

# Niepełna odpowiedź na podwójne leczenie przeciwplateletkowe u kobiety uczulonej na kłopidogrel

Dual antiplatelet drug resistance in a patient allergic to clopidogrel: a case report

Wiktor Kulickowski, Jacek Sikora, Krzysztof Dyrbuś, Jacek Kaczmarek, Mariusz Gąsior, Lech Poloński

Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

## Abstract

In the present report we describe a 70-year-old woman after antimitotic stent implantation who developed an allergy to clopidogrel. We monitored her platelet activity while on different drug regimes and at different time points during the allergic reaction. Tests showed incomplete platelet inhibition by acetylsalicylic acid and clopidogrel (dual antiplatelet drug resistance) during the acute allergic reaction with gradual improvement together with patient clinical status.

**Key words:** aspirin resistance, clopidogrel resistance, drug-eluting stent

Kardiologia Polska 2008; 66: 548-550

## Wstęp

Monitorowanie leczenia przeciwplateletkowego wciąż jest nierozwiązanym zagadnieniem współczesnej kardiologii. Na rynku dostępnych jest wiele aparatów, które oceniają funkcję płytek krwi *in vitro* najczęściej przez wywołanie agregacji z wykorzystaniem różnych substancji pobudzających, imitując w ten sposób potencjalne zjawiska *in vivo*. Niestety, ze względu na to, że każda metoda pomiarowa i każdy aparat oceniają inny aspekt pobudzenia płytek, wyniki uzyskane za ich pomocą często nie korelują ze sobą [1]. Z tych między innymi powodów Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne nie zaleca rutynowego monitorowania efektów leczenia przeciwplateletkowego [2], a towarzystwa amerykańskie (AHA, ACC) w swoich najnowszych wytycznych uwzględniają taką możliwość jedynie w odniesieniu do oceny efektu działania kłopidogrelu u chorych po implantacji stentu do niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej, miejsca podziału pnia i jedyne pozostałego naczynia wieńcowego [3].

Z drugiej strony od kilku lat dużym zainteresowaniem cieszy się koncepcja laboratoryjnej oporności na kwas acetylosalicylowy (ASA) i kłopidogrel, definiowanej jako niepełne zablokowanie funkcji płytek ocenianej *in vitro* pomimo stosowania leków przeciwplateletkowych [4]. Istnieją również doniesienia naukowe wskazujące na gorsze rokowanie u osób z chorobą niedokrwinną serca i laboratoryjną opornością na leki przeciwplateletkowe [5].

Kardiolodzy stoją obecnie wobec dylematu: czy – a jeśli tak, to w jaki sposób – monitorować efekty działania leków przeciwplateletkowych.

## Opis przypadku

Kobieta 70-letnia, z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, otyłością (BMI 32) i cukrzycą typu 2 została przyjęta do Kliniki w celu diagnostyki i leczenia choroby wieńcowej. Chora zgłaszała dolegliwości stenokardialne od 3 lat, ze szczególnym nasileniem od kilku miesięcy. W wykonanej koronarografii stwierdzono krytyczne przewężenie gałęzi zstępującej przedniej lewej tętnicy wieńcowej w segmencie 7. Po predylatacji balonowej w miejscu zmiany implantowano stent powlekany CYPHER 2,5 × 25 mm. Chora bezpośrednio przed zabiegiem otrzymała 300 mg kłopidogrelu, z zaleceniem stałego przyjmowania leku w dawce 75 mg przez kolejne 12 mies. oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce 75 mg. Leczenie obejmowało także: bisoprolol, ramipryl, indapamid, amlodypinę, atorwastatinę oraz metforminę.

Po 5 dniach od wypisania do domu wystąpiły objawy reakcji alergicznej z pokrzywką skórną, obrzękiem warg i języka. Chorą ponownie hospitalizowano. Konsultujący dermatolog rozpoznał polekowe alergiczne zapalenie skóry i zalecił klemastynę doustnie i deksametazon domięśniowo oraz zewnętrznie hydrokortyzon i flutikazon. Ze względu na to, że jedynym nowym lekiem zastosowanym ostatnio u kobiety był kłopidogrel, przyjęto, że wy-

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Wiktor Kulickowski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 603 707 093, e-mail: wiktor6@wp.pl

Praca wpłynęła: 19.10.2007. Zaakceptowana do druku: 31.10.2007.

Tabela. Wyniki badań płytkowych

	Wkład Col/Epi (PFA-100 [s])	Agregacja metodą impedancyjną z kwasem arachidonowym (Multiplate ASPI test (AU <sup>min</sup> ))	Agregacja metodą impedancyjną z ADP (Multiplate ADP test (AU <sup>min</sup> ))	Maksymalna agregacja optyczna z kwasem arachidonowym (Chronolog [%])	Maksymalna agregacja optyczna z ADP (Chronolog [%])	Liczba płytek [mm <sup>3</sup> ] / MPV [fl]
Pierwszy pomiar ASA 1 × 75 mg i kłopidogrel 1 × 75 mg	95	260	550	51	77	202 000/13
Drugi pomiar ASA 1 × 150 mg i tiklopidyna 2 × 250 mg	123	135	257	40	52	234 000/11
Trzeci pomiar ASA 1 × 150 mg i tiklopidyna 2 × 250 mg	>300	47	120	10	40	240 000/10
Normy dla osób niestosujących leków	85–165	745–1361	534–1220	>70%	>70%	150 000 – 400 000/8–11
Wyniki typowe dla osób stosujących leki przeciwplatekcyjne	>165 dla ASA	0–300 dla ASA	0–500 dla tienopirydyn	<20% dla ASA	<70% dla tienopirydyn	

ASA – kwas acetylosalicylowy

stąpienie reakcji alergicznej było związane z jego zażywaniem.

W związku z niedawnym wszczepieniem stentu uwalniającego lek antymitotyczny w obrębie tętnicy przedniej zstępującej oraz potrzebą zamiany stosowanego leku na tiklopidynę, która swoje maksymalne działanie uzyskuje dopiero po kilku dniach, zdecydowano o wykonaniu badania funkcji płytek krwi (zgodnie z prowadzonym protokołem badawczym) w celu oceny odpowiedzi na dotychczasowe leczenie przeciwplatekcyjne. Zastosowano aparat PFA-100 (DadeBehring) z wykorzystaniem wkładu Kolagen/Epinefryna (Col/Epi), agregometr impedancyjny Multiplate (Dynabyte) i optyczny Chronolog 550 (Chronolog) z wykorzystaniem jako agonistów kwasu arachidonowego i ADP. Stężenia agonistów w przypadku aparatu Multiplate wyniosły: kwasu arachidonowego – 0,5 mM, ADP – 6,4 μM, w przypadku agregometru Chronolog, odpowiednio: 0,5 mM i 20 μM. Odpowiedź na leczenie ASA oceniano za pomocą agregacji z kwasem arachidonowym i testu Col/Epi, a odpowiedź na leczenie kłopidogrelem – za pomocą agregacji z ADP. Normy prawidłowej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne oparto na danych producentów aparatów i doświadczeniach własnych (Tabela) [6].

Pierwszy wyjściowy pomiar funkcji płytek wykonano w dniu przyjęcia do szpitala w czasie stosowania 75 mg ASA oraz 75 mg kłopidogrelu (z wywiadu wynikało, że chora nie odstawiła leku przed przyjęciem); wykazano niepeł-

ną odpowiedź na leczenie ASA w teście Col/Epi i agregacji optycznej oraz graniczną odpowiedź w agregacji impedancyjnej. Nie wykazano również wystarczającej odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem w agregacji optycznej i impedancyjnej. Wobec całości obrazu klinicznego zwiększono dawkę ASA do 1 × 150 mg, odstawiono kłopidogrel i włączono do leczenia tiklopidynę w jednorazowej dawce początkowej 500 mg, a następnie 2 × 250 mg. Ze względu na niepełną odpowiedź na leczenie kłopidogrelem w dwóch testach agregacji oraz oczekiwany kilkudniowy okres do uzyskania pełnego działania tiklopidyny, do czasu kolejnego badania włączono heparynę frakcjonowaną w pełnej dawce leczniczej, podskórnie.

Kolejny pomiar funkcji płytek krwi wykonano po tygodniu, przy wypisie chorej do domu. Ponownie stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie ASA w teście Col/Epi, poprawę odpowiedzi na leczenie ASA w agregacji optycznej i impedancyjnej. Odpowiedź na leczenie tiklopidyną była obecna w agregacji metodą optyczną i impedancyjną. Chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, z całkowitym ustąpieniem dolegliwości skórnych, z zaleceniami stosowania ASA w dawce 150 mg bezterminowo i tiklopidyny w dawce 2 × 250 mg dziennie przez 12 mies.

Ostatnią kontrolę przeprowadzono ambulatoryjnie po 2 tygodniach. W badaniach laboratoryjnych wykazano dobrą odpowiedź na leczenie dwoma lekami przeciwplatekowymi we wszystkich trzech metodach badawczych. Nie obserwowano objawów uczuleniowych.

## Dyskusja

Brak pełnej odpowiedzi na leczenie przeciwplatetkowe, określane również jako laboratoryjna oporność na ASA lub klopidogrel, jest zjawiskiem opisywanym często od kilku lat, jednak nie ma zgody co do jednoznacznej definicji i metody oceny tego zjawiska [7]. W opisywanym przypadku funkcję płytek oceniano z powodu uczulenia na klopidogrel z zastosowaniem trzech różnych metod pomiarowych – aparatem przyłożkowym oraz agregometrem optycznym i impedancyjnym. W dostępnej literaturze istnieją sprzeczne dane co do korelacji wyników uzyskanych tymi metodami [1]; w opisywanym przypadku można jednak zauważyć pewien wspólny trend. Na szczycie reakcji alergicznej zauważono słabą lub wręcz brak odpowiedzi na leczenie ASA i klopidogrelem. W kolejnych pomiarach wraz z ustępowaniem objawów alergicznych, zamianą klopidogrelu na tiklopidynę i zwiększeniem dawki ASA obserwowano poprawę odpowiedzi na leczenie przeciwplatetkowe, aż do uzyskania wartości pożądanых po ponad 3 tygodniach leczenia.

W omawianym przypadku ocena płytek krwi była częścią projektu naukowego. W innej sytuacji należy pamiętać, że ocena funkcji płytek krwi i ewentualna modyfikacja leczenia nie jest zalecana rutynowo. Tym niemniej zwiększona dawka ASA zastosowana w omawianym przypadku mieści się w zakresie zalecanym u osób z chorobą niedokrwienną serca. Podanie heparyny frakcjonowanej do czasu uzyskania pełnego efektu przeciwplatetkowego tiklopidyny wydaje się również uzasadnione, szczególnie po niedawnych doniesieniach na temat niebezpieczeństwa zbyt szybkiego odstawienia leków przeciwplatetkowych po wszczepieniu stentów, szczególnie stentów antymitotycznych [8].

Większość badaczy ocenia funkcję płytek w jednym punkcie czasowym. Na podstawie przedstawionego przypadku wydaje się jednak, że istotniejsza jest obserwacja zmienności w czasie funkcji płytek, podobnie jak ocena zmienności w czasie odpowiedzi na leczenie heparyną niefrakcjonowaną za pomocą APTT czy ACT i leczenie acenokumarolem za pomocą INR. Niewiele jest prac opisujących zmienną w czasie odpowiedź na leczenie przeciwplatetkowe, jednak zjawisko to jest faktem, choć nie wiadomo dokładnie, jaka jest jego przyczyna. W naszym przypadku, oprócz znacznie nasilonej reakcji alergicznej, obserwowaliśmy zwiększoną średnią objętość płytki w czasie słabszej odpowiedzi na stosowane leczenie. Wraz z polepszeniem się ocenianych parametrów zmniejszała się również objętość płytki. „Większe” płytki to płytki młodsze, wykazujące aktywność COX-2, trudniej hamowanej przez ASA [9]. Jaki mechanizm i wpływ na leczenie przeciwplatetkowe może mieć sama reakcja alergiczna, nie wiadomo.

Osobnym zagadnieniem jest wybór metody monitorowania działania ASA i klopidogrelu. W warunkach klinicznych w celu szybkiego uzyskania wyniku optymalne wydają się aparaty przyłożkowe, jak PFA-100 (do monitorowania ASA) czy VerifyNow (do monitorowania ASA i klopidogrelu). Agregometry optyczne i impedancyjne wymagają większego na-

kładu pracy, pozwalają jednak na dokładniejszą analizę funkcji płytek. Najbardziej czasochłonna i skomplikowana jest metoda cytofluorymetrii, stosowana głównie w monitorowaniu efektów działania klopidogrelu (aktywność białka VASP) [10]. Z wyborem metody pomiarowej wiąże się też wybór punktu odcięcia, który mieści się najczęściej powyżej lub poniżej dwóch odchyłeń standardowych od średniej dla badanej populacji lub jest przyjmowany arbitralnie. Jak można zauważyć, zarówno wybór aparatu, jak i metody czy punktu odcięcia wpływa na wynik i jego interpretację, co z kolei ogranicza przydatność kliniczną omawianych badań.

Wśród wielu proponowanych przyczyn laboratoryjnej oporności na leczenie przeciwplatetkowe należy pamiętać o najczęstszej i najprostszej przyczynie, tzn. niestosowaniu się chorego do zaleceń i niezazywaniu leku. Ścisła kontrola przyjmowania leku zmniejszała częstość „oporności” do wartości poniżej 1% [7]. Omawiana chora zaprzeczła, że odstawiła lek, jednak pewność mogłoby dać jedynie drogie i skomplikowane badanie metabolitów klopidogrelu we krwi.

Należy również zaznaczyć, że mimo braku pełnej blokady płytek krwi przez stosowane leki w okresie szpitalnym nie obserwowano u chorej zaostrzenia objawów dławicowych, więc otwarte pozostaje kolejne pytanie: jakie jest znaczenie kliniczne uzyskanych wyników monitorowania leczenia przeciwplatetkowego w codziennej praktyce lekarskiej.

## Piśmiennictwo

1. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702-8.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
3. 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 the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e1-121.
4. Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, et al. Aspirin resistance. *Thromb Res* 2007; 120: 337-46.
5. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631-5.
6. Kuliczowski W, Halawa B, Korolko B, et al. Aspirin resistance in ischaemic heart disease. *Kardiol Pol* 2005; 62: 14-25.
7. Rao GH, Michiels JJ. Aspirin resistance: does it exist? *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 210-4.
8. Moliterno DJ, Campbell CL. Unraveling questions surrounding clopidogrel resistance and stent thrombosis: one less snag. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2318-9.
9. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 490-6.
10. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 230-7.