

Hemodynamicky nevýznamná, ale morfolologicky riziková stenóza kmene levé věnčité tepny. Revaskularizace či konzervativní terapie?

Tomáš Kovárník, Jan Bělohávek

II. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Autoři popisují kazuistiku pacienta s hemodynamicky nevýznamnou stenózou kmene levé věnčité tepny řešenou implantací koronárního stentu pro vysoce rizikový fenotyp plátu. V diskuzi je podán souhrn poznatků ohledně přístupu k intervencím hemodynamicky nevýznamných stenóz.

Klíčová slova: intravaskulární ultrazvuk, ruptura plátu, kmen levé věnčité tepny.

Hemodynamically insignificant but high-risk morphology left main stenosis. Revascularization or conservative therapy?

Authors present a case of unstable plaque located in the left main coronary artery that has been treated by a stent implantation despite it's hemodynamic non-significance. Furthermore, it is discussed a summary of known recommendation for percutaneous intervention of not-flow limiting stenoses.

Key words: intravascular ultrasound, plaque rupture, left main coronary artery.

Úvod

Stenózy kmene levé věnčité tepny (LM) se vyskytují u 5–7% pacientů podstupujících selektivní koronarografii (SKG) (1) a mají zásadní dopad na pacientovu prognózu, neboť tato část koronárního řečiště zásobuje cca 80% myokardu (2). Neléčená stenóza kmene má 50% mortalitu během tří let (3). To však samozřejmě platí pro stenózy, které jsou hemodynamicky významné, tj. způsobují v zásobovaném teritoriu myokardu ischemii. Naopak stenózy kmene, které jsou hodnoceny jako nevýznamné, mají prognózu dobrou a k intervenci indikovány nejsou. Nicméně u takto významné lokalizace stenózy je v některých případech nezbytné detailně zhodnotit charakter léze a zvážit její rizikovost, neboť první manifestací progresu léze může být náhlá smrt. Autoři předkládají popis kazuistiky nemocného s nálezem hemodynamicky nevýznamné

stenózy kmene splňující kritéria velmi rizikové léze a rovněž způsob léčby, kterým byla tato stenóza ošetřena.

Kazuistika

59letý diabetik 2. typu léčený perorálními antidiabetiky, sledovaný dále pro arteriální hypertenzi s podílem renovaskulární hypertenze (řešené v minulosti perkutánní angioplastikou s implantací stentu do a. renalis l. dx) a recidivující erozivní bulbitidu (stav po eradikaci *Helicobacter pylori*), který byl indikován k provedení selektivní koronarografie (SKG) pro námaňové stenokardie v kombinaci s několika atakami opresí na hrudi i v klidu. Vstupní hladina tropoinu I byla v mezích normy.

Při vyšetření provedeném z pravého radiálního přístupu byla zjištěna angiograficky nevýznamná, 45% stenóza střední části kmene levé věnčité

tepny jako jediný patologický nálezn na věnčitých tepnách. Pro bližší charakterizaci léze bylo indikováno vyšetření pomocí intravaskulárního ultrazvuku (sonda Eagle Eye 20 MHz, Philips-Volcano, Amsterdam, Nizozemí). V místě angiograficky patrné stenózy byl přítomen excentrický fibrolipidový plát s rupturou ve střední části a patrnou dutinou. Plát zužoval plochu lumen na 6,5 mm².

Při analýze pomocí virtuální histologie bylo patrné, že plát obsahuje vysoké procento nekrotické tkáně (31,7%), která zasahuje až k lumen (obrázek 1). Tento typ plátu splňuje kritéria pro nejvíce rizikový fenotyp: fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou (TCFA).

Z výsledků použitých zobrazovacích metod vyplývá, že se jednalo o nevýznamnou stenózu LM (plocha lumen větší než 6 mm²) (4), která ale vykazovala řadu rizikových znaků (objemný plát, ruptura, TCFA fenotyp). Pacient však udával

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., tkovarnik@yahoo.com

II. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2017; 16(3): 120–122

Článek přijat redakcí: 4. 7. 2017

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2017

Obr. 1. Vlevo: intravaskulární ultrazvuk. Dutina v excentrickém fibrolipidovém plátu. Uprostřed: ruptura plátu s patrnými zbytky roztržené intimy. Vpravo: virtuální histologie. TCFA fenotyp plátu s vysokým zastoupením nekrotické tkáně (červeně), která má bezprostřední kontakt s lumen



Obr. 2. Vlevo: selektivní koronarografie s patrným defektem v náplni lumen v oblasti kmene levé věnčité tepny. Vpravo: stav po implantaci lékového stentu a následné postdilataci



typické stenokardie, a to v několika případech dokonce klidové. Komplikací pro případnou perkutánní intervenci (PCI) byla přítomnost recidivující erozivní bulbitidy. Vzhledem k lokalizaci plátu, klinickému obrazu a charakteru léze jsme se rozhodli pro PCI s přímou implantací stentu. Do léze jsme implantovali lékový stent Resolute Onyx 4,5 × 12 mm (Medtronic, Minneapolis, USA) tlakem 14 atm. Jedná se o stent se vzpěrami stentu silnými 81 μm , které jsou vytvořeny ze slitiny cobaltu a platiny a jsou pokryté zotarolimem uvolňovaným z biokompatibilního trvanlivého polymeru Biolinx. Stent byl po implantaci postdilatován non-compliantním balonem Euphora NC 5,0 × 12 mm (Medtronic, Minneapolis, USA) tlakem 20 atm. Angiografický efekt byl příznivý a při kontrolním IVUS vyšetření byla plocha ve stentu 14,5 mm^2 .

Tento stent jsme zvolili pro jeho vlastnosti, kdy stent 4,5 stejně tak jako 5 mm lze expandovat až do velikosti 5,75 mm. Jeho předností je nízký výskyt trombózy ve stentu, která se udává s frekvencí 0,67 % za rok a 1,2 % za 5 let s maximem trombóz v prvním měsíci od implantace. Další výhodou je možnost zkrácené doby duální antiagregace, kdy po jednom měsíci je možné DAPT v případě potřeby bezpečně vysadit (5, 6).

Koronární intervence proběhla bez komplikací, kontrolní hladinu Troponinu I po intervenci byla v normě. Pacient byl během hospitalizace až do dimise bez obtíží. EKG bez ischemických změn. Při telefonické kontrole za 3 měsíce udává ústup obtíží.

Diskuze

Koronární intervence jsou jednoznačně indikovány v případě průkazu ischemie myokardu (7). Pokud je rozsah ischemie vyšší než 10 % celkového myokardu, tak koronární intervence jsou spojeny s větší redukcí následných ischemických příhod než konzervativní terapie (8). Přístup k intervenci stenóz, které nezpůsobují ischemii je velmi rezervovaný až negativní. Tak zvaná „protektivní“ angioplastika nevýznamné stenózy s cílem snížení rizika vzniku akutního koronárního syndromu (AKS) byla navržena Berniem Meierem již v roce 1995 (9). Na první pohled se jedná o logickou úvahu. Provedení perkutánní intervence povede ke kompresi plátu, u kterého dojde k fibrotizaci a nestane se tak již možným podkladem vzniku akutního koronárního syndromu (10).

Dlouhá léta se rovněž traduje názor, že právě destabilizace hemodynamicky nevýznamné léze vedoucí ke vzniku ruptury plátu s následným

vznikem intrakoronární trombózy je hlavním patofyziologickým mechanismem vzniku akutního koronárního syndromu (11). Velkým problémem této a podobných studií je, že se jedná pouze o angiografickou studii, která už z povahy vyšetření není schopna odlišit skutečně malé pláty od objemných plátů kompenzovaných pozitivní remodelací. Ve skupině nevýznamných plátů se tak směšují dva zcela odlišné fenotypy plátů. Ještě větším problémem je ovšem doba od angiografie do vzniku AKS, která se běžně pohybuje v řádech měsíců a často i let (12), což samozřejmě dává dostatek času pro progresi původně nevýznamných lézí. Studií, rovněž angiografickou, která tento argument výrazně zpochybňuje, je práce Froberta et al. (13), která prokázala, že stenózy způsobující AKS jsou při vzniku příhody většinou větší než 70 %. Tento nálezn rovněž podporuje studie Glasera et al. (14), kteří u 3 747 nemocných, kteří podstoupili PCI, prokázali, že v časovém horizontu jednoho roku bylo znovu intervenováno 5,8 % pacientů pro progresi stenózy v „non-culprit“ lokalizaci. Důležitým nálezem je, že většina těchto nemocných (68,5 %) se manifestovala jako AKS a tyto léze byly během iniciální PCI hodnoceny v průměru jako 57 %, čili jistě se jednalo o objemné pláty. Ve studii PROSPECT (15), která sledovala 697 pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří po intervenci „culprit“ léze podstoupili vyšetření intravaskulárním ultrazvukem všech tří koronárních tepen, byl v průběhu tříletého sledování výskyt další koronární příhody 20,4 % a z toho 11,6 % bylo způsobeno progresí „non-culprit“ lézí. Prediktory pro progresi byly opět velké pláty („plaque burden“ > 70 %, minimální plocha lumen < 4 mm^2) a pláty s rizikovým fenotypem (fibroterom s tenkou fibrózní čepičkou).

Při hodnocení výskytu ischemických příhod u lézí s prokázanou hemodynamickou nevýznamností se udává výskyt mezi 3,3 %/5 let ve studii DEFER (16) s 325 pacienty po cca 4 % za 1 rok (4,12 % u iFR negativních a 4,05 % u FFR negativních pacientů) ve studii DEFINE FLAIR (17) s 2 492 pacienty.

Na základě těchto studií lze skutečně říci, že i hemodynamicky nevýznamné stenózy (způsobené objemnými pláty s vyšším zastoupením nekrotické tkáně) vedou ke vzniku ischemických příhod, a to u některých už v průběhu prvního roku. Na druhou stranu PCI těchto lézí je spojena s rizikem periprocedurálních komplikací (nejčastěji

jde o drobné periprocedurální myokardiální léze), vzniku restenózy či trombózy ve stentu (souhrnně se udává výskyt těchto komplikací 3% za rok (18)). K tomuto riziku je ovšem nutné přičíst i riziko krvácení při užívání antiagregační terapie, které se uvádí 8% v průběhu dvou let (19). Z těchto důvodů je zřejmé, proč není rutinní PCI hemodynamicky nevýznamných lézí doporučována.

Existují tedy nemocní, u kterých lze intervenovat hemodynamicky nevýznamnou stenózou a skutečně snížit riziko vzniku akutního koronárního syndromu? Při úrovni dnešních znalostí lze na tuto otázku odpovědět tak, že tito nemocní určitě existují, ale stále nemáme vhodný nástroj k jejich přesné identifikaci, či spíše k identifikaci vhodných lézí (neboť u jednoho nemocného často nalézáme více různých lézí během jednoho vyšetření). Dále chybí léčebná strategie s nižším rizikem než je ponechání hemodynamicky nevýznamné léze bez intervence. Jako možným kandidátem se zdály být plně degradabilní stenty (BVS). Ovšem u těchto typů stentu zatím nejsou k dispozici velikosti vhodné pro ošetření LM. Mnohem větším problémem ovšem je, že v současné době je od těchto stentů, minimálně dočasně, odklon pro až čtyřnásobně zvýšené riziko trombózy (20).

V našem případě, byla situace – alespoň z našeho pohledu – přece jen jednodušší. Jednalo se o pacienta s poměrně typickými obtížemi, a to intermitentně i klidovými. Při SKG byla nalezena pouze jedna léze, která podle angiografických

a IVUS kritérií nebyla hemodynamicky významná, ale vzhledem ke své lokalizaci (kmen levé věnčité tepny) a rizikovému charakteru (TCFA typ plátu s patrnou rupturou) jsme se rozhodli pacienta indikovat ke koronární intervenci. FFR vyšetření jsme neprováděli, neboť vzhledem k výše uvedenému bychom pacienta indikovali k PCI i přes negativní výsledek. Další možností bylo použití optické koherentní tomografie (OCT). Tato vyšetřovací metoda má 10x vyšší rozlišovací schopnost než IVUS. Nicméně její použití je u kmene levé věnčité tepny v této indikaci problematické, neboť není jasná hodnota plochy lumen, která by korelovala s funkční významností stenózy. Navíc zobrazení lumen může být méně kvalitní pro velký rozměr kmene, kdy sonda nemusí zobrazit celý průřez plochou, i když v případě stenózy je většinou zobrazení dostatečné.

Klinický průběh je příznivý a pacient přišel o své obtíže. Jistě se dá spekulovat, že obtíže nemocného byly dány destabilizací plátu, která již proběhla, a při agresivní konzervativní terapii by došlo ke stabilizaci plátu i bez provedení koronární intervence. Na druhou stranu případný neúspěch konzervativní terapie by mohl pacienta ohrozit bezprostředně na životě, proto bylo naše rozhodnutí směřováno k provedení koronární intervence.

Dalším tématem k diskuzi je délka antiagregační terapie. Obecně se při implantaci lékových stentů druhé generace doporučuje doba podává-

ní DAPT šest měsíců. Kdybychom údaj o klidových bolestech pacienta hodnotili jako projev akutního koronárního syndromu, pak by doba podávání DAPT měla být měsíců dvanáct. V těchto případech je však vždy nutné postupovat individuálně a hodnotit efekt revaskularizace – zde šlo o jednu lézi, která byla ošetřena moderním stentem s dosažením optimálního výsledku – a zároveň riziko krvácení při duální antiagregaci – popsáný pacient měl zvýšené riziko pro anamnézu recidivující erozivní bulbitidy. Náš postup proto byl koronární intervence za použití moderního stentu umožňujícího krátkou dobu DAPT, a to zejména v situaci verifikace optimálního výsledku použitím intravaskulárního ultrazvuku.

Závěr

Indikace ke koronární revaskularizaci by měla být vždy prováděna na základě verifikace ischemie, a to z kombinace jasné klinické symptomatologie a SKG nálezu a v případě pochybností provedením neinvazivního či invazivního vyšetření. V praxi ale někdy řešíme i nemocné, kteří se vymykají tomuto jednoduchému přístupu. Rozhodnutí o jejich léčbě bude v těchto případech vždy ležet na ošetřujícím lékaři, neboť v nejbližší době jistě nebudou publikována žádná jednoznačná doporučení, jak v těchto případech postupovat. V budoucnu se snad dočkáme jak zlepšení diagnostiky rizikovosti koronárních plátů, tak i vylepšení rizikového profilu koronárních intervencí.

LITERATURA

1. Stone P, Goldschlager N. Left main coronary artery disease. *Circulation*. 1977; 8: 201–211.
2. Sianos G, Morel MA, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand, et al. The Syntax score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005; 1: 219–27.
3. Taylor H, Deumite N, Chaitman B, Davis K, Killip J, Rogers W. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79: 1171–1179.
4. de la Torre Hernandez JM, Hernandez FH, Alfonso F, et al. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions. Results from the multicenter LITRO study. *JACC* 2011; 8: 351–358.
5. Yeh RW, Silber S, Chen L, Chen S, Hiremath S, Neumann FJ, Qiao S, Saito S, Xu B, Yang Y, Mauri L. 5-year safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stent. *JACC CVI* 2017; 10: 247–254.
6. Silber S, Kirtane A, Belardi J, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *European Heart Journal* 2014; 35: 1949–1956.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2014; 35: 2541–2619.

8. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012–1024.
9. Meier B, Ramamurthy S. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36: 295–297.
10. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, de Valk V, O'Neill W, Gersh B, Meier B, Serruys P, Wijns W. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *European Heart Journal* 2003; 24: 541–551.
11. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–1166.
12. Kern M. Which Lesions Cause Myocardial Infarctions? Lambs Versus Lions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; 70: 966–967.
13. Frøbert O, van't Veer M, Aarnoudse W, Simonsen U, Koolen JJ, Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Cath Cardiovasc Interv*. 2007; 70: 958–965.
14. Glaser R, Selzer F, Faxon D, Laskey W, Cohen H, Slater J, Detre K, MD, Wilensky R. Clinical progression of incidental,

- asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111: 143–149.
15. Stone G, Maehara A, Lansky A, de Bruyne B, Cristea E, Mintz G, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
16. Pijls N, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, MD, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–2111.
17. Davies J, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer S, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *NEJM* 2017, in press.
18. De Bruyne B, Pijls N, Kalesan B, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *NEJM* 2012; 361: 991–1001.
19. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, et al. Short- Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation: An Individual Patient Data Pairwise and Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1092–1102.
20. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*. 2017 Mar 29, Epub ahead of print.