

VLIV VYBRANÝCH GENETICKÝCH ABNORMALIT NA VÝSKYT TROMBÓZY V KORONÁRNÍM STENTU

Roman Kollros¹, Pavel Boček¹, Ivan Šubrt², František Šefrna¹

¹1. interní klinika FN Plzeň

²Ústav lékařské genetiky FN Plzeň

Úvod: Akutní nebo subakutní trombóza ve stentu (TvS) je vzácnou, ale obávanou komplikací u nemocných léčených perkutánní koronární intervencí (PCI). Na jejím vzniku a vývoji se může podílet celá řada různých faktorů.

Cíl: Zhodnotit význam přítomnosti genetické abnormality (polymorfismu v protrombotických genech, konkrétně Leidenské mutace v genu pro koagulační faktor V, polymorfismu v genu pro prothrombin a v genu pro metylenetetrahydrofolát reduktázu – MTHFR) na výskyt trombózy ve stentu.

Metodika: Retrospektivní analýza souboru pacientů, kteří podstoupili PCI na pracovišti intervenční kardiologie FN Plzeň ve sledovaném období. Indikací k PCI byla stabilní angina pectoris (AP), nestabilní AP a akutní infarkt myokardu. Skupina pacientů s akutní nebo subakutní trombózou ve stentu byla statisticky porovnána se skupinou pacientů bez této komplikace z pohledu demografických ukazatelů, angiografických a laboratorních parametrů, incidence výskytu genetických abnormalit byla srovnávána s obecnou středoevropskou populací a hospitalizační a 30denní mortalita se souborem na našem pracovišti léčených nemocných z českého Centrálního registru kardiovaskulárních intervencí za rok 2005.

Výsledky: V období od 1. 1. 2002 do 30. 9. 2005 bylo na našem pracovišti provedeno 3 784 PCI, přičemž u 35 pacientů došlo ke 44 akutním nebo subakutním TvS. Incidence mutací ve zkoumaných trombofilních genech nebyla v souboru nemocných s TvS statisticky významně vyšší než v obecné populaci. Hospitalizační a 30denní mortalita nemocných s trombózou ve stentu byla výrazně vyšší než v souboru všech nemocných, kteří v roce 2005 na našem pracovišti podstoupili PCI.

Závěr: Incidence polymorfismu v protrombotických genech (pro koagulační faktor V, prothrombin a MTHFR) není u nemocných s trombózou ve stentu statisticky vyšší než v obecné populaci.

Klíčová slova: trombóza ve stentu, stent, genový polymorfismus.

IN-STENT THROMBOSIS RISK FACTORS

Background: Acute or subacute in-stent thrombosis (IST) is a rare, but frightened complication in patients treated with percutaneous coronary intervention (PCI). There are many factors influencing appearance of IST. Some are well known, but influence of the presence of polymorphism in prothrombotic genes is not clearly established – data from the studies concerning of this problem are inconsistent and controversial.

Aim: To assess importance of the presence of genetical abnormality (polymorphism in prothrombotic genes, i. m. Leiden mutation in gene for coagulation factor V, polymorphism in gene for prothrombin and in gene for MTHFR – methylene tetrahydrofolate reductase) for the incidence of IST.

Methods: We performed a retrospective analysis of the Faculty Hospital in Pilsen PCI computerized database and compare the group of patients (pts.) who suffered ST with those, who did not.

Results: 3784 pts. underwent successful coronary stent implantation between January 1, 2002 and September 30, 2005. IST occurred 44x in 35 pts. (incidence of ST = 1,16 %) within 30 days of stent placement. We found a significant relation between the rate of ST and the level of CRP, fibrinogen and number of platelets in the time of first PCI, also the number of stents placed (stented length, respectively) was higher in pts. suffering IST. No significant differences were found in the rate of polymorphism in prothrombotic genes between those suffering IST and common middle-european population. In-hospital and 30-days mortality were expressively higher in the group of IST.

Conclusion: Presence of polymorphism in prothrombotic genes appears not to be an independent risk factor for stent thrombosis.

Key words: coronary thrombosis, stents, genetic polymorphism.

Interv Akut Kardiolog 2007;6:47–49

Úvod

Akutní (do 24 hodin) nebo subakutní (do 30 dnů) trombóza ve stentu (TvS) je i v době duální protidestičkové léčby a implantace stentů vyššími tlaky vzácnou, ale obávanou komplikací nemocných podstupujících PCI. Vyskytuje se

u 0,5–0,6 % nemocných léčených PCI, přičemž není statisticky významný rozdíl mezi užitím BMS a DES, v rámci užití DES pak není rozdíl mezi sirolimem a paklitaxelem potahovaným stentem^(1,2), mortalita nemocných s TvS přesahuje 20 %, kombinovaný end point smrt + nefatální IM je přes 70 %, mortalita nemocných,

MUDr. Roman Kollros

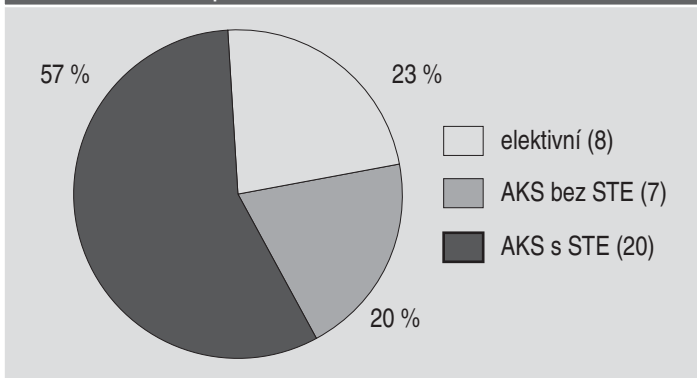
1.interní klinika FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: kollrosr@fnplzen.cz

Článek přijat redakcí: 22. 1. 2007
Článek přijat po přepracování: 19. 3. 2007
Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2007

Tabulka 1. Rizikový profil souboru pacientů s TvS

Předčasné kardiovaskulární příhody	26,9 %
Kouření	62,9 %
Diabetes mellitus	20 % (z toho na inzulinu 0 %)
Hyperlipoproteinémie	80 %

Tabulka 2. Indikace k prvotní PCI



kteří přežili TvS je 20–25 %⁽¹⁾. Mnoho faktorů, které se spolupodílejí na vzniku TvS, je už ověřených, patří mezi ně zejména nedostatečná expanze stentu a reziduální stenóza nebo disekce v místě intervence, také postprocedurální slow-flow, vyšší počet (resp. celková délka) implantovaných stentů, kombinace různých typů stentů při PCI, PCI u komplexních lézí, u akutních koronárních syndromů, u nemocných s aktuální nebo chronickou systolickou dysfunkcí levé komory, generalizovanou malignitou nebo vyššími hodnotami laboratorních závažných parametrů (CRP)^(1, 2, 3, 4, 5, 6). Dosud prakticky nezkoumaným faktorem pro TvS byl polymorfismus v protrombotických genech. Je sice známo, že heterozygot pro Leidenskou mutaci (která je zodpovědná za 90 % případů rezistence k aktivovanému proteinu C) má 2–3x vyšší riziko pro hlubokou žilní trombózu a nositel polymorfismu G20210A v genu pro protrombin má toto riziko vyšší 3–5x (u polymorfismu 677TT v genu pro MTHFR je riziko hluboké žilní trombózy spíše zvýšené, u polymorfismu 677CT a v pozici 1298 v genu pro MTHFR spíše ne), data, která by podobně dokázala zhodnotit riziko pro arteriální trombózu (resp. trombózu ve stentu), jsou však nekonzistentní, rozporuplná^(7, 8).

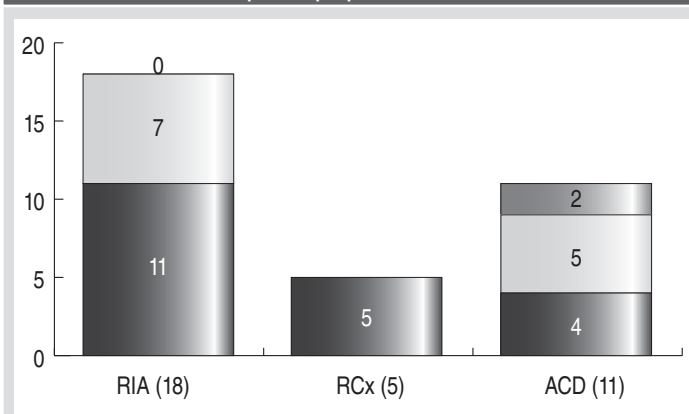
Cíl

Cílem naší práce bylo prozkoumání vlivu přítomnosti genetické abnormality (polymorfismu v protrombotických genech) na výskyt akutní nebo subakutní TvS. V našich podmínkách bylo možno ověřit výskyt Leidenské mutace v genu pro koagulační faktor V, polymorfismu G20210A v genu pro protrombin a polymorfismů 677CT, 677TT a 1298C v genu pro MTHFR.

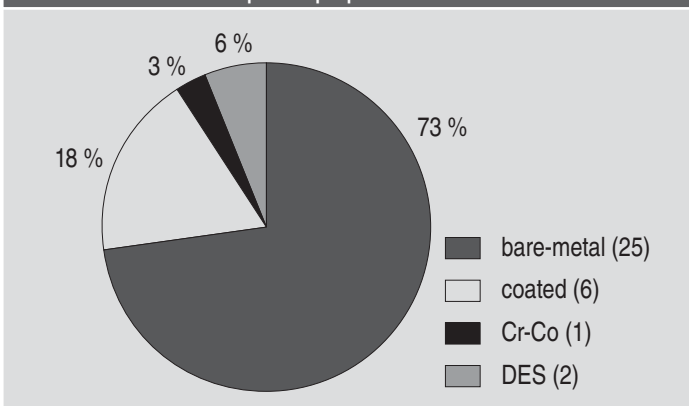
Soubor pacientů a metody zpracování

V období mezi 1. 1. 2002 a 30. 9. 2005 bylo na našem pracovišti provedeno 3784 PCI. U 35 z těchto pacientů došlo k celkem 44 akutním nebo subakutním TvS (8 pacientů prodělalo TvS dvakrát, u jednoho pacienta se vyskytla TvS ve 2 stentech zároveň). Z těchto pacientů bylo 25 mužů a 10 žen, průměrný věk souboru byl 62,3 roku. Rizikový profil tohoto souboru viz tabulka 1, indikace prvotní PCI + intervenované povodí a typ použitého stentu viz tabulky 2, 3, 4, užívaná léčba v čase TvS viz tabulka 5. Jak patrně, ne všichni nemocní s TvS užívali v čase příhody duální protidestičkovou medikaci, někteří dokonce neužívali ani kys. acetylsalicylovou (KAS). U KAS šlo o několik případů, kdy si nemocní svévolně vysadili medikaci, u klopidoogrelu nebo tiklopidinu navíc u několika nemocných došlo k TvS dříve, než nastoupil efekt (p. o.) podané léčby. Pokud to bylo možné, získaná data byla srovnána s daty ze souboru všech pacientů v tomto období

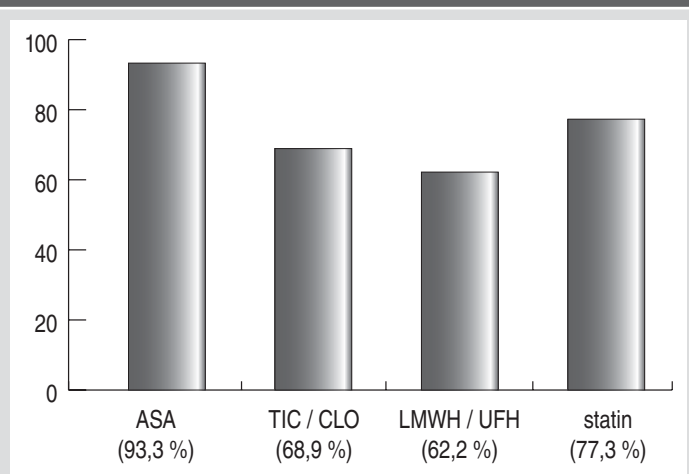
Tabulka 3. Intervenované povodí při prvotní PCI



Tabulka 4. Intervenované povodí při prvotní PCI



Tabulka 5. Léčba užívaná v čase TvS



léčených PCI (věk a pohlaví – Fisherův test, průměr intervenované tepny, počet implantovaných stentů a jejich celková délka, krevní obraz, hodnota CRP a fibrinogenu v čase prvotní PCI – Wilcoxonův nepárový test). Snažili jsme se doplnit náběry pro genetická vyšetření u nemocných, u kterých nebyly provedeny za hospitalizace – celkem se to podařilo u 22 z 35 nemocných. Incidence polymorfismů v protrombotických genech byla Fisherovým exaktním testem pro čtyřpolní tabulky srovnána s incidencí v běžné středoevropské populaci. Hospitalizační a 30denní mortalita v souboru nemocných s TvS byla srovnána s mortalitou v souboru našich nemocných za rok 2005 (data získána z českého Centrálního registru kardiovaskulárních intervencí).

Výsledky

Incidence akutní nebo subakutní trombózy ve stentu na našem pracovišti ve sledovaném období byla 1,16 %. Oba soubory pacientů se statisticky významně

Tabulka 6. Srovnání laboratorních parametrů

	TvS	PCI celkem	p
Leu ($\cdot 10^9$ /l)	11,63	11,07	ns
Ery ($\cdot 10^{12}$ /l)	4,26	4,62	ns
Hematokrit	0,39	0,42	ns
Trom ($\cdot 10^9$ /l)	286	236	<0.01
Fibrinogen (g/l)	5,00	3,73	<0.01
CRP (mg/l)	25,14	14,63	<0.01

Tabulka 7. Srovnání angiografických parametrů

	TvS	PCI celkem	p
Průměr tepny (mm)	3,06	3,16	ns
Počet implantovaných stentů	1,50	1,08	<0.01
Celková délka stentů (mm)	22,23	18,90	=0.03

nelišili věkově (ve skupině TvS průměrně 62,3 roku vs. 64,4 roku ve skupině všech pacientů) ani v zastoupení pohlaví (poměr mužů a žen ve skupině TvS 2,5:1 vs. 2,24:1 celkově), v souboru nemocných s trombózou ve stentu však byla statisticky významně vyšší hladina CRP (ve skupině TvS 25,14 mg/l vs. 14,63 mg/l celkově, $p < 0,01$), fibrinogenu (5,00 g/l vs. 3,73 g/l, $p < 0,01$) a počet trombocytů ($286 \cdot 10^9$ /l vs. $236 \cdot 10^9$ /l, $p < 0,01$) v čase prvotní PCI (tabulka 6). Tato skutečnost však mohla být ovlivněna rozdílem v podílu AKS na celkového počtu PCI mezi oběma soubory. Ve skupině nemocných s TvS byl také statisticky významně vyšší počet (1,50 vs. 1,08 celkově, $p < 0,01$), resp. celková délka (22,23 vs. 18,90 mm celkově, $p = 0,03$) implantovaných stentů při prvotní PCI (tabulka 7). Incidence mutací ve zkoumaných trombofilních genech nebyla v souboru nemocných s TvS statisticky významně vyšší než v obecné populaci^(9, 10) (tabulka 8). Hospitalizační a 30denní mortalita nemocných s trombózou ve stentu byla ve sledovaném období výrazně vyšší než v souboru všech nemocných, kteří ve sledovaném období (rok 2005) podstoupili PCI (tabulka 9).

Diskuze

Práce ukazuje, že přítomnost mutace v některých trombofilních genech spíše nemá vliv na incidenci akutní nebo subakutní trombózy ve stentu – je sice patrný trend k vyššímu výskytu těchto mutací u nemocných s TvS oproti obecné populaci, na malém souboru nemocných však rozdíl nedosahuje statistické vý-

Tabulka 8. Srovnání incidencí polymorfizmů

Polymorf. v genu pro	TvS	obecná populace	p
F. V (Leiden)	4,5 %	5,7 %	ns
Protrombin	9,1 %	2,3 %	ns
MTHFR 677CT	45,5 %	37,4 %	ns
MTHFR 677TT	22,7 %	15,0 %	ns
MTHFR 1298C	50 %	33 %	ns

Tabulka 9. Srovnání mortality

	TvS	všechny PCI
Hospitalizační	11,4 %	1,68 %
30 D	14,3 %	1,98 %
1 R	14,3 %	?

znamnosti. Otázkou zůstává, zda rozdíl v incidenci mutací mezi těmito skupinami zůstane v dalším sledování statisticky nevýznamný i při srovnání větších souborů nemocných. Práce (byť na malém souboru nemocných) nadto potvrzuje, že vyšší hladina CRP, fibrinogenu a vyšší počet trombocytů spolu s vyšším počtem implantovaných stentů, resp. větší celkovou délkou stentovaných úseků zvyšují riziko akutní a subakutní trombózy ve stentu.

Závěry

Incidence mutací ve zkoumaných trombofilních genech není u nemocných s TvS statisticky významně vyšší než v obecné populaci a není tedy pravděpodobně samostatným rizikovým faktorem pro trombózu ve stentu.

Práce byla prezentována na XVI. Výročním sjezdu České kardiologické společnosti v Brně v květnu 2006 a na World Congress of Cardiology v Barceloně v září 2006.

Seznam zkratk:

- BMS = bare metal stent
- DES = drug-eluting stent
- IM = infarkt myokardu
- MTHFR = metylenetetrahydrofolátreduktáza
- PCI = perkutánní koronární intervence
- TvS = trombóza ve stentu

Literatura

- Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal ChS, Holmes DR, Berger PB. Frequency and Correlates of Coronary Stent Thrombosis in the Modern Era: Analysis of a Single Center Registry. J. Am. Coll. Cardiol., Nov 2002; 40: 1567–1572.
- Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, Escaned J, Bañuelos C, Fernández-Ortiz A and Macaya C. Drug-Eluting Stent Thrombosis: Results from a Pooled Analysis Including 10 Randomized Studies. Am J Cardiol, Mar 2005; 45: 954–959.
- Biondi-Zoccai GGL, Sangiorgi GM, Chieffo A, Vittori G, Falchetti E, Margheri M, Barbagallo R, Tamburino C, Remigi E, Briguori E et al. Validation of Predictors of Intraprocedural Stent Thrombosis in the Drug-Eluting Stent Era. Am J Cardiol, Jun 2005; 95: 1466–1468.
- Regar E, Lemos PA, Saia F, Degertekin M, Tanabe K, Lee Ch-H, Arampatzis ChA, Hoyer A, Sianos G, de Feyter P et al. Incidence of Thrombotic Stent Occlusion during the First Three Months after Sirolimus-Eluting Stent Implantation in 500 Consecutive Patients. Am J Cardiol, May 2004; 93: 1271–1275.

- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang Y-M, Moussa I, Weisz G, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW and Leon MB. Stent Underexpansion and Residual Reference Segment Stenosis Are Related to Stent Thrombosis after Sirolimus-Eluting Stent Implantation: An Intravascular Ultrasound Study. J. Am. Coll. Cardiol., Apr 2005; 45: 995–998.
- Braunwald E, Zipes PD, Libby P. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th Edition, Vol. 2, Ch. 38, Page 1379. W.B.Saunders Company, 2001.
- Sykes TCF, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphisms and vascular disease. J Clin Pathol: Mol Pathol 2000; 53: 300–306.
- Ginsburg D. Genetic Risk Factors for Arterial Thrombosis and Inflammation Hematology, Jan 2005; 2005: 442–444.
- Hladíková E. et al. Hereditární trombofilie u rizikových skupin pacientů: naše zkušenosti od roku 1999. Aktuality z lékařské genetiky, 2003.
- Veselá K. et al. Genetic Determinants of Folate Status in Central Bohemia. Physiol. Res. 2005; 54: 295–303.