

*Wiesław Piechota

Oporność na leki przeciwplateletkowe u pacjentów z chorobami układu krążenia i cukrzycą

Resistance to antiplatelet drugs in patients with cardiovascular diseases and diabetes

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Kierownik Zakładu: dr hab. med. Wiesław Piechota

Streszczenie

Leczenie lekami przeciwplateletkowymi – aspiryną (ASA) i kłopidogrelem – jest standardową procedurą stosowaną u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, szczególnie po OZW i leczeniu inwazyjnym. Mimo to incydenty sercowe, łącznie z przedwczesną restenozą, występują u szeregu pacjentów. Powikłania te są częściowo przypisywane oporności na aspirynę i/lub kłopidogrel. Zjawisko to skutkuje wysoką reaktywnością płytek mimo leczenia, która zdaje się być mocniej zaznaczona u chorych na cukrzycę. Istnieje kilka mechanizmów, które mogą odgrywać rolę u pacjentów chorych na cukrzycę, takich jak glikacja białek płytkowych, zwiększony obrót płytek krwi, oporność na insulinę, stres oksydacyjny, zmniejszona biodostępność leków przeciwplateletkowych lub ich metabolitów. Częstość zdarzeń sercowych związana jest z laboratoryjnie określoną wysoką reaktywnością płytek mimo leczenia i nie może być znacząco zredukowana przez zwiększenie dawkowania aspiryny i kłopidogrelu. Sposobem na przełamanie oporności na oba powyższe leki jest zastosowanie nowych leków przeciwplateletkowych. Prasugrel i tikagrelor wykazały większą skuteczność od kłopidogrelu w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowych u pacjentów leczonych PCI. Leki te są rekomendowane przez ESC i AHA do leczenia pacjentów z OZW (z niewieloma wyjątkami np. zwiększonym ryzykiem dużego krwawienia). Prasugrel wydaje się być szczególnie skuteczny u chorych na cukrzycę. Potrójna terapia przeciwplateletkowa (z cilostazolem dodanym do ASA i kłopidogrelu) zdaje się przynosić pewną dodatkową korzyść pacjentom chorym na cukrzycę lecz wynikiem dostępnymi badaniami nie są jednoznaczne.

Słowa kluczowe: oporność na leki przeciwplateletkowe, cukrzyca, choroby układu krążenia

Summary

Treatment with antiplatelet drugs – aspirin (ASA) and clopidogrel – is a standard procedure in patients with cardiovascular disease, especially after ACS and invasive treatment. Despite this, cardiac events, including premature restenosis, occur in a number of patients. Such complications are partially ascribed to resistance to aspirin and/or clopidogrel. This phenomenon results in high on treatment platelet reactivity (HTPR) which seems to be more pronounced in patients with diabetes. There are several mechanism which may play a role in diabetic patients such as glycation of platelet proteins, increased platelet turnover, insulin resistance, oxidative stress, reduced bioavailability of the drugs or their metabolites. The frequency of cardiac events is associated with laboratory determined HTPR and cannot be significantly reduced by increasing doses of aspirin and clopidogrel. The way to overcome resistance to the above medicines is to use new antiplatelet drugs. Prasugrel and ticagrelor proved to be more effective than clopidogrel in reducing cardiac events in patients treated with PCI. These drugs are approved by ESC and AHA for treatment of ACS patients (with few exceptions e.g. excessive risk of major bleeding). Prasugrel appears to be especially effective in patients with diabetes. Triple antiplatelet therapy (with cilostazol added to ASA and clopidogrel) seems to offer some additional benefit in patients with diabetes but results of available studies are equivocal.

Key words: antiplatelet drug resistance, diabetes, cardiovascular disease

WSTĘP

Leczenie przeciwplateletkowe, obniżające zdolność agregacyjną płytek krwi, jest szeroko stosowane w wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym. Najczęściej stosowany jest

kwasy acetylosalicylowy (ASA, aspiryna), ale u wielu chorych (np. po OZW) intensyfikuje się terapię przez dodanie drugiego leku przeciwplateletkowego, rutynowo kłopidogrelu. Mimo leczenia przeciwplateletkowego, u części pacjentów występuje przedwczesna restenoza

lub inne ponowne zdarzenia sercowo-naczyniowe. Dotyczy to w dużej mierze pacjentów z wysokim ryzykiem takich powikłań, w tym chorych na cukrzycę. Skuteczność leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z cukrzycą zdaje się być mniejsza niż u pacjentów bez cukrzycy (1). Nieskuteczność leków przeciwplatekowych w prewencji wtórnej zaczęto wiązać ze zjawiskiem lekooporności. Najwięcej rozważań i prac na ten temat dotyczy oporności na aspirynę i kłopidogrel.

Częstość występowania oporności na leki przeciwplatekowe, inaczej zwanej niepełną odpowiedzią na leczenie przeciwplatekowe lub wysoką reaktywnością płytek pomimo leczenia (ang. *high on treatment platelet reactivity*), nie jest dokładnie znana, głównie z powodu braku jej definicji, wynikającego częściowo z braku referencyjnej metody jej określenia. Niekiedy rozróżnia się oporność „laboratoryjną” polegającą na wykryciu niedostatecznego hamowania przez leki aktywności płytek *in vitro* i oporność kliniczną, związaną z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych mimo leczenia przeciwplatekowego.

Obecnie kardiologiczne towarzystwa naukowe nie zalecają rutynowego laboratoryjnego wykrywania oporności na leki przeciwplatekowe w praktyce klinicznej. Dyskusja na ten temat jednak trwa. Dotyczy ona m.in. charakterystyki grup pacjentów o wysokim ryzyku, którzy mogliby odnieść korzyść z badań laboratoryjnych. Do takich najprawdopodobniej należą chorzy na cukrzycę.

ASPIRYNOOPORNOŚĆ

Częstość występowania aspirynooporności nie jest dokładnie znana. Aspirynooporność laboratoryjna, rozumiana jako wysoka reaktywność płytek mimo leczenia, stwierdzana jest u 4 do 60% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową w zależności od zastosowanej metody i użytych agonistów (2). Metody swoiste względem COX-1, wykorzystujące kwas arachidoniowy (AA) do aktywacji płytek, określają częstość aspirynooporności rzędu kilku procent. Występowanie tzw. aspirynooporności klinicznej można oszacować na podstawie badania Antithrombotic Trialist Collaboration, na 12,9% (zakres 10,9-17,3%) w zależności od dawki aspiryny (1). Zjawisko zmniejszonej odpowiedzi na aspirynę występuje także u chorych na cukrzycę (3), szczególnie źle kontrolowaną (4), i jest mocniej zaznaczone u chorych z współistniejącą chorobą wieńcową (5). U chorych na cukrzycę typu 2 ze złą kontrolą glikemii reaktywność płytek jest zwiększona mimo podwójnej terapii przeciwplatekowej (aspiryną i kłopidogrelem) (6). Częstość występowania aspirynooporności u chorych na cukrzycę typu 2 (laboratoryjnie udokumentowanej u pacjentów przyjmujących 100 mg aspiryny dziennie) oceniono aż na 21,5% (7).

Jedną z najczęstszych przyczyn pozornej oporności na aspirynę jest nieprzestrzeganie zaleceń przez chorego i nie przyjmowanie aspiryny (8). Innymi przyczynami może być zmniejszona biodostępność aspiryny, związana z upośledzonym wchłanianiem, oraz nie-

wystarczające dawkowanie aspiryny. Lordkipanidze i wsp. (9) wykazali, że pacjenci z obniżoną odpowiedzią na aspirynę mieli wyższą liczbę płytek krwi i otrzymywali najniższą dzienną dawkę aspiryny w porównaniu z pacjentami z normalną odpowiedzią. Zwiększony obrót płytek krwi jest kolejnym mechanizmem obniżonej odpowiedzi na aspirynę. Guthikonda i wsp. (10) wykazali, iż odsetek płytek retikulocytarnych (form młodocianych z resztkowym RNA) jest silnie skorelowany z odpowiedzią na leczenie przeciwplatekowe u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Duże płytki wykazują większą reaktywność niż małe, mimo podwójnego leczenia przeciwplatekowego. Ten sam mechanizm występuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 (11).

Do mechanizmów bardziej swoiście związanych z cukrzycą może należeć hiperglikemia i związana z nią glikacja białek płytek krwi, która utrudnia ich acetylację przez kwas acetylosalicylowy (12). Do innych zaburzeń, które mogą zwiększać reaktywność płytek w cukrzycy należą oporność na insulinę (względny niedobór insuliny), jej bezwzględny niedobór, stres oksydacyjny, stan zapalny, hiperlipidemia i dysfunkcja śródbłonna (13). Jeszcze inne mechanizmy aspirynooporności w cukrzycy obejmują m.in. wzrost syntezy tromboksanu A₂ (TXA₂), zmniejszenie plastyczności błony komórkowej płytek, zwiększenie ekspresji platekowych cząsteczek adhezyjnych (CD31, CD36, CD49b, CD 62P i CD63), zmniejszenie odpowiedzi na antyagregacyjne działanie tlenu azotu (NO), zwiększenie ekspresji receptorów na powierzchni płytek (takich jak P-selektyna, glikoproteina (GP) Ib i GPIIb/IIIa) (14).

OPORNOŚĆ NA KŁOPIDOGREL

Kłopidogrel jest tienopirydynowym antagonistą receptora P₂Y₁₂ADP, wymagającym biotransformacji do swego aktywnego metabolitu (R130964), aby hamować agregację płytek. Wpływ kłopidogrelu na hamowanie agregacji płytek pod wpływem ADP wykazuje znaczną zmienność międzypersonalną: od hamowania poniżej 10% aż do prawie całkowitej inhibicji. Zakres tej zróżnicowanej, zależnej osobniczo odpowiedzi na kłopidogrel jest dość szeroki i nie umożliwia stworzenia wyraźnej dychotomii pacjent „wrażliwy” lub „oporny” na kłopidogrel (15). Zmienność odpowiedzi na kłopidogrel może wynikać z różnic farmakokinetycznych, tj. dostępności biologicznej (stężenia we krwi) aktywnego metabolitu lub farmakodynamicznych – odpowiedzi płytek. Obydwa rodzaje zmienności mogą być związane z czynnikami demograficznymi (wiek, masa ciała), chorobami (cukrzyca, dyslipidemia), interakcją z lekami (np. inhibitorami pompy protonowej) oraz genetycznymi (16).

Zmienność genetyczna odgrywa istotną (ale nie jedyną) rolę w modyfikowaniu (obniżaniu) odpowiedzi na kłopidogrel. Przeciwplatekowa skuteczność kłopidogrelu zależy przede wszystkim od jego aktywacji przez wątrobowy układ cytochromu P450 (CYP). Osoby ze zmniejszoną aktywnością CYP2C19 słabo metabolizują kłopidogrel do aktywnego metabolitu. Polimorfizm

CYP2C19 obejmuje najczęściej występowanie trzech rodzajów alleli. CYP2C19*1 odpowiada normalnej funkcji. CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są allelami utraty funkcji i one głównie odpowiadają za redukcję właściwej czynności u osób ze znacznie ograniczonym metabolizmem („*poor metabolizers*”). Cukrzyca typu 2 jest związana z częstszym występowaniem allelu CYP2C19*2 (17).

Brak oczekiwanej odpowiedzi na kłopidogrel jest częstszy u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą niż u pacjentów bez cukrzycy (18). Nie ma dużych badań nad izolowaną opornością na kłopidogrel w cukrzycy. Suboptymalną odpowiedź na kłopidogrel stwierdzono aż u 40 spośród 64 pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową leczonych przewlekłe aspiryną i kłopidogrelem (19). Obniżona odpowiedź na kłopidogrel u pacjentów z cukrzycą występuje zarówno po przyjęciu dawki nasycającej, jak i w czasie kontynuacji leczenia (w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy) (18, 20, 21). Utrzymywanie się zwiększonej reaktywności płytek na ADP mimo leczenia kłopidogrelem u chorych na cukrzycę zdaje się wynikać z wielu już omówionych czynników warunkujących ogólną „nadpobudliwość” płytek w cukrzycy (22). Badania Erlinge i wsp. (23) wykazują także obniżenie stężenia metabolitu kłopidogrelu w osoczu chorych na cukrzycę przy prawidłowej czynności receptora P2Y₁₂, co wskazuje także na oporność farmakokinetyczną. Glikemia > 8,5 mmol/L u pacjentów z cukrzycą typu 2 przy przyjęciu do szpitala z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jest predykatorem oporności na kłopidogrel (24). Kontrola glikemii wyrażona pomiarem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) według niektórych badaczy koreluje z reaktywnością płytek krwi (20, 25), czego jednak nie potwierdzają inne badania (24, 26). Oporność na leki przeciwplatek wiązana jest także z nasileniem procesów zapalnych w cukrzycy (20).

Kliniczne konsekwencje zmniejszonej odpowiedzi na aspirynę

W jednej z bardziej poprawnej metodycznie prac wykorzystano system VerifyNow do oceny aspirynooporności u 468 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, którzy przyjmowali od 81 do 325 mg aspiryny dziennie (27). Aspirynooporność wykazano u 128 pacjentów (27,4%). W czasie średnio 379 dni obserwacji stwierdzono w tej grupie pacjentów znacząco częstsze występowanie zgonów, zawału serca, udarów mózgowych i hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej w porównaniu z pacjentami o normalnej odpowiedzi na aspirynę (15,6% wobec 5,3%; $p < 0,001$). W badaniu tym wykazano, że oporność na aspirynę jest niezależnym predykatorem odległych dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR = 2,46, 95% przedział ufności PU: 1,27-4,76, $p < 0,007$) po uwzględnieniu w modelu Coxa o proporcjonalnym hazardzie cukrzycy, przebytego zawału serca i niskiego stężenia hemoglobiny.

Niedawno wykonane dwie metaanalizy obejmujące od 15 do 20 badań przeprowadzonych z udziałem w

sumie blisko 3 tysięcy pacjentów wykazały, mimo heterogenności metodycznej, że oporność na aspirynę związana jest z prawie 4-krotnie wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (28, 29). Mimo różnicowania metod określania aspirynooporności, różnych zbiorowości pacjentów i niejednakowych punktów końcowych, dotychczasowe badania potwierdzają fakt występowania zredukowanej odpowiedzi na aspirynę (aczkolwiek z różną częstością) oraz, że zjawisko to, stwierdzane metodami laboratoryjnymi, ma znaczenie kliniczne (prognostyczne) i najprawdopodobniej implikacje terapeutyczne.

Kliniczne konsekwencje zmniejszonej odpowiedzi na kłopidogrel

Znaczenie kliniczne obniżonej odpowiedzi płytek na kłopidogrel wydaje się jeszcze wyraźniejsze niż oporności na aspirynę. Np. w jednym z badań u pacjentów leczonych PCI ($n \approx 800$) z agregacją płytek powyżej mediany po podaniu kłopidogrelu (600 mg) stwierdzono 6,7-krotny wzrost ryzyka wystąpienia łącznego punktu końcowego (zgon, zawał serca, rewaskularyzacja naczynia docelowego) (30). W innym badaniu reaktywność płytek oceniano u 804 pacjentów leczonych implantacją stentów uwalniających leki, którym podawano nasycającą dawkę 600 mg kłopidogrelu (31). Częstość występowania zakrzepicy w stencie była znacząco wyższa u pacjentów z obniżoną odpowiedzią na kłopidogrel w porównaniu z pacjentami z normalną odpowiedzią (8,6% wobec 2,3%, $p < 0,001$).

Kliniczne implikacje braku odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi podsumowuje metaanaliza włączająca 15 badań prospektywnych z sumarycznym udziałem 3960 pacjentów, z których 25% uznano za opornych na leczenie kłopidogrelem. Brak odpowiedzi na leczenie oceniano wyłącznie metodą agregometrii optycznej (LTA z użyciem ADP). Łączne ryzyko względne (RR) nawracających incydentów niedokrwienych u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem wynosiło 3,5 (95% przedział ufności (PU) 2,4-5,2, $p < 0,0001$) (32).

Pośrednim dowodem, mogącym świadczyć o zmniejszonej skuteczności kłopidogrelu w zbiorowości pacjentów z cukrzycą było badanie analizujące wyniki standardowego leczenia tym lekiem ponad 31 tysięcy pacjentów po przebytych zawałach serca, z których ponad 7 tysięcy było chorych na cukrzycę. W toku rocznej obserwacji stwierdzono mniejszą redukcję umieralności ogólnej i wskutek chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez tej choroby (33).

Wysoka reaktywność płytek mimo długotrwałego (do 2 lat) leczenia kłopidogrelem i aspiryną pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwinną serca związana jest z 3-krotnie większą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych (w porównaniu z pacjentami bez podwyższonej reaktywności) (34). Reaktywność ta ma zatem znaczenie prognostyczne. Zjawisko zwiększonego ryzyka w cytowanym badaniu

wynika w głównej mierze z zmniejszonej odpowiedzi na kłopidogrel (stosowany agonista ADP), ale nie wynika to całkiem oporności także na aspirynę, gdyż reaktywność płytek w stosunku do różnych agonistów nie jest w cukrzycy całkowicie swoista.

Z powyżej skrótowo opisanych badań i jeszcze wielu innych wynika niezbicie, że obniżona odpowiedź (lub jej brak) na leczenie kłopidogrelem w postaci niedostatecznego hamowania agregacji płytek jest niezależnym predyktorem ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową, w tym z cukrzycą, zarówno w krótkim okresie czasu, jak i długoterminowo.

Kliniczne konsekwencje zmniejszonej odpowiedzi na aspirynę i kłopidogrel

Kliniczne skutki udokumentowanej oporności zarówno na aspirynę, jak i kłopidogrel nie zostały dokładnie zbadane. W badaniu niedużej liczby pacjentów leczonych PCI częstość znacząco podwyższonej aktywności CK-MB była blisko 3 razy wyższa w grupie z opornością na dwa leki w porównaniu z grupą z normalną odpowiedzią na oba leki (35). W badaniu Goriego i wsp. (36) brakowi odpowiedzi zarówno na aspirynę, jak i kłopidogrel u pacjentów leczonych stentami uwalniającym leki (DES) towarzyszyła wyższa częstość (11,1%) zakrzepicy w stencie w porównaniu z pacjentami z normalną odpowiedzią na te leki (2,1%, $p < 0,001$). W najnowszym badaniu dotyczącym wysokiej reaktywności płytek, mimo jednoczesnego leczenia aspiryną i kłopidogrelem wykazano, że zjawisko to, występujące z częstością od 14,7 do 26,9% (w zależności od metody analitycznej), związane było ze znacznym wzrostem ryzyka łącznego punktu końcowego (umieralności ogólnej, zawału serca nie zakończonemu zgonem, zakrzepicy w stencie i udarze niedokrwiennym) (37).

PRZEZWYCIEŻANIE OPORNOŚCI NA ASPIRYNĘ I KŁOPIDOGREL

Zwiększanie dawki leku (zarówno aspiryny, jak i kłopidogrelu) nie wydaje się być skuteczne (38, 39, 40). Wprawdzie badaniu OPTIMUS (*Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus*) zwiększenie dawkowania kłopidogrelu z 75 do 150 mg na dobę pacjentom z cukrzycą wyraźnie zwiększało hamowanie reaktywności płytek, jednak suboptymalna odpowiedź na kłopidogrel utrzymywała się nadal u ponad połowy chorych (19).

Skutecznym sposobem pokonywania ograniczonej skuteczności ASA jest raczej stosowanie kłopidogrelu (zamiast ASA) lub najczęściej jako połączenie tych dwóch leków (41). Jednakże i ten sposób nie zapewnia właściwej redukcji czynności płytek wszystkim pacjentom, gdyż częstość niedostatecznej odpowiedzi na kłopidogrel okazała się znacznie większa niż w przypadku ASA.

Wyniki dotychczasowych badań skłaniają do poszukiwania alternatywnego podejścia do leczenia przeciwplateletowego z zastosowaniem leków przeciwplateletowych o bardziej przewidywalnym działaniu. Do takich

leków należy prasugrel, pochodna tienopirydyny III generacji, który także jest prolekiem i nieodwracalnie działa przeciwplateletowo wykazuje jego metabolit. Utlenianie prasugrelu w wątrobie do aktywnego metabolitu jest procesem jednoetapowym i zachodzi szybciej i w większym stopniu niż w przypadku kłopidogrelu. Dlatego początek jego działania przeciwplateletowego jest szybszy, a nasilenie hamowania aktywności płytek większe w porównaniu z kłopidogrelem. Zmienność osobnicza odpowiedzi na prasugrel jest mniejsza niż kłopidogrelu. Także wpływ genotypu i równoczesnego podawania innych leków wydaje się być mniejszy.

Zalety i ograniczenia tego nowego leku w porównaniu z kłopidogrelem pokazało badanie TRITON-TIMI-38 z udziałem 13 608 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych PCI (42). Częstość występowania złożonego punktu końcowego była istotnie niższa u chorych leczonych prasugrelem niż kłopidogrelem (9,9% w porównaniu z 12,1%, $p < 0,001$). Choć występowały częściej duże krwawienia. Mimo to efekt kliniczny netto mierzony częstością łącznego punktu końcowego w postaci zgonu, zawału serca, udaru lub dużego krwawienia wg skali TIMI był korzystniejszy dla prasugrelu (12,2 wobec 13,9% dla kłopidogrelu, $p = 0,004$).

Stosowanie prasugrelu w ostrych zespołach wieńcowych rekomendowane jest przez American Heart Association (43) oraz przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), o ile nie ma przeciwwskazań np. nadmiernego ryzyka krwawienia (klasa I, poziom wiarygodności B) (44). Jednak prasugrel nie przynosi oczekiwanych (lepszyc niż kłopidogrel) korzyści u chorych z niestabilną chorobą wieńcową i NSTEMI leczonych zachowawczo (45). Prasugrel jest przeciwwskazany u osób z przebyłym udarem mózgowym lub przemijającym niedokrwieniem mózgu (TIA) w wywiadzie oraz u pacjentów powyżej 75. roku życia (ze względu na nadmierne ryzyko krwawień).

Do nowych leków przeciwplateletowych należą nietienopirydynowe inhibitory receptora P2Y₁₂ tikagrelor, kangrelor i elinogrel. Ich cechami wspólnymi, mimo różnej struktury chemicznej, jest brak biotransformacji w wątrobie (bezpośrednie blokowanie receptora ADP), odwracalność i krótki czas działania.

Tikagrelor w badaniu PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) (46) z udziałem ponad 18 tysięcy pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (NSTEMI i STEMI) o 16% bardziej w porównaniu z kłopidogrelem redukowało częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu w czasie 12 miesięcy obserwacji. Częstość powikłań krwotocznych była zbliżona dla obu leków. Ticagrelor wykazywał nieznacznie większą efektywność (2,1% dodatkowa redukcja incydentów sercowo-naczyniowych) w porównaniu z kłopidogrelem w subpopulacji pacjentów z cukrzycą ($n = 4662$) objętych badaniem PLATO (47). Różnica ta nie osiągnęła jednak nominalnej istotności statystycznej.

Jeszcze jedną próbą przełamania oporności na leki przeciwplatekcyjne jest hamowanie ich reaktywności z zastosowaniem trzech leków o działaniu przeciwplatekowym (np. dodatkowo z inhibitorem fosfodiesterazy). Potrójna terapia przeciwplatekowa silniej hamuje reaktywność płytek u pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową leczonych PCI niż standardowa podwójna terapia (aspiryna i kłopidogrel) (48). Pierwsze istotne badanie porównujące te dwa rodzaje terapii u pacjentów z ACS leczonych PCI (n = 1212) wykazało, że dodanie cilostazolu do aspiryny i kłopidogrelu dodatkowo redukowało częstość łącznego punktu końcowego (zgon sercowy, zawał serca, udar mózgowy, rewaskularyzacja naczynia docelowego) o około jedną trzecią, a w podgrupie z cukrzycą (n = 263) nawet o prawie połowę w ciągu 1 roku obserwacji (49). Jednakże prawie identycznie przeprowadzone badanie (opublikowane dwa lata później) nie wykazało takich korzyści klinicznych, mimo pewnego zmniejszenia reaktywności płytek ocenianej laboratoryjnie (50).

PODSUMOWANIE

Wysoka reaktywność płytek krwi mimo leczenia standardowo stosowanymi lekami przeciwplatekowymi – aspiryną i kłopidogrelem – daje się wykazać metodami laboratoryjnymi. Zjawisko to występuje częściej w cukrzycy typu 2 i zdaje się być uwarunkowane wieloma czynnikami, z których hiperglikemia jawi się jako

czynnik najbardziej swoisty. Dotychczas przeprowadzone badania z zastosowaniem zróżnicowanych metod laboratoryjnych wykazały, że niepełna odpowiedź pacjentów z chorobą wieńcową (w tym pacjentów z cukrzycą) na leczenie przeciwplatekowe związana jest z prawie ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar mózgowy). Przewyciężanie oporności na aspirynę i kłopidogrel poprzez zwiększanie ich dawki (w bezpiecznym zakresie) nie jest skuteczne. W przypadku oporności na kłopidogrel dostępne jest leczenie alternatywne nowymi lekami: prasugrelem lub tikagrelorem (w połączeniu z odpowiednio dobranymi dawkami aspiryny). Stosowanie tych leków jest rekomendowane w ostrych zespołach wieńcowych. Prasugrel zdaje się wywierać szczególnie korzystne działanie u chorych na cukrzycę.

Badanie reaktywności płytek może być szczególnie wskazane u pacjentów, u których wystąpiło duże krwawienie lub zakrzepica w stencie oraz z wysokim ryzykiem nawracających incydentów niedokrwiennych, w tym, jak się wydaje, chorych na cukrzycę. Uzasadnienie testowania w takich przypadkach może mieć też wymiar farmakoekonomiczny. Dotychczasowe badania i rekomendacje nie wskazują jednak na potrzebę rutynowego wykonywania testów oceniających oporność na leki przeciwplatekcyjne, o ile nie wiąże się to z możliwością zmiany terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
2. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E et al.: A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702-1708.
3. Cohen H, Crandall J, Hailpern S et al.: Aspirin resistance associated with HbA1c and obesity in diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2008; 22: 224-228.
4. Ertugrul D, Tural E, Yildiz M, et al.: Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2897-2901.
5. Mortensen S, Larsen S, Grove E et al.: Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2010; 126: 318-322.
6. Singla A, Antonino M, Kevin P et al.: The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J* 2009; 158: 784e1-784e6.
7. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N et al.: Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
8. 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; 157: 889-893.
9. Lordkipanidzé M, Diodati J, Turgeon J et al.: Platelet count, not oxidative stress, may contribute to inadequate platelet inhibition by aspirin. *Int J Cardiol* 2010; 143: 43-50.
10. Guthikonda S, Alviar C, Vaduganathan M et al.: Role of reticulated platelets and size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 743-749.
11. Ferreiro J, Angiolillo D: Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798-813.
12. Watala C, Pluta J, Golanski J et al.: Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 148-158.
13. Schneider D: Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 525-527.
14. Balasubramaniam K, Viswanathan G, Marshall S et al.: Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome: A review of antiplatelet therapy. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012: 909154, doi: 10.1155/2012/909154.
15. Gurbel P, Bliden K, Hiatt B et al.: Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pre-treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.
16. Shuldiner A, O'Connell J, Bliden KP et al.: Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849-857.
17. Hoyo-Vadillo C, Garcia-Mena J, Valladares A et al.: Association of CYP2C19 genotype with type 2 diabetes. *Health* 2010; 2: 1184-1190.
18. Angiolillo D, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al.: Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430-2435.
19. Angiolillo D, Shoemaker S, Desai B et al.: Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) Study. *Circulation* 2007; 115: 708-716.

20. Geisler T, Anders N, Paterok M et al.: Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care* 2007; 30: 372-374.
21. Serebruany V, Pokov I, Kuliczowski W et al.: Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2008; 100: 76-82.
22. Hall H, Banerjee S, McGuire: Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2011; 8: 245-253.
23. Erlinge D, Varenhorst C, Braun O et al.: Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1968-1977.
24. Kuliczowski W, Gąsior M, Pres D et al.: Effect of glycemic control on response to antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 331-336.
25. Saad A, Ismail E, Darwish Y et al.: Platelet function profile post-clopidogrel therapy in patients with type 2 diabetes undergoing coronary stent implantation. *Clin Appl Thromb-Hemost* 2012; 18: 249-257.
26. Mangiacapra F, Peace AJ, Wijns W et al.: Lack of correlation between platelet reactivity and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus patients treated with aspirin and clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 54-58.
27. Chen W, Cheng X, Lee PY et al.: Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631-635.
28. Krasopoulos G, Brister S, Beattie W et al.: Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-198.
29. Snoep J, Hovens M, Eikenboom J et al.: Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593-1599.
30. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H et al.: Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742-1750.
31. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al.: Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-2317.
32. Combescure C, Fontana P, Mallouk N et al.: Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 923-933.
33. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen C et al.: Association of Clopidogrel Treatment With Risk of Mortality and Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. *JAMA* 2012; 308: 882-889.
34. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M et al.: Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1541-1547.
35. Lev E, Patel R, Maresh K et al.: Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27-33.
36. Gori A, Marcucci R, Migliorini A et al.: Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734-739.
37. Breet N, van Werkum J, Bouman H et al.: High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011; 97: 983-990.
38. Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S et al.: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.
39. Price M, Berger P, Teirstein P et al.: Standard – vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097-1105.
40. Antoniucci D: Poor clopidogrel responders with ACS face two-fold risk of cardiac death: RECLOSE 2 ACS. *EuroPCR* 2011.
41. Mehta S, Yusuf S, Peters R et al.: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
42. Wiviott S, Braunwald E, McCabe CH et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
43. Wright R, Anderson J, Adams C et al.: 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1920-1959.
44. Perk J, De Backer G, Helmut Gohlke H et al.: Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012. *Kardiologia Polska* 2012; 70 (Supl. 1): S1-S100.
45. Gurbel P, Erlinge D, Ohman E et al.: Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization. The TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012; 308: 1785-1794.
46. 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.
47. James S, Angiolillo D, Cornel J et al.: Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 3006-3016.
48. Jeong Y, Tantry U, Park Y et al.: Pharmacodynamic effect of cilostazol plus standard clopidogrel versus double-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention. *Diabetes Care* 2012; 35: 2194-2197.
49. Han Y, Li Y, Wang S et al.: Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study. *Am Heart J* 2009; 157: 733-739.
50. Suh JW, Lee SP, Park KW et al.: Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stent implantation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 280-289.

otrzymano/received: 04.01.2013
zaakceptowano/accepted: 15.02.2013

Adres/address:
*Wiesław Piechota
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel.: +48 (22) 681-72-51
e-mail: wieslaw_piechota@onet.pl