

Odpowiedzi na pytania znajdujące się w koszykach pytań egzaminacyjnych
ustnego etapu ubiegania się o stopień specjalisty kardiologa*

KOSZYK I. PYTANIE 34

Miejsce testów funkcji płytek krwi w kardiologii inwazyjnej — zakrzepica w stencie i powikłania krwotoczne

dr hab. n. med. Marek Koziński

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp

Zjawisko międzyosobniczej zmienności odpowiedzi na klopidogrel opisali po raz pierwszy Järemo i wsp. w 2002 roku [1]. Tym niemniej szerokie zainteresowanie tym zagadnieniem wzbudziła opublikowana rok później praca Gurbela i wsp. z 2003 roku [2]. Wyznaczona przez autorów krzywa odpowiedzi na klopidogrel u pacjentów leczonych przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) miała kształt krzywej rozkładu normalnego. Zmienność aktywności płytek krwi opisano także w przypadku terapii kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) i prasugrelem.

Zróznicowanie aktywności płytek krwi odgrywa szczególną rolę u pacjentów poddanych PCI. Z jednej strony uraz ściany naczynia związany z zabiegiem i wszczepienie trombogennego stentu potencjalnie grożą katastrofalną w skutkach zakrzepicą w stencie, a z drugiej — towarzysząca terapia parenteralnymi antykoagulantami, częste podanie inhibitorów płytkowej glikoproteiny IIb/IIIa oraz konieczność uzyskania dostępu naczyniowego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Nazewnictwo

Brakuje jednolitego nazewnictwa zjawiska przetrwałej reaktywności płytek krwi w trakcie terapii

przeciwpłytkowej wraz z towarzyszącym zwiększonym ryzykiem zdarzeń niedokrwienych. Tym niemniej w ostatnio opublikowanym stanowisku eksperci preferują pojęcie wysokiej reaktywności płytek krwi w czasie leczenia przeciwpłytkowego [3]. Inne spotykane w literaturze określenia obejmują: brak adekwatnego zahamowania funkcji płytek i nieskuteczność leku przeciwpłytkowego (oporność) rozumianą jako wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego u chorego w czasie terapii przeciwpłytkowej. Eksperci podkreślają, że istota zjawiska wysokiej reaktywności płytek w czasie terapii polega na braku skutecznego zablokowania przez lek przeciwpłytkowy jego punktu uchwytu w mechanizmie działania.

Mechanizm zjawiska

Należy podkreślić, że częstą przyczynę wysokiej reaktywności płytek krwi stanowi niestosowanie leków przeciwpłytkowych przez pacjenta. W przypadku wysokiej reaktywności płytek krwi w czasie terapii ASA jest to prawdopodobnie mechanizm dominujący.

W patomechanizmie zróżnicowanej reaktywności płytek podczas terapii klopidogrelem bierze udział wiele czynników, w tym stopień wyjściowej reaktywności płytek, charakterystyka kliniczna pacjenta (zwiększona reaktywność u osób w podeszłym wieku, u chorych z cukrzycą, pacjentów z otyłością, osób z przewlekłą chorobą nerek, chorych z niewydolnością serca i pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi), uwarunkowania genetyczne związane z biotransformacją klopidogrelu przez wątrobowy cytochrom P450

*Uwaga! Wydawnictwo Via Medica przygotowało dwutomową monografię z wszystkimi publikowanymi odpowiedziami na pytania. Oba tomy tej monografii są dostępne w księgarni internetowej: www.ikamed.pl

(allel CYP2C19*2 hamuje, a allel CYP2C19*17 nasila przekształcanie klopidogrelu do aktywnego metabolitu, sprzeczne wyniki dotyczące wpływu polimorfizmu kodowanej przez gen *ABCB1* glikoproteiny P) oraz interakcje lekowe (obserwowane w badaniach *ex vivo* osłabienie działania klopidogrelu pod wpływem omeprazolu, atorwastatyny, antagonistów wapnia, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, erytromycyny i ketokonazolu oraz nasilenie przeciwplatekowego efektu klopidogrelu w czasie terapii rifampicyną) [4].

Mimo generalnie silniejszego i mniej zmiennego międzyosobniczo zahamowania płytek krwi przez prasugrel obserwuje się przypadki wysokiej reaktywności płytek krwi w czasie terapii tym lekiem, a także bardzo silnego zahamowania płytek krwi przez prasugrel. Za przyczynę tych zjawisk uważa się polimorfizm wątrobowego enzymu CYP2C19.

Najlepiej udokumentowany mechanizm związany z klinicznie istotnym osłabieniem działania ASA stanowi jego interakcja z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym głównie z ibuprofenem.

Wpływ na rokowanie

Niewłocznie po publikacjach badań wskazujących na zróżnicowaną odpowiedź na klopidogrel pojawiły się sugestie, że pacjenci z wysoką reaktywnością płytek krwi w czasie terapii przeciwplatekowej mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych, podczas gdy osoby, u których leki przeciwplatekowe silnie blokują płytki krwi, mogą charakteryzować się dużym ryzykiem krwawień (tzw. koncepcja okna terapeutycznego).

Aradi i wsp. [5], w metaanalizie 20 badań obserwacyjnych obejmującej 9187 pacjentów poddanych PCI, stwierdzili silny związek między wysoką reaktywnością płytek krwi w czasie terapii klopidogrelem oraz występowaniem zgonów sercowo-naczyniowych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 3,35; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 2,39–4,70), zawałów serca (OR 3,00; 95% CI 2,26–3,99) i przypadków zakrzepicy w stencie (OR 4,14; 95% CI 2,74–6,25). Istnieją także dane wskazujące na zwiększoną częstość zdarzeń niedokrwiennych u chorych leczonych ASA z wysoką reaktywnością płytek krwi oraz na zwiększone ryzyko krwawień i zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów z odpowiednio bardzo silnym i bardzo słabym zahamowaniem płytek przez prasugrel.

Dlaczego rutynowa laboratoryjna ocena funkcji płytek krwi u chorych poddanych terapii przeciwplatekowej nie jest zalecana w praktyce klinicznej?

Mimo potwierdzenia znaczenia klinicznego zjawiska zróżnicowanej odpowiedzi na leki przeciwplatekowe, istnieje kilka powodów niezalecania w praktyce klinicznej rutynowej laboratoryjnej oceny funkcji płytek krwi [6]. Dodatkowo rekomendacja: „u niektórych chorych stosujących klopidogrel można rozważyć genotypowanie i/lub ocenę czynności płytek krwi (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B)”, obecna w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z 2011 roku [7], nie znalazła się w aktualnej wersji wytycznych.

Metody oceny funkcji płytek krwi są różnorodne i nie ma „złotego standardu” oceny funkcji płytek krwi w czasie terapii przeciwplatekowej. Najszerzej stosowane metody oceny funkcji płytek obejmują:

- agregometrię optyczną;
- zastosowanie aparatu VerifyNow®;
- agregometrię impedancyjną;
- cytometrię przepływową z oceną markerów aktywacji na płytkach krwi lub użyciem testu VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*);
- zastosowanie analizatora PFA-100;
- oznaczanie stężeń stabilnych metabolitów trombosanu A₂;
- zastosowanie analizatora typu stożek–płytką;
- tromboelastografię;
- zastosowanie aparatu Plateletworks®.

Do pomiarów wykorzystane są: osocze bogato-płytkowe, krew pełna, osocze, surowica lub moc. Dodatkowo w przypadku testów z użyciem agonistów, stężenie agonisty ma istotny wpływ na uzyskany wynik. Należy podkreślić, że różne powyżej przedstawione metody oceniają odmienne aspekty funkcji płytek krwi i w związku z tym wyniki pomiarów uzyskanych różnymi metodami słabo ze sobą korelują lub nie korelują w ogóle.

Nieliczne są bezpośrednie porównania wartości predykcyjnej różnych metod.

Brakuje powszechnie akceptowanych punktów odcięcia związanych z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy lub krwawień dla określonych testów oraz brak danych odnośnie do optymalnego punktu czasowego wykonania badań.

Do tej pory u chorych leczonych przezskorną angioplastyką wieńcową zaproponowano kilka punktów odcięcia wiążących wysoką reaktywność płytek krwi podczas terapii kłopidogrelem ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych (agregometr Multiplate®: > 46,8 i ≥ 54 j.; agregometria optyczna: > 42,9 i > 46% maksymalnej agregacji pod wpływem difosforanu adenosyny [ADP, *adenosine diphosphate*] o stężeniu 5 mmol/l, > 64,5% maksymalnej agregacji pod wpływem ADP o stężeniu 20 mmol/l; aparat VerifyNow®: > 230–240, > 208 i > 170 j.; test VASP: wskaźnik reaktywności płytek krwi > 50%) oraz ze wzrostem ryzyka krwawień (agregometr Multiplate®: < 18,8 j.; aparat VerifyNow®: ≤ 178 j.).

Innymi czynnikami zakłócającymi są czas między podaniem dawki leku przeciwplateletowego a pomiarem, aktywacja płytek krwi związana z implantacją stentu oraz zmienność w ciągu dnia zahamowania płytek krwi przez kłopidogrel.

Brakuje przekonujących danych wskazujących na korzystny klinicznie wpływ modyfikacji leczenia na podstawie wyniku testów funkcji płytek krwi.

Mimo wstępnego entuzjazmu, wyniki 3 ostatnich dużych, randomizowanych prób klinicznych (GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC) dotyczących

modyfikacji terapii przeciwplateletowej u pacjentów z wysoką reaktywnością płytek podczas terapii kłopidogrelem poddanych angioplastyce wieńcowej okazały się negatywne.

Piśmiennictwo

1. Järemo P, Lindahl T.L., Fransson S.G. i wsp. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J. Intern. Med.* 2002; 252: 233–238.
2. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. i wsp. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–2913.
3. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. i wsp. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 919–933.
4. Bates E.R., Lau W.C., Angiolillo D.J. Clopidogrel-drug interactions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1251–1263.
5. Aradi D., Komócsi A., Vorobcsuk A. i wsp. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.* 2010; 160: 543–551.
6. Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. i wsp. 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.
7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.

KOSZYK I. PYTANIE 5

Nieinwazyjna diagnostyka wrodzonych anomalii tętnic wieńcowych

dr hab. n. med. Maksymilian P. Opolski

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetitorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 16–18

Wstęp

Wrodzone anomalie tętnic wieńcowych występują z częstością 0,6–1,2% w populacji [1]. Większość z nich to anomalie łagodne bez znaczenia klinicznego. Anomalie złośliwe mogą jednak prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego i nagłej śmierci sercowo-naczyniowej (tab. 1) [2]. Do nieinwazyjnych technik obrazowania anomalii tętnic wieńcowych

o znaczeniu praktycznym należą: badanie echokardiograficzne, rezonans magnetyczny serca oraz tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) tętnic wieńcowych [3].

Badanie echokardiograficzne

Ze względu na szeroką dostępność, niski koszt oraz dużą wartość w diagnostyce różnicowej cho-