



Συσχέτιση της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη με το ενδοστεφανιαίο φορτίου θρόμβου σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε «καθυστερημένη» πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST.

Κ. Καλογεράς, Ε. Βαβουρανάκης, Δ. Βραχάτης, Θ. Παπαϊωάννου, Σ. Αρχοντάκης, Ο. Κατσαρού, Μ. Καριώρη, Π. Τζαμαλής, Η. Σανιδάς, Χ. Στεφανάδης.

ALPIC 2012, Μέτσοβο 27-29 Ιανουαρίου 2012



Α' Καρδιολογική Κλινική & Ομώνυμο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθυντής: Καθηγητής Χριστόδουλος Στεφανάδης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- ✓ Συσσώρευση στην επιφάνεια μιας ραγείσας ή εξελκωμένης αθηρωματικής πλάκας → σχηματισμός θρόμβου → απόφραξη
- ✓ Η αναστολή των αιμοπεταλίων αποτελεί θεραπεία εκλογής
- ✓ Η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έχει μειώσει αποτελεσματικά το ποσοστό επαναστένωσης μετά από PCI



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

➤ Η ανεπαρκής αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων έχει ενοχοποιηθεί για τον σχηματισμό του θρόμβου σε ασθενείς με ΟΣΣ.

➤ Έχει συσχετισθεί με αυξημένα ποσοστά υποτροπιαζόντων ισχαιμικών επεισοδίων εξαιτίας θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent)



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

✓Gold standard: Light transmitted aggregometry (LTA)

- ✓Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100)
- ✓Thrombelastograph PlateletMapping System
- ✓Plateletworks

✓VerifyNow, a point-of-care assay (Accumetrics, SanDiego, CA, USA).

Η συσκευή καταγράφει τις μεταβολές στη δίοδο του φωτός και αυτό χρησιμοποιείται ως έμμεσος δείκτης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο αίμα.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μονάδες αντίδρασης PRU (P2Y₁₂ - Reaction Units) για την κλοπιδογρέλη.



BACKGROUND

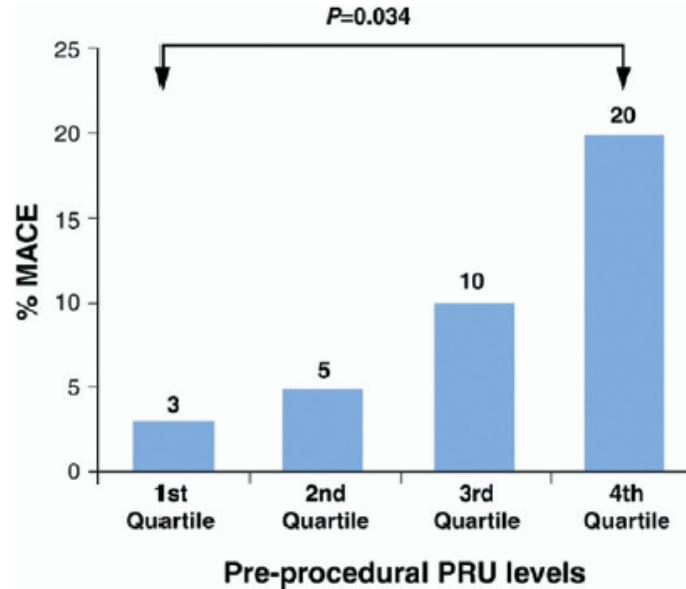


Figure 1 The ARMYDA-PRO Study—Primary End Point

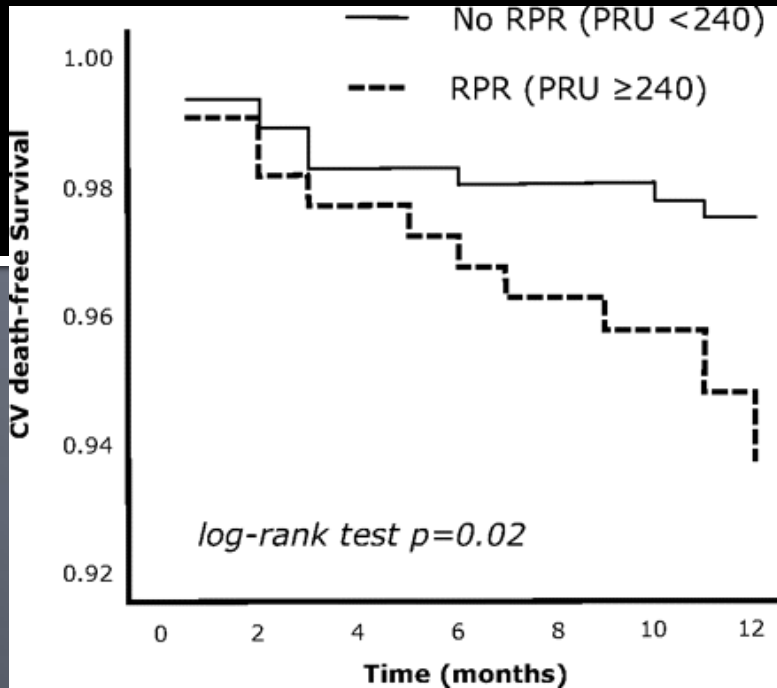
Incidence of primary end point (30-day major adverse cardiac events [MACE]) according to quartile distribution of pre-intervention platelet (P2Y12) reaction units (PRU) values. ARMYDA-PRO = Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome. Figure illustration by Rob Flewell.

Conclusions

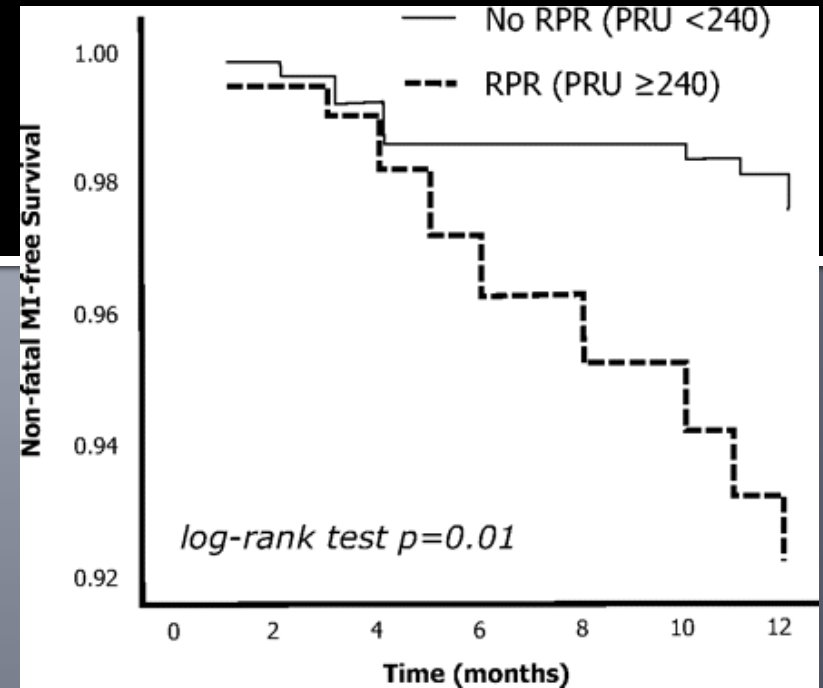
This study indicates that high pre-PCI platelet reactivity might predict 30-day events. Use of a rapid point-of-care assay for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel administration might help identify patients in whom individualized antiplatelet strategies might be indicated with coronary intervention. (J Am Coll Cardiol 2008;52:1128–33) © 2008 by the American College of Cardiology Foundation



BACKGROUND



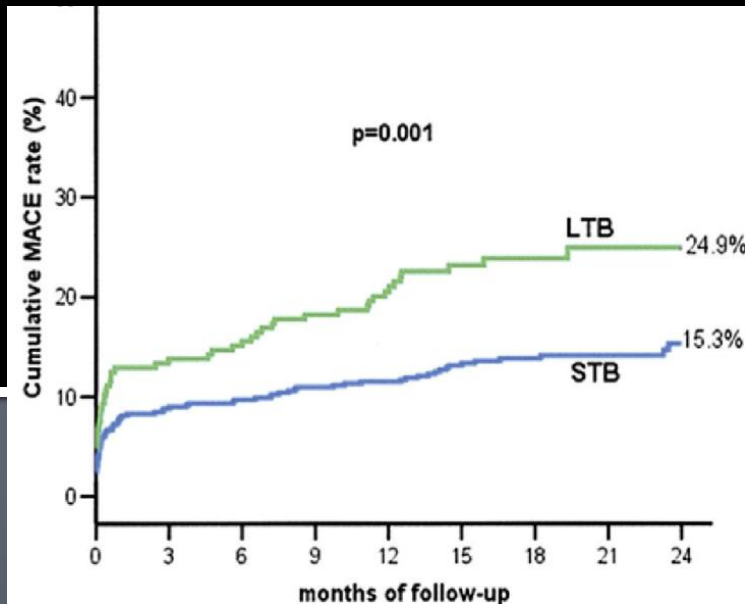
Survival free from cardiovascular (CV) death in patients with and without PRU ≥240.



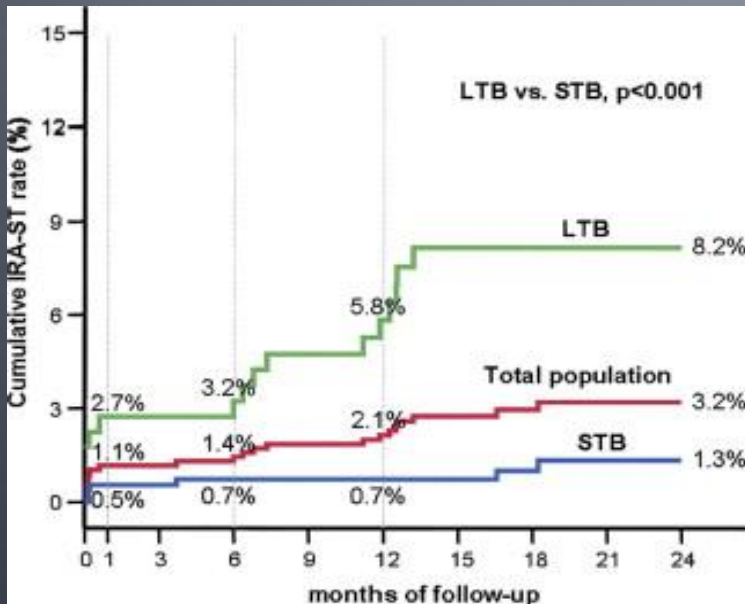
Survival free from nonfatal MI in patients with and without PRU ≥240.



BACKGROUND



➤ Το στεφανιαίο αθηρωματικό φορτίο αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για MACE και θρόμβωση του stent σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) που αντιμετωπίζονται με PCI.



Sianos G, et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:573-83



Υπόθεση μελέτης

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI), η αυξημένη υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων μετά από φόρτιση κλοπιδογρέλης, σχετίζεται με:

- ✓ μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο
- ✓ χειρότερη επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από PCI



ΜΕΘΟΔΟΣ I

Κριτήρια Εισαγωγής

Συμπεριλήφθησαν διαδοχικοί ασθενείς που παρουσιάστηκαν ή διεκομίστησαν στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI).

Κριτήρια Αποκλεισμού

- Χρόνος < 2 ώρες μεταξύ δόσης φόρτισης και στεφανιαίας αγγειογραφίας
- Λήψη αναστολέων της IIb/IIIa γλυκοπρωτεΐνης έως και 72 ώρες προ του καθετηριασμού
- Γνωστή υπερπηκτική κατάσταση
- Ασθενείς υπό αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά
- Γνωστή αλλεργία στην κλοπιδογρέλη
- Χορήγηση θροβολυτικής αγωγής για το αυτό ισχαιμικό επεισόδιο.



ΜΕΘΟΔΟΣ ΙΙ

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Φόρτιση με 600mg κλοπιδογρέλης και 325mg ασπιρίνης.

Εκτίμηση της Υπολειπόμενης Δραστικότητας των Αιμοπεταλίων (*Residual Platelet Reactivity*)

Η εκτίμηση της υπολειπόμενης δραστικότητας των αιμοπεταλίων για την κλοπιδογρέλη πραγματοποιήθηκε με το σύστημα *VerifyNow* (Accumetrics, SanDiego, California) τουλάχιστον 2h μετά τη φόρτιση.

Το σύστημα χρησιμοποιεί δείγμα φλεβικού αίματος του οποίου η πήξη έχει αποφευχθεί με χρήση κιτρικού νατρίου (0.109mol/L).

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μονάδες αντίδρασης PRU (P2Y12 Reaction Units) για την κλοπιδογρέλη.



ΜΕΘΟΔΟΣ ΙΙΙ

Κατηγοριοποίηση του ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου

■ *grade A*

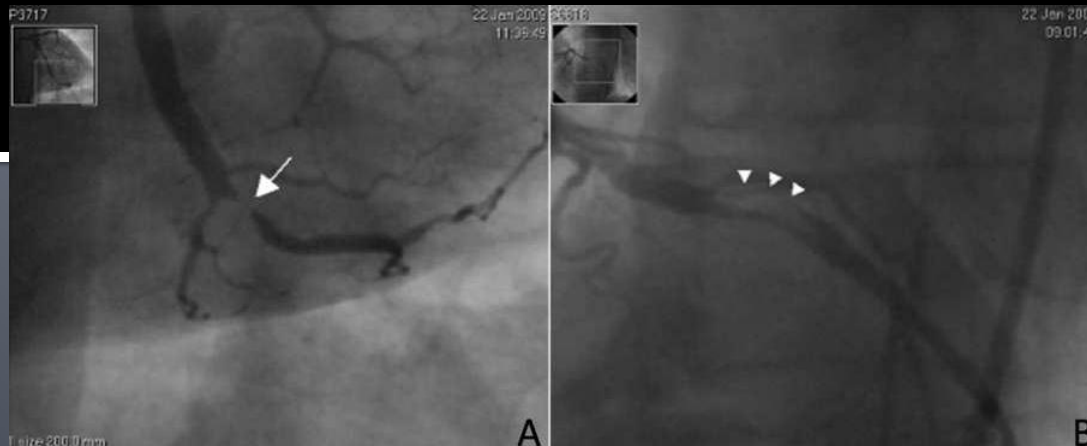
Εντοπίζεται αγγειογραφικά με σαφήνεια και η μεγαλύτερη διάσταση του είναι $\leq 1/2$ της διαμέτρου του αγγείου

■ *grade B*

Εντοπίζεται αγγειογραφικά με σαφήνεια και η μεγαλύτερη διάσταση του είναι $>1/2$ αλλά < 2 της αγγειακής διαμέτρου

■ *grade C (Large Thrombus Burden)*

Εντοπίζεται αγγειογραφικά με σαφήνεια και η μεγαλύτερη διάστασή του είναι ≥ 2 της διαμέτρου του αγγείου



ΜΕΘΟΔΟΣ IV

Στεφανιαία και μυοκαρδιακή αιμάτωση

Πριν και Μετά από τη διαδερμική παρέμβαση εκτιμήθηκαν:

- ✓ή ροή TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infraction; TIMI)
- ✓ή τριχοειδική αιμάτωση του μυοκαρδίου (Myocardial Blush; MB)



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Ι

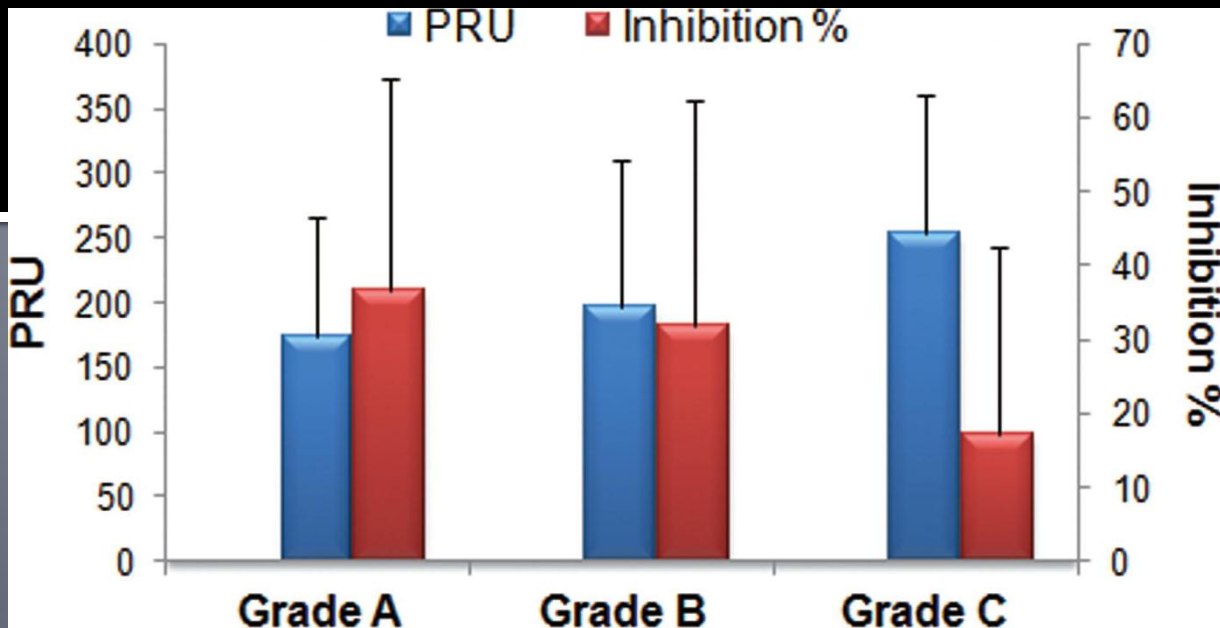
➤74 διαδοχικοί ασθενείς με STEMI (μέση ηλικία 60.9 ± 11.9 έτη, 60 άρρενες) συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο ανιχνεύθηκε:

- Grade-A σε 10 ασθενείς (13.5%)
- Grade-B σε 26 ασθενείς (35.1%)
- Grade-C σε 38 ασθενείς (51.4%)



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ II

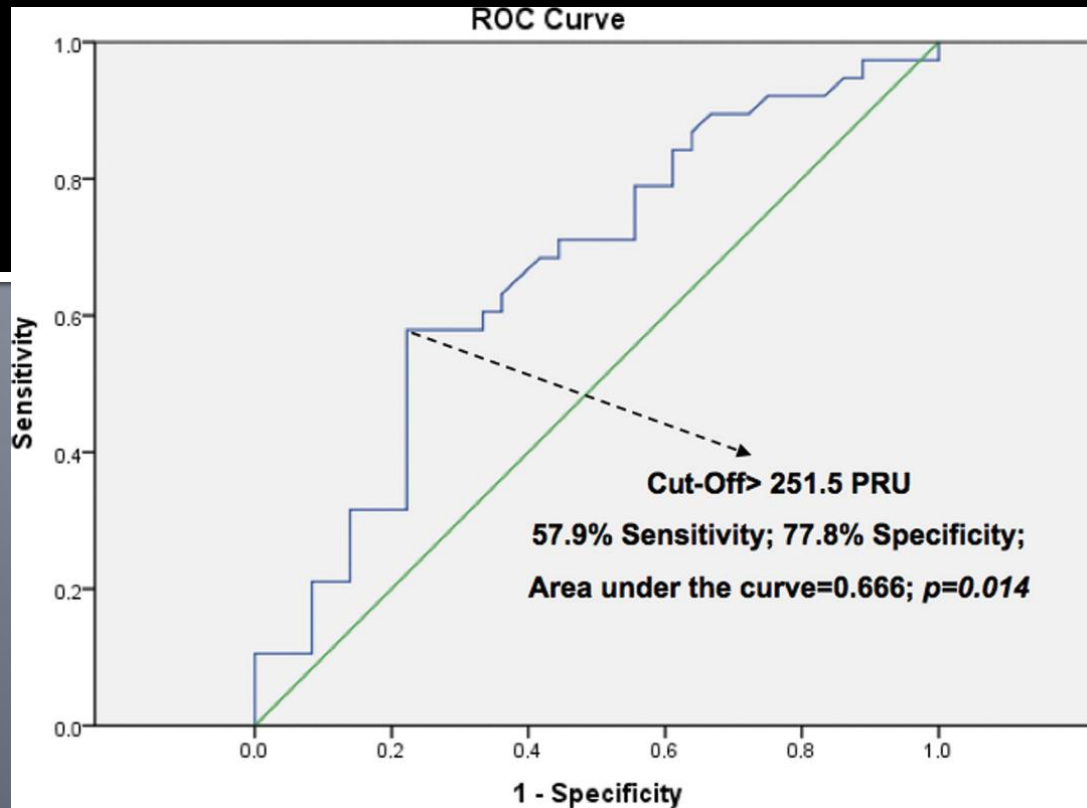


Η υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών κατηγοριών ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου. ($p=0.044$)

A significant linear trend for PRU to increase and %-Inhibition to decrease with greater thrombus burden is observed ($p=0.015$ and $p=0.018$, respectively)



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ III



PRU cut-off point (>251.5) for detection of large thrombus burden (Grade C)



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ IV

Table 2. Independent Determinants of Large Thrombus Burden (Thrombus Grade C) (Binary Logistic Regression Analysis)

Characteristic	OR (95%CI)	P value
PRU-RESULT >251.5	39.27 (3.97–388.09)	0.002
PRU-BASE	0.98 (0.96–1.00)	0.014
ARU	1.01 (0.99–1.02)	0.450
Age (years)	0.99 (0.91–1.07)	0.800
Gender (Female)	132.6 (5.33–3,297.08)	0.003
Smoking	0.89 (0.12–6.81)	0.909
Diabetes	0.55 (0.85–3.54)	0.527
Dyslipidemia	1.87 (0.35–10.08)	0.465
Hypertension	0.11 (0.02–0.70)	0.020
Family history	0.16 (0.03–1.04)	0.054
“Impaired” Killip class (≥III)	1.66 (0.27–10.19)	0.586
Renal failure (GFR <45 ml/min)	0.06 (0.001–3.34)	0.170
Myocardial infarction presentation		
Pain-to-Presentation (h)	1.69 (0.98–2.92)	0.061
FMC-balloon (h)	0.62 (0.37–1.03)	0.063
Prior medication		
Aspirin	2.57 (0.28–23.21)	0.407
Clopidogrel	0.81 (0.56–11.80)	0.877
ACEI	2.11 (0.06–76.12)	0.684
β-blockers	0.66 (0.78–5.52)	0.698
Statins	3.95 (0.40–39.01)	0.239



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ V

Table 3. Post-PCI Coronary and Myocardial Perfusion

Residual platelet reactivity	Post-PCI TIMI-flow			Post-PCI MB		
	Impaired	Normal	P value	Impaired	Normal	P value
PRU-Result	277.4±98.1	179.8±103.4	<0.001	271.2±99.3	160.6±98.5	<0.001
PRU-Baseline	290.4±56.0	262.0±68.8	0.065	286.2±55.8	160.6±98.5	0.067
%-Inhibition	13.1±20.9	34.1±30.8	0.01	14.6±22.6	38.2±31.1	<0.001

TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; MB, myocardial blush. Other abbreviations see in Tables 1,2.

Επηρεασμένη ροή TIMI και τριχοειδική αιμάτωση του μυοκαρδίου (MB) μετά από PCI σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με υψηλότερα επίπεδα PRU ($p < 0.001$)



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με STEMI που υπεβλήθησαν σε «καθυστερημένη» πρωτογενή PCI, η υψηλότερη υπολειπόμενη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη, σχετίζεται με μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο φορτίο θρόμβου και χειρότερη ενδοστεφανιαία ροή και μυοκαρδιακή διάχυση μετά την διαδερμική επέμβαση.





Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing an Unexpectedly Delayed Primary Percutaneous Coronary Intervention

– Impact on Intracoronary Thrombus Burden
and Myocardial Perfusion –

Manolis Vavuranakis, MD, PhD; Dimitrios A. Vrachatis, MD; Theodore G. Papaioannou, PhD;
Stefanos Archontakis, MD; Konstantinos I. Kalogeras, MD;
Maria G. Kariori, MD; Anthi Gafou, MD; Carmen Moldovan, MD;
Panagiotis Tzamalidis, MD; Christodoulos Stefanadis, MD, PhD

Background: Residual platelet reactivity (RPR) after clopidogrel loading, measured by the VerifyNow assay, has been shown to predict 12-month clinical events in patients with acute coronary syndromes. However, links between coronary angiographic findings and outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), with RPR have not been reported. We investigated whether RPR is associated with the amount of intracoronary thrombus burden (TB) in patients with STEMI undergoing unexpectedly-delayed primary percutaneous coronary intervention (pPCI). Moreover, we evaluated whether RPR might influence coronary flow and myocardial perfusion immediately post-pPCI.

Methods and Results: The VerifyNow assay was used to determine RPR after clopidogrel loading, expressed in P2Y12-Reaction-Units (PRU). Intracoronary-TB was angiographically estimated and stratified as TB-Grade-A, -B and -C. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow and Myocardial Blush (MB) were also estimated post-PCI. A total of 74 consecutive patients who presented with STEMI were enrolled in the study. Patients with greater TB presented significantly higher PRU-levels (174.1 ± 91.5 , 196.23 ± 113.4 and 252.8 ± 107.8 for TB-Grade A, B and C, respectively; $P=0.044$). PRU-levels >251.5 were shown to predict Large-TB (LTB; TB-Grade-C) (sensitivity = 57.9%; specificity = 77.8%; $P=0.014$). Impaired TIMI-flow and MB after PCI were significantly associated with higher PRU-levels ($P < 0.001$).

Conclusions: Among the studied patients, those with a higher RPR after clopidogrel loading presented larger intracoronary TB, worse post-PCI myocardial flow and perfusion. (*Circ J* 2011; **75**: 2105–2112)

Key Words: Intracoronary thrombus; P2Y12-Reaction-Units (PRU); Residual platelet reactivity; STEMI; VerifyNow

