

Subakutní trombóza stentu spojená s vysokou reziduální aktivitou krevních destiček

Martin Malý, Iuri Marinov*, Petr Hájek, David Tesař**, Ivana Hadačová***, Jiří Vejvoda, David Alan, Josef Veselka

Kardiovaskulární centrum pro dospělé, Fakultní nemocnice v Motole a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, *Ústav hematologie a krevní transfuze, **Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,

***Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

Malý M, Marinov I, Hájek P, et al. **Subakutní trombóza stentu spojená s vysokou reziduální aktivitou krevních destiček.** *Cor Vasa* 2009;51(11–12):817–820.

Subakutní trombóza stentu po perkutánní koronární intervenci je vzácnou komplikací, nicméně často s fatálními důsledky. Nejčastější příčinou je nepokrytá disekce koronární tepny, výsledné lumen po intervenci, délka implantovaného stentu a v poslední době stále častěji diskutovaná individuální odpověď na léčbu duální antiagregací. V našem sdělení popisujeme případ opakované trombózy stentu v koincidenci se záchytem vysoké destičkové reaktivity přes léčbu duální antiagregací a její úspěšné řešení převedením nemocného na léčbu ticlopidinem.

Klíčová slova: Subakutní trombóza – Stent – Aktivita krevních destiček

Malý M, Marinov I, Hájek P, et al. **Subacute stent thrombosis associated with high residual platelet activity.** *Cor Vasa* 2009;51(11–12): 817–820.

Subacute stent thrombosis following percutaneous coronary intervention is a rare complication, yet often with a fatal course. The most common causes of this complication include unrecognized coronary artery dissection, final diameter of the implanted stent and its length, and the increasingly more often discussed individual response to dual antiplatelet treatment. Our report presents a case of recurrent stent thrombosis in coincidence with high residual platelet activity despite dual antiplatelet therapy. The condition was successfully treated with switching the patient from clopidogrel to ticlopidine therapy.

Key words: Subacute thrombosis – Stent – Platelet activity

Adresa: MUDr. Martin Malý, Ph.D., Kardiovaskulární centrum pro dospělé, Fakultní nemocnice v Motole, V úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: martin.maly@fnmotol.cz

Úvod

Perkutánní koronární intervence (PCI) je nejrozšířenější revaskularizační metodou věnčitých tepen. V devadesátých letech minulého století byly do širší praxe zavedeny koronární stenty, řešící akutní uzávěry tepen po koronární angioplastice⁽¹⁾ a restenóze.^(2,3) Problém trombózy stentů byl vyřešen zavedením duální antiagregační léčby kyselinou acetylsalicylovou a blokátory receptoru ADP.⁽⁴⁾ Nicméně, přes tuto léčbu u části nemocných zůstává vysoká reziduální aktivita krevních destiček, která je spojena s ojedinělou (kolem 1 %), ale velmi závažnou komplikací – subakutní trombózou stentu s vysokou mortalitou a morbiditou.^(5,6) Vyšetření aktivity krevních destiček se rutinně neprovádí a chybějí randomizované údaje potvrzující přímou korelaci mezi laboratorně zjištěnou vysokou reziduální aktivitou

krevních destiček a klinickou manifestací v podobě trombózy stentu. Údaje podporující tuto hypotézu jsou z velké části odvozeny z registrů nerandomizovaných souborů a jedné malé randomizované prospektivní studie.⁽⁷⁾ V našem sdělení popisujeme opakovanou subakutní trombózu „holého“ stentu, spojenou s rezistencí na léčbu clopidogrelem a potvrzenou vyšetřením indexem VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index), léčbou opakovanou koronární intervencí a změnou léčby clopidogrelu za ticlopidin.

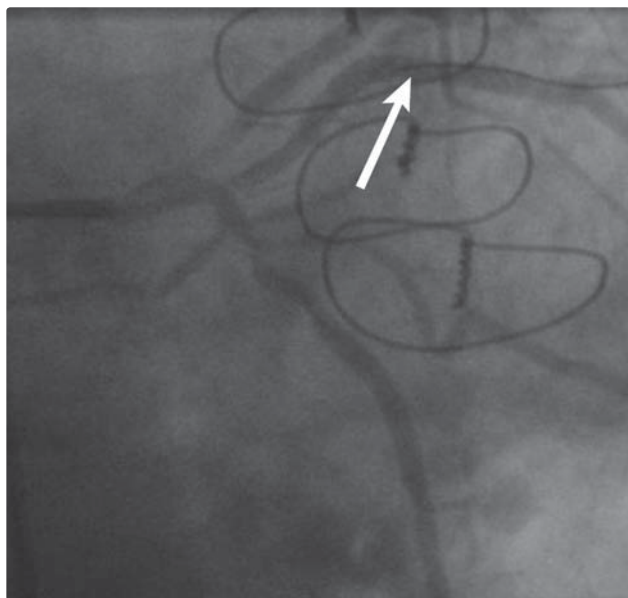
Popis případu

Muž ve věku 78 let s arteriální hypertenzí, s dyslipidemií, euglykemický nekuřák s ischemickou chorobou srdeční,

Podpořeno grantem MZ ČR č. 00064203.

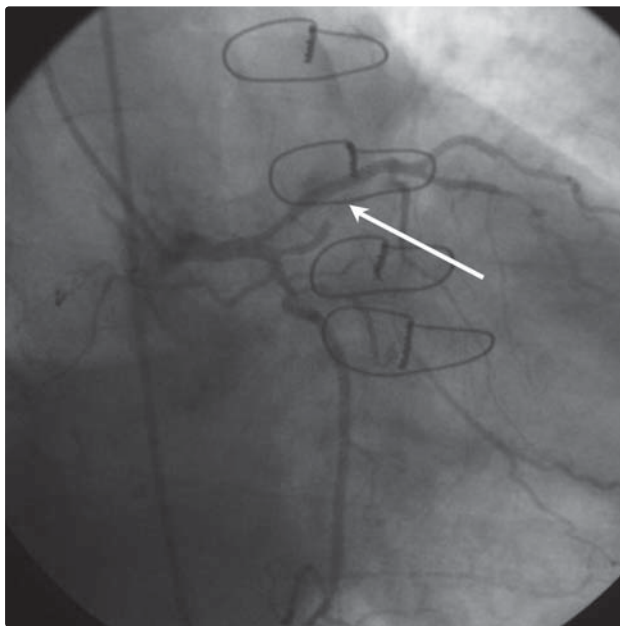
po prodělaném Q-infarktu myokardu spodní stěny a následném aortokoronárním bypassu v roce 2007 (arteriální štěp inzerující na ramus interventricularis anterior [RIA], sekvenční žilní štěp inzerující na ramus intermedius [RIM] a ramus marginalis [RMS] a chirurgickou revizí arteria coronaria dextra [ACD]) byl přijat k elektivní koronarografii pro námahovou anginu pectoris II. stupně podle CCS (Canadian Cardiology Society). Koronarografický nález prokázal chorobu tří tepen s funkčním arteriálním štěpem inzerujícím na RIA, uzavřeným žilním štěpem v odstupu z aorty a uzavřenou ACD v distální třetině. Pacientovi byla provedena PCI těsné stenózy RIM s implantací dvou chrom-kobaltových stentů (Coroflex Blue 2,5 × 19 mm a 2,5 × 8 mm, Berlín, Německo) s příznivým angiografickým výsledkem (viz *obrázek 1*). Po nekomplikované hospitalizaci byl nemocný třetí den propuštěn do domácího ošetřování. Pacientovi byl doporučen elektivní výkon – pokus o rekanalizaci pravé věnčité tepny – ke kterému byl objednan za 14 dnů. Nemocný byl léčen kyselinou acetylsalicylovou (Anopyrin) v dávce 100 mg denně, clopidogrelem (Plavix) v dávce 75 mg denně, metoprololem (Egilok) 25 mg dvakrát denně, perindoprilem (Prestarium) 4 mg denně a atorvastatinem (Sortis) v dávce 20 mg denně.

Za dva dny po propuštění z nemocnice byl nemocný přijat na spádové interní oddělení pro hodinu trvající stenokardii s diagnózou akutního koronárního syndromu, s elevacemi ST na laterální stěně; byl akutně převezen na naše pracoviště k angiografickému vyšetření. Při přijetí na naše pracoviště u něj přetrvávala bolest na hrudi s obrazem elevací ST na laterální stěně s kontralaterálními deprese. Vstupní hodnota troponinu byla 0,057 µg/l a CK-MB mass 2,20 µg/l. Provedené katetrizační vyšetření prokázalo akutní trombotický uzávěr ve stentech v RIM (viz *obrázek 2*). Byla provedena rekanalizace s prostou balonkovou angioplastikou (POBA) balonkovým katetrem



Obrázek 1 Těsná stenóza RIM ošetřená implantací dvou stentů (šipka)

RIM – ramus intermedius



Obrázek 2 Akutní trombotický uzávěr stentů v RIM (šipka)

RIM – ramus intermedius

2,5 × 11 mm tlakem 20 atm s příznivým výsledným obrazem. Během výkonu bylo intrakoronárně podáno 10 mg abciximabu (Reopro). Po perkutánní koronární intervenci (PCI) byl nemocný na koronární jednotce již bez obtíží; na elektrokardiogramu došlo k normalizaci segmentů ST. Druhý laboratorní náběr ve večerních hodinách prokazuje vzestup hodnoty troponinu na > 50 µg/l a CK-MB mass na hodnotu 238 µg/l. Druhý den došlo k poklesu hodnot troponinu na 10,437 µg/l a CK-MB mass na 14 µg/l. Nemocný byl léčen kyselinou acetylsalicylovou v dávce 200 mg, clopidogrelem v dávce 75 mg, metoprololem v dávce 50 mg, perindoprilem v dávce 4 mg, atorvastatinem v dávce 40 mg a subkutánní aplikací nízkomolekulárního heparinu (Clexane) v dávce 0,4 ml po 12 hodinách.

Třetí den hospitalizace (pátý den od první intervence) došlo v ranních hodinách k recidivě bolestí na hrudi s elektrokardiografickým obrazem depresí úseků ST v oblasti spodní stěny; nemocný byl převezen na katetrizační sál, kde byl opět diagnostikován trombotický uzávěr ve stentech v RIM, který se nepodařilo rekanalizovat. Nemocný byl dále léčen konzervativně; bolesti postupně odezněly. Laboratorní výsledky prokazují re-elevaci hodnot troponinu na 24,646 µg/l a CK-MB mass na 43 µg/l.

Pátý den hospitalizace (sedmý den od první intervence) měl nemocný ráno opět recidivu protrahované stenokardie s prohloubením depresí ST nad spodní stěnou; byla mu provedena rekoronarografie s následnou rekanalizací uzávěru RIM, do jehož odstupu byl implantován stent Coroflex Blue 3 × 25 mm tlakem 16 mm atm, s patrnými zbytky trombu v distálním stentu. Dále byla provedena rekanalizace chronického uzávěru ACD s implantací dvou lékových stentů (Taxus 3 × 32 mm a 3,5 × 28 mm tlakem 16 atm, Boston Scientific, Natick, USA) s příznivým výsledným obrazem a ústupem bolestí a normalizací úseků ST. K re-elevaci kardiospecifických markerů nedošlo.

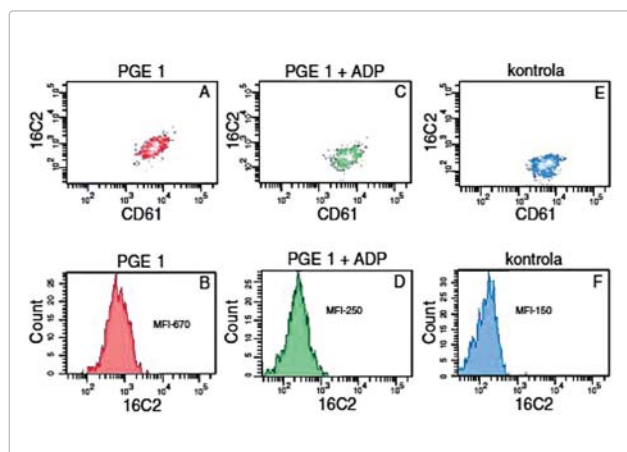
Vzhledem k opakovaným trombotickým uzávěrům ve stentu v RIM byl odeslán náběr na stanovení rezistence k léčbě clopidogrelem průtokovou cytometrií metodou PLT-VASP/P2Y12 (Biocytex, Francie). Vysoká hodnota stanoveného indexu trombocytární reaktivity (PRI – Platelet Reactivity Index) 69,20 % (norma > 70 %) potvrdila neúčinnou blokádu ADP receptoru P2Y12 a rezistenci ke clopidogrelu (viz *obrázek 3*). Na základě provedeného vyšetření byla změněna protidestičková léčba na ticlopidin (Ticlid) 250 mg dvakrát denně.

Další průběh hospitalizace byl již nekomplikovaný, nemocný byl dále bez obtíží, desátý den hospitalizace byl přeložen na standardní oddělení k rehabilitaci. Výsledný echokardiografický obraz prokazuje mírnou až střední poruchu systolické funkce s ejekční frakcí levé komory 40 % při dyskinezi báze spodní stěny a hypokinezi laterální stěny a hrotu. Čtrnáctý den byl nemocný propuštěn do domácího ošetřování. Při propuštění byla hodnota troponinu 1,886 µg/l a CK-MB-mass 1,4 µg/l.

Kontrolní vyšetření prokázalo účinnou blokádu receptoru ADP s hodnotou PRI 20,67 % a agregometrické vyšetření, kromě nízké reaktivity po přidání agonisty ADP (10 %), též nízkou reaktivitu po přidání kyseliny arachidonové, monitorující účinnost léčby Anopyrinem (11 %).

Diskuse

Subakutní trombóza stentu je relativně vzácnou komplikací s výskytem 0,5–1 %;⁽⁸⁾ jednou z příčin je vysoká reziduální destičková aktivita.⁽⁹⁾ Aktivita krevních destiček je však ovlivněna mnoha faktory a je třeba velké opatrnosti v interpretaci těchto výsledků. Nicméně, vzhledem ke klinickému průběhu s vysokou mortalitou a morbiditou,^(5,6) tato komplikace představuje významné riziko implantace koronárního stentu.



Obrázek 3 Výsledek vyšetření fosforylací VASP

Trombocyty inkubujeme s PGE 1 (A, B) a PGE 1 + ADP (C, D). Fosforylací VASP detekujeme po permeabilizaci trombocytů nepřímou fluorescencí za použití monoklonální protilátky – 16C2. Stanovením PRI (Platelet Reactivity Index) podle vzorce $PRI = [MFI_{(PGE\ 1)} - MFI_{(PGE\ 1 + ADP)}] / MFI_{(PGE\ 1)} \times 100$ hodnotíme kapacitu ADP blokovat fosforylací VASP

Přes rozsáhlý klinický výzkum v posledních letech, věnovaný této problematice, zůstává stále mnoho otázek nezodpovězeno.

1. Vzhledem k nízkému výskytu nejsou žádné dostatečně robustní randomizované údaje; dostupné údaje jsou odvozeny z registrů a prospektivních studií.
2. Chybí shoda na metodě, která by byla „zlatým standardem“ pro stanovení reaktivity destiček.
3. Není známo, jaký je vlastně výskyt rezistence, a jak výsledky vyšetření korelují s klinickým průběhem.

Navzdory duální antiagregaci kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem stále zůstává skupina nemocných s trombotickými kardiovaskulárními komplikacemi po úspěšné implantaci stentu. Tyto komplikace se zdají být spojeny s nedostatečným vlivem clopidogrelu na agregabilitu krevních destiček.⁽¹⁰⁾ Rezistence na clopidogrel a variabilita reakce krevních destiček byla poprvé popsána v roce 2003.⁽¹¹⁾ Od té doby se nahromadilo množství údajů ze studií a registrů, zkoumajících vztah mezi vysokou reziduální reaktivitou krevních destiček u nemocných podstupujících koronární intervenci a kardiovaskulárními komplikacemi, zvláště pak trombózy stentu.^(9,12,13)

Otázka referenční metody pro stanovení destičkových funkcí *in vivo* cestou *ex vivo* laboratorního testování stále není vyřešena.⁽¹⁴⁾ Dosud je považována za zlatý standard agregometrická metoda (ať už ve formě světelné či impedanční). Nicméně již v roce 2003 byla publikována práce využívající ke stanovení rezistence k léčbě thienopyridiny tzv. fosforylací VASP-P.⁽¹⁵⁾ Tato metoda, původně popsaná v roce 1999,⁽¹⁶⁾ je založena na detekci fosforylace tohoto fosfoproteinu průtokovou cytometrií, která koreluje s inhibicí receptoru P2Y12. Na základě průměrné fluorescenční intenzity (MFI) se stanovuje PRI (platelet reactivity index) podle vzorce:

$$PRI = \frac{MFI_{(PGE\ 1)} - MFI_{(PGE\ 1 + ADP)}}{MFI_{(PGE\ 1)}} \times 100$$

Hodnota PRI < 50 % má 100% negativní prediktivní hodnotu pro vznik trombotických komplikací.⁽¹⁷⁾ V popsaném případě měl VASP index hodnotu 69,2 %, tedy prakticky hodnotu odpovídající pacientům bez léčby clopidogrelem.

Při nálezů rezistence ke clopidogrelu se nabízející prakticky čtyři možnosti dalšího postupu: pokračování v dosavadní léčbě standardní dávkou clopidogrelu, zvýšení dávky clopidogrelu, převedení nemocného na ticlopidin či převedení pacienta na léčbu prasugrelem. Na základě údajů, které máme k dispozici, je vysoká reziduální destičková aktivita spojena s výrazně vyšším výskytem kardiovaskulárních trombotických komplikací, včetně trombózy stentu; lze proto doporučit snahu o dosažení účinné destičkové blokády. Literární údaje popisují, že převedení nemocného na léčbu ticlopidinem je bezpečné a ve více než dvou třetinách případů účinné.⁽¹⁸⁾ I zvýšení dávky clopidogrelu je účinné, ale stále chybí údaje o dalším průběhu léčby a její délce. Navíc jsou prokázány individuální variace v genech

pro cytochrom P 450, vedoucí ke snížené koncentraci aktivního metabolitu v plazmě. Prasugrel je nový thienopyridin, se kterým byly provedeny studie u akutních koronárních syndromů s pozitivním výsledkem.⁽¹⁹⁾ Nicméně stále zůstává základní problém – absence prospektivních randomizovaných údajů, kdy téměř všechny údaje v literatuře jsou retrospektivní a klinicky vedené; zatím chybí jasný důkaz pro vedení protideštičkové léčby na základě laboratorního monitorování destičkové aktivity.

Literatura

1. Sigwart U, Urban P, Golf S, et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988;78:1121–7.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489–95.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496–501.
4. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624–9.
5. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947–53.
6. Park SJ, Lee SW. Optimal management of platelet function after coronary stenting. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007;9:37–45.
7. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;14:1404–11.
8. Regar E, Lemos PA, Saia F, et al. Incidence of thrombotic stent occlusion during first three months after sirolimus-eluting stent implantation in 500 consecutive patients. *Am J Cardiol* 2004;93:1271–5.
9. Bliden KP, Chiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–66.
10. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171–5.
11. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908–13.
12. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420–5.
13. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:542–9.
14. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;19:1822–34.
15. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:295–302.
16. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets – definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. *Thromb Haemost* 1999;82:1145–52.
17. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of 600 mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1339–45.
18. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class effect mechanism? *J Am Coll Cardiol* 2007;12:1132–7.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators: prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.

Došlo do redakce 1. 6. 2009

Přijato k otištění 9. 9. 2009