

Stanowisko Grupy Roboczej powołanej przy Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat zjawiska tzw. „oporności” na doustne leki przeciwplatekcyjne

Wiktor Kulickowski¹, Adam Witkowski², Cezary Watała³, Krzysztof J. Filipiak⁴, Andrzej Budaj⁵, Jacek Golański³, Dariusz Sitkiewicz⁶, Jerzy Pręgowski², Jacek Górski⁷, Marian Zembala⁸, Grzegorz Opolski⁴, Lech Poloński¹

¹ III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

² Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

³ Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵ Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa

⁶ Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁷ Akademickie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Akademia Medyczna, Gdańsk

⁸ Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

We współpracy z prof. Raffaele De Caterina, Chairman of Cardiology and Director, Postgraduate School of Cardiology 'G. d'Annunzio' University – Chieti Ospedale San Camillo de Lellis Via C. Forlanini, 50 66100 Chieti, Italy

Kardiol Pol 2008; 66: 480–485

Doustne leki przeciwplatekcyjne są jedną z podstaw współczesnej farmakoterapii schorzeń sercowo-naczyniowych. Liczne badania z randomizacją udowodniły skuteczność zarówno kwasu acetylosalicylowego (ASA), jak i klopidoogrelu w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń niepożądanych w chorobie niedokrwiennej serca [1–4].

Kwas acetylosalicylowy jest nieselektywnym inhibitorem cyklooksygenaz. W dawkach stosowanych u pacjentów kardiologicznych blokuje skutecznie cyklooksygenazę pierwszą (COX-1) obecną w płytkach krwi. Acetyluje serynę w łańcuchu aminokwasowym enzymu w okolicy miejsca aktywnego, blokując do niego dostęp kwasowi arachidonowemu i hamując powstawanie tromboksanu A₂. Działanie ASA jest nieodwracalne przez cały czas życia płytki w krwiobiegu, czyli 7–10 dni. Po podaniu doustnym ASA jest wchłaniany głównie w żołądku i osiąga szczytowe stężenie we krwi po ok. 30 min. Metabolizowany jest przez esterazy obecne we krwi i w wątrobie, a jego okres półtrwania to ok. 15 min [5]. Z tego powodu ASA oddziałuje głównie w krążeniu wrotnym. Niedawno udowodniono, że postać dojelitowa leku ulega słabszemu wchłanianiu w lekko kwaśnym środowisku jelitowym i przez to wywołuje mniejsze działanie przeciwplatekcyjne niż forma bezpośrednia [6].

Drugi z doustnych leków przeciwplatekcyjnych, klopidoogrel, jest prolekiem. Postać aktywna, pochodna tiolowa, powstaje poprzez utlenowanie klopidoogrelu do 2-oksyklopidoogrelu i jego hydrolizę. Proces ten przebiega głównie z udziałem dwóch izoenzymów cytochromu P450 – CYP3A4 i CYP2B6. Aktywna postać leku wiąże się selektywnie i nieodwracalnie z receptorem P2Y₁₂ na błonie płytkowej, blokując jego aktywację po przyłączeniu ADP. Podobnie jak w wypadku ASA, zablokowanie funkcji płytek przez klopidoogrel trwa całe życie płytki, czyli 7–10 dni [7].

Stosowanie doustnych leków przeciwplatekcyjnych w prewencji wtórnej zmniejsza ryzyko ponownego zawału serca o ok. 25%, a zgonu o ok. 20% [8]. U ok. 15% pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwinną serca stosujących leczenie przeciwplatekcyjne w ciągu roku dochodzi jednak do ponownej hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Odsetek ten rośnie do blisko 27%, jeśli u tego samego pacjenta występuje istotna miażdżycza naczyń wieńcowych, tętnic szyjnych i tętnic kończyn dolnych [9].

Należy zaznaczyć, że proces miażdżycowo-zakrzepowy jest wysoce złożony i blokada zaledwie jednego z jego szla-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wiktor Kulickowski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 603 707 093, e-mail: wikt6@wp.pl

ków nie może całkowicie znieść ryzyka z nim związanego. Dlatego też nie należy się spodziewać, że zgodne z zaleceniami regularne stosowanie ASA lub klopidogrelu w prewencji wtórnej uchroni chorego przed wszystkimi możliwymi powikłaniami miażdżycy. To samo dotyczy również leków obniżających stężenie cholesterolu czy leków hipotensyjnych.

Efekty działania dwóch ostatnich grup leków możemy jednak łatwo zbadać poprzez pomiar stężenia cholesterolu czy ciśnienia tętniczego i odpowiednio modyfikować dawkę, aby uzyskać określony cel terapeutyczny. Ocena działania leków przeciwplatek nie doczekała się dotychczas odpowiedniej standaryzacji (choć ASA znany jest już od ponad 100 lat) i pozostaje głównie w sferze badań naukowych, prowadzonych od lat 90. ubiegłego wieku również u osób ze schorzeniami układu krążenia [10]. Stosowane metody laboratoryjne, jakkolwiek różne i nieporównywalne ze sobą, pokazały, że u części pacjentów, pomimo stosowania standardowych dawek leków, nie dochodzi do uzyskania założonego (różnego w zależności od badaczy) poziomu inhibicji płytek krwi.

Wynik ten wydaje się zrozumiały. Odpowiedź na stosowanie większości leków przyjmuje bowiem w danej populacji rozkład normalny, tzn. że przy danej dawce większość osób odpowiada na leczenie, pewien odsetek (najczęściej niewielki) odpowiada nadmiernie, a pozostali odpowiadają w stopniu niedostatecznym. Przy zwiększeniu dawki leku zmniejsza się zazwyczaj odsetek osób słabo reagujących przy wzroście działań niepożądanych u osób nadmiernie odpowiadających na lek [11].

Efekt przeciwplatekowy po ASA wymaga zablokowania ok. 95% aktywności platekowej cyklooksygenazy-1. Udaje się to już przy dawce 30 mg leku stosowanej przewlekle [5]. Dawki przyjmowane przez pacjentów są zazwyczaj dwa i więcej razy wyższe i dlatego odsetek niepełnej odpowiedzi na leczenie ASA – jak pokażemy to dalej – jest raczej znikomy. W wypadku klopidogrelu krzywa odpowiedzi na lek ma wszystkie cechy rozkładu normalnego [12], z poprawą efektu przeciwplatekowego wraz ze zwiększaniem dawki nasycającej do 600 mg i dawki podtrzymującej do 150 mg dziennie [13].

Omawiane zjawisko niepełnej blokady reaktywności płytek krwi zaczęto określać jako „oporność” na ASA lub klopidogrel (ang. *aspirin/clopidogrel resistance*) [14]. Od samego początku (i do chwili obecnej) problemem był brak jasnej definicji zjawiska wynikający z tego, że nie ma wystandaryzowanej metody oceny funkcji płytek krwi oraz jasnych i przyjmowanych przez wszystkich punktów odcięcia klasyfikujących daną osobę do grupy „opornych” lub „wrażliwych”.

W toku dalszych badań podzielono „oporność” na kliniczną i laboratoryjną.

Kliniczna oporność na doustne leki przeciwplatekowe może mieć miejsce, gdy u danego chorego dochodzi do incydentu niedokrwinnego w czasie stosowania doustnych leków przeciwplatekowych.

Laboratoryjna oporność na doustne leki przeciwplatekowe może mieć miejsce, gdy pomimo stosowania leków

przeciwplatekowych nie uzyskuje się spodziewanego stopnia zahamowania reaktywności płytek w badaniach laboratoryjnych.

Należy zaznaczyć, że te dwie „definicje” nie są tożsame, tzn. stwierdzenie laboratoryjnej oporności na leki przeciwplatekowe nie musi się wiązać z wystąpieniem incydentu zakrzepowego, a wystąpienie incydentu niedokrwinnego podczas stosowania leków przeciwplatekowych nie musi się przekładać na stwierdzenie laboratoryjnej oporności na nie, choć u części chorych te zjawiska występują jednocześnie [15].

W ostatnich publikacjach próbuje się zastąpić określenie „kliniczna oporność” (ang. *clinical resistance*) określeniem „nieskuteczna terapia przeciwplatekowa” (ang. *treatment failure*), nawiązując do nieskutecznej terapii hipotensyjnej czy hipolipemizującej [16]. Jakkolwiek dwie ostatnie sytuacje kliniczne łatwo zmierzyć, to w wypadku „nieskutecznej terapii przeciwplatekowej” nie jest to na obecnym etapie badań możliwe. Ze względu na złożoność procesów miażdżycowo-zakrzepowych nie można uznawać każdego incydentu niedokrwinnego za „nieskuteczną terapię przeciwplatekową” lub „oporność kliniczną”.

Stanowisko Grupy Roboczej

Definicja klinicznej oporności na doustne leki przeciwplatekowe (ang. *clinical resistance*) lub nieskutecznej terapii przeciwplatekowej (ang. *treatment failure*) w sposób mało precyzyjny i zbyt szeroki wiąże wystąpienie incydentów niedokrwinnych z brakiem odpowiedzi na leki przeciwplatekowe. Wobec tego proponujemy zaniechać stosowania tych określeń w stosunku do zdarzeń klinicznych.

Laboratoryjna oporność na doustne leki przeciwplatekowe

Omówienie wszystkich stosowanych metod laboratoryjnej oceny reaktywności płytek krwi oraz zasad ich działania wykracza poza cel niniejszego artykułu. Zostały one przedstawione szczegółowo w innych publikacjach [17–20]. W tym miejscu przedstawimy, które z dostępnych metod, według członków Grupy Roboczej, pozwalają najdokładniej ocenić działanie doustnych leków przeciwplatekowych. Jest to jedynie propozycja, która może ulec zmianie wraz z pojawianiem się nowych lub poprawą powtarzalności już istniejących testów.

O skali problemu metodyki badań reaktywności płytek krwi w warunkach laboratoryjnych niech świadczą wyniki jednej z ostatnich prac, w której porównano w grupie osób ze stabilną chorobą wieńcową sześć testów, „diagnozując” zupełnie różne częstości występowania „aspirynooporności” w zależności od zastosowanej metody (od ok. 6 do 60% badanych „opornych”) [21]. Wyniki uzyskane w porównywanych metodach bardzo słabo korelowały ze sobą. Wskazana jest zatem szczególna ostrożność w ocenie metod monitorowania efektów leczenia przeciwplatekowego.

Ocena działania ASA

- A) Proponowanym specyficznym testem oceniającym efekt działania ASA na funkcję płytek krwi jest agregacja indukowana kwasem arachidonowym, substratem blokowanej przez ASA cyklooksygenazy-1. Można ją wykonywać we krwi pełnej z zastosowaniem agregometru impedancyjnego lub aparatu przyłóżkowego VerifyNow® lub w osoczu bogatopłytkowym z zastosowaniem techniki agregacji optycznej.
- B) Dla omawianych metod badacze lub producent sprzętu ustalili pewne punkty odcięcia, które pozwalają klasyfikować chorych jako prawidłowo lub nieprawidłowo odpowiadających na ASA. Dotychczas najwięcej doniesień dotyczy **agregacji optycznej** wywołanej kwasem arachidonowym w stężeniu 0,5 mg/ml [22], można zastosować również agregację impedancyjną we krwi pełnej z tym samym agonistą [23]. Za brak odpowiedzi na ASA zazwyczaj przyjmuje się wartości agregacji optycznej **>10–20%** [24, 25] lub agregacji impedancyjnej **>0 Ω** [23]. Należy jednak zaznaczyć, że do tej pory nie udowodniono jednoznacznie, że dany punkt odcięcia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w ocenie prospektywnej, a wyznaczanie takich „zakresów norm” jest w fazie badań.
- C) Najdokładniejszym testem oceniającym biochemiczny efekt działania ASA wydaje się oznaczenie **stężenia tromboksanu B₂** (metabolitu tromboksanu A₂) w surowicy uzyskanej po godzinnym pozostawieniu krwi pełnej bez antykoagulantu w temperaturze 37°C. Inne testy wydają się zbyt mało czułe w ocenie płytkowej produkcji tromboksanu (stężenie 11-dihydro-tromboksanu B₂ w moczu) lub trudne do wykonania z powodów analitycznych (stężenie tromboksanu B₂ w osoczu) [26, 27]. Dla omawianej metody nie dysponujemy również jednoznacznym punktem odcięcia.

Ocena działania kłopidogrelu

- A) Proponowanym specyficznym testem oceniającym efekt działania kłopidogrelu na funkcję płytek krwi jest agregacja indukowana ADP. Można ją wykonywać we krwi pełnej z zastosowaniem agregometru impedancyjnego lub aparatu przyłóżkowego VerifyNow® lub w osoczu bogatopłytkowym z zastosowaniem techniki agregacji optycznej.
- B) Wydaje się, że zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowych podczas stosowania kłopidogrelu stwierdza się przy **agregacji optycznej** wynoszącej **>60%** (wywołanej ADP w stężeniu 20 μM) i/lub przy agregacji optycznej wynoszącej **>50%** (wywołanej ADP w stężeniu 5 μM), przy czym nie jest wymagana ocena zmiany agregacji przed i po zastosowaniu leku [28]. Wstępnie można przyjąć te wartości za punkt odcięcia do dalszej weryfikacji w dużych badaniach klinicznych.
- C) Inną metodą oceniającą działanie kłopidogrelu jest cytofluorymetryczna ocena fosforylacji białka **VASP** [29]. Jest to metoda droga i wymagająca specjalistycznego

sprzętu, wydaje się jednak dokładniejsza, jeśli chodzi o prześledzenie blokowania całego szlaku pobudzenia receptora P2Y₁₂. Przy tej metodzie punkt odcięcia podawany przez niektórych autorów to **PRI (ang. platelet reactivity index) >53** [30]. Wymaga on również weryfikacji w dalszych badaniach.

Niespecyficzne metody oceny funkcji płytek

Inne metody oceniające efekt przeciwplateletowy leków są niespecyficzne. Należy wśród nich wymienić aparaty przyłóżkowe, jak PFA-100®, Impact cone and platelet (elet)® oraz metody agregacji optycznej lub impedancyjnej z zastosowaniem innych agonistów niż kwas arachidonowy i ADP (kolagen, aktywator receptora trombiny, trombina i inne). Można przyjąć, że określają one **reaktywność płytek krwi** podczas leczenia, a ich wyniki jedynie z dużym przybliżeniem można odnosić do blokady specyficznych szlaków blokowanych przez ASA i kłopidogrel [16].

Oporność farmakodynamiczna a oporność farmakokinetyczna

Z braku standardu laboratoryjnej oceny funkcji płytek wynika brak definicji całego zjawiska „oporności”. Od pewnego czasu próbuje się jednak uściślić definicję tego zjawiska w odniesieniu do ASA. Proponuje się wyróżnienie oporności farmakodynamicznej, farmakokinetycznej i pseudooporności [31, 32]. Zasadą w ocenie „oporności” na ASA jest wykonanie badania czynnościowego (agregacji) oraz biochemicznego (poziomu tromboksanu B₂ w surowicy czy supernatancie uzyskanym po agregacji). W wypadku kłopidogrelu nie ma jednoznacznych zaleceń.

Oporność farmakodynamiczna na ASA. Ma być spowodowana zmianą w obrębie docelowego miejsca działania leku, w tym wypadku cyklooksygenazy-1. Może wynikać ze zmiany konformacji przestrzennej enzymu (polimorfizm genu cyklooksygenazy-1) [33, 34] lub jego okresowej niedostępności na skutek przejściowego blokowania miejsca aktywnego przez niesteroidowy lek przeciwzapalny (ibuprofen) [35]. W tej sytuacji dodanie *in vitro* ASA do próbki krwi nie powinno zmniejszyć istotnie poziomu agregacji, jak również powstającego w tym czasie tromboksanu [31, 32].

Oporność farmakodynamiczna na kłopidogrel. Może wynikać ze zmiany konformacji receptora P2Y₁₂ (polimorfizm genetyczny), choć doniesienia co do znanych polimorfizmów nie potwierdzają tej hipotezy [30]. W wypadku kłopidogrelu trudniej jest przeprowadzić podobny eksperyment *in vitro* jak z ASA z powodu ograniczonej dostępności do aktywnej postaci leku, choć można zastosować inhibitor receptora P2Y₁₂ o podobnym jak kłopidogrel działaniu [36]. Dla pełnej „diagnozy” należy również rozważyć (choć jest to skomplikowane z punktu widzenia analitycznego) oznaczenie aktywnej postaci kłopidogrelu we krwi w celu określenia jego biodostępności.

Oporność farmakokinetyczna na ASA. Przyczyną jest zbyt mała biodostępność leku. Dodanie *in vitro* ASA do prób-

ki krwi powinno zahamować lub zmniejszyć agregację oraz poziom powstającego pod jej wpływem tromboksanu [31, 32]. Jej przyczyną może być zbyt mała dawka leku, zmiany w jego wchłanianiu, transporcie osoczymym, stosowanie preparatów powlekanych (słabiej wchłaniających się w jelitach). Należy również rozważyć zwiększone powstawanie młodych płytek krwi, których nie udaje się zablokować podaniem relatywnie niewielkiej dawki leku raz na dobę [37].

Oporność farmakokinetyczna na klopidogrel. Za przyczynę tego zjawiska można uznać zbyt małą dawkę leku, zmiany w jego wchłanianiu, konwersji do postaci aktywnej w wątrobie (polimorfizmy genów kodujących poszczególne enzymy biorące udział w powstawaniu postaci aktywnej leku) [38]. Przyczyną może być, tak jak w wypadku ASA, zwiększone powstawanie nowych płytek krwi czy większa „gęstość” receptorów P2Y₁₂ na błonie płytek.

Z przedstawionej powyżej propozycji usystematyzowania zjawiska „oporności” wymykają się sytuacje, w których przyczyna nie jest związana z docelowym miejscem działania leku („pseudooporność”), takie jak: przejściowa ekspresja cyklooksygenazy-2 w młodych płytkach krwi, pozapłytkowe powstawanie tromboksanu czy dostarczanie do płytek substratów do produkcji tromboksanu wytworzonych przez niezablokowaną przez ASA cyklooksygenazę-1 obecną w komórkach śródbłonna czy monocytach, szczególnie w sytuacjach pobudzenia procesu zapalnego [39].

W opinii Grupy Roboczej pojęcie laboratoryjnej oporności na doustne leki przeciwplatekcyjne powinno być tożsame z opornością farmakodynamiczną. Należy ją zdecydowanie odróżnić od braku zahamowania reaktywności płytek krwi pomimo stosowania leków przeciwplatekowych, wynikającego z innych przyczyn (wysoka reaktywność płytek krwi pomimo osiągnięcia celu terapii na poziomie molekularnym: zablokowania receptora lub zahamowania kluczowych ogniw transdukcji sygnału aktywacji).

Stanowisko Grupy Roboczej – jedynie co do metodologii badań naukowych

1. Laboratoryjna definicja oporności na leki przeciwplatekcyjne powinna odnosić się do sytuacji braku spodziewanego efektu działania leku z powodu zmian w docelowym miejscu działania (oporność farmakodynamiczna). W wypadku ASA i klopidogrelu możliwe jest wykrycie jej z pewnym marginesem błędów w warunkach *in vitro*.
2. W innych przypadkach proponujemy używać określeń: „niepełna odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe” lub „podwyższona reaktywność płytek pomimo leczenia”.
3. Dla oceny efektu działania ASA zaleca się wykonanie agregacji wywołanej kwasem arachidonowym i oceny stężenia tromboksanu B₂ w surowicy lub w supernatancie po agregacji z możliwością dodania ASA *in vitro*.
4. Dla oceny efektu działania klopidogrelu zaleca się wykonanie pomiaru agregacji wywołanej ADP (z możliwością dodania *in vitro* antagonisty receptora P2Y₁₂)

lub oceny białka VASP metodą cytofluorymetrii przepływowej.

5. W razie stwierdzenia nieprawidłowości w wynikach testów niespecyficznych można jedynie mówić o „podwyższonej reaktywności płytek krwi pomimo leczenia”. W celu ustalenia, czy wynika on z braku efektów działania ASA, klopidogrelu, czy z innych przyczyn należy rozważyć wykonanie testów specyficznych dla danego leku.

Skala zjawiska oporności

Częstość oporności na klopidogrel, oceniana zazwyczaj za pomocą metody agregacji optycznej wywołanej ADP, waha się w dostępnych badaniach od 5 do 44% [40, 41]. Ta rozbieżność pokazuje niedoskonałości obecnie dostępnych testów oceny płytek krwi, ich nieporównywalność, możliwe błędy laboratoryjne, różnice dotyczące grup badanych oraz protokołów badawczych i przyjętych punktów odcięcia.

Podobnie jest z opornością na ASA, której częstość według ostatniej metaanalizy wynosi średnio 27,1% (i zawiera się w 95% CI 21,5–32,6%), przy czym dotychczasowe doniesienia mówią o częstości występowania od 0% do nawet 57% [42]. Stwierdzane różnice mogą wynikać ze stosowania różnych agonistów, różnych metod badawczych, przyjmowania odmiennych definicji oporności na ASA. Zależą również od dawki leku. I tak przy dawce dobowej 300 mg częstość oporności zdecydowanie spada, co potwierdza ewentualną przyczynę farmakokinetyczną w niektórych przypadkach.

Powyższe dane co do częstości zjawiska „oporności” na ASA odnoszą się do różnych kryteriów laboratoryjnych. Jeśli z prac wybierzemy te, które oceniają jedynie agregację wywołaną kwasem arachidonowym i/lub stężenie tromboksanu w surowicy, to odsetek oporności na ASA wynosi ok. 6% (95% CI 0–12%) [42].

Stanowisko Grupy Roboczej

Dokładne określenie skali problemu niepełnej odpowiedzi płytek krwi na leczenie antyagregacyjne jest przy obecnym stanie wiedzy trudne. W znacznej mierze wynika to z braku odpowiednich definicji i ustalonej metody laboratoryjnej, a co za tym idzie – powtarzalności i porównywalności wyników uzyskanych różnymi metodami przez różnych badaczy.

Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego

Lekarz praktyk styka się na co dzień z chorymi, których dolegliwości wynikają z postępu miażdżycy i pobudzenia układu krzepnięcia. Szczególnym problemem są groźne, choć rzadkie przypadki zakrzepicy w stencie, częstsze, jak się wydaje, po wszczepieniu stentów powlekanych [43]. Należy podkreślić, że incydenty te mogą wynikać również

z innych przyczyn niż nadmiernie pobudzone lub niedostatecznie zahamowane płytki krwi [44, 45].

Problemy metodologiczne związane z oceną laboratoryjną reaktywności płytek krwi powodują, że za wcześnie jeszcze na rutynowe monitorowanie odpowiedzi na leki przeciwplatekcyjne, a co za tym idzie – ewentualne modyfikowanie ich dawek. Stanowisko to znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, które odradzają rutynowe monitorowanie efektów leczenia przeciwplatekcyjnego [46].

Towarzystwa amerykańskie (AHA/ACC) poszły o krok dalej [47], stwierdzając, że monitorowanie efektów leczenia klopidogrelem można rozważyć u osób, u których wystąpienie zakrzepicy w stencie mogłoby doprowadzić do szczególnie poważnych powikłań. Chodzi o chorych, u których wykonano angioplastykę niezabezpieczonego pomostem pnia lewej tętnicy wieńcowej, podziału pnia lub angioplastykę ostatniej drożnej tętnicy (klasa zaleceń IIb). Według zaleceń AHA/ACC należy rozważyć podawanie 150 mg klopidogrelu jako dawki podtrzymującej osobom z rozpoznaną niepełną odpowiedzią na leczenie (zahamowanie agregacji płytek krwi <50%). Nie ma zaleceń AHA/ACC odnośnie do metody wykrywania i postępowania w wypadku oporności na ASA.

Należy zwrócić uwagę, że zalecenia amerykańskie są mało precyzyjne z punktu widzenia metodyki oceny funkcji płytek i przez to trudne do zastosowania. Nie podano w nich metody wywołania agregacji, agonisty i jego stężenia, nie zaznaczono też, czy wartość 50% odnosi się do wartości bezwzględnej agregacji, czy względnej, np. w odniesieniu do wyniku sprzed podania leku.

Stanowisko Grupy Roboczej

Obecnie nie ma danych opartych na dowodach klinicznych, które dokumentowałyby celowość wykonywania rutynowych badań w kierunku oporności na leczenie przeciwplatekcyjne w codziennej praktyce klinicznej.

Postępowanie w razie wykrycia niepełnej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne

Podobnie jak nie ma jednoznacznych zaleceń co do monitorowania efektów leczenia przeciwplatekcyjnego, tak i nie ma obecnie danych opartych na badaniach klinicznych, które pozwoliłyby na sformułowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania u osób ze stwierdzoną opornością na leczenie przeciwplatekcyjne lub niepełną odpowiedzią na leczenie przeciwplatekcyjne. Niektórzy badacze proponują rozważyć zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa jako uzupełnienia planowego zabiegu [48], inni wskazują na potencjalne możliwości przełamania oporności na klopidogrel poprzez podawanie 150 mg jako dawki podtrzymującej [49]. Można również dołączyć do stosowanego leczenia cilostazol [50]. Trwają badania kliniczne nad nowymi lekami, które mogą znaleźć zastosowanie w omawianej grupie chorych. Dane

z niedawno opublikowanych badań pośrednio wskazują, że nowa pochodna tienopirydyny (prasugrel) wykazuje większą aktywność przeciwplatekową niż klopidogrel i wiąże się z mniejszym ryzykiem zakrzepu w stencie [51].

Stwierdzana „zwiększona aktywność płytek” nie może być jednak ignorowana, gdyż w określonych sytuacjach i określonych grupach chorych wiąże się z pogorszeniem odległego rokowania [52]. Wykazano to dla osób nieodpowiadających na leczenie ASA i klopidogrelem, i to testami zarówno specyficznymi, jak i określającymi ogólną reaktywność płytek testami przyłóżkowymi [53–58].

Warto pamiętać również, że niepełną odpowiedź na leczenie przeciwplatekcyjne stwierdzano częściej u chorych na cukrzycę [59], otyłych [60, 61], z dyslipidemią [62] i palących papierosy [63]. Biorąc to pod uwagę, warto modyfikować intensywnie te czynniki ryzyka, które mogą wpływać również na odpowiedź na leczenie przeciwplatekcyjne.

Na wyniki badań płytkowych ma oczywiście wpływ przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich. Odsetek chorych niestosujących przewlekle leków przeciwplatekowych pomimo zaleceń wynosi ok. 18% [64]. W każdej sytuacji należy pamiętać o sprawdzeniu i przypomnieniu choremu o stosowaniu leków, paradoksalnie bowiem najczęstszą przyczyną „oporności” może okazać się niestosowanie ASA i/lub klopidogrelu.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca, aby w przewlekłym leczeniu stosować dawkę 75–150 mg ASA, a w połączeniu z klopidogrelem – dawkę 75–100 mg. Wynika to między innymi z analizy wyników badania CURE [65] i metaanalizy *Antiplatelet Trialists Collaboration* [8], gdzie pokazano, że takie dawki ASA przynoszą największe korzyści przy najmniejszym ryzyku powikłań krwotocznych. Z drugiej strony z dostępnej literatury wynika, że odsetek niepełnej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne jest mniejszy w grupie osób stosujących wyższe dawki leku [42]. Dlatego obecnie w badaniach klinicznych testuje się wyższe dawki ASA i klopidogrelu, zarówno bez oceny, jak i z oceną funkcji płytek, z zamiarem wykazania, że silniejsza blokada płytek krwi przyniesie istotne korzyści przy braku istotnego wzrostu ryzyka krwawień, szczególnie w grupie osób z niepełną odpowiedzią na dawki standardowe (badania ASCET [66], GRAVITAS, CURRENT, RESISTOR).

Stanowisko Grupy Roboczej

1. Obecnie nie ma wskazań do rekomendowania przewlekłego monitorowania efektów leczenia przeciwplatekcyjnego w praktyce klinicznej oraz do modyfikacji leczenia, jeśli ich wartości są „nieprawidłowe”.
2. Zawsze w razie podejrzenia „oporności” na leczenie przeciwplatekcyjne należy się upewnić, że chory stosował się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków.
3. W ośrodkach klinicznych mających duże doświadczenie z określoną metodą stwierdzania „zwiększonej reaktywności płytek pomimo leczenia” można podejmować próby indywidualizowania terapii przeciw-

płytkowej w uzasadnionych sytuacjach. Powinno to jednak dotyczyć wyłącznie chorych ze stwierdzoną zwiększoną reaktywnością płytek, obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których pomimo standardowego leczenia przeciwplatekowego doszło do ponownych incydentów sercowo-naczyniowych (np. zakrzepicy w stencie). Nawet u takich chorych modyfikacja leczenia przeciwplatekowego powinna mieć charakter kazuistyczny, bowiem nadal nie jest umocowana w aktualnych standardach leczenia przeciwplatekowego.

4. Ośrodki takie, prowadzące własne badania nad zagadnieniem oporności na leki przeciwplatekowe i/lub niepełnej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe, z reguły są to kardiologiczne ośrodki najwyższego – trzeciego stopnia referencyjności w danym województwie (lista referencyjności ośrodków kardiologicznych w Polsce – strona internetowa Krajowego Zespołu Nadzoru Specjalistycznego w dziedzinie kardiologii: www.amwaw.edu.pl/kkk), powinny służyć jako jednostki konsultujące w przypadkach określonych w punkcie poprzednim.

Perspektywy – punkt widzenia autorów

Na obecnym etapie badań naukowych wydaje się, że istotniejsze od klasyfikacji danego pacjenta jako „opornego” lub „wrażliwego” jest ustalenie poziomów pobudzenia płytek krwi, również podczas leczenia, które mają związek z rokowaniem i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Takie działanie pozwoli również określić czułość i specyficzność ocenianych metod analitycznych, co jest kolejnym krokiem do zastosowania tych metod w codziennej diagnostyce klinicznej.

Prowadzone badania, oprócz określenia punktów odcięcia dla zwiększonego/zmniejszonego ryzyka incydentów niedokrwiennych, powinny ustalić te grupy chorych, które mogą odnieść największe korzyści z monitorowania efektów leczenia przeciwplatekowego. Wynika to ze znacznych kosztów takich badań. Wydaje się, że może to dotyczyć w szczególności osób z cukrzycą, po incydentach niedokrwiennych sercowo-mózgowych, z objawami miażdżycy w tętnicach szyjnych i obwodowych, po zabiegach rewaskularyzacji wieńcowej.

Piśmiennictwo – patrz wersja angielska, s. 474