



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. Katarzyna Piotrowska

Klinika Kardiologii
Akademickiego Szpitala Klinicznego
im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

**Funkcja płytek krwi u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych zabiegom
przezskórnej angioplastyki wieńcowej.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

dr hab. n. med. Jacek Gajek FESC
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Recenzenci:

prof. dr hab. n.med. Walentyna Mazurek
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wrocław
15 marzec 2013

Katarzyna Piotrowska

Nota biograficzna:

Urodzona 19 października 1977 r. we Wrocławiu

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej:

- **1992-1996-** XIV Liceum Ogólnokształcące im. Polonii Belgijskiej we Wrocławiu
- **1996-2002-** studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu , zakończone uzyskaniem dyplomu lekarza
- **2004-2010** – specjalizacja z chorób wewnętrznych prowadzona w ramach rezydentury w Klinice Kardiologii Państwowego Szpitala Klinicznego
- **2010** - uzyskanie tytułu specjalisty chorób wewnętrznych
- **od 2011-** specjalizacja z kardiologii prowadzona w Klinice Kardiologii Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Dorobek naukowy:

Autor i współautor 3 publikacji i 2 doniesień zjazdowych

Wstęp: Płytki krwi odgrywają szczególną rolę zarówno w procesie hemostazy jak i w patogenezie miażdżycy. Biorą one udział w tworzeniu się zakrzepu płytkowego oraz inicjują kaskadę krzepnięcia krwi. Z jednej strony ich działanie jest niezbędne w celu zahamowania krwawienia, z drugiej jednak tworzenie przez trombocyty skrzepliny w miejscu uszkodzenia śródbłonna i/lub pęknięcia blaszki miażdżycowej jest zjawiskiem niekorzystnym. Leki przeciwplatekcyjne stosuje się celem zahamowania aktywacji płytek krwi, a przez to zmniejszenia ryzyka niekorzystnego incydentu sercowo-naczyniowego. Przeszkórna rewaskularyzacja mięśnia sercowego, obok leczenia zachowawczego, jest uznaną metodą leczenia choroby wieńcowej - objawowego stadium miażdżycy naczyń wieńcowych. Przeszkórne zabiegi angioplastyki obligują do stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej, składającej się z kwasu acetylosalicylowego (ASA) oraz inhibitora receptora P2Y₁₂. W praktyce klinicznej oznacza to zazwyczaj zastosowanie ASA i kłopidogrelu. Przewlekła choroba nerek jest ważnym problemem klinicznym i często współwystępującym z chorobą wieńcową. Pacjenci z PChN charakteryzują się większą liczbą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz są obciążeni większym ryzykiem zgonu lub poważnego epizodu sercowo-naczyniowego w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono zaburzeń funkcji nerek. W przewlekłej chorobie nerek obserwuje się częściej w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek zarówno powikłania krwotoczne jak i zakrzepowe. Pacjenci z PChN odnoszą mniejsze korzyści z PCI. Częściej doświadczają powikłań, w tym krwotocznych, wynikających z leczenia przeciwplatekcyjnego i przeciwzakrzepowego. Ryzyko restenozy po zabiegu przeszskórnej angioplastyki wieńcowej jest również dużo większe w grupie chorych z PChN w porównaniu z populacją chorych z prawidłową funkcją nerek. Problem niepełnej odpowiedzi na leki przeciwplatekcyjne u chorych z PChN był przedmiotem niewielu badań. Niektórzy autorzy wykazali, że również u pacjentów z PChN oporność na ASA występuje częściej, co może dodatkowo zwiększać ryzyko niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Niepełna odpowiedź na leczenie kłopidogrelem z całą pewnością jest czynnikiem rokowniczo złym, jednak wyniki badań co do częstości zjawiska u chorych z PChN są niejednoznaczne.

Cel: Celem pracy była ocena funkcji płytek krwi, w tym odpowiedzi na leki przeciwplatekcyjne, u chorych z chorobą wieńcową poddawanych planowym zabiegom przeszskórnej angioplastyki pojedynczego naczynia wieńcowego połączonych z implantacją stentu metalowego (BMS), w zależności od funkcji nerek. Podjęto również próbę ustalenia relacji między stopniem PChN a skutecznością rewaskularyzacji i ryzykiem wystąpienia powikłań. Aspekt prospektywny pracy uwzględniał: skuteczność kliniczną, powikłania zakrzepowo-zatorowe (ostry zespół wieńcowy, konieczność ponownych zabiegów PCI rewaskularyzowanego naczynia, restenoza w stencie, nagły zgon sercowy) oraz powikłania krwotoczne.

Materiał i metody: Badaniem objęto 61 pacjentów (35 mężczyzn i 26 kobiet) o średniej wieku 67,5 lat hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, poddanych planowym zabiegom angioplastyki wieńcowej, u których wcześniej ustalono wskazania do rewaskularyzacji przeszskórnej. U wszystkich chorych stosowano typową podwójną terapię przeciwplatekową za pomocą kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. W celu oceny funkcji płytek krwi stosowano metodę agregacji optycznej pod wpływem 3 agonistów: ADP, kwasu arachidonowego, kolagenu. Dodatkowo oznaczono stężenie sP- selektyny w surowicy krwi za pomocą testów ELISA. Do przeprowadzenia analizy statystycznej użyto programu komputerowego Statistica wersji 10 oraz programu komputerowego Med-Calc. Za istotne statystycznie uznawano różnice przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki: W okresie 1,5 rocznej obserwacji w badanej grupie u 10 pacjentów (16,39%) stwierdzono ponowne poważne incydenty niedokrwienne (zawał mięśnia sercowego, dławica niestabilna, udokumentowana restenoza w stencie) oraz 1 incydent poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego zakończony zgonem chorego. Nie stwierdzono nagłych zgonów sercowych. Oceniając funkcję płytek krwi, badano ich zdolność do agregacji w trakcie podwójnej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel). Wśród 5% osób objętych badaniem wykazano oporność na ASA, co wyrażało się agregacją płytek krwi $> 20\%$ pod wpływem kwasu arachidonowego. Co niezmiernie istotne,

wszyscy chorzy „oporni” na ASA doświadczyli ponownego poważnego incydentu niedokrwienego wymagającego kolejnego zabiegu PCI. Badanie skuteczności kłopidogrelu w zahamowaniu aktywności płytek krwi polegające na ocenie stopnia agregacji płytek krwi pod wpływem ADP wykazało, że 24 pacjentów (39% objętych badaniem) charakteryzowało się niepełną odpowiedzią na lek. Za kryterium przyjęto agregację płytek krwi $> 50\%$ przy zastosowaniu $5\mu\text{M}$ ADP. Na podstawie analizy regresji logistycznej wykazano, że suma wskaźników agregacji w sposób niezależny i istotny statystycznie wpływała na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego w okresie obserwacji.

W badanej grupie wykazano istotnie statystycznie ($p<0,05$) większe stężenie sP-selektyny w porównaniu do grupy kontrolnej, czyli osób bez choroby niedokrwiennej serca i niestosujących leków przeciwplatekowych i prawidłową funkcją nerek. Analizując wskaźniki agregacji płytek krwi w zależności od parametrów funkcji nerek nie wykazano różnic istotnych statystycznie w agregacji płytek krwi pod wpływem ADP, kwasu arachidonowego czy kolagenu pomiędzy poszczególnymi badanymi podgrupami, niezależnie od sposobu oznaczenia eGFR. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stężeniu sP-selektyny pomiędzy poszczególnymi badanymi podgrupami w zależności od funkcji nerek. W czasie prowadzonych badań nie zaobserwowano korelacji między ryzykiem incydentów niedokrwienych a stopniem zaawansowania PChN. Natomiast w analizie 2 podgrup: chorych z prawidłową masą ciała oraz nadmierną masą ciała ($\text{BMI}>25$), wykazano istotną statystycznie różnicę w stopniu agregacji płytek krwi pod wpływem kolagenu ($p<0,05$). Pacjenci z nadwagą i otyłością cechują się bardziej reaktywnymi płytkami. Ważną obserwacją jest wyraźna zależność między BMI a częstością wystąpienia ponownych incydentów niedokrwienych. Szczególnie w podgrupie chorych otyłych ($\text{BMI}>30 \text{ kg/m}^2$) wykazano znamienne częściej ponowne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowego. Chorzy z otyłością charakteryzowali się 5-krotnie większym ryzykiem restenozy w stencie lub zawału mięśnia serca.

Wnioski:

1. W przedstawionej pracy nie wykazano zależności między stopniem agregacji płytek krwi pod wpływem kwasu arachidonowego lub ADP a zaawansowaniem przewlekłej choroby nerek. Nie stwierdzono zależności między ocenianym *in vitro* stopniem odpowiedzi na leki przeciwplatekowe a stadiem PChN.
2. Zwiększone ryzyko incydentu niedokrwienego związane jest ze współistnieniem upośledzonej odpowiedzi na różnych antagonistów funkcji płytek.
3. Stopień zaawansowania PChN w badanej grupie chorych nie determinuje częstości występowania incydentów niedokrwienych.
4. Należy przypuszczać, że większe ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z PChN wynika z choroby podstawowej i związanymi z nią wzmożonymi procesami zapalnymi, nasilającymi rozwój miażdżycy a nie wzmożoną aktywnością płytek krwi, czy gorszą odpowiedzią na leki przeciwplatekowe.
5. Większa zdolność do agregacji płytek krwi pomimo podwójnej blokady występuje u osób z nadwagą lub otyłością.
6. Populacja chorych otyłych ($\text{BMI}>30 \text{ kg/m}^2$) poddanych angioplastyce wieńcowej z zastosowaniem stentu metalowego ma wyższe ryzyko niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Kluczowe słowa: płytki krwi, aspiryna, kłopidogrel, odpowiedź na leki przeciwplatekowe, przewlekła choroba nerek