44 % vs. 0,30 % u subakutní trombózy a 0,26 % vs. 0,10 % u pozdní trombózy) (8).

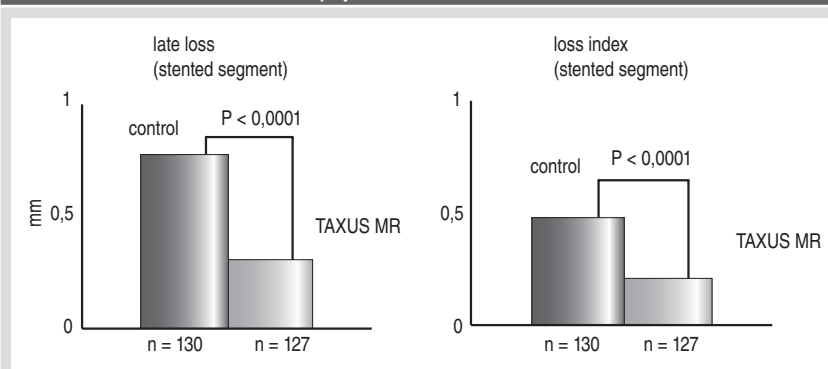
Kazuistika

V kazuistice představujeme případ pacienta, u něhož došlo po 4 měsících od implantace DES uvolňujícího paclitaxel po měsíci od přerušení léčby clopidogrelem k trombóze ve stentu.

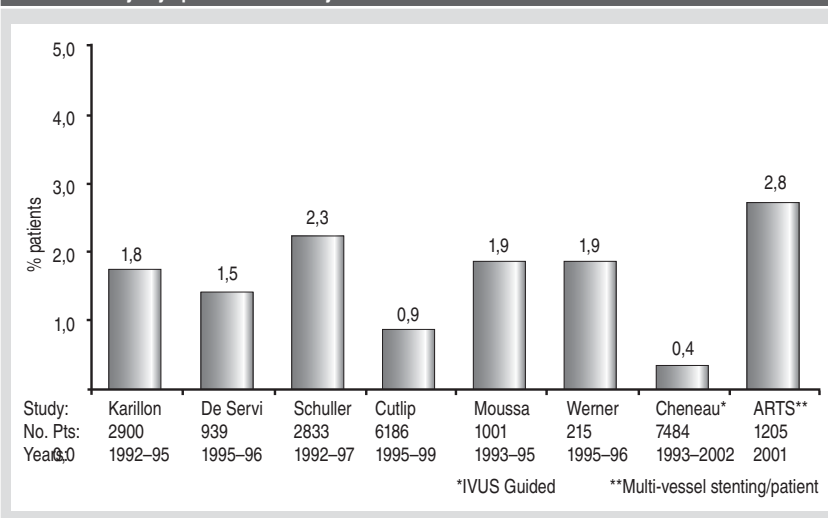
V září 2003 byl na našem pracovišti elektivně katetrizován 57letý muž, který byl odeslán ze spádového interního oddělení pro de novo anginu pectoris III. st. CCS klasifikace. Z rizikových faktorů koronární nemoci byla přítomna hypertenze a vyšší glykémie nalačno. O nadváze nelze hovořit (84 kg při 172 cm výšky). Klidové EKG před koronarografií je na obrázku 5. Při koronarografickém vyšetření jsme zjistili izolovanou 95 % tubulární stenózu typu A v proximální části RIA (obrázek 6). Vzhledem k lokalizaci na proximální části magistrální tepny a vzhledem k délce stenózy jsme pro relativně vysoké riziko restenózy volili implantaci DES. Léze byla pokryta stentem (TaxusTM) o průměru 3,5 mm a délce 16 mm, který byl implantován tlakem 14 atm. po dobu 20 s. Výsledný efekt po implantaci byl optimální (obrázek 7). Pacient byl propuštěn po dvou dnech do ambulantní léčby s doporučením šestiměsíční duální antiagregační léčby (clopidogrel + ASA), dále simvastatin, metoprolol a quinalapril. Při klinických kontrolách ve 4. a 8. týdnu od intervence byl nemocný bez klinických potíží. Po třech měsících sám proti doporučení ukončil užívání clopidogrelu. Důvodem k ukončení léčby byla dle nemocného cena clopidogrelu. O eventuální náhradě jiným lékem (ticlopidinem) se nemocný neporadil.

V lednu 2004 v odpoledních hodinách, čtyři měsíce od první intervence, pociťuje nemocný náhle z pocitu plného zdraví krutou bolest na hrudníku. Po příjezdu RLP se dostavuje ko-

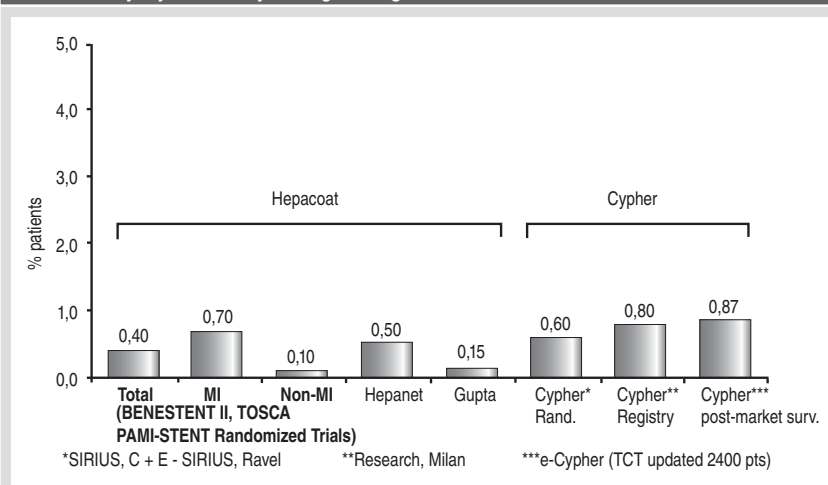
Obrázek 2. Pozdní ztráta lumen tepny ve studii TAXUS



Obrázek 3. Výskyt pozdní trombózy v bare metal stentech



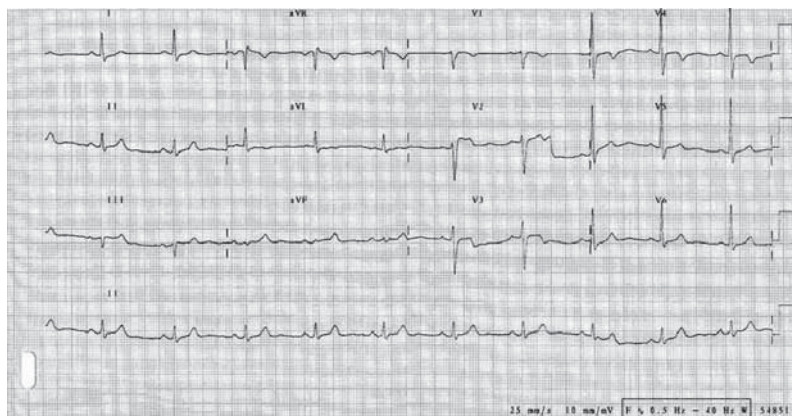
Obrázek 4. Výskyt trombózy v drug eluting stentech



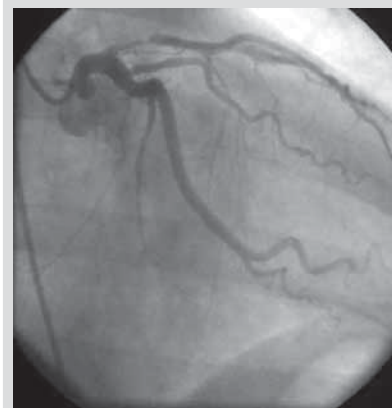
morová fibrilace, která úspěšně defibrilována. Na EKG (obrázek 8) obraz anteroextenzivního infarktu myokardu. Během 45 minut přivezen k direktní PCI do 57 km vzdáleného kardiocentra ve Zlíně. Při nástřiku ACS zjištěn uzávěr RIA v místě stentu s obrazem trombózy ve stentu (obrázek 9). Aplikováno ReoPro (bolus 20 mg, kontinuální infuze 10 mg/12 hodin). V místě uzávěru opakovaně dilatováno balonem s výsledně optimálním efektem (obrázek 10). Klinicky byla rekanalizace následována okamžitou úlevou, rezolucí ST elevací. Laboratorně extrémní

elevace troponinu I (>100 µg/l) a myoglobinu (>800 µg/l). Další průběh hospitalizace bez komplikací. Echokardiograficky před propuštěním dokumentujeme akinezu hrotu, přední stěny a anteroseptu, depresi systolické funkce LK (35%). Dlouhodobé podávání clopidogrelu nemocný z finančních důvodů neakceptuje, proto byl do domácí léčby doporučen clopidogrel 75 mg/D po dobu jednoho měsíce, poté do doby jednoho roku ticlopidin 2×250 mg, trvale ASA 100 mg/D, carvedilol 2×6,25 mg/D, quinalapril 10 mg/D, simvastatin 20 mg/D. Pacient je

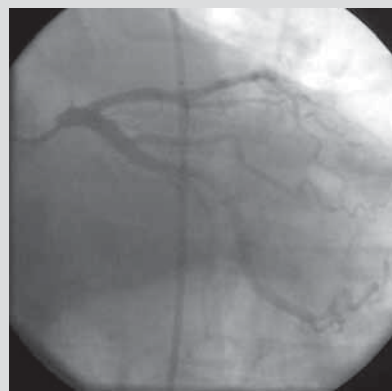
Obrázek 5. EKG před první intervencí



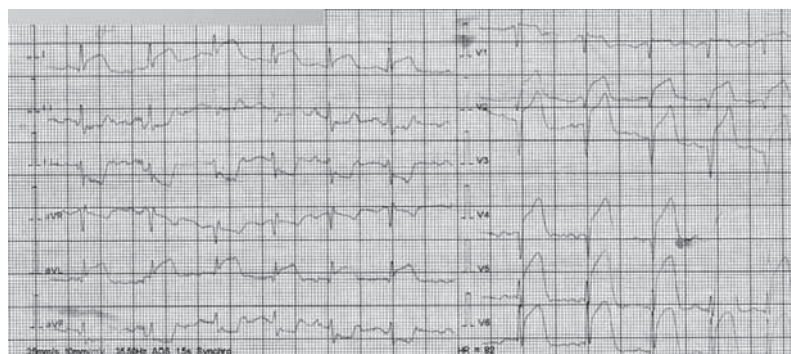
Obrázek 6. Nález na proximálním RIA – 95% stenóza před intervencí



Obrázek 7. Proximální RIA po intervencí



Obrázek 8. EKG z ledna 2004

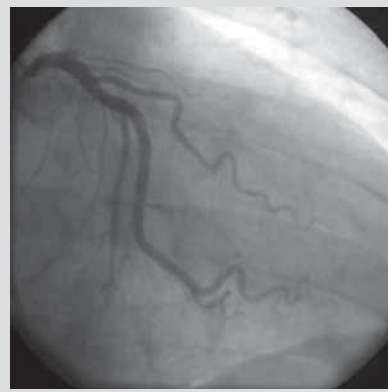


dosud (6 měsíců) bez potíží, došlo k částečné restituci systolické funkce levé komory.

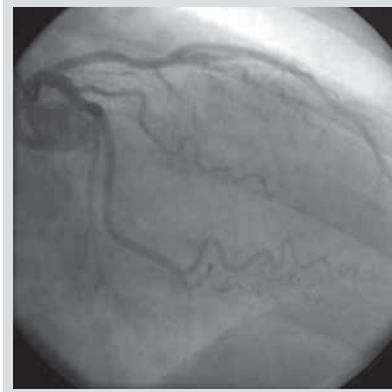
Diskuze

I když jsou případy pozdní trombózy v bare metal stentech i DES sporadické, je nutno s nimi počítat. Zvláště u DES je nezbytná prodloužená duální antiagregační terapie. Jednoznačná doporučení pro délku intenzivní antiagregace neexistují. Podle dat, vycházejících z registrů nemocných s DES, by pacienti se SES (Cypher™) měli užívat duální antiagregaci po dobu nejméně 3 měsíců a pacienti s PES (Taxus™) nejméně 6 měsíců, poslední ESC guidelines doporučují u DES podávání clopidogrelu po dobu 6–12 měsíců⁽⁹⁾. Obdobné délky antiagregace doporučuje i design studie REALITY porovnávající oba typy DES⁽¹⁰⁾. Uvedená kazuistika potvrzuje, že je nutno v tomto směru také důsledně poučit pacienty, aby svévolně nevysazovali antiagregační terapii právě z důvodu zvýšeného rizika pozdní trombózy ve stentu. Nemocným, kteří z finančních důvodů nemohou akceptovat dlouhodobou antiagregační léčbu clopidogrelem, je nutno zdůraznit, že existuje alternativa levnější (i když s určitými riziky vyplývajícími z vyšších nežádoucích účinků na krvetvorbu) v podobě ticlopidinu. Kazuistika by měla také přispět k diskusi o úhradě clopidogrelu.

Obrázek 9. Uzávěr – trombóza ve stentu v proximální části RIA



Obrázek 10. RIA po dilataci balonem v místě uzávěru ve stentu



Literatura

1. Morice MC, et al. XXIII congress European Society of Cardiology, Stockholm 2001.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. For the RAVEL Study Group: A randomized comparison of sirolimus – eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002; 346: 1773–1780.
3. Moses J, Leon MB, Popma JJ, et al. For SIRIUS Investigators: Sirolimus – eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349: 1315–1323.
4. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. For the TAXUS II Study Group: Randomized study to assess the effectiveness of slow – based paclitaxel eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003; 108: 788–794.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. For the TAXUS – IV Investigators: A polymer – based paclitaxel – eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350: 221–231.
6. Jeremias A, et al. Stent Thrombosis Afeter Successful Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Circulation 2004; 109: 1930–1932.
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial. Circulation 2004; 109: 1942–1947.
8. Urban P. e-CYPHER Registry – PCR 2004 Update. PCR, Paris 2004.
9. Silber S. ESC Guidelines on Antithrombotic Treatment During Percutaneous Coronary Intervention. PCR, Paris 2004
10. Beck DS. First Randomized Comparision of Cypher and Taxus Shows No Significant Differences. Associated Meeting ACC 2004, New Orleans, LA.