

Omega-3 — kłopidogrelowi na pomoc!

dr n. med. Zenon Huczek

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Dodanie kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego jest wciąż standardem farmakoterapii okołozabiegowej w ostrych zespołach wieńcowych i stabilnej chorobie wieńcowej, który pozwala na istotną redukcję powikłań niedokrwiennych, takich jak zakrzepica w stencie wieńcowym czy ponowny zawał serca i charakteryzuje się jednoczesnym korzystnym profilem bezpieczeństwa krwawień.

Jednocześnie doskonale wiadomo, że są obecnie dostępne nowe doustne leki przeciwplatek (prasugrel, tikagrelor) i nie pojawiły się one na rynku farmaceutycznym bez przyczyny. Już ponad dekadę temu udowodniono, że przeciwplatekowe działanie ustalonej dawki kłopidogrelu charakteryzuje się znaczną międzysobniczą zmiennością. Od tamtego czasu dzięki zastosowaniu klasycznych metod oceny funkcji płytek krwi i dynamicznemu rozwojowi zautomatyzowanych urządzeń do pomiaru reaktywności płytek wiadomo, że brak/słaba odpowiedź na leczenie kłopidogrelem występująca u ok. 1/4 populacji wiąże się z gorszym rokowaniem wynikającym z powikłań zakrzepowych. Brak obniżenia reaktywności płytek krwi po podaniu kłopidogrelu u części chorych wynika przede wszystkim z jego skomplikowanego, wieloetapowego metabolizmu do momentu powstania czynnego metabolitu oraz, w mniejszym stopniu, z budowy samego platekowego punktu uchwytu — receptora P_2Y_{12} . Zwiększoną reaktywność płytek krwi i częstotliwość występowania powikłań zakrzepowych podczas terapii kłopidogrelem zaobserwowano szczególnie wyraźnie u chorych z polimorfizmem podjednostki CYP2C19 cytochromu P450 o typie zmniejszonej aktywności jednego lub kilku alleli, a fakt ten, zgodnie z zaleceniem FDA, został w 2010 r. umieszczony w ulotce informacyjnej leku [1]. Pewne zamieszanie w dziedzinie genetyki reaktywności płytek wprowadziła natomiast ostatnio opublikowana metaanaliza, która wprawdzie wskazuje na zależność między polimorfizmem CYP2C19 a samą reaktywnością, natomiast nie potwierdza wpływu polimorfizmu na zdarzenia kliniczne [2].

Obecna publikacja autorstwa Gajosa i wsp. [3] znakomicie wpisuje się w liczne w ostatnim czasie poszukiwania metod na poprawę biochemicznej i klinicznej skuteczności działania kłopidogrelu. Badacze na całym świecie starają się osiągnąć ten cel różnymi sposobami: poprzez wielokrotne podawanie dawek nasycających kłopidogrelu, zwiększenie/podwojenie dawki podtrzymującej czy zastosowanie preparatów mających potęgować działanie kłopidogrelu, takich jak cilostazol czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega-3. O ile wyniki mniejszych obserwacji z zastosowaniem zwiększania dawki kłopidogrelu przynosiły obiecujące wyniki,

to, pierwsze duże wieloośrodkowe badanie randomizowane GRAVITAS, bardzo oczekiwane przez środowisko naukowe, nie potwierdziło skuteczności takiej interwencji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i wszczepionym stentem powlekany w obserwacji 6-miesięcznej [4].

Prezentowane obecnie wyniki są częścią pionierskiego, doskonale zaprojektowanego i starannie przeprowadzonego badania randomizowanego oceniającego wpływ WKT omega-3 stosowanych jako dodatek do podwójnej terapii przeciwplatekowej u chorych ze stabilną dławicą piersiową poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, wcześniej opublikowanego przez autorów na łamach „*Journal of the American College of Cardiology*” [5]. W prezentowanej w bieżącym numerze „*Kardiologii Polskiej*” subanalizie Gajos i wsp. [3] wykazali, że zastosowanie WKT omega-3 przez miesiąc wiąże się z istotną redukcją stopnia agregacji płytek krwi w porównaniu z placebo właśnie u chorych ze stwierdzonym polimorfizmem CYP2C19 o zmniejszonej aktywności (30% badanych). Warto podkreślić, że korzystny efekt WKT omega-3 był o wiele słabiej wyrażony w grupie chorych z prawidłowym („dzikim”) polimorfizmem, choć i tu można zauważyć trend na korzyść zastosowania WKT omega-3.

Podsumowując, Gajos i wsp. [3] udowodnili, że podawanie WKT omega-3 w dawce 1000 mg/d. jest ważną i łatwą do implementacji klinicznej potencjalną metodą spotęgowania efektu przeciwplatekowego uzyskiwanego przy zastosowaniu standardowej terapii przeciwplatekowej, a fakt ten wynika głównie z silnego działania antyagregacyjnego u pacjentów słabiej metabolizujących kłopidogrel. Z niecierpliwością oczekujemy na kontynuację prac krakowskiego zespołu naukowców nad znaczeniem klinicznym WKT omega-3 w większej populacji chorych z zastosowaniem twardych, klinicznych punktów końcowych zawierających również powikłania krwotoczne. Życzę powodzenia!

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360: 354–362.
2. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 306: 2704–2714.
3. Gajos G, Zalewski J, Nessler J, Żmudka K, Undas A, Piwowarska W. Polyunsaturated omega-3 fatty acids improve responsiveness to clopidogrel after percutaneous coronary intervention in patients with cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism. *Kardiol Pol*, 2012; 70: 439–445.
4. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS 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.
5. Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1671–1678.