

©Borgis

*Bogumił Ramotowski, Andrzej Budaj

Ocena zahamowania agregacji płytek krwi w praktyce klinicznej

Assessment of platelet aggregation in clinical practice

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Budaj

Słowa kluczowe

agregacja płytek krwi, klopidogrel, aspiryna, inhibitory GPIIb/IIIa

Key words

platelet aggregation, clopidogrel, aspirin, GPIIb/IIIa inhibitors

Streszczenie

Wstęp. Powstawanie skrzepliny zależne od płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Badanie zahamowania agregacji płytek przyłóżkowym analizatorem VerifyNow pozwala ocenić odpowiedź na leki przeciwplatekcyjne: aspirynę (ASA), inhibitory P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) oraz inhibitory GPIIb/IIIa (abcixymab, tirofiban, eptifibatyd).

Cel pracy. Ocena użyteczności badania zahamowania agregacji płytek krwi przyłóżkowym aparatem VerifyNow w praktyce klinicznej.

Materiał i metody. Dokonano analizy klinicznej przydatności testów zahamowania agregacji płytek krwi na podstawie rejestru oznaczeń aparatem VerifyNow w latach 2010-2013 w Klinice Kardiologii CMKP. Do analizy włączono 38 pacjentów, u których wykonano łącznie 56 testów zahamowania agregacji na inhibitory P2Y₁₂, ASA i GPIIb/IIIa.

Wyniki. Najczęściej wykonywanym oznaczeniem była ocena zahamowania agregacji płytek w trakcie leczenia inhibitorami P2Y₁₂ (40 oznaczeń). Największą grupę stanowili chorzy z zakrzepicą w stencie (18 chorych). Wykonano pojedyncze oznaczenia u chorych z zaburzeniami wchłaniania dystrybucji leków przeciwplatekcyjnych (otyłość olbrzymia, zespół krótkiej pętli), z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (zaawansowana miażdżyca, liczne PCI, nawracające OZW), powikłaniami krwotocznymi, niestandardową formą i dawkowaniem leków przeciwplatekcyjnych oraz w przypadku alergii na leki przeciwplatekcyjne. Nieprawidłową odpowiedź na klopidogrel stwierdzono u 20 (71%) chorych. Wynik oznaczenia był podstawą do modyfikacji terapii u 15 (42%) pacjentów, w tym zwiększenia dawki lub zmiany leku na silniejszy inhibitor u 8 (22%) pacjentów oraz zmniejszenia dawki u 7 (19,4%) pacjentów. Nowe leki przeciwplatekcyjne zastosowano jedynie u 2 (10%) chorych.

Wnioski. Badanie aparatem VerifyNow jest prostą i powtarzalną metodą oceny zahamowania agregacji płytek. Zastosowanie analizatora VerifyNow w praktyce klinicznej pozwala efektywnie oceniać i istotnie wpływa na modyfikację leczenia przeciwplatekowego, co może mieć znaczenie dla obniżenia ryzyka zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych u chorych leczonych lekami przeciwplatekowymi.

Summary

Introduction. Platelet mediated thrombosis plays central role in pathogenesis of acute coronary syndromes (ACS). Employing the point-of-care (POC) VerifyNow assay allows for bedside monitoring of platelet aggregation in patients treated with acetylsalicylic acid (ASA), P2Y₁₂ inhibitors (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), and GPIIb/IIIa inhibitors (abciximab, tirofiban, eptifibatide).

Aim. To evaluate usefulness of point-of-care VerifyNow platelet aggregation tests in clinical practice.

Material and methods. An analysis of platelet aggregation tests collected in a registry recording all VerifyNow assays performed at the Department of Cardiology, Postgraduate Medical School from 2010 to 2013 was completed. Patients (n = 38) were included in the study and a total of 56 tests (P2Y₁₂, ASA, GPIIb/IIIa inhibitors) were carried out.

Results. VerifyNow P2Y₁₂ test was the most commonly performed assay (40 tests). Stent thrombosis was the main reason of assessment (18 patients). Assays were also performed in cases of patients with malabsorption syndromes, abnormalities in drug distribution (i.e. class III obesity, short bowel syndrome), with elevated cardiovascular risk

Adres/address:

*Bogumił Ramotowski
Klinika Kardiologii CMKP
Szpital Grochowski
ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa
tel. +48 604-355-784
bram@onet.pl

(advanced atherosclerosis, multiple PCI, recurrent ACS), at high risk of bleeding complications, treated with unusual doses or routes of administration of antiplatelet agents, and with allergic reactions to clopidogrel.

A poor response to clopidogrel therapy was observed in 20 (71%) of patients, with therapy modification in 15 (42%) cases. An increase in the dosage or a switch to a stronger antiplatelet agent was performed in 8 (22%) patients, a lower dose was administered in 7 (19.4%) cases. New, more effective antiplatelet drugs were prescribed only to 2 (10%) patients.

Conclusions. The VerifyNow assay is a simple and repetitive method of assessment of platelet aggregation. Employing the VerifyNow device in clinical practice allows to estimate effectively and accordingly modify antiplatelet therapy in selected group of patients, which in turn may lead to a reduction in the risk of bleeding as well as thrombotic complications.

WSTĘP

Proces powstawania skrzepliny zależny od płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych (ACS). Podstawowymi filarami farmakoterapii przeciwplateletowej są: kwas acetylosalicylowy (ASA), inhibitory receptora płytkowego P2Y₁₂ oraz inhibitory receptora GPIIb/IIIa. Dołączenie do ASA inhibitora receptora P2Y₁₂ – klopidogrelu, wpłynęło na redukcję poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w znacznej grupie pacjentów. Stwierdzono jednak obecność chorych niewystarczająco reagujących na leczenie, zarówno ASA, jak i klopidogrelem, ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych, jak też pacjentów ze wzmożoną odpowiedzią i zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych (1, 2). Grupy te można zidentyfikować nie tylko na podstawie danych klinicznych, ale też oceny genetycznej i oceny aktywności płytek krwi (3, 4). Klasyczne metody oceny reaktywności płytek krwi (np. agregometria świetlna) wymagają zaawansowanych laboratoriów i obsługi technicznej. Możliwość szybkiej i prostej oceny aktywności płytek daje przyłóżkowe analizatory typu point-of-care (POC). Urządzenie VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA) jest jednym z najszerzej przebadanych i stosowanych przyłóżkowych analizatorów do oceny zahamowania aktywacji płytek krwi u pacjentów leczonych lekami przeciwplateletowymi (5).

Zwiększona aktywność płytkowa mierzona za pomocą urządzenia VerifyNow podczas leczenia inhibitorami P2Y₁₂ i ASA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po interwencjach wieńcowych. Jak ostatnio dowiedziono, nadmierna odpowiedź na leczenie inhibitorami P2Y₁₂ niesie za sobą zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych (6). Dotychczasowe wytyczne nie zalecają rutynowej oceny zahamowania agregacji płytek i klasyfikują zastosowanie oceny reaktywności płytek i genetycznych podstaw metabolizmu leków przeciwplateletowych w klasie IIb. Aktualna opinia ekspertów europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych potwierdza jednak istotne znaczenie prognostyczne braku efektywnego zahamowania agregacji płytek, szczególnie u chorych z OZW leczonych interwencyjnie. Eksperti szczególnie zalecają oznaczenia w przypadkach, w których ocena zahamowania ma wpływ na zmianę postępowania klinicznego, przede wszystkim farmakoterapii (7, 8).

MATERIAŁ I METODY

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wykorzystanie oceny zahamowania agregacji w codziennej pracy klinicznej na podstawie rejestru oznaczeń aparatem przyłóżkowym VerifyNow w Klinice Kardiologii CMKP w okresie od grudnia 2010 do października 2013 roku. W rejestrze ujęto wszystkich pacjentów, u których wykonywano oznaczenia zahamowania agregacji płytek krwi. Przed rozpoczęciem oznaczeń przeanalizowano dostępną literaturę przedmiotu i wyróżniono grupy chorych, u których badanie mogło przynieść istotne implikacje kliniczne. We wstępnym planie rejestru, zgodnie z zaleceniami ekspertów, do oznaczenia zakwalifikowano chorych z zakrzepicą w stencie, zaburzeniami wchłaniania i dystrybucji leków przeciwplateletowych, a także ryzykiem interakcji lekowych z udziałem leków przeciwplateletowych. W toku badania dokonywano bieżącej analizy literatury i rozszerzano wskazania do oznaczeń na podstawie nowych dostępnych danych.

Metoda oceny zahamowania agregacji płytek krwi zastosowana w przyłóżkowym aparacie VerifyNow (ryc. 1) opiera się na pomiarze zmiany transmisji światła wywołanej przez agregację płytek po ekspozycji na agonistę. Metoda jest rekomendowana przez europejskie i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne i jest porównywalna z laboratoryjnymi metodami referencyjnymi, takimi jak: świetlna agregometria przepływowa z użyciem stymulacji ADP oraz kwasu arachidonowego (7, 8). Oceny dokonuje się w krwi pełnej z wykorzystaniem próżniowych zestawów do pobierania krwi z cewnika założonego na stałe (test VerifyNow GPIIb/IIIa) lub z żyły obwodowej (testy VerifyNow: P2Y₁₂, Aspirin, GPIIb/IIIa). System składa się z aparatu optycznego – turbidymetru, zestawów testowych jednorazowego użytku i materiałów kontroli jakości. System VerifyNow umożliwia wykorzystanie trzech rodzajów zestawów testowych: do oceny przeciwplateletowego działania aspiryny poprzez blokowanie płytkowego receptora TXA₂ (VerifyNow Aspirin), do oceny działania antagonistów receptora P2Y₁₂ (VerifyNow P2Y₁₂) – klopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru, oraz do oceny bezpośredniego zahamowania przez blokery receptora GPIIb/IIIa (VerifyNow GPIIb/IIIa) – eptifibatyd (Integrilin), tirofiban (Aggrastat) i abciksymab (ReoPro). Niezależnie od rodzaju testu, każdy zestaw zawiera przygotowany liofilizat ludzkiego fibrynogenu opłaszczony na

mikrocząstkach oraz agonistę płytek, który zmienia się zależnie od rodzaju testu. Ocena agregacji oparta jest na zdolności receptorów GPIIb/IIIa (zlokalizowanych na aktywowanych płytkach) do wiązania się z fibrynogenem opłaszczającym mikrocząstki. Po ekspozycji aktywowanych płytek na mikrocząstki opłaszczone fibrynogenem następuje aglutynacja proporcjonalna do liczby dostępnych receptorów płytkowych. Nasilenie aglutynacji mierzone jest w oparciu o zmianę przepuszczalności światła (transmitancji) (9).



Ryc 1. Aparat VerifyNow wraz z zestawem testów.

W zestawie VerifyNow Aspirin agonistą jest kwas arachidonowy, który aktywując płytki poprzez receptor TXA₂, wpływa na aktywację receptorów GPIIb/IIIa. Mikrocząstki opłaszczone fibrynogenem agregują w pełnej krwi proporcjonalnie do liczby w ten sposób zaktywowanych receptorów GPIIb/IIIa. Wynik testu Aspirin VerifyNow podawany jest jako nasilenie agregacji płytek w jednostkach reakcji na aspirynę (ARU, Aspirin Reaction Units). Przedział pomiarowy wynosi od 350 do 700 ARU, zaś wartość ARU 550 uznano za granicę, powyżej której efekt działania aspiryny jest niewystarczający (10).

W zestawie testowym VerifyNow P2Y12 agonistą jest adenylozodwufosforan (ADP). Test VerifyNow P2Y12 wykorzystuje także zależne od prostaglandyny E1 (PGE₁) zwiększenie wewnątrzpłytkowego cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) i zmniejszenie udziału receptora P2Y₁ w aktywacji, co umożliwia niezależny pomiar bazowej aktywności płytek (Base). Badanie, podobnie jak w przypadku testu VerifyNow Aspirin, oparte jest na ocenie zdolności aktywowanych płytek do wiązania z fibrynogenem poprzez receptory GPIIb/IIIa, których aktywacja zależy w tym przypadku od aktywacji receptorów P2Y₁₂. Test VerifyNow P2Y12 dostarcza informacji o nasileniu agregacji płytek w jednostkach reaktywności receptora P2Y₁₂ (ang. *platelet reactivity units* – PRU) i odsetka zahamowania (INH, % inhibicji). Wartość PRU informuje o nasileniu agregacji wywołanej przez ADP działający na receptor P2Y₁₂, który z kolei warunkuje aktywację receptora GPIIb/IIIa. Odsetek zahamowania (INH) jest obliczany na podstawie ilorazu wartości PRU po aktywacji ADP i agregacji bazowej. Wynik bazowy jest niezależnym pomiarem opartym na szybkości i nasileniu agregacji pły-

tek z udziałem receptorów trombinowych, szczególnie receptorów aktywowanych przez proteazę (ang. *protease-activated receptor* – PAR): PAR-1 i PAR-4, dla których agonistą w tym wypadku jest peptyd aktywujący receptory płytkowe (ang. *thrombin receptor activating peptide* – ISO-TRAP) i aktywujący peptyd PAR-4 (ang. *activating peptide* – AP). Na podstawie analizy częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwotocznych u chorych leczonych inhibitorami P2Y₁₂ sformułowano wartość PRU, powyżej której stwierdzono istotnie wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe – PRU > 208, oraz wartość, poniżej której chorzy z nadmiernie zahamowaną agregacją płytek obciążeni są wyższym ryzykiem powikłań krwotocznych – PRU < 95 (11). Istotnym ograniczeniem badania jest brak możliwości oceny zahamowania receptorów P2Y₁₂ i TXA₂ u chorych leczonych inhibitorami GPIIb/IIIa – w trakcie i do 14 dni od zastosowania abcixymabu oraz do 48 godzin od zastosowania eptifibatydu i tirofibanu.

Inhibitory GPIIb/IIIa bezpośrednio blokują agregację płytek przez wyłączenie glikoproteiny IIb/IIIa z możliwości łączenia z fibrynogenem i innymi cząsteczkami adhezyjnymi, wśród nich z czynnikiem von Willebranda (vWF). Test VerifyNow IIb/IIIa umożliwia ocenę zahamowania agregacji w trakcie leczenia inhibitorami GPIIb/IIIa: abcixymabem, tirofibanem lub eptifibatydem. Zestaw zawiera agonistę receptora trombinowego (aktywujący peptyd iso-TRAP) występującego jako substytut trombiny, który aktywuje płytki przez receptor PAR-1, a ten z kolei aktywuje receptory GPIIb/IIIa. Mikrocząstki opłaszczone fibrynogenem agregują po aktywacji proporcjonalnie do liczby niezablokowanych receptorów GPIIb/IIIa na płytkach. Nasilenie agregacji w teście VerifyNow GPIIb/IIIa jest mierzone w jednostkach agregacji płytek (ang. *platelet aggregation units* – PAU). Ocena zahamowania wymaga co najmniej dwukrotnego pomiaru: przed podaniem inhibitora GPIIb/IIIa, jako wyniku bazowego, oraz po podaniu GPIIb/IIIa. Ostateczny odsetek zahamowania obliczany jest z ilorazu PAU przed podaniem i po podaniu leku. W ogromnej większości przypadków właściwie dobrana dawka inhibitora GPIIb/IIIa pozwala osiągnąć wysokie, ponad 95% zahamowanie agregacji. Istotna jest natomiast dynamika zarówno narastania, jak i ustępowania efektu działania inhibitora GPIIb/IIIa (9).

WYNIKI

W poddanym analizie okresie wykonano 56 oznaczeń zahamowania aktywności płytek w trakcie leczenia inhibitorami P2Y₁₂, ASA i GPIIb/IIIa u 38 pacjentów. Chorzy zostali poddani badaniu fizykalnemu, zebrano dokładny wywiad, oceniono dokumentację oraz obraz angiograficzny, przeanalizowano dotychczasowe leczenie. Charakterystykę demograficzną grupy badanej przedstawiono w tabeli 1. W badanej grupie było 25 mężczyzn (66%), średni wiek chorych wynosił 67,9 lat – najmłodszy chory miał 27 lat, najstarszy 94 lata. Pozostałe dane demograficzne oraz dane dotyczące leczenia farmakologicznego przedstawiono w tabelach 1 i 2. Spośród wykonanych 56 oznaczeń

54 (96%) były udane (uzyskano wynik zahamowania agregacji). Nieudane oznaczenia były związane prawdopodobnie z niewłaściwym pobraniem krwi. Największą grupę w rejestrze stanowili chorzy z zakrzepicą w stencie (47%) oraz chorzy z nawracającymi licznymi OZW i szybką progresją zmian miażdżycowych. Przyczyny wykonania badań przedstawiono w tabeli 3, a wyniki zahamowania agregacji i dalsze postępowanie terapeutyczne w tabeli 4.

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej.

Dane kliniczne	Wartości
Wiek średni (zakres lat)	67,9 (27-94)
Mężczyźni n (%)	25 (66)
Cukrzyca typu II n (%)	10 (38)
Nieprawidłowa glikemia na czczo n (%)	4 (10)
Nikotyzm n (%)	13 (34)
Nadciśnienie tętnicze n (%)	32 (84)
Niewydolność serca n (%)	12 (31,5)
Zawał serca w wywiadzie n (%)	22 (58)
Zawał serca z uniesieniem ST n (%)	14 (37)
Zawał serca bez uniesienia ST/niestabilna choroba wieńcowa n (%)	9 (24)
Stabilna choroba wieńcowa n (%)	9 (24)
Hiperlipidemia n (%)	25 (66)
Migotanie przedsionków n (%)	8 (21)
Indeks masy ciała – BMI (średni)	30,125
Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych n (%)	4 (10,5)
Przewlekła niewydolność nerek n (%)	4 (10,5)

Tabela 2. Leczenie farmakologiczne.

Stosowane leki (w terapii przewlekłej)	Liczba leczonych pacjentów i częstość
ASA n (%)	35 (92)
Klopidogrel 75 mg/dziennie n (%)	24 (63)
Klopidogrel 150 mg/dziennie n (%)	8 (21)
Prasugrel n (%)	1 (2)
Tikagrelor n (%)	3 (8)
Inhibitory GPIIb/IIIa n (%)	10 (26)
Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) n (%)	27 (71)
Blokery receptora aldosteronu (ARB) n (%)	3 (8)
Ca-blokery n (%)	6 (16)
Statyny n (%)	33 (87)
Diuretyki n (%)	17 (45)
Inhibitory pompy protonowej (IPP) n (%)	27 (71)
Doustne leki przeciwcukrzycowe n (%)	11 (29)
Insulina n (%)	5 (26)

Tabela 3. Przyczyny oznaczenia zahamowania agregacji płytek krwi.

Przyczyny oznaczenia aktywności płytek	Liczba pacjentów i częstość
Zakrzepica w stencie n (%)	18 (47)
Zaburzenia krzepnięcia, stosowanie nowych doustnych antykoagulantów n (%)	2 (5)
Wchłanianie i efekt inhibitora P2Y12 w szczególnych sytuacjach: – otyłość olbrzymia n (%) – zespół krótkiej pętli n (%)	1 (2) 1 (2)
Powikłania krwotoczne n (%)	1 (2)
Ocena rozkruszonej formy klopidogrelu n (%)	2 (5)
Zaawansowana miażdżycza, liczne PCI, nawracające OZW n (%)	6 (16)
Skrzeplina w uszku lewego przedsionka n (%)	2 (5)
Alergia na klopidogrel n (%)	1 (2)
Alergia na ASA n (%)	1 (2)
Ocena działania inhibitorów GPIIb/IIIa n (%)	2 (5)

Tabela 4. Wyniki oznaczenia zahamowania agregacji w zależności od leczenia i decyzje terapeutyczne.

Rodzaj leczenia i wynik testu VerifyNow	Liczba i częstość	Dalsze leczenie
Leczenie inhibitorami P2Y12 PRU > 208 n (%)	20 (71)	Klopidogrel – 18 (90) pacjentów Tikagrelor – 2 (10) pacjentów
PRU ≤ 208 n (%)	11 (29)	
Leczenie ASA ARU ≤ 550	3 (100)	
Leczenie GPIIb/IIIa PAU > 95%	12 (100) 12 (100)	

Ocena zahamowania agregacji płytek w wybranych podgrupach chorych

ZAKRZEPICA W STENCIE

Największą grupę oznaczeń stanowią chorzy z potwierdzoną angiograficznie zakrzepicą w stencie (18 pacjentów). W grupie wyróżniono zakrzepicę ostrą (1 pacjent), podostrą (9 pacjentów), późną (5 pacjentów) i bardzo późną (3 pacjentów). Analizę wyników zahamowania receptora P2Y12 przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki oznaczenia zahamowania agregacji w podgrupie chorych z zakrzepicą w stencie i decyzje terapeutyczne.

Wynik testu VerifyNow P2Y12	Liczba pacjentów i częstość	Dalsze leczenie
PRU > 208	11 (61)	Klopidogrel – 16 (89) pacjentów Tikagrelor – 2 (11) pacjentów
PRU ≤ 208	6 (33)	Klopidogrel – 6 (100) pacjentów

Ocena aparatem VerifyNow potwierdziła brak przyjmowania leków poprzedzający zakrzepicę u 2 pacjentów (całkowity brak zahamowania agregacji), co po

potwierdzeniu prawidłowej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne pozwoliło na utrzymanie klasycznego leczenia w tej grupie (klopidogrel). U 11 pacjentów (61%) stwierdzono brak wystarczającego zahamowania receptora P2Y₁₂ w trakcie leczenia klopidogrelem (przy przyjęciu punktu odcięcia PRU ≤ 208 dla efektywnej terapii) (11). U dwóch pacjentów zastosowano tikagrelor, uzyskując wysokie wartości zahamowania w trakcie kontroli. U jednego chorego zadowalające wartości uzyskano po podaniu dodatkowej nasycającej dawki klopidogrelu i zwiększeniu dawki do 1 x 150 mg w terapii przewlekłej. U 6 chorych stwierdzono prawidłowe wartości zahamowania agregacji (PRU ≤ 208), z tego u 1 chorego w trakcie analizy zabiegu poprzedzającego zakrzepicę potwierdzono rozwarstwienie tętnicy wieńcowej poza implantowanym stentem, które było czynnikiem sprawczym zakrzepicy. W przypadku 1 chorego (PRU 123) wobec wywiadu uzależnienia alkoholowego i wielotygodniowych ciągów podano w wątpliwość regularne przyjmowanie leków. U 1 chorego, wobec niskich wartości zahamowania agregacji w momencie zakrzepicy i uzyskania zadowalających wartości po podaniu dodatkowej dawki nasycającej, wskazano wysokie prawdopodobieństwo nieprzyjęcia dawki nasycającej klopidogrelu przed zabiegiem, przyjęcia jedynie pojedynczej dawki 75 mg klopidogrelu. U 1 chorego z bardzo dobrą odpowiedzią na klopidogrel w trakcie stosowanej przewlekłej dawki 1 x 150 mg (PRU 47, poniżej punktu odcięcia dla zwiększonego ryzyka incydentów krwotocznych) zmniejszono dawkę klopidogrelu do 1 x 75 mg.

Ocena zahamowania agregacji płytek w grupie pacjentów z zakrzepicą w stencie pozwoliła wyodrębnić i potwierdzić nieprzyjmowanie klopidogrelu będące przyczyną zakrzepicy, co umożliwiło kontynuowanie klasycznej terapii, jak również wskazać chorych, u których niewystarczająca odpowiedź na klopidogrel mogła być czynnikiem sprawczym zakrzepicy, i zaproponować terapię alternatywną silniejszym inhibitorem P2Y₁₂. Brak wystarczającej odpowiedzi na klopidogrel stwierdzono u większości chorych z zakrzepicą w stencie (61%). Nowe leki przeciwplatekcyjne zastosowano w bardzo niewielkiej grupie chorych z zakrzepicą (11%). Podstawową barierą był brak możliwości ekonomicznego zakupu leków związany z wysoką ceną i brakiem refundacji. Z drugiej strony wskazano również chorych z wysokimi wartościami zahamowania agregacji, poniżej progu zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, u których możliwe było zmniejszenie ponadstandardowej dawki klopidogrelu.

Ponadto u 2 chorych monitorowano terapię inhibitorami GPIIb/IIIa w trakcie i po zabiegu angioplastyki w ostrej zakrzepicy (eptifibatyd – 1 chory, abcixymab – 1 chory), uzyskując wysokie, prawidłowe dla inhibitorów GPIIb/IIIa wartości zahamowania agregacji. U 3 chorych wykonano ocenę zahamowania dla leczenia

kwadem acetylosalicylowym, uzyskując wartości terapeutyczne (ARU ≤ 550).

WRODZONY NIEDOBÓR CZYNNIKA VII

U 79-letniej pacjentki z wrodzonym niedoborem czynnika VII (1% aktywności) przyjętej do planowej koronarografii z powodu wysiłkowych i okresowo spoczynkowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, stwierdzono cechy restenozy w uprzednio implantowanym stencie metalowym (ang. *bare metal stent* – BMS). U chorej wykonano ocenę zahamowania agregacji, uzyskując wyniki potwierdzające dobrą odpowiedź na podwójne leczenie przeciwplatekcyjne – zahamowanie receptora P2Y₁₂ w trakcie leczenia 1 x 75 mg klopidogrelu: 197 PRU (48%), oraz zahamowanie receptora TXA₂: 425 ARU w trakcie leczenia dawką 1 x 75 mg kwasu acetylosalicylowego co drugi dzień (zgodnie z uprzednio ustalonym z konsultującym hematologiem schematem). Wykonano angioplastykę z implantacją stentu uwalniającego lek (ang. *drug eluting stent* – DES). Dane dotyczące inwazyjnych zabiegów u chorych z istotnym niedoborem czynnika VII pochodzą z rejestrów i analiz przypadków (12). Ocena zahamowania agregacji u chorej wykluczyła nadmierną odpowiedź na leczenie klasyczną dawką inhibitora P2Y₁₂ mogącą być czynnikiem potęgującym ryzyko powikłań krwotocznych, a także pozwoliła zaakceptować niestandardowe, ale efektywne leczenie kwasem acetylosalicylowym bez zwiększenia dawki leku.

OTYŁOŚĆ OLBRZYMIA

52-letnia chora po STEMI ściany przednio-bocznej, leczonym PCI GPZ z implantacją stentu przed 12 dniami, z otyłością olbrzymią (BMI 57 kg/m²), cukrzycą typu 2, hiperlipidemią, reumatoidalnym zapaleniem stawów, owrzodzeniami podudzi, została przyjęta z powodu zawału serca bez uniesienia ST (NSTEMI). Wobec wystąpienia u chorej kolejnego zawału w innej lokalizacji w trakcie przewlekłej terapii klopidogrelem i opisywanego w literaturze suboptymalnego efektu zahamowania agregacji przy stosowaniu standardowych dawek P2Y₁₂ u chorych z bardzo wysoką masą ciała (13) wykonano oznaczenie zahamowania receptora P2Y₁₂. Wykazano niewystarczającą inhibicję receptora P2Y₁₂ (PRU 334, Base 379, INH 12%). Możliwości finansowe chorej pozwoliły jedynie na zwiększenie dawki klopidogrelu do 150 mg/dobę. W 12-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwotocznych. Zaplanowano kontrolę zahamowania agregacji.

KRWAWIENIE Z PRZEWODU POKARMOWEGO

88-letni pacjent hospitalizowany z powodu zawału serca II typu, w przebiegu niedokrwistości z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W wywiadzie stwierdzono: przewlekłą chorobę wieńcową, stan po trzech zawałach serca,

przewlekłą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność nerek, miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych, cukrzycę typu 2, przebyłą przed dwoma laty niemasywną zatorowość płucną bez przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego. W gastrokopii stwierdzono owrzodzenie w dolnej części przełyku, bez cech jawnego lub przebytego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Po przetoczeniu bez powikłań 2 j koncentratu krwinek czerwonych, uzyskano poprawę parametrów morfologicznych krwi (Hb 9,8 g%). Po stabilizacji pacjenta zakwalifikowano do interwencji wieńcowej i podano leki przeciwplatekcyjne. U chorego stwierdzono liczne czynniki ryzyka nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne wynikające z chorób przewlekłych: niewydolności serca, niewydolności nerek, cukrzycy typu 2 (14), a także ryzyka wynikającego ze zwiększonego obrotu płytek krwi u chorego z ostrym zespołem wieńcowym i krwawieniem z przewodu pokarmowego (15). Wykonano oznaczenie zahamowania agregacji, wykazując nieznacznie podwyższone wartości (PRU 241), przy wysokiej bazowej aktywności płytek (Base 447), z dobrym względnym efektem zahamowania (INH 46%). Nie stwierdzono nadreaktywności w zakresie zahamowania P2Y₁₂, która może być związana z dodatkowym ryzykiem powikłań krwotocznych. W wykonanej koronarografii stwierdzono chorobę wieńcową wielonaczyniową, z gałęzią przednią zstępującą (GPZ) zamkniętą w początkowym odcinku, z obwodem wypełniającym się od prawej tętnicy wieńcowej (PTW) i rozszanymi zmianami do 80% w 2 i 3 segmencie PTW. Jednocześnie wykonano angioplastykę PTW z implantacją dwóch BMS. W obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz 6-miesięcznej nie stwierdzono powikłań krwotocznych ani niedokrwiennych.

NASYCAJĄCA DAWKA KLOPIDOGRELU W FORMIE ROZKRUSZONEJ

Efekt działania klopidogrelu jest związany nie tylko z przemianą enzymatyczną i bezpośrednim działaniem leku aktywnego, ale również ze stopniem wchłaniania proleku. W literaturze opisywano szybszy i lepszy stopień zahamowania po podaniu klopidogrelu w postaci rozkruszonej (16). 84-letni chory został przyjęty w celu wykonania PTCA GPZ z użyciem rotabtacji. W wywiadzie: od 4 lat postępująca choroba wieńcowa obecnie w klasie III według Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Canadian Cardiovascular Society – CCS). Wykonano skuteczny zabieg angioplastyki GPZ z użyciem rotabtacji z następową implantacją dwóch DES. W ciągu 2 godzin po zabiegu wystąpił nawrót dolegliwości w klatce piersiowej. W kontrolnej koronarografii stwierdzono cechy zakrzepicy w implantowanym uprzednio DES. W wykonanej w trybie pilnym ocenie zahamowania agregacji stwierdzono niewielkie zahamowanie P2Y₁₂ (PRU 327, Base 334, INH 2%) oraz dobry efekt zahamowania dla ASA

(ARU 420). Na podstawie oznaczenia wysunięto podejrzenie nieprzyjęcia przez chorego nasycającej dawki klopidogrelu w dniu poprzedzającym zabieg, przyjęcia pojedynczej dawki (75 mg) w dniu zabiegu. Podano 600 mg klopidogrelu w formie rozkruszonej, uzyskując po 2 godzinach wzrost zahamowania agregacji do wartości PRU 266. Wykonano angioplastykę balonową w GPZ w miejscu implantowanych stentów z dobrym efektem.

Ocenę zahamowania po podaniu rozkruszonej formy klopidogrelu wykonano też u chorej ze stabilną chorobą wieńcową przed podaniem 300 mg klopidogrelu w formie rozkruszonej w dniu poprzedzającym koronarografię (PRU 373, Base 314, INH 0%) oraz rano w dniu zabiegu (po 16 h), uzyskując dobry efekt zahamowania agregacji (PRU 219, Base 290, INH 24%).

Podawanie klopidogrelu w formie rozkruszonej nie jest szeroko opracowane, mimo sytuacji klinicznych bezwzględnie wymagających podania tej formy leku (chorzy nieprzytomni, zaintubowani). Ocena aparatem VerifyNow umożliwiła potwierdzenie skuteczności wchłaniania i działania tej formy klopidogrelu.

ZESPÓŁ KRÓTKIEJ PĘTLI

Wchłanianie klopidogrelu odbywa się głównie w obrębie początkowego odcinka jelita cienkiego (17), a stopień wchłaniania u chorych po zabiegach usunięcia części jelita cienkiego jest nieznan. 67-letnia chora została przyjęta z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) ściany dolnej leczonego angioplastyką gałęzi okalającej (GO) z implantacją BMS. W wywiadzie stwierdzono: nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, raka neuroendokrynnego krezki jelita cienkiego w trakcie leczenia izotopowego ze znakowanym analogiem somatostatyny, zespół krótkiego jelita po resekcji z powodu martwicy z wyłonieniem końcowej jejunostomii w maju 2011 roku, na przewlekłym żywieniu pozajelitowym. Z uwagi na zespół krótkiego jelita i możliwość zaburzeń wchłaniania klopidogrelu w 2. dobie zawału oznaczono zahamowanie receptorów P2Y₁₂ w trakcie stosowania 1 x 150 mg klopidogrelu doustnie, uzyskując wynik zahamowania: PRU 247, Base 422, INH 41% (zwraca uwagę podwyższona bazowa aktywność płytek). Następnie powtórzono kontrolę w 5. dobie, uzyskując wyniki: PRU 191, Base 317, INH 40% – wystarczające zahamowanie agregacji. Użycie analizatora VerifyNow potwierdziło możliwość bezpiecznego kontynuowania terapii doustnym inhibitorem P2Y₁₂ u chorej z zespołem krótkiej pętli.

WIELOKROTNE INTERWENCJE WIEŃCOWE

Wykonano oznaczenie u 2 chorych z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi po wielokrotnych interwencjach wieńcowych z nawracającymi bólami w klatce piersiowej, wykazując prawidłowe wartości

zahamowania w trakcie klasycznej terapii (1 x 75 mg kłopidogrelu).

PODSUMOWANIE

Brak zahamowania agregacji płytek jest uznanym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Mimo to próby modyfikacji terapii z zastosowaniem wyższych dawek kłopidogrelu lub nowych silniejszych inhibitorów P2Y₁₂ nie przyniosły dotychczas oczekiwanych efektów w dużych grupach chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej (11, 18). Efektem tego są zalecenia sformułowane w wytycznych, które nie zalecają rutynowego oznaczania zahamowania agregacji (klasa III) i wskazują jedynie na możliwość wykonania testów w grupach chorych podwyższonego ryzyka, jeżeli wynik może wpłynąć na dalsze postępowanie (klasa IIb) (19, 20). Definicja grup chorych, u których badanie może przynieść korzyści, została przedstawiona w najnowszych opiniach ekspertów europejskiego i amerykańskich towarzystw kardiologicznych (7, 8). Wśród grup pacjentów, w których należy rozważyć ocenę zahamowania agregacji, wymienia się: chorych z zakrzepicą w stencie, chorych z istotnie podwyższonym ryzykiem zakrzepicy w stencie (z wywiadem zakrzepicy w przeszłości, poddawanych kompleksowemu procedurom angioplastyki z użyciem wielu stentów), chorych poddawanych angioplastyce ostatniego drożnego naczynia oraz angioplastyce niezabezpieczonego pomostem pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW) obejmującej rozwidlenie. Zastosowanie testów zahamowania agregacji w przedstawionych grupach chorych pozwala na rzeczywistą indywidualizację i optymalizację leczenia przeciwplateletowego. Warto dodać, że w niektórych krajach (Węgry) ocena zahamowania

agregacji jest podstawą do refundacji nowych leków przeciwplateletowych.

Kwalifikacja do oceny zahamowania agregacji w rejestrze Kliniki Kardiologii CMKP w znacznej mierze pokrywa się z aktualnymi zaleceniami ekspertów. Największą grupę w rejestrze tworzą chorzy z zakrzepicą w stencie i wywiadem zakrzepicy, a także chorzy poddawani kompleksowemu procedurom angioplastyki z implantacją wielu stentów. Analiza danych z rejestru wykazała, że badanie przyłóżkowym aparatem VerifyNow jest prostym i powtarzalnym sposobem oceny zahamowania agregacji w trakcie leczenia lekami przeciwplateletowymi (96% udanych oznaczeń). Umożliwia nie tylko ocenę efektu leczenia w jasnych sytuacjach przyjmowania leku, ale też pomaga wskazać chorych, którzy nie informują o nieprzyjmowaniu leków oraz ocenić efekt leczenia przeciwplateletowego w różnych niestandardowych sytuacjach klinicznych. Zastosowanie aparatu VerifyNow w przedstawionych przypadkach klinicznych wpłynęło na zmianę terapii u 42% chorych. U 71% chorych stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na kłopidogrel, jednak nowe silniejsze leki plateletowe zastosowano jedynie u 10% chorych z tej grupy. Bariera ekonomiczna i brak refundacji są głównymi przyczynami bardzo ograniczonego stosowania nowych leków przeciwplateletowych.

WNIOSKI

W wybranych grupach chorych ocena zahamowania agregacji płytek przyłóżkowym aparatem VerifyNow istotnie wpływa na dalsze postępowanie kliniczne, umożliwiając optymalizację leczenia przeciwplateletowego i zmniejszenie ryzyka wystąpienia zarówno powikłań zakrzepowych, jak i krwotocznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al.: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
3. Gurbel PA, Tantry US: Drug insight: Clopidogrel nonresponsiveness. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 387-395.
4. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L et al.: Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-435.
5. Jeong YH, Bliden KP, Antonino MJ et al.: Usefulness of the VerifyNow P2Y₁₂ assay to evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel therapies. *Am Heart J* 2012; 164: 35-42.
6. Mangiacapra F, Patti G, Barbato E et al.: A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 281-289.
7. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al.: Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to ADP Associated with Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-2273.
8. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al.: Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2013. Electronic resource number: 10.1093/eurheartj/ehs375 [Epub ahead of print]
9. Accumetrics: VerifyNow System. User Manual. Company Technical Booklet, 2009.
10. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D et al.: Comparison of methods to evaluate aspirin-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Platelets* 2011; 22: 188-195.
11. Stone GW, Witzensichler B, Weisz G et al.: Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-623.
12. Mariani G, Dolce A, Napolitano M et al.: Invasive procedures and minor surgery in factor VII deficiency. *Haemophilia* 2012; 18: e63-65.
13. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF et al.: Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2427-2434.
14. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG et al.: Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822-1834.
15. Funck-Jensen KL, Dalsgaard J, Grove EL et al.: Increased platelet aggregation and turnover in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2013; 24: 528-537.

16. Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V et al.: Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. *J Interv Cardiol* 2009; 22: 385-389.
17. Giusti B, Gori AM, Marcucci R et al.: Current status of clopidogrel pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1671-1674.
18. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS et al.: Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124: 1132-1137.
19. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al.: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
20. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.

received/otrzymano: 25.09.2013
accepted/zaakceptowano: 04.12.2013