

Souvisí reinfarkt myokardu po větší ortopedické operaci s nedostatečnou účinností protideštičkové terapie?

Tomáš Roubíček, Vladimír Hraboš

Kardiocentrum Krajské nemocnice Liberec a. s.

Rozsáhlé ortopedické výkony, jako je například totální endoprotéza kyčle, představují významný protrombotický stav, jakožto reakci organismu na poranění tkání. V kazuistice uvádíme příklad 63letého pacienta, který prodělal akutní infarkt myokardu jako primomani-festaci ischemické choroby srdeční časně po ortopedickém výkonu. Infarkt myokardu byl řešen urgentní perkutánní koronární intervencí pravé koronární tepny. Pacient užíval duální antiagregační terapii (kyselina acetylsalicylová a clopidogrel). Po 9 dnech nicméně došlo ke vzniku subakutní trombózy ve stentu s re-infarktem myokardu. Optickou agregometrií s použitím induktorů kyseliny arachidonové a ADP byla potvrzena nedostatečná účinnost protideštičkové terapie. Z tohoto důvodu byla zahájena terapie prasugrelem s dobrým efektem na agregaci trombocytů. Při kontrolním vyšetření agregace trombocytů po 3 měsících byla prokázána již normální citlivost na kyselinu acetylsalicylovou s trvalou dobrou účinností prasugrelu. Tato kazuistika ukazuje, že agregace trombocytů je dynamický děj, který je ovlivňován řadou faktorů. Různé mechanismy vedoucí k protrombotickému stavu, včetně většího ortopedického výkonu, mohou přechodně snižovat účinek antiagregačních léků.

Klíčová slova: protrombotický stav, trombóza ve stentu, prasugrel.

Is there any link between myocardial reinfarction after a major orthopedic surgery and a lack of effectiveness of antiplatelet therapy?

Extensive orthopedic procedures, such as total hip replacement, represent an important thrombotic state of the organism as a response to tissue injury. We present a 63 years old patient who suffered an acute myocardial infarction as a first symptom of coronary heart disease early after orthopedic surgery. Myocardial infarction was treated by urgent percutaneous coronary intervention of the right coronary artery. The patient was taking dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel). The patient suffered myocardial re-infarction due to stent thrombosis on day 9. Optical aggregometry using inducers arachidonic acid and ADP confirmed the lack of effectiveness of antiplatelet therapy. For this reason, prasugrel therapy was initiated with good effect on platelet aggregation. Follow-up tests of platelet aggregation after 3 months demonstrated normal sensitivity to aspirin with the lasting good effect of prasugrel. This case study shows that platelet aggregation is a dynamic process which is influenced by many factors. Different mechanisms leading to thrombotic state, including a major orthopedic surgery, may temporarily reduce the effect of antiplatelet drugs.

Key words: thrombotic state, in-stent thrombosis, prasugrel.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(6): 316–318

Úvod

Se stále stoupajícím množstvím pacientů užívajících antiagregační terapii v důsledku prodělané kardiovaskulární příhody, stoupá také množství poznatků o mnohdy nedostatečné účinnosti protideštičkové terapie (reziduální destičkové aktivitě při protideštičkové terapii) (1–4). Existuje celá řada fyziologických i patofyziologických mechanismů, které v organismu vedou k protrombotickému stavu (5, 6). Rozsáhlé ortopedické výkony, jako je například totální endoprotéza kyčle, představují právě takový významný protrombotický stav, jakožto reakci organismu na poranění tkání (7). Se stoupajícím věkem pacientů roste počet ortopedických výkonů ať už v důsledku zvýšeného množství fraktur skeletu pro osteoporózu nebo v důsledku zvýšeného počtu operačních náhrad

kloubů se snahou o zvýšení kvality života (8). Starší populace je však současně v důsledku aterosklerózy více ohrožena kardiovaskulárními příhodami. Jakýkoliv protrombotický stav, kterým může být právě ortopedický výkon, pak může vést ke klinické manifestaci kardiovaskulární příhody, přičemž následná antiagregační (protideštičková) léčba nemusí být vždy dostatečně účinná.

Kazuistika

Uvádíme příklad 63letého pacienta, dosud bez významnějšího interního onemocnění a bez chronické farmakologické léčby, který podstoupil implantaci totální endoprotézy kyčle (TEP). Rehabilitace po výkonu byla 6. pooperační den nemocničního pobytu komplikována vznikem akutního infarktu myokardu s elevacemi ST

(STEMI) spodní stěny. Byla provedena urgentní selektivní koronarografie s nálezem uzávěru pravé koronární tepny (ACD), kam byly implantovány 2 stenty (Coroflex blue® 4,0 × 25 mm a 4,0 × 19 mm), a dále nálezem vícečetných lézí ramus interventricularis anterior (RIA) do 55 % a ramus circumflexus (RCx) do 50 %. Perkutánní koronární intervence (PCI) proběhla bez komplikací s dobrým výsledkem (finální průtok TIMI III). Echokardiograficky byla přítomna lehká systolická dysfunkce s ejekční frakcí levé komory 50 % a hypokineza bazálního úseku spodní stěny. Pacient byl propuštěn v dobrém stavu do domácího léčení 5. den po infarktu myokardu na standardní duální antiagregační léčbě (kyselina acetylsalicylová 100 mg denně a clopidogrel 75 mg denně) v kombinaci s dalšími obvyklými léky po infarktu myokardu (ramipril, bisoprolol,

atorvastatin), t. č. již bez nutnosti podávání analgetické terapie po TEP kyčle.

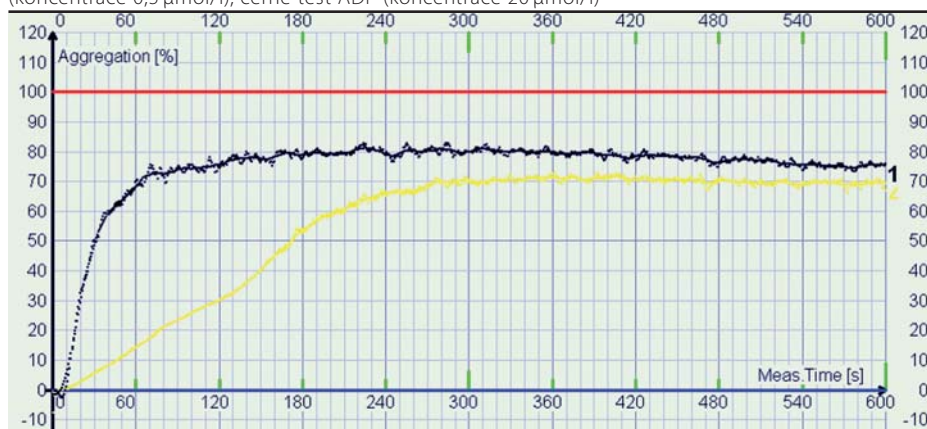
Devátý den po infarktu myokardu byl pacient přijat pro bolesti na hrudi opět s diagnózou STEMI spodní stěny. Před opětovným přijetím do nemocnice pacient dle jeho sdělení užíval všechny předepsané léky. Po podání clopidogrelu 600 mg a kyseliny acetylsalicylové 500 mg byla provedena urgentní selektivní rekonarografie s nálezem subakutní trombózy ve stentech ACD. V jedné době byla provedena perkutánní koronární intervence (trombaspirace s částečným efektem a implantace stentů do ACD). Následně byla navýšena antiagregační léčba na dávky kyseliny acetylsalicylové 100 mg 2x denně a clopidogrel 150 mg 1x denně. V rámci pátrání po příčině subakutní trombózy ve stentu byla po 5 dnech léčby zvýšenými dávkami antiagregačních léků provedena optická agregometrie (test agregace trombocytů s použitím induktorů kyseliny arachidonové a ADP) s nálezem nedostatečné účinnosti protidestickové terapie v těchto dávkách (graf 1). Z tohoto důvodu byla zahájena terapie prasugrelem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Kontrolní agregometrie provedená po 5 dnech na terapii prasugrel 10 mg denně a kyselina acetylsalicylová 100 mg 2x denně (graf 2) prokázala dostatečný účinek této léčby a pacient byl propuštěn do domácího léčení.

Po 3 měsících byl při plánované rekonarografii proveden kontrolní odběr na agregaci trombocytů s nálezem již normální citlivosti na kyselinu acetylsalicylovou s trvalou dobrou účinností prasugrelu (graf 3). Pacient byl v mezidobí bez anginózních obtíží.

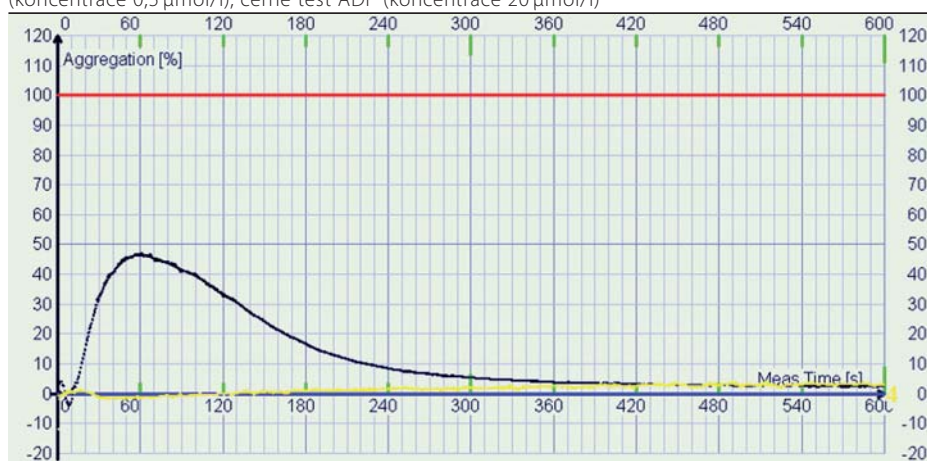
Diskuze

Agregace trombocytů je dynamický děj, který je ovlivňován řadou faktorů, a různé mechanismy vedoucí k protrombotickému stavu mohou přechodně snižovat účinek antiagregačních léků a způsobovat tak nedostatečnou účinnost protidestickové terapie (1–4). Protrombotický stav u pacientů právě po ortopedických výkonech může ovlivňovat agregaci trombocytů řadou různých mechanismů. Jedná se například o současné užívání nesteroidních léčiv v rámci terapie bolesti bránících vazbě kyseliny acetylsalicylové na vazné místo pro cyklooxygenázu-1 (COX-1), zvýšenou citlivost destiček ke kolagenu nebo ADP nebo zvýšenou novotvorbu trombocytů vyvolanou reakcí na krevní ztráty po operaci. Do oběhu se tím dostávají ve zvýšené míře „neaspirinované“ destičky vzhledem k 24hodinovému dávkovacímu schématu a krátkému plazmatické-

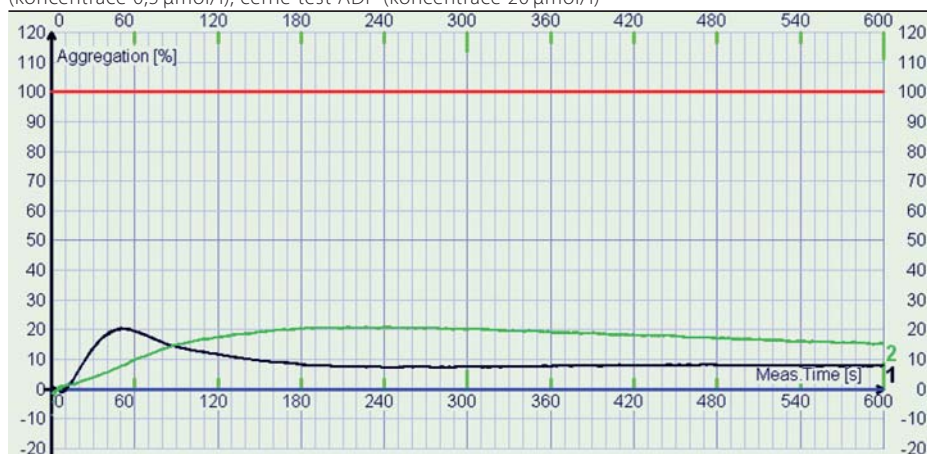
Graf 1. Vyšetření agregace trombocytů při terapii clopidogrel 150 mg denně a kys. acetylsalicylová 100 mg 2x denně; žlutě označena agregace trombocytů po stimulaci kyselinou arachidonovou (koncentrace 0,5 $\mu\text{mol/l}$), černě test ADP (koncentrace 20 $\mu\text{mol/l}$)



Graf 2. Vyšetření agregace trombocytů při terapii prasugrel 10 mg denně a kys. acetylsalicylová 100 mg 2x denně; žlutě označena agregace trombocytů po stimulaci kyselinou arachidonovou (koncentrace 0,5 $\mu\text{mol/l}$), černě test ADP (koncentrace 20 $\mu\text{mol/l}$)



Graf 3. Vyšetření agregace trombocytů při terapii prasugrel 10 mg denně a kys. acetylsalicylová 100 mg 2x denně; zeleně označena agregace trombocytů po stimulaci kyselinou arachidonovou (koncentrace 0,5 $\mu\text{mol/l}$), černě test ADP (koncentrace 20 $\mu\text{mol/l}$)



mu poločasu kyseliny acetylsalicylové, který trvá 15–17 minut (5, 6).

Jelikož u našeho pacienta došlo v krátké době po koronární intervenci k subakutní trombóze ve stentu, pátrali jsme po možné příčině tohoto stavu. V Krajské nemocnici Liberec je při testování funkce trombocytů používána metoda optické agregometrie (měření agregace trombocytů po stimulaci kyselinou arachidonovou

a po stimulaci ADP). Jedná se rychle dostupnou a relativně levnou vyšetřovací metodu (1 vyšetření cca 90 Kč). Na podkladě výsledků provedeného testu jsme v našem případě zvolili terapii relativně novým léčivem prasugrelem (Effient®) v dávce 10 mg denně v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou rozdělenou do dvou denních dávek (vzhledem ke krátkému plazmatickému poločasu kyseliny acetylsalicylové se snahou

zvýšit účinek na trombocyty) jako alternativu při nedostatečné účinnosti předchozí antiagregační léčby. Tuto kombinaci léčiv jsme otestovali opět testem na agregaci trombocytů s nálezem dobré účinnosti, přičemž následující 3 měsíce pacient neprodělal další kardiovaskulární příhodu.

Agregometrie trombocytů byla dlouho považována za „zlatý standard“. V souvislosti s provedeným vyšetřením je však nutné poznamenat, že pro limitace optické agregometrie se již začínají používat i jiné metody, jako například použití přístrojů VerifyNow (Accumetrics, San Diego, USA), Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100; Dade Behring, Newark, USA), a měření stavu fosforylace vasodilator-stimulated fosfoproteinu (VASP) (BioCytex, Marseilles, France) (9). Problémem optické agregometrie je především nutnost zpracování vzorku do 1–3 hodiny po odběru (což v naší kazuistice bylo splněno), použití různých metodik v různých laboratořích a někdy také ne zcela optimální reprodukovatelnost vyšetření.

V našem článku přinášíme popis jednoho pacienta (kazuistiku) a ne předem připravenou studii. Proto považujeme za nutné se zmínit i o omezeních a možnostech různé interpretace výsledků, které z naší kazuistiky plynou. Chybí objektivní ověření, například s použitím sledování metabolitů kyseliny acetylsalicylové v moči apod., zda byly protidestičkové léky skutečně užívány. U pacienta recentně po TEP kyčle nešlo také přesně ověřit, zda doma neužíval nesteroidní antiflogistika, která by mohla snížit účinek kyseliny acetylsalicylové. Jelikož byly destičkové funkce testovány až při výskytu re-infarktu, nemáme údaje o bazální aktivitě destiček („baseline level of platelet activation“) před TEP kyčle po tomto výkonu. Mnohé studie přitom ukazují na různou klinickou odpověď u pacientů užívajících clopidogrel již při zahájení léčby tímto lékem. Účinek clopidogrelu na destičkovou aktivitu má v běžné populaci charakter Bellovy křivky (normálního rozložení) (10, 11), což by mohlo mít vliv na výskyt recidivy kardiovaskulárních příhod například u skupiny pacientů s nedostatečnou účinností clopidogrelu.

Jeden z hlavních problémů představuje také skutečnost, že pokud prokážeme nedostatečný účinek protidestičkové léčby, nevíme, jak se má správně postupovat dále. Zkoumají se buď změny dávkovacích režimů v současnosti standardně používaných léků (kys. acetylsalicylová a clopidogrel) nebo pak použití jiných nových léčiv. Studie CURRENT-OASIS 7 (12) zkoumala účinek

použití zvýšených dávek protidestičkových léků po dobu prvních 7 dnů (kys. acetylsalicylová 2krát 100 mg denně a clopidogrel 150 mg denně) oproti standardním dávkám (kys. acetylsalicylová 100 mg denně a clopidogrel 75 mg denně) u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících PCI. V primárním sledovaném cíli (úmrtí z kardiovaskulární příčiny, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) nebyl nalezen rozdíl v těchto dvou režimech. V rámci sekundárního cíle byla léčba zvýšenými dávkami spojena s nižším výskytem trombózy ve stentu. Studie TRITON-TIMI 38 (13) pak porovnávala použití prasugrelu vs. clopidogrelu u pacientů s akutním koronárním syndromem. Použití prasugrelu bylo spojeno s nižším výskytem ischemických příhod včetně trombózy ve stentu, ale za cenu zvýšení počtu krvácivých komplikací, přičemž mortalita se v obou skupinách nelišila. V současné době probíhá řada dalších studií a na trh přicházejí nebo brzy přijdou nové léky ovlivňující proces srážení krve. My jsme zvolili u našeho pacienta terapii prasugrelem, jelikož tento lék je v současnosti považován za nejsilnější antiagregačně působící látku ze skupiny thienopyridinů. Je to dáno tím, že oproti clopidogrelu je prasugrel nejslabším inhibítozem cytochromu P450. Jak clopidogrel tak prasugrel účinkují přes své metabolity, které jsou konvertovány cytochromem P450. Studie ukazují, že nemocní s cytochromem P450 CYP2C19 mají významně omezenou schopnost tvorby antiagregačně účinného metabolitu a mají pak vyšší výskyt ischemických příhod (14).

I přes výše uvedené limitace plynoucí z popisu jednoho případu jsme chtěli upozornit na různé vyvolávající faktory protrombotického stavu. Tím ortopedický výkon zcela jistě je. Na rozdíl od studií sledujících výskyt a prevenci trombembolické žilní nemoci u pacientů po ortopedických výkonech, kterých je celá řada, však v dnešní době nemáme k dispozici studie sledující účinnost protidestičkové léčby u pacientů s ischemickou chorobou srdeční po větším ortopedickém výkonu.

Ačkoliv rutinní testování účinnosti antiagregační léčby není uvedeno v doporučených postupech České kardiologické společnosti, u komplikovaných pacientů lze metody testování funkce destiček efektivně (s vědomím jistých limitů) použít k ověření účinnosti podávaných antiagregačních léků.

Závěr

Tato kazuistika ukazuje, že agregace trombocytů je dynamický děj, který může být ovliv-

ňován řadou faktorů, a různé mechanismy vedoucí k protrombotickému stavu mohou přechodně snižovat účinek antiagregačních léků. Vyšetření trombocytů nám může pomoci odhalit příčinu selhání duální antiagregační léčby a upravit ji tak, aby bylo sníženo riziko recidivy kardiovaskulární příhody.

Literatura

1. Vila PM, Zafar MU, Badimon JJ. Platelet reactivity and non-response to dual antiplatelet therapy: a review. *Platelets* 2009; 20: 531–538.
2. Hoshino K, Horiuchi H, Tada T, et al. Clopidogrel resistance in Japanese patients scheduled for percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2009; 73: 336–342.
3. Sharma RK, Reddy HK, Singh VN, et al. Aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness and nonresponsiveness in patients with coronary artery stenting. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 965–972.
4. Azam S M, Jozic J. Variable platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel: role of platelet function and genetic polymorphism testing. *Transl Res* 2009; 154: 309–313.
5. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 332–336.
6. Cola C, Brugaletta S, Martin Yuste V, et al. Diabetes mellitus: a prothrombotic state implications for outcomes after coronary revascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 101–119.
7. Szucs G, Ajzner E, Muszbek L, et al. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. *J Orthop Sci* 2009; 14: 484–490.
8. Peled E, Keren Y, Halachmi S, et al. Patients aged 80 and older undergoing orthopedic or urologic surgery: a prospective study focusing on perioperative morbidity and mortality. *Gerontology* 2009; 55: 517–522.
9. Pampuch A, Cerletti C, De Gaetano G. Comparison of VASP-phosphorylation assay to light-transmission aggregometry in assessing inhibition of the platelet ADP P2Y₁₂ receptor. *Thromb Haemost* 2006; 96: 767–773.
10. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, et al. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 295–301.
11. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–251.
12. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 930–942.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360: 354–362.

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2010

Článek přijat po přepracování: 4. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2010

MUDr. Tomáš Roubíček, Ph.D.

Kardiocentrum Krajské nemocnice Liberec
Husova 10, 460 63 Liberec
tomas.roubicek@nemlib.cz