

Trombóza koronárního stentu: problém stále trvá

František Holm

Fakulta zdravotnických studií, Technická Univerzita Liberec
Kardiologie Na Bulovce, Praha

Trombóza koronárního stentu je obávanou komplikací s relativně vysokou mortalitou. Přes pokrok v druhu a designu stentů a uvedení nových účinnějších antiagregancií tento problém stále přetrvává. V práci je diskutována patofyziologie trombózy, zohledňující klinický stav pacienta, charakteristiku léze, procedurální technické faktory a adjuvantní farmakoterapii. Je uvedena kazuistika časně trombózy stentu s fatálním koncem.

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, trombóza stentu.

Coronary stent thrombosis: the problem still persists

Coronary stent thrombosis is a feared complication with a relatively high mortality rate. Despite advances in stent type and design and the introduction of novel, more effective antiplatelet drugs, the problem still persists. The paper deals with the pathophysiology of thrombosis, taking into account the patient's clinical condition, lesion characteristics, procedural technical factors, and adjuvant pharmacotherapy. A case report is presented of early stent thrombosis with a fatal outcome.

Key words: percutaneous coronary intervention, stent thrombosis.

Úvod

Mechanická intravaskulární podpora koronární tepny stentem implantovaným transluminálně byla poprvé použita v r. 1986 (1). Tato technika byla významným pokrokem v léčbě periprocedurálních komplikací (např. okludující disekce tepny), ale od samého počátku byla zatížena nepříjemně vysokým počtem trombotických příhod – až 24%. Protokoly adjuvantní farmakoterapie nízkomolekulárním dextranem, warfarinem a dipyridamolem vedly jen k nevelkému poklesu trombóz, naopak se objevily krvácivé komplikace této léčby včetně fatálních. Obrovským pokrokem bylo zavedení duální protidestičkové léčby kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a thienopyridinem (*ticlopidin*) v kombinaci s vysokotlakou postdilatací koronárního stentu s intravaskulární ultrazvukovou (IVUS) kontrolou (2, 3). IVUS odhalil nejčastější příčiny trombózy stentu – nedostatečnou expanzi, malopozici či špatně zvolený (*undersizing*) průměr

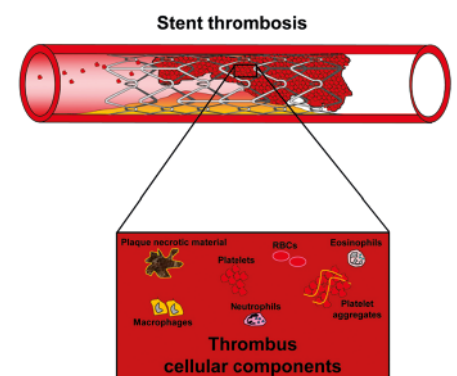
stentu. Díky této koncepci došlo k dramatickému poklesu trombotických komplikací ve stentu na úroveň pod 1% ročně. Tento princip koronárního stentingu platí dodnes, změnily se však typy (design) koronárních stentů téměř s výhradním používáním lékových stentů (DES) druhé generace a do klinické praxe byla zavedena nová účinnější antiagregancia (*ticagrelor* a *prasugrel*) namísto původních thienopyridinů (*ticlopidin* a *clopidogrel*). Patří tedy v současnosti trombóza stentu spíše do historie nebo problém stále trvá?

Popis případu

Pacientka, 65 let, byla přijata pro bolest na hrudi s vegetativními příznaky. V anamnéze měla pozitivní rodinnou historii srdečního infarktu u otce, sama se léčila pro arteriální hypertenzi a hypotyreózu. Na standardním 12svodovém elektrokardiogramu (EKG) při přijetí byly vysoké Pardeeho vlny ve svodech v1–v4 a elevace úseku

ST v I a aVL svodu. Klinický a elektrokardiografický obraz svědčil pro akutní infarkt myokardu s elevací ST úseku (STEMI). Adjuvantní farmakoterapie sestávala z bolusového podání 400 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA) a heparinu (100 I.U./1 kg tělesné hmotnosti intravenózně) a perorálním podáním 180 mg ticagreloru (*Brilique*, Astra Zeneca). Na urgentně provedené selektivní koronarografii

Obr. 1. Trombóza stentu



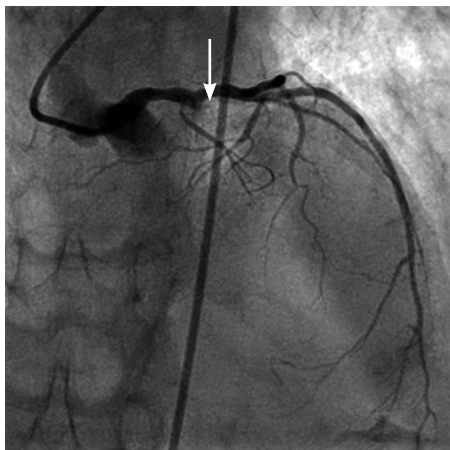
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. František Holm, CSc., fholm@seznam.cz

Fakulta zdravotnických studií, Technická Univerzita Liberec, Studentská 1 402/2, 461 17 Liberec

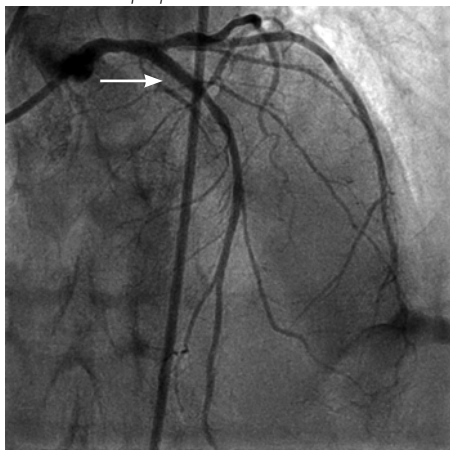
Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(2): 117–121

Obr. 2. Subostiální uzávěr RIA



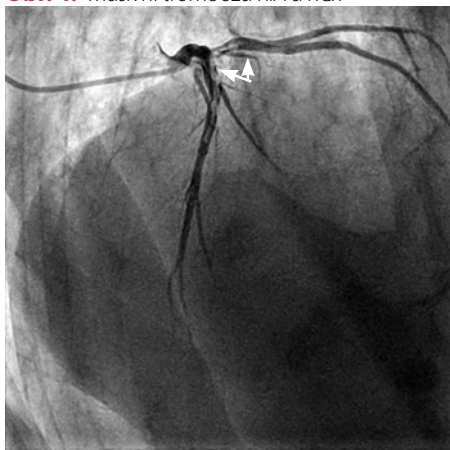
RIA – Ramus Interventricularis Anterior

Obr. 3. Stav po primární PCI RIA – TIMI3 flow



PCI – perkutánní koronární intervence; RIA – Ramus Interventricularis Anterior

Obr. 4. Masivní trombóza RIA a RCx



RIA – Ramus Interventricularis Anterior; RCx – Ramus Circumflexus

(SKG) byl zjištěn ostiální totální uzávěr r. interventrikularis anterior (RIA) levé koronární tepny (ACS), na r. circumflexus a na pravé koronární tepně byly četnější nevýznamné stenózy (obrázek 1). Byla provedena primární perkutánní koronární intervence (PCI) s implantací dvou lékových stentů (DES – *Xience Xpedition*, *Abbott* 3,0 × 12 mm

a 3,0 × 8 mm) od ostia RIA distálně. Byl obnoven normální průtok (TIMI3 flow) (obrázek 2). Levostranná ventrikulografie (LVG) provedená po intervenci ukázala nezvětšenou levou komoru srdeční (LV) s akinezií apikálně a anterolaterálně, systolická funkce LV byla středně těžce snížena (LVEF 0,43). Po sedmi dnech hospitalizace byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování, kromě standardní medikace po IM doporučena duální protidestičková léčba (DAPT) ASA 100 mg/den a ticagrelor 90 mg 2× denně.

Po třech dnech od propuštění byla pacientka přivezena vozem Zdravotnické záchranné služby pro bolesti na hrudi, posádka na místě zásahu diagnostikovala setrvalou monomorfní komorovou tachykardii, která byla vertována amiodaronem i. v. na sinusový rytmus. Na EKG byl při přijetí sinusový rytmus s obrazem jizvy přední stěny (QS ve svodech v1–v4). Urgentně provedená SKG zjistila rozsáhlou trombózu v implantovaných stentech v RIA, která přecházela do kmene levé tepny a do r. circumflexus (RCx), bez ovlivnění průtoku (obrázek 3). Byla provedena tromboaspirace z obou větví katétrem (*Export*, *Medtronic*), podařilo se odsát větší nálož bílých trombů. Následně byly provedeny vysokotlaké dilatace RIA a RCx non-compliantním balónkovým katétrem (*Sapphire NC*, *OrbusNeich* 3,5 mm a 2,5 mm) s finální kissing dilatací. Finální angiografický výsledek byl velmi dobrý, bez angiografických zn. trombózy a s normálním koronárním průtokem TIMI3 v RIA i RCx (obrázek 4). Ke konci výkonu se rozvinul kardiogenní šok s nutností endotracheální intubace a umělé plicní ventilace včetně podpory katecholaminy. Vzhledem k nízké tělesné hmotnosti (45 kg) nezažájena zvažovaná léčba prasugrelem. Pacientka byla přeložena do komplexního kardiiovaskulárního centra, kde byla léčena včetně mimotělní podpory krevního oběhu (ECMO), po dvou dnech však nemocná umírá na komplikující fatální mozkové krvácení.

Diskuze

Definice trombózy stentu

V České republice je ročně implantováno na 34 000 koronárních stentů, z toho lékové stenty tvoří 88 % a holé stenty (BMS) 12 %. Trombóza stentu (TS) je velmi obávanou komplikací (obrázek 1), která má naštěstí nízkou incidenci – od 0,5 do 1 % ročně. Klinicky se projevuje jako akutní

koronární syndrom (AKS), většinou jako akutní infarkt myokardu nebo náhlá srdeční smrt. Klinické projevy mohou někdy chybět při tzv. tiché okluzi. Lékem volby je emergentní PCI, i když optimální reperfuze (TIMI3 flow) je dosaženo jen u dvou třetin nemocných (4). Mortalita trombózy stentu je vysoká, 30denní se pohybuje od 10 do 25 %, navíc přibližně 20 % nemocných prodělá opakovanou trombózu stentu v příštích dvou letech (5).

Léčbou volby je opakovaná PCI, pokud možno s tromboaspirací a zobrazením stentovaného úseku včetně stavu tepny nad a pod stentem pomocí intravaskulárního ultrazvuku nebo optické koherentní tomografie (OCT) k vyloučení mechanické příčiny trombózy (malapozice, nedostatečná expanze, disekce tepny nad či pod stentem atd.).

Podle načasování TS ji dělíme na akutní (do 24 hod. po implantaci stentu), subakutní (od 2. do 30. dne), pozdní (od 1 měsíce do 1 roku) a velmi pozdní (po 1 roce). Akutní a subakutní TS je souhrnně označována jako časná.

Podle Academic Research Consortium z roku 2007 (6) užíváme následující definici:

- **jistá** trombóza stentu je definována jako přítomnost akutního koronárního syndromu spolu s angiografickým nebo autoptickým průkazem trombu nebo uzávěru stentu,
- **pravděpodobná** trombóza stentu je definována jako jakékoliv nevysvětlené úmrtí do 30 dnů po implantaci stentu nebo infarkt myokardu v oblasti stentované tepny bez angiografického průkazu,
- **možná** trombóza stentu je definována jako jakékoliv nevysvětlené úmrtí po 30 dnech od implantace stentu.

Patofyziologie trombózy stentu

Mechanismus trombózy stentu je většinou multifaktoriální a zahrnuje celou škálu situací. Ty můžeme dělit ve vztahu ke konkrétnímu pacientovi (klinický stav s přidruženými chorobami), k charakteristice aterosklerotické léze, procedurálnímu faktoru a postprocedurálnímu průběhu (tabulka 1).

Predispozicemi k trombóze stentu je: 1) expozice krve k holé struktuře stentu před re-endothelizací, 2) přetrvávající zpomalený průtok a nízký „shear stress“, 3) nedostatečná protidestičková léčba a 4) přítomnost systémového protrombotického stavu (akutní koronární

Obr. 5. Stav po PCI (tromboaspirace, vysokotlaká dilatace bifurkace LMCA, RIA a RCx)

LMCA – kmen levé koronární tepny; RIA – Ramus Interventricularis Anterior; RCx – Ramus Circumflexus

syndromy, malignita). Metaanalýza klinických studií zahrnující 221 066 pacientů s incidencí 4 276 trombóz stentu (7) našla nejčastější prediktory ST: časné přerušení protidestičkové léčby, rozsah koronárního postižení a celkovou délku stentu/stentů.

Časná TS je významně ovlivněna technickými a procedurálními faktory. Suboptimální výsledek implantace stentu, tj. zpomalený průtok, nedosažení adekvátního diametru, reziduální disekce na proximální a/nebo distální hraně stentu a prolaps ateroplaku, je spojen se zvýšenou incidencí trombózy stentu (8). Vzhledem k neexistenci kompletní endotelizace stentu je nevýznamnějším faktorem časné trombózy přerušení DAPT zejména u protromboticky kompromitovaných pacientů s akutními koronárními syndromy.

Pozdní a velmi pozdní trombóza stentu je způsobena zpožděnou endotelizací stentu spojenou s perzistujícími fibrinovými depozity a pokračujícími zánětlivými změnami cévní stěny. Nekompletní endotelizace stentu se týkala zejména DES 1. generace. Dalším prediktorem je malopozice stentu, kdy stent nepřiléhá k cévní stěně. Pozdní získaná malopozice stentu je výsledkem pozdní pozitivní remodelace tepny (9). V neointimě může také dojít k rozvoji neoaterosklerózy, kdy podkladem trombózy je ruptura plátu (10).

V minulosti byly vedeny debaty o incidenci trombózy stentu u BMS versus DES. Je nepochybné, že lékové stenty 1. generace (sirolimový *Cypher*, *Johnson and Johnson*, a paclitaxelový *Taxus*, *Boston Scientific*) vedly ke zvýšené incidenci pozdní a zejména velmi pozdní TS. Jako

Tab 1. Prediktory trombózy stentu

	Časná trombóza stentu	(Velmi) pozdní trombóza stentu
Pacient	Malignita, srdeční selhání, periferní cévní choroba, akutní koronární syndrom, genetický polymorfismus, trombocytóza, non-adherence k DAPT	Chronické selhání ledvin, kouření, STEMI, non-adherence k DAPT
Typ léze	Bifurkační léze, RIA, malý diametr tepny, dlouhá léze, přítomnost trombu, žilní štěp	RIA, nekompletní endotelizace stentu, zpožděné hojení, předchozí brachyterapie, stenting žilního štěpu
Procedurální faktory	Undersizing stentu, nedostatečná expanze stentu, disekce, nepodání thienopyridinu před výkonem, délka stentu	Určité druhy DES s permanentním polymerem, překrytí DES (overlapping)
Post-procedurální faktory	Přerušení DAPT	Přerušení DAPT, pozdní získaná malopozice stentu

Podle Bimmer E, et al. *Circulation* 2014; 7(10).

DAPT – duální protidestičková léčba; STEMI – infarkt myokardu s elevací ST; RIA – Ramus Interventricularis Anterior; DES – lékový stent

hlavní příčina byla indentifikována perzistující nekompletní endotelizace těchto stentů, které se již řadu let nepoužívají a nevyrobějí. Výskyt trombózy stentů po implantaci BMS nebo DES 2. generace je podobný (11, 12) a pohybuje se kolem 0,5 % ročně. Rozdíl je v čase – BMS mají tendenci k trombóze nejčastěji 30. den po implantaci, naproti tomu DES kolem 3. měsíce po implantaci.

Předmětem dalšího výzkumu byl vliv nebo absence polymeru u lékových stentů. Že problematiku TS nelze zjednodušit pouze na přítomnost polymerem potaženého stentu ukázala velká metaanalýza 49 randomizovaných klinických studií, kde významně nižší incidence trombózy stentu byla nalezena u DES s permanentním polymerem vylučující everolimus (řada *Xience*, *Abbott*) proti ostatním DES s trvalým polymerem a BMS ve dvouletém sledování (13).

Jako slibné se ukázaly lékové stenty s biodegradabilním polymerem, eventuálně s abluminálními lakunami vyplněnými lékem. Metaanalýza zahrnující data o DES s biodegradabilním polymerem (14), obsahující celkem 258 544 pacientů ze 126 klinických randomizovaných studií a další metaanalýza (15) 60 randomizovaných studií s 63 242 pacienty přinesla překvapivý závěr. Tyto studie potvrdily, že nová generace lékových stentů s trvalým polymerem jako everolimový DES (řada *Xience*, *Abbott*) a zotarolimový DES (řada *Resolute*, *Medtronic*) poskytují nejlepší kombinaci účinnosti a bezpečnosti, dokonce i ve srovnání s lékovými stenty s biodegradabilním polymerem.

Neúspěšným pokusem v řešení trombózy stentu byla implantace biodegradabilního (vstřebatelného) stentu z laktátového polymeru (*Absorb*, *Abbott*). Bohužel právě naopak problé-

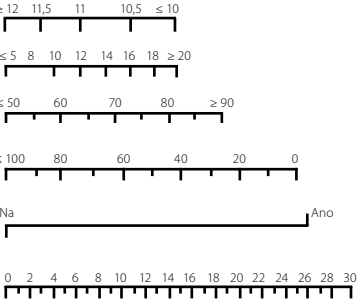
my s pozdními trombózami tohoto „biostentu“ (*Bioresorbable Vascular Scaffold*) vedly k zastavení tohoto programu.

Duální protidestičková léčba

Jak bylo výše uvedeno, duální protidestičková léčba thienopyridiny je jedním ze základních pilířů prevence trombózy implantovaného stentu. Původně užívaný ticlopidin nahradil pro lepší bezpečnostní profil při stejné účinnosti clopidogrel, který měl významně méně nežádoucích účinků (gastrointestinální potíže, riziko útlumu kostní dřeně). Clopidogrel je pro léčivo (prodrug) a aktivně účinné jsou jen jeho metabolity. Jeho metabolismus je poměrně složitý a závisí na řadě dalších okolností, včetně genového polymorfismu. Proto se v léčbě populace vyskytují tzv. non-responders se zvýšenou pohotovostí k trombotickým komplikacím. Modernější thienopyridin prasugrel je také prodrug, ale s mnohem jednodušším metabolismem a významně vyšším předvídatelným účinkem než clopidogrel. Naproti tomu ticagrelor je přímý inhibitor, který se váže na jiné místo receptoru než adenosin-difosfát (ADP). Zatímco antiagregační efekt thienopyridinů přetrvává 5 až 10 dní díky irverzibilní vazbě, účinek ticagreloru trvá 12 hod., takže je nutné jej podávat ve dvou denních dávkách. Prasugrel i ticagrelor se podávají v iniciální jednorázové vyšší dávce následované nižší udržovací dávkou.

Podle stávajících doporučení Evropské kardiologické společnosti z r. 2017 a amerických společností ACC/AHA z r. 2016 je po implantaci koronárního stentu u stabilní formy ischemické choroby srdeční doporučena DAPT v trvání šesti měsíců, u akutních koronárních

Tab. 2. Riziková skóre validovaná o délce trvání duální protidestičkové léčby

	Skóre PRECISE-DAPT	Skóre DAPT	
Doba uplatnění	V době koronárního stentingu	Po 12 měsících DAPT bez komplikací	
Hodnocení strategie délky trvání DAPT	Krátkodobá DAPT (3–6 měsíců) oproti standardní/dlouhodobé DAPT (12–24 měsíců)	Standardní DAPT (12 měsíců) oproti dlouhodobé DAPT (30 měsíců)	
Výpočet skóre ¹	<div><div>Hb</div><div>WBC</div><div>Věk</div><div>CrCl</div><div>Předchozí krvácení</div><div>Body skóre</div></div> 	<div><div>Věk</div><div>Kouření cigaret</div><div>Diabetes mellitus</div><div>IM vstupně</div><div>Předchozí PCI nebo předchozí IM</div><div>Stent uvolňující paclitaxel</div><div>Průměr stentu < 3 mm</div><div>CHF nebo EFLK < 30 %</div><div>Stent z žilního štěpu</div></div>	<div><div>-2 body</div><div>-1 bod</div><div>0 bodů</div><div>+1 bod</div><div>+1 bod</div><div>+1 bod</div><div>+1 bod</div><div>+1 bod</div><div>+2 body</div><div>+2 body</div></div>
Rozmezí skóre	0 až 100 bodů	-2 až 10 bodů	
Navrhovaná hraniční hodnota pro rozhodování	Skóre ≥ 25 → krátkodobá DAPT Skóre < 25 → standardní/dlouhodobá DAPT	Skóre ≥ 2 → dlouhodobá DAPT Skóre < 2 → standardní DAPT	
Kalkulátor	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.cz	

CHF – městnavé srdeční selhání (Congestive Heart Failure); CrCl – clearance kreatinu; DAPT – duální protidestičková léčba; Hb – hemoglobin; EFLK – ejekční frakce levé komory; IM – infarkt myokardu; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet therapy; WBC – počet leukocytů (White Blood Cell Count)

¹Skóre PRECISE-DAPT lze stanovit s pomocí nomografu: vyznačte pacientovu hodnotu pro každou z pěti klinicky proměnných tvořících skóre a vedte vertikální úsečku směrem k ose „Body“, abyste určili počet bodů získaných pro každou klinickou proměnnou. Poté sečtěte body dosažené pro jednotlivé klinické proměnné a získáte celkové skóre. Pokud jde o skóre DAPT, sečtěte pozitivní body pro každou hodnotu a od celkového skóre odečtěte věk.

Mořovská et al. Aktualizace doporučení ESC z roku 2017 zaměřená na duální protidestičkovou léčbu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Cor et Vasa 2017.

syndromů dvanáct měsíců. U pacientů, kteří tolerují DAPT bez krvácivých komplikací, se doporučuje léčba prolongovaná, u pacientů s vysokým krvácivým rizikem naopak léčba kratší.

Problematickou prolongovanou léčbu DAPT u pacientů s ischemickou chorobou srdeční se zabývala klinická randomizovaná studie DAPT Study (16). Do studie bylo zařazeno 9961 pacientů jak se stabilní formou ICHS (38 %), tak s akutními koronárními syndromy. Probandi byli léčeni PCI s implantací DES a menší míře BMS. Prolongovaná léčba DAPT na 30 měsíců byla srovnávána se standardní léčbou 12 měsíců. Trombóza DES byla signifikantně nižší ve skupině prolongované léčby (0,4 % vs. 1,4 %, $p < 0,001$), trombóza BMS byla 0,5 % vs. 1,1 %, $p: 0,24$, NS), tento trend však nebyl statisticky významný. I když studie přinesla celou řadu dalších kontroverzních a ne zcela jasných výsledků, je nepochybné, že **prolongovaná duální protidestičková terapie snižuje incidenci trombózy stentu**. Podrobnou analýzou bylo stanoveno DAPT Score, které poskytuje vodítko, kteří pacienti by po implantaci koronárního stentu měli profitovat z prolongované léčby. Naopak skóre PRECISE-DAPT skóruje nežádoucí krvácivé komplikace a pomáhá určit, kteří pacienti jsou pro vysoké krvácivé riziko indikováni ke zkrácené periodě DAPT (tabulka 2).

V klinické studii PLATO (17) srovnávající ticagrelor s clopidogrelem byla incidence jisté trombózy stentu 1,3 % vs. 1,9 % ve prospěch ticagreloru. Podobná studie TRITON (18) srovnávající prasugrel s clopidogrelem jisté a/ nebo pravděpodobné trombózy stentu 1,1 % vs. 2,4 % ve prospěch prasugrelu. Obě studie zahrnovaly pacienty s akutními koronárními syndromy. Tyto výsledky rezultovaly v doporučení Evropské i Americké kardiologické společnosti pacientům s AKS invazivně léčeným s implantací koronárního stentu dávat přednost ticagreloru a/nebo prasugrelu před clopidogrelem.

Odpověď na otázku, zda u pacientů s akutními koronárními syndromy léčených PCI s implantací stentu je lepší ticagrelor nebo prasugrel, přinesla klinická randomizovaná studie ISAR-REACT 5 (19). Randomizováno bylo celkem 4018 pacientů s dobou sledování jednoho roku, primárním kombinovaným výsledným ukazatelem úmrtí, infarkt myokardu a mozková cévní příhoda (CMP), sekundárním ukazatelem byl výskyt krvácivých příhod. Výsledky ukázaly statisticky významné snížení incidence kombinovaného ukazatele (9,3 % vs. 6,9 %, $p: 0,006$) ve prospěch prasugrelu. Incidence jisté trombózy stentu byla při léčbě ticagrelorem 1,1 %, naproti tomu jen 0,6 % ve prospěch prasugrelu. Nebyl

zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu krvácivých příhod mezi ticagrelorem a prasugrelem (5,4 % vs. 4,8 %, $p = 0,46$, NS).

Závěr

Trombóza stentu stále existuje i v éře moderních lékových stentů druhé generace a potentnějších antiagregačních léků, byť proti minulosti její incidence poklesla. Ohrožení jsou zejména pacienti s akutními koronárními syndromy. Jedná se o vážnou akutní klinickou příhodu s relativně vysokou mortalitou. K omezení incidence ST je nutno přihlídnout k výběru pacienta, jeho komorbiditám, životnímu stylu, rozsahu koronárního postižení, charakteristice léze. Důležitá je samotná koronární intervence, výběr stentu a okamžitý výsledek intervence. Postprocedurálně je nejdůležitější prevencí duální antiagregační léčba, její délku pomáhají určit skórovací systémy.

Na závěr shrnuji v bodech postuláty, vedoucí k co možná nejnížší incidenci trombózy stentu:

- ve výskytu trombózy stentu není zásadní rozdíl mezi BMS a DES 2. generace,
- DES s biodegradabilními polymery nepřináší žádnou signifikantní dlouhodobou výhodu, naopak dle metaanalýz obrovského počtu klinických studií se jako nejúčinnější

a nejbezpečnější jeví lékové **everolimové a zotarolimové stenty s trvalým polymerem** (konkrétně řada *Xience*, *Abbott*, řada *Resolute*, *Medtronic*),

- je nutno zvolit správný průměr stentu (vesel-stent mismatch), dbát o jeho dobrou expanzi, zvolit co možná nejkratší možnou

délku, u DES se vyvarovat jejich překrytí (overlapping).

- při podezření na nedostatečnou expanzi nebo disekci či zpomalený průtok použít zobrazovací metody (OCT nebo IVUS),
- u pacientů s akutními koronárními syndromy podstupujícími PCI dát přednost pra-

sugrelu (*Effient*, Eli Lilly) před ticagrelor (Brilique, Astra Zeneca) nebo clopidogrelem (*Trombex*, Zentiva),

- pomocí skórovacích systémů identifikovat pacienty s vysokým ischemickým rizikem, stejně jako s vysokým rizikem krvácení ke stanovení délky DAPT.

LITERATURA

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *Eng J Med* 1987; 316: 701–706.
2. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994; 89: 2026–2034.
3. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with ultrasound intravascular guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676–1688.
4. Burzotta F, Parma A, Pristipino C, et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombotic coronary bare metal or drug-eluting stents: the Optimist study. *Eur Hear J*. 2008; 29: 3011–3021.
5. Kirtane AJ, Stone GW. How to Minimize Stent Thrombosis. *Correlation* 2011; 124: 1283–1287.
6. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end-points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115; 2344–2351.
7. D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from and international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221 066 patients, and 4 276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013; 167: 575–584.
8. van Werkum JW, Heestermaas AA, ZUomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1399–1409.
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: 2426–2434.
10. Lee CW, Kang SJ, Park DW, et al. Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1936–1942.
11. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. A comparison of the impact of current smoking on 2-year major clinical outcomes of first – and second-generation drug-eluting stents in acute myocardial infarction: Data from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(10): e14797.
12. Zhao XY, Li JX, Tang XF, Xu JJ, Song Y, Jiang L, Chen J, Song L, Gao LJ, Gao Z, Qiao SB, Yang YJ, Gao RL, Xu B, Yuan JQ. Validation of Predictive Value of Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimen in Stented Patients Thrombotic Risk Score in Chinese Population Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prospective Observational Study. *Chin. Med. J.* 2018; 131(22): 2699–2704.
13. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva DD, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 1393–1402.
14. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. Bera metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMS* 2013; 347: 6625.
15. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMS* 2013; 347: 6530.
16. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2155–2166.
17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
18. Stephen DW, Braunwald E, McCabe, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
19. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–1534.