

Gyógyszerkibocsátó stent alkalmazása arteria mesenterica superior in-stent restenosisában



P. SZABÓ Réka, PÉTER Mózes, VARGA István, VAJDA Gusztáv, HARANGI Mariann, MÁTYUS János, BALLA József

USE OF A DRUG-ELUTING STENT FOR THE TREATMENT OF IN-STENT RESTENOSIS OF THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY

BEVEZETÉS – Az intestinalis ischaemia időben történő felismerése és kezelése nagy kihívást jelent a gyakorló orvos számára.

ESETISMERTETÉS – A 60 éves dializált nőbeteg hasi anginája hátterében az arteria mesenterica superior angiográfiával igazolt stenosisa állt, amely miatt 6×29 mm-es Genesis stentet implantáltak. Egy év után ismét panaszossá vált, a kontrollangiográfia restenosiszt mutatott, amit 7×34 mm-es Wallstenttel oldottak meg, és ezzel egy időben a korábbi acetilszalicilsav-kezelését clopidogrellel egészítették ki. Ennek ellenére egy év múlva hasi anginája ismét visszatért. Az újabb intervenció során – tekintettel az in-stent restenosisra – Taxus Liberte gyógyszerkibocsátó stentet ültettek be. A kettős thrombocitaaggregáció-gátlást tovább folytatva hasi panaszai nem ismétlődtek, testsúlya nőtt és a kontrollangiográfia négy év után sem mutatott restenosiszt az érintett érben.

KÖVETKEZTETÉSEK – A gyógyszerkibocsátó stent jó választás lehet az arteria mesenterica superior restenosisakor. A stentelt beteg esetében fontos a megfelelően ellenőrzött, tartós, kettős thrombocitaaggregáció-gátló kezelés.

INTRODUCTION – Diagnosis and treating intestinal ischaemia in time presents a great challenge for clinicians.

CASE REPORT – In a 60-year-old woman on dialysis who presented with abdominal angina, angiography revealed stenosis of the superior mesenteric artery, which was treated by implantation of a 6×29 mm Genesis stent. After a year, her symptoms reoccurred and angiography revealed restenosis, which was treated with a 7×34 mm Wallstent, while her previous acetylsalicylic acid treatment was supplemented with clopidogrel. Nevertheless, her abdominal angina reoccurred again after a year. During the next intervention – because of the in-stent restenosis – a Taxus Liberte stent was implanted. During the dual antiplatelet therapy, her abdominal complaints did not reoccur, her body weight increased and angiography did not reveal restenosis in the affected artery even after 4 years.

CONCLUSIONS – A drug-eluting stent can be a good choice in case of restenosis of the superior mesenteric artery. In a stented patient, it is crucial to use an appropriately controlled, long-term, dual antiplatelet therapy.

**arteria mesenterica superior,
mesenterialis ischaemia, stent,
in-stent restenosis,
gyógyszerkibocsátó stent**

**superior mesenteric artery,
mesenteric ischemia, stent,
in-stent restenosis,
drug-eluting stent**

dr. P. Szabó Réka (levelező szerző/correspondent), dr. Harangi Mariann, dr. Mátyus János, dr. Balla József: Debreceni Orvostudományi Egyetem, Általános Orvosi Kar, Belgyógyászati Intézet/1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical and Health Science Centre, University of Debrecen; H-4023 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: drpszaboreka@gmail.com

dr. Péter Mózes: Debreceni Orvostudományi Egyetem, Általános Orvosi Kar, Radiológia Klinika/Division of Radiology, Faculty of Medicine, Medical and Health Science Centre, University of Debrecen

dr. Varga István, dr. Vajda Gusztáv: Debreceni Orvostudományi Egyetem, Általános Orvosi Kar, Kardiológia Intézet/Institute of Cardiology, Faculty of Medicine, Medical and Health Science Centre

Érkezett: 2012. május 11.

Elfogadva: 2012. július 3.

*Évekig tartó
művese-
kezelést
követően
a kezeltek
mindegyikét
érinti a kalci-
fikáció
valamilyen
foka.*

A belek vérátáramlásának bármely okból kialakuló csökkenése mesenterialis ischaemiához vezet, amelyet az oxigén- és tápanyagellátás következtében kialakuló sejt-károsodás jellemez. A zsigeri szervek vérellátásának és anasztomózis-rendszerének pontos ismerete nélkülözhetetlen a keringési zavarok megértéséhez. Ennek az anasztomózis-rendszernek (például arcus Barkow, arcus Bühler, arcus Riolani, Griffith-pont, Drummond-féle árkádarteria, Sudeck-pont) köszönhető, hogy – az esetek többségében – különösen krónikus folyamatnál az egyik főág teljes kiesése nem okoz szükségyszerűen tüneteket (1). A belek ischaemiás károsodását az aortából eredő három fő artériás ág-rendszer – a truncus coeliacus (TC), az arteria mesenterica superior (AMS) és az arteria mesenterica inferior (AMI) heveny vagy krónikus elzáródása okozhatja. Az intestinalis ischaemiát a kialakulás ideje, a lokalizáció és az érintett erek típusa alapján osztályozhatjuk. A mesenterialis ischaemia lefolyásában négy klinikai stádiumot különböztetünk meg: I. tünetmentesség, véletlen radiológiai lelet; II. angina abdominalis – étkezést követő hasi fájdalom; III. változó tartós fájdalom a hasban plusz malabszorpciós szindróma, esetleg ischaemiás colitis; IV. a mesenterialis arteria akut elzáródása bélinfarktussal. Az akut forma sokkal gyakoribb a krónikus formánál, hátterében legtöbbször pitvarfibrilláció, szívinfarktus, endocarditis, szívbillentyű-betegség, megelőző intervenciós radiológiai vizsgálatok, szívkatéterezés, szívműtét állhat. A krónikus forma gyakori időseknél, generalizált érelmeszesedéssel társulva (2). A nem vesebetegekhez képest a dializált betegeknél a dialízis alatt jelentkező hipotóniás epizódok súlyosbíthatják – steal-hatás révén – a már meglévő krónikus mesenterialis ischaemiát (3). Krónikus vesebetegségben (CKD, chronic kidney disease) az egész szervezetet érintő ásványianyag- és csontbetegség (MBD, mineral and bone disease) ala-

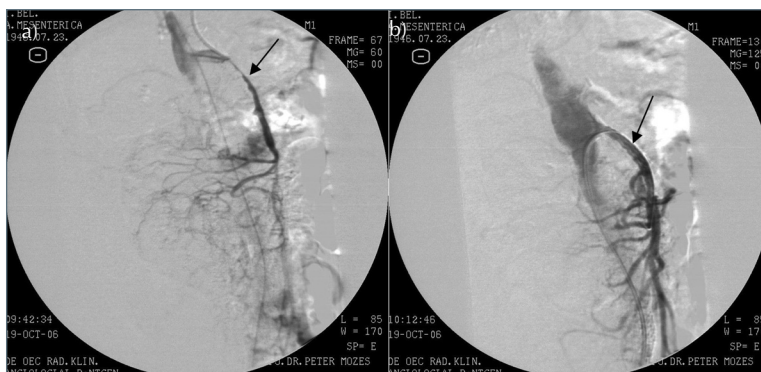
kul ki (4). Gyakori a szöveti és vascularis kalcifikáció, ami már igen fiatal korban is megjelenik és gyorsan progrediál. Patológiáját tekintve jellemzőbb – az intimában kialakuló atherosclerosis mellett – a media meszesedése (Mönckeberg-sclerosis) és a kisereket érintő calciphylaxis. Évekig tartó művesekezelést követően a kezeltek mindegyikét érinti a kalcifikáció valamilyen foka. A CKD-MBD kezelése összetett feladat, amely több támadáspontú terápiát igényel (kalcimimetikumok, D-vitamin-származékok, foszfátkötők) (5). Sajnos, a kóros mineralizáció progressziója az ajánlások betartása mellett sem állítható meg. A csont- és ásványianyagcsere-zavar új patogenetikai folyamatainak feltárásával a konzervatív terápiás lehetőségek bővülése várható (6–8). Kevés adat áll rendelkezésre a vesebetegeknél alkalmazott gyógyszerkibocsátó stentekről (DES: drug eluting stent), amelyek első sorban coronariaintervenció kapcsán kerülnek beültetésre.

Esetünkben egy abdominalis anginát okozó, krónikus AMS-szűkület többszöri angioplasztikáját, a restenosis DES-sel történő megoldását és a kombinált gyógyszeres terápiát ismer-tetjük.

Esetismertetés

A jelenleg 66 éves nőbeteg távolabbi anamnézisében tonsillectomia, cholecystectomy és appendectomy szerepel. 1990 óta ismert veseelégtelensége, hypertóniája, 1993 óta rendszeres hemodialízisre szorul. 1994-ben cadaver-vesetranszplantáció történt, azonban a beültetett vese működése nem indult be, ezért azt eltávolították. 1996-ban gyógyszeres kezeléssel nem rendezhető, súlyos hyperparathyreosis miatt megoperálták, és a műtét során három hyperplasiás mirigyet távolítottak el. A rekuráló hyperparathyreosis miatt 2002-ben és 2004-ben végzett lokalizációk és nyaki explorációk sikertelenek voltak. Claudicatiós panaszok miatt 2003-ban bal oldali a. iliaca communis stentet implantáltak, 2004-ben jobb oldali a. iliaca percutan angioplasztikát (PTA) és stentimplantációt, majd a. femoralis communis és a. femoralis superficialis thrombendarterectomiát végeztek Dacron-foltplasztikával.

A betegnek 2006-ban étkezést követő epigastriális fájdalom jelentkezett, és az evéstől való féltelme miatt 10 kg-ot fogyott. Fizikálisan szisztolés zörejt volt hallható az epigastriumban, nitrát adását követően panaszai csökkentek. Kivizsgálása során a color Doppler-vizsgálat az AMS stenosisát igazolta. Angiográfia az AMS-en, az eredés után egy centiméterrel preokkluzív szű-



1. ábra. Az arteria mesenterica superior stenosisa: a) intervenció előtt, b) 6×29 mm-es Genesis stent beültetését követően

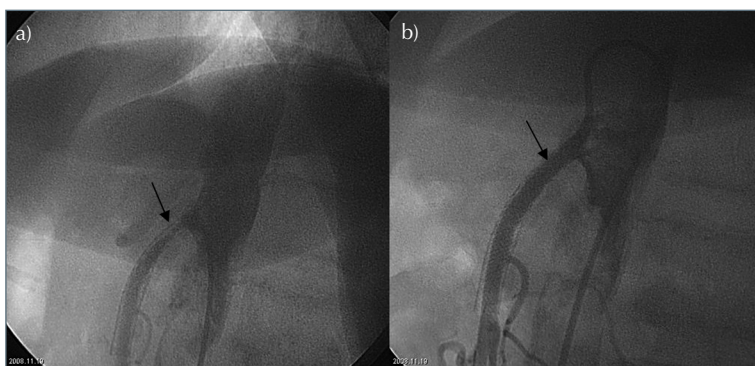
kületet mutatott, amely miatt 6×29 mm-es Genesis (bare-metal) stentet ültettek be (1. ábra). Ezt követően tartós acetilszalicilsav (ASA)-terápia indult. Fél év múlva radioizotóp-vezérelt műtét során sikerült újabb hyperplasiás mellék-pajzsmirigyet eltávolítani, a parathormonszint feleződött, de továbbra is magas (a normális 10-szerese) maradt. 2007-ben hasi fájdalom kiújult, restenosis miatt az AMS restentelése vált szükségessé, 7×34 mm Wallstent (bare-metal) -implantáció történt, és az ASA-kezelést clopidogrellel egészítették ki.

Betegünknel 2008-ban étkezéshez társuló kollaptiform rosszullétek jelentkeztek. A koronarográfia szignifikáns szűkületet nem talált, az AMS-en azonban ismét in-stent restenosis igazolódott. Az ismételt restenosis miatt gyógyszerkibocsátó stent behelyezése mellett döntöttünk, 5,0×18 mm-es Taxus Liberte DES (paclitaxelt kibocsátó stent) direkt implantációját végeztük (2. ábra), majd a kettős thrombocitaaggregáció-gátló (DAT: dual antiplatelet therapy) kezelést (napi 100 mg ASA, 75 mg clopidogrel) tovább folytattuk. 2010-ben konzervatív terápiára nem javuló L.V-ös gyöki tünetek miatt idegsebészeti műtetre szorult. Műtete előtt egy héttel a kettős gátlást szüneteltettük, és terápiás dózisu kis molekulasúlyú heparinra (LMWH) váltottunk. Perioperatív dialízis kezelése heparinmentesen zajlott, majd a kettős thrombocitaaggregáció-gátlást visszaállítottuk.

A beteg alsó végtagi érszűkületes panaszai 2011 májusában fokozódtak. Az angiográfián az aortát és az iliacalis artériákat rendkívül szklerotikusnak írták le, mindenütt meszes plakkokkal (3. ábra), de az AMS-en szignifikáns szűkület nem volt. A beteg ezt megelőzően 2-3 hónapig nem szedte a clopidogrelt. Thrombocitaaggregáció (TAG) vizsgálatát és PFA 100 (thrombocytafunkció-analizátor) vizsgálatot végeztünk, amelyek eredménye alapján az ASA hatástalannak bizonyult. A clopidogrelt visszaadva a kontroll TAG-vizsgálat már hatásos gátlást mutatott (4. ábra), ezért ennek adását ismét folytattuk. Prosztaglandin-infúziós kezelések után klaudikációs panaszai szubjektíve csökkentek, végtagját is melegebbnek érezte. Jelenlegi laboratóriumi eredményeit és kezelését az 1. táblázat tartalmazza.

Megbeszélés

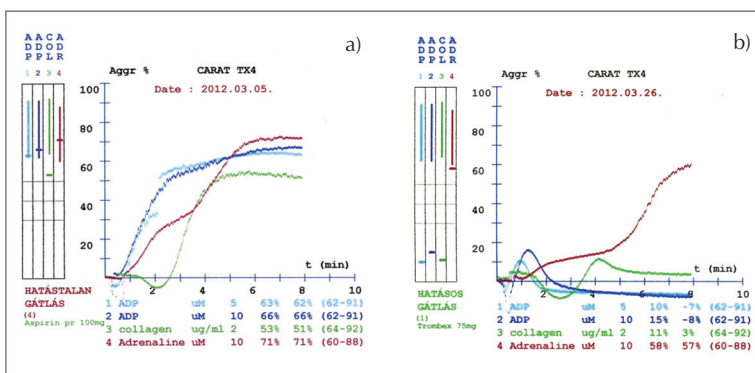
A stentbeültetést követően az in-stent restenosis késői szövődményként 5-80%-ban előfordulhat (9–13). A restenosis kialakulását befolyásolja az anatómiai helyzet, a szűkület típusa és a beteg



2. ábra. a) In-stent restenosis az arteria mesenterica superiorban. b) DES-implantációt követő, kielégítő angiográfiás eredmény



3. ábra. Kontroll angiográfia. Az arteria mesenterica superior szelektív töltése, szignifikáns szűkület nélkül



4. ábra. A thrombocitaaggregáció-gátlás vizsgálata. a) Hatástalan thrombocitaaggregáció acetilszalicilsav mellett. b) Hatásos gátlás clopidogrel mellett

komorbiditása is. Jól ismert, hogy a vesebetegek cardiovascularis kockázat szempontjából a legmagasabb rizikójú csoportba tartoznak, és a dializált betegek döntő többségében kimutatható vascularis kalcifikáció (14). A coronariakalcifikáció már a predialízis stádiumában elkezdődik, mértéke jelentősen nagyobb dializáltakban, mint a nem vesebeteg koszorúérbetegekben (15–16).

1. táblázat. Betegünk laboratóriumi eredményei és az alkalmazott kezelés a követési időszak végén

2012. március	Laboratóriumi eredmények (koncentráció)	Terápia
Szérum-összkalciumszint	2,32 mmol/l	
Szérumfoszfátszint	1,23 mmol/l	sevelamer: 6-8 tableta/nap
Kalcium × foszfát szorzat	2,85 mmol ² /l ²	
Szérum-parathormonszint	82,09 pmol/l	cholecalciferol: 1000 NE, cinacalcet: 30 mg /nap
Szérum-koleszterinszint	3,76 mmol/l	rosuvastatin: 20 mg/nap
LDL-koleszterin-szint	1,53 mmol/l	
HDL-koleszterin-szint	1,94 mmol/l	
Szérum-trigliceridszint	1,06 mmol/l	
Hemoglobin, hematokrit	106 g/l, 0,36	darbepoetin alfa: 30 ug/hét
		clopidogrel: 75 mg/nap
		perindopril: 4 mg/nap

Az arteria mesenterica stentelésén átesett betegek közel felénél alakul ki restenosis.

Ebben elsősorban a CKD-MBD kórfolyamatai játszanak szerepet. Az irodalmi adatok alapján az arteria mesenterica stentelésén átesett betegek közel felénél alakul ki restenosis, ami további intervenciót vagy sebészi megoldást tesz szükségessé (17). A posztintervenciós időszakban kórosztorúerekben alkalmazott DES esetén a kettős antitrombotikus kezelés folytatása legalább 6–12 hónapig javasolt, mert a stentből felszabaduló gyógyszer – esetünkben paclitaxel – késlelteti ugyan a stentelt érszakaszon a neointima képződését, csökkentve a restenosis kialakulását, de thrombogen felszín tart fenn. A perifériás ereknél az intervenció előtt elkezdett, majd élethosszig folytatott ASA-kezelés javasolt, míg a clopidogrel ASA-allergia, -intolerancia vagy -ineffektivitás esetében megfelelő alternatívát jelent. A kettős antitrombotikus kezelés restenosis előfordulásakor, magas rizikójú beteg esetében ajánlható, bár erre vonatkozóan nagy esetszámú vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre (18, 19).

A mesenterialis erek idült szűkülete generalizált érbetegséghez társulva időskorban gyakran kimutatható. Az I–III-as klinikai stádiumban intervencióval a betegek tünetmentessé tehetők. Nem vesebeteg coronariabeteg esetén a stent biztonságosságának kulcsa az implantációt követő hatékony, tartós thrombocytáaggregáció-gátló kezelés (20–22). Vesebetegekben a tradicionális rizikófaktorok kezelése mellett (például statinok alkalmazása) figyelembe kell vennünk a speciális veszélyeztető tényezőket, így például a CKD-MBD, ami a vascularis kalcifikáció progresszióját gyorsítja, növelve az in-stent restenosis kialakulásának kockázatát. Betegünkben az

ASA, majd az ASA és a clopidogrel kombinált alkalmazása ellenére is restenosis alakult ki. Végül DES-sel sikerült megoldani in-stent restenosisát, és tartós, kettős thrombocytáellenes kezelés mellett panaszt nem jelzett. Betegünknek számos alkalommal volt szüksége műtéti beavatkozásra. Ilyenkor a sebész, az aneszteziológus, a kardiológus és a nefrológus együttesen döntött a thrombocytáaggregáció-gátló terápia felfüggesztésének módjáról, időzítéséről. A műtét optimális idejének megválasztásánál közösen mérlegeltük a vérzéses szövődmények és a stenttrombózis kockázatát (23).

Összegzés

Ismertettük egy hasi anginában szenvedő, dializált beteg esetét, akinél az arteria mesenterica superior stenosisa és krónikus keringési zavara igazolódott. Szűkületét két alkalommal baremetal stenttel, in-stent restenosisát DES-sel oldották meg, és tartósan részesült kettős, gyógyszeres thrombocytáellenes kezelésben. Esetünkkel szerettük volna felhívni a figyelmet arra, hogy a vesebetegeknél kialakuló mesenterialis szűkület több támadáspontú terápiát igényel. A terápia egyénre szabott, de mindenkor célja a keringés minél korábbi helyreállítása.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Bernáth Ibolyának a TAG-vizsgálatok kivitelezésében nyújtott segítségért.

Támogatás

Közleményünk anyagi támogatást nem kapott.

Irodalom

1. Demeter P. A belek keringési zavarainak klinikai vonatkozásai. *LAM* 2012;22:186-194.
2. Gearhart SL. Mesenteric vascular insufficiency. In: Dan L Longo (editor) *Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighteenth Edition*, 2011.p.2510-2513.
3. Bassilos N, Menoyo V, Berger A, Mamzer MF, Daniel F, Cluzel P, et al. Mesenteric ischaemia in haemodialysis patients: a case/control study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:911-7.
4. Kiss I, Szabó A, Szegedi J, Balla J, Ladányi E, Csiky B, et al. A krónikusan dializált veseelégtelen betegek csont- és ásványianyagcsere-zavarának és kezelésének felmérése Magyarországon. *LAM* (in press)
5. Kiss Z, Szabó A, Mucsi I, Túri S, Balla J, Török M, et al. A kalcimimetikum szerepe a dializáltak szekunder hyperparathyreosisának kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2011;15:162-9.
6. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Antal-Szalmás P, Agarwal A, et al. Ferritin-ferroxidase activity prevents calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. Last two authors contributed equally to these studies is stated.
7. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1254-63.
8. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Zavaczki E, Balla G, et al. Ferritin-Ferroxidase Activity: A Potent Inhibitor of Osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2010;25:164-72.
9. Zavaczki E, Jeney V, Agarwal A, Zarjou A, Oros M, Katkó M, et al. Hydrogen sulfide inhibits calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2011;80:731-9.
10. Fiore B, van de Rest Hendrik JM, Meijer Joost RM, van Leersum M, van Koeveerden S, Moll FL, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting as first-choice treatment in patients with chronic mesenteric ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 2010;51:386-91.
11. Park WM, Cherry KJ Jr, Chua HK, Clark RC, Jenkins G, Harmsen WS, et al. Current results of open revascularization for chronic mesenteric ischemia: standard for comparison. *J Vasc Surg* 2002;35:853-9.
12. Meninsk PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;93:1377-82.
13. Sivamrthy N, Rhodes JM, Lee D, Waldman DL, Green RM, Davies MG. Endovascular versus open mesenteric revascularization: immediate benefits do not equate with short-term functional outcomes. *J Am Coll Surg* 2006. 202:859-67.
14. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States,1988-2006. *J Vasc Surg* 2009;50:341-8.
15. Loffroy R, Steinmetz E, Guiu B, Molin V, Krezt B, Gagnaire A, et al. Role for endovascular therapy in chronic mesenteric ischemia. *Can J Gastroenterol* 2009;23:365-373.
16. Mátyus J, Nagy J, Kiss I, Reusz Gy. A kardiovaszkuláris kockázat az idült vesebetegség minden stádiumában fokozott, a vesefunkció romlásától és a fehérjevezetés mértékétől függően. *Metabolizmus* 2012;10:A24-A27.
17. Kalpakian M, Mehrotra R. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2007;20:139-43.
18. Spiegel D, et al. Coronary and aortic calcifications in patients new to dialysis. *Hemodial Int* 2004;8:265-272.
19. Braun J, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Diseases* 1996;27:394-401.
20. Cardaioli P, Rigatelli G, Zattoni L, Giordan M. Drug-Eluting Stent for recurrent mesenteric artery in-stent restenosis. *J Endovasc Ther* 2007;14:748-751.
21. Visoná Á, Tonello D, Zalunardo B, Irsara S, Liessi G, Margio L et al. Antithrombotic treatment before and after peripheral artery percutaneous angioplasty. *Blood Transfus* 2009;7:18-23.
22. Sutphin D, Stevens S, Kirzeder D, Gash J. Acute thrombosis of a mesenteric artery drug-eluting stent following clopidogrel cessation. *Vasc Endovascular Surg* 2007;41:564-7.
23. Zima E, Mezőfi M, Becker D, Szabó Gy, Merkely B, Péntes I. A coronariastenttel élő betegek perioperatív ellátása nem szívsebészeti beavatkozások esetén – I. rész. *LAM* 2011;21:670-13.
24. Zima E, Mezőfi M, Becker D, Szabó Gy, Merkely B, Péntes I. A coronariastenttel élő betegek perioperatív ellátása nem szívsebészeti beavatkozások esetén – II. rész. *LAM* 2011;21:683-91.



Az Ideggyógyászati Szemle impaktfaktora
2010-ben 0,236, 2011-ben már 0,488!