

Leczenie przeciwplateletowe może ujawnić wrodzoną skazę krwotoczną. Aspirynopodobny defekt płytek krwi nie chroni przed miażdżycą

Antiplatelet therapy can unmask an inherited bleeding disorder. Aspirin-like defect of platelets does not protect against atherosclerosis

Waldemar Elikowski¹, Ewelina Hanszke², Wiesława Biczysko³, Janusz Rzeźniczak⁴, Aleksandra Kruk-Zagajewska⁵, Krystyna Zawilska²

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski ZOZ Poznań-Nowe Miasto, Poznań

² Pracownia Hemostazy, Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

³ Katedra Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁴ Samodzielna Pracownia Badań Serca i Naczyń, Szpital im. J. Strusia, Poznań

⁵ Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Abstract

Some inherited platelet disorders may be revealed late, as in the presented case of a 68-year-old-man. Recurrent epistaxis following peri-interventional antiplatelet therapy (after three elective percutaneous coronary interventions) and an episode of upper gastrointestinal haemorrhage required aspirin withdrawal and less frequent clopidogrel use. Platelet studies showed an aspirin-like defect resulting in a lack of arachidonate-induced platelet aggregation. During dose-reduced (2-3 times a week) clopidogrel administration ADP-induced platelet aggregation was effectively inhibited and neither important bleeding nor stent thrombosis occurred. The inherited defect of cyclooxygenase-1, responsible for platelet thromboxane synthesis, did not protect the patient against coronary and extra-cardiac atherosclerosis.

Key words: aspirin-like defect of platelets, inherited platelet disorders, antiplatelet therapy, atherosclerosis

Kardiologia Polska 2007; 65: 985-991

Wstęp

Część wrodzonych schorzeń hemostazy płytkowej, np. niedobór czynnika von Willebranda czy nieprawidłowości sekrecji płytkowej i przekazywania sygnału, ma zwykle łagodny przebieg [1, 2]. Niektóre z defektów płytkowych mogą długo pozostać nieme klinicznie, zwłaszcza u mężczyzn, i dopiero określona sytuacja, np. operacja, uraz czy włączenie leczenia przeciwplateletowego, może ujawnić skazę krwotoczną [2]. U pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi nawet pozornie

banalne krwawienia (np. z błony śluzowej nosa) w trakcie stosowania leków przeciwplateletowych uniemożliwiają terapię zgodną z obowiązującymi standardami i mogą mieć poważne konsekwencje kliniczne [3].

Większość wrodzonych trombocytopatii manifestuje się w badaniach laboratoryjnych zaburzeniami agregacji pod wpływem różnych agonistów [4]. Dominujący brak agregacji indukowanej kwasem arachidonowym obserwuje się w defektach cyklooksygenazy-1 (COX-1), syntazy tromboksanu, receptora dla tromboksanu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego ZOZ Poznań-Nowe Miasto, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel.: +48 61 873 91 58, +48 501 410 461, faks: +48 61 873 91 60, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 13.01.2007. Zaakceptowana do druku: 21.02.2007.

i w niektórych postaciach choroby ziarnistości płytkowych [5–8].

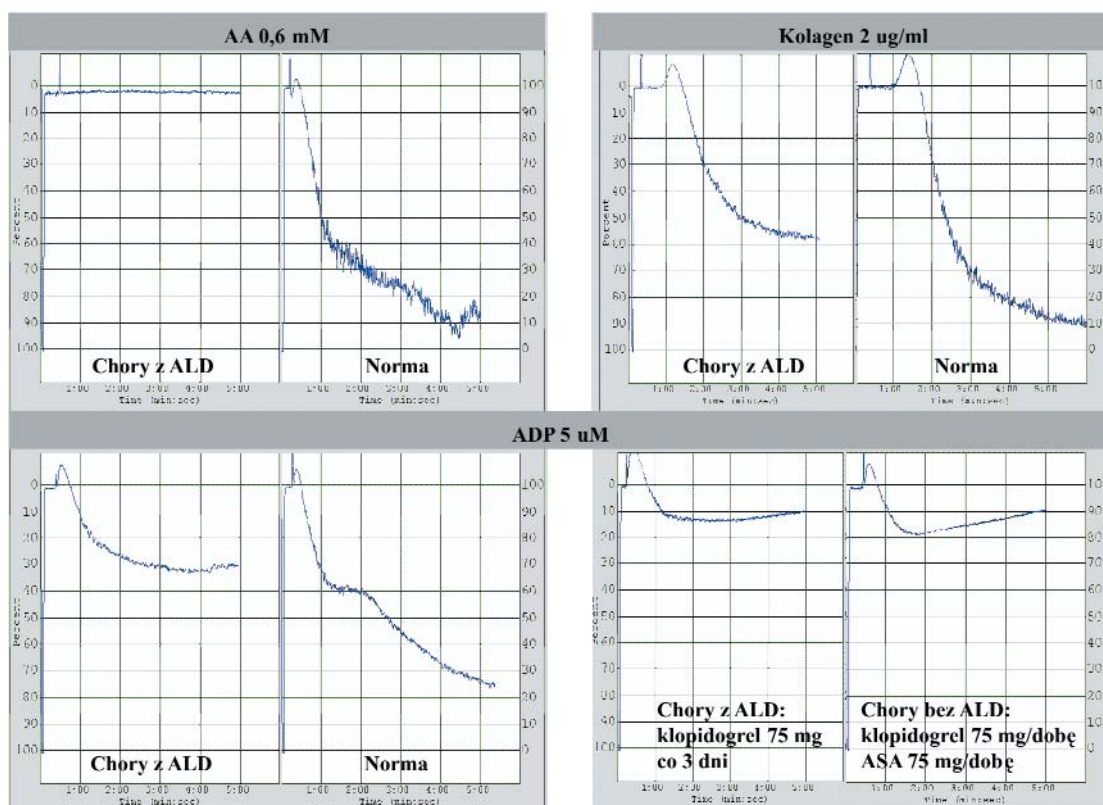
Znaczenie aktywacji płytek krwi w polietiologicznej koncepcji miażdżycy jest dobrze poznane. Jednak, mimo że wrodzony aspirynopodobny defekt COX-1 (ang. *aspirin-like defect*, ALD) prowadzi do zahamowania płytkowej syntezy tromboksanu, w kazuistycznych opisach spostrzegano obecność istotnej miażdżycy narządowej u jego nosicieli [9, 10].

Celem niniejszego doniesienia jest zwrócenie uwagi na dwa problemy: 1) terapia przeciwplatekowa może ujawnić wcześniej niezdiagnozowany, wrodzony defekt hemostazy płytkowej, 2) trwałe upośledzenie agregacji płytek krwi nie musi się wiązać z ochronnym wpływem na rozwój miażdżycy.

Opis przypadku

W 2002 r. u mężczyzny, wówczas 68-letniego, pojawiły się nawracające dolegliwości dławicowe. Wykonano koronarografię i angioplastykę prawej tętnicy

wieńcowej z implantacją stentu metalowego (Velocity, Johnson&Johnson: 2,5 × 13 mm). W kilka dni po włączeniu kłopidogrelu (dawka nasycająca 300 mg, następnie 75 mg/dobę) i kwasu acetylosalicylowego (ASA; 75 mg/dobę) wystąpiło masywne krwawienie z nosa, z obniżeniem stężenia hemoglobiny z 9,5 do 7,6 mmol/l, wymagające zaopatrzenia tamponadą przednią nosa. Przerwano terapię przeciwplatekową. W kontrolnej ocenie laryngologicznej nie stwierdzono istotnych odchyłań w obrębie błony śluzowej nosa, stosowano leczenie miejscowe w postaci środków obkurczających naczynia i zapobiegających wysuszeniu błony śluzowej. W dalszym etapie zastosowano ASA w minimalnej dawce dobowej 30 mg, uwzględniając, w związku z wieloletnim wywiadem wrzodowym, protekcję inhibitorem pompy protonowej (IPP). Po kilku tygodniach wystąpił jednak krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, który był leczony zachowawczo. Zrezygnowano całkowicie ze stosowania ASA, włączono natomiast kłopidogrel w zredukowanej dawce (75 mg 2–3 razy w tygo-

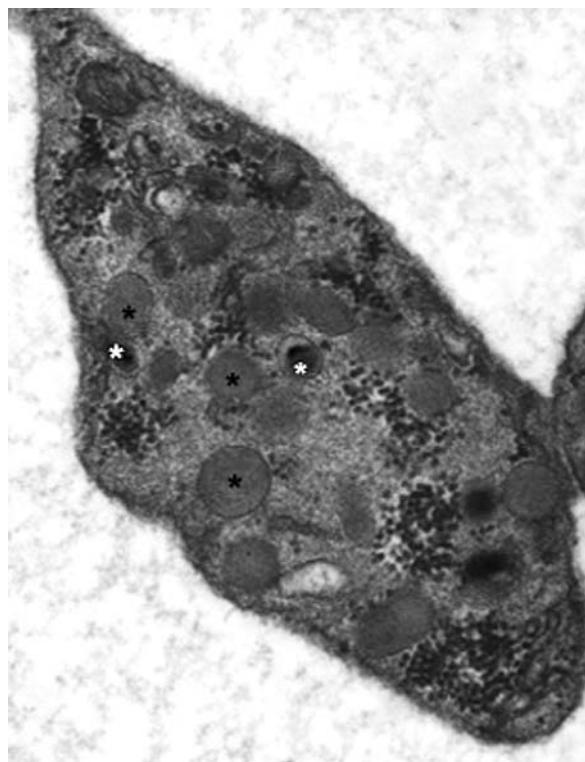


Rycina 1. Krzywe agregacji indukowanej kwasem arachidonowym (AA), kolagenem i ADP u chorego z ALD i u osoby zdrowej w warunkach podstawowych oraz agregacji indukowanej ADP w trakcie pobierania przez chorego zmodyfikowanej dawki kłopidogrelu i podczas stosowania przez pacjenta z chorobą wieńcową bez ALD standardowych dawek ASA i kłopidogrelu

dniu), która była dobrze tolerowana przez chorego. W związku z progresją objawów choroby wieńcowej, w 2003 r. przeprowadzono plastykę balonową nowego (poza stentem) zwężenia w obrębie prawej tętnicy wieńcowej. W 2004 r. w kontrolnej koronarografii wykazano długie, krytyczne zwężenie gałęzi zstępującej przedniej i wobec braku zgody chorego na leczenie operacyjne implantowano dwa stenty uwalniające rapamycynę (Cypher, Johnson&Johnson: 3,5 × 33 i 3,5 × 23 mm). W trakcie tych zabiegów, podobnie jak podczas przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) w 2002 r., nie stosowano inhibitorów receptora glikoproteiny IIb/IIIa. Po obu zabiegach, w trakcie codziennego podawania kłopidogrelu (75 mg), obserwowano po kilkunastu dniach umiarkowane, lecz nawracające obustronne krwawienia z błony śluzowej przegrody nosa. Podczas stosowania zredukowanej dawki leku objawy te były sporadyczne i miały niewielkie nasilenie. W kolejnych badaniach laryngologicznych nie stwierdzano, jak poprzednio, istotnych nieprawidłowości. W trakcie leczenia kłopidogrelem obserwowano nieznaczne obniżenie liczby płytek krwi (100–140 G/l) w porównaniu z wyjściowymi (2002 r.) wartościami (150–170 G/l).

Mimo że chory nie miał rodzinnego obciążenia skazą krwotoczną i nie podawał żadnych krwawień w przeszłości, zarówno w dzieciństwie, jak i po wykonanych przed laty appendektomii i operacji przepukliny pachwinowej oraz po ekstrakcjach zębów, zaplanowano badania hemostazy. W ciągu 10 dni poprzedzających te badania chory nie pobierał żadnych leków przeciwplatekowych ani niesteroidowych leków przeciwzapalnych. We wstępnej ocenie hemostazy stwierdzono prawidłowy czas krwawienia oznaczany metodą Coopleya (4 min, norma do 5 min) i brak odchyień w zakresie aPTT, czasu protrombinowego oraz wielkości płytek krwi w rozmazie krwi obwodowej. Czasy zamknięcia mierzone przy zastosowaniu aparatu PFA-100 wynosiły 160 s (kartridż kolagen/epinefryna, norma: 85–165 s) i 79 s (kartridż kolagen/ADP, norma: 71–118 s).

W następnym etapie, na podstawie prawidłowych wyników: stężenia antygenu czynnika von Willebranda (96%, norma: 50–160%), testu wiązania kolagenu (1,3 U/ml, norma: 0,6–1,3 U/ml), aktywności czynnika VIII (110%, norma: 70–150%) oraz agregacji płytek krwi z rylostetyną w stężeniach 0,5 i 1,25 µg/ml, wykluczono chorobę von Willebranda. Analiza agregacji płytek krwi z innymi agonistami wykazała: brak agregacji indukowanej kwasem arachidonowym, zmniejszenie agregacji z kolagenem w stężeniu 2 µg/ml oraz agregacji indukowanej ADP w stężeniach 3,5 i 5,0 µM (Rycina 1.). Wobec braku możliwości oznaczenia stężenia tromboksanu w surowicy i moczu, zbadano stężenie w płytkach krwi malonyldialdehydu (MDA), który należy do końcowych metabolitów przemiany prostaglandyn. Wykazano obni-



Rycina 2. Ultrastruktura płytki krwi chorego w mikroskopii elektronowej: prawidłowy obraz ziarnistości płytkowych α (czarne gwiazdki) i δ (białe gwiazdki), drobne ziarnistości to złoży glikogenu, na biegunach płytki widoczny system mikrotubuli. Powiększenie 42 tys. razy

żone jego stężenie (3,9 nmol/10⁹ płytek krwi; pomiar wg Pattona), takie jakie obserwuje się podczas stosowania ASA. Nie badano agregacji płytek krwi pod wpływem tromboksanu. W celu wykluczenia choroby puli magazynowej dokonano oceny ultrastruktury płytek krwi w mikroskopii elektronowej (procedura przygotowania materiału dostępna u autorów – Rycina 2.). Podczas pobierania kłopidogrelu w dawce 75 mg co 3 dni, pomiary czasów zamknięcia nie zmieniły się istotnie i wynosiły 166 s (kartridż kolagen/epinefryna) oraz 95 s (kartridż kolagen/ADP). Natomiast stopień zahamowania agregacji indukowanej ADP zmniejszył się o ok. 50% w stosunku do pomiaru wyjściowego. Parametry wydolności nerek, próby wątrobowe oraz wartości TSH i hormonów tarczycowych były prawidłowe. Poza zmianami w tętnicach wieńcowych, stwierdzono u chorego progresję miażdżycy także w lokalizacji pozasercowej (Doppler-Duplex tętnic szyjnych i tętnic kończyn dolnych), pomimo że jedynym stwierdzanym czynnikiem ryzyka było łagodne nadciśnienie tętnicze, dobrze kontrolowane małymi dawkami losartanu (25 mg/dobę). Wywiad rodzinny

w kierunku choroby wieńcowej był ujemny, pacjent nigdy nie palił papierosów, stężenie cholesterolu LDL wynosiło wyjściowo 75 mg/dl (na diecie i podczas podawania 10 mg/dobę atorwastatyny – 60 mg/dl), a cholesterolu HDL odpowiednio 60 i 70 mg/dl. Cukrzycy ani zaburzeń tolerancji glukozy nie stwierdzano. Także stężenia fibrynogeny, CRP oraz homocysteiny w surowicy były prawidłowe. Ze względu na tendencję do wolnej czynności serca nie zalecano leku beta-adrenolitycznego. Stan kardiologiczny chorego w grudniu 2006 r. był dobry. Nie obserwowano klinicznych ani angiograficznych wykładników zakrzepicy w obrębie implantowanych stentów. Kontrolna gastroskopia nie wykazała istotnych odchyleń.

Dyskusja

Diagnostyka wrodzonych defektów płytkowych wymaga odpowiedniego zaplecza laboratoryjnego, jednak nawet w ośrodkach referencyjnych, dysponujących np. możliwością wykonania cytometrii przepływowej czy badań genetycznych, nie zawsze udaje się postawić precyzyjne rozpoznanie [1]. Z drugiej strony, wnikliwa analiza wywiadów oraz wyników bardziej dostępnych badań może w niektórych przypadkach wyjaśnić podłoże defektu [4]. Taka ocena powinna uwzględniać testy skryningo-

we – m.in. czas krwawienia (metodą tradycyjną i przy wykorzystaniu aparatu PFA-100), stężenie czynnika von Willebranda, aktywność czynnika VIII, agregację płytek krwi pod wpływem poszczególnych agonistów oraz morfologię płytek krwi w mikroskopii świetlnej i elektronicznej. W algorytmie diagnostycznym ważne jest wstępne wykluczenie najczęściej występującej (wg niektórych autorów u ok. 1% populacji) łagodnej postaci choroby von Willebranda oraz trombocytopatii przebiegających ze zmienioną wielkością płytek krwi. W diagnostyce różnicowej konieczne jest uwzględnienie wpływu terapii stosowanej w chorobie wieńcowej (leki przeciwplatekcyjne, heparyna, statyna), innych leków (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki) oraz schorzeń przebiegających z zaburzeniami hemostazy płytkowej (niewydolność nerek, marskość wątroby, choroby tarczycy, choroby mieloproliferacyjne) [11].

Uproszczony podział wrodzonych trombocytopatii, w których obserwuje się upośledzenie agregacji płytek krwi pod wpływem różnych agonistów, zamieszczono w Tabeli I. Defekty płytkowe, w których stwierdza się zaburzenia agregacji z kwasem arachidonowym, oraz badania umożliwiające ich różnicowanie przedstawiono w Tabeli II.

Tabela I. Podział wrodzonych trombocytopatii, w których obserwuje się zaburzenia agregacji pod wpływem różnych agonistów

zaburzenia interakcji między ścianą naczyniową a płytkami krwi	niedobór lub defekt czynnika von Willebranda lub glikoproteiny Ib
defekt interakcji międzypłytkowej	afibrynogenemia, trombostenia (defekt glikoproteiny IIb/IIIa)
zaburzenia sekrecji płytkowej	choroby ziarnistości płytkowych
pierwotne zaburzenia przekazywania sygnału	defekty receptorowe (tromboksanu, ADP, kolagenu, epinefryny), zaburzenia aktywacji białka G, niedobór fosfolipazy C-2, zaburzenia fosforylacji białkowej, upośledzenie mobilizacji wapnia, zaburzenia przemian kwasu arachidonowego (defekt COX-1 lub syntazy tromboksanu)

Tabela II. Wrodzone defekty płytkowe, w których stwierdza się zaburzenia agregacji z kwasem arachidonowym (AA), oraz przegląd badań różnicujących

Rodzaj defektu	Agregacja z AA	Agregacja z innymi agonistami	Czas krwawienia	Synteza tromboksanu w płytkach	Zmiany w mikroskopii elektronicznej
COX-1 (brak lub nieprawidłowa struktura)	brak	brak drugiego załamka (ADP, kolagen, epinefryna)	może być prawidłowy lub wydłużony	brak lub zmniejszona*	nieobecne
syntaza tromboksanu (opisano tylko parę przypadków)	brak	jw., brak agregacji z tromboksanem	znacznie wydłużony	brak lub zmniejszona*	nieobecne
receptor dla tromboksanu (mutacja arginina60 – leucyna)	brak	upośledzona	znacznie wydłużony	zachowana	nieobecne
choroby ziarnistości płytkowych	może być nieprawidłowa	upośledzona, rzadko prawidłowa	wydłużony	może być zmniejszona	nieprawidłowości ziarnistości płytkowych
trombostenia Glanzmanna	brak	tylko z ristocetyną	znacznie wydłużony	zachowana	nieobecne

* w częściowym defekcie

Aspirynopodobny defekt wiąże się z zaburzeniami płytkowej syntezy działającego proagregacyjnie tromboksanu A₂ i może być uwarunkowany brakiem COX-1 (typ 1) lub nieprawidłową strukturą enzymu (typ 2 defektu COX-1) [12]. Podobnie jak podczas stosowania ASA, brakowi agregacji indukowanej kwasem arachidonowym towarzyszy częściowe jej zmniejszenie pod wpływem epinefryny, kolagenu i ADP – z tzw. jednofazową krzywą agregacji [4]. W wyniku zablokowania przez ASA COX-1 w ścianie naczyniowej nie dochodzi, jak sądzono w przeszłości, do ograniczenia syntezy prostacykliny – nie tylko w związku ze stałym odtwarzaniem cząsteczek COX-1, ale przede wszystkim dzięki jej produkcji przez śródbłonkową COX-2 [13, 14]. Kwas acetylosalicylowy i ALD powodują jednak zakłócenie równowagi pomiędzy tromboksanem, prostacykliną i innymi eikozanoidami powstającymi przy udziale odmiennych niż COX-1 szlaków. Łagodny przebieg skazy, z rzadko występującymi krwawieniami samoistnymi, wynika z tego, że hemostazę płytkową *in vivo* zapewnia częściowo agregacja indukowana innymi niż kwas arachidonowy agonistami, m.in. trombiną [15]. Opiswane krwawienia po ASA we wrodzonym defekcie COX-1 oraz szczegółowe badania czynności płytek krwi w tej grupie chorych dowodzą, że ASA ma dodatkowe, poza nieodwracalnym blokowaniem COX-1, mechanizmy działania. Sugeruje się m.in. możliwość acetylacji płytkowej glikoproteiny IIb/IIIa. W ALD klasyczny czas krwawienia oraz czasy zamknięcia mierzone za pomocą PFA-100 są nierzadko prawidłowe [15]. Natomiast podczas stosowania ASA czas zamknięcia oceniany kartridżem epinefryna/kolagen wydłuża się; podkreśla się jednak, że jego zmiany nie wykazują liniowej korelacji ze stopniem obniżenia stężenia tromboksanu. Potwierdzeniem ALD byłoby wykazanie prawidłowej agregacji płytek krwi pod wpływem tromboksanu, przy jednoczesnym jego braku w osoczu i płytkach [4]. Interpretując wyniki oznaczeń MDA, należy uwzględnić, że metabolit ten może powstawać niezależnie od szlaku COX-1 – syntaza tromboksanu. Bezpośrednim dowodem omawianej trombocytopatii jest stwierdzenie braku enzymu lub obecności nieaktywnej jego cząsteczki [12, 15]. Jednak nawet wobec braku możliwości wykonania takich badań, dokładna analiza wywiadów oraz testów omówionych w opisie przypadku umożliwiła postawienie rozpoznania. Prawidłowy czas krwawienia u chorych z brakiem agregacji indukowanej kwasem arachidonowym praktycznie wyklucza rozpoznanie defektu syntazy tromboksanu lub receptora dla tromboksanu, ponieważ wytwarzanie działających antyagregacyjnie eikozanoidów jest wówczas zachowane, co powoduje, że jest on zawsze wyraźnie wydłużony, a skaza krwotoczna ujawnia się wcześniej [6, 7]. Częściej obserwuje się także

bardziej zaburzoną agregację z innymi agonistami. Nie opisano dotąd przypadków takich defektów z towarzyszącą progresją miażdżycy. Także wyniki badań eksperymentalnych, w których blokowano receptor dla tromboksanu, wskazują na jednoczesne zahamowanie rozwoju miażdżycy [16]. W chorobie ziarnistości płytkowych, w której czasami obserwuje się zaburzenia agregacji podobne jak w ALD, stwierdza się m.in. nieprawidłowości ziarnistości α i/lub β [2, 4], czego nie wykazaliśmy w badaniu ultrastruktury płytek w mikroskopii elektronowej. W trombostenii Glanzmanna (defekt płytkowej glikoproteiny IIb/IIIa) płytki krwi agregują tylko z ristocetyną [2, 4].

Cyklooksigenaza-1 obecna jest we wszystkich komórkach, które mogą odgrywać rolę w rozwoju miażdżycy: płytkach krwi, makrofagach, śródbłonku naczyniowym i komórkach mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej. W błonie śluzowej żołądka COX-1 odpowiada za cytoprotekcję [13]. Prawdopodobnie wrodzonemu defektowi COX-1 w płytkach krwi towarzyszy brak tego enzymu w innych ww. komórkach. Brakiem ochronnego działania prostacykliny na śluzówkę górnego odcinka przewodu pokarmowego, podobnie jak w defekcie nabytym podczas stosowania ASA, można wytłumaczyć predyspozycję do współistnienia choroby wrzodowej z powikłaniami krwotocznymi [9, 12, 17]. Natomiast udokumentowanym przez niektórych autorów niedoborem COX-1 i prostacykliny w ścianie naczyniowej [10, 18] próbowano wyjaśnić niespodziewany, pomimo trwałego (wrodzonego) upośledzenia agregacji płytkowej, rozwój procesu miażdżycowego [9, 10]. Obecnie wiadomo, że głównym źródłem prostacykliny jest śródbłonkowa COX-2 [13, 14]. Brak tromboksanu we wrodzonym lub nabytym defekcie COX-1 może jednak nie wystarczyć dla zrównoważenia niedoboru powstających przy współdziałaniu tego enzymu innych eikozanoidów o działaniu przeciwmiażdżycowym. Z kolei eikozanoidy powstające poza szlakiem COX-1, drogą przemiany lipooksygenazowej, mają udowodnione działanie pro-miażdżycowe, m.in. poprzez wpływ na receptor dla tromboksanu [16, 19]. Doświadczalne zablokowanie tego receptora powodowało zahamowanie miażdżycy [16]. Natomiast eksperymentalne zablokowanie płytkowej syntezy tromboksanu, poprzez pozbawienie komórek szpikowych aktywności COX-1, wiązało się z powstawaniem większych ognisk miażdżycowych w ścianie naczyniowej [20]. Wytłumaczeniem stymulacji miażdżycy w takiej sytuacji może być m.in. zwiększona aktywność COX-2 w makrofagach, czego dowodem było zahamowanie miażdżycy po jednoczesnym zablokowaniu COX-2. Zastosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 w badaniach klinicznych wiązało się jednak ze zwiększeniem częstości incydentów zakrzepicy tętni-

czej, także u osób pobierających jednocześnie ASA [14]. Obserwacje kliniczne wskazują ponadto, że blokowanie COX-1 przez ASA, jakkolwiek skuteczne w prewencji wtórnej, w prewencji pierwotnej nie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [21]. Warto też zwrócić uwagę na to, że także w innych wrodzonych nieprawidłowościach hemostazy płytkowej – jak choroba von Willebranda, a nawet trombastenia Glanzmanna – nie stwierdzano ochronnego wpływu stanu niedokrzepliwości na rozwój, w tych przypadkach raczej łagodnej, miażdżycy [22]. Jednocześnie panuje zgodna opinia, że schorzenia charakteryzujące się niedokrzepliwością chronią przed ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi, w których patofizjologii dominuje powstanie zakrzepu śródnaczyniowego. Przebieg choroby u prezentowanego przez nas pacjenta potwierdza ten pogląd, bowiem pomimo progresji miażdżycy nie przechodził on dotąd zawału serca ani udaru mózgu.

Występowanie objawów skazy krwotocznej podczas stosowania klopidoogrelu u omawianego chorego jest kolejnym dowodem na istnienie pewnych różnic między wrodzonym a nabytym po ASA defektem COX-1, ponieważ skojarzona terapia przeciwplatekowa u osób bez wad upośledzających hemostazę jest zasadniczo bezpieczna. Tienopirydyny (dokładniej ich metabolity) są specyficznymi antagonistami kluczowego dla aktywacji płytek krwi receptora P2Y₁₂ dla ADP [13, 23]. Wiążąc się z nim, nieodwracalnie hamują agregację płytek krwi indukowaną ADP. W rzadkim defekcie tego receptora obserwuje się zaburzenia czynności płytek podobne do zmian podczas stosowania tienopirydyn. Z kolei polimorfizm genu kodującego P2Y₁₂ prawdopodobnie nie ma wpływu na stopień zablokowania płytek krwi przez klopidoogrel [24].

Objawy skazy krwotocznej ujawnione podczas leczenia ASA i klopidoogrelem u prezentowanego chorego wskazywały na stosowanie standardowej terapii przeciwplatekowej. Rozważając strategię dalszego leczenia po postawieniu rozpoznania ALD, uwzględniliśmy ryzyko krwawień i skutek braku adekwatnej terapii. Uznaliśmy, że u chorego po wielokrotnym zabiegu PCI, z tendencją do progresji miażdżycy, złym rozwiązaniem byłoby całkowite odstępnie od leczenia przeciwplatekowego. Stosowanie ASA, ze względu na podłoże defektu, nie znajdowało uzasadnienia. Przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego podczas pobierania minimalnej dawki ASA pod osłoną IPP już wcześniej sugerowało nietolerancję leku. Zmniejszenie dawki klopidoogrelu w leczeniu przewlekłym (75 mg 2–3 razy w tygodniu) okazało się bezpieczne, a stopień zablokowania agregacji płytek krwi indukowanej ADP wystarczający. Skuteczność takiej dawki leku w zapobieganiu zakrzepicy w stencie u chorego bez defektu hemostazy byłaby

zapewne niedostateczna. W badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano, że stopień zablokowania aktywności płytek krwi po powtarzanych różnych dawkach klopidoogrelu (50, 75 i 100 mg/dobę) był zbliżony i utrzymywał się przez kilka dni [13]. Wydaje się, że u chorych z objawami polekowej skazy krwotocznej w wywiadzie szczególną ostrożność należy zachować w odniesieniu do pierwszej – nasycającej dawki klopidoogrelu, zwłaszcza że aktualne standardy postępowania w PCI sugerują zwiększenie tej dawki, jeśli czas od włączenia leku do angioplastyki jest krótszy niż 6 godz. [25, 26]. Także zwiększanie przewlekłej dawki klopidoogrelu do 150 mg/dobę u wybranych chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [26] powinno uwzględniać wykluczenie skazy. Prawdopodobnie należy też unikać stosowania inhibitorów płytkowej glikoproteiny IIb/IIIa. W wytycznych ACC/AHA uwzględnia się możliwość skrócenia do 2 tygodni czasu podawania klopidoogrelu przy zwiększonym ryzyku krwawienia (zalecenie klasy I) po implantacji zwykłego stentu [26]. Brak takich wytycznych w odniesieniu do stentów uwalniających leki antyproliferacyjne; przy prawidłowej hemostazie ryzyko zakrzepicy rewaskularyzowanego naczynia nakazuje przedłużone (nawet do 24 mies.) stosowanie klopidoogrelu. Jak wspomniano, ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowych w ALD, być może także zakrzepicy w stencie, jest prawdopodobnie zmniejszone, nie można jednak wykluczyć, że bardziej odpowiednim postępowaniem w prezentowanym przypadku byłaby implantacja klasycznych stentów. Przydatność PFA-100, zarówno dla rozpoznania przedstawionego przez nas defektu płytkowego, jak i monitorowania zmodyfikowanego leczenia klopidoogrelem, okazała się ograniczona.

Podsumowanie

Leczenie przeciwplatekowe może ujawnić wrodzony defekt hemostazy płytkowej. Skryningowe testy diagnostyczne (np. czas krwawienia, czasy zamknięcia oceniane przy zastosowaniu PFA-100) mogą nie wykazywać nieprawidłowości. Ważnych informacji dostarcza ocena agregacji płytek krwi pod wpływem różnych agonistów. Objawy skazy krwotocznej uniemożliwiają stosowanie standardowej terapii przeciwplatekowej. Konieczna jest indywidualna ocena zagrożenia powikłaniami krwotocznymi oraz skutku zmodyfikowanego leczenia, zwłaszcza u chorego po implantacji stentu. Przy podejrzeniu defektu COX-1, w przewlekłej terapii przeciwplatekowej można rozważyć stosowanie zmniejszonej dawki klopidoogrelu. Defekt ten, manifestujący się trwałym upośledzeniem agregacji płytkowej, nie chroni chorego przed rozwojem miażdżycy, wiąże się jednak prawdopodobnie z mniejszym narażeniem na tętnicze powikłania zakrzepowe.

Piśmiennictwo

1. Hayward CP. Diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 423-8.
2. Rao AK. Inherited defects in platelet signaling mechanisms. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 671-81.
3. Nacul FE, de Moraes E, Penido C. Massive nasal bleeding and hemodynamic instability associated with clopidogrel. *Pharm World Sci* 2004; 26: 6-7.
4. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 133-46.
5. Malmsten C, Hamberg M, Svensson J. Physiological role of an endoperoxide in human platelets: hemostatic defect due to platelet cyclo-oxygenase deficiency. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; 72: 1446-50.
6. Mestel F, Oetliker O, Beck E, et al. Severe bleeding associated with defective thromboxane synthetase. *Lancet* 1980; 1: 157.
7. Hirata T, Kakizuka A, Ushikubi F, et al. Arg60 to Leu mutation of the human thromboxane A2 receptor in a dominantly inherited bleeding disorder. *J Clin Invest* 1994; 94: 1662-7.
8. Weiss HJ, Lages B. Platelet malondialdehyde production and aggregation responses induced by arachidonate, prostaglandin-G2, collagen, and epinephrine in 12 patients with storage pool deficiency. *Blood* 1981; 58: 27-33.
9. Boda Z, Tamas E, Altörjay I, et al. Congenital deficiency of cyclo-oxygenase in a woman with generalized atherosclerosis. *Scand J Haematol* 1981; 27: 65-9.
10. Fitscha P, Sinzinger H. Defects in the prostaglandin system. VII. (Generalized, inherited [?]) cyclooxygenase defect. *Wien Klin Wochenschr* 1988; 100: 711-5.
11. Hassan AA, Kroll MH. Acquired disorders of platelet function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 403-8.
12. Matijevic-Aleksic N, McPhedran P, Wu KK. Bleeding disorder due to platelet prostaglandin H synthase-1 (PGHS-1) deficiency. *Br J Haematol* 1996; 92: 212-7.
13. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 234S-64S.
14. Stacy ZA, Dobesh PP, Trujillo TC. Cardiovascular risk of cyclooxygenase inhibition. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 919-38.
15. Dargaud Y, Bordet JC, Trzeciak MC, et al. Inherited bleeding disorder due to familial type 2 platelet cyclo-oxygenase deficiency. *Thromb Res* 2005; 116: 483-9.
16. Cayatte AJ, Du Y, Oliver-Krasinski J, et al. The thromboxane receptor antagonist S18886 but not aspirin inhibits atherogenesis in apo E-deficient mice: evidence that eicosanoids other than thromboxane contribute to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1724-8.
17. Nakanishi K, Ikeda K, Hato T, et al. Platelet cyclo-oxygenase deficiency in Japanese. *Scand J Haematol* 1984; 32: 167-74.
18. Pareti FI, Mannucci PM, D' Angelo A, et al. Congenital deficiency of thromboxane and prostacyclin. *Lancet* 1980; 1: 898-901.
19. Partignani P. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb Res* 2003; 110: 281-6.
20. Babaev VR, Ding L, Reese J, et al. Cyclooxygenase-1 deficiency in bone marrow cells increases early atherosclerosis in apolipoprotein E- and low-density lipoprotein receptor-null mice. *Circulation* 2006; 113: 108-17.
21. Cleland JG. Chronic aspirin therapy for the prevention of cardiovascular events: a waste of time, or worse? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 234-5.
22. Shpilberg O, Rabi I, Schiller K, et al. Patients with Glanzmann thrombasthenia lacking platelet glycoprotein alpha (IIb) beta (3) (GPIIb/IIIa) and alpha (v) beta (3) receptors are not protected from atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1044-8.
23. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113: 340-5.
24. Lev EI, Patel RT, Guthikonda S, et al. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y (12), P2Y (1) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res* 2007; 119: 355-60.
25. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
26. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-286.