

Oporność na leczenie przeciwplatek w chorobie wieńcowej

prof. dr hab. Jacek Musiał, prof. dr hab. Andrzej Szczeklik

Klinika Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, UJ, Kraków



Podawanie aspiryny i kłopidogrelu przed zabiegami przezskórnych interwencji wieńcowych połączonych ze wszczepieniem stentu (PCI) stało się w ostatnich latach postępowaniem rutynowym. Okazuje się jednak, że u wielu chorych nie udaje się osiągnąć odpowiedniego efektu przeciwplatekowego [1, 2]. Odsetek chorych opornych na to leczenie waha się w szerokich granicach (od 5 do nawet 45%) w zależności od metod laboratoryjnych zastosowanych do wykrycia oporności. Ta opóźniona odpowiedź na typową terapię przeciwplatekową może mieć istotne znaczenie kliniczne, jako że chorzy z opornością na aspirynę lub na aspirynę i kłopidogrel mają zwiększone ryzyko powikłań naczyniowych [2, 3].

W komentowanym artykule Autorzy – Matek i wsp. – badają odpowiedź płytek na podanie aspiryny i kłopidogrelu za pomocą analizatora funkcji płytek PFA-100® u chorych poddawanych PCI [4]. Wykazują, że wzmożona czynność płytek krwi, obecna mimo podawania podwójnej terapii przeciwplatekowej, jest związana z niepożądanym przebiegiem choroby. Te wyniki pozostają w zgodzie z wynikami ostatnio opublikowanych, większych badań, w których stosowano bardziej szczegółową ocenę czynności płytek [3].

Definicja oporności na aspirynę jest cały czas przedmiotem dyskusji [5, 6]. W znaczeniu klinicznym, nawracające epizody niedokrwienia u chorego z miażdżycą są wyrazem nieskuteczności leczenia, która może być spowodowana wieloma czynnikami. Z drugiej strony, metody laboratoryjne pozwalają na bardziej precyzyjne zbadanie przyczyn opóźnionego hamowania tromboksanu A2 przez kwas acetylosalicylowy. Podobne problemy dotyczą definicji oporności na kłopidogrel [7]. Co więcej, w chwili obecnej nie ma ogólnie akceptowanej („złoty standard”) laboratoryjnej metody pozwalającej na niebudzące wątpliwości wykrycie oporności płytek krwi na leczenie.

Mechanizmy leżące u podłoża oporności na aspirynę i/lub kłopidogrel nie są do końca poznane. W wypadku PCI należy wziąć pod uwagę, oprócz przyczyn farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, polimorfizm genetyczny

– odmiany platekowej glikoproteiny IIIa w wypadku aspiryny [8, 9] oraz cytochromu P450 2C19 lub receptora platekowego P2Y12 ADP w wypadku kłopidogrelu [7, 10, 11]. Co ciekawe, oporność na aspirynę może sama w sobie wpływać na odpowiedź płytek na kłopidogrel [3, 10]. Trzeba podkreślić, że nie istnieje obecnie żaden obiektywnie potwierdzony sposób skutecznego przezwyciężenia oporności płytek na leki. Z powyższych powodów nie jesteśmy w stanie zarekomendować konkretnej metody wykrycia czy leczenia oporności na aspirynę i/lub kłopidogrel u chorych poddawanych planowym lub pilnym zabiegom PCI.

Piśmiennictwo

1. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Am J Coll Cardiol* 2005; 45: 246-1.
2. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
3. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27-33.
4. Matek LA, Śpiewak M, Filipiak KJ, et al. Persistent platelet activation is related to very early cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 40-5.
5. Szczeklik A, Musiał J, Undas A, et al. Aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1655-62.
6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-17.
7. Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, et al. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 518-26.
8. Undas A, Brummel K, Musiał J, et al. P1 (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104: 2666-72.
9. Dropiński J, Musiał J, Jakieta B, et al. Anti-thrombotic action of clopidogrel and P1 (A1/A2) polymorphism of beta3 integrin in patients with coronary artery disease not being treated with aspirin. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1300-5.
10. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-7.
11. Szczeklik A, Musiał J, Undas A. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: e181-2.