

Zmienność odpowiedzi na leczenie klopidogrelem u chorych na cukrzycę

Variability of response to clopidogrel treatment in patients with diabetes

Marta Karaźniewicz-Łada, Franciszek Główka

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Klopidogrel (CLP) jest lekiem przeciwplateletowym z grupy pochodnych tienopirydyny, szeroko stosowanym w ostrych zespołach wieńcowych i przy wszczepieniu stentów. Jednakże u co najmniej 20% pacjentów obserwuje się niedostateczną odpowiedź na leczenie CLP, co przejawia się zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica w stencie, a nawet śmierć pacjenta. Oporność na CLP występuje szczególnie często u pacjentów z cukrzycą, co może być spowodowane zwiększoną aktywnością płytek krwi. Dodatkowo, obserwowane w tej grupie chorych niższe poziomy metabolitu tiolowego CLP, który odpowiedzialny jest za efekt farmakologiczny proleku, mogą być przyczyną niedostatecznej odpowiedzi na terapię. W celu zapewnienia pacjentom z cukrzycą skutecznej terapii przeciwplateletowej należy rozważyć zwiększenie dawki CLP, wprowadzenie do schematu leczenia dodatkowego leku przeciwplateletowego lub zastąpienie CLP jednym z leków przeciwplateletowych nowej generacji. (*Farm Współ 2013; 6: 28-32*)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, leki przeciwplatetowe, oporność na klopidogrel, pochodne tienopirydyny

Abstract

Clopidogrel (CLP), a second generation thienopyridine, is an antiplatelet drug widely used in acute coronary syndromes and stent implantation. However, variability of response to CLP treatment associated with an increased risk of cardiovascular events, such as myocardial infarction, stroke, stent thrombosis and death, is present in at least 20% of patients. CLP resistance is even more prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus due to platelet hyperreactivity. Moreover, lower levels of CLP thiol metabolite, which is responsible for pharmacological effect of the pro-drug, may cause impaired response to CLP treatment. In order to guarantee an effective anti-platelet therapy for diabetic patients new strategies should be considered, involving administration of higher doses of CLP, use of adjunctive anti-platelet agent or replacement with the new generation platelet inhibitors. (*Farm Współ 2013 6: 28-32*)

Keywords: type 2 diabetes, anti-platelet drugs, response to clopidogrel, thienopyridine derivatives

Wstęp

Klopidogrel (CLP) jest lekiem przeciwplateletowym z grupy pochodnych tienopirydyny drugiej generacji. Za efekt farmakologiczny CLP odpowiada jego aktywny metabolit tiolowy, który nieodwracalnie wiąże się z receptorem P2Y₁₂ na powierzchni płytek, co z kolei prowadzi do zahamowania ich agregacji [1]. CLP w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym

(ASA) jest lekiem rekomendowanym do stosowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i przy wszczepieniu stentów [2-4]. Jednakże, u co najmniej 20% chorych obserwuje się niedostateczną odpowiedź na leczenie CLP, co przejawia się zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie, a nawet śmierć [5]. Przyczyny występowania

oporności na CLP nie zostały do końca wyjaśnione. Przypuszcza się, że zmienność odpowiedzi wśród pacjentów stosujących ten lek może być związana z polimorfizmem genów kodujących enzymy CYP450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4), biorące udział w przemianie CLP do aktywnego metabolitu tiolowego, a także z wieloma czynnikami pozagenetycznymi, takimi jak: współistniejące choroby, wiek, masa ciała czy przyjmowane leki [6]. Oporność na CLP występuje szczególnie często u pacjentów z cukrzycą, którzy przyjmują CLP w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [7].

Stosowanie CLP u osób z cukrzycą

Cukrzyca, obok chorób kardiologicznych i nowotworowych, jest jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. W Polsce obecnie choruje na nią ponad 2 mln osób, co stanowi ok. 7% populacji [8]. Ze względu na przyczynę i przebieg choroby wyróżnia się cukrzycę typu 1 i 2. Cukrzyca typu 1 związana jest z autoimmunologicznym procesem prowadzącym do zniszczenia komórek β trzustki, a w następstwie do utraty ich zdolności do wydzielania insuliny, podczas gdy przyczyną cukrzycy typu 2 jest oporność na działanie insuliny, połączona często ze zmniejszonym wydzielaniem tego hormonu [9]. Cukrzyca często towarzyszą zmiany zarówno w dużych jak i drobnych naczyniach krwionośnych prowadzące do choroby wieńcowej, choroby naczyń mózgowych, tętnic obwodowych, nefropatii i retinopatii [10]. Wykazano, że osoby z cukrzycą obciążone są 2-4 krotnie większym ryzykiem rozwinienia się choroby sercowo-naczyniowej w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy [11]. Przyczyną zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych mogą być zaburzenia funkcji nabłonka naczyń krwionośnych, stan zapalny oraz zmieniona aktywność płytek [12]. U chorych z cukrzycą obserwuje się zwiększoną agregację płytek krwi, do której dochodzi na skutek współdziałania następujących czynników:

- 1) hiperglikemii, która wpływa na zmniejszoną płynność błony płytek krwi, co prowadzi do zwiększonej ich adhezji;
- 2) niedoboru insuliny i oporności na nią, co prowadzi do zaburzonej równowagi gospodarki wapniowej i upośledzonej odpowiedzi na NO i PGI₂;
- 3) towarzyszących cukrzycy zaburzeń metabolicznych, takich jak: otyłość, dyslipidemia, stan zapalny,

które charakteryzują się nieprawidłową aktywnością płytek i aktywacją komórek śródbłonna;

- 4) innych zaburzeń komórkowych, takich jak: nadekspresja selektyny P i glikoproteiny IIb/IIIa, zwiększona produkcja tromboksanu A₂, zmniejszona synteza NO i antyoksydantów [13].

W związku ze zwiększoną aktywnością płytek i większą tendencją do ich agregacji, leki przeciwplatetowe odgrywają znaczącą rolę w pierwotnym i wtórnym zapobieganiu zakrzepicy naczyń krwionośnych u pacjentów z cukrzycą. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwplatetkowymi są CLP i ASA, które podawane są pacjentom z cukrzycą osobno lub łącznie w tzw. podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAT – Dual Anti-platelet Therapy). Wyniki badania CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) dowodzą, że u pacjentów z cukrzycą CLP charakteryzuje się lepszym profilem działania przeciwplatekowego i mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień niż ASA. Wykazano, że w tej grupie chorych CLP w znacznie większym stopniu zmniejszał częstość występowania incydentów niedokrwiennych, takich jak udar czy zawał mięśnia sercowego, oraz ryzyko śmierci [14]. Ponadto, Harding i wsp. wykazali korzystny wpływ terapii z użyciem CLP na poziomy markerów stanu zapalnego, liczbę płytek, monocytów i aktywację komórek śródbłonna [15].

Oporność na CLP u osób z cukrzycą

Wg wielu danych literaturowych u pacjentów z cukrzycą często obserwuje się oporność na leczenie CLP, która może objawiać się zarówno poprzez niedostateczny efekt farmakodynamiczny w postaci mniejszego zahamowania agregacji płytek krwi, jak i poprzez wystąpienie niepożądanych efektów klinicznych. U osób z cukrzycą stwierdzano większą agregację płytek krwi zarówno po podaniu dawki inicjującej, jak i po podaniu dawki podtrzymującej, w porównaniu do osób bez cukrzycy [16-20]. Wykazano również większą aktywację płytek, mierzoną przez poziom ekspresji glikoproteiny IIb/IIIa i selektyny P [16]. Ponadto, farmakokinetyka aktywnego metabolitu tiolowego CLP, który jest bezpośrednio odpowiedzialny za działanie przeciwplatekowe leku, wykazywała istotne różnice u osób z cukrzycą w porównaniu do chorych nie obciążonych tym schorzeniem. Erlinge i wsp. zaobserwowali niższe poziomy aktywnego metabolitu CLP u pacjentów z cukrzycą w 2 godzinie po podaniu dawki inicjującej 600 mg i po

miesiącu terapii podtrzymującej z użyciem 75 mg CLP [19]. Mniejsze stężenie aktywnego metabolitu u osób z cukrzycą może wynikać z większej aktywności odczynowych esteraż, które odpowiedzialne są za przemianę CLP do nieaktywnego metabolitu karboksylowego.

Zaobserwowano, że aktywność płytek po zastosowaniu CLP była związana z poziomem glikemii u chorych. Osoby z cukrzycą, u których poziom glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}) był $\geq 6,5\%$, wykazywały znacznie większą agregację płytek krwi niż pacjenci z $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (odpowiednio 39 i 33,5%; $p = 0,002$). Poziomy markerów stanu zapalnego (IL-6, CRP) były znacznie wyższe u chorych z hiperglikemią w porównaniu do chorych z prawidłową glikemią i u osób bez cukrzycy [21]. Aktywność płytek krwi może być większa u chorych z cukrzycą leczonych insuliną. U osób zdrowych insulina hamuje agregację płytek krwi poprzez supresję szlaku P2Y₁₂. Jednakże płytki pacjentów z cukrzycą są mniej wrażliwe na działanie insuliny, co prowadzi do zmniejszonego hamowania P2Y₁₂ i zwiększonej aktywności płytek. Angiolillo i wsp. stwierdzili znacznie wyższą indukowaną przez ADP agregację płytek przy długotrwałym stosowaniu CLP u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów nieleczonych insuliną [16]. Agregacja płytek i ich aktywność zależą od typu cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano wyższą agregację płytek indukowaną przez ADP niż u osób z cukrzycą typu 1 (odpowiednio 49% i 33%, $p = 0,008$). Ponadto, aktywność płytek mierzona za pomocą indeksu VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) była również większa w grupie chorych na cukrzycę typu 2 (62%) w porównaniu do osób z cukrzycą typu 1 (48%, $p = 0,02$) [22].

Niedostateczna odpowiedź farmakodynamiczna na leczenie CLP może mieć wpływ na rezultaty leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. El Ghannudi i wsp. zaobserwowali wyższą śmiertelność i częstsze incydenty zakrzepicy w stencie w grupie pacjentów z cukrzycą, u których stwierdzono wysoką aktywność płytek, w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy lub do chorych z cukrzycą wykazujących niską aktywność płytek [18]. Znacznie częściej występują również inne zdarzenia sercowo-naczyniowe, takie jak zawał, udar czy niestabilna dławica piersiowa. James i wsp. stwierdzili nie tylko znacznie wyższe ryzyko wystąpienia zawału i zakrzepicy w stencie, lecz także obecność masywnych krwawień w grupie osób z cukrzycą. Również ryzyko zgonu było wyższe w tej

grupie chorych [23]. Geisler i wsp. sugerują, że duża wartość agregacji płytek krwi obserwowana w ciągu 30 dni po angioplastyce wieńcowej (PCI), może być niezależnym markerem zwiększonego ryzyka zawału i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą [21].

Potwierdzony związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a większą aktywnością płytek krwi i zwiększoną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych CLP, doprowadził do prób stworzenia punktowych skali, pozwalających ocenić indywidualne ryzyko wystąpienia oporności na CLP. Przykładem może być skala PREDICT (Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent), służąca do oceny ryzyka wystąpienia zwiększonej agregacji płytek krwi i powikłań zakrzepowych po podaniu inicjującej dawki CLP przed wszczepieniem stentów. W skali tej obok wieku pacjenta > 65 lat, ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności nerek czy osłabionej czynności lewej komory serca, uwzględnia się obecność cukrzycy. U pacjentów, którzy uzyskali 7-9 punktów wg powyższej skali, stwierdzono ponad trzykrotnie większe prawdopodobieństwo zwiększonej aktywności płytek niż u osób, które uzyskały wynik 0 [24]. Cukrzyca została również ujęta w skali DRAC (Dual Non-Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel), która może być używana do oceny odpowiedzi na podwójną terapię przeciwplatekową za pomocą CLP i ASA u pacjentów ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową. W powyższej skali obok cukrzycy, oceniane są: masa ciała, poziom CRP i dawka ASA. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedostatecznej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe wynosi 57%, jeżeli u pacjenta stwierdza się cukrzycę, masę ciała > 86 kg, CRP $> 1,6$ mg/l a podana dawka ASA wynosi 75-81 mg [25].

Strategie terapii przeciwplatekowej u osób z cukrzycą

W celu zapewnienia skutecznej terapii przeciwplatekowej u osób z cukrzycą rozważane są różne strategie terapeutyczne, obejmujące zwiększenie dawki CLP, wprowadzenie do schematu leczenia dodatkowego leku przeciwplatekowego lub zastąpienie CLP jednym z leków przeciwplatekowych nowej generacji. Angiolillo i wsp. potwierdzili wyższą skuteczność dawki podtrzymującej 150 mg CLP w hamowaniu agregacji płytek u osób z cukrzycą w porównaniu do dawki 75 mg [26]. Korzystne jest również wprowadzenie do podwójnej terapii przeciwplatekowej z użyciem CLP i ASA dodat-

kowego leku przeciwplatetkowego, którym jest cilostazol, co powoduje bardziej efektywne obniżenie aktywności płytek oraz zahamowanie ich agregacji w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących tylko CLP i ASA. Istotne jest również to, iż nie stwierdza się zwiększonego ryzyka krwawień podczas stosowania takiego schematu leczenia [27]. Najbardziej obiecujących rezultatów dotyczących optymalizacji terapii przeciwplatetkowej u osób obciążonych ryzykiem wystąpienia oporności na CLP należy spodziewać się po wprowadzeniu nowych leków, wśród których znajduje się zarówno pochodna tienopirydyny (prasugrel), jak i analogi nukleozydowe (ticagrelor, cangrelor i elinogrel). Ich zaletą jest fakt, iż nie są metabolizowane lub są metabolizowane w niewielkim stopniu przez enzymy CYP450, co pozwala wykluczyć wpływ tych enzymów na wystąpienie zmienności odpowiedzi farmakologicznej. W badaniu OPTIMUS (Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus) wykazano, że prasugrel podany w standardowej dawce wywierał silniejsze działanie antyagregacyjne u chorych z cukrzycą niż CLP podany w dawce dwukrotnie wyższej niż zwykle stosowana [28]. Natomiast James i wsp. wykazali, że ticagrelor istotnie obniżał częstość wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych u chorych z cukrzycą, nie zwiększając przy tym ryzyka wystąpienia krwawień u tych pacjentów [23].

Podsumowanie

Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych na cukrzycę związane jest z większą reaktywnością płytek krwi i niedostatecznym ich zahamowaniem przy stosowaniu standardowej terapii przeciwplatetkowej z użyciem CLP. Wydaje się, że w rozwiązaniu tego problemu pomoc może indywidualizacja terapii z uwzględnieniem leków przeciwplatetkowych nowej generacji.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Marta Karaźniewicz-Łada
Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Świącickiego 6, 60-781 Poznań
☎ (+48 61) 854 64 32
✉ mkaraz@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

- Herbert JM, Savi P. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Semin Vasc Med* 2003;3:113-22.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction – executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:652-726.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. *Circulation* 2004;110:588-636.
- Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention--summary article. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-35.
- De Miguel A, Ibanez B, Badimón JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008;100:196-203.
- Karaźniewicz-Łada M, Danielak D, Głowska F. Genetic and non-genetic factors affecting the response to clopidogrel therapy. *Exp Opin Pharmacother* 2012;13:663-83.
- Ang L, Palakodeti V, Khalid A, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1052-9.
- Ministerstwo Zdrowia, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/info_prasowa_cukrzyca_28102011.pdf, data wejścia 25.03.2013 r.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62-S69.
- Cerbone AM, Macarone-Palmieri N, Saldalamacchia G, et al. Diabetes, vascular complications and antiplatelet therapy: open problems. *Acta Diabetol* 2009;46:253-61.
- Farhan S, Höchtel T, Kautzky-Willer A, et al. Antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and with type 2 diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:30-8.

12. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2004;287:2570-81.
13. Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:251-9.
14. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of Clopidogrel versus Aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-8.
15. Harding SA, Sarma J, Din JN, et al. Clopidogrel reduces platelet-leucocyte aggregation, monocyte activation and RANTES secretion in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2006;92:1335-7.
16. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:298-304.
17. Cuisset T, Frère C, Quilici J, et al. Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb Res* 2009;123:597-603.
18. El Ghannudi S, Ohlmann P, Jesel L, et al. Impaired inhibition of P2Y12 by clopidogrel is a major determinant of cardiac death in diabetes mellitus patients treated by percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2011;217:465-72.
19. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OÖ, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1968-77.
20. Geisler T, Anders N, Paterok M, et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care* 2007;30: 372-4.
21. Geisler T, Mueller K, Aichele S, et al. Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI: prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clin Res Cardiol* 2010;99:743-52.
22. Gaborit B, Frère C, Cuisset T, et al. Enhanced post-clopidogrel platelet reactivity in diabetic patients is independently related to plasma fibrinogen level but not to glycemic control. *Thromb Haemost* 2009;7:1939-41.
23. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
24. Geisler T, Graß D, Bigalke B, et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008;6:54-61.
25. Fontana P, Berdague P, Castelli C, et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2614-23.
26. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. 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;115:708-16.
27. Angiolillo DJ, Capranzano P, Ferreiro JL, et al. Impact of adjunctive cilostazol therapy on platelet function profiles in patients with and without diabetes mellitus on aspirin and clopidogrel therapy. *Thromb Haemost* 2011;106:253-62.
28. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J* 2011;32:838-46.