

Pozdní a velmi pozdní trombózy ve stentu jako příčina opakovaných akutních infarktů myokardu s elevacemi úseku ST u pacienta s pravděpodobným syndromem lepivých destiček nereagujících na terapii

David Buchta^a, Tomáš Kolomazník^a, Marcel Heczko^a, Cecília Bodzasová^b, Radim Kryza^a

^a Kardiologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava

^b Klinická hematologie, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava

SOUHRN

Klíčová slova:

Antiagregační terapie
Opakované infarkty myokardu
Rezistence
Syndrom lepivých destiček

Syndrom lepivých destiček (sticky platelet syndrome, SPS) je vrozená dědičná patologie zvyšující riziko trombotických stavů. Přestože je považován za relativně vzácné onemocnění, vyskytuje se až u 20 % pacientů, kteří trpí na trombotické stavy bez zjevné příčiny. K léčbě se používá kyselina acetylsalicylová, jejíž dávky do 100 mg/den u drtivé většiny pacientů normalizují agregaci, ve výjimečných případech dochází k normalizaci hodnot až při dávkách okolo 320 mg/den.

V kazuistice předkládáme případ pacienta s pravděpodobným SPS (který však nemůže být s jistotou prokázán kvůli implantovaným stentům a z toho vyplývající nemožnosti vysadit antiagregační terapii), u něž ani dávky kyseliny acetylsalicylové postupně zvyšované až na 400 mg/den v kombinaci s ticagrelorem a později prasugrelem nevedly k úplné normalizaci hodnot srážlivosti a který v průběhu pěti let léčby prodělal sedm dalších akutních infarktů myokardu typu 4b.

© ČKS, 2021.

ABSTRACT

Keywords:

Antiaggregation therapy
Recurrent myocardial infarctions
Resistance
Sticky platelet syndrome

The sticky platelet syndrome (SPS) is a congenital disorder increasing the risk of development of thrombotic events. Although it is considered as a rare disease, it occurs in up to 20% of patients suffering from thrombotic events without a clear cause. Acetylsalicylic acid is used for treatment, with doses of less than 100 mg/day normalizing aggregation in a vast majority of patients; rarely, however, normalization is only observed after doses of up to 320 mg/day.

This case report presents a case of a patient with probable SPS (that can, however, not be definitely diagnosed due to the presence of coronary stenting and thus due to the impossibility of discontinuing antiaggregation therapy) in whom even doses as high as 400 mg/day of acetylsalicylic acid combined with ticagrelor and later prasugrel failed to completely normalize the aggregation and who has over the five year of treatment suffered from further 7 acute myocardial infarctions of the 4b type.

Adresa pro korespondenci: MUDr. David Buchta, Kardiologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Nemocniční 898/20A, 728 80 Ostrava, e-mail: dave.db@centrum.cz

Úvod

Syndrom lepivých destiček (sticky platelet syndrome, SPS) představuje vrozenou, autosomálně dominantně dědičnou trombotyopatii, která se klinicky projevuje zvýšeným sklonem k trombózá. Etiologie SPS není dosud plně objasněna; předpokládá se výskyt abnormálních glykoproteinových receptorů na povrchu membrány trombocytů, jejichž polymorfismus zřejmě vede k hyperagregabilitě destiček. Diagnóza SPS se stanovuje na základě testů agregace v přítomnosti adenosindifosfátu (ADP) a adrenalinu (typ I), pouze adrenalinu (typ II) nebo pouze ADP (typ III).^{1,2}

U pacientů, u nichž je z různých důvodů indikována dlouhodobá antiagregační nebo kombinovaná antitrombotická léčba, která nemůže být vysazena, není možné tento diagnostický test spolehlivě provést, a není tak možné stanovit diagnózu s jistotou. Tradiční léčba spočívá v podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA), která u velké většiny pacientů normalizuje hyperfunkci destiček a chrání je před opakovanými trombotickými komplikacemi; clopidogrel se zdá být u těchto pacientů také potenciálně užitečný, nicméně o jeho prospěšnosti chybějí dostatečné důkazy.²

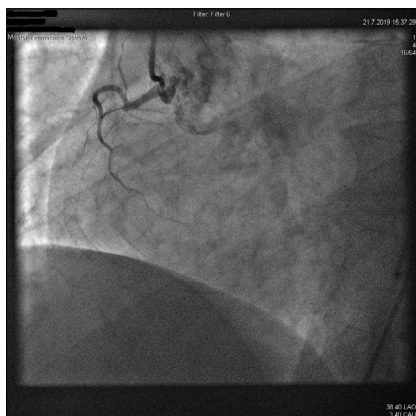
Jednou ze skupin pacientů, u nichž není možné antiagregační léčbu pro provedení diagnostického testu SPS vysadit, jsou pacienti se zavedeným koronárním stentem. V současnosti neexistují žádné guidelines, které by tento problém řešily a dávaly lékařům návod, jak v takovém případě postupovat. V tomto článku přinášíme kazuistiku 57letého muže s opakovanými infarkty myokardu způsobenými trombózami stentu, u nějž jsme pojali důvodné podezření na diagnózu SPS a u nějž navzdory terapii včetně zvýšených dávek ASA dále docházelo k trombózám.

Kazuistika

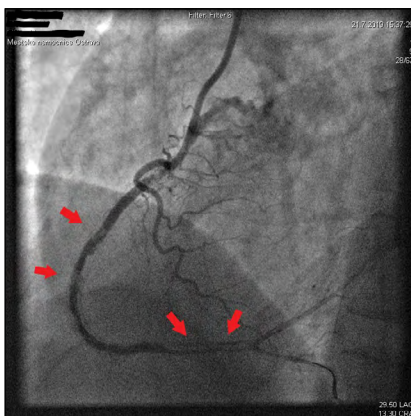
Sedmapadesátiletý muž, léčený pro hypertenzi (exfumátor) s hyperlipidemií, byl na naše oddělení přijat pro první infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) spodní stěny v březnu 2015. Tento infarkt myokardu (IM) byl řešen perkutánní koronární intervencí (PCI) s implantací dvou lékových stentů (drug-eluting stent, DES) v uzávě-

ru arteria coronaria dextra (ACD); jako vedlejší nález byla zjištěna významná stenóza středního ramus interventricularis anterior (RIA), která byla ošetřena ve druhé době ještě v rámci primární hospitalizace pomocí PCI s implantací jednoho DES. Byla nasazena obvyklá duální antiagregační terapie v kombinaci kyselina acetylsalicylová 100 mg 1x denně a ticagrelor 90 mg 2x denně. Jako ochrana gastrointestinálního traktu byl podáván pantoprazol 40 mg 1x denně. Hyperlipidemie byla léčena rosuvastatinem, jehož dávky byly postupně titrovány až do maximální dávky 40 mg 1x denně. Vzhledem k tomu, že nebyly dosaženy cílové hodnoty LDL cholesterolu, byl dále přidán do kombinace ezetimib 10 mg 1x denně. Na této terapii byly hodnoty LDL cholesterolu uspokojivé.

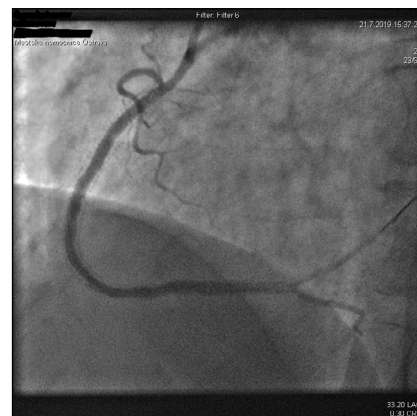
Již v srpnu 2015 byla zaznamenána první recidiva infarktu myokardu typu 4b³ při pozdní trombóze ve stentu RIA i ACD, což bylo řešeno aspirací, dilatací lékovým balonkem a bolusovým podáním blokátoru IIb/IIIa receptoru (abciximabu). Vzhledem k tomu, že angiografický obraz po poslední PCI byl velmi dobrý, a trombóza ve stentu tedy nejde na vrub mechanické komplikace PCI, bylo vysloveno podezření na selhání terapie ticagrelor, a tento lék byl proto nahrazen prasugrelem 10 mg 1x denně. Od té doby do současnosti nicméně pacient prodělal ještě šest dalších akutních infarktů myokardu typu 4b (všechny klasifikovány jako Killip I) při pozdních a velmi pozdních trombózách stentů v ACD. Ty byly nejčastěji řešeny primární PCI s aspirací a dilatací lékovými balonky a podáním abciximabu, ale několikrát si vzhledem k progresi obstrukčních aterosklerotických změn vyžádaly i implantace dalších lékových stentů (obr. 1–3, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148&pid=1518&file=1068>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148&pid=1518&file=1066>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148&pid=1518&file=1067>, videa 1–3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148&pid=1518&file=1069>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148&pid=1518&file=1070>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148&pid=1518&file=1071>). Pro stabilní anginu pectoris během tohoto období pacient podstoupil 6x elektivní koronarografické vyšetření s ad



Obr. 1 – První nástřik ACD – uzávěr proximálně na začátku stentu



Obr. 2 – Po zavedení vodiče a částečné rekanalizaci tepny jsou patrné tromby ve stentech.



Obr. 3 – Výsledek intervence

hoc PCI in-stent restenóz v ACD i RIA. Výsledek některých PCI byl ověřen pomocí optické koherentní tomografie (OCT) a byla vyloučena malpozice stentu či jiná mechanická komplikace.

Vzhledem k recidivám akutních koronárních syndromů při trombózách ve stentech byla postupně eskalována protidestičková léčba. Po výše uvedeném nahrazení ticagreloru prasugrelem byla posléze zvýšena chronická dávka ASA na 200 mg denně. Preventivně byla do kombinace přidána i antikoagulační terapie apixabanem (2,5 mg 2× denně). Navzdory této terapii došlo k další recidivě IM.

Vzhledem k charakteru průběhu onemocnění bylo během sledování vysloveno podezření na poruchu agregability destiček. Výsledky hematologických vyšetření však neprokázaly trombofilní stavy (FV Leiden, APC rezistence [k aktivovanému proteinu C], mutace genu protrombinu *G20210A*, defekt antitrombinu, zvýšení titru ACLA IgG, IgM a/nebo anti-B2GPI IgG, IgM, hyperhomocysteinemie, mutace *JAK 2*); jedinou abnormální hodnotou byla zvýšená aktivita faktoru VIII, ta však byla hodnocena hematologem jako sekundární. Vyšetření proteinů C, S a lupus anticoagulans nebylo možné provést pro konkomitanti antikoagulační terapii. Vyšetření agregace destiček je zkruseno léčbou, nicméně navzdory užívání kyseliny acetylsalicylové a prasugrelu byla samovolná agregace destiček nestandardně zvýšená. Test na SPS byl ale právě kvůli užívané antiagregační terapii neprůkazný. Využili jsme proto známého faktu o dědičném charakteru SPS a vyšetřili dceru pacienta, u které byl syndrom lepivých destiček prokázán. Přestože tak není možné stanovit jednoznačně diagnózu, byl výsledek velmi silnou indicií přinejmenším pro vyslovení vážného a důvodného podezření na existenci SPS i u našeho pacienta.

Z tohoto důvodu byla dále navýšena dávka kyseliny acetylsalicylové až na 400 mg/den. Bohužel ani tento zásah nepomohl a po dalších dvou infarktech (poslední červenec 2019) byl apixaban v trojkombinaci nahrazen dabigatranem (110 mg 2× denně). Od té doby k žádné další recidivě IM nedošlo a i výsledky hematologické vyšetření ukazují zřetelný vliv antiagregační léčby. Přesto navzdory vysokým dávkám a navzdory tomu, že došlo k normalizaci většiny hodnot, samovolná agregace zůstala mírně zvýšená. Vzhledem k výsledkům a již tak vysokým dávkám kombinované antiagregační terapie, která vede k tvorbě četných, ale nekomplikovaných hematomů, jsme se rozhodli terapii dále nenavýšovat.

Diskuse

Syndrom lepivých destiček je sice obecně považován za poměrně vzácné onemocnění, v některých skupinách pacientů (především u pacientů, u nichž bez zjevné příčiny dochází k tromboembolickým událostem a/nebo samovolným potratům) se však jedná o poměrně častý syndrom – různé studie uvádějí v těchto skupinách výskyt SPS u 15–20 % pacientů.⁴ V popisovaném případě z tohoto pohledu můžeme považovat za chybu, že diagnóza SPS nebyla u pacienta, u nějž docházelo k opakovaným IM navzdory léčbě vedené v souladu s guidelines, zvažována dříve. Na druhou stranu však je

nutné vzít v úvahu, že pacient již v rámci duální antiagregační terapie užíval medikaci, která dle dostupných studií^{5–7} představovala dávku dostatečnou u většiny pacientů. Mammen a spol.⁵ i Bick a spol.⁶ ve svých studiích užívali k léčbě tohoto syndromu ASA v koncentracích do 81 mg/den, což stačilo k normalizaci u velké většiny pacientů; nejvyšší koncentrace potřebná k normalizaci agregace byla 325 mg/den. Velazquez-Sanchez-de-Cima a spol.⁷ ve své studii sice také pozorovali několik pacientů, u nichž 100 mg ASA/den nemělo dostatečný antiagregační efekt, po přidání 75 mg/den clopidogrelu do dvojkombinace se však srážlivost upravila u všech zkoumaných pacientů.

U našeho pacienta jsme nepoužili clopidogrel především z důvodu doporučení posledních guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu akutního koronárního syndromu (AKS), kde je ticagrelor doporučován jako lék 1. volby do kombinace k ASA.

Navzdory poměrně vysokým terapeutickým dávkám (ASA 400 mg 1× denně + prasugrel 10 mg 1× denně a dabigatran 110 mg 2× denně) zůstávají některé parametry srážlivosti stále mírně zvýšené. Je možné hypotetizovat o vlivu inhibitorů protonové pumpy na vstřebávání ASA – vzhledem k tomu, že ASA ke svému vstřebávání potřebuje kyselé pH a inhibitory protonové pumpy jej zvyšují, může zde teoreticky docházet k interakci; pokud je však, jako v našem případě, upraveno podávání tak, aby ASA byla podána ve chvíli, kdy efekt inhibitorů protonové pumpy již odeznívá (tedy současně s novou dávkou inhibitorů, oba léky ráno nalačno), je toto ovlivnění nepravděpodobné.⁸

Možností, která byla zvažována, je samozřejmě další navýšení antiagregační léčby. Podávané dávky jsou však již i tak velmi vysoké (je pozorována tvorba četných, byť nekomplikovaných hematomů) a jejich další navýšování by riziko krvácivých komplikací dále zvyšovalo. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli prozatím terapii nenavýšovat s možností dalšího přehodnocení, pokud se ukáže, že současná léčba stále není dostatečná.

U daného pacienta není možné s jistotou provést definitivní diagnózu SPS; jsou zde však velmi silné indicie pro tuto diagnózu (rodinný výskyt SPS, opakované IM bez zjevných příčin, zvýšená samovolná agregace navzdory terapii) a domníváme se, že SPS je u daného pacienta skutečně nejpravděpodobnější diagnózou. Pokud však přijmeme tezi o diagnóze SPS, musíme zároveň říct, že se jedná o pacienta neobvykle rezistentního k terapii, neboť opakované tromboembolické události u něj byly zaznamenány navzdory medikaci i ve vyšších dávkách než té, která prakticky u všech pacientů s SPS v popisovaných studiích vedla k normalizaci srážlivosti.

Trombóza ve stentu je jednou z nejobávanějších komplikací po PCI. Současná přítomnost SPS může mít synergický efekt vedoucí k recidivujícím trombózám a z toho vyplývající i vysoké dávky antiagregační terapie. Toto tvrzení však můžeme vyslovit pouze jako hypotézu, která by musela být ověřena na větším počtu pacientů s SPS a implantovanými stenty, nikoliv jako obecně platné pravidlo.

Je pochopitelné také možné, že se v tomto případě jedná o jinou, případně dosud nepopsanou poruchu, která je syndromu lepivých destiček podobná, pro toto tvrzení však nemáme žádné důkazy.

Závěry

Při trombózách bez zjevné příčiny je vždy potřeba myslet na syndrom lepivých destiček (SPS).

Pokud výsledky testů na SPS nejsou spolehlivé kvůli užívané antiagregační terapii, kterou není možné vysadit, je vhodné provést vyšetření rodinných příslušníků (mimo jiné i pro jejich vlastní ochranu).

Existují i pacienti, u nichž může docházet k opakovaným trombózám navzdory silné antiagregační léčbě (hypotetizujeme na synergický efekt SPS a aplikovaného stentu).

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=148>

Literatura

1. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:361–365.
2. Kubisz P, Ruiz-Argüelles G, Staško J, et al. Sticky Platelet Syndrome: History and Future Perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:526–534.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–2264.
4. Kubisz P, Holly P, Stasko J. Sticky Platelet Syndrome: 35 Years of Growing Evidence. *Case Rep Nephrol* 2019;45:61–68.
5. Mammen E. Ten Years' Experience with the "Sticky Platelet Syndrome". *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;1:66–72.
6. Bick R. Sticky Platelet Syndrome: A Common Cause of Unexplained Arterial and Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:77–81.
7. Velazquez-Sanchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernandez-Reyes J, et al. Primary thrombophilia in Mexico X: a prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:91–95.
8. Šmalcová J, Lukáš K. Interakce mezi inhibitory protonové pumpy a antiagregancii. *Med Prom* 2010;11:79–82.

CURRICULUM VITAE

V roce 2013 **MUDr. David Buchta** absolvoval obor všeobecného lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci. Od promoce pracuje na Kardiologickém oddělení Městské nemocnice v Ostravě. Je členem České kardiologické společnosti. V současné době se připravuje na atestaci z kardiologie.