



REDAKTOR DZIAŁU
dr hab. n. med.
Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii
Samodzielny Publiczny
Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
w Zamościu

Czy jesteśmy bezradni wobec oporności na doustne leki przeciwplatekcyjne?

Anna Szczudłowska-Gałuszka, Daniel Płaczkiewicz, Andrzej Kleinrok

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu

Adres do korespondencji

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość
e-mail: kardiol@szpital.zam.pl

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (5): 63-70

Wprowadzenie

Aktywacja płytek krwi – tak jak funkcja całego układu krzepnięcia – odgrywa bardzo ważną rolę w patogenezie ostrych i przewlekłych chorób układu krążenia. Dążenie do zablokowania tego mechanizmu ma zatem bardzo racjonalne podstawy, w szczególności jako element leczenia chorób rozwijających się na podłożu miażdżycy, takich jak zawał mięśnia serca, udar mózgu czy choroba tętnic obwodowych. Skuteczność przede wszystkim kwasu acetylosalicylowego (ASA) oraz klopidogrelu została udowodniona w wielu randomizowanych badaniach klinicznych. Co najważniejsze, wykazano, że stosowanie ASA zmniejsza częstość zawałów serca (o 26%), udarów mózgu (o 25%) oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (o 13%) [1]. Klopidogrel, który w podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej zajął w ostatnich latach miejsce tiklopidyny, zastosowany na przykład u chorych z zakrzepicą, do której dochodzi w przebiegu objawowej miażdżycy (w świeżym zawałe serca, ostrym udarze niedokrwinnym lub w chorobie tętnic obwodowych), zmniejsza częstość nowych incydentów niedokrwiniowych, takich jak zawał serca, udar niedokrwiniowy mózgu czy zgon z przyczyn naczyniowych [2]. Połączywszy klopidogrel z ASA u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, możemy liczyć na 20% zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca czy udaru mózgu w porównaniu z leczeniem wyłącznie ASA [3]. Są zatem podstawy, by podwójna terapia przeciwplatekcyjna była jednym z filarów farmakoterapii choroby wieńcowej, zwłaszcza jej ostrych postaci. Mimo dużej skuteczności duża grupa pacjentów stosujących ASA i klopidogrel nadal jest zagrożona nawrotami epizodów sercowo-naczyniowych. Zjawisko to nie jest jeszcze do końca wyjaśnione, ale w większości przypadków może wynikać z oporności na zastosowane leki przeciwplatekcyjne. Częstość występowania oporności szacuje się średnio na 27,1% dla ASA i 5-44% dla klopidogrelu [4]. Znaczne różnice w publikowanych ocenach oporności na doustne leki przeciwplatekcyjne wynikają z braku uzgodnionej definicji i z nieustalanej dotychczas zalecanej metody laboratoryjnej jej potwierdzania. Celem tej pracy jest omówienie dostępnych metod oceny oporności płytek oraz praktycznego znaczenia tej oceny.

Aktywacja płytek krwi i miejsca działania podstawowych leków przeciwplatekcyjnych

Płytki krwi są elementami morfotycznymi krwi biorącymi udział w hemostazie. Odpowiadają za powstanie czopu hemostatycznego w uszkodzonym śródbłonku i uczestniczą w krzepnięciu. Płytki krwi powstają w szpiku kostnym z megakariocytów, a eliminowane są z krwi przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Te najmniejsze składniki morfotyczne krwi żyją 8-12 dni. Mają trójwarstwową błonę komórkową, której zewnętrzną część stanowi otoczka bogata w glikoproteiny o charakterze receptorów. Wewnątrz płytek zgromadzone są ziarnistości uwalniane podczas ich aktywacji. Zawartość ziarnistości stanowią przede wszystkim białka adhezyjne, czynniki wzrostu, a także czynniki krzepnięcia i fibrynolizy [5,6]. W hemostazie pierwotnej, a więc w tworzeniu czopu płytkowego, na przykład na pękniętej blaszce miażdżycowej, dochodzi do odsłonięcia kolagenu i czynnika tkankowego. Krążące we krwi płytki za pośrednictwem swoistych receptorów dla kolagenu ulegają adhezji. Kolejnym etapem jest aktywacja płytek, w przebiegu której dochodzi do uwolnienia z ziarnistości m.in. tromboksanu A_2 oraz do przemieszczenia się z wnętrza komórki receptorów glikoproteinowych GP IIb/IIIa o dużym powinowactwie dla fibrynogenu i czynnika von Willebranda. Aktywowane płytki krwi ulegają agregacji, polegającej na łączeniu się ze sobą (przez receptor GP IIb/IIIa) za pośrednictwem fibrynogenu. W procesie tym uczestniczy również receptor purynergiczny $P2Y_{12}$. Równocześnie z aktywacją i agregacją płytek krwi dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia pod wpływem uwolnionego z pękniętej blaszki miażdżycowej czynnika tkankowego. Rezultatem jest powstanie trombin (czynnik IIa), która przekształca fibrynogen w fibrynę, wzmacniając i stabilizując czop płytkowy. Trombina stanowi także silny czynnik aktywujący agregację płytek krwi [5,6]. Poszczególne leki przeciwplatekowe różnią się mechanizmem działania. Inhibitory receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa hamują ostatni etap hemostazy pierwotnej – agregację płytek krwi, a ASA i kłopidogrel blokują etap pierwszy – aktywację płytek. Kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację płytek krwi, nieodwracalnie, przez cały pozostały czas życia płytki blokując cyklooksygenazę 1 (COX-1), będącą enzymem szlaku przemian kwasu arachidonowego. Rezultatem działania ASA jest zatem niedopuszczenie do powstania prostaglandyn, szczególnie PGE_2 , oraz uwolnienia tromboksanu A_2 i kwasu adenylozynylofosforowego (ADP). Drugim najważniejszym lekiem wchodzącym w skład współczesnej terapii przeciwplatekowej jest kłopidogrel. W przeciwieństwie do ASA ma on postać proleku – 85% podanej dawki jest inaktywowane przez esterazy osocza, a jedynie 15% podlega w wątrobie złożonej przemianie do postaci aktywnej. Kłopidogrel wymaga dwóch etapów utleniania za pośrednictwem cytochromu P450. Aktywna postać kłopidogrelu swoiście i nieodwracalnie hamuje purynergiczny receptor płytkowy $P2Y_{12}$. Działanie to nie pozwala na aktywację przez

ADP receptora płytek krwi, czego wynikiem jest zahamowanie aktywacji i agregacji płytek krwi [5,6].

Oporność farmakokinetyczna i farmakodynamiczna

Nieskuteczność doustnych leków przeciwplatekowych może być spowodowana przyczynami farmakokinetycznymi lub farmakodynamicznymi. Oporność farmakokinetyczna przejawia się brakiem skuteczności leku *in vivo*, przy prawidłowym hamowaniu agregacji płytek w testach *in vitro*. Oporność farmakokinetyczna na ASA może wynikać ze stosowania niewłaściwej dawki leku, nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarskich lub z interakcji z innymi lekami działającymi na COX-1 [7]. Szacuje się, że zjawisko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (non-compliance) występuje u ponad 10% pacjentów stosujących ASA po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu i to już w pierwszym miesiącu po zabiegu [8].

Oporność farmakodynamiczna na ASA jest wynikiem zmian konformacyjnych zachodzących w COX-1. Ta forma oporności powoduje niepełną odpowiedź na ASA mimo prawidłowego stężenia leku we krwi [7]. Może być spowodowana zwiększonym obrotem płytek krwi, typowym dla zakażeń, ale stwierdzanym także w miażdżycy. Kolejną przyczyną oporności na ASA może być oddziaływanie na COX-1 innych leków stosowanych równocześnie z ASA. Szczególnie często upośledzoną odpowiedź na ASA obserwowano u pacjentów otrzymujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak naproksen, ibuprofen czy indometacyna [7]. Ich obecność we krwi może uniemożliwiać acetylację COX-1 przez ASA. Nieprawidłowa odpowiedź płytek krwi na ASA może być również wynikiem polimorfizmu genetycznego dotyczącego COX-1 lub genu receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa i GP Ia [9]. Nieprawidłową odpowiedź na ASA stwierdzano u 28% badanych i w przebadanej populacji częściej dotyczyła ona kobiet oraz pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami nerek. W grupie pacjentów opornych na ASA u 41% doszło do incydentu sercowo-naczyniowego (u 39,4% OZW), a 5,7 % zmarło [10].

W przypadku kłopidogrelu oporność farmakodynamiczna może wynikać z polimorfizmu genowego, a oporność farmakokinetyczna jest przypuszczalnie wynikiem zbyt małej dawki leku, zaburzeń biodostępności lub nieprawidłowości zachodzących w wątrobie podczas przemiany proleku do postaci aktywnej. Zaburzenie konwersji do postaci aktywnej leku może z kolei wynikać z polimorfizmu genów kodujących poszczególne enzymy biorące udział w tej reakcji. Obecnie zidentyfikowano polimorfizm genów odpowiedzialnych za absorpcję kłopidogrelu (*ABCB1*), jego aktywację (*CYP3A5* i *CYP2C19*) oraz aktywność (*P2RY₁₂* i *ITGB3*). Gdy oceniano wpływ czynników genetycznych na skuteczność leczenia kłopidogrelem oraz ich związek z wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 12 miesięcy obserwacji, potwierdzono zmniejszenie skuteczności tera-

peutycznej klopidogrelu u pacjentów z odmianą alleli dwóch genów – odpowiedzialnego za absorpcję (*ABCBI*) i metabolizm (*CYP2C19*), co wiązało się z wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stwierdzono również, że równoczesne występowanie dwóch deficytowych alleli *CYP2C19* oraz jednego lub dwóch niekorzystnych alleli *ABCBI* zwiększa pięciokrotnie ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [11]. Podobne obserwacje dotyczą polimorfizmu genu *MDR-1* (gen oporności wielolekowej), odpowiedzialnego za kodowanie glikoproteiny P, której działanie polega na usuwaniu obcych substancji z organizmu, w tym leków. Glikoproteina P m.in. zaburza wchłanianie klopidogrelu z przewodu pokarmowego. Zaobserwowano, że u pacjentów z zawałem serca stosujących klopidogrel obecność dwóch alleli T wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [12]. Niepełna odpowiedź na doustne leki przeciwplatetkowe może także wynikać z uczulenia na nie [13]. Opisano między innymi przypadek kobiety, u której po implantacji stentu zastosowano rutynowo podwójną terapię przeciwplatetkową, jednak po podaniu klopidogrelu wystąpiły objawy alergicznego zapalenia skóry. W badaniach laboratoryjnych kilkakrotnie oceniano u chorej odpowiedź na doustne leki przeciwplatetkowe. Szczyt reakcji alergicznej wiązał się jednoznacznie z brakiem bądź słabą odpowiedzią na leki [13]. Cukrzyca i przewlekła niewydolność nerek stanowią kolejne istotne czynniki ryzyka niepełnej odpowiedzi na leczenie klopidogrelem. Wśród pacjentów z niewydolnością nerek zaobserwowano, że reaktywność płytek podczas stosowania standardowej dawki klopidogrelu (75 mg na dobę) nie różni się od ich reaktywności podczas stosowania dawki podwójnej, jednak w obu przypadkach jest mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną z prawidłową czynnością nerek [14].

Wraz z podwójną terapią przeciwplatetkową w ramach prewencji krwawień z przewodu pokarmowego bardzo często stosowane są inhibitory pompy protonowej (IPP), których skuteczność została dowiedziona ponad wszelką wątpliwość. Przedmiotem kontrowersji jest jedynie obserwowana interakcja między klopidogrelem a omeprazolem, której skutkiem jest zahamowanie aktywności przeciwplatetkowej klopidogrelu wobec receptora P2Y₁₂ [15]. Podobnej interakcji nie zaobserwowano przy jednoczesnym stosowaniu z klopidogrelem esomeprazolu lub pantoprazolu. W Polsce Grupa Robocza powołana przez konsultantów krajowych w celu opracowania wytycznych prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych w trakcie leczenia przeciwplatetkowego zaleca stosowanie równocześnie z klopidogrelem pantoprazolu lub esomeprazolu [16]. Nierzadkie w piśmiennictwie są jednak głosy, kwestionujące przekładanie się opisywanej interakcji na efekt kliniczny. Za przykład służyć może publikowana analiza francuskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych, dowodząca na grupie 3670 pacjentów, że stosowanie IPP (w tym także omeprazolu) razem z klopidogrelem nie zwiększa ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [17].

Monitorowanie czynności płytek krwi

Obecnie istnieje kilka metod służących monitorowaniu funkcji płytek krwi (tab. 1). Za tzw. złoty standard oceny przeciwplatetkowego działania ASA uważa się badanie agregacji optycznej wywołanej kwasem arachidonowym [7]. O braku odpowiedzi płytek krwi na ASA świadczą wartości powyżej 10-20%. Zjawisko agregacji indukowanej kwasem arachidonowym wykorzystywane jest z powodzeniem w aparatach przyłóżkowych VerifyNow. Precyzyjną ocenę działania ASA na płytki krwi gwarantuje jednak dopiero bezpośrednia ocena stężenia tromboksanu B₂, będącego produktem metabolizmu tromboksanu A₂. Obie metody są zalecane przez Grupę Roboczą do oceny działania ASA na trombocyty.

W celu oceny wpływu klopidogrelu na czynność płytek krwi zaleca się wykorzystanie agregacji indukowanej ADP. Badanie to możemy wykonać z zastosowaniem agregometru impedancyjnego lub za pomocą aparatu przyłóżkowego VerifyNow. Wynik powyżej 60% przy zastosowaniu ADP o stężeniu 20 μM lub powyżej 50%, gdy wykorzystuje się ADP o stężeniu 5 μM, świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych mimo stosowania klopidogrelu [4]. Do alternatywnych metod oceniających działanie klopidogrelu na płytki należy fosforylacja białka VASP (fosfoproteiny stymulowanej przez związki rozszerzające naczynia).

W praktyce wykorzystuje się również testy nieswoiste, które pozwalają ocenić reaktywność płytek krwi podczas stosowania doustnych leków przeciwplatetkowych. Opiera się na nich na przykład działanie aparatu PFA-100.

Poszukując najskuteczniejszego narzędzia dla przewidywania ryzyka epizodów zakrzepicy i krwawień u chorych stosujących leki przeciwplatetkowe, porównano siedem dostępnych w czasie badania testów oceniających funkcję płytek krwi, a mianowicie: agregometrię świetlną (LTA), VerifyNow P2Y₁₂, Plateletworks, IMPACT-R, IMPACT-R ADP, PFA-100, oraz INNOVANCE PFA P2Y [18]. W ciągu roku u 1069 pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej wykonywano wymienione testy. Żaden nie był w stanie zidentyfikować grupy chorych o zwiększonym ryzyku krwawienia. Za pomocą agregometrii świetlnej, VerifyNow P2Y₁₂ oraz Plateletworks można było jednak przewidzieć zgon, zawał serca, zakrzepicę w stencie i udar mózgu, a więc zdarzenia związane z nieprawidłową odpowiedzią płytek krwi na leczenie klopidogrelem. Wśród wymienionych tylko Plateletworks i VerifyNow są badaniami przyłóżkowymi, przy czym istotnym ograniczeniem pierwszego z wymienionych jest konieczność wykonania testu w ciągu 10 minut od pobrania krwi. Rutynowa ocena funkcji płytek krwi, chociaż technicznie możliwa, nadal nie jest zalecana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Amerykańskie towarzystwa AHA/ACC dopuszczają oznaczenie działania doustnych leków przeciwplatetkowych tylko w trzech przypadkach klinicznych: po angioplastyce niezabezpieczonego pomostem pnia lewej tętnicy wieńcowej, miejsca podziału pnia lub ostatniego drożnego naczynia wieńcowego [19].

TABELA 1 Ocena działania leków przeciwplatek – porównanie dostępnych metod i badań [4,7,13,18,29-31]

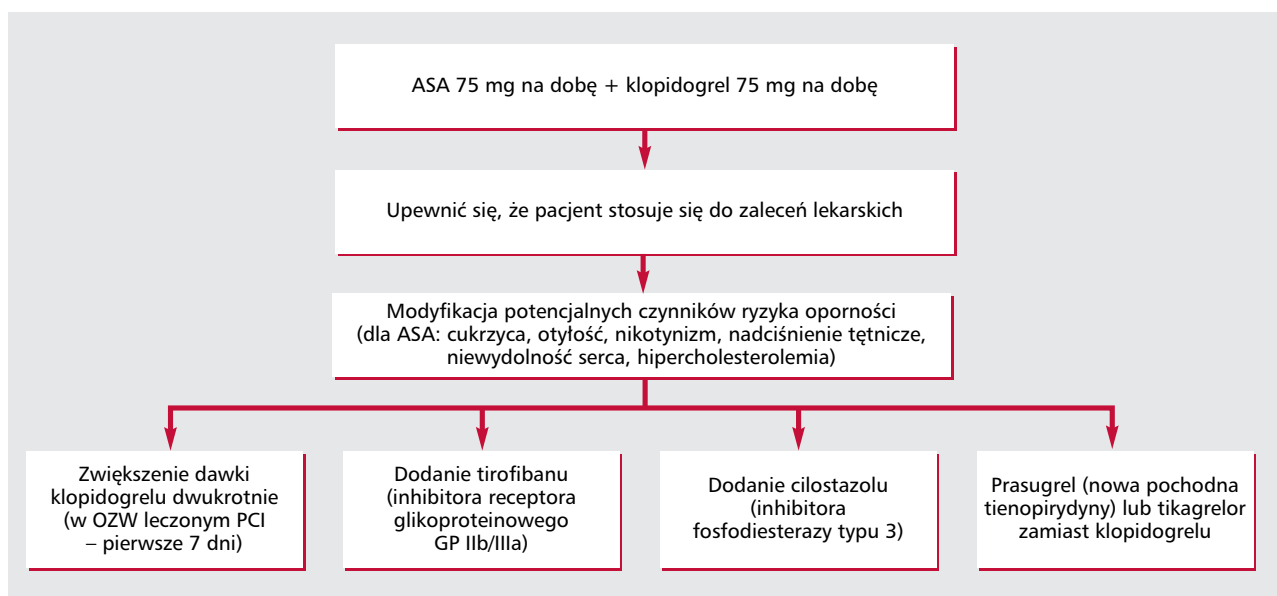
	Charakterystyka testu	Interpretacja
Agregacja płytek krwi	Agregacja z ADP (ASA) lub kwasem arachidonowym (klopidogrel) Zalety: najlepiej przebadana metoda monitorująca działanie leków przeciwplatekowych, dobra dostępność, przystępny koszt oznaczenia – obecnie złoty standard Ograniczenia: skomplikowana i czasochłonna metoda laboratoryjna Materiał badany: osocze bogatopłytkowe (agregacja optyczna), krew pełna (agregacja impedancyjna)	ASA – agregacja optyczna >10-20% lub agregacja impedancyjna >0 Ω → brak odpowiedzi płytek na ASA Klopidogrel – agregacja optyczna >60% (dla ADP o stężeniu 20 μ M) lub >50% (dla ADP o stężeniu 5 μ M) → wzrost ryzyka incydentów zakrzepowych
VerifyNow	Agregacja z ADP (ASA) lub kwasem arachidonowym (klopidogrel) Zalety: badanie przyłóżkowe, szybkie i łatwe Materiał badany: krew pełna	Duża korelacja z wynikami otrzymanymi przy zastosowaniu agregometrii optycznej 350-549 ARU – przedział terapeutyczny dla ASA, 550-700 ARU – oporność na ASA <194 PRU – wartości terapeutyczne dla klopidogrelu (inhibitorów P2Y ₁₂), 194-418 PRU (Base PRU) – prawidłowa reaktywność płytek krwi; im mniejsza wartość PRU jako odsetek Base PRU, tym efekt przeciwplatekowy silniejszy
Plateletworks	Agregacja z ADP (ASA) lub kwasem arachidonowym (klopidogrel) Zalety: badanie przyłóżkowe Ograniczenia: badanie musi być wykonane do 10 minut od pobrania krwi Materiał badany: krew pełna	Niezbędnie dobrze przebadane Ocena stopień agregacji płytek krwi, wyrażając go w procentach
Cytofluorymetryczna ocena fosforylacji białka VASP	Zalety: ocena całego szlaku pobudzenia receptora P2Y ₁₂ Ograniczenia: duży koszt badania, konieczny wysokospecjalistyczny sprzęt Materiał badany: krew pełna	Służy do monitorowania działania klopidogrelu Określa ilościowo VASP z użyciem przeciwciał monoklonalnych, jako miarę niezablokowanych receptorów P2Y ₁₂
Oznaczenie stężenia tromboksanu B ₂	Zalety: najdokładniejszy test oceniający działanie ASA na płytce krwi Materiał badany: surowica, mocza	Służy do monitorowania działania ASA
PFA-100	Zalety: test łatwy i szybki Ograniczenia: test nieswoisty i mało czuły, zależny od AWF i hematokrytu Materiał badany: krew pełna	Nadaje się do przesiewowej oceny odpowiedzi płytek krwi na ASA CEPI-CT ≤150 s – prawidłowe krzepnięcie (oporność na ASA), 150-250 s – częściowa wrażliwość, ≥250 s – wrażliwość CADP-CT <73 s – oporność na ASA

ADP – adenozyndifosforan, ASA – kwas acetylosalicylowy, ARU – jednostka reaktywności, PRU – jednostka reaktywności P2Y₁₂, PFA – platelet function analyzer, CEPI-CT – czas okluzji badany z wykorzystaniem wkładów testowych kolagen/epinefryna, CADP-CT – czas okluzji badany z wykorzystaniem wkładów kolagen/ADP, VASP – fosfoproteina stymulowana przez związki rozszerzające naczynia.

Postępowanie w przypadku oporności na leki przeciwplatekowe

W przypadku podejrzenia u pacjenta leczonego lekami przeciwplatekowymi zachowanej reaktywności płytek, a więc przede wszystkim w przypadku nawracających epizodów niedokrwienych, należy najpierw upewnić się, że chory stosuje się do zaleceń lekarskich (rycina). Strategia postępowania powinna obejmować poza tym modyfikację potencjalnie odwracalnych czynników ryzyka opor-

ności, do których w przypadku ASA zalicza się: cukrzycę, otyłość, nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i hipercholesterolemię [7]. U pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka oporności na ASA, u których doszło do zakrzepicy w stencie lub wczesnej restenozy, uzasadnione jest wykonanie testu przesiewowego PFA-100 w celu oceny reaktywności płytek krwi na zastosowane leczenie, a dopiero później wykonanie testu agregacji optycznej bądź impedancyjnej z zastosowaniem kwasu arachidonowego oraz określenie stężenia trombok-



RYCINA

Możliwości terapeutyczne u chorych podejrzanych o oporność na doustne leki przeciwplatekcyjne [7,21,23-26]. ASA – kwas acetylosalicylowy, OZW – ostry zespół wieńcowy, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa.

sanu B₂ [7]. Aby przełamać oporność na doustne leki przeciwplatekcyjne, można zwiększyć dawki stosowanych leków przeciwplatekcyjnych. W przypadku ASA do zablokowania COX-1 w 95% wystarczy dawka 80-325 mg na dobę, natomiast większe dawki, zwłaszcza powyżej 500 mg, hamują również COX-2, co wiąże się z dodatkowym działaniem przeciwplatekowym i zmniejszeniem oporności, kosztem niestety znacznie gorszego profilu bezpieczeństwa. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca standardowo stosowanie ASA i kłopidogrelu w dawkach odpowiednio 75-150 mg i 75 mg. Są to dawki leków pozwalające zwykle na uzyskanie wystarczającej blokady funkcji płytek przy minimalnym ryzyku powikłań krwotocznych [20]. W badaniu OASIS 7 udowodniono co prawda, że u chorych z OZW poddanych angioplastyce wieńcowej dwukrotne zwiększenie dawki kłopidogrelu (150 vs 75 mg przez 7 dni) zmniejsza ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie nawet o 42%, a zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia serca lub udaru mózgu o 15% [21]. Jednak u wielu chorych zwiększanie dawek nie przynosi pożądanego efektu terapeutycznego, nie może więc być traktowane jako ostateczne rozwiązanie problemu. Szczególnie po zaprezentowaniu wyników badania GRAVITAS, wskazujących, że u pacjentów opornych na działanie kłopidogrelu, którym wszczepiono stent uwalniający lek, dwukrotne zwiększenie dawki kłopidogrelu nie przynosi spodziewanego efektu w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, zawału serca i zakrzepicy w stencie (liczonych łącznie) w sześciomiesięcznej obserwacji [22]. Kolejnym sposobem pozwalającym przezwyciężyć oporność na leki przeciwplatekcyjne jest dodanie do terapii inhibitora GP IIb/IIIa [23]. Zaobserwowano, że intensyfikacja hamowania funkcji płytek krwi za

pomocą tirofibanu u osób z rozpoznaniem dławicy piersiowej (stabilnej lub niestabilnej o małym ryzyku) i poddawanych angioplastyce wieńcowej, a jednocześnie słabo odpowiadających na leczenie ASA, kłopidogrel lub oboma lekami zmniejsza ryzyko zawału serca po interwencji wieńcowej. Ryzyko krwawienia u pacjentów otrzymujących dodatkowo tirofiban było małe i nie różniło się znacząco od grupy otrzymującej placebo. W przypadku oporności na doustne leki przeciwplatekcyjne można również dołączyć do terapii cilostazol [24]. Lek ten odwracalnie hamuje agregację płytek krwi dzięki selektywnemu hamowaniu fosfodiesterazy typu 3, zwiększając stężenie cAMP w płytkach krwi. Dodany do standardowej terapii przeciwplatekowej cilostazol u osób poddanych stentowaniu tętnic wieńcowych skuteczniej niż kłopidogrel w dawce podtrzymującej 150 mg zmniejsza wzmoczoną aktywność płytek.

Zmniejszenia oporności na doustne leki przeciwplatekcyjne możemy oczekiwać wraz z wprowadzaniem nowych leków: pochodnej tienopirydyny – prasugrelu, oraz nietienopirydynowych, odwracalnych, kompetycyjnych antagonistów receptora P2Y₁₂: tikagreloru, kangreloru i elinogrelu (tab. 2). Z wymienionych leków na rynku dostępny jest na razie tylko prasugrel. Istnieją dowody, że leczenie prasugrelem wiąże się ze zmniejszeniem odsetka niepożądanych incydentów niedokrwienych w porównaniu z grupą leczoną kłopidogrelem [25]. Okupione jest to jednak wzrostem ryzyka poważnych powikłań krwotocznych. Zachęcające są pod tym względem wyniki porównania kłopidogrelu z tikagrelem [26]. Zastosowanie podczas leczenia OZW tikagreloru zamiast kłopidogrelu zmniejsza ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu i zawału mięśnia serca, bez istotnego wpływu na częstość poważnych krwawień. Niestety w grupie otrzymującej tikagrelor częściej obser-

TABELA 2 Porównanie nowych leków przeciwplatek [25-27,31-32]

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor	Elinogrel
	Pochodna tienopirydyny II generacji	Pochodna tienopirydyny III generacji	Nietienopirydynowy inhibitor receptora P2Y ₁₂	Nietienopirydynowy inhibitor receptora P2Y ₁₂	Nietienopirydynowy inhibitor receptora P2Y ₁₂
Postać leku	Doustna	Doustna	Doustna	Dożylna	Dożylna i doustna
Biotransformacja w wątrobie	Dwa etapy utleniania	Jeden etap utleniania	Brak	Brak	Brak
Wiązanie z receptorem P2Y ₁₂	Nieodwracalne	Nieodwracalne	Odwracalne	Odwracalne, powrót funkcji płytek krwi po 60 minutach od zaprzestania wlewu leku	Odwracalne
Początek działania	Po 2 godzinach od podania 600 mg leku	Dwukrotnie szybszy od klopidogrelu	Szybszy od klopidogrelu, maksymalne stężenie po 1,5-3 godzinach	Natychmiastowe po rozpoczęciu infuzji	Po 15 minutach
Czas półtrwania	5-7 dni	5-7 dni	7-8 godzin	3-5 min	–
Odstawienie leku przed CABG	5 dni	7 dni	24-72 godzin	Nie badano	–
Akronimy wybranych badań klinicznych	CAPRIE, CARESS, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, CLASSICS, CREDO, CURE, CURRENT-OASIS 7, PCI-CLARITY, PCI-CURE	TRITON-TIMI 38,	DISPERSE-2, PLATO,	CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM	INNOVATE PCI*
Dawka nasycająca	300 mg, 600 mg dla osiągnięcia szybszego początku działania	60 mg	180 mg	30 µg/kg	120 mg i.v.
Dawka podtrzymująca	150 mg przez 7 dni, a następnie 75 mg	10 mg/24 h 12 miesięcy po PCI [1], 5 mg/24 h >75 r.ż. lub masa <60 kg	90 mg 2 razy na dobę	4 µg/kg/min, wlew przez 2-4 godziny	2 × 100 lub 150 mg p.o.
Wnioski z najnowszych badań	Rzadsza zakrzepica w stencie, mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów i udarów mózgu po 2-krotnym zwiększeniu dawki klopidogrelu przez pierwsze 7 dni w grupie OZW poddanych PCI	Rzadsze występowanie złożonego głównego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu), największe korzyści w STEMI z cukrzycą lub PCI, więcej poważnych krwawień w grupie prasugrelu	Rzadsze występowanie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu, porównując z klopidogrelem, mniejsza śmiertelność całkowita w grupie tikagreloru, porównywalna liczba poważnych krwawień, mniej w grupie CABG	Podawany przed PCI: brak korzyści w porównaniu z nasycającą dawką klopidogrelu przy większym ryzyku łagodnych krwawień, podawany w trakcie PCI: porównując z placebo mniej zgonów i zakrzepicy w stencie, bez wpływu na zawały i ponowne rewaskularyzacje	Wydaje się skuteczną alternatywą dla klopidogrelu w grupie pacjentów opornych

* Badanie kliniczne drugiej fazy

OZW – ostry zespół wieńcowy, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, STEMI – zawał z uniesieniem odcinka ST, CABG – pomostowanie naczyń wieńcowych.

wuje się duszność, bradyarytmie, a także zwiększenie stężenia w surowicy kreatyniny i kwasu moczowego. Alternatywę dla doustnych leków przeciwplatek może stanowić kangrelor, który jest dożylnym odwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂ [27]. Kangrelor, będący analogiem ATP, ma krótki okres półtrwania wynoszący 3-6 minut, dzięki czemu normalizacja funkcji płytek krwi następuje już po 30-60 minutach od zaprzestania podawania leku. Kwestią wymagającą dalszych badań jest sposób zakończenia podwójnego leczenia przeciwplatekowego. Zwracano uwagę, że część ostrych epizodów wieńcowych pozostaje w czasowym związku z odstawieniem kłopidogrelu. Obecnie nie wydaje się, by stopniowe zmniejszanie dawki kłopidogrelu miało przewagę nad zdecydowanym zakończeniem podawania leku [28].

Podsumowanie

Mimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnim czasie w zakresie rozpoznawania i zwalczania nieprawidłowej odpowiedzi na doustne leki przeciwplatekowe, nadal nie wiadomo, dlaczego niektórzy pacjenci stosujący podwójną terapię przeciwplatekową nie odnoszą spodziewanych korzyści terapeutycznych. Mimo wielu lat stosowania ASA i kłopidogrelu nadal brakuje odpowiedzi na część pytań dotyczących oporności na te leki. Czy to oznacza, że jesteśmy całkowicie bezradni wobec tego zjawiska? Chyba jednak nie. Świadczą o tym chociażby liczne publikacje opisujące postępowanie z pacjentem, u którego podejrzewa się oporność na leki przeciwplatekowe. Znanych jest wiele metod pozwalających ocenić stopień oddziaływania ASA i kłopidogrelu na funkcję płytek, choć większość z nich to wciąż skomplikowane, pracochłonne badania laboratoryjne niedostępne w codziennej praktyce lekarskiej. Nadzieję wiązać można natomiast z coraz dokładniejszymi testami przyłóżkowymi. Należy się obecnie skupić na identyfikacji chorych, u których monitorowanie funkcji płytek krwi mogłoby przynieść realne korzyści kliniczne. Na pewno nie jesteśmy bezradni wobec oporności na ASA i kłopidogrel, jednak mamy jeszcze za małą wiedzę, by kusić się na opracowanie oficjalnych zaleceń, a dopiero to ułatwiłoby praktykę kliniczną.

Piśmiennictwo

- Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 43-49.
- Cannon CP, badacze próby klinicznej CAPRIE. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherosclerosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 760-762.
- Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, et al. Badacze próby klinicznej CURE. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J* 2005; 150: 1177-1184.
- Kuliczkowski W, Witkowski A, Watala C, et al. Stanowisko Grupy Roboczej powołanej przy Sekcji Interwencji Sercowo-

- Nacyniowych Polskiego towarzystwa kardiologicznego na temat tzw. oporności na doustne leki przeciwplatekowe *Kardiologia* 2008; 66: 480-485.
- Cannon CP, Braunwald E. Dławica niestabilna oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST. W: *Choroby serca* tom 3. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007, str. 1213-1214.
- Undas A. Choroba niedokrwienności serca. W: *Kardiologia podręcznik oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2009, str. 335-336.
- Postuła M, Kapłon-Cieślicka A, Rosiak M, et al. Nieprawidłowa odpowiedź na kwas acetylosalicylowy – definicja i zasady postępowania w świetle poznanych czynników ryzyka. *Kardiologia* 2008; 66: 10 (supl 3): 326-331.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Aspirin noncompliance is the major cause of „aspirin resistance” in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J* 2009 May; 157: 889-893.
- Doroszko A, Podgórska K, Drożdż K, et al. Oporność na kwas acetylosalicylowy – patomechanizm i implikacje kliniczno-terapeutyczne. *Acta Angiol* 2008; 14: 79-87.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin „resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-198.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375.
- Kuliczkowski W. Farmakogenetyka leków przeciwplatekowych – czy już czas na ocenę naszych polimorfizmów? *Kardiologia* 2009; 67: 835-836.
- Kuliczkowski W, Sikora J, Dyrbus K, et al. Niepełna odpowiedź na podwójne leczenie przeciwplatekowe u kobiety uczulonej na kłopidogrel. *Kardiologia* 2008; 66: 548-550.
- Park SH, Kim W, Park CS, et al. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1292-1295.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-260.
- Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, et al. Konsensus Grupy Roboczej i powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinie chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplatekowego. *Kardiologia* 2009; 67: 536-538.
- Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical Events as a Function of Proton Pump Inhibitor Use, Clopidogrel Use, and Cytochrome P450 2C19 Genotype in a Large Nationwide Cohort of Acute Myocardial Infarction: Results From the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Circulation* 2011; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965640.
- Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA* 2010; 303: 754-762.
- Smith SC Jr, Feldman HE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e1-e121.
- Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
- Metha SR. CURRENT OASIS 7; a Factorial Randomized Trial of Optimal Clopidogrel and Aspirin Dosing in patients

- with ACS Undergoing an Early Strategy with Intent for PCI, ESC Congress 2009 Barcelona N Engl J Med 2010; 363: 930-942.
22. Price M. Standard versus high-dose clopidogrel according to platelet function testing after PCI: results of the GRAVITAS trial. Program and abstracts of the 2010 American Heart Association Scientific Sessions; November 13-17, 2010; Chicago, Illinois. Abstract 21791.
 23. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, et al. Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel (3T/2R) Investigators. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation* 2009; 119: 3215-3222.
 24. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1101-1109.
 25. 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.
 26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
 27. Harrington RA., Stone WG, McNulty S, et al. Platelet inhibition with Cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318-2329.
 28. Sibbing D, Stegheer J, Braun S, et al. A Double-Blind, Randomized Study on Prevention and Existence of a Rebound Phenomenon of Platelets After Cessation of Clopidogrel Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 558-565.
 29. dane producenta: <http://www.accumetrics.com/accumetrics.com/products/>
 30. Postuła M, Tarchalska-Kryńska B, Filipiak KJ, et al. Factors responsible for „aspirin resistance” – can we identify them? *Kardiologia Pol* 2010; 68 (4): 403-411.
 31. dane producenta: <http://www.siemens.pl/diagnostyka/Default.aspx?id=67>
 32. Rao S for the INNOVATE PCI investigators. A randomized, double-blind, active controlled trial to evaluate intravenous and oral PRT060128 (elinogrel), a selective and reversible P2Y12 receptor inhibitor vs clopidogrel as a novel antiplatelet therapy in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary interventions. European Society of Cardiology 2010 Congress; August 30, 2010; Stockholm, Sweden.
 33. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241.

Odpowiedź ze str. 40

Odpowiedź:

Wada wrodzona w opisanym przypadku ma charakter złożony. Jej elementy to ubytek części błoniastej przegrody międzykomorowej (ryc. 1) oraz dwujamowa prawa komora, której światło jest przedzielone przerośniętą wiązką pośrednią (moderator band) lub przerośniętymi wiązkami ściennie-przegrodowymi (ryc. 2 i 3). Umiejszczenie przerostu bywa różne, wiązka może przebiegać przez wrotą odpływu prawej komory lub być położona przykoniuszkowo. Jama prawej komory podzielona jest na część proksymalną – wysokociśnieniową – oraz część za zwężeniem – dystalną, w której ciśnienie jest niskie. Chociaż przeważnie ubytek przegrody międzykomorowej połączony jest z częścią napływową (wysokociśnieniową), zdarzają się również jego połączenia z jamą niskociśnieniową komory. Przecięki mogą być więc całkowicie lewo-prawe, dwukierunkowe lub prawo-lewe, zależnie od lokalizacji ubytku i gradientów ciśnień. W przedstawionej sytuacji obserwujemy niewielki prze-

ciek lewo-prawy do jamy wysokociśnieniowej (ryc. 1), stąd cechy hipoperfuzji płucnej, a nie spodziewanego, wtórnie do izolowanego ubytku przegrody międzykomorowej, zwiększonego przepływu w łożysku naczyń płucnych. Przerost mięśnia prawej komory utrudnia czasami uwidocznienie wiązki pośredniej i konieczne bywa zastosowanie wielu projekcji badania dwuwymiarowego. Szczególnie przydatna może być metoda kolorowego doplera (ryc. 2, 3), pozwalająca na identyfikację turbulencji w jamie prawej komory. Do pomiaru stopnia obstrukcji można wykorzystać dowolną projekcję, w której przepływ w jamie prawej komory jest równoległy do wiązki ultradźwięków (ryc. 4). Diagnostując chorego, warto pamiętać o wykluczeniu innych wad współtowarzyszących, jak stenoza płucna, atrezja płucna, zastawkowa stenoza aortalna. Chory z dwujamową prawą komorą, istotnym gradientem zawężania śródkomorowego (60 mm Hg w przedstawionym przypadku) oraz współistniejącym ubytkiem przegrody międzykomorowej powinien być zakwalifikowany do leczenia operacyjnego.