



## Prevenција tromboze stenta

Miodrag R. Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Milan Živković, Danijela Đorđević Radojković, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Lazar Todorović, Dragana Stanojević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

**Sažetak** Tromboza stenta (TS) je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija perkutane koronarne intervencije (PCI). Učestalost TS varira u literaturi zavisno od tipa stenta, vremena kad je studija rađena, zastupljenosti pacijenata sa stabilnom anginom pectoris (SAP) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u studiji itd. TS najčešće nastaje u prvom mesecu posle implantacije stenta i tada se zove rana TS. Faktori rizika za nastanak TS mogu da budu faktori koji se odnose na pacijenta, faktori povezani sa karakteristikama lezije, proceduralni faktori i faktori stenta. Sadašnje preporuke savetuju uzimanje dvojne antitrombotične terapije (DATT) 12 meseci u većine pacijenata sa „bare-metal stent“ (BMS) i „drug-eluting stent“ (DES). Prevenција TS obuhvata optimizaciju ugradnje stenta, selekciju pacijenata, primenu adekvatne DATT, odlaganje hirurške intervencije, buduće ciljeve u prevenciji TS i nova farmakoterapijska sredstva.

**Cljučne reči** tromboza stenta, prevencija, perkutana koronarna intervencija

### Uvod

**T**romboza stenta (TS) posle perkutane koronarne intervencije (PCI) je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija. Učestalost TS u literaturi varira od jedne do druge studije i iznosi od 1 % do preko 5 %.<sup>1-4</sup> Ova varijacija u incidenci je nastala iz više razloga koji uključuju samu definiciju TS, tip stenta, vreme kad je studija rađena, vrstu i dužinu primene anti-trombotične terapije (ATT), zastupljenost pacijenata sa stabilnom anginom pectoris (SAP) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u studiji itd.

Ipak, sa poboljšanjem dizajna stentova, tehnike ugradnje i poboljšanjem dodatne terapije došlo je do smanjenja incidence TS. Pri primeni prvih „Palmaz-Schatz“ i „Wallstent“ stentova uz ATT koja se sastojala od aspirina, dipiridamola i dekstrana niske molekulske težine TS se javljala u 16–20 % pacijenata. Ovo je dovelo do uvođenja

warfarina u terapiju u trajanju 4–8 nedelja, što je smanjilo incidencu TS do 3 % posle elektivne implantacije „Palmaz-Schatz“ stenta. Visok pritisak implantacije stenta uz uvođenje dvojne ATT (DATT) sa aspirinom i tienopiridinom doveli su do daljeg smanjenja incidence TS.<sup>5</sup>

Dugo godina je restenoza predstavljala „Ahilovu petu“ ugradnje stenta u koronarne arterije. Uvođenje u terapiju stentova obloženih lekom (DES, engl. „drug eluting stent“) dramatično je smanjilo ovaj problem. Nedavne studije su pokazale da je redukcija restenoze dobijena po cenu više incidence TS, naročito kasne TS.

U ranijim radovima korišćene su različite definicije TS sve dok nije predložena definicija TS od strane Academic Research Consortium (ARC) koja TS klasifikuje kao sigurnu, verovatnu i moguću<sup>6</sup> (Tabela 1).

TS najčešće nastaje u prvom mesecu posle implantacije stenta i u ovom intervalu ona se naziva subakutna TS, prema definiciji ARC (Tabela 2). Akutna i subakutna

**Tabela 1.** Sigurna, verovatna i moguća tromboza stenta (TS)

<b>Sigurna TS</b>	Angiografska potvrda TS	Nalaz tromba u stentu ili 5 mm proksimalno/distalno od stenta i prisutvo bar 1 od sledećih kriterijuma unutar 48 h: – shemijski simptomi u miru; – nove EKG promene koje ukazuju na miokardnu ishemiju; – tipičan porast i pad srčanih biomarkera.
	Patološka potvrda TS	
<b>Verovatna TS</b>	Nerazjašnjena smrt unutar 30 dana od ugradnje stenta	
	MI u regiji stentirane arterije	
<b>Moguća TS</b>	Nerazjašnjena smrt > 30 dana od ugradnje stenta	

TS=tromboza stenta, MI=miokardni infarkt

Tabela 2. Tromboza stenta: Vreme nastanka

Rana TS	
Akutna TS	0 – 24 h posle implantacije stenta
Subakutna TS	> 24 h do 30 dana posle implantacije stenta
Kasna TS	> 30 dana do 1 godine posle implantacije stenta
Vrlo kasna TS	> 1 godine posle implantacije stenta

TS zajedno čine kategoriju rana TS. TS, naročito kod bolesnika koji su tretirani sa DES, koja se dešava mesecima (kasna TS) ili čak godinama posle ugradnje stenta (vrlo kasna TS), obično nastaje kad se prekine DATT.<sup>5-6</sup>

U pacijenata sa „običnim“, metalnim stentovima (BMS, engl. „bare metal stent“) tretiranih sa DATT, TS tipično nastaje unutar 2 sedmice posle procedure, a retko je opisana posle mesec dana. Obrnuto, TS posle implantacije DES nastaje intraproceduralno i posle 6–12 meseci pri ugradnji „Cypher“ i „Taxus“ stentova. Pacijenti mogu biti na riziku za TS naročito zbog prevremenog prekida uzimanja propisane DATT.<sup>5</sup>

### Patofiziologija tromboze stenta

Faktori rizika za nastanak TS mogu da se podele u nekoliko grupa:

- faktori koji se odnose na **pacijenta**;
- faktori povezani sa **karakteristikama lezije**;
- **proceduralni** faktori;
- faktori **stenta**<sup>7-8</sup> (Tabela 3).

Najvažniji faktori rizika za akutnu i subakutnu TS su primarno stentiranje u akutnom infarktu miokarda sa ST-segment elevacijom (STEMI) i AKS. Dodatni faktori rizika uključuju dužinu stenta, kongestivnu srčanu insuficijenciju i protrombotičko stanje, kao što je metastatski karcinom. Rana TS je još povezana sa rezidualnom disekcijom koronarne arterije posle stentiranja, nedovoljnom ekspanzijom stenta ili kombinacijom nekoliko faktora povezanih sa procedurom.

Jedan od najznačajnijih faktora rizika za kasnu i vrlo kasnu TS jeste prekid ATT. Drugi prediktori su nedovoljna ekspanzija i rezidualna stenoza stenta. Posle ugradnje DES kasna nepotpuna apozicija stenta (dokazana intravaskularnim ultrazvukom – IVUS), zbog postepenog rastvaranja tromba ili pozitivnog remodelovanja koronarne arterije može da dovede do TS. Kasna TS je često uzrokovana nepotpunim zalečenjem ili neadekvatnim neointimalnim „pokrivanjem“ lezije.

Faktori koji mogu da izazovu TS čine „**trougao vulnerabilnosti**“ i njihovom interakcijom može da nastane ova komplikacija PCI, a uključuju **anatomski supstrat** (nedovoljna ekspanzija ili mala pozicija stenta, nepotpuna endotelijalizacija arterije), **trombogenu sredinu** (prekid uzimanja ATT, rezistencija na aspirin/klopidogrel, genetski polimorfizam, trombofilija) i **okidač** (bilo koji snažan stimulus koji može da izazove aktivaciju trombocita – Tr).<sup>9</sup>

DES se sastoji iz sledećih delova:

- **platforma (stent)** sa sistemom za plasiranje stenta;
- **nosač** (obično polimer) i
- **sredstvo (lek)** za prevenciju restenoze i TS.

Na predispoziciju za razvoj TS utiče **materijal od koga je stent napravljen**. Platforma DES može biti napravljena

Tabela 3. Faktori rizika za trombozu stenta

Faktori rizika za TS	Parametar
<b>Faktori koji se odnose na pacijenta</b>	AKS (naročito STEMI)
	Diabetes mellitus
	Disfunkcija LK
	HBI
	Prerani prekid ATT
	Starije životno doba
	Pušenje
	Nesarađnja pacijenta (loša komplijansa)
	Rezistencija na aspirin i/ili klopidogrel
	Trombocitoza
<b>Karakteristike lezije</b>	Hiperreaktivnost Tr
	Malignitet
	Mali dijаметar krvnog suda
	Difuzna koronarna bolest
	Duge lezije
	Bifurkacione lezije
	Trombotičke lezije
	CTO
<b>Proceduralni faktori</b>	Značajna lezija proksimalno/distalno od stentiranog segmenta
	Pozitivno remodelovanje krvnog suda
	Lezija venskog grafta
	Primena većeg broja stentova
	Rezidualna disekcija koronarne arterije
	Nedovoljna ekspanzija stenta
	Neadekvatna veličina stenta
<b>Faktori stenta</b>	Mala pozicija stenta
	Preklapanje stentova
	Stentovi duži od 30 mm
	Vrsta stenta: BMS/DES
<b>Faktori stenta</b>	Dizajn stenta (debljina stratova, tip polimera)
	Hipersenzitivnost na polimer
	Odložena endotelijalizacija

AKS=akutni koronarni sindrom, STEMI=akutni infarkt miokarda sa ST-segment elevacijom, LK=leva komora, Tr=trombocit, CTO=hronična totalna okluzija

od nerđajućeg čelika, legure kobalt-hrom, platina-hrom i može biti bioresorptivna. Zatim, aktivacija Tr je veća tokom prvih 30 dana posle ugradnje stenta sa otvorenim u odnosu na stentove sa zatvorenim ćelijama. Debljina stratova, tip i debljina polimera takođe igraju značajnu ulogu. Tako, polimeri Cypher i Taxus stentova izazivaju hroničnu eozinofilnu infiltraciju arterijskog zida ukazujući na reakciju hipersenzitivnosti.

**Polimer** može biti trajan i bioresorptivan. Polimeri koji se koriste da nose ove lekove mogu da izazovu inflamaciju u koronarnoj arteriji koja se karakteriše infiltracijom eozinofilnih ćelija u zidu krvnog suda sugerišući hipersenzitivnu reakciju koja može da doprinese protrombotičkom okruženju.<sup>10</sup>

**Lekovi** koji se primenjuju u DES su **makrociklični laktioni** (sirolimus, everolimus, biolimus, zotarolimus, miolimus, novolimus) i **paklitaksel**. Sirolimus i paklitaksel su uneli revoluciju u smanjenju stopa restenoze posle PCI. Ovi stentovi su imali zadatak da spreče proliferaciju glatkih mišićnih ćelija (GMĆ) i drugih ćelijskih tipova koje se nalaze u restenozi. Noviji stentovi sa everolimusom i zo-

tarolimusom su tanji i fleksibilniji i imaju platformu od legure kobalta i hroma koja ih čini lakše ugradivim u odnosu na I generaciju DES. Takvi stentovi su biokompatibilniji, manje izazivaju inflamatorni odgovor i ubrzavaju endotelijalizaciju krvnog suda. Pored njih, u upotrebi su još i DES sa biolimusom, miolimusom i novolimusom.<sup>11</sup>

## Patološke promene posle perkutane koronarne intervencije

Odavno je poznato da oksidativni stres utiče na patogenezu različitih kardiovaskularnih poremećaja. PCI povećavaju vaskularni nivo slobodnih kiseoničnih radikala uz promenu funkcije endotelnih ćelija i GMC. Ove promene potencijalno dovode do **restenoze, tromboze ili endotelne disfunkcije** u tretiranoj arteriji. Superoksidni kiseonični anjoni, koji se ubrajaju u najštetnije slobodne kiseonične radikale, mogu da uklone NO, modifikuju proteine i nukleotide i indukuju proinflamatorne signale koji mogu da dovedu do većeg stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala. Sadašnje inovacije u tehnologiji stentova, uključujući biodegradabilne stentove, stentove obložene donorima azot-monoksida (NO) i nove generacije DES posvećene su perzistentnom oksidativnom stresu i redukovanoj biorasplošivosti NO posle PCI.<sup>12</sup>

Balon dilatacija arterijskog zida uzrokuje deendotelijalizaciju, a na ozleđenom mestu se taloži sloj Tr i fibrina. Stvaranje lokalnih ćelijskih kompleksa Tr/Tr, Tr/Le i Le/endotelne ćelije su posredovani athezionim molekulima. P-selektin posreduje atheziju aktivisanih Tr sa monocitima i neutrofilima i taloženje Le na endotel. Ovo je glavni patofiziološki supstrat koji povezuje inflamaciju sa trombozom posle ozlede arterijskog zida.

Lekovi koje nose DES mogu imati protrombotički efekat. I rapamicin (sirolimus) i paklitaksel lako ulaze u ćelije zidova krvnog suda zbog njihovih lipofilnih osobina koje vode do hronične retencije leka u arterijskom tkivu. Ekspresija tkivnog faktora izazvana rapamicinom i paklitakselom može doprineti protrombotičkom okruženju posle ugradnje DES, naročito u akutnim i subakutnim okolnostima i moguće u kasnoj TS, uzrokujući aktivaciju koagulacionog sistema. Poznato je da rapamicin, makrolitički lakton koji se koristi u DES, sa potentnim antiproliferativnim, antiinflamatornim i imunosupresivnim dejstvom deluje inhibitorno na ćelijski ciklus. Rapamicin na taj način inhibiše proliferaciju i migraciju vaskularnih GMC, važnih faktora za razvoj neointime i restenozu, kroz reakcije sa regulatorima ćelijskog ciklusa.

Paklitaksel je lipofilni diterpenoid (nezasićeni ugljovodonik), snažan antiproliferativni lek koji inhibira skup mikrotubula prekidajući ćelijski ciklus. Paklitaksel inhibiše migraciju i proliferaciju vaskularnih GMC, time i endotelijalizaciju, a takođe povećava ekspresiju tkivnog faktora i aktivnost u endotelnim ćelijama.

**Smanjenje funkcije kolaterala** posle PCI je veće posle ugradnje DES u poređenju sa BMS, što se objašnjava antiinflamatornim dejstvom DES. Naime, rapamicin inhibiše ne samo angiogenezu u slučaju karcinoma na animalnom modelu miša, već izgleda ometa i razvoj kolaterala usled smanjenog stvaranja vaskularnog endotelnog faktora rasta

i smanjenog odgovora vaskularnih endotelnih ćelija na stimulaciju ovim faktorom. S druge strane, sirolimus sprečava nastanak rane neointimalne hiperplazije usled inhibicije mononuklearnih ćelija periferne krvi da izrastu u ćelije slične GMC i endotelnim ćelijama. Time se poništava funkcija monocita koja je krucijalna u patogenezi rasta kolaterala. Smanjenje funkcije kolaterala posle PCI, uz činjenicu da je za nastanak kolaterala u odgovoru na reokluziju arterije potrebno nekoliko nedelja, čini da iznenadna okluzija tokom TS izaziva pojavu velikog infarkta.<sup>13-14</sup>

## Preporuke za uzimanje i obustavu dvojne antitrombotične terapije

**Aspirin** posle PCI treba uzimati **doživotno**, ali za produženo uzimanje klopidogrela nema jasnih stavova.

1. Poslednje *evropske* preporuke za revaskularizaciju miokarda savetuju uzimanje DATT posle PCI:

- nakon ugradnje **BMS zbog SAP: 1 mesec;**
- posle ugradnje **DES u svih pacijenata: 6–12 meseci** i
- **u svih pacijenata posle AKS: 1 godinu** nezavisno od revaskularizacione strategije.<sup>15</sup>

2. *Američke* preporuke kažu da DATT treba uzimati najmanje 1 mesec posle PCI sa ugrađenim BMS zbog SAP, idealno 12 meseci, osim ako je pacijent na povećanom riziku krvarenja, kada DATT treba da uzima minimalno 2 nedelje. Posle ugradnje DES u svih pacijenata DATT treba uzimati najmanje 12 meseci, osim ako je pacijent na povećanom riziku krvarenja, a posle ACS 1 godinu nezavisno od vrste stenta.<sup>16</sup>

U nedostatku rezultata prospektivnih randomizovanih studija o produženom uzimanju DATT, sadašnje preporuke savetuju uzimanje **DATT 12 meseci u većine pacijenata sa BMS i DES**. Kod pacijenata sa DES, a koji su na povećanom riziku krvarenja, DATT treba uzimati najmanje 6 meseci. Ali, ostaje zadatak da se bolje odredi optimalno trajanje DATT kod pacijenata sa stentovima, a dugotrajno praćenje je imperativ.<sup>8</sup>

Ako je potrebna hirurška intervencija, eventualna obustava DATT kod pacijenata sa DES će zavisiti od hitnosti hirurškog zahvata i vaganja između rizika TS i opasnosti od perioperativnog krvarenja. U principu, **klopidogrel treba prekinuti 5 dana pre operacije (prasugrel 7 dana, tikagrelor 5 dana), a nastaviti uzimanje aspirina.**

## Mere za prevenciju tromboze stenta

Interventni kardiolozi treba da učine svaki napor da spreče pojavu TS. Prevencija TS bi trebalo da obuhvati sledeće mere:

### 1. Optimizacija ugradnje stenta

- Odabrati stent adekvatnog dijametra i dužine.
- Izbegavati prekomerno duge stentove (engl. „overstenting”).
- Tretirati rezidualnu disekciju na marginama stenta ili značajne stenoze proksimalno ili distalno od ciljane lezije.
- Predilatirati leziju, a zatim primeniti visok pritisak insuflacije pri ugradnji stenta i postdilataciju.
- Izbegavati suboptimalni rezultat plasiranja stenta.
- Ako je moguće, izbeći primenu 2 stenta u bifurkacionim lezijama.<sup>17-18</sup>

- Rutinska primena IVUS pomaže u optimalnom plasiranju stenta čime se smanjuje rizik TS i potreba za ponovnom revaskularizacijom.
- Odgovarajuća primena antitrombotične terapije i GP IIb/IIIa inhibitora pre/tokom procedure može da pomogne u postizanju boljeg rezultata PCI.

## 2. Selekcija pacijenata

- Odabrati pacijente koji će uzimati preporučenu ATT. Izbegli ugradnju DES pacijentima za koje se veruje da neće uzimati propisanu terapiju.
- Razmotriti rizik krvarenja.
- Edukovati pacijente i klinički ih pratiti naglašavajući značaj uzimanja preporučene DATT.
- Proveriti mogućnost predstojeće hirurške intervencije u bliskoj budućnosti (6 nedelja za BMS, 6–12 meseci za DES).

## 3. DATT

- DATT se preporučuje najmanje 12 meseci posle ugradnje DES.
- Problem slabijeg odgovora ili rezistencije Tr na ATT može da se prevaziđe uvođenjem veće udarne doze klopidogrela od 300 na 600 mg koja smanjuje učestalost slabijeg odgovora Tr na ATT. Treba imati na umu da postoji velika individualna razlika u odgovoru pacijenta na ATT.
- Pacijentima sa visokim rizikom za TS ili sa smanjenim odgovorom na klopidogrel doza održavanja ovog leka može da se poveća na 150 mg dnevno.
- Pacijentima koji neće (loša saradnja, lekovi su im nedostupni zbog visoke cene) ili ne mogu da uzimaju produženu DATT treba ugraditi BMS, naročito ako je mala korist od DES u poređenju sa BMS (veliki dijametar krvnog suda i mala dužina stenta).
- Kad god je DES implantiran u kompleksnim lezijama, proceniti efikasnost DATT izvođenjem testova inhibicije agregacije Tr (mada u vodičima još uvek ne postoje preporuke i standardizovani testovi) i u slučaju rezistencije uvesti veće doze klopidogrela ili nove tienopiridine (prasugrel, tikagrelor).<sup>17-18</sup>
- Rizik TS, kao i optimalno trajanje DATT, treba proceniti na individualnoj osnovi za svaki stent i svakog pacijenta ponaosob

## 4. Izbegli hiruršku intervenciju

- Odložiti elektivnu hiruršku intervenciju 12 meseci, ako je moguće, da bi pacijent ostao na DATT. Ispitivanja su pokazala da se oko 5 % pacijenata unutar godinu dana od PCI podvrgavaju nekoj hirurškoj intervenciji. Stopa neželjenih događaja (smrt kardijalnog porekla, miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, povećanje tropolina, „sustained“ ventrikularna tahikardija ili ponovna PCI) su 2,1 puta češći unutar 35 dana od PCI u poređenju sa pacijentima kod kojih je hirurška intervencija rađena posle više od 90 dana od PCI.<sup>19</sup> Izvođenje hirurške intervencije 3–6 nedelja posle stentiranja nosi najveći rizik neželjenih kardijalnih događaja sa smrtnošću od 25 %, a ako je hirurška intervencija urađena u periodu kraćem od 3 nedelje posle PCI, smrtnost iznosi čak 85 %.<sup>20</sup>
- Nastaviti DATT bez prekida kad god je moguće pri izvođenju dentalnih, endoskopskih ili hirurških inter-

vencija, što je izvodljivo kod većine hirurških intervencija, osim intrakranijalnih operacija, operacija kičmene moždine ili zadnje očne komore.

- Ako je hirurška intervencija neophodna, nastaviti uzimanje aspirina, a prekinuti klopidogrel 5 dana (prasugrel 7 dana, tikagrelor 5 dana) pre intervencije i ponovo ga uvesti čim se smanji rizik krvarenja  $\leq 48$  sati posle hirurške intervencije, idealno unutar 24 sata, sa udarnom dozom od 300–600 mg.<sup>21</sup>
- Nema podataka koji potvrđuju da bi privremeno perioperativno uvođenje standardnog heparina,<sup>19</sup> niskomolekularnog heparina ili „GP IIb/IIIa“ inhibitora smanjili rizik TS za vreme prekida ATT.<sup>17,22</sup>

## 5. Budući ciljevi

- Smanjiti rizik TS razvojem biokompatibilnih ili biorazgradivih polimera, novih platformi DES sa manjom površinom za oslobađanje leka (rezervoar), ili DES bez polimera, kao i potpuno resorptivnih stentova. Tako bi se eliminisala kasna TS i mogla da obustavi primena DATT koja je u nekim slučajevima indikovana neodređeno dugo posle ugradnje DES.<sup>23-24</sup> Polimer bioapsorptivnog stenta može da se apsorbuje posle 6–9 nedelja od ugradnje.<sup>17</sup>
- Povećati zalečenje lezije krvnog suda ugrađivanjem antitrombotičkih lekova u polimer i potpunom zamenom trajnih metalnih legura biorazgradivim platformama.
- Potrebne su studije na velikom broju pacijenata sa kompleksnijim lezijama i dugotrajnim praćenjem.

## 6. Nova farmakoterapijska sredstva

- Novi derivati tienopiridina, koji su već u upotrebi, a koji se vezuju za P2Y<sub>12</sub> receptore Tr (prasugrel, tikagrelor) imaju za cilj da prevaziđu ograničenja klopidogrela.
- „Trostruka“ ATT (aspirin i klopidogrel uz dodavanje cilostazola 2x100 mg) može da dovede do redukcije TS i može biti terapijska opcija za pacijente na visokom riziku za TS.
- Stentovi obloženi novim citotoksičnim lekovima mogu imati različite osobine koje utiču na endotelijalizaciju, vaskularnu inflamaciju i indukciju aktivnosti tkivnog faktora. Oblaganje stentova sa donorima NO može da smanji ateziju i agregaciju Tr. Stentovi obloženi sa CD34 antitelima mogu da „uhvate“ cirkulišuće endotelne progenitorne ćelije i time spreče trombozu povećanjem i ubrzanjem endotelijalizacije.<sup>23,25</sup> Slično tome, stentovi obloženi integrin-vezujućim cikličnim Arg-Gli-Asp peptidom ubrzavaju endotelijalizaciju privlačenjem endotelnih progenitornih ćelija u animalnom modelu svinje.
- Štaviše, kombinacija „supstanci koje olakšavaju zalečenje“, kao što je vaskularni endotelni faktor rasta, antagonisti proteaza-aktivisanog receptora-1 (PAR-1), koji ne samo da smanjuju inflamaciju već povećavaju endotelijalizaciju, mogu takođe predstavljati zanimljiv novi pristup za DES. Predložen je i dimetil sulfoksid kao nova supstanca za oblaganje DES koja sprečava proliferaciju i migraciju vaskularnih GMĆ, tj. ključni mehanizam restenoze; u isto vreme, dimetil sulfoksid inhibiše ushodnu regulaciju tkivnog faktora u endotelnim ćelijama, vaskularnim GMĆ i monocitima i sprečava trombotičku okluziju u modelu lezije karotidne arterije miša.<sup>23</sup>

## Zaključak

TS je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija PCI, čija se učestalost značajno smanjila poslednjih godina i sada iznosi manje od 1 %. Tome su svakako doprineli bolja tehnika implantacije stentova, snažnija ATT sa primenom novih lekova iz grupe inhibitora P2Y12 receptora, poboljšanje dizajna stentova, uvođenje novih generacija DES, sa biorazgradivim polimerima ili bioresorptivnih DES. Ipak, ostaju dileme oko optimalne terapijske strategije kod pacijenata koji se podvrgavaju PCI kao i optimalna dužina uzimanja DATT, naročito u slučaju primene DES. Možda će više svetla u ovaj problem uneti rezultati randomizovanih studija koji se očekuju.

## Literatura

1. Thaysen P, Jensen LO, Lassen JF, et al., from the Western Denmark Heart Registry. The risk and prognostic impact of definite stent thrombosis or in-stent restenosis after coronary stent implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 591-598.
2. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al. Four year follow-up of TYPHOON (Trial to Assess the Use of the CYPHer Sirolimus-Eluting Coronary Stent in Acute Myocardial Infarction Treated With Balloon Angioplasty). *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 14-23.
3. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(16): 1399-1409.
4. Heestermans AACM, Van Weikum JW, Zwart B, et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2385-2393.
5. Stone GW. Coronary stenting. In: Baim DS (Ed): *Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006: 492-542.
6. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.
7. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(17): 1357-1365.
8. Kirtane AJ and Stone GW. How to minimize stent thrombosis. *Circulation* 2011; 124: 1283-1287.
9. Alfonso F. The "Vulnerable" Stent. Why so dreadful? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2403-2406.
10. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-168.
11. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-1058.
12. Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, Virmani R and Moens AL. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1471-1481.
13. Meier P, Zbinden R, Togni M, et al. Coronary collateral function long after Drug-Eluting Stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 15-20.
14. Kern MJ. Attenuated coronary collateral function after Drug-Eluting Stent implantation. A new downside of Drug-Eluting Stents? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 21-22.
15. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010; 31: 2501-2555.
16. Writing Committee Members, Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124: e574-e651.
17. Gupta S, Gupta MM. Stent thrombosis. *JAPI* 2008; 56: 969-979.
18. Holmes DR, Kereiakes DJ, Laskey WK, et al. Thrombosis and drug-eluting stents. An objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 109-118.
19. Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA and Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-693.
20. Luckie M, Khattar RS, Fraser D. Non-cardiac surgery and antiplatelet therapy following coronary artery stenting. *Heart* 2009; 95: 1303-1308.
21. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 131-142.
22. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105: 743-749.
23. Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nature Reviews Cardiology* 2013; 10: 248-260.
24. Kandzari DE. Biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents: at the crossroads of evidence and expectation. *Interv Cardiol* 2012; 4(2): 147-150.
25. Grove ECL, Kristensen SD. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention. *TCT* 2013.

## Abstract

### Prevention of stent thrombosis

Miodrag R. Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Milan Živković, Danijela Đorđević Radojković, Goran Koračević, Snežana Čirić Zdravković, Lazar Todorović, Dragana Stanojević

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Stent thrombosis (ST) is rare, but potentially fatal complication of percutaneous coronary intervention (PCI). The incidence of ST varies in the literature depending of the stent type, time of study performing, presentation of patients with stable angina pectoris (SAP) and acute coronary syndrome (ACS) etc. ST called early ST occurs the most frequently during the first month of the stent implantation. Risk factors for ST include patient-related factors, lesion-based factors, procedural factors and stent factors. Current guidelines advise use of dual antiplatelet therapy (DATT) for 12 months in the majority of patients with bare-metal stent (BMS) and drug-eluting stent (DES). ST prevention includes optimization of stent deployment, patient selection, use of appropriate DATT, delay of surgery, future objectives in ST prevention and new pharmacotherapies.

**Keywords:** stent thrombosis, prevention, percutaneous coronary intervention