

Wpływ zaprzestania palenia papierosów na zahamowanie agregacji płytek u chorych leczonych kłopidogrelem

**Lek. med. Bogumił Ramotowski
Klinika Kardiologii CMKP, Szpital Grochowski**

**Promotor pracy
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj**

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Warszawa 2017

Praca finansowana z grantu naukowego CMKP nr 501-1-10-14-16/17

STRESZCZENIE

Wstęp

Palenie tytoniu jest jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka w prewencji wtórnej u chorych z chorobą wieńcową (CAD) po przezskórnych interwencjach wieńcowych (PCI). Zaprzestanie palenia jest najbardziej efektywną w stosunku do poniesionych kosztów interwencją w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Palenie tytoniu zwiększa aktywność wątrobowego kompleksu enzymów CYP1A2, co powoduje nasilenie powstawania aktywnego metabolitu kłopidogrelu. W dotychczasowych badaniach wykazywano wzrost aktywności płytek po zaprzestaniu palenia u chorych leczonych kłopidogrelem, ale nie potwierdzano zaprzestania palenia obiektywnymi testami.

Cele pracy

Celem badania była ocena wpływu zaprzestania palenia papierosów potwierdzonego stężeniem kotyniny w moczu na zahamowanie agregacji płytek krwi u chorych z chorobą wieńcową po interwencjach wieńcowych leczonych kłopidogrelem.

Metodyka

Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny. Do badania włączono aktywnych palaczy leczonych kłopidogrelem, których zachęcano do zaprzestania palenia po interwencji wieńcowej. Do badania włączono kolejnych pacjentów co najmniej 1 miesiąc po PCI deklarujących aktywne palenia (≥ 10 papierosów dziennie) z wynikiem NicAlert 6. Zahamowanie agregacji płytek krwi mierzone testem VerifyNow oraz stężenie kotyniny w moczu testem NicAlert było mierzone przed i po zaprzestaniu palenia w grupie badanej oraz po ≥ 30 dniach w grupie kontrolnej (kontynuującej palenie).

Wyniki

Na wizytę pierwszą zgłosiło się 122 pacjentów, z tego 117 włączono do badania. Na drugą wizytę z kwalifikowaną oceną testem VerifyNow i NicAlert zgłosiło się 87 pacjentów. Spośród nich 42 pacjentów zaprzestało palenie w co najmniej miesięcznej obserwacji z wynikiem NicAlert \leq 2 (34% z całej grupy 122 pacjentów). W grupie kontrolnej znalazło się 45 pacjentów, którzy nie zaprzestali palenia (NicAlert \geq 3).

Porównano zahamowanie agregacji płytek krwi, mierzone aparatem VerifyNow, wyrażone w PRU na wizycie 1 (PRU1) i na wizycie 2 (PRU2) pomiędzy grupami: zaprzestającą palenie papierosów (grupa badana) i kontynuującą palenie (grupa kontrolna). Grupy badana i kontrolna nie różniły się pod względem wyjściowej średniej wartości zahamowania agregacji (122.8 ± 61.1 vs 131.2 ± 66.3 PRU; $p=0.54$) oraz pod względem podstawowych parametrów socjodemograficznych i klinicznych na pierwszej wizycie. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami pod względem częstości stosowania Ca-blokerów i stężenia białych krwinek (WBC). Na wizycie drugiej (po co najmniej 30 dniach) w grupie badanej – zaprzestającej palenie stwierdzono niższe zahamowanie agregacji niż w grupie kontrolnej (150.5 ± 68.6 vs 118.4 ± 65.9 ; $p=0.02$). Zmiana zahamowania agregacji (Δ PRU) różniła się istotnie między grupami badaną i kontrolną (27.7 ± 39.8 vs -12.9 ± 55.4 , $p<0.0002$). Różnica pozostała istotna po wykluczeniu wpływu czynników wyjściowo różnicujących grupy (WBC i leczenie Ca-blokerami) w wieloczynnikowej analizie regresji i za pomocą *propensity score matching*.

Niezależnymi czynnikami związanymi z ryzykiem uzyskania PRU $>$ 208 na wizycie drugiej (n=87) w analizie wieloczynnikowej były: zaprzestanie palenia, wyjściowa wartość PRU. Ryzyko zmniejszało się wraz z obecnością cukrzycy typu 2 ($p=0.044$) oraz liczbą paczkołat ($p=0.049$).

W analizie jednoczynnikowej wyodrębniono czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem uzyskania PRU>208 w grupie aktywnych palaczy (n=117). Należały do nich obecność niewydolności serca (p<0.05), zmniejszające się stężenie HGB (p=0.032), RBC (p=0.046) oraz HCT (p=0.036).

W analizie jednoczynnikowej wyodrębniono czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem uzyskania PRU<95 w grupie aktywnych palaczy (n=117). Ryzyko rosło wraz ze zwiększaniem objętości płytki krwi (MPV, p=0.01). Towarzyszące leczenie IPP związane było z mniejszym ryzykiem uzyskania PRU<95 (p=0.01).

Niezależnymi czynnikami zmniejszającymi ryzyko uzyskania PRU<95 w grupie aktywnych palaczy były: leczenie IPP (p=0.012) oraz obecność allelu CYP2C19*2 (p=0.012).

W analizie jednoczynnikowej wyodrębniono czynniki związane ze wzrostem ryzyka znalezienia się w grupie PRU>208 na wizycie drugiej (n=87). Ryzyko rosło wraz ze zwiększeniem wyjściowej wartości PRU (p=0.002). Spadek ryzyka był związany ze zwiększającą się liczbą paczolat (p=0.037), odsetkiem MON (p=0.043), stężeniem RBC (p=0.003), HGB (p=0.009) i wartością HCT (p=0.011).

Nie stwierdzono istotnych zmian stężenia klopidogrelu i jego metabolitów przed i po zaprzestaniu palenia, oraz zależności pomiędzy stężeniami klopidogrelu i jego metabolitów a zahamowaniem agregacji przed i po zaprzestaniu palenia.

Nie stwierdzono istotnych zmian stężenia wybranych parametrów biochemicznych (CRP, fibrynogen, INR, czas protrombinowy) przed i po zaprzestaniu palenia, oraz zależności pomiędzy wymienionymi parametrami a zahamowaniem agregacji przed i po zaprzestaniu palenia.

Obecność allelu CYP2C19*2 u aktywnych palaczy była związana ze zmniejszonym zahamowaniem agregacji ($p=0.001$). Nie stwierdzono istotnych korelacji między polimorfizmem CYP2C19 a zahamowaniem agregacji po zaprzestaniu palenia.

Nie stwierdzono istotnych korelacji między polimorfizmem CYP1A2 a zahamowaniem agregacji płytek krwi u aktywnych palaczy i po zaprzestaniu palenia.

Podsumowanie wyników

1. Zahamowanie agregacji płytek krwi u aktywnych palaczy leczonych kłopidogrelem zmniejsza się istotnie po zaprzestaniu palenia potwierdzonym obiektywnym testem.
2. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia niewystarczającego zahamowania agregacji ($PRU>208$) w trakcie obserwacji są: zaprzestanie palenia oraz wyższa wartość wyjściowego zahamowania agregacji.
3. Niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko niewystarczającego zahamowania agregacji płytek krwi ($PRU>208$) u aktywnych palaczy jest obecność cukrzycy typu 2. Ryzyko zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia hemoglobiny.
4. Niezależnymi czynnikami związanymi ze zmniejszeniem ryzyka nadmiernej odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem ($PRU<95$) są: leczenie IPP oraz obecność allelu CYP2C19*2.
5. Nie stwierdzono istotnych zmian stężenia kłopidogrelu i jego metabolitów przed i po zaprzestaniu palenia, oraz zależności pomiędzy stężeniem kłopidogrelu i jego metabolitów a zahamowaniem agregacji przed i po zaprzestaniu palenia.
6. Nie stwierdzono istotnych zmian stężenia wybranych parametrów biochemicznych (CRP, fibrynogen, INR, czas protrombinowy) przed i po zaprzestaniu palenia, oraz zależności pomiędzy wymienionymi parametrami a zahamowaniem agregacji przed i po zaprzestaniu palenia.
7. Polimorfizm CYP2C19 z obecnością allelu *2 jest związany ze zwiększonym ryzykiem niewystarczającego zahamowania agregacji w grupie aktywnych palaczy.

8. Nie stwierdzono zależności pomiędzy polimorfizmem CYP1A2 i zahamowaniem agregacji u aktywnych palaczy a po zaprzestaniu palenia.

Wnioski

Zaprzestanie palenia potwierdzone niezależnym testem u pacjentów po interwencjach wieńcowych leczonych kłopidogrelem związane jest z istotnym zmniejszeniem zahamowania agregacji płytek krwi. Mimo udokumentowanych korzyści z zaprzestania palenia, osłabienie działania kłopidogrelu może wpływać na zwiększenie krótkoterminowego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Pacjenci zaprzestający palenie po interwencjach wieńcowych wymagają szczególnej uwagi klinicznej.