Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Lech Poloński

Oporność na doustne leki przeciwpłytkowe u chorych na cukrzycę po ostrych zespołach wieńcowych — ile prawdy, ile mitu?

Resistance to oral platelet agents in patients with diabetes and acute coronary syndrome — myth or reality?

Katarzyna Birkner[1], Bartosz Hudzik[1, 2], Mariusz Gąsior[1]

[1]III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
[2]Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych Wydziału Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Nadmierna aktywacja płytek krwi stanowi kluczową rolę w patomechanizmie wielu schorzeń sercowo-naczyniowych. Zastosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej u chorych po ostrych zespołach wieńcowych, którzy byli leczeni przezskórną angioplastyką wieńcową, znacznie poprawiło rokowanie w tej grupie pacjentów. Zwrócono jednak uwagę na fakt, że u części chorych dochodzi do zjawiska zarówno ostrej zakrzepicy w implantowanym stencie, jak i restenozy. Szczególnie często zjawisko to spotyka się w grupie chorych ze współistniejącą cukrzycą. W niniejszej pracy przedstawiono podstawowe mechanizmy działania stosowanych leków przeciwpłytkowych, a także podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, na czym polega oporność płytek krwi na działanie powyższych leków, szczególnie w grupie pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych i chorych na cukrzycę typu 2.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (3), 150–156

Słowa kluczowe: oporność na doustną terapię przeciwpłytkową, choroba wieńcowa, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

Excessive platelet activation is a key factor in the pathomechanism of cardiovascular diseases. Introduction of dual antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary angioplasty with stent implantation has significantly improved the prognosis in this group of patients. However, attention was paid to the fact that some patients are affected by acute thrombosis in implanted stents or restenosis. Particularly often this phenomenon is encountered in the group of patients with coexisting diabetes. The paper presents the basic mechanisms of action of antiplatelet agents and attempts to answer the question of what platelet resistance is for the above drugs especially in patients after acute coronary syndrome and type 2 diabetes.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (3), 150–156

Key words: resistance to oral antiplatelet therapy, coronary disease, diabetes mellitus type 2

Adres do korespondencji:
lek. Katarzyna Birkner
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze
e-mail: kasiabirkner@wp.pl

Copyright © 2017 Via Medica, ISSN 1733–2346

WPROWADZENIE

Doustne leki przeciwpłytkowe stanowią podstawę leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*). W najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) w klasie IA zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce wysycającej 150–300 mg, a następnie przewlekle w dawce podtrzymującej 75–100 mg/dobę [1]. W tej samej klasie rekomenduje się także stosowanie, w połączeniu z ASA, inhibitora receptora P2Y12 przez 12 miesięcy w przypadku braku przeciwwskazań. Spośród leków z grupy inhibitorów receptora $P2Y_{12}$ w klasie IB zaleca się tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, podtrzymująca 90 mg 2 ×/d.) lub prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, podtrzymująca 10 mg/d.) bądź klopidogrel (dawka nasycająca 300–600 mg, podtrzymująca 75 mg/d.), jeżeli tikagrelor i prasugrel są przeciwwskazane lub niedostępne. Takie same zasady obowiązują u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) [2].

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego to współczesne choroby cywilizacyjne. Liczba pacjentów z przebytymi ACS stale wzrasta, dlatego też zastosowanie terapii przeciwpłytkowej zyskuje na znaczeniu. W licznych badaniach wykazano, że stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej, w porównaniu z monoterapią, wiąże się ze znacznym zmniejszeniem nawrotu niedokrwienia [3, 4]. W 2002 roku opublikowano wyniki metaanalizy 197 randomizowanych badań, w których porównano leczenie przeciwpłytkowe z grupą kontrolną 135 tys. pacjentów, oraz 90 badań randomizowanych poświęconych analizie stosowania różnych schematów leczenia przeciwpłytkowego (77 tys. pacjentów). Celem tych obserwacji była ocena skuteczności takiego sposobu leczenia u chorych obciążonych wysokim ryzykiem niekorzystnych zdarzeń naczyniowych [5]. Udowodniono, że stosowanie doustnych leków przeciwpłytkowych w prewencji wtórnej obniża ryzyko ponownego zawału serca o 33%, udaru mózgu o 25%, a zgonu z przyczyn naczyniowych o 15%.

W praktyce klinicznej zaobserwowano jednak, że nawet u 10% chorych, mimo stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej, dochodzi do nawrotu niedokrwienia już w pierwszym roku od epizodu ACS [6]. Jednocześnie udowodniono, że odpowiedź płytek na stosowane leczenie jest szczególnie osłabiona w grupie chorych na cukrzycę [7, 8]. Skłania to do bliższego przyjrzenia się mechanizmom prowadzącym do tego stanu — w tym oporności płytek krwi na działanie doustnych leków przeciwpłytkowych.

MECHANIZMY DZIAŁANIA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH

Mechanizm działania przeciwpłytkowego ASA polega na hamowaniu cyklooksygenazowej aktywności syntazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) i syntazy 2 (COX-2, *cyclooxygenase 1*) endoperoksydów prostaglandynowych (PGH2, *prostaglandin* H_2). Prowadzi to do zahamowania wytwarzania tromboksanu A2 odpowiedzialnego za agregację płytek krwi i skurcz naczyń krwionośnych [9].

Mechanizmy działania poszczególnych leków są następujące:

1) **klopidogrel** jest pochodną tienopirydynową drugiej generacji. Jego działanie polega na nieodwracalnej modyfikacji struktury płytkowego receptora adenozynodifosforanowego (ADP, *adenosine diphosphate*) P2Y12. Bezpośrednio i swoiście hamuje wiązanie ADP do receptora i jednocześnie wywoływaną przez ADP aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa [10, 11]. Klopidogrel jest nieaktywnym prolekiem, który wymaga konwersji do aktywnego metabolitu za pośrednictwem układu wątrobowego cytochromu P450;
2) **prasugrel** jest nowszą pochodną tienopirydynową, która hamuje aktywację i agregację płytek krwi poprzez trwałe wiązanie aktywnego metabolitu z receptorami P2Y12 dla ADP na płytkach krwi. Jest także prolekiem, jednak jego aktywacja do postaci czynnej następuje znacznie szybciej niż w przypadku klopidogrelu i odbywa się przy udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP2B6 oraz, w mniejszym stopniu, przez CYP2C9 i CYP2C19 [12];
3) **tikagrelor** jest wybiórczym i odwracalnym antagonistą receptora ADP [13]. Działanie polega na zapobieganiu zależnej od ADP aktywacji i agregacji płytek krwi. Nie wywiera wpływu na miejsce wiązania ADP, a blokuje przekazanie sygnału. Wykazano również, że tikagrelor nasila zależne od adenozyny działania, takie jak rozszerzenie naczyń krwionośnych czy hamowanie czynności płytek krwi, które odpowiadają być może za plejotropowe efekty tego leku przy długotrwałym stosowaniu. W badaniu PEGASUS-TIMI 54 analizowano bezpieczeństwo i korzyści stosowania tikagreloru u pacjentów po przebytym zawale serca,

który wystąpił od roku do 3 lat przed badaniem. Ponad 20 tys. pacjentów (21 162 chorych) podzielono na 3 grupy: otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg 2 razy/dobę, otrzymujących tikagrelor w dawce 90 mg 2 razy/dobę oraz otrzymujących placebo. W każdej grupie pacjentom podawano także ASA w małej dawce. Chorych poddano 33-miesięcznej obserwacji. Zarówno w pierwszej, jak i w drugiej grupie badanych stwierdzano obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponownego zawału serca i udaru mózgu, jednak odbyło się to kosztem częstszych epizodów dużych krwawień [14].

CZYM JEST OPORNOŚĆ NA DOUSTNE LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE?

Do tej pory nie udało się ustalić jednoznacznej definicji zjawiska tak zwanej oporności płytek na działanie ASA i klopidogrelu. Wynika to między innymi z braku wystandaryzowanej metody oceny funkcji płytek krwi. W zależności od zastosowanej metody laboratoryjnej w literaturze częstość występowania oporności ocenia się na 4–60% dla ASA [15] i 5–44% w przypadku klopidogrelu [16, 17]. Szczudłowska-Gałuszka i wsp. [18] rozróżniają oporność farmakokinetyczną i farmakodynamiczną na oba leki. Oporność farmakokinetyczna polega na braku skuteczności leku przy prawidłowym hamowaniu agregacji płytek krwi. W przypadku ASA oporność taka może być spowodowana nieprawidłowym stosowaniem leku (za mała dawka, niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich) lub też interakcji z innymi lekami działającymi na COX-1. W przypadku klopidogrelu może być ona wywołana zaburzeniami biodostępności, chorobami wątroby wpływającymi na aktywację do postaci czynnej bądź za małą dawką lub nieprzyjmowaniem leku przez pacjenta.Oporność farmakodynamiczna spowodowana jest, z kolei, zaburzeniami w szlaku metabolicznym leków i skutkuje rzeczywistym zmniejszeniem zahamowania agregacji płytek krwi. U podłoża tego zjawiska leżą najpewniej polimorfizmy genowe [18].

W związku z dużą liczbą rozbieżnych doniesień Grupa Robocza powołana przy Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowała w 2008 roku stanowisko na temat zjawiska tak zwanej oporności na doustne leki przeciwpłytkowe [19]. Podkreślono w niej istotność rozróżniania klinicznej oporności na doustne leki przeciwpłytkowe, objawiającej się wystąpieniem incydentu niedokrwienia w trakcie stosowania leczenia przeciwpłytkowego, i tak zwanej laboratoryjnej oporności na doustne leki przeciwpłytkowe. Ponadto autorzy zaproponowali odpowiednie testy do oceny działania przeciwpłytkowego leków — w odniesieniu do ASA proponowanym specyficznym testem jest agregacja indukowana kwasem arachidonowym, a w przypadku klopidogrelu — agregacja indukowana ADP [19].

Do rutynowego oznaczania funkcji płytek krwi odniesiono się również w wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC), które obejmowały rewaskularyzację mięśnia sercowego [20].

Badania czynności płytek lub badania genetyczne można rozważyć w określonych sytuacjach związanych z dużym ryzykiem (np. przebyta zakrzepica w stencie, problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, podejrzenie oporności na lek, duże ryzyko krwawienia [klasa zaleceń IIC]). Ponadto nie zaleca się rutynowych badań czynności płytek lub badań genetycznych (klopidogrel i ASA) w celu modyfikacji leczenia przeciwpłytkowego przed planowym stentowaniem lub po stentowaniu (klasa zaleceń IIIA).

WPŁYW CUKRZYCY NA ZWIĘKSZENIE OPORNOŚCI PŁYTEK NA DZIAŁANIE LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH

W ostatnich latach ukazuje się coraz więcej doniesień na temat niekorzystnego wpływu cukrzycy na funkcję płytek krwi [21–23]. Średnia objętość płytek krwi jest bowiem rutynowo oznaczana w praktyce klinicznej. Z tego powodu stała się dość atrakcyjnym wskaźnikiem do oceny klinicznej charakterystyki. Jednocześnie oznaczanie średniej objętości płytek krwi dostarcza informacji o ich aktywności [24]. Płytki krwi chorych na cukrzycę charakteryzują się dysregulacją kilku szlaków sygnalizacyjnych, co prowadzi do wzrostu ich reaktywności. U podłoża tych mechanizmów może leżeć hiperglikemia, która prowadzi do glikacji białek płytek krwi, utrudniając w ten sposób ich acetylację przez ASA [25]. Ponadto hiperglikemia powoduje zaburzenia homeostazy naczyniowej. Zmiany w metabolizmie węglowodanów i lipidów towarzyszące otyłości i insulinooporności prowadzą również do powstania aterogennych lipoprotein, hiperglikemii oraz wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Wszystkie te czynniki powodują zaburzenie prawidłowych funkcji śródbłonka, co sprzyja wzrostowi jego przepuszczalności, aktywacji płytek krwi i komórek układu immunologicznego — zwłaszcza makrofagów, ich adhezji i migracji w obrębie ściany naczyń [25]. Wytwarzane podczas tego procesu reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive*

oxygen species), cytokiny i czynniki wzrostu zmniejszają wytwarzanie tlenku azotu. Prostacykliny powodują zwiększenie stężenia czynnika aktywującego płytki krwi przy zahamowaniu aktywatora plazminogenu. Wobec tego cukrzyca, poprzez powyższe mechanizmy, prowadzi do utrzymania tendencji prozakrzepowej w organizmie [26]. Fakt ten również może tłumaczyć częstsze występowanie nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie przeciwpłytkowe u chorych z zawałem serca i cukrzycą w porównaniu z chorymi bez współistniejącej cukrzycy [27].

Mijovic i wsp. [28] badali odpowiedź na podwójną terapię przeciwpłytkową (ASA i klopidogrel) w zależności od występowania cukrzycy. Do badania włączono 79 pacjentów podzielonych na 3 grupy: grupa 1. — chorzy na cukrzycę (30 osób); grupa 2. — pacjenci bez cukrzycy (34 osoby); grupa 3. — kontrolna grupa złożona ze zdrowych osób (15 osób). Odpowiedź płytek krwi na leczenia oceniano przy użyciu zestawu Multiplate®. U chorych na cukrzycę, zaobserwowano najsłabszy efekt antyagregacyjny na podwójną terapię przeciwpłytkową.

Z kolei Liu i wsp. [29] badali różnice w odpowiedzi na leczenie klopidogrelem w zależności od występowania czynników ryzyka choroby wieńcowej oraz polimorfizmu genu CYP2C19. Do badania włączono 145 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Wyniki badania dowiodły, że osoby z polimorfizmem w obrębie badanego genu z towarzyszącą cukrzycą i otyłością wykazywały najsłabszą odpowiedź na leczenie klopidogrelem, co wiązało się z częstszym występowaniem poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zabiegu angioplastyki wieńcowej.

Biorąc pod uwagę znaczne rozbieżności w odpowiedzi na leczenie klopidogrelem u chorych z cukrzycą typu 2, Angiolillo i wsp. [30] postanowili zbadać, czy w tej grupie chorych nie dochodzi do zbyt dużej aktywności prozakrzepowej płytek, a jeżeli tak jest, to czy zwiększenie dawki klopidogrelu nie będzie się wiązało z poprawą tej odpowiedzi. Do badania włączono 50 chorych na cukrzycę typu 2 w trakcie terapii klopidogrelem. U każdego pacjenta w momencie włączenia do badania oznaczano aktywność płytek krwi. Badanych z suboptymalną odpowiedzią poddano randomizacji do dwóch grup — jedną leczono standardową dawką klopidogrelu (75 mg/d.), w drugiej grupie dawkę zwiększono do 150 mg/dobę. Dawkę 150 mg utrzymywano przez miesiąc, a następnie zmniejszano do dawki standardowej 75 mg/dobę. Aktywność płytek oznaczano ponownie miesiąc od randomizacji oraz po kolejnym miesiącu. Stwierdzono, że chorych na cukrzycę typu 2 cechuje większa aktywność prozakrzepowa płytek krwi. Stosowanie zwiększonej dawki wiązało się ze zmniejszeniem tej aktywności, jednak po zredukowaniu dawki klopidogrelu aktywność prozakrzepowa również wracała do swych początkowych wartości. Sugeruje to, że zwiększenie dawki klopidogrelu może prowadzić do zmniejszenia oporności płytek na działanie tego leku.

Jednak zasadność stosowania podwójnej dawki ASA lub klopidogrelu zakwestionowano w dużym badaniu CURRENT-OASIS 7 [31]. Do tego badania randomizowano 25 086 chorych z ACS leczonym za pomocą PCI. Porównywano między sobą grupę chorych leczonych podwójną dawką klopidogrelu (tj. dawka wysycająca 600 mg, a następnie 150 mg/d.) z grupą leczonych standardową dawką klopidogrelu (dawka wysycająca 300 mg. a następnie 75 mg/d.), a także chorych leczonych zwiększoną dawką ASA (300–325 mg/dobę) oraz mniejszą dawką (75–100 mg/dobę). Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu). Jednocześnie w grupie chorych leczonych podwójną dawką klopidogrelu częściej występowały poważne krwawienia. Jedyną korzyścią ze stosowania podwójnej dawki leków przeciwpłytkowych była redukcja drugorzędowego punktu końcowego pod postacią częstości zakrzepicy w stencie.

Angiolillo i wsp. [32] opublikowali również wyniki badania OPTIMUS-3 (*Optimizing anti-Platelet Therapy in Diabetes MellitUS*), w którym porównywali efekt leczenia prasugrelem z podwójną dawką klopidogrelu u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą typu 2. Było to badanie prospektywne, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 35 pacjentów — 18 z nich otrzymywało prasugrel w dawce wysycającej 60 mg, a następnie podtrzymującej 10 mg/dobę, a kolejnych 17 pacjentów otrzymywało klopidogrel w dawce wysycającej 600 mg i podtrzymującej 150 mg/dobę. Funkcję płytek krwi badano przy użyciu zestawu VerifyNow®. Wyniki badania dowiodły, że chorzy otrzymujący klopidogrel, nawet w podwójnej dawce, wykazują słabszą odpowiedź płytek krwi niż chorzy leczeni prasugrelem.

Wyższość prasugrelu nad klopidogrelem wykazano również w badaniu TRITON-TIMI 38, do którego włączono łącznie 13 608 pacjentów z ACS. Chorych podzielono na 3 grupy: z cukrzycą nieleczoną insuliną (n = 2370

osób), z cukrzycą leczoną insuliną (n = 776) i chorych bez współistniejącej cukrzycy (n = 10 462) [33]. Między grupami porównywano częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem oraz poważnych krwawień niezakończonych zgonem. W każdej grupie połowa chorych otrzymywała klopidogrel, a druga połowa prasugrel. Częstość występowania złożonego punktu końcowego została istotnie zredukowana we wszystkich grupach chorych leczonych prasugrelem. Jednak częstość występowania ponownego zawału serca bardziej istotnie ograniczono w grupie leczonych prasugrelem chorych na cukrzycę typu 2 niż w grupie leczonych prasugrelem chorych bez współistniejącej cukrzycy. Stwierdzono jednak wzrost częstości dużych poważnych krwawień w grupie chorych leczonych prasugrelem bez współistniejącej cukrzycy. Natomiast w grupie chorych na cukrzycę częstość dużych krwawień była porównywalna zarówno w terapii prasugrelem, jak i klopidogrelem. Badanie to pozwala wnioskować, że chorzy z chorobą wieńcową i cukrzycą odnoszą szczególne korzyści z terapii prasugrelem.

Z kolei w badaniu PLATO wykazano przewagę kolejnego nowego leku przeciwpłytkowego — tikagreloru — nad klopidogrelem u chorych na cukrzycę typu 2 i ACS [34]. Do badania włączono 18 634 pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI — 4462 pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą i 13 951 chorych bez współistniejącej cukrzycy. Chorych bezpośrednio po przyjęciu do szpitala poddano randomizacji do jednej z dwóch grup. Grupa 1. otrzymywała 180 mg tikagreloru (następnie kontynuowano terapię dawką podtrzymującą 90 mg 2 ×/d.). Grupa druga otrzymywała 300 mg klopidogrelu (ponownie 300 mg bezpośrednio przed PCI, a następnie dawkę podtrzymującą 75 mg). U wszystkich stosowano ASA. Podwójne leczenie przeciwpłytkowe kontynuowano od 6 do 12 miesięcy. Następnie porównano częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgonu z każdej przyczyny, zakrzepicy w stencie, udaru i dużych krwawień). Stosowanie tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem w grupie chorych z cukrzycą i ACS wiązało się z istotną redukcją wystąpienia złożonego punktu końcowego, zgonu z każdej przyczyny i zakrzepicy w stencie. Częstość dużych krwawień była podobna w obu grupach.

Lemesle i wsp. [35] opublikowali wyniki metaanalizy 14 badań klinicznych porównujących działanie przeciwpłytkowe prasugrelu i tikagreloru. Do badań tych włączono łącznie 1822 pacjentów: 805 leczonych tikagrelorem i 1017 leczonych prasugrelem. Tylko jedno z tych badań obejmowało chorych ze stabilną chorobą wieńcową, do pozostałych włączono chorych z ACS. We wszystkich badaniach brano pod uwagę współwystępowanie cukrzycy, a do dwóch włączono jedynie chorych na cukrzycę. Wyniki metaanalizy pokazały jednoznacznie skuteczniejsze działanie przeciwpłytkowe prasugrelu i tikagreloru niż klopidogrelu. Niemniej jednak wydaje się, że część pacjentów może również wykazywać oporność na działanie nowych leków. Ponadto wyniki tej metaanalizy sugerują, że tikagrelor charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwpłytkowym niż prasugrel.

Należy jednak pamiętać, że nowe doustne leki przeciwpłytkowe wciąż nie zostały do końca poznane i ocena ich pełnego działania, zarówno korzystnego, jak i działań niepożądanych, wymaga dalszych badań. Jest prowadzone wieloośrodkowe, randomizowane kliniczne badanie PREDICT (*The PRotective Effect on the coronary microcirculation of patients with DIabetes by Clopidogrel or Ticagrelor*) [36] w celu sprawdzenia „ochronnego" działania tikagreloru na mikrokrążenie u chorych na cukrzycę, leczonych za pomocą PCI, poprzez jego działanie naczyniorozszerzające zależne od adenozyny.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca jest jednym z najsilniejszych czynników aterotrombozy. Zarówno przyspieszony rozwój miażdżycy, jak i wyższe ryzyko destabilizacji blaszek miażdżycowych, prowadzące do wystąpienia ACS, powoduje, że leki przeciwpłytkowe odgrywają znaczącą rolę w tej grupie pacjentów. Jednocześnie wpływ na wiele szlaków metabolicznych organizmu zaburza istotnie homeostazę ustroju, co znacząco wpływa na zwiększenie procesów prozakrzepowych w cukrzycy. Wiele doniesień wskazuje na to, że gotowość prozakrzepowa w cukrzycy jest zwiększona mimo stosowania leków przeciwpłytkowych (ASA, klopidogrel). Skala zjawiska nie jest jednak dokładnie określona ze względu na brak standaryzowanych testów do oceny aktywności antyagregacyjnej tych leków. Niemniej działanie przeciwpłytkowe nowych leków (prasugrel, tikagrelor) jest znacznie mocniejsze niż klopidogrelu, co prowadzi najpewniej do zniesienia lub co najmniej ograniczenia efektu oporności na leki przeciwpłytkowe. Wobec tego wydaje się, że chorzy na cukrzycę są grupą, która odnosi szczególne korzyści z zastosowania nowych leków przeciwpłytkowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. Kardiol Pol. 2015; 73(12): 1207–1294, doi: 10.5603/kp.2015.0243.
2. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Kardiol Pol. 2012; 70: 255–318.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345(7): 494–502, doi: 10.1056/NEJMoa010746, indexed in Pubmed: 11519503.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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(9281): 527–533, indexed in Pubmed: 11520521.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324(7329): 71–86, indexed in Pubmed: 11786451.
6. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. JAMA. 2011; 306(11): 1215–1223, doi: 10.1001/jama.2011.1332, indexed in Pubmed: 21934054.
7. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. Diabetes Care. 2009; 32(4): 531–540, doi: 10.2337/dc08-2064, indexed in Pubmed: 19336638.
8. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Prasugrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation. 2011; 123(7): 798–813, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376, indexed in Pubmed: 21343595.
9. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation. 2000; 101(10): 1206–1218, indexed in Pubmed: 10715270.
10. Herbert JM, Savi P. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. Semin Vasc Med. 2003; 3(2): 113–122, doi: 10.1055/s-2003-40669, indexed in Pubmed: 15199474.
11. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. Semin Thromb Hemost. 2005; 31(2): 174–183, doi: 10.1055/s-2005-869523, indexed in Pubmed: 15852221.
12. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. Drug Metab Dispos. 2006; 34(4): 600–607, doi: 10.1124/dmd.105.007989, indexed in Pubmed: 16415119.
13. Teng R, Oliver S, Hayes MA, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. Drug Metab Dispos. 2010; 38(9): 1514–1521, doi: 10.1124/dmd.110.032250, indexed in Pubmed: 20551239.
14. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: 10.1056/NEJMoa1500857, indexed in Pubmed: 25773268.
15. 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(14): 1702–1708, doi: 10.1093/eurheartj/ehm226, indexed in Pubmed: 17569678.
16. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromb Haemost. 2003; 89: 783–787.
17. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. Thromb Res. 2005; 115(1-2): 101–108, doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.007, indexed in Pubmed: 15567460.
18. Szczudłowska-Gałuszka A, Płaczkiewicz D, Kleinrok A. Czy jesteśmy bezradni wobec oporności na doustne leki przeciwpłytkowe? Kardiol Dypl. 2011; 10(5): 63–70.
19. 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(4): 426–435, doi: 10.1093/eurheartj/ehn562, indexed in Pubmed: 19174428.
20. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku. Kardiol Pol. 2014; 72(12): 1253–1379, doi: 10.5603/kp.2014.0224.
21. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2545–2559, doi: 10.1056/nejmoa0802743, indexed in Pubmed: 18539917.
22. Kuliczkowski 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(3): 331–336, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.027, indexed in Pubmed: 22551736.
23. Kuliczkowski W, Greif M, Gąsior M, et al. Effects of platelet and inflammatory system activation on outcomes in diabetic patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Kardiol Pol. 2011; 69(6): 531–537, indexed in Pubmed: 21678284.
24. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005; 353(25): 2643–2653, doi: 10.1056/NEJMoa052187, indexed in Pubmed: 16371630.
25. 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(2): 148–158, doi: 10.1007/s00109-004-0600-x, indexed in Pubmed: 15723265.
26. Pansuria M, Xi H, Li Le, et al. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis. Front Biosci (Schol Ed). 2012; 4: 916–931, indexed in Pubmed: 22202099.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359(15): 1577–1589, doi: 10.1056/NEJMoa0806470, indexed in Pubmed: 18784090.
28. Mijovic R, Kovacevic N, Zarkov M, et al. Reticulated platelets and antiplatelet therapy response in diabetic patients. J Thromb Thrombolysis. 2015; 40(2): 203–210, doi: 10.1007/s11239-014-1165-3, indexed in Pubmed: 25575607.
29. Liu T, Yin T, Li Y, et al. CYP2C19 polymorphisms and coronary heart disease risk factors synergistically impact clopidogrel response variety after percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2014; 25(5): 412–420, doi: 10.1097/MCA.0000000000000092, indexed in Pubmed: 24608794.
30. Angiolillo DJ, Capranzano P, Desai B, et al. Impact of P2Y(12) inhibitory effects induced by clopidogrel on platelet procoagulant activity in type 2 diabetes mellitus patients. Thromb Res. 2009; 124(3): 318–322, doi: 10.1016/j.thromres.2008.10.001, indexed in Pubmed: 19012950.
31. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2010; 363(10): 930–942, doi: 10.1056/NEJMoa0909475, indexed in Pubmed: 20818903.
32. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients

with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. Eur Heart J. 2011; 32(7): 838–846, doi: 10.1093/eurheartj/ehq494, indexed in Pubmed: 21252171.

33. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation. 2008; 118(16): 1626–1636, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061, indexed in Pubmed: 18757948.
34. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. PLATO Study Group. 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(24): 3006–3016, doi: 10.1093/eurheartj/ehq325, indexed in Pubmed: 20802246.
35. Lemesle G, Schurtz G, Bauters C, et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2015; 13(6): 931–942, doi: 10.1111/jth.12907, indexed in Pubmed: 25809392.
36. Cerrato E, Quirós A, Echavarría-Pinto M, et al. PRotective Effect on the coronary microcirculation of patients with DIabetes by Clopidogrel or Ticagrelor (PREDICT): study rationale and design. A randomized multicenter clinical trial using intracoronary multimodal physiology. Cardiovasc Diabetol. 2017; 16(1): 68, doi: 10.1186/s12933-017-0543-5, indexed in Pubmed: 28526024.