

# Cukrzyca, zwiększona reaktywność płytek mimo leczenia i incydenty sercowo-naczyniowe po zawale serca

prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków



Wśród uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego cukrzyca jest jedynym, którego częstość występowania rośnie w krajach uprzemysłowionych. Cukrzyca charakteryzuje się przyspieszonym rozwojem miażdżycy, stanem prozakrzepowym i zwiększoną aktywnością mechanizmów zapalnych. Cukrzyca wiąże się z 2–4-krotnie więk-

szym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także z większą częstością występowania zwiększonej reaktywności płytek krwi mimo stosowania zarówno kwasu acetylosalicylowego (ASA), jak i kłopidogrelu [1].

Przedstawione badanie [2] poszerza aktualną wiedzę o znaczeniu oceny reaktywności płytek krwi, pokazując, że taka ocena w dniu wypisania pacjenta ze szpitala po ostrym zawale serca leczonymi pierwotną angioplastyką (średnio po 6 dniach od incydentu) może mieć znaczenie rokownicze u chorych na cukrzycę. Nieoczekiwanie, badając 120 chorych, stwierdzono, że nadmierna agregacja płytek krwi oznaczana metodą impedancyjną we krwi pełnej pod wpływem kwasu arachidonowego i TRAP, a nie pod wpływem kolagenu lub ADP, charakteryzuje osoby, u których w ciągu 6 miesięcy obserwacji po zawale serca wystąpił ponowny epizod niedokrwienia mięśnia sercowego lub restenozy. Na pewno dziwi obserwacja, że chorzy na cukrzycę ze słabszym zahamowaniem funkcji płytek w czasie stosowania kłopidogrelu nie stanowili sporej grupy wśród pacjentów z incydentami sercowo-naczyniowymi w czasie 6-miesięcznej obserwacji, co sugeruje kilka opublikowanych badań [1]. Czy zatem wysoka reaktywność płytek mimo stosowania kłopidogrelu, tzw. oporność na kłopidogrel (w omawianym badaniu u 16% chorych, podczas gdy w większości badań u osób z cukrzycą i bez niej ok. 30%), nie zwiększa ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę, czy może to „urok” zastosowanej metody oceny czynności płytek? Jak słusznie zauważają Autorzy, stosunkowo łatwą i szybką metodą jest agregometria impedancyjna w pełnej krwi przy użyciu aparatu Multiplate, którą zastosowano w tym badaniu [2]. Korelacje między wynikami przy użyciu około 10 różnych metod po-

miaru wrażliwości płytek krwi na ASA lub kłopidogrel są zaskakująco słabe. Czy zatem wiemy, co mierzymy, oznaczając tzw. „czynność” płytek w czasie leczenia przeciwplatekowego? Za najbardziej swoisty marker zahamowania cyklooksygenazy 1 przez ASA uważa się stężenie tromboksanu B<sub>2</sub> w surowicy, wtedy częstość tzw. oporności na ASA nie przekracza 5%, a w cukrzycy typu 2 — 10% (w omawianym badaniu 8%). Nie jest to jednak metoda do szybkiej oceny czynności płytek, a wszystkie inne mają zwykle wielu przeciwników i zwolenników. Marco Cattaneo z Mediolanu, jeden z największych europejskich ekspertów zajmujących się czynnością płytek, na pytanie, jaka metoda oceny funkcji płytek jest obecnie najlepsza, zawsze odpowiada: „ta najtańsza”; nie ma bowiem dobrze wystandaryzowanych i zalecanych w wytycznych metod, a dane o korzyściach z oceny funkcji płytek w chorobie wieńcowej są nieliczne i pochodzą z badań obserwacyjnych. Opublikowane w marcu 2011 r. negatywne wyniki badania GRAVITAS [3], w którym stosowanie 150 mg/d. kłopidogrelu w porównaniu z dawką 75 mg/d. u chorych po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentu i dużą aktywnością płytek ocenianą za pomocą obecnie najlepszej przyłóżkowej metody, czyli aparatem VerifyNow, nie wiązało się ze zmniejszeniem częstości incydentów wieńcowych, nadwątlili entuzjazm do oznaczania czynności płytek „czym się da i u kogo się da”, zanim będziemy dysponować wystarczającymi danymi, jak to robić w praktyce.

Czy szczególna wartość TRAP jako agonisty jest cechą charakteryzującą tylko chorych na cukrzycę? Zwiększone stężenia glukozy nasilają wywołane przez TRAP takie zjawiska, jak ekspresja selektywny P na płytkach, wiązanie fibrynogenu przez płytki i tworzenie agregatów płytkowo-leukocytarnych. Stwierdzona w tym badaniu przy wypisie ze szpitala zwiększona odpowiedź na trombinę, uważaną za jednego z najsilniejszych agonistów płytkowych, może się wiązać ze zwiększoną generacją trombiny, która może po zawale serca utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy, i w konsekwencji nasiloną wrażliwością płytek na tego agonistę. Ciekawe byłoby zmierzenie stężenia markerów trombinowych w osoczu wraz z oceną agregacji, aby zobaczyć pełniejszy obraz roli trombiny w ocenie hemostazy po zawale serca. Informacja o związku

zwiększonej aktywności płytek w obecności TRAP po zawale z incydentami sercowo-naczyniowymi u chorych na cukrzycę jest niewątpliwie oryginalna i powinna być punktem wyjścia dla dalszych badań.

Kluczowe znaczenie dla interpretacji wyników badania ma sama cukrzyca, jej czas trwania, powikłania, sposób leczenia. Chorzy na cukrzycę stanowią bowiem heterogenną grupę, w tym ci cierpiący na cukrzycę typu 2. Poziom wyrównania metabolicznego mierzony stężeniem hemoglobiny glikowanej we krwi może determinować reaktywność płytek również w pierwszych dniach po ostrym niedokrwieniu serca. Niektóre doustne leki przeciwcukrzycowe, np. metformina, mogą modyfikować krzepnięcie krwi. Ponadto powikłania narządowe cukrzycy, zwłaszcza nefropatia cukrzycowa i związane z nią zaburzenia metaboliczne, mogą wpływać na zdolność płytek krwi do agregacji. Warto byłoby przedstawić szczegółową analizę w podgrupach, która pomogłaby zidentyfikować chorych mogących odnieść korzyść z ewentualnej zmiany terapii przeciwplateletowej.

Jakie mogłyby być mechanizmy niezadowolającej odpowiedzi płytek krwi na leki przeciwplatetowe u chorych na cukrzycę? Słaba kontrola glikemii ściśle koreluje z reaktywnością płytek u chorych na cukrzycę stosujących podwójną terapię przeciwplatetową [4]. Jak wykazano, poprawa kontroli glikemii wiąże się ze znaczną redukcją biosyntezy trombosanu A<sub>2</sub> w płytkach osób chorych na cukrzycę. Ważną rolę w słabej odpowiedzi płytek na ASA przypisuje się glikacji białek obserwowanej powszechnie w słabo kontrolowanej cukrzycy, a dotyczącej także białek płytek krwi. Wiadomo, że glikacja i acetylacja przez resztę acetylową uwalnianą z ASA mogą interferować, co ogranicza skuteczność acetylacji Ser530 w cząsteczce cyklooksygenazy odpowiadającą za podstawowe przeciwzakrzepowe działanie ASA [1]. W przypadku dużej aktywności płytek w czasie stosowania klopidoogrelu w cukrzycy dominuje jednak pogląd, że niezależnie od kontroli glikemii i nasilenia stanu zapalnego, nadmierna ekspresja szlaku P2Y<sub>12</sub> ma kluczowe znaczenie. *In vitro* insulina hamuje ten szlak poprzez aktywację swojego receptora na płytkach. Oporność na insulinę typowa dla cukrzycy typu 2, zmniejszając wrażliwość na insulinę, ostatecznie zwiększa reaktywność płytek. Inne mechanizmy słabej wrażliwości płytek na ASA w cukrzycy typu 2 to nasilony stres oksydacyjny, zaburzona homeostaza wapnia w cytozolu płytek, zmniejszona wrażliwość na tlenek azotu, a także najlepiej poznane mechanizmy: zwiększona produkcja płytek o większej aktywności i stosowanie leków również

hamujących czynność cyklooksygenazy z ibuprofenem na czelu (jeśli zostanie zażyty przed podaniem ASA, blokuje dojście reszty acetylowej przez wąski kanał prowadzący do Ser530). Warto zaznaczyć, że rosnąca liczba badaczy upatruje przyczyny nadmiernej reaktywności płytek u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących ASA właśnie w szybszej produkcji bardziej aktywnych płytek i sugeruje przynajmniej u części pacjentów stosowanie małej dawki ASA 2 razy dziennie, a nie 1 raz nawet większej dawki [5].

Podsumowując, Kuliczkowski i wsp. [2] pokazali, że reaktywność płytek oceniana w dniu wypisu ze szpitala u chorych na cukrzycę po zawale serca może pomóc wyodrębnić grupę ze zwiększonym ryzykiem nawrotu niedokrwienia. Same częstsze wizyty kontrolne ze ścisłą kontrolą wyrównania cukrzycy i stosowania się do zaleceń mogą przynieść wymierne korzyści, zanim przekonamy się, czy zmiany w farmakoterapii u chorych na cukrzycę w takiej sytuacji są bezpieczne i celowe. Należy jednak przeprowadzić duże metodologicznie wiarygodne badania, aby móc pewnie zidentyfikować pacjentów z cukrzycą i bez niej, którzy mogą odnieść korzyści z oceny czynności płytek po zawale serca. Aktualnie, wobec danych o mniejszej częstości stosowania optymalnego leczenia u chorych na cukrzycę po zawale serca warto przypomnieć o dużych korzyściach z obecnie zalecanej prewencji wtórnej zawału serca, zwłaszcza w tej grupie dużego ryzyka, jaką stanowią chorzy na cukrzycę.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*, 2009; 32: 531–540.
2. Kuliczkowski W, Greif M, Gašior M, Kaczmarski J, Pres D, Polonowski L. Effects of platelet and inflammatory system activation on outcomes in diabetic patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 531–537.
3. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al.; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011; 305: 1097–1105.
4. Singla A, Antonino MJ, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J*, 2009; 158: e1–e6.
5. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 180–187.