

Krwawienie i oporność na leki – cienie współczesnego leczenia przeciwplateletowego i przeciwkrzepliwego w kardiologii

Bleeding and drug resistance – pitfalls of contemporary antiplatelet and antithrombotic treatment in cardiology

Łukasz A. Małek, Witold Rużyłło

I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2008; 4, 2 (12): 74-79

Słowa kluczowe: leczenie przeciwplatetowe, krwawienie, oporność na leki, badania kliniczne

Key words: antiplatelet treatment, bleeding, drug resistance, clinical trials

W ciągu ostatniego roku ogłoszone zostały wyniki kilku ważnych badań dotyczących nowych leków przeciwplatetowych i przeciwkrzepliwych. Wiele uwagi poświęcono roli krwawień. Okazało się, że mają one nie mniejsze znaczenie w prognozowaniu rokowania chorych niż incydenty niedokrwienne. Dlatego w większości z omawianych w artykule badań analizowano tzw. korzyść kliniczną netto (ang. *net clinical benefit*), która jest wypadkową redukcji zdarzeń niedokrwiniennych [zgonów, zawałów serca (MI), udarów lub rewaskularyzacji] oraz incydentów krwotocznych. Jednocześnie wiele kontrowersji budzi opracowanie adekwatnego sposobu oceny znaczenia poszczególnych incydentów krwotocznych. Większość skal klasyfikujących krwawienia powstała bowiem w okresie badań nad lekami fibrynolitycznymi, ponad dekadę temu. Tymczasem krwawienia obserwowane obecnie, w dobie przewagi leczenia inwazyjnego, mają zupełnie inną charakterystykę i wymagają opracowania nowych kategorii umożliwiających porównania między badaniami, podobnie jak ma to miejsce w przypadku uniwersalnej definicji MI.

Drugim biegunem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwplatetowym jest oporność na badane leki, której skutkiem może być wzrost częstości zdarzeń niedokrwiniennych, w tym zakrzepicy w stencie. Oba wymienione powikłania – krwawienia i oporność na leki – mają wiele wspólnego. Z jednej strony przełamanie oporności na leki wymaga stosowania silniejszych preparatów, zwiększających ryzyko krwawienia, a z drugiej

krwawienia powodujące redukcję dawki lub odstawienie leku przeciwplatekowego mogą być przyczyną wzrostu częstości występowania incydentów niedokrwiniennych. Poniżej zostaną zaprezentowane prace pokazujące, że chcąc leczyć skutecznie i bezpiecznie, coraz częściej znajdujemy się między młotem a kowadłem [1].

Krwawienia a korzyść kliniczna netto

Korzyści ze stosowania leków przeciwplatetowych i przeciwkrzepliwych u chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI) są oceniane przez pryzmat redukcji zdarzeń niedokrwiniennych oraz braku nadmiernego wzrostu ryzyka zdarzeń krwotocznych. W większości zakończonych ostatnio badań klinicznych krwawienia dołączono do punktu końcowego, klasycznie obejmującego takie incydenty, jak: zgon, MI niezakończony zgonem, udar i potrzeba pilnej rewaskularyzacji naczyń poddanego interwencji. Zasadność zastąpienia potrójnego punktu końcowego początkowym punktem końcowym wydają się potwierdzać retrospektywne analizy wcześniej zakończonych badań klinicznych. Eikelboom i wsp. ocenili, że chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi, którzy doświadczyli tzw. dużego incydentu krwotoczego, mają 5-krotnie wyższe ryzyko zgonu w ciągu kolejnego miesiąca i 1,5-krotnie większe w okresie 1–6 miesięcy w porównaniu z resztą chorych z analizowanych badań [2]. Podobne wnioski wynikają z podsumowania badań ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-REACT 2 oraz ISAR-SMART [3]. Wszyst-

Adres do korespondencji/ Corresponding author: lek. Łukasz A. Małek, I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 67, faks +48 22 613 38 19, e-mail: lmalek@ikard.pl
Praca wpłynęła 30.05.2008, przyjęta do druku 5.06.2008.

kie dotyczyły roli abciksamabu stosowanego jako dodatek do dawki nasycającej 600 mg kłopidogrelu w trakcie PCI. Definiując krwawienia, przyjęto klasyfikację *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) [4]. Następnie oceniano wpływ krwawień w ciągu pierwszych 30 dni od zabiegu na śmiertelność roczną. Okazało się, że zarówno małe, jak i duże incydenty krwotoczne są niezależnym czynnikiem ryzyka zgonów. Co więcej, ryzyko zgonu w trakcie rocznej obserwacji u osób z krwawieniem w ciągu pierwszych 30 dni było porównywalne z ryzykiem zgonu chorych, u których w tym samym okresie wystąpił MI. Wyniki tej subanalizy potwierdzają duży wpływ krwawień na rokowanie i pokazują, że mogą one odpowiadać za wzrost odsetka zgonów u chorych leczonych inwazyjnie. Kolejnym badaniem, które podkreśliło niedocenianą problematykę krwawień, była analiza incydentów krwotocznych u chorych uczestniczących w badaniach poświęconych leczeniu warfaryną (SPAF III, SPORTIF III, SPORTIF V) lub dwoma lekami przeciwplatekowymi (CURE, CREDO, MATCH, CHARISMA) [5]. Okazało się, że częstość incydentów krwotocznych była w obu grupach porównywalna, a zatem wbrew powszechnym odczuciom podwójne leczenie przeciwplatekowe niesie ze sobą nie mniejsze ryzyko krwawień niż leczenie doustnym antykoagulantem. W tym roku opublikowano także metaanalizę badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii przeciwplatekowej [kwas acetylosalicylowy (ASA) i kłopidogrel] obejmującą 8 badań na ponad 90 tys. chorych [6]. Wyliczono, że leczenie skojarzone znacznie zmniejszyło częstość zdarzeń niedokrwiennych, ale prawie dwukrotnie wzrosła częstość zdarzeń krwotocznych.

Wnioski płynące z przytoczonych analiz muszą być brane pod uwagę w codziennej praktyce klinicznej i spowodować dokładniejszy skryning pod kątem ewentualnych źródeł lub czynników ryzyka krwawienia u chorych leczonych inwazyjnie. Coraz liczniejsza grupa chorych ma bowiem wskazania do przewlekłego intensywnego leczenia zarówno przeciwplatekowego, jak i przeciwkrzepliwego. W nowych amerykańskich standardach postępowania wydłużony został okres przyjmowania kłopidogrelu po MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [7]. Jednocześnie nie ma jednoznacznej odpowiedzi, jak długo należy przyjmować kłopidogrel po implantacji stentów uwalniających leki [7]. W starzejącej się populacji osób z chorobą wieńcową rośnie częstość współwystępowania chorób towarzyszących, takich jak: migotanie przedsionków, nabyte wady zastawkowe wymagające implantacji sztucznych zastawek, zaawansowana niewydolność serca lub zakrzepica żył głębokich, stanowiących z kolei wskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego [8]. Problematykę tę dostrzeżono, formułując nowe wytyczne leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). Zalecono, aby leczenie skojarzone ASA, kłopidogrelem i acenokumarolem ograniczyć do grupy chorych ze współistniejącymi wskazaniami do stosowania każdego z leków

przy możliwie najniższej skutecznej wartości INR i przez możliwie najkrótszy czas prowadzenia intensywnej terapii (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C) [9].

Pierwszym z dużych badań klinicznych, w którym oceniano łącznie incydenty niedokrwienne i krwotoczne, było badanie OASIS-5, przeprowadzone wśród osób z NSTEMI-ACS [10]. Ponad 20 tys. chorych randomizowano do grupy otrzymującej fondaparinuks lub enoksaparynę. Oceniono, że leczenie pentasacharydem prowadzi do spadku częstości ciężkich zdarzeń krwotocznych o ponad połowę po 9 dniach przy podobnej częstości incydentów niedokrwiennych. Tym samym stosowanie fondaparinuksu związane było z korzyścią kliniczną netto. Punkt końcowy obejmujący krwawienia uwzględniono także w ogłoszonym jesienią zeszłego roku badaniu *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI* (HORIZONS AMI) [11]. Do badania włączono ponad 3600 chorych ze STEMI w czasie nie dłuższym niż 12 godzin, leczonych za pomocą pierwotnej PCI, których randomizowano do grupy otrzymującej heparynę niefrakcjonowaną (UFH) i inhibitor glikoproteiny (GP) IIb/IIIa (abciximab/epitifibatyd) lub bivalirudynę do czasu zakończenia zabiegu. Inhibitory GP IIb/IIIa były dozwolone w grupie otrzymującej bivalirudynę, ale tylko w razie obecności dużej skrzepliny w naczyniu wieńcowym lub wystąpienia po zabiegu zjawiska *no-reflow* (w sumie 7,2% chorych w tej grupie). Wyniki nie wykazały różnic w częstości występowania dużych niedokrwiennych zdarzeń niepożądanych (MACE) w postaci zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, MI, potrzeby rewaskularyzacji naczynia dożawałowego czy udarów. Jednocześnie stwierdzono 40% względny spadek częstości ciężkich krwawień w grupie bivalirudyny w porównaniu z chorymi leczonymi UFH i GP IIb/IIIa. A zatem stosowanie bivalirudyny było związane z korzyścią kliniczną netto w stosunku do leczenia alternatywnego (24% względna redukcja ocenianych łącznie zdarzeń krwotocznych i niedokrwiennych). Co najważniejsze, zmniejszenie częstości poważnych incydentów krwotocznych przełożyło się na redukcję zgonów sercowo-naczyniowych w ciągu 30 dni obserwacji (2,9 vs 1,8%, $p=0,035$). Pewien niepokój budził wzrost częstości ostrej zakrzepicy w stencie (do 24 godzin od zabiegu) w grupie leczonej bivalirudyną (1,3 vs 0,3%). Do takiego wyniku mógł się przyczynić krótszy czas półtrwania bivalirudyny i fakt przerywania terapii wraz z końcem zabiegu. Badanie HORIZONS AMI potwierdziło obserwacje płynące z zakończonego wcześniej badania ACUITY z udziałem ponad 13 tys. chorych z ACS leczonych inwazyjnie, które udowodniło, że leczenie bivalirudyną nie jest gorsze od terapii heparyną i GP IIb/IIIa [12]. W grupie bivalirudyny obserwowano bowiem nieistotny wzrost ryzyka zdarzeń niedokrwiennych przy jednoczesnym istotnym spadku częstości zdarzeń krwotocznych w porównaniu z leczeniem alternatywnym.

Kolejnym badaniem, w którym drobiazgowo analizowano incydenty niedokrwienne i krwawienia, było *Thera-*

peutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). W badaniu tym 13 tys. chorych poddawanych PCI z powodu MI lub niestabilnej choroby wieńcowej podawano nasycającą dawkę 300 mg klopidoogrelu, a następnie 75 mg/dobę lub nową pochodną tienopirydyny III generacji – prasugrel w dawce nasycającej 60 mg oraz podtrzymującej 10 mg/dobę [13]. Leczenie kontynuowano przez 6–15 miesięcy, oceniając występowanie w obu grupach pierwszorzędowego punktu końcowego w postaci zgonów sercowo-naczyniowych, MI oraz udarów mózgu. Jednocześnie analizowano pierwszorzędowy punkt bezpieczeństwa terapii w postaci częstości dużych zdarzeń krwotocznych w skali TIMI oraz krwawień zagrażających życiu. Wcześniejsze badania udowodniły, że efekt działania prasugrelu pojawia się wcześniej niż klopidoogrelu, lek prowadzi do silniejszego hamowania funkcji płytek krwi niż klopidoogrel oraz rzadziej występuje zjawisko oporności na leczenie [14]. W związku z tym wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano także częstość wystąpienia zakrzepicy w stencie, czyli powikłania będącego klinicznym ekwiwalentem oporności na klopidoogrel. Zgodnie z przypuszczeniami leczenie prasugrelem prowadziło w całej grupie do istotnej redukcji częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego z 12,1 do 9,9%, w tym do ponaddwukrotnego zmniejszenia częstości zakrzepicy w stencie [15]. Zmniejszenie częstości zakrzepicy miało miejsce bez względu na rodzaj implantowanego stentu, definicję zakrzepicy (pewna, prawdopodobna, możliwa), okres jej wystąpienia (wczesna, późna) czy też charakterystykę podstawową chorych. Niestety, skuteczne zmniejszenie częstości incydentów niedokrwiennych wiązało się z istotnym wzrostem częstości występowania dużych zdarzeń krwotocznych (2,4 vs 1,8%). Obliczono, że leczenie prasugrelem zapobiegło 138 incydentom niedokrwiennym ujętym w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z terapią klopidoogrelem, ale prowadziło jednocześnie do wystąpienia 35 dodatkowych dużych incydentów krwotocznych, i to tylko tych niezwiązanych z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego – CABG. A zatem bilans kliniczny jest korzystny dla prasugrelu, ale podkreślono rolę powikłań krwotocznych. Przedstawiając powyższe dane w inny sposób, stwierdzono, że leczenie prasugrelem zmniejsza o 19% częstość zgonów sercowo-naczyniowych, MI i udarów, ale o 32% zwiększa ryzyko krwawień, w tym o 50% krwawień zagrażających życiu. Szczególnego znaczenia nabiera 4-krotny wzrost ryzyka krwawień u chorych poddawanych następnie operacji CABG oraz istotnie częstsze występowanie krwawień wewnątrzczaszkowych u chorych po przebytych przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA) lub udarze. Krytycy badania TRITON podkreślali, że przed włączeniem leku znana był anatomia tętnic wieńcowych. W praktyce, gdy morfologia zmian w tętnicach w momencie rozpoczęcia podawania leku przeciwplatekowego nie jest najczęściej określona (tak jak w przy-

padku leczenia przedszpitalnego klopidoogrelem), stosowanie prasugrelu może budzić pewne wątpliwości, szczególnie w kontekście ewentualnego leczenia operacyjnego. Wiele spornych kwestii wyjaśni z pewnością kolejne badania kliniczne z prasugrelem – TRILOGY ACS [16]. Podsumowując wyniki badania TRITON-TIMI 38, stwierdzono, że u 80% chorych o charakterystyce odpowiadającej grupie badanej stosowanie prasugrelu jest związane z korzyścią kliniczną. U kolejnych 16% chorych z masą ciała <60 kg lub w wieku ≥75 lat należy zastosować prawdopodobnie mniejszą dawkę leku, a u 4% osób po przebytych TIA lub udarze mózgu – zastosować słabszy lek przeciwplatekowy. Co prawda w badaniu TRITON prasugrel porównywano z dawką nasycającą 300 mg klopidoogrelu, ale wyniki badania PRINCIPLE-TIMI 44 dowodzą, że nowy lek powoduje istotnie większe zahamowanie funkcji płytek także w porównaniu z dawką nasycającą 600 mg klopidoogrelu [17].

Ocena zdarzeń krwotocznych

Odrębnym zagadnieniem, budzącym obecnie sporo kontrowersji, jest sposób oceny krwawień. Najbardziej rozpowszechnione skale TIMI i *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) pochodzą z badań dotyczących leczenia fibrynolitycznego i z tego względu zastosowanie ich u chorych leczonych inwazyjnie może nie być miarodajne [4, 18]. Stosowane obecnie częściej niż dekadę temu leczenie inwazyjne, inny profil leków (dłuższy okres leczenia niż w przypadku fibrynolityków), odmienna lokalizacja krwawień (rzadziej występują kluczowe w obu skalach krwawienia wewnątrzczaszkowe) sprawiają, że dochodzi do niedoszacowania częstości i roli krwawień. Przypomnijmy, że według skali TIMI krwawienia dzieli się na duże, małe i nieistotne. Krwawienia duże to krwawienia wewnątrzczaszkowe lub krwawienia powodujące spadek stężenia hemoglobiny o ponad 5 g/dl lub hematokrytu o ponad 15% przy znacznej przyczynie krwawienia (związane z zabiegami, urazem, spontaniczne). Z kolei krwawienia małe obejmują spontaniczny krwiomocz lub fusowate wymioty przy spadku stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl, a hematokrytu o mniej niż 15%. Krwawienia nieistotne nie spełniają natomiast żadnego z wyżej wymienionych kryteriów. Znacznie bardziej subiektywne, kliniczne kryteria są stosowane w skali GUSTO. Zgodnie z tą skalą krwawienia dzieli się na ciężkie, średnio ciężkie i łagodne. Krwawienia ciężkie obejmują incydenty prowadzące do zgonu, krwawienia wewnątrzczaszkowe lub powodujące niestabilność hemodynamiczną wymagającą interwencji. Krwawienia średniego ryzyka to incydenty wymagające transfuzji krwi. W dzisiejszej praktyce lekarskiej natomiast znacznie częściej występują krwawienia, które w kategoriach TIMI i GUSTO zostałyby zaklasyfikowane jako nieistotne/łagodne, tymczasem ich skutki pośrednie mogą się okazać znacznie poważniejsze. Nawet niewielkie, ale

utrzymujące się lub powtarzające się krwawienia mogą bowiem prowadzić do redukcji dawki lub odstawienia leków przeciwplatekowych lub przeciwkrzepliwych i co za tym idzie – powodować wzrost ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Kolejnym problemem jest porównywanie wyników badań, w których wykorzystywano odmienne skale do oceny krwawień. Dla zdarzeń niedokrwiennych (MI, udarów) obowiązują bowiem jednoznaczne kryteria. Tymczasem, jak określono w analizie chorych włączonych do badań PURSUIT i PARAGON B, częstość poważnych zdarzeń krwotocznych różniła się istotnie w zależności od przyjętej skali oceny (1,2% ciężkich incydentów wg skali GUSTO vs 8,2% dużych incydentów wg skali TIMI) [19]. W tej samej grupie wykazano, że jedynie skala GUSTO, a więc skala oparta na ocenie klinicznej, a nie na arbitralnych zmianach wartości stężenia hemoglobiny czy hematokrytu, pozwala prognozować częstość zgonów i MI w obserwacji 30-dniowej.

W związku z powyższymi problemami coraz częściej pojawiają się nowe skale oceny ryzyka incydentów krwotocznych. Odrębną skalę zaproponowano w badaniach ACUITY i HORIZONS AML, gdzie ciężkie krwawienia klasyfikowano w sposób bardziej szczegółowy. Do ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG zaliczono: krwawienia wewnątrzczaszkowe lub dogońkowe, krwawienia zaotrzewnowe, krwiaki o średnicy >5 cm, spadek stężenia hemoglobiny o 3 g/dl przy znanym źródle krwawienia lub o 4 g/dl, jeśli źródło to nie było określone, oraz transfuzje krwi. Jeszcze inna skala używana jest w trwającym badaniu PLATO nad nowym lekiem przeciwplatekowym – bezpośrednim, doustnym odwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂ – AZD6140 [20]. Na różnice te należy zwrócić uwagę przy porównywaniu wyników poszczególnych badań i co za tym idzie – poszczególnych leków.

Przykładem bardzo nowatorskiej i całkowicie odmiennej od stosowanych do tej pory skal jest zaproponowana przez Serebruany i wsp. skala BleedScore [21]. Opiera się ona na sumowaniu punktów nadanych poszczególnym zdarzeniom krwotocznym. Każdemu punktowanemu zdarzeniu przypisuje się odpowiednią kategorię, oznaczaną za pomocą odpowiedniej litery. Skala punktowa jest skalą otwartą, tzn. nie ma górnego limitu. Incydenty powierzchowne (ang. *superficial* – S) to krwawienia po małych skalacjach, wybroczyny. Krwawienia wewnętrzne (ang. *internal* – I) obejmują krwiaki, krwiste wymioty, krwionoś, utratę krwi z jamy ustnej, pochwy, smoliste stolce, krwionoś. Z kolei krwawienia zagrażające życiu (ang. *alarming* – A) to np. krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwawienia zagrażające życiu, krwawienia wymagające przetoczenia krwi. Występowanie krwawień należy monitorować przez 30 dni i następnie podsumować. Skala ta bez wątpienia wymaga odpowiedniej walidacji, ale stanowi interesującą alternatywę i przykład dostosowywania klasyfikacji krwawień do obecnej praktyki lekarskiej.

Oporność na leki

Przeciwnie do krwawień biegun zdarzeń niepożądanych stanowią incydenty zakrzepowo-zatorowe wynikające z niepełnej odpowiedzi antyagregacyjnej płytek, czyli tzw. oporności na leki przeciwplatekowe [22]. W jednej z ciekawszych prac minionego roku wykazano, że tygodniowa terapia omeprazolem u chorych otrzymujących kłopidogrel prowadzi do spadku odpowiedzi płytek na lek przeciwplatekowy, co jest najprawdopodobniej związane ze spadkiem metabolizmu kłopidogrelu do postaci aktywnej w wątrobie, z uwagi na wykorzystywanie tego samego szlaku metabolicznego przez omeprazol [23]. Zważywszy, że wielu chorych po MI otrzymuje zarówno kłopidogrel, jak i omeprazol, taka interakcja może prowadzić do niepożądanych zdarzeń klinicznych. W praktyce badania nad opornością ograniczają się najczęściej do badania funkcji płytek, gdyż efekt kliniczny jest znacznie trudniejszy do uchwycenia. Obecnie dostępnych jest kilkanaście aparatów do badania funkcji płytek. Najważniejsze z nich to agregometr optyczny lub impedancyjny, cytometr przepływowy, aparaty przyłożkowe (VerifyNow, PFA-100), tromboelastograf czy – w przypadku ASA – testy do oceny stężenia tromboksanu w moczu i w surowicy krwi [24]. Należy zaznaczyć, że na obecnym etapie rutynowe badanie funkcji płytek nie jest zalecane [9]. Zgodnie z opublikowanym w 2005 r. uaktualnieniem amerykańskich wytycznych dotyczących przeszłonnych interwencji wieńcowych ocena funkcji płytek może przynieść korzyść (klasa zaleceń IIB) u osób, u których podejrza zakrzepica w stencie stwarzałaby wysokie ryzyko zgonu. Do tej grupy należą chorzy ze stentem w pniu lub w rozwidleniu lewej tętnicy wieńcowej niezabezpieczonej pomostem i chorzy z ostatnim drożnym naczyniem wieńcowym [25]. W razie stwierdzenia <50% zahamowania funkcji płytek należy u tych osób rozważyć zwiększenie dawki podtrzymującej kłopidogrelu do 150 mg/dobę. Aktualizacja wytycznych z 2007 r. nie przyniosła zmiany stanowiska ekspertów [26].

Wciąż rośnie liczba badań mających na celu ocenę przydatności badania funkcji płytek i wpływu opartej na jego wynikach modyfikacji leczenia na zdarzenia kliniczne. Pierwsze badanie z randomizacją oceniające odpowiedź płytek na lek dla dwóch dawek podtrzymujących kłopidogrelu przeprowadzono u osób z cukrzycą i chorobą wieńcową [27]. Okazało się, że dawka 150 mg kłopidogrelu miała znacznie większy wpływ na płytki. Mimo że w badaniu tym nie oceniano zdarzeń klinicznych, to kolejna analiza tej samej grupy badaczy wykazała, że częstość zdarzeń niedokrwiennych rośnie wraz ze wzrostem reaktywności płytek mimo leczenia kłopidogrelem [28]. Co więcej, wysoka reaktywność płytek była najsilniejszym czynnikiem ryzyka negatywnych zdarzeń.

Dane potwierdzające przypuszczenia, że zwiększenie dawki kłopidogrelu na podstawie oceny funkcji pły-

tek prowadzi do redukcji zdarzeń niepożądanych, zaprezentowano po raz pierwszy na początku bieżącego roku [29]. Analizie poddano 162 chorych kwalifikowanych do planowej angioplastyki wieńcowej, którym podawano 600 mg klopidogrelu, a następnie randomizowano do dwóch grup. W pierwszej zwiększano dawkę klopidogrelu aż do osiągnięcia >50% zahamowania funkcji płytek mierzonej za pomocą indeksu VASP (ang. *vasodilator-stimulated phosphoprotein*). W drugiej grupie nie podawano dodatkowo klopidogrelu i pełniła ona funkcję grupy kontrolnej. W grupie badanej dozwolone było podanie do 3 dawek po 600 mg leku w odstępie 24 godzin, aż do uzyskania indeksu VASP <50%. Chorzy z grupy badanej otrzymali średnio 1620 mg klopidogrelu, co doprowadziło do przewyższenia oporności u 67 z 78 badanych. Pozostałe osoby z tej grupy nie osiągnęły zakładanego zahamowania funkcji płytek, nawet po przyjęciu maksymalnej dopuszczalnej sumarycznej dawki 2400 mg leku. Intensyfikacja terapii doprowadziła do istotnego spadku częstości negatywnych zdarzeń niedokrwiennych (w tym zgonów i zakrzepic w stencie) w stosunku do grupy kontrolnej. Mała liczba analizowanych chorych uniemożliwiła jednak ocenę zdarzeń krwotocznych.

Innym trwającym obecnie badaniem dotyczącym oporności na klopidogrel jest badanie GRAVITAS, w którym ocenę funkcji płytek za pomocą urządzenia *point-of-care* (VerifyNow) wykonuje się u osób po skutecznej implantacji stentów uwalniających lek (DES) [30]. Następnie chorzy są randomizowani do grupy osób z prawidłową odpowiedzią płytek leczonych 75 mg klopidogrelu oraz do grup z nieprawidłową odpowiedzią płytek na lek leczonych 75 mg/dobę lub zwiększoną dawką 150 mg/dobę klopidogrelu. Kolejna ocena funkcji płytek będzie wykonywana po upływie 30 dni, a analiza kliniczna obejmie występowanie zdarzeń niedokrwiennych, w tym zakrzepicy w stencie. Wyniki tego badania pozwolą na potwierdzenie zależności między modyfikacją dawki leku na podstawie oceny funkcji płytek a redukcją zdarzeń klinicznych.

Krwawienia i oporność na leki stanowią główne ograniczenia współczesnego leczenia przeciwplateletowego i przeciwkrzepliwego. Otwarte pozostają pytania, czy wzrost skuteczności przeciwdziałania incydentom niedokrwiennym musi iść w parze ze wzrostem ryzyka krwawień oraz czy nie powinniśmy raczej poszukiwać złotego środka.

Piśmiennictwo

- Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition — navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2078-2081.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS i wsp. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
- Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J i wsp. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 690-697.
- Rao AK, Pratt C, Berke A i wsp. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trialphase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1-11.
- Verheugt FW, Clappers N. Incidence of severe bleeding with long-term clopidogrel-aspirin combination: comparison with chronic warfarin therapy. American Heart Association Scientific Sessions. Orlando, FL, 2007. *Circulation* 2007; 116: II_441 [Abstract 2040].
- Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK i wsp. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101: 960-966.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW i wsp. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 296-329.
- Schneider DJ, Sobel BE. Conundrums in the combined use of anticoagulants and antiplatelet drugs. *Circulation* 2007; 116: 305-315.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S i wsp. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G i wsp. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-2230.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA i wsp.; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-2216.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ i wsp. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166-1173.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH i wsp. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1353-1363.
- A comparison of prasugrel and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects (TRILOGY ACS). www.ClinicalTrials.gov/Identifier/NCT00699998.
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL i wsp. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-2932.
- An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS i wsp. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 809-816.
- A comparison of AZD6140 and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (PLATO). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391872?term=PLATO&rank=1
- Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials — proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007; 99: 288-290.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC i wsp. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-231.

23. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC i wsp. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-260.
24. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Furman MI. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol* 2006; 98: 4N-10N.
25. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr i wsp.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-175.
26. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr i wsp. 2007 Focused Update of the 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: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
27. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B i wsp. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115: 708-716.
28. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M i wsp. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1541-1547.
29. Bonello L. Platelet monitoring of clopidogrel response using VASP phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. American College of Cardiology Scientific Sessions/12 Summit-SCAI Annual Meeting. Chicago, IL; March 29, 2008; Late Breaking Clinical Trials I.
30. GRAVITAS: Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00645918?term=GRAVITAS&rank=1>