

Nawracająca wczesna zakrzepica w stencie u pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Recurrent stent thrombosis in a patient with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Łukasz Piątek¹, Karolina Piątek¹, Anna Polewczyk¹, Janusz Sielski^{1,2}, Marianna Janion^{1,2}

¹ II Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

Abstract

A case of a 64-year-old male with multiple cardiovascular disease risk factors and non-ST segment elevation myocardial infarction complicated by recurrent stent thrombosis is presented. Percutaneous coronary angioplasty with bare metal stent implantation was performed due to critical stenosis of the left circumflex coronary artery. The recovery was complicated by two episodes of stent thrombosis on the 4th and 10th day of in-hospital stay, both treated by subsequent percutaneous coronary interventions. Our hypothesis of resistance to antiplatelet therapy was confirmed by an in vitro test.

Key words: recurrent stent thrombosis, coronarography, clopidogrel resistance

Kardiologia Polska 2010; 68: 317-320

Wstęp

W związku z dynamicznym rozwojem kardiologii interwencyjnej w ostatnich latach oraz rosnącą liczbą zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej obserwuje się również zwiększoną liczbę chorych z powikłaniami związanymi z zastosowanym leczeniem inwazyjnym, w tym zakrzepicą w stencie (ST). Problem ten stał się na tyle istotny, że autorzy wytycznych dotyczących uniwersalnej definicji zawału serca (z 2007 r.) wyodrębnili jako szczególną postać zawału serca typ 4b – spowodowany zakrzepicą w stencie, udokumentowaną za pomocą angiografii lub w badaniu sekcyjnym [1].

Uwzględniając okres, jaki minął od implantacji stentu dowieńcowego, zakrzepicę w stencie można podzielić wg kryterium czasowego na ostrą (do 24 godz.), podostrą (do 30 dni), późną (między 30. dniem a rokiem) oraz bardzo późną (ponad rok) [2]. Według niektórych autorów wszystkie przypadki wystąpienia zakrzepicy do 30 dni należy klasyfikować jako zakrzepicę wczesną. Największe ryzyko wystąpienia wczesnej ST obserwuje się w pierwszym tygodniu od zabiegu – analiza wyników badania ACUITY wykazała, że spośród wszystkich przypadków wczesnej ST 73% miało miejsce przed upływem 7 dni, a mediana czasu wynosi 5 dni [3].

Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjenta z nawracającą wczesną ST w okresie obserwacji szpitalnej.

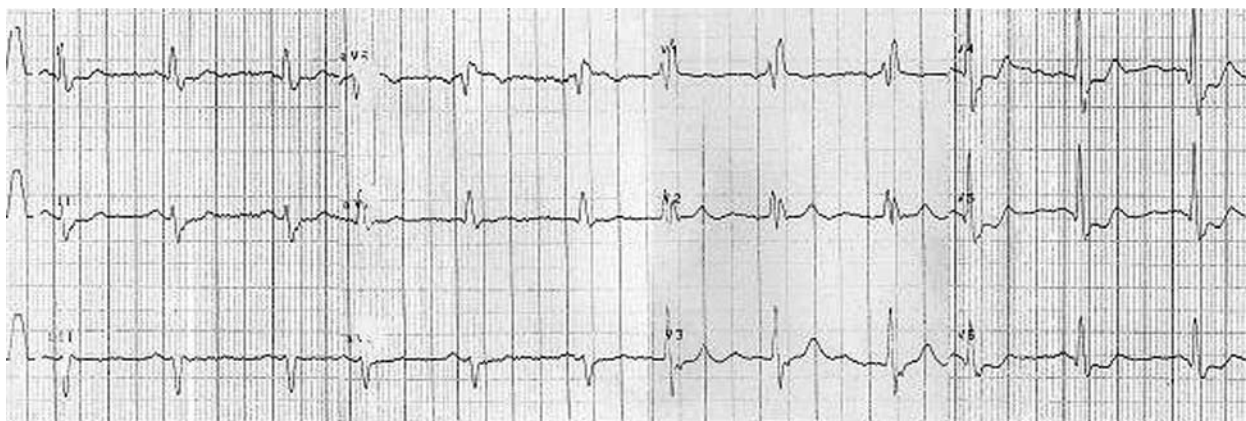
Opis przypadku

Mężczyzna 64-letni, otyły (BMI 34 kg/m²), palacz tytoniu, z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczoną lekami doustnymi, został przyjęty na oddział kardiologii z powodu nawracających od 2 dni typowych dolegliwości dławicowych. W dniu przyjęcia wystąpił w spoczynku silny ból zamostkowy trwający ok. 2 godz. W EKG wykazano istotne zmiany niedokrwienne na ścianie bocznej (Rycina 1). Pierwsze oznaczenie markerów martwicy mięśnia sercowego wykazało podwyższone stężenie TnT – 0,164 ng/ml (norma < 0,03), bez wzrostu aktywności CK-MB. W badaniu echokardiograficznym jamy serca były nieposzerzone, stwierdzono obecność akinezy ściany dolnej i obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (EF ok. 45%). Przy przyjęciu zlecono kwas acetylosalicylowy (ASA) – 300 mg, klopidogrel – 600 mg, heparynę niefrakcjonowaną – 5000 j (*i.v.*), atorwastatynę – 40 mg, ramipryl – 5 mg, metoprolol – 3 × 25 mg oraz krótko działającą insulinę – dawkowanie w zależności od wartości glikemii. W koronarografii uwidoczniono zamkniętą w segmencie proksymalnym prawą tętnicę wieńcową z obwodem widocznym z podania kontrastu do lewej tętnicy wieńcowej oraz krytyczne zwężenie w segmencie proksymalnym gałęzi okalającej. Jednocześnie wykonano zabieg angioplastyki gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej z implan-

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Piątek, II Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 41 367 13 01, faks: +48 41 345 06 23, e-mail: l_piątek@op.pl

Praca wpłynęła: 23.06.2009. Zaakceptowana do druku: 07.07.2009.



Rycina 1. Badanie EKG wykonane przy przyjęciu. Rytm zatokowy, miarowy, o częstotliwości 75/min. Blok prawej odnogi i przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa. Obniżenie odcinka ST o 2 mm w V₄-V₆

tacją stentu (3,0 × 20 mm – stent niepokrywany lekiem) pod ciśnieniem 12 atm, uzyskując wynik optymalny. W EKG po zabiegu obserwowano powrót odcinka ST w odprowadzeniach V₄-V₆ do linii izoelektrycznej.

Przez kolejne dni kontynuowano farmakoterapię ASA – 75 mg/dzień, kłopidogrel – 75 mg/dzień, inhibitor konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityk oraz statyna – jak wyżej. W 3. dobie po zabiegu u pacjenta wystąpił napad migotania przedsionków – po zastosowaniu amiodaronu (*i.v.*) uzyskano powrót rytmu zatokowego. Do terapii włączono także enoksaparynę (2 × 80 mg *s.c.*).

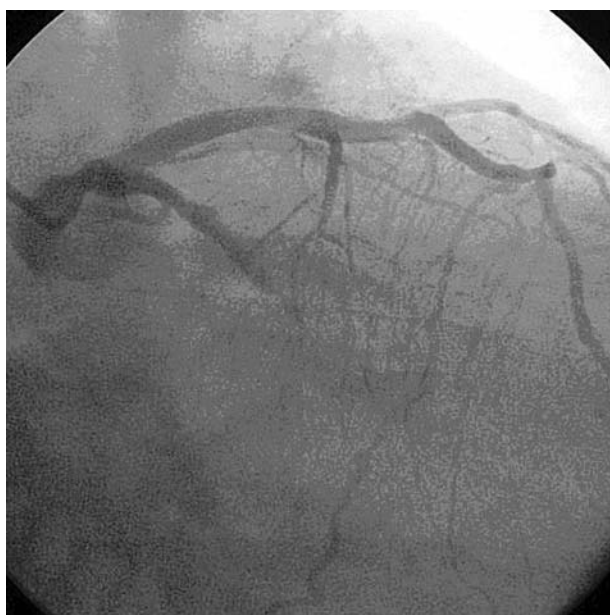
W 4. dobie hospitalizacji stan chorego uległ nagłemu pogorszeniu – pacjent zgłaszał silne dolegliwości bólowe

za mostkiem, w EKG podczas bólu obserwowano dynamiczne zmiany odcinka ST nad ścianą boczną, ponowne obniżenie odcinka ST w V₄-V₆ o 2 mm. W badaniach biochemicznych wykazano znaczne podwyższenie stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (TnT – 5,24 ng/ml, CK-MB – 135 U/l). W wykonanej pilnie koronarografii uwidoczniło zamkniętą w odcinku proksymalnym gałąź okalającą i rozpoznano wczesną ST. Zlecono dożylny wlew abciximabu oraz wykonano angioplastykę zamkniętego naczynia z implantacją stentu (3,0 × 16 mm – stent niepokrywany lekiem) pod ciśnieniem 18 atm. Podczas zabiegu nie wystąpiły powikłania.

W 10. dobie hospitalizacji (6. doba po epizodzie wczesnej ST) ponownie wystąpiły silne dolegliwości wieńcowe, którym towarzyszyły istotne zmiany niedokrwienne w EKG. Zlecono ciągły wlew dożylny nitrogliceryny, 5 mg morfiny oraz dodatkowo 300 mg kłopidogrelu. W ponownie wykonanym badaniu koronarograficznym uwidoczniło zamkniętą w odcinku proksymalnym tętnicę okalającą jako efekt kolejnej zakrzepicy w stencie (Rycina 2.). Wykonano zabieg odessania skrzepliny, a następnie implantację stentu metalowego (3,5 × 20 mm) pod ciśnieniem 14 atm (doprężenie między stentami 20 s pod ciśnieniem 14 atm), uzyskując wynik optymalny.

Z uwagi na dwukrotny nawrót wczesnej zakrzepicy w stencie zwiększono dawkę kłopidogrelu do 150 mg/dobę oraz wykonano rozszerzony panel badań koagulologicznych, wykazując jedynie wzrost poziomu FDP do 15 µg/ml (norma 0–5 µg/ml) oraz nieznacznie podwyższony poziom fibrynogeny – 4,9 g/l (norma 2,0–4,0 g/l), przy prawidłowych wartościach białka C, S, AT III i nieobecności antykoagulantu toczniowego. Ze względu na podejrzenie oporności na stosowane leki przeciwplatekcyjne wykonano test oceniający zahamowanie płytek krwi, w którym wykazano 0% zahamowania receptorów P2Y₁₂ płytek krwi przy dawce 150 mg kłopidogrelu oraz zachowaną wrażliwość płytek na 75 mg ASA.

W dalszej 2-miesięcznej obserwacji chory nie ma dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Z uwagi na stabil-



Rycina 2. Badanie koronarograficzne wykonane w 10. dobie hospitalizacji. Widoczne zamknięcie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej – nawrót zakrzepicy w stencie

ny stan kliniczny oraz brak jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku oporności na klopidogrel utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwplatekcyjne (klopidogrel 150 mg, ASA 75 mg). Zalecono ponowne wykonanie badania wrażliwości płytek na stosowane leczenie za miesiąc.

Omówienie

Zakrzepica w stencie jest zjawiskiem obserwowanym od momentu wprowadzenia stentów wieńcowych do praktyki klinicznej w 1986 r. Stanowi niebezpieczne (często kończące się zgonem) powikłanie interwencyjnego leczenia choroby wieńcowej, a jej występowanie zależy od licznych, wciąż nie do końca poznanych czynników. Zakrzepicę w stencie określa się jako pewną – przy potwierdzeniu angiograficznym, bądź jako prawdopodobną – bez weryfikacji rozpoznania w koronarografii, jeśli obserwujemy zawał serca z obszaru tętnicy wieńcowej poddanej uprzednio stentowaniu lub niewyjaśniony zgon przed upływem 30 dni [4].

Częstość występowania wczesnej (do 30 dni) ST szacuje się na 0,3–0,5% w przypadku stabilnej dławicy piersiowej, ok. 1,5% w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST, do nawet 3% w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST [5]. Wśród 3405 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym włączonych do badania ACUITY wykazano 48 przypadków wczesnej zakrzepicy, co stanowi 1,4% (z czego 0,9% potwierdzono w koronarografii) [3]. Również inne rejestry [2, 4, 5] wykazały podobną częstość występowania ST w pierwszym miesiącu.

Wykazano, że bardzo wiele czynników może odpowiadać za zwiększone ryzyko wystąpienia wczesnej postaci zakrzepicy w stencie. Jednym z nich jest manifestacja choroby niedokrwiennej serca przed zabiegiem. Implantacja stentu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową niesie ze sobą stosunkowo małe ryzyko zakrzepicy w stencie, wzrasta ono u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST i osiąga maksimum w grupie chorych z rozpoznaniem STEMI.

Kolejna grupa czynników wpływających na zwiększone ryzyko zakrzepicy w stencie to dane dotyczące wyjściowej charakterystyki klinicznej pacjenta. Zdecydowany wzrost ryzyka ST dotyczy pacjentów z chorobami współistniejącymi, przede wszystkim z cukrzycą insulinozależną oraz niewydolnością nerek (spadek przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min). Niewątpliwym wpływ mają również niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, zwiększona liczba płytek krwi i dodatni wywiad w kierunku choroby nowotworowej [2–7].

Inna grupa czynników ryzyka wczesnej zakrzepicy jest bezpośrednio związana z morfologią zmiany miażdżycowej oraz angiograficzną skutecznością zabiegu angioplastyki. Głównym czynnikiem prognostycznym jest nieosiągnięcie prawidłowej średnicy światła naczynia po implantacji stentu. W badaniu TRITON-TIMI 38 wykaza-

no, że zwiększone ryzyko wczesnej ST wynikało z niepełnej apozycji stentu związanej z jego niedopasowaniem (niedoszacowanie średnicy naczynia lub nieadekwatne rozprężenie stentu) bądź też z przemieszczeniem prawidłowo implantowanego materiału, jak również z obecności zakrzepu na brzegu pękniętej blaszki miażdżycowej lub znacznej nekrotycznej komponenty zmiany miażdżycowej oraz zaburzonego przepływu na skutek mikrozatorowości obwodowej [5]. Inne czynniki ryzyka wczesnej ST to obecność rezydualnej dysekcji, rozsiane zmiany miażdżycowe w naczyniu wieńcowym oraz PCI wykonane w przebiegu zakrzepicy w stencie [2, 6]. Dotychczas przeprowadzone analizy nie wykazały, aby typ implantowanego stentu (stent metalowy vs stent uwalniający lek) wpływał istotnie statystycznie na częstość wczesnej ST [2–5].

Wreszcie, bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie tak groźnego powikłania, jakim jest zakrzepica w stencie, jest odpowiednie zastosowanie leczenia przeciwplatekowego oraz prawidłowa odpowiedź na tę terapię. Wykazano, że opóźnione włączenie dawki nasycającej klopidogrelu może zwiększać ryzyko wczesnej ST [3]. Dodatkowo podkreśla się, iż zwiększona reaktywność płytek krwi [7, 8] (będąca skutkiem zbyt słabej odpowiedzi na klopidogrel) jest jednym z głównych elementów odpowiedzialnych za wczesną postać zakrzepicy w stencie. W wielu doniesieniach dotyczących ST podnosi się rolę słabej odpowiedzi na standardowo zastosowane dawki klopidogrelu. Pacjenci, u których płytki krwi zachowały dużą zdolność do ADP-zależnej agregacji po zastosowaniu klopidogrelu, mają znacznie wyższe ryzyko wczesnej zakrzepicy (2,2 vs 0,2%, OR 9,4) [8] nawet po zabiegach wykonywanych w trybie planowym. Zjawisko niepełnej odpowiedzi na klopidogrel występuje stosunkowo często – 20% w analizie Sibbing i wsp. [8] i 13% w analizie Buonamici i wsp. [7]. Sugeruje się zatem zwiększenie dotychczas proponowanych dawek leków przeciwplatekowych, np. zastosowanie podwójnej dawki nasycającej klopidogrelu przed i po zabiegu angioplastyki (2 × 600 mg), a następnie przez 30 dni 150 mg/dzień i dopiero w terapii podtrzymującej dawkę 75 mg/dzień. Ponadto wystąpienie wczesnej ST powinno skłonić do rozważenia zamiany klopidogrelu na tiklopidynę. Podkreśla się, że „efekt klasy”, czyli jednoczesna oporność na obydwa leki, występuje dość rzadko, bo u ok. 3,5% pacjentów [9, 10]. Aby wzmocnić efekt zahamowania funkcji płytek, należy także rozważyć zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa przed PCI [11].

U opisanego przez nas pacjenta spośród wyżej wspomnianych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia wczesnej zakrzepicy w stencie stwierdzono ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz cukrzycę i przewlekłe upośledzenie funkcji nerek umiarkowanego stopnia (eGFR = 72 ml/min). Należy także pamiętać, że wystąpienie

pierwszego epizodu zakrzepicy w stencie silnie predysponuje do jej nawrotów [6]. Lemesle i wsp. wykazali, że spośród 49 osób, u których potwierdzono angiograficznie zakrzepicę w stencie 14 (36%) miało nawrotową ST, a 3 (6%) wielokrotnie nawracającą ST. Można zatem uznać, iż nawrotowa ST jest zjawiskiem częstym i występuje wcześniej (zwykle w ciągu kilku pierwszych dni) po skutecznym leczeniu pierwszego epizodu ST [6]. W każdym przypadku należy zwrócić uwagę na występowanie czynników ryzyka ST, głównie związanych z wynikiem zabiegu implantacji stentu dowieńcowego oraz niedostateczną terapią przeciwplatekową [6].

Szukając przyczyny nawracającej zakrzepicy w stencie u przedstawionego chorego, uznano, że występujące u niego choroby współistniejące oraz niewielkie odchylenia od normy w wykonanych badaniach koagulologicznych nie tłumaczą w pełni podłoża obserwowanego zjawiska. Po wnikliwej analizie przypadku stwierdzono, że najbardziej istotną rolę może odgrywać oporność na zastosowaną terapię przeciwplatekową. Wykazanie braku zahamowania agregacji płytek krwi mimo stosowania 150 mg/dzień klopidogrelu wydaje się potwierdzać tę hipotezę. Nie można jednak wykluczyć wpływu doboru wielkości implantowanego stentu na wystąpienie wczesnej ST. Prawdopodobnie zastosowanie stentu o większej średnicy podczas drugiej reinterwencji pozwoliło uzyskać optymalny wynik zabiegu.

Opisywany przypadek dowodzi, iż zastosowanie typowego leczenia przeciwplatekowego nie chroni wszystkich pacjentów po angioplastyce naczyń wieńcowych przed zakrzepicą w stencie. U wybranych chorych, w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia oporności na zastosowane leki, należy rozważyć zwiększenie ich standardowych dawek lub zamianę na inne leki przeciwplatekowe. Dalszy rozwój opieki nad pacjentem ze stentem wewnątrzwieńcowym zależeć będzie od dostępności testów wiarygodnie oceniających odpowiedź na zastosowane leczenie (podkreśla się, że wynik testu *in vitro* nie dowodzi, że dane

zjawisko ma miejsce *in vivo*) oraz leków przeciwplatekowych o nowym mechanizmie działania.

Piśmiennictwo

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-95.
2. Le Feuvre C, Helft G, Cohen S, et al. Characteristics and prognosis of patients with angiographic stent thrombosis: comparison between drug-eluting and bare-metal stents. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 220-5.
3. Aoki J, Lansky A J, Mehran R, et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting and bare-metal stents. *Circulation* 2009; 119: 687-98.
4. Yan BP, Duffy SJ, Clark DJ, et al. Rates of stent thrombosis in BMS versus DES (from a large Australian multicenter registry). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1716-22.
5. Cook S, Windecker S. Early stent thrombosis past, present, and future. *Circulation* 2009; 119: 657-9.
6. Lemesle G, Sudre A, Modine T, et al. High incidence of recurrent in stent thrombosis after successful treatment of a first in stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 470-8.
7. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2318-0.
8. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849-56.
9. Grajek S. Leczenie klopidogrelem chorych z wszczepionym stentem w 2008 roku – potrzebujemy nowej strategii terapeutycznej. *Post Kardiologii Interw* 2008; 4:146-55.
10. Campo G, Valgimigli M, Gemmami D, et al. Poor responsiveness to clopidogrel; drug specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1132-7.
11. Rinaldi MJ, Kirtane AJ, Piana RN, et al. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: results of a multicenter case-control study with 145 stent thrombosis events. *Am Heart J* 2008; 155: 654-60.