ISSN 1392-6373
SVEIKATOS MOKSLAI
2012, Volume 22, Number 5, p. 91-95

ATSPARUMO KLOPIDOGRELIUI RYŠYS SU ŪMIA STENTO TROMBOZE IR ŪMIA IN-STENT RESTENOZE

PRANAS ŠERPYTIS[1,2], AUDRONĖ MILČIŪTĖ[4], NERINGA KARVELYTĖ[1,4], ROKAS NAVICKAS[1,4], MAKSIM DMITRIJEV[3,4],

[1]Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, [2]Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras, [3]Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, [4]Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: *trombocitų reaktyvumas, atsparumas klopidogreliui, stento trombozė, in-stent restenozė, VerifyNow P2Y12 metodas.*

Santrauka

Darbo tikslas: 1. Palyginti, kaip trombocitų reaktyvumas susijęs su koronarografiniais radiniais ūmių koronarinių sindromų (ŪKS) atveju. 2. Ištirti, ar vaistai, naudojami prieš koronarografiją ir perkutaninę koronarinę intrvenciją (PKI), galėjo turėti įtakos atsirasti stento trombozei/in-stent restenozei. 3. Ištirti, ar laboratorinių tyrimų rodikliai turi prognostinę reikšmę klopidogrelio rezistentiškumui.

Darbo metodika: atliktas retrospektyvus tyrimas. Tiriamųjų grupę sudarė 34 žmonės, kuriems pasireiškė nauji ŪKS simptomai, atlikta koronarografija ir PKI kaip gydymo metodas. Visi tiriamieji gavo 300 mg arba didesnę įsotinamąją klopidogrelio dozę prieš PKI, o vėliau tęsta 75 mg/d. palaikomoji dozė. Trombocitų reaktyvumas matuotas praėjus daugiau negu 24 val. nuo klopidogrelio skyrimo pradžios. Trombocitų reaktyvumas tirtas naudojantis VerifyNow P2Y12 metodu.

Rezultatai: Tiriamųjų amžiaus vidurkis 62,94±12,5 m. Tarp tiriamųjų 29 (85,3%) vyrai. Didelė trombozės rizika (PRU lygus ar per 230 vienetų) nustatyta 18 (52,9%) tiriamųjų. Atsparumas klopidogreliui (INH mažiau nei 40%) nustatytas net 27 (79,4%) iš 34 tiriamųjų. Stento trombozės grupėje INH rodiklio vidurkis buvo mažesnis nei in-stent restenozės grupėje (8,62±12,08 prieš 23,43±27,3, p<0,05). In-stent restenozės grupėje omeprozolį kartu su esomeprazoliu vartojusiems tiriamiesiems nustatyta didesnė trombozių rizika (PRU vidurkis 298±4,24 prieš 204±82,16, p=0,001). Nustatyta statistiškai patikima koreliacija, kad didėjant leukocitų skaičiui silpnėja klopidogrelio poveikis (p=0,018).

Išvados: 1. Trombocitų reaktyvumas tiesiogiai susijęs su koronarografiniais radiniais ŪKS atveju. 2. Vaistai gali turėti įtakos klopidogrelio poveikio sumažėjimui. 3. Leukocitų skaičius gali būti rezistencijos klopidogreliui prediktorius.

ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos visame pasaulyje vadinamos industrializacijos ligomis. Pirmoje XX amžiaus pusėje širdies ir kraujagyslių ligų sparčiai daugėjo daugumoje Vakarų kraštų: mirtingumas nuo šių ligų padidėjo maždaug nuo 125/100 tūkst. iki 400/100 tūkst. gyventojų. Išeminė širdies liga (IŠL) yra viena iš didžiausių visuomenės sveikatos problemų išsivysčiusiose pasaulio šalyse.

Širdies ir kraujagyslių ligos Lietuvoje, kaip ir visoje Europoje, buvo ir tebėra pagrindinė mirties priežastis. Lietuvoje nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų miršta beveik dvigubai daugiau gyventojų, nei vidutiniškai ES šalyse senbuvėse. Šis rodiklis yra ypač didelis vyresnių nei 64 m. asmenų amžiaus grupėje, kurioje net 66% mirties atvejų priežastimi yra širdies ir kraujagyslių ligos. Šios ligos yra tipinė senstančios visuomenės problema.

Pacientui po persirgto miokardo infarkto (MI) ar nestabilios krūtinės anginos (NKA) visą gyvenimą turi būti taikomos antrinės koronarinės širdies ligos profilaktikos priemonės. Dviguba antitrombocitinė terapija, susidedanti iš aspirino ir klopidogrelio, yra standartinis gydymas pacientams su ūmiais koronariniais sindromais po PKI ir stentavimo[1] Šios antitrombocitinės priemonės pagerina prognozę pacientams su ŪKS, daugiausia sumažindamos vėlesnių trombinių įvykių riziką [2]. Tačiau nepaisant šios dvigubos vaistų terapijos, kai kuriems pacinetams išsivysto pakartotiniai išeminiai įvykiai, iš kurių stento trombozė – pats grėsmingiausias [1].

Nustatyta, kad antitrombocitinis efektas, vartojant fiksuotą klopidogrelio dozę, nėra vienodas ir labai varijuoja tarp pacientų, mažas trombocitų atsakas į klopidogrelį yra susijęs su padidėjusia vėlesnių kardiovaskulinių įvykių rizika [2].

Darbo tikslas: 1. Palyginti, kaip trombocitų reaktyvumas susijęs su koronarografiniais radiniais ūmių koronari-

Adresas susirašinėti: Pranas Šerpytis, el. p. pranas.serpytis@santa.lt

nių sindromų atveju. 2. Ištirti, ar vaistai, naudojami prieš koronarografiją ir perkutaninę koronarinę intervenciją, galėjo turėti įtakos atsirasti stento trombozei arba in-stent restenozei. 3. Ištirti ar laboratorinių tyrimų rodikliai turi kokią nors prognostinę reikšmę klopidogrelio rezistentiškumui.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAS

Atliktas retrospektyvus tyrimas. Tiriamųjų grupę sudarė 34 žmonės, iš jų 29 (85,3%) vyrai ir 5 (14,7%) moterys, kuriems pasireiškė nauji ŪKS simptomai, atlikta koronarografija ir PKI kaip gydymo metodas. Tiriamųjų amžiaus vidurkis 62,94±12,5 m. Visi tiriamieji gavo 300 mg arba didesnę įsotinamąją klopidogrelio dozę prieš PKI, o vėliau tęsta 75 mg/d. palaikomoji dozė. Trombocitų reaktyvumas matuotas praėjus daugiau negu 24 val. nuo klopidogrelio skyrimo pradžios. Trombocitų reaktyvumas tirtas naudojantis VerifyNow P2Y12 metodu, kuris atliekamas klasikinės šviesos agregometrijos principu. Atlikus tyrimą galutinis rezultatas pateikiamas PRU (ang.: *P2Y12 Reaction Units*) ir INH (procentinė P2Y12 inhibicija) vienetais.

Duomenų statistinei analizei naudotas statistinis programų paketas SPSS 17.0. Kiekybiniai kintamieji paθteikti vidurkiais ± standartinis nuokrypis (SN). Kokybiniai – procentais ir absoliučiais skaičiais. Kokybiniams duomenims palyginti tarp 2 grupių taikytas χ^2 testas. Kiekybiniams – *Stjudent'o t* – testas. Visos analizės, kurių P reikšmė buvo <0,05, vertintos kaip statistiškai patikimos. Ryšiams tarp rodiklių analizuoti taikytas *Pearson'o* koreliacijos rodiklis.

TYRIMŲ APRAŠYMAS

Išeminė širdies liga – dažna širdies ir kraujagyslių sistemos patologija, kuria pasaulyje serga milijonai žmonių. Arterijų trombozė yra pagrindinis patofiziologinis mechanizmas, sukeliantis ūminius koronarinius sindromus: miokardo infarktą, nestabiliąją krūtinės anginą. Trombocitų suaktyvėjimas yra vienas iš svarbiausių aterotrombozinių komplikacijų išsivystymą skatinančių mechanizmų [3].

Trombocitų funkcijos slopinimas antitrombocitiniais vaistais tapo pagrindine priemone apsaugant atkimštas kraujagysles ar transplantatus nuo pakartotinės okliuzijos ar trombozės. Deja, šių vaistų sukelta euforija pradėjo blėsti nustačius, kad dalis juos vartojančių ligonių grįžta į stacionarus su vėl užsikimšusiomis vainikinėmis arterijomis ar šuntais. Po ilgalaikių ir reikšmingų studijų, ieškant pakartotinio užsikimšimo priežasties, vartojant vaistus, paaiškėjo lemtingas trombocitų funkcijos vaidmuo. Trombocitų funkcijos tyrimo tikslas – nustatyti, ar veikia konkreti antitrombocitinio vaisto dozė, kiek dozė veikia, kaip ją modifikuoti arba kokiu kitu antitrombocitiniu vaistu pakeisti neveikiantį [4].

Vienas iš naujausių ir efektyviausių trombocitų funkcijos tyrimo testų yra VerifyNow P2Y12 tyrimo testas, skirtas trombocitų P2Y12 receptorių blokadai išmatuoti. Jis paremtas aktyvuotų trombocitų gebėjimu surišti fibrinogeną. Fibrinogenu padengtų mikrodalelių sankaupa proporcinga trombocitų ekpresuojamų GPIIb/IIIa receptorių skaičiui.

Agregacija greitesnė, jei trombocitai yra aktyvuoti. Taigi reagentas ADP/PGE1 (adenozino – 5 disfosfatas) yra inkorporuotas į testo kasetės kanalą tam, kad sužadintų trombocitų aktyvaciją be fibrino formavimosi. Reagentas paruoštas taip, kad specifiškai matuotų P2Y12 netiesioginę trombocitų agregaciją. Šviesos perdavimas padidėja, kai aktyvuoti trombocitai jungiasi ir agreguoja su fibrinogenu padengtais karoliukais. Prietaisas matuoja šį šviesos pokytį ir išreiškia jį PRU – P2Y12 reakcijos vienetais (ang.: *P2Y12 Reaction Units*). Kiti du aktyvatoriai – *iso - TRAP* (liet.: Trombino Receptorius Aktyvuojantis Peptidas) su *PAR4 - AP* (liet.: Aktyvuojantis Peptidas) ir fibrinogenu padengtomis mikrodalelėmis – yra inkorporuoti į antrąjį šio testo kasetės kanalą. Prietaisas matuoja šviesos perdavimo pokyčius šiame kanale, skaičiuoja mėginio pradinę trombocitų funkciją ir išreiškia procentinę receptorių inhibiciją – INH rodiklis [5].

Svarbiausias iš jų ir pirmiausia gydytojo įvertinamas yra PRU rodiklis, kuris įvertina, ar konkretus pacientas, vartodamas konkretų vaistą (šiuo atveju – klopidogrelį), yra trombozės rizikoje (P2Y12 receptoriaus atžvilgiu). PRU rodiklio interpretacija:

1. PRU lygus ar viršijantis 230 vienetų rodo, kad vaistas neveikia arba veikia per silpnai. Toks pacientas turi didelę trombozės riziką.

2. PRU rodiklis esantis tarp 194 ir 230 vienetų rodo, kad vaistas veikia tinkamai (terapinis klopidogrelio diapazonas). Tokiam pacientui yra minimali trombozės rizika.

3. PRU rodiklis mažesnis už 194 vienetus rodo trombocitų disfunkciją [6].

Tuo atveju, kai PRU rezultatas rodo, jog vaistus vartojantis pacientas yra trombozės rizikoje, gydytojas gali tiksliai įvertinti vartojamo vaisto poveikį – efektyvumą, kuris išreiškiamas procentais (INH rodiklis). Taip pat svarbu atsižvelgiant į šį parametrą įvertinti, ar vaistas neveikia per stipriai – hemoragijos pavojaus įvertinimas. Procentinė išraiška parodo, kiek yra nuslopinti konkretaus paciento P2Y12 receptoriai vartojant konkretų vaistą (šiuo atveju klopidogrelį). INH rodiklio interpretacija:

1. INH rodiklis mažesnis už 40% reiškia, kad vartojamas vaistas veikia labai silpnai arba neveikia (atsparumas klopidogreliui).

2. INH rodiklis tarp 40 ir 60% rodo pakankamą vaisto poveikį.

3. INH rodiklis viršijantis 60% rodo, kad yra kraujavimo pavojus [6].

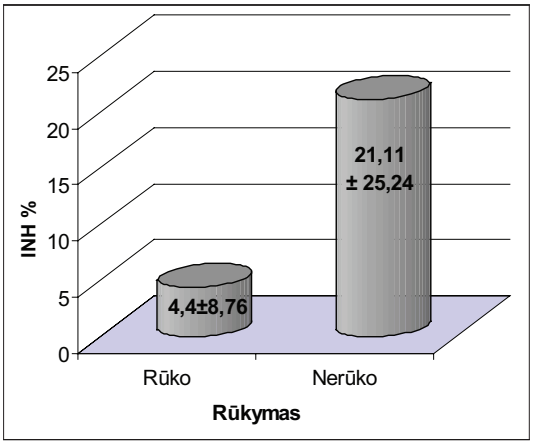
REZULTATAI

Atsparumas klopidogreliui varijuoja nuo 4% iki 42% tarp skirtingų populiacijų [7]. Terminas „atsparumas“ turėtų būti taikomas pacientams, kurie turi tam tikrą - apibrėžtą atsako į gydymą laipsnį. Vis dėlto šiuo metu nėra konkretaus apibrėžimo šiam fenomenui. Atsparumo klopidogreliui definicija varijuoja priklausomai nuo testo, kuris yra naudojamas išmatuoti ir įvertinti trombocitų reaktyvumui [1]. Mūsų tyrime pacientus, kuriuos laikėme atsparius klopidogreliui, remdamiesi gamintojo rekomendacijomis, apibrėžėme taip: rezistentiški klopidogreliui tiriamieji, kai PRU viršija 230 vienetų, o INH mažesnis už 40% Tarp mūsų tiriamųjų didelė trombozės rizika (PRU viršijo 230 vnt.) nustatyta 18 pacientų (52,9%), maža trombozių rizika nustatyta 6 pacientams (17,6%) ir trombocitų disfunkcija nustatyta 10 tiriamųjų (29,4%), o atsparumas klopidogreliui (INH mažesnis už 40%) nustatytas net 27 (79,4%) iš 34 tiriamųjų, normalus vaisto veikimas nustatytas 3 pacientams (8,8%) bei kraujavimo rizika – 4 pacientams (11,8%).

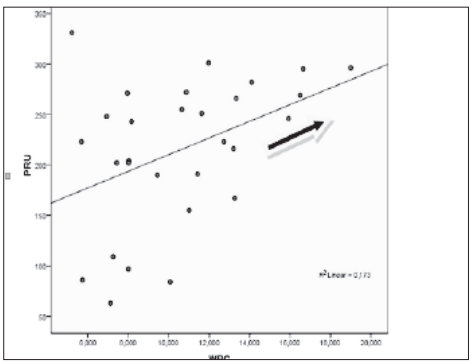
Yra gerai ištirta, kad aktyvuoti trombocitai vaidina svarbų vaidmenį ŪKS patofiziologijoje. Todėl trombų formavimasis yra labiausiai paplitęs radinys tarp pacientų, patyrusių ūminį MI. Manoma, kad neadekvati trombocitų inhibicija gali inicijuoti trombų vystymąsi ir skatinti nepalankius įvykius pacientams, patyrusiems MI [8]. Iki šiol atliekama daug tyrimų ir randama svarbių įrodymų, jog mažas trombocitų atsakas į klopidogrelį arba didelis trombocitų reaktyvumas po terapijos klopidogreliu yra susijęs su padidėjusia vėlesnių kardiovaskulinių įvykių rizika [2]. Mūsų tiriamieji pagal indikaciją atlikti VerifyNow testą buvo suskirstyti į dvi grupes: tuos, kurie turėjo stento trombozę ir tuos, kurie turėjo *in-stent* restenozę. Stento trombozę turėjo 13 (38,2%), in-stent restenozę – 21 (61,8%) tiriamasis. Lyginant šias dvi grupes nustatyta, jog stento trombozių grupėje INH rodiklio vidurkis buvo mažesnis, nei in-stent restenozių grupėje (8,62±12,08 prieš 23,43±27,43, $p<0,05$), tad klopidogrelis veikė silpniau stento trombozių grupėje.

Vertinant galimą kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių įtaką trombocitų funkcijos rodikliams, statistiškai patikimi rezultatai gauti lyginant rūkančių ir nerūkančių pacientų grupes. Iš 34 tiriamųjų 5 (14,7%) – rūkė, 27 (79,4%) – nerūkė ir 2 (5,9%) pacientų duomenys nerasti. Tiriant rūkymo įtaką klopidogrelio veikimui, nustatyta, kad nerūkančių tiriamųjų klopidogrelio veikimas buvo stipresnis, nes jų INH rodiklio vidurkis buvo aukštesnis, nei rūkančių (nerūkančių INH 21,11±25,24 prieš rūkančių 4,4±8,76, $p<0,02$) – 1 pav.

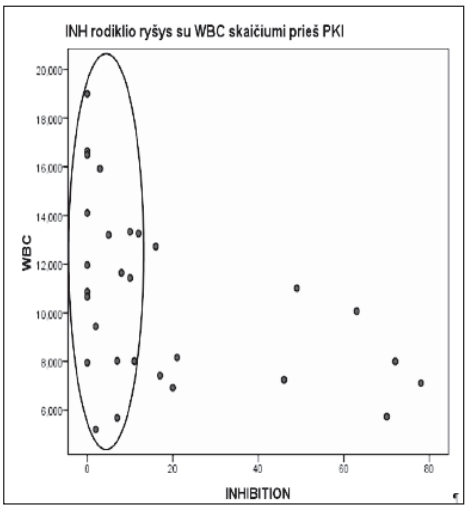
Taip pat buvo vertinta galima prieš PKI vartotų vaistų įtaka, statistiškai patikimi rezultatai gauti pacientams var-



1 pav. INH rodiklio priklausomybė nuo rūkymo (p<0,02)



2 pav. PRU rodiklio priklausomybė nuo leukocitų (*WBC*) skaičiaus prieš PKI



3 pav. INH rodiklio priklausomybė nuo leukocitų (*WBC*) skaičiaus prieš PKI

tojusiems angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI) ir protonų pompos inhibitorius (PPI).

Nustatyta, kad in-stent restenozių grupėje vartojusių AKFI (AKFI prieš PKI vartojo 15 (71,4%) iš 21 tiriamojo), PRU rodiklio vidurkis buvo aukštesnis nei šių vaistų nevartojusiems (235,93±55,6 prieš 148, 33±98,6, p<0,02). INH rodiklio vidurkis buvo mažesnis tiriamųjų, kurie vartojo AKFI, nei tų, kurie AKFI nevartojo (15±20,5 prieš 44,5±32,5). Iš šių rezultatų galima teigti, jog tiriamiesiems, vartojusiems AKFI prieš PKI procedūrą, buvo didesnė trombozės rizika (vertinant pagal PRU) ir klopidogrelis veikė silpniau (vertinant pagal INH), nei tų tiriamųjų, kurie AKFI nevartojo.

Tiriant klopidogrelio ir PPI ryšį *in-stent* restenozių gupėje, jokio PPI nevartojo 15 (71,4%) tiriamųjų. Omeprazolį kartu su esomeprazoliu prieš PKI vartojo 2 (9,5%) tiriamieji. Nustatyta, kad omeprazolį kartu su esomeprazoliu vartojusių tiriamųjų PRU rodiklio vidurkis buvo beveik 1/3 aukštesnis, tad ir trombozių rizika didesnė, nei tų, kurie iš viso nevartojo jokio PPI (298±4,24 prieš 204,67±82,16, p=0,001).

In-stent restenozių gupėje tik omeprazolį vartojo 4 (19%) tiriamieji, o omeprazolį kartu su esomeprazoliu prieš PKI vartojo 2 (9,5%) tiriamieji. Apskaičiuota, kad omeprazolį kartu su esomeprazoliu vartojusiems tiriamiesiems trombozių rizika (vertinant pagal PRU) yra didesnė, nei tiems, kurie vartojo tik omeprazolį (vartojusių PRU vidurkis 298±4,24 prieš omeprazolį vartojusių PRU vidurkį 190,75±65,4, p<0,05).

Vertinant, ar laboratorinių tyrimų rodikliai turi kokią nors prognostinę reikšmę klopidogrelio rezistentiškumui, buvo nustatyta statistiškai patikima koreliacija (p<0,05) tarp PRU rodiklio reišmės ir leukocitų (diagramoje – *WBC*) skaičiaus: didėjant leukocitų skaičiui, didėja PRU rodiklis, tad didėja ir trombozių/restenozių rizika (2 pav). Taip pat nustatyta statistiškai patikima koreliacija (p<0,05) tarp INH rodiklio reikšmės ir leukocitų skaičiaus: didėjant leukocitų skaičiui, mažėja INH rodiklis, tad silpnėja klopidogrelio poveikis (3 pav.).

IŠVADOS

1. Trombocitų reaktyvumas yra tiesiogiai susijęs su koronarografiniais radiniais ŪKS atveju.

2. Nustatyta, jog rūkymas gali turėti įtakos klopidogrelio veikimui.

3. Išsiaiškinome, kad vaistai, tokie kaip AKFI, PPI, gali turėti įtakos klopidogrelio poveikio sumažėjimui *in-stent* restenozių metu.

4. Nustatėme, kad leukocitų skaičius (WBC), vertintas prieš PKI, gali būti rezistencijos klopidogreliui prediktorius.

5. VerifyNow P2Y12 yra efektyvus ir greitas metodas nustatant atsparumą klopidogreliui.

6. Faktorių, galinčių turėti įtakos trombocitų reaktyvumui, ieškojimas atveria naują langą tolimesnėms klopidogrelio rezistentiškumo tyrimo indikacijoms.

Literatūra

1. Georgios J, Vlacho J, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel Resistance: Current Aspects and Future Directions; Hellenic J Cardiol 2011; 52: 236-245.

2. Huszek Z, Krzysztof J, Kochman J, Michalak M, Roik M, Grabowski M, Opolski G. Medium on-treatment platelet reactivity to ADP is favorable in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary stenting; Platelets, November 2011; 22 (7): 521 – 529.

3. http://www.emedicina.lt/lt/zurnalai//lietuvos_gydytojo_zurnalas_2010/5/naujieji_trombocitu_agregacija_slopinantys_vaistai_ar_esame_pasirenge_jais_gydyti_klinikineje_praktikoje.htm

4. http://www.tromboze.lt/lietuvoje-jau-atliekamas-trombocitu-funkcijos-tyrimas/

5. VerifyNow P2Y12 Test • Instructions for Use - English • PN: 14353.H-Web • 2011-05-31; Accumetrics Inc.® San Diego, CA 92121 Accumetrics (US) 800-643-1640

6. Gamintojo rekomendacijos: VerifyNow, Accumetrics, US, UAB „Diagnostinės sistemos“

7. O'Donoghue M and Stephen D. Clopidogrel Response Variability and Future Therapies : Clopidogrel: Does One Size Fit All. Wiviott Circulation 2006, 114:e600-e606 doi:

8. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Papaioannou TG, Archontakis S, Kalogeras KI, Kariori MG, Gafou A, Moldovan C, Tzamalis P, Stefanadis C. Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing an Unexpectedly Delayed Primary Percutaneous Coronary Intervention; Circulation Journal Vol.75, September 2011

CLOPIDOGREL RESISTANCE CORRELATION WITH ACUTE STENT THROMBOSIS AND IN-STENT RESTENOSIS

Pranas Šerpytis, Audronė Milčiūtė, Neringa Karvelytė,
Rokas Navickas, Maksim Dmitrijev

Summary

Key words: residual platelet reactivity, clopidogrel resistance, stent thrombosis, in-stent restenosis, VerifyNow P2Y12 assay.

The Aim of the Research: 1. This study aims to compare how residual platelet reactivity is related with coronarographic findings in acute coronary syndrome(ACS) cases following a PCI. 2. Investigate if medication used before PCI has any prediction value in clopidogrel resistance. 3. Adittionally to investigate if laboratory findings has any prediction value in clopidogrel resistance within our cohort.

Methodology: Thirty four patients admitted to the Vilnius University Hospital Santariskiu clinics intensive cardiac care unit with a diagnosis of ACS who had COG and PCI performed as part of the treatment were enrolled into the study. They were followed up for 30 days after the PCI, divided into groups with or without acute stent thrombosis (only the ones, who developped new ACS symptoms had a repeat COG). On-treatment platelet reactivity was measured, it was quantified using VerifyNow P2Y12 assay (PRU< 193 thrombocyte dysfunction,PRU>=193 - <230 low risk, PRU>=230 high risk of thrombosis due to clopidogrel resistance). All patients received clopidogrel loading dose of 300mg at the time of the PCI followed by a 75mg daily maintenance dose. Platelet reactivity was measured more than 24h after the initiation of clopidogrel.

The Results of the Research: Mean age of the whole cohort was 62,94±12,5. 29 (85,3%) patients were male, 22 patients (64.7%) reported

having had an MI followed by a PCI prior to this admission. PRU >=230 result was in 18 (52,9%) cases. INH < 40% was in 27 (79,4%) cases. Group with the in-stent restenosis, showed a correlation between increasing pre-PCI/COG WCC and increasing PRU values with decreasing INH% value (p<0.05).

Conclusion: 1. Residual platelet reactivity is directly related with coronarographic findings in acute coronary syndrome cases following a PCI. 2. Some of medications used before PCI has prediction value in clopidogrel resistance. 3. A clinically significant correlation between WCC and PRU as well as INH value was demonstrated. 4. Opening a new page for future investigations and data research while searching for external or internal factors influencing the clopidogrel resistance.

Correspondence to: pranas.serpytis@santa.lt

Gauta 2012-05-31