

doi: 10.3897/bgcardio.27.e67905

ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ СЪС ST-ЕЛЕВАЦИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НА ПОДОСТРА ИНСТЕНТ ТРОМБОЗА В ХОДА НА COVID-19 ИНФЕКЦИЯ

Ж. Маринова, С. Славчева, А. Ангелов, В. Вълков

Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION CAUSED BY IN-STENT THROMBOSIS IN THE SETTING OF COVID-19 INFECTION

Zh. Marinova, S. Slavcheva, A. Angelov, V. Valkov

First Cardiology Clinic, UMHAT “Sv. Marina”, Medical University – Varna

- Резюме.** Представяме случай на 75-годишен мъж с проведена първична перкутанна коронарна интервенция в хода на остър миокарден инфаркт със ST-елевация, който 12 дни по-късно е хоспитализиран с COVID-19 пневмония. По-късно пациентът реализира повторен остър коронарен синдром със ST-елевация в същата зона в резултат на инстеннт тромбоза. Регистрирани са преходни атриовентрикуларни проводни нарушения преди и след провеждането на коронарната ангиография. Обсъждат се възможните причинно-следствени връзки между COVID-19 инфекцията и настъпилата инстеннт тромбоза, както и подлежащите патофизиологични механизми.
- Ключови думи:** инстеннт тромбоза, коронавирус, остър миокарден инфаркт
- Адрес за кореспонденция:** д-р Жена Мирославова Маринова, Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, бул. „Хр. Смирненски“ № 1, 9010 Варна, тел.+359885778493; e-mail: zhenya_marinova@hotmail.com

- Abstract.** We present a case of a 75-year-old male who underwent percutaneous coronary intervention in the setting of acute myocardial infarction with ST-segment elevation and who was hospitalized 12 days afterwards with COVID-19 pneumonia. Later the patient presented himself again with acute coronary syndrome with ST-segment elevation in the same region due to in-stent thrombosis. Transient atrioventricular conduction disorders were registered before and after the percutaneous coronary intervention. Possible pathophysiological mechanisms of the in-stent thrombosis following COVID-19 infection are discussed.
- Key words:** in-stent thrombosis, coronavirus, acute myocardial infarction
- Address for correspondence:** Zhenya Miroslavova Marinova, First Cardiology Clinic, UMHAT “Sv. Marina”, 1, „Hristo Smirnenski“ bvl, BG – 9010 Varna; phone: +359885778497; e-mail: zhenya_marinova@hotmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусното заболяване (COVID-19) се причинява от т.нар. severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV2). Този респираторен патоген, с предимно белодробна симптоматика, все по-често се припознава като фактор, отговорен за мултиорганно увреждане, в това число и за тежки сърдечно-съдови усложнения. SARS-CoV-2 инфекцията се асоциира и със състояния на хиперкоагулабилитет с висока честота на тромботичните усложнения [1, 2]. Описаните в литературата

тромботични събития засягат не само венозната система с изява на венозен тромбоемболизъм, но и артериалната система с различни клинични прояви – исхемичен мозъчен инсулт, миокарден инфаркт и остра исхемия на крайниците и други органи [3]. Представяме клиничен случай на пациент, преболедувал COVID-19 пневмония, който реализира инстеннт тромбоза в областта на коронарна артерия, интервенирана месец по-рано в хода на остър миокарден инфаркт (ОМИ) със ST-елевация.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представеният случай е на пациент на 75 години с известни: хипертонична болест, дислипидемия, исхемична болест на сърцето и захарен диабет тип 2 с 30-годишна давност. През 2003 г. е преживял преден миокарден инфаркт, третиран консервативно. През следващите години са проведени неколкостотин коронарни интервенции, при които са стентирани LAD и RCA. На 05.09.2020 г. пациентът постъпва в Интензивната кардиологична клиника по повод на остър долен миокарден инфаркт със ST-елевация, усложнен с пристъпно предсърдно трептене. Проведената коронарна ангиография показва инстен тромбоза на RCA. Извършена е реваскуларизация с медикамент-излъчващ балон и имплантация на медикамент-излъчващ (sirolimus) стент 3.5/9 mm с добър ангиографски резултат, без остатъчна стеноза. Пациентът е дехоспитализиран на 5-ия ден след инфаркта, без прояви на сърдечна недостатъчност и с възстановен синусов ритъм. Назначеното лечение за дома включва двойна антиагрегантна терапия с тикагрелор и ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, ACE инхибитор и розувастатин в доза 20 mg дневно.

Осем дни по-късно, на 17.09.2020 г., пациентът е хоспитализиран в Клиниката по пулмология с COVID-19 асоциирана десностранна пневмония със среднотежко протичане – фиг. 1. Лабораторните изследвания демонстрират: повишени маркери за възпаление – С-реактивен протеин, СУЕ и феритин; коагулационен статус – повишаване на D-димерите, при нормални стойности за тромбоцитния брой, протромбиновата активност и АПТТ; декомпенсация на диабета с кетонурия; нарушение в кръвно-газовата обмяна с хипокапнея, хипоксемия и понижена кислородна сатурация (табл. 1).



Фиг. 1. Рентгенография на гърдна клетка при постъпването на пациента в Клиниката по пулмология – улътнени интерстициални пространства в дясно средно и горно белодробно поле, suspectни за възпалителни

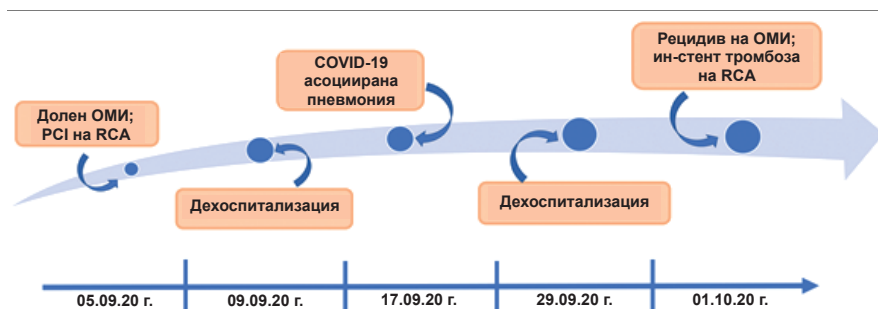
Таблица 1. Лабораторна констелация при хоспитализацията в Клиниката по пулмология по повод десностранна COVID-19 асоциирана пневмония

Лабораторен показател	Резултат	Референтни стойности
CRP	120.23 mg/l	0-5 mg/l
СУЕ	99 mm/h	2-39 mm/h
Феритин	1002 ng/ml	до 322 ng/ml
D-димери	0.73 mg/l	до 0.23 mg/l
Тромбоцити	213 x 10 ⁹ /l	140-440 x 10 ⁹ /l
Протромбиново време INR	85.3% 1,08	70-130% 0,9-1,15
АРТТ	29,3 s	25,4-36,9 s
Кръвно-газов анализ (хипокапнея, хипоксемия)	<ul style="list-style-type: none"> • pCO₂ 3.26 kPa • pO₂ 9.56 kPa • понижена sO₂ при проследяване: до 90-92% 	4,66-5,99 kPa 10,66-13,33 kPa 92-98,5%

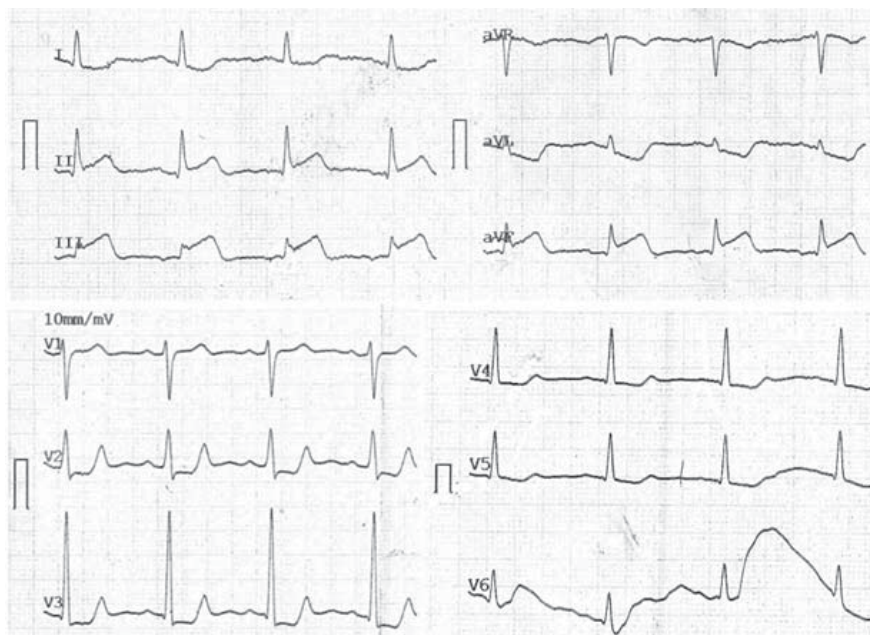
Болният е лекуван в продължение на 12 дни с тройна антибиотична комбинация, включваща хинолон, макролид и цефалоспорин, антикоагуланти (нефракциониран хепарин), продължена е двойната антиагрегантна терапия, наред с останалата медикаментозна терапия, назначена по повод наскоро прекарания ОМИ. Постигнати са резорбция на белодробните инфилтрати, компенсация на захарния диабет, понижаване на острофазовите маркери за възпаление и коригиране на кръвно-газовите показатели.

На 01.10.2020 г., задължителната карантина на пациента в домашни условия все още не е приключила. Въпреки това по-малко от две денонощия след дехоспитализацията от Белодробната клиника и 25 дни след настъпване на долния миокарден инфаркт, пациентът отново постъпва в Интензивната кардиологична клиника с оплаквания от болки в епигастриума и гърдите – фиг. 2. Установяват се електрокардиографски (ЕКГ) данни за остър коронарен синдром (ОКС) със ST-елевация в същата зона на фона на продължаваща двойна антиагрегантна терапия с тикагрелор и ацетилсалицилова киселина – фиг. 3.

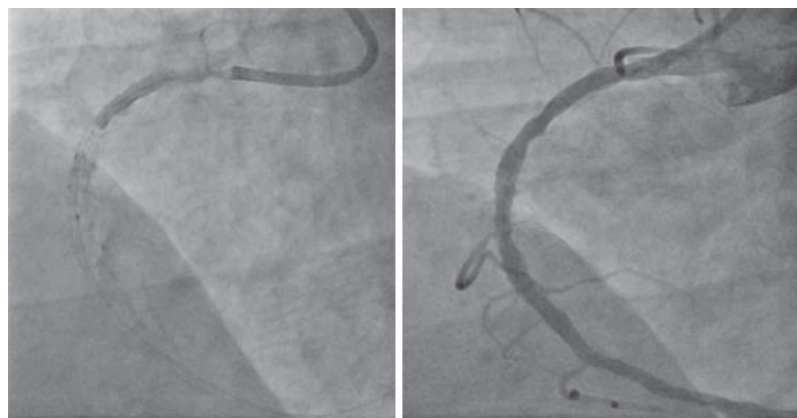
Проведената при постъпването ехокардиография установява сегментни нарушения в кинетиката на лявата камера (ЛК) – акинезия на междукамерния септум и задната стена на ЛК с гранична фракция на изтласкване около 50%, леко дилатирана дясна камера, без значими клапни регургитации. Извършената по спешност коронарна ангиография намира проходими лява предна десцендентна и циркумфлексна коронарна артерия и инстен тромбоза на RCA, която е третирана с балонна дилатация и поставяне на еверолиму-излъчващ стент 3.5/38 mm – фиг. 4.



Фиг. 2. Времеви порядък на настъпване на острите коронарни събития и тяхната корелация спрямо коронавирусната инфекция



Фиг. 3. ЕКГ на пациента при повторната хоспитализация за ОКС със ST-елевация (синусов ритъм със сърдечна честота (СЧ) 65 уд./min; ST-елевация в отвеждания II, III и AVF и съответни огледални промени – депресия на ST-сегмента в отвеждания I, AVL, V2-V6)

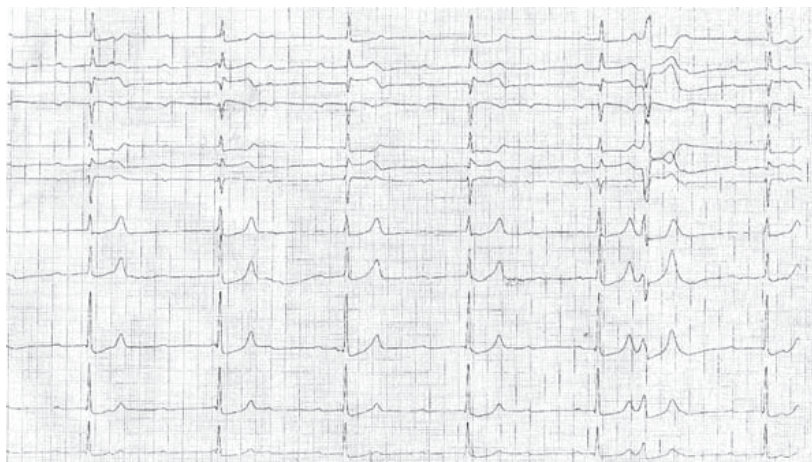


Фиг. 4. Коронарна ангиография – инстенг тромбоза в среден сегмент на RCA (вляво) и краен ангиографски резултат след интервенцията (вдясно)

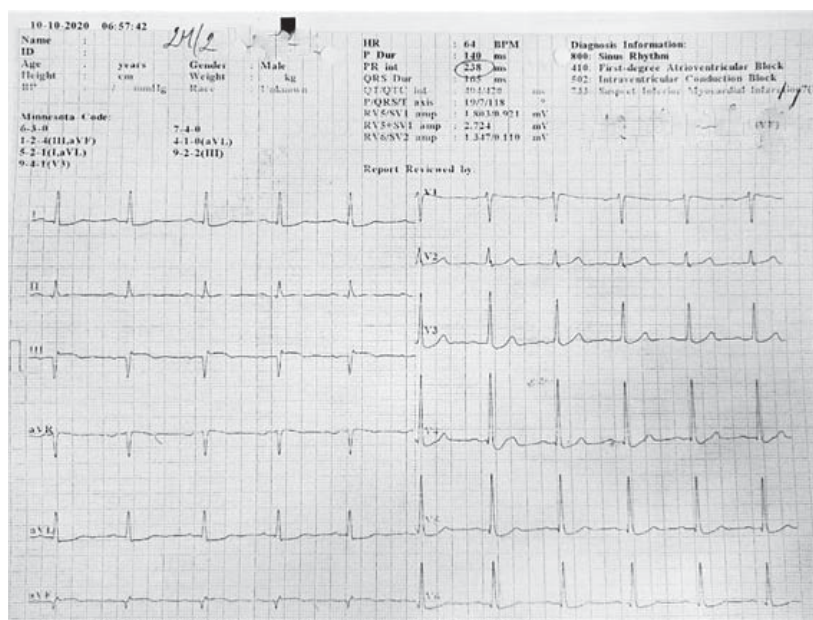
Клиничният ход е усложнен с преходен: AV блок III степен (фиг. 5), AV блок II степен 2:1 и AV блок II степен Мьобиц 1, които са предпоставка за по-продължителен болничен престой и интензивно мони-

торно наблюдение. През първите 24 часа след коронарната реперфузия регистрираният пълен AV блок персистира, но пациентът остава сравнително хемодинамично стабилен и олигосимптомен. В хода на

лечението се регистрира благоприятна еволюция по отношение на проводните нарушения със задържа-не на AV блок I степен с проводно време 238 ms (фиг. 6). Пациентът е дехоспитализиран на 10-ия ден.



Фиг. 5. ЕКГ с AV блок III степен



Фиг. 6. ЕКГ при дехоспитализацията – синусов ритъм с AV блок I степен

ОБСЪЖДАНЕ

Пандемията от COVID-19 постави нови предизвикателства в клиничната практика на кардиолозите, тъй като тази вирусна инфекция се припознава като тригер за съдова увреда и протромботично състояние. Трупат се доказателства от клинични изследвания за особената роля и въздействието на този патоген върху сложната система на кръвосъсирването към посока тромбоеобразуване, засягайки не само артериалното и венозното съдово русло, но също така и съдовете на микроциркулаторно ниво

[2, 4]. Редица автори докладват за различни сърдечно-съдови усложнения – миокардно увреждане, ОМИ, остра мозъчна исхемия, венозен тромбоемболизъм или автохтонна тромбоза на пулмоналната

артерия, наред с други клинични изяви на артериална тромбоза (тромбоза на абдоминалната и торакалната аорта, мезентериална исхемия, исхемия на крайници), дисеминирана интравасална коагулопатия и други [3, 5].

Средната честота на миокардния инфаркт в хода на COVID-19 е между 7-17% сред хоспитализираните пациенти и достига до 20% при пациентите, изискващи интензивни грижи [5]. Наличието на анамнеза за предшествашо сърдечно-съдово заболяване е основен рисков фактор за усложнено протичане на инфекцията и за възникването на тромботични компликации [5]. Елевиране на нивата на тропонин Т се установява при близо една трета от хоспитализираните с коронавирусна инфекция и това се асоциира с по-лоша прогноза и повишен леталитет. Този биомаркер свидетелства за миокардна увреда, без това обезателно да означава коронарна обструкция и ОКК [6].

Няколко са възможните сценарии, когато са налице данни за миокардна увреда в хода на инфекция, причинена от SARS-CoV2: миокардит, стрес-индуцирана кардиомиопатия, белодробна тромбоемболия и ОМИ тип 1 и тип 2 [5]. Натрупват се все повече данни, които намират взаимовръзка между COVID-19 и възникването на обструктивна коронарна патология с тромбоза. Bangalore и сътр. представят серия от 18 пациенти с електрокардиографски регистрирана елевация на ST-сегмента в момента на диагностициране на коронарусното заболяване или в хода на инфекцията. При шест от тях е проведена селективна коронарна ангиография, установяваща тромботична оклузия на коронарен съд, и е осъществена перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) [7].

Една от хипотезите за възникване на ОКК е акселерацията на атеросклеротичния процес с ускорено новообразуване на коронарни плаки, дестабилизация на вече съществуващи такива и насложен вазоспазъм в условията на ендотелна увреда и системен възпалителен отговор при SARS-CoV-2 инфекцията [8]. Накао и сътр. описват клиничен случай на пациент с COVID-19 пневмония, реализи-

рал ОМИ със ST-елевация, при когото посредством интракоронарна оптична кохерентна томография (ОСТ) те установяват плакова руптура и вазоспазъм без оклузивна тромбоза [9].

От друга страна, вече се налага становището, че друг основен патофизиологичен механизъм в условията на COVID-19 е нарушението на коагулационната система, със склонност към тромбози. Прокоагулантното състояние е резултат от хипоксемията, повишения вискозитет, системното възпаление с освобождаване на проинфламаторни цитокини, активирането на ендотелните клетки, тромбоцитите и коагулационната каскада, медирани основно от интерлевкин-6 и левкоцит-индуцируемия тъканен фактор [4, 5].

Тези патофизиологични нарушения следва да се имат предвид особено при пациенти с повишен сърдечно-съдов риск, захарен диабет, доказана вече атеросклероза и провеждани в миналото коронарни интервенции, какъвто е и представеният от нас клиничен случай. Испански колектив докладва за наблюдаваната от тях повишена честота на инстент тромбози по време на COVID-19 пандемията. Те докладват серия от четирима пациенти с остри и късни инстент тромбози, които авторите асоциират със съпътстваща SARS-CoV-2 инфекция, изключвайки други възможни причини за компрометирането на коронарните съдове чрез приложение на интраваскуларна ОСТ [4]. Ауап и съавт. пък представят случай на пациент с коронарна пневмония, остър респираторен дистрес синдром и повишени CRP, феритин и D-димери. При пациента е извършена първична ПКИ по повод ОКС без ST-елевация и електрическа нестабилност. На фона на последваща двойна антиагрегантна терапия с клопидогрел е установена подостра инстент тромбоза. Проведена е повторна ПКИ и се преминава към по-мощна антиагрегантна терапия с участие на тикагрелор и включване на ептифибатит, въпреки че е изключена евентуална резистентност към клопидогрел [10].

Представеният от нас пациент е с много висок сърдечно-съдов риск. При него са регистрирани повишени маркери за системен възпалителен отговор и за активиране на коагулацията в хода на COVID-19 пневмония. В допълнение на това е налице декомпенсация на захарния диабет с кетонурия, водеща до дехидратация и хипервискозитет. Изброените фактори са предпоставка за инстент тромбоза въпреки оптималната и непрекъсната антиагрегантна терапия с тикагрелор.

Във връзка с тромботичните и тромбоемболичните усложнения, свързани с COVID-19, международен експертен екип публикува становище, даващо систематично обобщение и указания за

превенция и лечение на тези състояния. Подчертава се нуждата от проследяване на пациентите по отношение на хемостазните показатели – тромбоцитен брой, D-димери, протромбиново време, фибрин-деградационни продукти. Относно антиагрегантното и антикоагулантното лечение се изтъква необходимостта от съобразяването му с останалата терапия на пациента, поради възможността за лекарствени взаимодействия със съвременните противовирусни и притивовъзпалителни средства. Празугрел се посочва като антиагрегантът най-малко повлияващ се от лекарствени взаимодействия [11].

В условията на нестихваща COVID-19 пандемия е необходимо да се познават всички лица на това заболяване, в това число и потенциалните сърдечно-съдови последици. При пациенти с вече компроментиран коронарен статус и придружаващи хронични метаболитни заболявания коронарната инфекция повишава сигнификантно риска от прогресия на атеросклеротичните плаки и тромбози както на нативни, така и на вече интервенирани коронарни участъци, превръщайки тази група болни в особено застрашена от нови сърдечно-съдови инциденти [6, 12-15]. Описаните клинични серии, от друга страна, демонстрират високия процент на необструктивна коронарна болест при пациенти с елевация на ST-сегмента в контекста на инфекция със SARS-CoV-2. Миокардната увреда при този контингент пациенти може да настъпи като резултат от широк спектър патофизиологични механизми, включващи образуване на вулнерабилни атеросклеротични плаки, коронарен вазоспазъм, коронарна тромбоза, микросъдова увреда и директна миокардна увреда [5, 7]. Въпреки по-доброто разбиране на подлежащите интимни механизми, водещи до COVID-19 провокирана миокардна увреда, допълнителни клинични изследвания са необходими, за да се изучат в детайли патофизиологията на коронарната инфекция и асоциираният с нея повишен риск от сърдечно-съдови инциденти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При болни с известно атеросклеротично съдово заболяване и придружаващи хронични метаболитни заболявания коронарната инфекция повишава значимо риска от нови сърдечно-съдови събития. Патофизиологичните механизми за настъпването им са разнообразни. Познаването им, в съчетание с насочено внимание и проследяване на тези болни, би намалило риска от настъпването на сърдечно-съдови инциденти.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. UpToDate 2020 Sept.
2. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854.
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
4. Prieto-Lobato A, Ramos-Martínez R, Vallejo-Calcerrada N, et al. A Case Series of Stent Thrombosis During the COVID-19 Pandemic. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1291-1296.
5. Avila J, Long B, Holladay D et al. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;39:213-218. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.065.
6. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
7. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A et al. STsegment elevation in patients with covid-19 – a case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478-80.
8. Aakash R. Sheth, Udhayvir S. Grewal, Harsh P. Patel et al. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:110125. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110125.
9. Nakao M, Matsuda J, Iwai M et al. Coronary spasm and optical coherence tomography defined plaque erosion causing ST-segment-elevation acute myocardial infarction in a patient with COVID-19 pneumonia. *J Cardiol Cases.* 2020;23(2):87-89. doi: 10.1016/j.jccase.2020.09.012.
10. Ayan M, Kovelamudi S, Al-Hawwas M. Subacute stent thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;34(1):175-177. doi:10.1080/08998280.2020.1812792.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-250.
13. Duane S. Pinto. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Myocardial infarction and other coronary artery disease issues. UpToDate 2020 Sept.
14. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS et al. The covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2020;383:691-3.
15. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.