

# Badanie odpowiedzi płytek krwi na leki antyagregacyjne. Ważny drogowskaz dla kardiologa i kardiochirurga. Opis przypadku

Evaluation of platelet response to antiplatelet drugs. An important clue for cardiologists and cardiothoracic surgeons

Tomasz Bochenek<sup>1</sup>, Mirosław Wilczyński<sup>2</sup>, Krystian Wita<sup>1</sup>, Michał Lelek<sup>1</sup>, Maria Trusz-Gluza<sup>1</sup>, Andrzej Bochenek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup> I Klinika Kardiochirurgii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 7, Katowice

Kardiologia Pol 2007; 65: 1266–1269

## Wstęp

Skojarzone leczenie antyagregacyjne z użyciem kwasu acetylosalicylowego (ASA) i kłopidogrelu zalecane jest przez amerykańskie i europejskie towarzystwa kardiologiczne w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) oraz w przewlekłej chorobie wieńcowej, przede wszystkim dla zapobiegania zakrzepicy w implantowanym stencie, a także dla poprawy odległego rokowania. Zmienną osobniczo odpowiedź na leczenie ASA opisano w pierwszej połowie lat 90. [1].

Obecnie coraz częściej dyskutowanym problemem jest występowanie „oporności na kłopidogrel”. Uważa się, że słuszniejsze jest pojęcie osobniczo zmiennej odpowiedzi na lek. Matetzky i wsp. wykazali, że problem dotyczy nawet 25% chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych pierwotną interwencją wewnątrzwieńcową (PCI) [2]. Geisler i wsp. stwierdzili natomiast, że u chorych z implantowanym stentem i „obniżoną” odpowiedzią na kłopidogrel częściej występowały incydenty naczyniowe i zgony [3]. Zwrócili uwagę na potrzebę identyfikacji tej grupy chorych i ewentualnej intensyfikacji farmakoterapii.

Przedstawiamy opis chorego z nawracającą zakrzepicą w implantowanych stentach.

## Opis przypadku

Chorego w wieku 70 lat przyjęto do I Kliniki Kardiologii w trybie nagłym z rozpoznaniem STEMI ściany dolnej.

Okazało się, że jest to trzecia hospitalizacja z rozpoznaniem OZW w okresie ostatniego miesiąca.

Hospitalizacje:

1. Miesiąc wcześniej chory, obciążony dodatkowo miażdżycą tętnic obwodowych, trafił na terenowy oddział kardiologii z powodu zawału ściany dolnej (STEMI). Wykonana wówczas koronarografia wykazała istotne 70% zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej i amputację prawej tętnicy w segmencie 3. Naczynie udrożniono, implantując 2 stenty typu Coroflex (2,5 × 16 mm i 2,5 × 8 mm); uzyskano bardzo dobry efekt angiograficzny. Zastosowano nasycającą dawkę kłopidogrelu (300 mg), ASA (300 mg). Po 2 godz. wystąpił silny ból zamostkowy, z odświeżeniem obrazu EKG. W kontrolnej koronarografii stwierdzono ostrą zakrzepicę w stencie. Naczynie ponownie udrożniono, zastosowano osłonę inhibitora receptora płytkowego IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), a z uwagi na cechy dyssekcji – proksymalnie do stentów implantowano 2 kolejne stenty (Invasent 3,0 × 19 mm i Driver 3,0 × 15 mm) i uzyskano ponownie dobry efekt angiograficzny. W 7. dobie hospitalizacji chorego w stanie dobrym wypisano do domu, zalecając następującą farmakoterapię: kłopidogrel 75 mg, ASA 150 mg, metoprolol 25 mg, atorwastatyna 40 mg, ramipryl 2,5 mg.
2. Następnego dnia z powodu silnego bólu zamostkowego chorego ponownie przyjęto na ten sam rejonowy oddział

---

### Adres do korespondencji:

lek. med. Tomasz Bochenek, I Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, tel.: +48 32 359 86 40, e-mail: office@cardiosurg.pl

kardiologii, gdzie ponownie rozpoznano zawał ściany dolnej mięśnia sercowego. Koronarografia wykazała znowu podostrą zakrzepicę w stentach w zakresie prawej tętnicy wieńcowej (RCA). Wykonano kolejną interwencję PCI z implantacją stentu Invastent (3,7 × 7 mm) w odcinku medialnym RCA, jednocześnie stosując w trakcie zabiegu bloker GP IIb/IIIa – abciximab. Ze względu na nawracającą zakrzepicę, przy wypisie zalecono stosowanie enoksaparyny w dawce 60 mg 1 raz dziennie podskórnie, z kontynuacją ASA 150 mg i klopidogrelu 75 mg.

- Po czterech kolejnych dniach wystąpił ból zamostkowy i chorego przyjęto do I Kliniki Kardiologii z kolejnym ostrym zespołem wieńcowym. Z wywiadu wynikało, iż chory do tej pory stosował się ściśle do zaleceń lekarzy. Wykonana w trybie natychmiastowym koronarografia ujawniła 70% zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej i krytyczne zwężenie RCA w 2. segmencie pomiędzy stentami (Rycina 1). Implantowano stent Chopin 3,5 × 18 mm i uzyskano przepływ TIMI 3.

Wobec uporczywie nawracających zakrzepic w stentach zdecydowano się na oznaczenie odpowiedzi płytek krwi na leczenie ASA i klopidogrelem.

Do oznaczenia reaktywności płytek na ASA wykorzystano analizator typu *point-of care* PFA-100, natomiast do oceny odpowiedzi płytek na klopidogrel wykorzystano nowoczesny agregometr impedancyjny Multiplate firmy Dynabate.

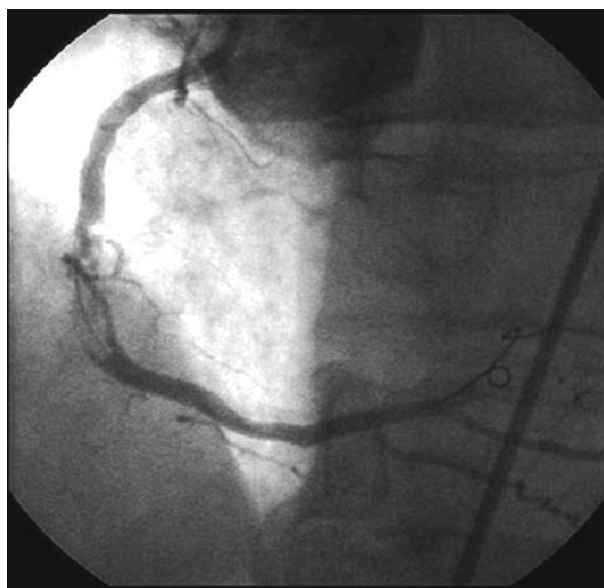
Pomiary analizatorem PFA-100 wykonywano 2-krotnie w tym samym czasie, a następnie kalkulowano średni czas zamknięcia dla kuwety kolagen/epinefryna (CT-

-CEPI), który wyniósł 144 s (norma 85–165 s). Wynik ten oceniono jako brak odpowiedzi na dawkę 150 mg ASA. Podobny brak odpowiedzi – na klopidogrel – uzyskano w badaniu agregometrycznym z krwi pełnej dla ADP, aparatem Multiplate na dwóch elektrodach: aggregation-154 AU, prędkość – 22,5 AU/min, AUC – 1857 AU/min. Podjęto decyzję o utrzymaniu dotychczasowej (150 mg) dawki ASA, natomiast zwiększono dawkę klopidogrelu do 150 mg dziennie, co jednak nie zapobiegło kolejnej już, piątej zakrzepicy w stencie (Rycina 2.) w 5. dobie hospitalizacji – wykonano interwencję wewnątrzwieńcową (POBA), bez implantacji kolejnego stentu.

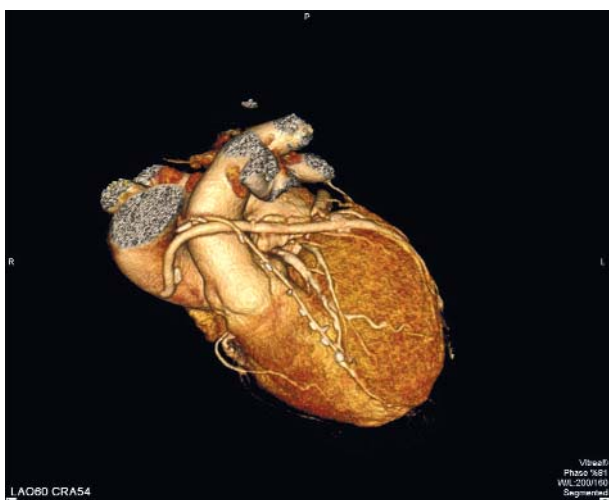
Wobec potwierdzonej laboratoryjnie oporności na leki antyagregacyjne (w szczególności na klopidogrel), uporczywie nawracającej zakrzepicy w stentach w zakresie RCA i obecności 70% zmiany w pniu lewej tętnicy, wspólnie z kardiochirurgami podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym chorego. Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) poprzedzono 48-godzinnym wlewem dożylnym blokera GP IIb/IIIa – eptifibatydu, w celu poprawy perfuzji mikrokrażenia wieńcowego oraz zabezpieczenia przed wystąpieniem zjawiska *no-reflow* bezpośrednio po operacji. Procedura przedoperacyjna z użyciem eptifibatydu jest obecnie standardem postępowania w I Klinice Kardiochirurgii u chorych z grupy wysokiego ryzyka z NSTEMI na 48 godz. przed zabiegiem. W krążeniu pozaustrojowym wykonano pomost tętniczy LIMA-LAD oraz dwa pomosty żyłne do tętnicy okalającej i RCA z jednoczesnym jej podwiązaniem w miejscu wykrzepionego stentu, tuż powyżej wykonanego zespolenia. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, chorego



**Rycina 1.** Podostra zakrzepica na granicy 1. i 2. stentu implantowanego w części środkowej prawej tętnicy wieńcowej. Widoczne ubytki wypełnienia kontrastem odpowiadające skrzeplinom



**Rycina 2.** Masywna zakrzepica w części środkowej prawej tętnicy wieńcowej – w świetle naczynia widoczny przewodnik wieńcowy



**Rycina 3.** Badanie 64-rzędowym tomografem komputerowym. Widoczny drożny pomost LIMA-LAD



**Rycina 4.** W tym samym badaniu widoczny drożny pomost do Ao-RCA

wypisano w 7. dobie do domu z zaleceniem zażywania ASA w dawce 300 mg i jednocześnie kłopidogrelu w dawce 150 mg dziennie, wobec dość dobrej odpowiedzi na wysoką dawkę ASA i nadal słabą na kłopidogrel w testach PFA-100 i Multiplate.

Kontrola w I Klinice Kardiologii po 30 dniach od daty wypisu z oddziału kardiologii wykazała brak nawrotu dolegliwości dławicowych. Chory swoje samopoczucie określał jako dobre.

Badanie echokardiograficzne wykazało frakcję wyrzutową ok. 45% oraz hipokinezę ściany dolnej mięśnia sercowego.

W 64-rzędowym badaniu angio-CT pomostów oraz naczyń wieńcowych wykazano dobrą drożność wszystkich trzech bypassów z szerokim drożnym pomostem Ao-RCA (Ryciny 3. i 4.).

## Dyskusja

Jednym z pionierskich doniesień na temat odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem była praca z 2002 r., w której u 18 osób poddanych PCI oceniano aktywność trombocytów metodą cytometrii przepływową. Udowodniono, że u niektórych osób dochodzi do silnego zahamowania płytek, a u części odpowiedź na lek była słaba [4]. Dalsze badania wykazały, że u chorych opornych na kłopidogrel zwiększone jest ryzyko zdarzeń naczyniowych, szczególnie podostrej zakrzepicy w stencie. Jednak powikłanie to występuje z częstością 1–2%, gdy tymczasem w badaniach laboratoryjnych oporność na kłopidogrel stwierdzano u 5–60% chorych [5].

Termin „oporność na kłopidogrel” wzbudza wśród badaczy kontrowersje. Fitzgerald twierdzi, że koncepcja oporności może być myląca i lepiej jest ją zastąpić terminem „zmienna odpowiedź” na lek przeciwplatek. Do głównych mechanizmów warunkujących tę zmien-

ność zalicza: różną biodostępność, polimorfizm receptora P2Y<sub>12</sub>, aktywność innych receptorów: ADP (P2Y<sub>1</sub>, P2X<sub>1</sub>) oraz zmienną odpowiedź na enzym CYP3A4 [6].

Należy pamiętać także o innych czynnikach mogących przyczynić się do braku efektu klinicznego kłopidogrelu, takich jak: nieregularne przyjmowanie leku, suboptymalne założenie stentu lub użycie stentu uwalniającego lek antymitotyczny [7].

Opisany przez nas chory jest bez wątpienia osobą oporną na leczenie przeciwplatekowe. Potwierdzeniem obrazu klinicznego była laboratoryjna oporność na leki antyagregacyjne wykazana w badaniach z użyciem dwóch różnych testów: analizatora PFA-100 oraz agregometru impedancyjnego Multiplate.

Możliwość oceny stopnia zahamowania agregacji płytek w testach laboratoryjnych przed operacją pozwala kardiologowi przewidzieć strategię działań w celu utrzymania prawidłowej hemostazy w trakcie i po zabiegu, takich jak użycie aprotyny lub przetoczenie masy płytkowej.

Gurbel i Tantry uważają, że brak odpowiedzi na kłopidogrel można rozpoznać, gdy różnica między agregacją płytek wyjściową i po leku jest  $\leq 10\%$  [8]. Dotychczas nie opracowano doskonałego testu, który przekładałby badanie oporności *ex vivo* na realną odpowiedź kliniczną. Badania Labarthe'a dowodzą, że ocena odpowiedzi na kłopidogrel w dużej mierze zależy od użytego testu [9].

Do tej pory testy z użyciem analizatora PFA-100 są uznawane za przydatne do laboratoryjnej oceny oporności na ASA, choć zalecane jest wykonywanie przynajmniej dwu oznaczeń ze względu na słabą powtarzalność wyników w tym aparacie. Do oceny reaktywności płytek na kłopidogrel zalecana jest natomiast agregacja impedancyjna z krwi pełnej lub testy na analizatorze typu *point-of-care* Ultegra (VerifyNow) firmy Accumetrics.

Nie dysponujemy nadal optymalnym algorytmem postępowania zalecanym przez towarzystwa kardiologiczne

w wypadku obniżonej odpowiedzi na lek przeciwplatekowy w badaniach laboratoryjnych.

Co należy uczynić po stwierdzeniu „oporności”, szczególnie u chorego z tak dramatycznym przebiegiem klinicznym?

Zamiana klopidogrelu na tiklopidynę u niektórych chorych daje rezultaty, choć oba te leki mają duże podobieństwo strukturalne. Gurbel i Tantry zalecają stosowanie wyższych dawek klopidogrelu. Dlatego ważne i coraz powszechniej zalecane jest zastosowanie jako dawki wstępnej 600 mg klopidogrelu zamiast 300 mg. Von Beckerath natomiast wykazał, że dawka przewlekła klopidogrelu 75 mg 2 razy dziennie w większym stopniu hamuje agregację płytek niż dawka standardowa [10]. Inni autorzy zalecają także dodatkowe stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej lub doustnych antykoagulantów. Niemniej takie postępowanie (zwiększono dawkę klopidogrelu, dołączano enoksaparynę) w opisanym przez nas przypadku okazało się niewystarczające. Dopiero wspólna decyzja kardiologów i kardiochirurgów o leczeniu chirurgicznym pozwoliła przerwać to błędne koło choroby.

Być może nadzieją na przyszłość są nowe, obecnie badane leki przeciwplatekowe, m.in. prasugrel, kangrelor, AZD6140.

Odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe stała się jednym z kluczowych problemów klinicznych kardiologii interwencyjnej. Należy postawić pytanie, czy badanie oporności płytek na leczenie tienopirydynami i ASA nie powinno się stać standardem? Istnieje jeszcze wiele wątpliwości klinicznych, a przede wszystkim nie dysponujemy dobrą i taną metodą laboratoryjnej oceny przyżożkowej.

Z tych powodów w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego poświęconych postępowaniu w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) nie zaleca się rutynowej

oceny hamowania agregacji płytek u chorych leczonych ASA lub/i klopidogrelem.

Na razie przydatność oceny reaktywności płytek jest potwierdzana w badaniach naukowych w laboratoriach i prospektywnych badaniach klinicznych.

#### Piśmiennictwo

1. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345-50.
2. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
3. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420-5.
4. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, et al. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252: 233-8.
5. Almaleh MD, Moore S, Campbell CL. Clopidogrel Resistance? *US Cardiology* 2006. [www.touchbriefings.com/pdf/1601/campbell.pdf](http://www.touchbriefings.com/pdf/1601/campbell.pdf)
6. Geudelin B. Resistance to antiplatelet drugs – myths and realities. ESC congress reports 2005. [www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/newscast/2005/Geudelin.htm](http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/newscast/2005/Geudelin.htm)
7. Barsky AA, Arora RR. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 47-53.
8. Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and clopidogrel resistance: consideration and management. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 439-48.
9. Labarthe B, Theroux P, Angioi M, et al. Matching the evaluation of the clinical efficacy of clopidogrel to platelet function tests relevant to the biological properties of the drug. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 638-45.
10. von Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007; 28: 1814-9.