

Przezskórna angioplastyka tętnicy szyjnej wewnętrznej powikłana ostrą zakrzepicą leczoną przezskórną embolektomią u chorego z opornością na heparynę

Acute thrombosis during carotid artery stenting treated with percutaneous embolectomy in a patient resistant to heparin

Dariusz Bielecki¹, Jarosław Gorący², Michał Lewandowski², Marek Dąbrowski¹, Zdzisława Kornacewicz-Jach²

¹ Kliniczny Oddział Kardiologii, Szpital Bielański, Warszawa

² Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Abstract

A case of a 61-year-old man with previous stroke, treated with stent implantation due to carotid artery stenosis, is presented. During the elective procedure we observed acute thrombosis in the carotid artery due to heparin resistance unknown before. Embolectomy with open filter of the distal neuroprotection system was successfully performed. The second procedure, after a few months with a direct thrombin inhibitor, was fully successful.

Key words: carotid artery stenting, embolectomy, heparin resistance, direct thrombin inhibitor

Kardiologia Polska 2008; 66: 559-562

Wstęp

Udar mózgu znajduje się na trzecim miejscu wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Jest także powodem ciężkiego inwalidztwa u przeszło 60% chorych, którzy przeżyli ostry incydent neurologiczny. W prewencji pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwienego od lat „złotym standardem” pozostaje chirurgiczna endarterektomia, której skuteczność potwierdziły duże wieloośrodkowe badania z randomizacją (NASCET, ESCT, ACAS) [1–3]. Udoskonalenie technik małoinwazyjnych, zwłaszcza wprowadzenie do powszechnego użycia różnych systemów neuroprotekcji (dystalnej i proksymalnej), sprawiło, że istotną rolę w prewencji udaru, szczególnie w prewencji wtórnej, może w przyszłości odegrać przezskórna angioplastyka z implantacją stentu. Wyniki pojedynczych badań z randomizacją (CAVATAS, SAPHIRE) oraz licznych rejestrów (ARCHEr, SECURITY, CABERNET, MAVERIC) wskazują na ekwiwalentność metody małoinwazyjnej względem leczenia chirurgicznego, a nawet jej wyższość w pewnej wyodrębnionej grupie chorych – tzw. grupie wysokiego ryzyka leczenia operacyjnego [4–10].

Zabieg przezskórnej angioplastyki z implantacją stentu, jak każda interwencja wewnątrznaczyniowa, łączy się z ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych wskutek urazu naczynia i aktywacji układu krzepnięcia. Podobnie jak w przypadku innych zabiegów endowaskularnych, powikłaniom tym zapobiegać ma skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne kwasem acetylosalicylowym (ASA) i inhibitorem ADP (pochodnymi tienopiryny), które chory powinien otrzymywać minimum przez 3 dni przed planowanym zabiegiem, oraz heparyna podawana w trakcie zabiegu.

Opis przypadku

Mężczyzna 61-letni, z wieloletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego, w ostatnich miesiącach dobrze kontrolowanego farmakologicznie (ACE-I), 16 kwietnia 2005 r. przeżył niedokrwienny udar mózgu z niedowładem potylicznym lewostronnym, który w dużym stopniu wycofał się w trakcie leczenia i rehabilitacji, pozostał niewielki niedowład w zakresie lewej kończyny górnej i nerwu VII. Ognisko niedokrwienne w obszarze unaczynienia prawej tętnicy środkowej potwierdzono badaniem tomografii komputerowej. Za przyczynę incydentu mózgowego uzna-

Adres do korespondencji:

lek. med. Dariusz Bielecki, Kliniczny Oddział Kardiologii, Szpital Bielański, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, tel.: + 48 602 499 069, faks: + 48 22 569 05 11, e-mail: dariusz.bielecki@gmail.com

Praca wpłynęła: 13.10.2007. Zaakceptowana do druku: 28.11.2007.

no krytyczną zmianę w początkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej, stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym z oceną przepływu metodą Duplex Doppler. Po stronie kontralateralnej nie wykazano istotnych zmian. Po konsultacji przeprowadzonej przez zespół kwalifikacyjny złożony z neurologa, chirurga naczyniowego oraz kardiologa inwazyjnego choremu zaproponowano leczenie



Rycina 1. Zmiany miażdżycowe w opuszce prawej tętnicy szyjnej wspólnej przechodzące na początkowy odcinek tętnicy szyjnej wspólnej z krytycznym, 90% zawężaniem światła w jej ujściu



Rycina 2. Balotująca skrzeplina penetrująca częściowo do tętnicy szyjnej zewnętrznej

metodą przeszłonowej angioplastyki z implantacją stentu (ang. *carotid artery stenting*, CAS), na które to leczenie chory wyraził świadomą zgodę.

Mężczyzna został przyjęty do Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii PAM 28 czerwca 2005 r. w celu wykonania CAS. Trzy dni przed przyjęciem do dotychczas przyjmowanego ASA (75 mg) dołączono inhibitor ADP – tiklopidynę w dawce 500 mg na dobę. W wyjściowych badaniach laboratoryjnych (morfologia, badania biochemiczne, koagulogram) nie stwierdzono odchyśleń od normy.

Zabieg przeprowadzono 29 czerwca 2005 r. Z chwilą rozpoczęcia zabiegu podano dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce 5000 j. (60 j./kg masy ciała). Tętnicę szyjną wspólną prawą zakaniulowano z dostępu udowego koszulką naczyniową 7 F o długości 90 cm (Vista Brite Cordis Johnson & Johnson). Selektywne podanie kontrastu (ULTRAVIST 370) uwidoczniło zmiany miażdżycowe w opuszce prawej tętnicy szyjnej wspólnej przechodzące na początkowy odcinek tętnicy szyjnej wspólnej z krytycznym, 90% zawężaniem światła w jej ujściu (Rycina 1.).

Jako zabezpieczenie przed powikłaniami zatorowymi użyto systemu dystalnej protekcji naczyniowej (FilterWire EZ, Boston Scientific). Po przeprowadzeniu powyższej zmiany przewodnika z filtrem wykonano predylatację cewnikiem balonowym Aqua 2,5 × 20 mm (Cordis Johnson & Johnson). Kontrolne podanie kontrastu przed planowanym wprowadzeniem stentu samorozprężalnego wykazało w miejscu inflacji balonu szybko narastającą, balotującą skrzeplinę penetrującą częściowo do tętnicy szyjnej zewnętrznej (Rycina 2.).

Oznaczono natychmiast (15 min od podania wstępnej dawki heparyny) czas krzepnięcia po aktywacji (ACT), który nie uległ przewidywanemu wydłużeniu i wynosił 41 s (!). Podanie dodatkowej dawki heparyny (25 j./kg masy ciała) również nie wpłynęło na ACT. Wobec dużego ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych z następczym udarem mózgu po implantacji stentu podjęto decyzję o zakończeniu zabiegu i wykonaniu „embolektomii” poprzez wycofanie przewodnika z otwartym filtrem, który schowano do koszulki naczyniowej na wysokości tętnicy biodrowej. Udało się w ten sposób ewakuować praktycznie całość materiału zakrzepowego (Rycina 3.).

Chory został przekazany do Sali Intensywnej Terapii w celu monitorowania i leczenia. Włączono dożylną infuzję heparyny niefrakcjonowanej w stopniowo zwiększanych dawkach, od 2 j./kg/godz. do 8 j./kg/godz. Mimo to nie uzyskano wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*, aPTT) – wyjściowo 30,6 s, w kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie 6 godz. wartości wyniosły odpowiednio: 35,4, 33,1, 29,6, 29,4 i 34,9 s (norma laboratoryjna 24–35 s). Wobec przekroczenia dawki dobowej 37 000 j. rozpoznano oporność na heparynę. Oznaczono aktywność antytrombiny III, która wyniosła 81%. Wykluczono jednocześnie oporność na ASA i pochodne tienopirydyny. Stale monitorowano stan neurologiczny chorego, który nie uległ zmianie.



Rycina 3. Obraz po „embolektomii”



Rycina 4. Prawa tętnica szyjna z implantowanym stentem

Kontrola doplerowska tętnic szyjnych bezpośrednio po badaniu oraz w dniu następnym wykazała zachowany przepływ w tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej z przyspieszeniem przepływu do 2,15 m/s, co odpowiada ok. 70% zwężeniu, oraz brak cech skrzepliny. Włączono doustny antykoagulant (acenokumarol) w dawce terapeutycznej z zaleceniem utrzymania INR 2,0–3,0, utrzymując jednocześnie w przewlekłej terapii ASA (75 mg). Po kontroli w październiku 2005 r., wobec stwierdzonej wcześniej oporności na heparynę chory został zakwalifikowany do CAS z zastosowaniem bezpośredniego inhibitora trombiny – biwalirudyny. Na trzy dni przed kolejnym zabiegiem odstawiono acenokumarol i ponownie włączono antagonistę ADP – tym razem kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę. Zabieg wykonano 26 października 2005 r. Z chwilą jego rozpoczęcia choremu podano bolus biwalirudyny w dawce 0,75 mg/kg masy ciała, a następnie ciągłą infuzję dożylną (1,75 mg/kg masy ciała/godz.), którą kontynuowano przez 4 godz. po zabiegu. Czas ACT oznaczony w 5. minucie od włączenia biwalirudyny wyniósł 383 s. Prawą tętnicę szyjną wspólną zakaniulowano jak poprzednio z dostępu udowego koszulką naczyniową 90 cm (Cordis Johnson & Johnson). Selektywne podanie kontrastu wykazało drożną prawą tętnicę szyjną wewnętrzną ze światłem przepływu ok. 2 mm. W zabezpieczeniu systemem dystalnej protekcji naczyniowej (FilterWire EZ, Boston Scientific) implantowano w miejscu krytycznej zmiany techniką bezpośrednią nitynolowy stent samorozprężalny NexStent (Boston Scientific) o długości 30 mm, który optymalizowano cewnikiem balonowym Avion 4,0 × 20 mm (Invatec) wypełnionym ciśnieniem 12 atm, pozostawiając zwężenie rezydualne <15% (Rycina 4.). Mężczyzna, wolny od dolegliwości, został wypisany w 2. dobie po zabiegu.

Dyskusja

Najważniejszą rolę w procesie krzepnięcia odgrywa trombina, która rozszczepia fibrynogen na monomery fibryny i aktywuje czynnik XIII do czynnika XIIIa, co pozwala fibrynie utworzyć potężnymi wiązaniami krzyżowymi strukturę stabilizującą skrzeplinę. Trombina aktywuje również czynniki V i VIII, sprzyjając dalszemu tworzeniu trombin. Należy do najsilniejszych agonistów płytek krwi przez receptory PAR-1 oraz PAR-4, stymuluje ich agregację i wytwarzanie zakrzepu [11, 12].

Uraz mechaniczny naczynia podczas zabiegu, uszkodzenie śródbłonna lub odślonienie kolagenu aktywuje osoczkowy i płytkowy mechanizm formowania zakrzepu. W trakcie zabiegów endowaskularnych aktywacji płytek zapobiega skojarzone leczenie z wykorzystaniem ASA oraz pochodnych tienopirydyny.

Osoczkowy szlak krzepnięcia powinna hamować heparyna. Wiążąc się za pośrednictwem reszt lizynowych z antytrombiną (AT), naturalnie występującym inhibitorem trombiny, tworzy kompleks, powodując zmiany konformacyjne w centrum argininowym cząsteczki AT, w wyniku których AT z wolnego progresywnego inhibitora trombiny przekształca się w bardzo szybko działający inhibitor trombiny i czynnika Xa. Cząsteczka AT wiąże się kowalencyjnie z aktywnym centrum serynowym enzymów krzepnięcia, po czym, po przyłączeniu enzymu, heparyna dysocjuje z tego trójcząłonowego kompleksu i może być ponownie wykorzystana.

Wiązanie heparyny z AT potęguje jej aktywność za pośrednictwem reszty glukozaminowej w obrębie specyficznego pentasacharydu. Heparyna jest jednak niejednorodna pod względem masy cząsteczkowej, aktywności antykoagulacyjnej i właściwości farmakokinetycznych.

Aktywność antykoagulacyjna heparyny jest zróżnicowana, ponieważ tylko 1/3 cząsteczek wykazuje takie działanie (obecność wspomnianego wyżej pentasacharydu), a profil tego działania i szybkość eliminacji heparyny są uzależnione od długości jej cząsteczki, przy czym im większa masa cząsteczkowa, tym szybciej heparyna jest usuwana z krążenia. Konsekwencją różnicy w klirensie jest akumulacja w ustroju cząsteczek heparyny o mniejszej masie, które charakteryzują się znacznie mniejszą aktywnością antytrombinową w porównaniu z aktywnością anty-Xa. Liczbę takich cząsteczek zatrzymanych w ustroju mierzy się, oznaczając aktywność anty-Xa, natomiast ich wpływ na aPTT jest znikomy. Należy pamiętać, że kompleks heparyna-AT inaktywuje tylko krążące cząsteczki trombiny. Aktywność trombiny związanej z fibryną jest hamowana w mniejszym stopniu. Mimo obecności heparyny, trombina, zarówno we frakcji wolnej, jak i związanej, nadal może indukować wzrost zakrzepu [13].

Nową grupą leków przeciwkrzepliwych są bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI), których mechanizm działania polega na bezpośrednim i swoistym blokowaniu trombiny przez wiązanie się zarówno z miejscem aktywnym, jak i z dwoma zewnętrznymi miejscami wiążącymi trombinę. Pierwsze miejsce zewnętrzne jest ulokowane w pobliżu miejsca aktywnego. Umożliwia ono łączenie się DTI z substratami, takimi jak fibryna, i zapewnia odpowiednie ustawienie cząsteczki, ułatwiając jej cięcie w miejscu aktywnym. Drugie miejsce działa jako miejsce wiążące heparynę. W odróżnieniu od heparyny DTI hamują nie tylko trombinę wolną, ale również związaną ze skrzepem, oraz działają niezależnie od dodatkowych czynników, jak AT, hamują trombinopochodną aktywację płytek krwi, nie wykazując reakcji krzyżowej z przeciwciałami przeciw heparynie, mają stosunkowo krótki okres półtrwania (do 25 min), ich wpływ antykoagulacyjny jest możliwy do przewidzenia ze względu na liniową zależność dawka – efekt [14].

We wspomnianym przypadku, przy stwierdzonej oporności na heparynę bez uchwytnej przyczyny, bezpośredni inhibitor trombiny wydawał się lekiem z wyboru. Zastosowano bivalirudynę dopuszczoną przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w Stanach Zjednoczonych jako alternatywa dla heparyny u chorych poddawanych przezskórnej angioplastyce, która jest jedynym dostępnym preparatem z tej grupy w Polsce. Bivalirudyna – należąca do biwalent-

nych, tj. wiążących miejsce aktywne oraz pierwsze miejsce zewnętrzne, inhibitorów trombiny – skutecznie zahamowała aktywność trombiny, czego wymiernym skutkiem były wydłużenie czasu ACT oraz niepowikłany przebieg zabiegu.

Piśmiennictwo

1. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
2. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
3. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
4. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-37.
5. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
6. Gray WA; A cardiologist in the carotids. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1602-5.
7. Gray WA, Hopkins LN, Yadav JS, et al. ARCheR Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCheR results. *J Vasc Surg* 2006; 44: 258-68.
8. Sievert H, Rabe K, Tiamino G. Technique and results of carotid stenting. The Paris Course on Revascularisation (EuroPCR04). *Book* 2004; 336-52.
9. Hopkins LN. TCT 2004 meeting; September 29, 2004; Washington, DC.
10. Ramee S. TCT 2004 meeting; September 29, 2004; Washington, DC.
11. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028-40.
12. Castelli R, Porro F, Savo D, et al. New antithrombotic agents. *Panminerva Med* 2006; 48 (4): 247-56.
13. Hirsh J, Dalen J, Guyatt G; American College of Chest Physicians. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 1S-2S.
14. Wojtkowska I, Banaszewski M, Stępińska J. Miejsce bezpośrednich inhibitorów trombiny w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. *Kardiologia po Dyplomie* 2007; 5: 114-6.