

Trombóza renálních stentgraftů jako příčina akutního selhání ledvin

MUDr. Ester Kurašová¹; MUDr. Miroslav Hrubý¹; MUDr. Jiří Orság, Ph.D.¹; MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.¹; MUDr. Viktor Klementa¹; prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.¹; prof. MUDr. Martin Köcher, Ph.D.²; doc. MUDr. Filip Čtvrtlík, Ph.D.²; MUDr. Zdeněk Sekanina³

¹ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

² Radiologická klinika FN Olomouc

³ II. chirurgická klinika cévně-transplantační FN Olomouc

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální poškození – renální stentgraft – rezistence na kyselinu acetylsalicylovou – studie COMPASS

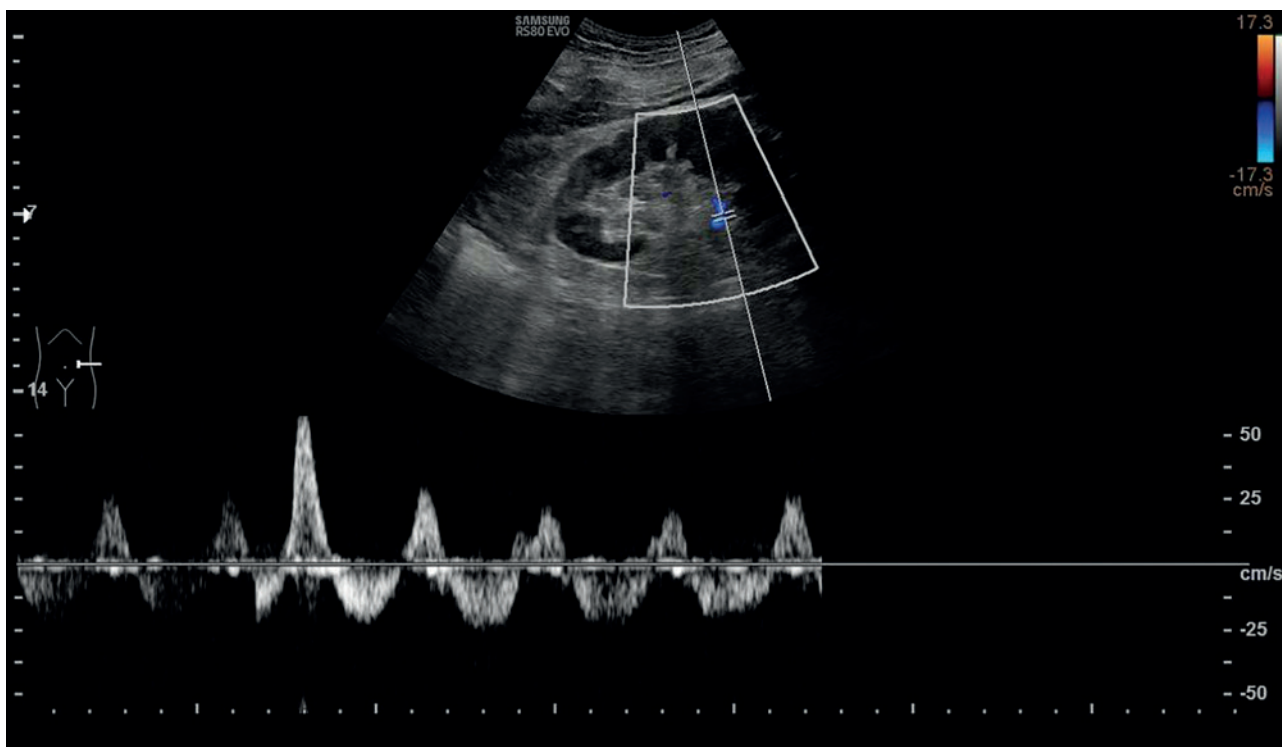
Kazuistika

Pětašedesátiletý muž byl vyšetřován na urgentním příjmu pro neobvyklé, náhle vzniklé bolesti břicha převážně v oblasti podžebrí a bederní krajiny vpravo. Z důležitých anamnestických dat: léčil se doposud s arteriální hypertenzí, hyperlipidemií (prozatím nedosaženo cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě [LDL cholesterolu], pozitivní rodinná anamnéza – dědeček zemřel na infarkt myokardu ve 41 letech) a diabetes mellitus 2. typu na perorálních antidiabetikách, dále byl zajištěn duální antiagregační terapií (kyselina acetylsalicylová [ASA], klopidogrel), neboť před pěti lety prodělal parciální resekci abdominálního aneurysmatu aorty s náhradou aorto-aortální protézou, následně pro rozvoj paraanastomotické výdutě zavedeny aortobilické stenty endovaskulárně do obou renálních tepen a do *arteria mesenterica*. K vyloučení náhlé příhody břišní byl v rámci nemocniční triáže směřován na chirurgickou ambulanci. Laboratorní vyšetření odhalilo známky akutního renálního poškození (urea 9 mmol/l, kreatinin 150 μmol/l), mírnou elevaci hodnot obstrukčních enzymů (gama-glutamyltransferáza [GGT] 2,5 μkat/l), elevaci zánettivých parametrů (C-reaktivní protein 26 mg/l) a aktivní močový sediment (mikroskopickou hematurii a leukocyturii – erytrocyty 14, leukocyty 170). Z doplněných zobrazovacích metod nebyly prokázány známky náhlé příhody břišní na rentgenu (**obr. 1**), sonografie vyloučila obstrukci vývodných cest močových, doložila normální nález na játrech, slezině i pankreatu. Dle elektrokardiografie a kardiospecifických enzymů byl vyloučen akutní koronární syndrom. Nemocný byl zaléčen spasmolytiky a propuštěn domů se zajištěním kontroly na ambulanci

následující den. Za necelých 24 hodin laboratorní nález vykazoval rapidní progresi akutního renálního poškození s nárůstem kreatinemie ze 150 na 430 μmol/l s rozvojem anurie a zhoršením klinických potíží, bolesti se nyní začaly propagovat i do zad. Stav byl hodnocen jako suspekt ní počínající akutní pyelonefritida vpravo. V rámci diferenciální diagnostiky byla zopakována sonografie ledvin včetně dopplerovského měření s překvapivým záchytem



OBŘ. 1 RTG břicha. Bez známek náhlé příhody břišní, flebolity v malé pánvi. Zobrazen stentgraft aortobilický a renálních tepen.



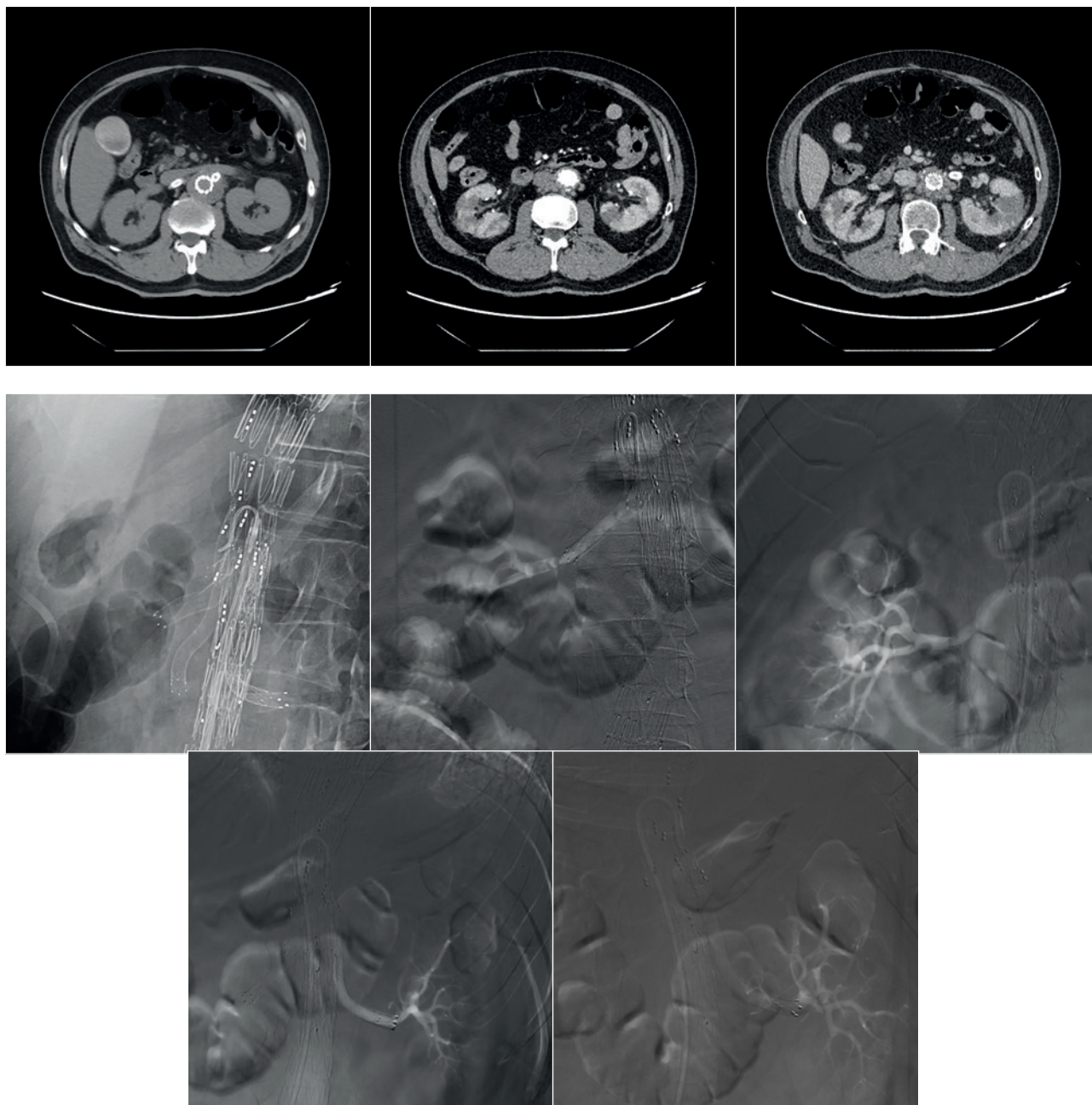
OBR. 2 Ultrazvuk ledvin včetně dopplerovského měření se zobrazením velmi chudého prokrvení v periférii včetně obstrukčního toku v segmentální tepně.

snížené perfuze – tedy se známkami bilaterální akutní renální ischemie (obr. 2). Angiografie potvrdila uzávěr renálních stentgraftů větvené aortální náhrady. Stav byl urgentně řešen aspirační trombektomií bilaterálně, v levé renální tepně se zavedením stentu pro patrný nástěnný defekt (obr. 3). Vzhledem k trvající anurii, dalšímu vzestupu hodnot kreatininu a rozvoji hyperkalemie byl pacient přechodně intermitentně dialyzován s následným rozvojem diurézy. Dialyzační podpůrná terapie byla ukončena po měsíci při parciální reparaci renální funkce. Vyšetření trombofilii neprokázalo hereditární trombofilní stav (negativní leidská mutace i protrombin, zjištěna pouze zvýšená hodnota faktoru VIII a fibrinogenu, aktivovaný protein C negativní). Za vznikem arteriální trombózy stentgraftů stála neúčinnost antiagregační terapie při rezistenci. Adekvátní odpověď na léčbu v inhibici agregace indukované kyselinou arachidonovou byla stanovena pod 25 % a při léčbě thienopyridiny v inhibici agregace indukované adenosindifosfátem (ADP) s prostaglandinem E₁ (PGE₁) pod 45 %. Po rozpoznání diagnózy byl pacient pooperačně zajištěn triple terapií (klopidogrel, ASA, nízkomolekulární heparin), otázkou zůstávalo, jak takového pacienta léčit dále. Zvažovala se možnost zvýšení dávky ASA (pro překonání rezistence) nebo její nahrazení či kombinace s jiným antiagregačním lékem. Nicméně podle recentních doporučení prospěšnost aditivní antiagregační terapie u těchto pacientů nebyla prokázána.¹ Postupovali jsme tedy jako u nemocných v rámci sekundární prevence s ischemickou chorobou srdeční či onemocněním perifer-

ních tepen ve studii COMPASS, která prokázala účinnost užití monoagregancia a antikoagulancia.² V tomto raritním případě jsme podali klopidogrel (75 mg/den) a antikoagulaci dle glomerulární filtrace, zprvu nízkomolekulární heparin subkutánně dvakrát denně s následným převodem na rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně po reparaci renálních funkcí. V dalším období se stav komplikoval ortostatickým kolapsem s hypotenzí při posílené terapii akcelerované hypertenze s následnou retrombózou renální arterie vlevo. Opět bylo přistoupeno k trombektomii stentgraftu a přechodně intermitentní náhradě funkce ledvin dialýzou. Renální funkce jsou nyní stacionární na úrovni koncentrace kreatininu 213 $\mu\text{mol/l}$. Od poslední rehospitalizace zůstává pacient bez dalších komplikací nebo recidivy uzávěru na zavedené terapii a důsledné kontrole hypertenze. Nadále pravidelně dochází na kontroly v nefrologické ambulanci.

KOMENTÁŘ

Bolesti břicha se vyskytují u celé řady onemocnění. Pro stanovení správné diagnózy v širokém spektru diferenciální diagnostiky je zásadní pečlivě odebraná anamnéza spolu s klinickými příznaky a laboratorními výsledky. Endograftová trombóza je přítomna u více než 20 % případů po endovaskulární léčbě, zásadní je proto dlouhodobé sledování pacientů. Ve dvou třetinách případů zůstávají tromby stabilní nebo mizí.^{3,4} V sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod se předepisuje antiagregační léčba. Rezistence na protidestičkovou terapii představuje závažnou limitaci, ačkoli dosud není znám postup, který by byl



OBR. 3 CT angiografie (nativ, kontrast i.v., pozdní fáze syčení) + trombektomie. Katetrizace renálních tepen – patrné defekty v náplni s tromby. Provedena aspirace z obou renálních tepen s odsátím množství trombů. Na kontrolní angiografii patrný nástěnný defekt ve stentgraftu levé renální tepny, implatován balonexpandibilní stent. V periferii patrné místy výpady syčení parenchymu.

podložen důkazy pro snížení tohoto rizika. Až 24 % pacientů vykazuje rezistenci na ASA, prevalence rezistence na klopidogrel se pohybuje mezi 5–10 % a vykazuje vysokou interindividuální variabilitu. Etiologie je komplexní (tab. 1 a 2).⁵⁻⁷ Mechanismus vzniku rezistence je ovlivněn mnoha faktory, přičemž nejčastější příčinou v praxi je nedodržování léčby pacientem a interakce s jinými léky (nesteroidními antiflogistiky). Svě místo zde má i nedostatečně léčená hypercholesterolemie, která prokazatelně vede ke zvýšení počtu destičkových agregátů a k tvorbě trombinu, čímž snižuje antitrombotický efekt ASA.

Laboratorní testování rezistence není plošně doporučováno, ale může být užitečné pro posouzení adherence k léčbě ASA nebo pro identifikaci vzácných genetických abnormalit, a to zejména u pacientů s familiární hypercholesterolemií, neboť snížení koncentrace cholesterolu je jedním z faktorů vedoucích ke snížení rezistence na ASA.^{8,9} Vyšší dávky antitrombotik k překonání rezistence nejsou doporučeny, recentní studie prokázaly vyšší riziko krvácení.⁶ Incidence akutního renálního selhání v předhospitalizační fázi dosahuje přibližně 100 případů na milion, přičemž při vstupním vyšetření je diagnostiko-

TAB. 1 Endogenní a exogenní vlivy rezistence na ASA

Příčiny rezistence na ASA		
Endogenní		
Buněčné	Genetické	Exogenní
<p><i>Interakce trombocytů s jinými krevními buňkami</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Endotelie a monocyty <p><i>Zvýšená funkce destiček</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Neúplná suprese tvorby TXA2 Zvýšený obrát destiček (např. časně po aortokoronárním bypassu, do krve jsou ve zvýšené míře vyplavovány novotvořené trombocyty neovlivněné ASA) Stresem indukovaná exprese COX-2 v destičkách 	<p><i>Polymorfismy receptorů pro:</i> glykoprotein IIb-IIIa, kolagen, tromboxan aj.</p> <p><i>Polymorfismy enzymů:</i> COX-1, COX-2, TXA2 syntáza</p> <hr/> <p>Jiné faktory</p> <hr/> <p>Hypercholesterolemie Inzulinová rezistence u metabolického syndromu</p>	<p>Non-compliance Malabsorpce Kouření Lékové interakce (NSA) Posturální reakce Věk, pohlaví Zvýšený obrát trombocytů Hyperlipidemie, hyperglykemie Netrombotická etiologie cévního uzávěru (arteriitida, embolizace) Hyperkoagulační stav u akutních koronárních syndromů Závislost na dávce (dose dependence)</p>

ASA – kyselina acetylsalicylová; COX-1 – cyklooxygenáza 1; COX-2 – cyklooxygenáza 2; NSA – nesteroidní antiinflogistika; TXA2 – tromboxan A2

TAB. 2 Rezistence na klopidogrel

Příčiny clopidogrelové rezistence

Non-compliance
Lékové interakce
BMI, diabetes mellitus, inzulinorezistence
Interindividuální variabilita v aktivitě CYP450
Akcelerovaný obrát trombocytů
Genové polymorfismy CYP450

BMI – index tělesné hmotnosti; CYP450 – cytochrom P450.

váno pouze u 1 % pacientů. Prerenální selhání tvoří asi 20 % všech akutních selhání ledvin a zahrnuje i postižení renální arterie, jako je stenóza nebo uzávěr renální tepny. Závažnou komplikací může být rozvoj sekundární arteriální hypertenze, která je často rezistentní na léčbu. I přes pokroky v léčebných opatřeních zůstávají morbidita a mortalita spojené s akutním selháním ledvin stále velmi vysoké.¹⁰

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892
a IGA_LF_2024_004.

LITERATURA

- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195–198.
- Šustr F, Souček M. Rivaroxaban in Compass trial. *Vnitř Lék* 2020;66:197–198.
- Táborský M, Linhart A, Karetová D, et al. Antitrombotická léčba u onemocnění aorty a periferních tepen v roce 2021. *Cor Vasa* 2021;63:748–759.
- Černá M, Köcher M, Utíkal P, et al. Late complications after stent-graft implantation for abdominal aortic aneurysm in patients followed for ten or more years. *Čes Radiol* 2023;77:7–11.
- Kazimi AU, Weber CF, Keese M, Miesbach W. The Pre- and Postoperative Prevalence and Risk Factors of ASA Nonresponse in Vascular Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211044723.
- Mayer O. Klinický význam rezistence na protideštičkovou léčbu a možnosti jejího řešení. *Interní Med* 2012;14:209–212.
- Ševčíková H, Vojáček J, Pudil R, et al. Rezistence na protideštičkovou terapii v kardiologické praxi. *Interv Akut Kardiol* 2006;5:256–258.
- Zehnder JL, Tantry US, Gurbel PA. Nonresponse and resistance to aspirin. Online. In: UpToDate, October 2024. Dostupné z: <https://medilib.ir/uptodate/show/16946>. [citováno 2024-09-15].
- Tantry US, Hennekens CHH, Zehnder JL, Gurbel PA. Clopidogrel resistance and clopidogrel treatment failure. Online. In: UpToDate, October 2024. Dostupné z: <https://medilib.ir/uptodate/show/6684>. [citováno 2024-09-15].
- Krejčí K, Zdražil J, Al-Jabry S, et al. Akutní selhání ledvin. *Interní Med* 2007;2:84–87.