

## PRIKAZ VEOMA KASNE STENT TROMBOZE NAKON PREKIDA DVOJNE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE

Milena Grubiša, Mladen Tasić, Miodrag Srećković, Dušan Nikolić, Dušan Vulović  
Odsek za interventnu kardiologiju, Klinika za kardiologiju, Klinički centar „Kragujevac”, Kragujevac

### CASE OF VERY LATE STENT THROMBOSIS AFTER DISCONTINUATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY

Milena Grubisa, Mladen Tasic, Miodrag Sreckovic, Dusan Nikolic, Dusan Vulovic  
Department of Interventional Cardiology, Clinic for Cardiology, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

#### SAŽETAK

Tromboza stenta ostaje glavni uzrok smrti posle perkutane koronarne intervencije. Prevencija tromboze stenta odnosi se na optimalnu implantaciju stenta, u podjednako meri kao i na korišćenje dvojne antiagregacione terapije. Predstavljamo slučaj veoma kasne tromboze stenta nakon prekida korišćenja dvojne antiagregacione terapije.

Pacijent je imao prethodnu istoriju koronarne bolesti, infarkt miokarda i podvrgnut je perkutanoj koronarnoj intervenciji – (BMS). Stent je plasiran na prednje levoj descendentnoj koronarnoj arteriji (LAD), kao i (DES) stent na desnoj koronarnoj arteriji. Posle godinu dana prezentovan je ponovo sa kliničkom slikom akutnog infarkta miokarda, ali bez angiografski dokumentovane restenoze stenta na nivou desne koronarne arterije, nakon čega je prestao sa korišćenjem antiagregacione terapije. Sledeće godine sa bolovima u grudima pacijent je primljen u salu za kateterizaciju gde je uočeno postojanje okluzije distalnog dela desne koronarne arterije sa postojećim trombom u prethodno stentiranom segmentu. Petnaest dana ranije pacijent je prekinuo korišćenje klopidozela u terapiji. Nakon inicijalne dilatacije viđen je tromb i implantirana su dva (BMS) stenta. Produženi tretman dvojnog antiagregacionom terapijom posle perkutane koronarne intervencije (više od 12 meseci kod pacijenata sa niskim rizikom od krvarenja) pokazao je smanjenje stope ishemijskih kardiovaskularnih događaja, uključujući i trombozu stenta.

Naš pacijent je imao dve epizode koronarne bolesti, i to obe tokom mesec dana od ukidanja terapije klopidozela. Nedostatak dvojne antiagregacione terapije prema ovoj studiji je glavni doprinoseći faktor tromboze stenta kada je klopidozel isključen nakon 12 meseci.

**Ključne reči:** stentovi; koronarna tromboza; inhibitori agregacije trombocita.

#### UVOD

Tromboza stenta je akutni ishemijski događaj angiografski dokumentovan kao TIMI protok 0 ili 1, tj. postojanje tromba koji limitira protok u stentiranom segmentu. „Klinički suspektna“ tromboza stenta predstavlja kliničku manifestaciju koja odgovara akutnom ishemijskom događaju uz prisustvo elektrokardiografskih

#### ABSTRACT

Stent thrombosis remains the main cause of death after percutaneous coronary intervention. Stent thrombosis prevention refers to optimal stent implantation, as well as to the usage of dual anti-platelet therapy. We report a case of a very late stent thrombosis after discontinuation of dual antiplatelet therapy.

The patient had a history of a previous coronary disease, he suffered from acute myocardial infarction (MI) and underwent bare metal stent (BMS) implantation in the left anterior descending artery (LAD) and also (DES) in the right coronary artery (RCA). One year later, he presented again with acute MI, but without angiography documented in stent restenosis in the RCA. He ran out of his medication. Next year he experienced an episode of chest pain and was taken to the cardiac catheterization laboratory, where he was found to have occluded distal RCA with apparent thrombus in the stented segment. The patient had discontinued clopidogrel therapy 15 days prior to this. After the initial dilatation thrombus was seen and two bare metal stents were implanted. The extended treatment by dual anti-platelet therapy after PCI (more than 12 months with patients with low bleeding risk) showed the decrease of ischemic cardiovascular developments rate, including stent thrombosis.

Our patient had two episodes and both occurred one month after cessation of clopidogrel therapy. The lack of dual antiplatelet therapy according to this study is a major contributing factor when clopidogrel is discontinued after 12 months.

**Key words:** stents; coronary thrombosis; platelet aggregation inhibitors.

promena koje odgovaraju stentiranom segmentu (arteriji), što podrazumeva iznenadnu smrt u roku od 30 dana od intervencije, a opširnija definicija obuhvata iznenadnu nerazjašnjenu smrt u periodu dužem od 30 dana. Novu definiciju tromboze stenta predložio je Academic Research Consortium (ARC) na osnovu čega se tromboza stenta deli na akutnu (24 sata od ugradnje stenta), subakutnu (od 24 sata do 30 dana nakon ugradnje stenta), kasnu (od 30 dana do godinu dana nakon ugradnje stenta) i veoma kasnu (više od godinu dana po ugradnji stenta). Tromboza se obično javlja tokom prvih 48 sati nakon

perkutane koronarne intervencije, a znatno ređe tokom prve nedelje po ugradnji stenta. Učestalost tromboze koronarnog stenta kao komplikacije perkutanih koronarnih intervencija je od 0,4% do 2,8% kod pacijenata sa više stentova. Tromboza stenta predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja gotovo uvek uzrokuje smrtni ishod ili nefatalni infarkt miokarda (MI), obično udružen sa elevacijom ST segmenta. Klinička prezentacija svih tipova tromboze stenta je akutni koronarni sindrom sa elevacijom ST segmenta (69%), bez elevacije ST segmenta (23%), kao i srčani zastoj ili ventrikularna fibrilacija zastupljena sa 8% (1).

Razlikuju se tri grupe faktora rizika koji dovode do tromboze stenta (2-4): a) kliničko stanje pacijenta i karakteristike same lezije, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina, koagulopatija, malignitet, dijabetes, niska ejekciona frakcija, bubrežna insuficijencija, veličina krvnog suda, dužina lezije, tretirana bifurkaciona lezija; b) proceduralni problem – tehnički (asimetrija, nedovoljna ekspanzija, malpozicija), morfološki (disekcija, tromb, protruzija plaka), mehaničko oštećenje krvnog suda, antiagregaciona terapija; c) trombogenost stenta zavisno od materijala i dizajna, terapija lekovima, polimeri, oštećen endotel zida krvnog suda.

Tromboza stenta kao komplikacija DES stentova je složen patofiziološki proces udružen sa delovanjem više faktora rizika koji se odnose na pacijenta, proceduru i kvalitet samog stenta. Još uvek je nedovoljno poznato na koji način kombinacija ovih faktora rizika izaziva trombozu stenta u pojedinačnim slučajevima. Kod veoma malog broja pacijenata incidenca stvaranja tromba unutar DES stentova (koji svojim dizajnom odlažu proces reendotelizacije stenta) može se produžiti na dve do tri godine. Ljudski organizam na stent kao strano telo reaguje na različite načine, aktiviranjem makrofaga i proliferacijom glatkih mišićnih ćelija koje mogu prouzrokovati restenozu na mestu implantacije stenta. Prisustvo leka (DES stentovi) sprečava ovu komplikaciju ali i ujedno limitira reendotelizaciju stenta, što stvara pogodne uslove za formiranje tromba koji u nekim slučajevima može biti poguban. Na taj način narušen je proces izlečenja zida krvnog suda što vodi ka smanjenju endotelizacije i pojačava trombogeni potencijal krvi usled protrombogenih efekata supstanci koje se rastvaraju, a to dovodi do kasne tromboze na mestu implantacije DES stenta. Hiperreaktivnost trombocita je jedan od faktora rizika koji pospešuje trombozu stenta. Podaci iz histoloških studija ukazuju na to da je endotelizacija snažan pokazatelj tromboze stenta (5). Dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i klopidogrelom predstavlja najznačajniji faktor koji smanjuje rizik od tromboze, a prevremena obustava korišćenja jednog ili oba leka posle ugradnje DES stenta osetno povećava rizik od pojave tromboze stenta ili infarkta miokarda (6). Dvojna antiagregaciona terapija nije u potpunosti bez rizika. Poput svih antiagregacionih činilaca, i aspirin i klopidogrel povećavaju rizik od krvarenja u poređenju sa placebom.

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent T. A. muškarac, starosti 70 godina, sa prisutnim faktorima rizika za koronarnu bolest – hipertenzija, prethodni infarkt miokarda, starost, pol, prezentovan je sa kliničkom slikom akutnog koronarnog sindroma (STEMI) udruženog sa bolovima u grudima unutar sat vremena od koronarne angiografije. Naš pacijent je imao prethodnu istoriju koronarne bolesti, infarkt miokarda (MI) 2008. godine kad je obavljena perkutana koronarna intervencija na RCA i LAD i ugrađen je BMS stent (Flexmaster F1 veličine 2,75 x 16 mm na sredini LAD, kao i DES stent Cypher Select veličine 3,0 x 28 mm na RCA što je prikazano na slikama 1 i 2).



Slika 1. Prednja leva descendenta koronarna arterija (LAD) sa implantiranim BMS stentom.



Slika 2. Desna koronarna arterija (RCA) sa implantiranim DES stentom.

Procedura je uspešno obavljena, pacijent je 12 meseci koristio dvojni antiagregacionu terapiju i bio je bez anginoznih tegoba. Krajem 2009. godine, pacijent je ponovo primljen sa kliničkom slikom dijafragmalnog infarkta miokarda i tretiran je sa fibrinolitičkom terapijom prema protokolu. Narednog dana je urađena koronarna angiografija i dokumentovan kompletan protok u RCA bez restenoze unutar stenta (slika 3). Pacijent je otpušten na dalje kućno lečenje uz predlog za korišćenje dvojne antiagregacione terapije. U decembru 2010. godine, pacijent je ponovo primljen sa kliničkom slikom akutnog infarkta miokarda dijafragmalne lokalizacije (STEMI). Dobijen je podatak da je 15 dana pre prijema iz terapije



Slika 3. Desna koronarna arterija (RCA) bez restenoze unutar stenta.



Slika 4. Potpun protok TIMI III u distalnoj RCA nakon implantacije dva BMS stenta.

isključio klopidogrel. Odmah je urađena urgentna dijagnostika (koronarna angiografija) gde je uočeno postojanje okluzije distalnog dela desne koronarne arterije sa postojećim trombom u prethodno stentiranom segmentu. Posle prvobitno neuspelog pokušaja da Terumo Runthrough žica prođe kroz mesto okluzije, PT2 hidrofилni GW je uspešno sproveden do distalne RCA (PL grana) uz prisustvo jakog otpora te je odlučeno da se izvrši predilatacija lezije koristeći prvo manji 1,5 x 15 mm, a zatim 2,25 x 25 mm SC balon. Nakon dilatacije lezije tromb je viđen i ugrađena su dva BMS stenta (2 x Flexmaster F1 veličine 3,5 x 19 mm) pri pritisku od 16 atm (trajanje insuflacije je 35 s radi sprečavanja distalne embolizacije). Posle implantacije stenta postignut je TIMI III protok (slika 4) i primećena je EKG rezolucija (povlačenje elevacije STsegmenta u inferiornim odvodima i odsustvo bola u grudima) zajedno sa pojavom reperfuzione aritmije. Pre otpuštanja, ultrazvučnim pregledom uočena je hipokinezija inferiornog zida leve komore sa umerenom dilatacijom i ejectionom frakcijom (EF) oko 50%. Pacijent je napustio bolnicu u dobrom opštem stanju, uz predlog za korišćenje dvojne antiagregacione terapije. Dodatna perkutana koronarna intervencija na LAD/DG bifurkaciji zakazana je za mesec dana, praćenjem tog perioda nisu registrovane značajne evolutivne promene.

## DISKUSIJA

Tromboza stenta potvrđena je ako postoji angiografski dokaz sa kliničkim znacima miokardne ishemije u okviru 48 sati (bol u grudima sa ehokardiografskim promenama ili porast vrednosti kardiospecifičnih enzima), kao i patološki dokaz tromboze stenta. Verovatna tromboza se odnosi na pojavu nerazjašnjene smrti u okviru 30 dana od ugradnje stenta, kao i na infarkt miokarda stentirane arterije. Moguća tromboza stenta podrazumeva pojavu nerazjašnjene smrti posle više od 30 dana od ugradnje stenta.

Na nastanak tromboze takođe utiče i dužina stenta, dok upotreba intravaskularnog ultrazvuka pokazuje još neke karakteristike kao što su niži minimalni poprečni presek stenta, redukovana ekspanzija stenta i postojanje rezidualne signifikantne stenoze, pa se adekvatnom procenom ekspanzije stenta doprinosi smanjivanju incidenca tromboze stenta (7). Pacijenti koji ne reaguju na primenu antiagregacione terapije takođe predstavljaju rizičnu grupu. Danas je opšte prihvaćeno mišljenje da ekspanzija stenta pod visokim pritiskom u kombinaciji sa dvojnou antiagregacionom terapijom smanjuje incidencu tromboze stenta. Trebalo bi posebno naglasiti da tromboza stenta predstavlja veliki rizik od ponovljenih tromboza i na osnovu izveštaja, stopa rekurentne tromboze stenta se kreće oko 20% (8). To se obično dešava pre završetka endotelizacije stenta. Taj proces traje nekoliko nedelja



kada su u pitanju metalni stentovi, stoga je dovoljno da pacijenti koriste dvojni antiagregacionu terapiju najmanje od jednog do šest meseci ako su klinički nestabilni. Endotelizacija vaskularnih stentova je ključni faktor za smanjenje rizika od kasne tromboze stenta. Sa rezolucijom od približno 10  $\mu$ m, optička koherentna tomografija (OCT) može biti odgovarajući način vizuelizacije čelijskog odgovora na stent kao strano telo (9). Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) i optička koherentna tomografija (OCT) su dve metode snimanja koje mogu omogućiti indirektni in vivo pristup proceni rizika od kasne tromboze stenta.

Procenat javljanja rane tromboze stenta (< 30 dana) je sličan kod DES i BMS stentova. Angiografski dokumentovana kasna (starija od šest meseci) tromboza BMS stenta je retka, pošto se smatra da je endotelizacija stenta završena u toku četiri nedelje od intervencije i primećena je u periodu od prvog do dvadeset četvrtog meseca posle ugradnje stenta. Procenti javljanja kasne tromboze stenta (> 30 dana) su bili veći kod DES grupe i udruženi sa težim oblicima koronarne bolesti (10). DES stentovi sprečavaju pojavu restenoze pomoću inhibicije proliferacije fibroblasta, ali to je takođe produženi proces endotelizacije, te je stoga povišen rizik od tromboze čak i posle 30 dana što uslovljava da su stentovi obloženi lekovima (DES) povezani sa znatno većom stopom nastanka tromboze u odnosu na BMS stentove. Dvojna antiagregaciona terapija koja uključuje aspirin i klopidogrel mora duže da se koristi nakon implantacije DES nego posle implantacije BMS stenta. Aktuelni predlozi preporučuju upotrebu dvojne antiagregacione terapije pacijentima sa niskim rizikom krvarenja duže od godinu dana (11). Čak i kada se završi preporučenih godinu dana neprekidnog korišćenja dvojne antiagregacione terapije, veoma kasna tromboza stenta i dalje ostaje ozbiljan problem udružen sa perkutanim koronarnim intervencijama.

U našem slučaju anginozne tegobe i klinička slika dijafragmalnog infarkta miokarda (STEMI) su nastali 15 dana po prekidu antiagregacione terapije i dve godine po ugradnji stenta. Naš pacijent je imao dve epizode bola u grudima i to obe mesec dana nakon ukidanja terapije klopidogrelom. Na osnovu mnogobrojnih kliničkih studija koje se odnose na kasnu trombozu stenta uočeno je da je prosečno vreme od ugradnje stenta do klinički manifestnog događaja nastanka tromba iznosilo 242 dana (39–927 dana) i da je, nakon što je okončana dvojna antiagregaciona terapija, to vreme skraćeno na 7 dana (3–150 dana) (12). U našem slučaju vreme od ugradnje stenta do klinički manifestnog događaja iznosilo je 730 dana (15 dana nakon što je prekinuta dvojna antiagregaciona terapija). Štaviše, u izveštaju o mnogim slučajevima kasne tromboze DES stentova, svi klinički događaji su se desili neposredno nakon ukidanja antiagregacione terapije, 15 dana kasnije u našem slučaju.

Prema van Werkumu i saradnicima koji su 2008. godine vodili istraživanje gde je bilo uključeno 437 pacijenata sa dijagnostikovanom trombozom stenta, ponovljena tromboza stenta je komplikacija koja se javlja u 16,9% slučajeva (13). Mnogi faktori isključuju pojavu takvih događaja (ekspanzija stenta, disekcija ili stent ugrađen na mestu bifurkacije, DES, dijabetes, trajanje antitrombocitne terapije, prethodni MI). Iako lekom obloženi stentovi i dalje predstavljaju najveći medicinski napredak za koronarnu angioplastiku, glavni problem predstavlja dokumentovana formacija novih trombova, stoga se agensi za sprečavanje nastanka tromba daju rutinski tokom ugradnje stentova, a sa primenom antiagregacione terapije treba svakako nastaviti samo je pitanje koliko dugo.

U našem slučaju je prvi ugrađeni DES stent bio nedovoljne veličine (drugi stentovi su bili duži za 0,5), stoga je moguće da je ponovljena tromboza rezultat preklapanja više faktora rizika. Tokom drugog događaja odlučili smo se za BMS stent jer nije primećena restenoza unutar stenta na LAD, a takođe se kod DES stenta povećao rizik od trećeg događaja na još uvek vitalnom segmentu miokarda, iako bi, prema istim studijama, trebalo izbegavati plasiranje dodatnih stentova u slučaju ponovljene tromboze (4,2 puta je povećan rizik). Prema ovom istraživanju, odsustvo dvojne antiagregacione terapije je glavni doprinoseći faktor sa HR 5,9 kada se posle 12 meseci prekine primena klopidogrela. Urađeni su testovi za ispitivanje funkcije trombocita i zapažena je normalna reakcija na dvojni antiagregacionu terapiju – oba testa su imala > 70% inhibiciju trombocita u odnosu na TRAP test.

U zaključku, prekid korišćenja dvojne antiagregacione terapije, kao nezavisan faktor, povećava rizik od kasne tromboze stenta čak i nekoliko godina posle DES implantacije. Kao što je naš slučaj pokazao, takvi događaji se najčešće javljaju tokom mesec dana od prekida korišćenja dvojne antiagregacione terapije. Novije preporuke odnose se na produžavanje korišćenja dvojne antiagregacione terapije za više od 12 meseci kod pacijenata sa niskim rizikom krvarenja I DES stentova (14).

## SKRAĆENICE

- BMS – „bare metal stents” (stent, konvencionalni)
- DES – „drug eluting stents” (stent, obložen lekom)
- MI – infarkt miokarda
- STEMI – infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta
- RCA – „Right coronary artery” (desna koronarna arterija)
- PL – posterolateralna grana
- LAD – „Left anterior descending artery” (prednje leva decedentna koronarna arterija)

DG – dijagonalna grana

OCT – optička koherentna tomografija

IVUS – intravaskularni ultrazvuk

### LITERATURA

- Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1172–80.
- Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 6–12.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967–71.
- Mauri L, Hsieh W, Massaro JM. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020–9.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–9.
- Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 108: 43–7.
- Bonnema GT, Cardinal KO, McNally JB, Williams SK, Barton JK. Assessment of blood vessel mimics with optical coherence tomography *J Biomed Opt* 2007; 12: 024018.
- Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM. Thrombosis and drug eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 9–15.
- Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation* 2003; 108: 2–5.
- van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1399–409.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519–21.
- Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 421–9.
- Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2426–34.
- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995–8.
- McDaniel MC, Eshtehardi P, Sawaya FJ, Douglas JS, Samady H. Contemporary clinical applications of coronary intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 1155–67.
- Coccheri S. Antiplatelet drugs—do we need new options. With a reappraisal of direct thromboxane inhibitors? *Drugs* 2010; 70: 887–908.
- Alfonso F, Sandoval J. New insights on stent thrombosis: in praise of large nationwide registries for rare cardiovascular events *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 141–4.
- Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet* 2008; 371: 2134–43.
- Joner M, Finn AV, Farb A. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193–202.
- Alfonso F, Suarez A, Angiolillo DJ. Findings of intravascular ultrasound during acute stent thrombosis. *Heart* 2004; 90: 1455–9.
- Eisenstein EL, Anstrom DJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 480–8.