



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2016, 4, 25-33
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

PODOBIENSTWA I RÓŻNICE W TERAPIACH PRZECIWPŁYTKOWYCH W OSTRYCH ZESPÓŁACH WIEŃCOWYCH I UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

Natalia Cichoń*, Dominika Lach, Michał Bijak, Paulina Rzeźnicka, Joanna Saluk

Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź

* autorka korespondująca, tel: +48 42 635 4482, e-mail: ncichon@biol.uni.lodz.pl

Otrzymany 12.04.2016, zaakceptowany 10.05.2016, zamieszczony 7.06.2016

STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia, w tym ostre zespoły wieńcowe (OZW) oraz udar niedokrwienny mózgu (UNM), stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Zarówno podczas OZW, jak i UNM dochodzi do niedokrwienia będącego skutkiem niedrożności naczyń krwionośnych, zatem istotą leczenia tych schorzeń jest działanie reperfuzyjne obejmujące terapie: antyagregacyjną, antykoagulacyjną oraz trombolityczną. Leczenie antyagregacyjne (przeciwpłytkowe) stanowi podstawę działania terapeutycznego u pacjentów z OZW i UNM, a jego skuteczność zależy od właściwego doboru odpowiedniego rodzaju farmakoterapii i szybkości rozpoczęcia leczenia. Najpowszechniej stosowanym lekiem jest kwas acetylosalicylowy, jednak poszukiwanie nowych form leczenia pozwoliło wprowadzić kilka alternatywnych lub wspomagających farmaceutyków, takich jak tienopirydyny, prasugrel, tikagrelor, dipirydamol oraz inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa. Przedmiotem niniejszej pracy jest charakterystyka leków oraz przegląd nowoczesnych form terapii wykorzystywanych w leczeniu przeciwpłytkowym u pacjentów z OZW i/lub UNM.

SŁOWA KLUCZOWE: ostre zespoły wieńcowe, udar niedokrwienny mózgu, leczenie antyagregacyjne, leki przeciwpłytkowe

ABSTRACT

SIMILARITIES AND DIFFERENCES IN ANTIPLATELET THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROMES AND ISCHEMIC STROKE

Cardiovascular disease, including acute coronary syndromes (ACS) and ischemic stroke (IS), is the most common cause of death in the world. In both ACS and IS, ischemia results from vascular occlusion. Therefore, the mainstay of treatment for these disorders is reperfusion therapy that includes antiplatelet, anticoagulant and thrombolytic interventions. Antithrombotic action (antiplatelet therapy) is the main therapeutic modality in patients with ACS and IS. Its effectiveness depends on the selection of an appropriate pharmacotherapy and on the timing of treatment initiation. The most commonly used drug is acetylsalicylic acid, but the search for new forms of treatment led to the introduction of alternative or supporting pharmaceuticals, including: thienopyridine, prasugrel, ticagrelor, dipyridamole, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. The aim of this paper is to characterize available drugs and to review modern forms of antiplatelet therapy used in patients with ACS and/or IS.

KEYWORDS: acute coronary syndromes, ischemic stroke, antithrombotic therapy, antiplatelet therapy

1. Wstęp

Według najnowszych danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroby układu krążenia, w tym ostry zespół wieńcowy oraz udar niedokrwienny mózgu, są najczęstszą przyczyną zgonów zarówno w Polsce, jak i na świecie, w szczególności w krajach średnio- i wysokorozwiniętych. Co więcej, w 2012 roku odnotowano wzrost o 20% liczby zgonów z tej przyczyny w stosunku do 2000 roku [1].

Ostry zespół wieńcowy (OZW), stanowi grupę objawów klinicznych charakteryzujących się niedokrwieniem mięśnia sercowego i obejmujących zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST (NSTEMI-ACS), wśród którego rozróżnia się zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), a także niestabilną dławicę piersiową (UA) [2].

Najnowsza definicja charakteryzuje udar mózgu jako nagłe wystąpienie ogniskowych lub globalnych zaburzeń

czynności mózgu, które spowodowane są wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z przepływem krwi w naczyniach mózgowych, które trwają powyżej 24 h. 80% wszystkich udarów stanowią udary niedokrwienne (UNM), inaczej zawały mózgu, wśród których największy odsetek stanowią udary kardiogenne będące powikłaniem migotania przedsionków [3].

Wspólną cechą OZW oraz UNM jest podłoże niedokrwiennie, tym samym i postępowanie terapeutyczne obejmuje leki posiadające podobne mechanizmy działania reperfuzyjnego, mającego na celu jak najszybsze przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w naczyniach. W przypadku chorych ze STEMI w większości przypadków niezbędne jest leczenie interwencyjne w postaci przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej lub też zabiegu wszczepienia pomostów do tętnic wieńcowych. Natomiast w przypadku pacjentów z NSTEMI-ACE leczenie inter-

wencyjne jest wskazane jedynie u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka [2]. Jednakże pomimo przeprowadzenia terapii interwencyjnej, farmakologiczne leczenie zachowawcze jest niezbędne.

W przypadku ostrych chorób naczyniowych w zakresie leczenia reperfuzyjnego wyróżnia się leczenie antyagregacyjne (przeciwpłytkowe), antykoagulacyjne (przeciwzkrzepowe) oraz trombolityczne. Leczenie antyagregacyjne jest standardowo włączane na początku terapii i prowadzone długoterminowo. Natomiast leczenie przeciwkrzepliwe i trombolityczne, niosące ze sobą ryzyko krwawień, ze względu na liczne przeciwwskazania nie jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów. Kryteria prowadzenia terapii są szczegółowo określone w odniesieniu do każdej z wymienionych powyżej grup leków [2,4]. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat leczenia antyagregacyjnego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym oraz udarze niedokrwiennym mózgu oraz podobieństwa i różnice w schemacie postępowania.

2. Leki antyagregacyjne

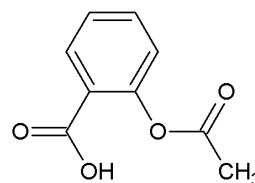
Płytki krwi są najmniejszymi bezjądrzastymi elementami morfotycznymi krwi, charakterystycznymi jedynie dla ssaków. Podstawową funkcją płytek krwi jest uczestniczenie w mechanizmach utrzymywania prawidłowej hemostazy poprzez tworzenie pierwotnego czopu hemostatycznego oraz udział w aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia [5]. Podczas uszkodzenia naczynia krwionośnego płytki krwi swobodnie krążące w łożysku naczyniowym ulegają procesowi adhezji do składników znajdujących się w macierzy zewnątrzkomórkowej, wyeksponowanych w miejscu urazu. W pierwszym etapie płytki wchodzi w interakcję ze znajdującym się w macierzy zewnątrzkomórkowej czynnikiem von Willebranda (vWF) za pomocą kompleksu glikoprotein błonowych Ib/IX/V (GPIb/IX/V), dzięki czemu następuje aktywacja płytkowej glikoproteiny (GP) IIb/IIIa [6]. Kompleks ten, będący najliczniejszym receptorem płytkowym, który występuje na powierzchni płytek krwi w liczbie 50000-80000 kopii na jedną komórkę, jest receptorem dla fibrynogenu, pośredniczącym w wiązaniach płytka-płytki i odpowiedzialnym za tworzenie agregatów płytkowych [5]. Aktywacja płytek krwi powoduje zwiększenie ilości kopii tego receptora na powierzchni płytek oraz dodatkowo indukuje zmianę konformacji kompleksu, umożliwiając w ten sposób wiązanie się GP IIb/IIIa z fibrynogenem, co odgrywa kluczową rolę w akumulacji płytek w miejscu uszkodzonego śródbłonka naczyniowego [7]. Adhezja płytek do powierzchni uszkodzonego naczynia jest dodatkowo wzmacniana poprzez wiązanie kolagenu występującego w podśródbłonkowej warstwie białek z płytkową glikoproteiną GPIa/IIa [8]. Proces adhezji płytek krwi zawsze przebiega w pobliżu miejsca uszkodzenia naczynia i ekspozycji czynnika tkankowego, dzięki czemu możliwa jest ich aktywacja poprzez trombinę wygenerowaną w kaskadzie osoczowych czynników krzepnięcia [9]. Trombina jest jednym z najsilniejszych agonistów płytek krwi występujących w warunkach *in vivo*. Aktywacja płytek krwi przez trombinę powoduje transdukcję sygnału wewnątrzkomórkowego, dzięki czemu następuje ekspozycja ujemnie naładowanych fosfolipidów błonowych, fosfatydyloseryny i fosfatydyloetanoloaminy, które tworzą prokoagulacyjną powierzchnię wiążącą jony Ca^{2+} , konieczną do dalszego przebiegu kaskady krzepnięcia. Dodatkowo aktywacja płytek krwi powoduje sekrecję zawartości ziarnistości płytkowych, wśród których

oprócz czynników prozapalnych wydzielane są substancje wymagające autokrynną aktywację płytek [10].

Ze względu na zakrzepową etiologię OZW i UNM oraz istotny udział agregacji płytek krwi w rozwoju powstałej skrzepliny, leki przeciwpłytkowe odgrywają kluczową rolę w leczeniu tych chorób [11,12]. Leczenie przeciwpłytkowe powinno zostać włączone w możliwie jak najkrótszym czasie od zdiagnozowania, ze względu na zminimalizowanie ryzyka incydentów zatorowo-zakrzepowych oraz powikłań niedokrwiennych. Obecnie w światowej literaturze naukowej w grupie leków o działaniu antyagregacyjnym, mających zastosowanie w leczeniu OZW i UNM, wymienia się głównie: kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, kłopidogrel, tiklopidynę, abciksimab i tirofiban [13].

2.1. Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy (ASA), znany pod nazwą handlową jako aspiryna® (Ryc. 1), należy do grupy niesteroidowych leków o działaniu przeciwzapalnym (NLPZ) [14]. Biorąc pod uwagę szeroką dostępność, niskie koszty produkcji oraz udowodnione korzyści terapeutyczne, aspiryna jest obecnie środkiem pierwszego wyboru w leczeniu przeciwpłytkowym i profilaktyce chorób naczyniowych [13,15, 16].



Ryc. 1. Kwas acetylosalicylowy.

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na nieodwracalnej inhibicji enzymu syntazy cyklicznego nadtlenu prostaglandyny (PGHS), zwanego również cyklooksygenazą (COX). Powoduje to zahamowanie w płytkach krwi syntezy prostanoidów, do których należą tromboksan A2 (TXA2) oraz prostaglandyny (PG), a także syntezy prostacykliny w komórkach śródbłonka (PGI2) [17]. Wytwarzanie tych biologicznie czynnych związków zachodzi poprzez enzymatyczne utlenianie kwasu arachidonowego, uwalnianego przez fosfolipazy A2 i C z fosfolipidów błony cytoplazmatycznej i błon wewnątrzkomórkowych. Tylko niestryfikowany kwas arachidonowy stanowi substrat dla COX. COX jest enzymem o aktywności katalitycznej cyklooksygenazy i peroksydazy.

W pierwszym etapie przemiany kwasu arachidonowego podjednostka o aktywności cyklooksygenazowej odpowiada za przyłączenie dwóch cząsteczek tlenu do jednej cząsteczki arachidonianu i jego utlenienie w pozycji C-11, co powoduje powstanie prostaglandyny G2 (PGG2). Następnie domena peroksydazowa katalizuje redukcję grupy 15-OOH obecnej w cząsteczce PGG2 do 15-OH i tym samym wytworzenie prostaglandyny H2 (PGH2). Z powstałej PGH2, przy udziale odpowiednich syntaz dochodzi do biosyntezy prostaglandyn D2, E2, F2, I2 oraz tromboksanu A2 [18].

Wyróżnia się kilka izoform enzymu: konstytutywną (COX-1) odpowiedzialną głównie za utrzymanie właściwej hemostazy w warunkach fizjologicznych, indukowalną (COX-2) związaną przede wszystkim z rozwojem reakcji zapalnych indukowanych patogenami, oraz zlokalizowaną w obrębie ośrodkowego układu nerwowego COX-3. Kwas ace-

tylosalicylowy modyfikuje kowalencyjnie w sposób nieodwracalny cząsteczki COX poprzez acetylację seryny w pozycji 530 w przypadku COX1, i w pozycji 516 w przypadku COX2, prowadząc do zahamowania syntezy prostaglandyn i tromboksanu A₂, odpowiadającego za wzmożoną agregację płytek krwi i skurcz naczyń krwionośnych [19,20]. Modyfikacja COX nie zmienia innych właściwości płytek krwi niezależnych od TXA₂, czyli np. adhezji czy sekrecji [21,22].

ASA podawany doustnie ulega szybkiemu wchłanianiu w żołądku oraz w górnym odcinku jelita cienkiego. Jego obecność można wykryć w osoczu już po 30 minutach od zażycia, a po ok. 60 minutach można zaobserwować jego antyagregacyjne działanie [13]. Okres półtrwania ASA w osoczu wynosi ok. 20 minut, jednakże ze względu na to, że inhibicja ASA względem COX jest nieodwracalna, a pozbawione jądra płytki krwi mają ograniczone zdolności ponownej syntezy nowych porcji COX, antyagregacyjne działanie ASA utrzymuje się do ok. 10 dni, co odpowiada długości życia płytki krwi w krwioobiegu [22]. Po jednorazowej dawce aspiryny aktywność COX stopniowo wzrasta, jednak dopiero po upływie 10-14 dni wyjściowa aktywność tego enzymu może być odtworzona przy całkowitej wymianie płytek *de novo* [23,24]. ASA ulega metabolizowaniu w wątrobie, a następnie wydalany jest z moczem [13].

Głównym problemem wynikającym z długotrwałego stosowania aspiryny jest powstawanie wrzodów górnego odcinka przewodu pokarmowego, co może prowadzić do krwawień żołądkowo-jelitowych, zagrażających życiu. Możliwymi efektami ubocznymi są również krwawienia wewnętrzne, małopłytkowość, czy niedokrwistość aplastyczna [13].

Badania nad skutecznością i bezpieczeństwem ASA w ostrej fazie UNM były oceniane w dwóch oddzielnych ośrodkach, w badaniach klinicznych International Stroke Trial (IST) i Chinese Stroke Trial (CAST), w których łącznie wzięło udział 40 000 osób po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu. Pacjenci otrzymywali aspirynę w dawce 300 mg (IST) lub 160 mg (CAST) w czasie 48 godzin od wystąpienia incydentu klinicznego. W badaniach tych wykazano, że podawanie ASA w pierwszych 4 tygodniach po zawale mózgu zapobiegło 9 wczesnym nawrotom udaru i zgonom na 1000 leczonych pacjentów (ASA vs placebo: 8,2% vs 9,1%, P=0,001). Aplikacja ASA przez pierwszych 6 miesięcy od wystąpienia udaru wykazała wyższą skuteczność i pozwoliła na uniknięcie 13 przypadków niepełnosprawności lub śmierci w puli 1000 leczonych pacjentów (P=0,03) [21,25]. Badania te pokazują znamienne znaczenie aspiryny w prewencji UNM.

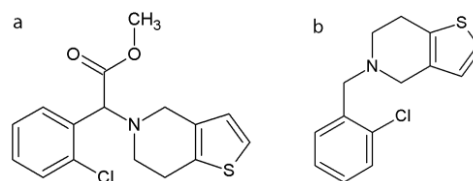
Podawanie kwasu acetylosalicylowego w OZW jest postępowaniem terapeutycznym znanym od wielu lat. Już w latach 80-tych XX w. wykazano istotne zmniejszenie częstości zawału mięśnia sercowego i zgonów (o około 50%) u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, którym podawano ASA. Jednakże jednoczesne podawanie innych NLPZ, m.in. ibuprofenu, zmniejsza skuteczność leczenia kwasem acetylosalicylowym, ponieważ leki te odwracalnie hamują COX-1 i tym samym uniemożliwiają nieodwracalną inhibicję przez ASA, co więcej NLPZ wykazują działanie prozakrzepowe i mogą zwiększać ryzyko powikłań niedokrwiennych [26,27].

Podawanie aspiryny w dawce 50-325 mg na dzień jest obecnie rekomendowane u wszystkich pacjentów po przebytych UNM o etiologii zatorowej i zakrzepowej, w jak najkrótszym czasie od momentu wystąpienia choroby [22].

Natomiast w OZW zalecane jest podawanie doustne ASA w dawce wysycającej 150-300 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 75-100 mg, która charakteryzuje się podobną skutecznością przy jednocześnie mniejszym ryzyku krwawień [28].

2.2. Tienopirydyny

Klopidogrel ((2S)-2-(2-chlorofenylo)-2-(4H,5H,6H,7H-tieno[3,2-c]pirydyno-5-ylo)octan metylu) i tiklopidyna (5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pirydyna) (Ryc. 2) to doustne leki przeciwplatekcyjne należące do grupy tienopirydyn antagonyzujących purynergiczny receptor P2Y₁₂, zlokalizowany w błonie komórkowej płytek. Receptor ten ulega aktywacji po wpływie adenosynodifosforanu (ADP) [29] i odpowiedzialny jest za wzmocnienie aktywacji płytek i ich agregację. P2Y₁₂ związany jest z heterotrimerycznym białkiem Gα_{i2} oraz dimer Gβγ [30]. Mechanizm działania podjednostki α związany jest z hamowaniem cyklicznego adenylocyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP), co z kolei prowadzi do hamowania fosforylacji fosfoproteiny odpowiedzialnej za regulację (zapobieganie aktywacji) receptora glikoproteinowego IIb/IIIa. Natomiast podjednostka βγ aktywuje 3-kinazę fosfatydyloinozytolu B, co prowadzi do wytwarzania fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu, który aktywuje szereg szlaków sygnałowych: serynowo-treoninową kinazę Akt/białkową kinazę B (PKB), kinazę regulowaną zewnątrzkomórkowo ERK2 oraz białka Rap1B i Rac, prowadząc do zwiększenia cytozolowego stężenia Ca²⁺ [31]. Dodatkowo podjednostka ta również powoduje aktywację kanałów potasowych zależnych od białek G (GIRKs).



Ryc. 2. Klopidogrel (a) i tiklopidyna (b).

Tienopirydyny jako środki o działaniu przeciwplatekcyjnym są podawane doustnie w formie proleku, który metabolizowany jest w wątrobie. Jedynie 15% przyjętej dawki ulega przemianie do aktywnego metabolitu przy udziale cytochromu P450 (CYP). Jest to reakcja dwuetapowa. W pierwszym etapie tworzony jest nieaktywny metabolicznie 2-okso-klopidogrel, który jest tiolaktonem. W procesie tym najistotniejszy udział odgrywają izoenzymy CYP2C19, CYP2B6 oraz CYP1A2. Drugi etap prowadzi do otwarcia pierścienia tiolaktonowego i powstania aktywnego farmakologicznie metabolitu, co związane jest z aktywnością CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, i do powstania niestabilnego, ulegającego redukcji, kwasu sulfenowego. Pozostałe 85% przyjętej dawki przy udziale karboksylazy 1 (CES-1) ulega hydrolizie do nieaktywnego metabolitu. Aktywne metabolity indukują nieodwracalną zmianę konformacji zlokalizowanego na powierzchni płytek krwi receptora P2Y₁₂ [32]. W wyniku działania tienopirydyn dochodzi do zablokowania szlaku receptora P2Y₁₂ bez znaczącego wpływu na kaskadę przemian kwasu arachidonowego [22,32]. Tienopirydyny charakteryzują się stosunkowo późnym czasem rozpoczęcia działania (efekt terapeutyczny w

zależności od leku widoczny jest po 2-24 h od przyjęcia) i koniecznością podawania doustnego przez ok. 3-5 dni w celu utrzymania efektu terapeutycznego. Ze względu na nieodwracalny mechanizm działania aktywność tienopirydyn utrzymuje się do 10 dni od momentu odstawienia leków, co odpowiada długości życia płytek w krążeniu [22].

Maksymalne stężenie tiklopidyny w osoczu zaobserwować można od 1 do 3 godzin od momentu podania pojedynczej dawki wynoszącej 250 mg, z kolei maksymalne stężenie klopidoogrelu w osoczu występuje już w ciągu 1 godziny od zażycia takiej samej dawki. Antyagregacyjne działanie klopidoogrelu następuje od 2 do 6 godzin od przyjęcia dawki wielkości 300-600 mg. Codzienne stosowanie klopidoogrelu w dawce 75 mg na dobę podtrzymuje stały antyagregacyjny efekt, co odpowiada działaniu tiklopidyny w dawce 2 razy po 250 mg na dobę. W prewencji wtórnej UNM, jak również OZW dozwolone jest stosowanie klopidoogrelu w wyżej wymienionych dawkach [13].

Wieloośrodkowe badanie *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) prowadzone w latach 1998-2000, w którym wzięło udział ponad 12 tys. pacjentów z NSTEMI-ACS, miało na celu określenie korzyści ze stosowania klopidoogrelu w skojarzeniu z aspiryną przez okres 9-12 miesięcy. W badaniu tym pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy: w grupie badanej chorzy otrzymywali doustnie klopidoogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie podtrzymującej 75 mg, w grupie kontrolnej uczestnicy badania otrzymywali placebo. W obydwu grupach pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy w dawce 75-325 mg/dobę, a także standardowe leczenie zachowawcze. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości wystąpienia zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie badanej vs placebo (9,3% vs 11,4%; HR 0,80; 95% CI 0,72-0,90; P<0,001). Jednakże w grupie z klopidoogrelem odnotowano znamienne wyższą ilość krwawień w porównaniu z placebo (3,7% vs 2,7%; HR 1,38; P=0,001), ale nie zaobserwowano wzrostu częstości incydentów krwotocznych zagrażających życiu, w tym udarów krwotocznych (2,1% vs 1,8%, P=0,13) [33].

Od ponad dekady uważa się, że stosowanie ASA i klopidoogrelu u pacjentów z OZW daje lepsze rezultaty kliniczne aniżeli stosowanie samego klopidoogrelu lub samego ASA. Zadawalające efekty tej dwuskładnikowej terapii u pacjentów z OZW były podstawą do zastosowania terapii skojarzonej u pacjentów z udarem mózgu, jednakże z powodu większej heterogenności UNM w stosunku do OZW ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w UNM jest znacznie większe. Metaanaliza obejmująca 7 różnych badań klinicznych (CHARISMA, ESPRIT, JASAP, MATCH, PROFESS, SPS3, TOPALS) wykazała, że ryzyko wystąpienia ponownego udaru mózgu u pacjentów, u których UNM lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) wystąpił w okresie od tygodnia do 5 lat przed rozpoczęciem leczenia, którym podawano podwójne leczenie przeciwplatekcyjne w postaci klopidoogrelu oraz ASA, nie ulega zmianie w porównaniu z monoterapią kwasem acetylosalicylowym (RR 0,89, 95% CI 0,78-1,01) ani w porównaniu z monoterapią klopidoogrelem (RR 1,01; 95% CI 0,93-1,08). Ryzyko wystąpienia krwotoku śródczaszkowego u pacjentów z terapią skojarzoną utrzymywało się na podobnym poziomie jak w przypadku monoterapii ASA (RR 0,99; 95% CI 0,70-1,42), natomiast w porównaniu z monoterapią klopidoogrelem było istotnie wyższe (RR 1,46; 95% CI 1,17-1,82) [34]. Z drugiej strony, inna metaanaliza zawierająca 14 różnych badań klinicznych

(ESPS2, MATCH, CARESS, Chairangsarit, CHARISMA, ESPRIT, FASTER, Matias-Guiu i wsp., Kaye i wsp., EARLY, PRO-FESS, CLAIR, Nakamura, CHANCE), w których u pacjentów z niekardiogenym udarem lub TIA rozpoczęto terapię skojarzoną 3 dni po wystąpieniu niedokrwienia, wykazała istotne zmniejszenie ryzyka wtórnego udaru (RR 0,69; 95% CI 0,60-0,80; P<0,001), a także TIA, ostrego zespołu wieńcowego oraz zgonu (RR 0,71; 95% CI 0,63-0,81; P<0,001), bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawienia (RR 1,35; 95% CI 0,70-2,59; P=0,37) w porównaniu do monoterapii klopidoogrelem [35]. Porównując te dwie metaanalizy można stwierdzić, że u pacjentów w fazie ostrej udaru, gdzie ryzyko ponownego niedokrwienia jest największe, stosowanie terapii skojarzonej (ASA z klopidoogrelem) może przynieść wymierne korzyści [36].

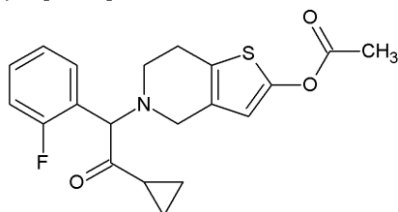
Stosowanie tiklopidyny i klopidoogrelu wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwotocznych incydentów wewnętrznych. Tiklopidyna wykazuje ograniczone zastosowanie ze względu na bardzo wysokie ryzyko wystąpienia powikłań hematologicznych, w postaci neutropenii, anemii aplastycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP). Tiklopidyna wpływa na inhibicję rozwoju komórek hematopoetycznych w szpiku, a także może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwko multimerom vWF powstałym na skutek zahamowania aktywności metaloproteaz [37]. Obecnie stosowanie tiklopidyny rekomendowane jest jedynie u pacjentów po UNM wykazujących nadwrażliwość na ASA. Klopidoogrel wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa w związku ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia neutropenii i TTP. Jego głównym działaniem niepożądanym jest możliwość powodowania krwawienia śródczaszkowego oraz krwawień w układzie pokarmowym. Jednakże w porównaniu do ASA zażywanie tienopirydyn charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych [22].

Pomimo mniejszego odsetka powikłań żołądkowo-jelitowych u pacjentów leczonych klopidoogrelem w porównaniu z ASA, inhibitory pompy protonowej są często włączane w terapię w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Jednakże niektóre inhibitory, m.in. omeprazol, zmniejszają przeciwplatekowe działanie klopidoogrelu poprzez hamowanie aktywności CYP2C19. Dotychczasowe badania nie wykazały istotnego klinicznie wpływu omeprazolu na wzrost ryzyka wtórnego niedokrwienia. Niemniej jednak ze względu na brak jednoznacznych zaleceń decyzja o równoczesnym podawaniu inhibitorów pompy protonowej i klopidoogrelu powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta uwzględniając zarówno ryzyko krwawienia jak i niedokrwienia [38].

2.3. Prasugrel

Duża zmienność farmakokinetyczna klopidoogrelu wynika przede wszystkim z polimorfizmów genów CYP2C19 oraz glikoproteiny P. Polimorfizmy CYP2C19 wpływają na różną efektywność konwersji klopidoogrelu do jego aktywnych metabolitów, natomiast genu glikoproteiny P na zmianę wchłaniania leku. Szacuje się, że oporność na klopidoogrel dotyczy 3-30% pacjentów, a wśród najistotniejszych z tego punktu widzenia polimorfizmów CYP2C19 należy wymienić allele utraty funkcji CYP2C19*1, CYP2C19*2 oraz CYP2C19*3 [39]. Zmniejszona odpowiedź osobnicza na klopidoogrel miała istotny wpływ na wprowadzenie tienopirydyn trzeciej generacji, których przedstawicielem jest prasugrel (Ryc. 3). Jest to prolek, który podobnie jak klopidoogrel ulega

dwuetapowej biotransformacji do aktywnego metabolitu i nieodwracalnie blokuje receptor P2Y₁₂. Prasugrel w przeciwieństwie do kłopidogrelu jest mniej zależny od enzymów CYP, które zaangażowane są wyłącznie w przekształcenie metabolitu pośredniego w formę aktywną. Natomiast w pierwszym etapie wymagana jest aktywność karboksylesterazy-2 (głównie w jelicie i osoczku), ponadto lek ten charakteryzuje się szybszym i silniejszym działaniem przeciwplatetkowym [40,41].



Ryc. 3. Prasugrel.

Wieloośrodkowe badanie TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*), obejmujące ponad 13,5 tys. pacjentów z OZW zakwalifikowanych do przezskórnej interwencji wieńcowej, wykazało, że podawanie prasugrelu w dawce nasycającej 60 mg, a następnie podtrzymującej 10 mg/dobę, w porównaniu z kłopidogrelem podawanym w standardowej dawce (300 mg w dawce nasycającej i 75 mg w dawce podtrzymującej), przez 6-15 miesięcy, znamienne obniża ryzyko zgonu, zawału serca i mózgu, zakrzepicy stentu oraz pilnej rewaskularyzacji, przy jednoczesnym zwiększeniu poważnych krwawień, w tym zagrażających życiu. W ostatecznym bilansie, u pacjentów z OZW i wcześniej przebyłym UNM lub TAI skuteczność kliniczna prasugrelu była mniejsza, co spowodowane było większą częstością krwawień. Podobnie większa częstość zdarzeń zagrażających życiu obserwowana była u pacjentów w starszym wieku (powyżej 75 lat) oraz o niskiej wadze ciała (poniżej 60 kg) [40].

Działania niepożądane w postaci małopłytkowości, udokumentowane w badaniu TRITON-TIMI 38, występowały z podobną częstością zarówno po stosowaniu prasugrelu, jak i kłopidogrelu, natomiast prasugrel powodował znamienne rzadziej neutropenię aniżeli kłopidogrel [40].

Z kolei wyniki badania na modelu zwierzęcym, prowadzonego przez Tomizawa i wsp., wyraźnie różnią się od wyników badań klinicznych TRITON-TIMI 38. W badaniach tych podawano prasugrel osobnikom męskim makaków z wywołanym udarem niedokrwinnym mózgu i wykazano, że lek ten zmniejszał rozmiar udaru o ok. 70% przy dawce 0,3 mg/kg m.c./dobę, a o ok. 90% przy dawce 1 mg/kg m.c./dobę, natomiast zmiany neurologiczne zmniejszone zostały odpowiednio o 60% i 80%. Autorzy nie odnotowali przy tym występowania krwawień. Badania wskazują, że stosowanie prasugrelu u pacjentów po UNM może przynieść korzyści kliniczne, jednakże wymagane są dalsze badania w celu ustalenia dawek terapeutycznych [42].

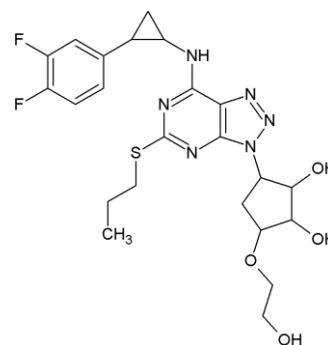
Natomiast do badania TRILOGY ACS (*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) włączonych zostało 7243 pacjentów poniżej 75 r.ż. oraz po przebyłym NSTEMI, u których w ciągu 10 dni od wystąpienia epizodu nie przeprowadzono rewaskularyzacji wieńcowej. Pacjenci z udarem mózgu lub TIA zostali wyłączeni z badania. Wykazano,

że prasugrel (w dawce 10 mg/dobę lub 5 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała poniżej 60 kg) po 30-miesięcznym leczeniu istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia udaru (1,5% vs 2,2%, $P=0,03$) w porównaniu z kłopidogrelem stosowanym w dawce 75 mg/dobę. Po 12-miesięcznej terapii prasugrelem zaobserwowano tendencję do obniżenia ryzyka wystąpienia udaru ($P=0,04$), natomiast nie odnotowano różnic w porównaniu z kłopidogrelem [43].

Celem wieloośrodkowego badania ACCOAST (*Pre-treatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes*) było określenie skuteczności leczenia prasugrelem w dawce nasycającej 30 mg w porównaniu z placebo u pacjentów ze STEMI przed zabiegiem interwencji wieńcowej. Do badania włączono 4033 chorych, jednak badanie to zostało przerwane przedwcześnie, a przyczyną był brak zmniejszenia ryzyka zdarzeń niedokrwiniowych zarówno po 7 dniach (10% vs 9,8%, $P>0,05$), jak i po 30 dniach (10,8% w obydwu grupach, $P=0,98$), przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka krwawień (po 7 dniach: 2,6% vs 1,4%, $P<0,01$; po 30 dniach: 2,9% vs 1,5%, $P<0,01$). Badanie to wykazało, że podawanie prasugrelu w dawce nasycającej pacjentom ze STEMI przed zabiegiem interwencji wieńcowej nie jest zalecane, gdyż nie przynosi zadowalających efektów terapeutycznych, a dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień [44].

2.4. Tikagrelor

Tikagrelor ((1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenyl)cyklopropylamino]-5-(propyltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidino-3-yl]-5-(2-hydroksyethoksy)cyklopentane-1,2-diol) (Ryc. 4) jest przedstawicielem nowej grupy leków hamujących aktywację i agregację płytek krwi indukowaną przez ADP. Lek został dopuszczony do stosowania w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze STEMI i NSTEMI-ACS, leczonych farmakologicznie lub interwencyjnie w skojarzeniu z ASA. Ten selektywny antagonist receptoru P2Y₁₂, należący do cyklopentylotiazolopirymidyn, w przeciwieństwie do leków z grupy tienopirydyn (kłopidogrel i prasugrel) w bezpośredni i odwracalny sposób blokuje receptor P2Y₁₂. Lek ten stosuje się w postaci proleku, który w wątrobie przekształcany jest przez izoenzym CYP3A do aktywnego metabolitu, AR-C124910XX, o długim okresie półtrwania, w 99,7% wiążanego z białkami osocza. Co więcej, lek ten szybko się wchłania, a początek działania farmakologicznego widoczny jest po 30 min. od podania doustnego (w dawce nasycającej 180 mg). W ciągu 2-4 h maksymalne zahamowanie agregacji płytek (IPA) wynosi 89% i utrzymuje się do 8 h po podaniu [45].



Ryc. 4. Tikagrelor.

Dotychczas jedynym wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, w którym oceniano skuteczność tikagreloru u pacjentów z OZW, jest PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*). Badanie to prowadzone było w latach 2006-2008 i uczestniczyło w nim 18 624 pacjentów, hospitalizowanych w 862 ośrodkach, w 43 krajach. Do badania włączono chorych z OZW, którzy zostali zrandomizowani do podania tikagreloru (w dawce nasycającej 180 mg, następnie 90 mg 2x/dobę) albo kłopidogrelu (w dawce nasycającej 300-600 mg, następnie 75 mg/dobę). Ponadto pacjenci bez przeciwwskazań otrzymywali również ASA (w dawce 75-100 mg/dobę). Leki przyjmowane były przez uczestników co najmniej pół roku, a maksymalnie rok. W badaniu stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu) u chorych leczonych tikagrelorem w porównaniu do pacjentów, którym podawano kłopidogrel (HR 0,75; 95% CI 0,61-0,93; P = 0,01). Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących częstości zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i udarów między grupami. Wykazano jedynie, że w przypadku podawania tikagreloru zwiększa się liczba małych krwawień i krwawień śródczaszkowych w porównaniu z kłopidogrelem (7,4% vs 5,4%) [46].

Prospektywne badanie przeprowadzone przez Alexopoulos i wsp. oceniało skuteczność leczenia tikagrelorem i prasugrelem u pacjentów po przebyciu STEMI. Do badania włączonych zostało 55 pacjentów, których podzielono na dwie grupy: chorych otrzymujących tikagrelor (w dawce nasycającej 180 mg, a następnie po 12±6 h w dawce podtrzymującej 90 mg) (n=28) oraz otrzymujących prasugrel (w dawce nasycającej 60 mg/dobę, następnie po 24 h 10 mg/dobę) (n=27). Pacjenci obydwu grup otrzymywali ASA w dawce 325 mg i 70 jednostek na kg masy ciała (U/kg) heparyny niefrakcjonowanej oraz podczas interwencji wieńcowej, po decyzji operatora, dodatkowo heparynę lub bivalirudynę. Po leczeniu interwencyjnym pacjenci otrzymywali 100 mg/dobę ASA. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie reaktywności płytek krwi, co określano z wykorzystaniem testu funkcyjnego VerifyNow P2Y12 oraz za pomocą Multiplate Analyser. VerifyNow P2Y12 jest przyłóżkowym analizatorem hamowania agregacji płytek, a jego działanie opiera się na oznaczaniu zmiany transmisji światła, która wywołana jest przez zagregowane płytki w odpowiedzi na kwas arachidonowy, natomiast Multiplate Analyser opiera się na metodzie agregometrii impedancyjnej i umożliwia oznaczenie reaktywności płytek.

Do drugorzędowych punktów końcowych należały niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon, zawał serca i udar mózgu). Pomiaru wykonywano bezpośrednio po podaniu leków, po 1, 2, 6 i 24 h oraz 5 dniach po włączeniu do badania. Wykazano, że działanie tikagreloru oraz prasugrelu było zbliżone (po 1 h: 257,3 jednostki reakcji P2Y12 [PRU], 95% CI 230,8-283,8 vs 231,3 PRU, 95% CI 205,3-257,4; P=0,2; po 2 h: 196,1 PRU 95% CI 152,1-240,2 vs 153,6 PRU, 95% CI 110,4-196,8, P=0,2; po 6 h: 75,2 PRU, 95% CI 43,7-106,7 95% CI vs 69,4 PRU, 95% CI 37,9-100,9; P=0,8; po 24 h 46,7 PRU, 95% CI 26,0-67,3 vs 40,8 PRU, 95% CI 19,7-61,8; P=0,7). Wykazano, że obydwa leki powodują hamowanie agregacji płytek w podobnym czasie, po około 2 h od ich zażycia. Pomimo prostszego metabolizmu tikagreloru nie odnotowano szybszego efektu działania. Natomiast po 5 dniach zaobserwowano istotnie niższą reaktywność płytek po terapii tikagrelorem w porównaniu do pra-

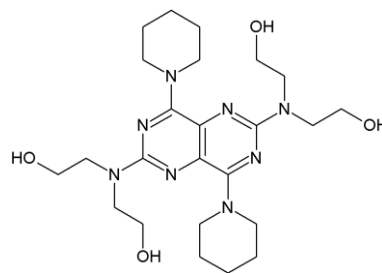
sugrelu (25,6 PRU, 95% CI 12,3-38,9 vs 50,3 PRU, 95% CI 36,4-64,1; P=0,01). Tym samym na podstawie badania stwierdzono brak różnic w efektywności działania obu leków w ciągu pierwszych 24 h terapii, natomiast różnice obserwowano po 5 dniach [47].

Częstość występowania efektów niepożądanych określana była w dwóch badaniach klinicznych III fazy: PLATO i PEGASUS, w których łącznie wzięło udział prawie 40 tys. pacjentów. Wśród najczęściej występujących działań ubocznych wyróżniono duszność i zwiększoną częstość krwawień [46,48].

Badanie PEGASUS miało na celu określenie skuteczności skojarzenia ASA (w dawce 75-150 mg/dobę) z tikagrelorem (w dwóch dawkach: 90 mg oraz 60 mg) w porównaniu do placebo (pacjenci otrzymujący ASA w dawce 75 mg/dobę) we wtórnej profilaktyce zawału serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Badaniem objętych zostało ponad 21 tys. pacjentów. Badanie to wykazało istotnie niższą częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar mózgu) u pacjentów leczonych tikagrelorem w porównaniu z placebo, jednakże nie odnotowano różnic w działaniu różnych dawek tikagreloru [48].

2.5. Dipirydamol

Dipirydamol pod względem chemicznym to 2,2',2'',2'''-[[4,8-di(piperidyno-1-ylo)pirymido[5,4-d]pirymidin-2,6-di-ylo]dinitrylo]tetraetanol (Ryc. 5), którego antyagregacyjny mechanizm działania jest złożony. Po pierwsze hamuje on działanie deaminazy adenozynowej (ADA), powodując zwiększenie stężenia adenozyny we krwi, co z kolei hamuje proces agregacji płytek krwi. Po drugie, wpływa na inhibicję fosfodiesterazy płytkowej (PDE3), odpowiedzialnej za rozkład cAMP. W wyniku inaktywacji PDE3 dochodzi do wzrostu stężenia cAMP w płytkach, co prowadzi do zahamowania ich agregacji [13,21,49].



Ryc. 5. Dipirydamol.

Dipirydamol jest metabolizowany w wątrobie, gdzie ulega sprzężeniu z glukuronianem, który jest wydalany z żółcią. Lek ten charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania wynoszącym ok. 40 minut. Jego maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 godzinach od momentu podania. Jako preparat o natychmiastowym uwalnianiu wymaga podawania 4 razy dziennie. Głównymi skutkami ubocznymi stosowania dipirydamolu, oprócz krwawień, są zawroty i bóle głowy oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność, biegunka i wymioty [13].

W prewencji nawrotowego UNM zaleca się stosowanie dipirydamolu (400 mg) w połączeniu z aspiryną (50 mg). Taka kombinacja leków dwukrotnie zwiększa efekty terapeutyczne w porównaniu ze stosowaniem tylko ASA lub tylko dipirydamolu, co potwierdzają dwa niezależne badania kliniczne *European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)* i

European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) [13,49,50].

W badaniu ESPS-2 wzięło udział ponad 6,5 tys. pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA, którzy zostali podzieleni na cztery grupy. W pierwszej grupie pacjenci przyjmowali ASA w dawce 50 mg/dobę, w drugiej dipirydamol w dawce 400 mg/dobę, trzecią grupę stanowili pacjenci, którzy otrzymywali kombinację obydwu tych leków, natomiast czwarta grupa zażywała placebo. Pacjenci poddawani byli leczeniu przez 24 miesiące. W badaniu tym wykazano znaczące zmniejszenie ryzyka ponownego udaru mózgu: w monoterapii ASA o 18% ($P=0,013$), w monoterapii dipirydamolem o 16% ($P=0,039$), podczas gdy w terapii skojarzonej o 37% ($P<0,001$). Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu na ogólną śmiertelność [51].

Natomiast w badaniu ESPRIT badano skuteczność terapii skojarzonej ASA (w dawce 30-325 mg/dobę; mediana wynosiła 75 mg/dobę) z dipirydamolem (2x200 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii ASA. W badaniu tym wzięło udział 2739 pacjentów po udarze niedokrwiennym o prawdopodobnej przyczynie tętniczej oraz po TIA, u których epizod niedokrwienny wystąpił do 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii. Z badania wykluczeni zostali pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania terapii oraz z migotaniem przedsionków, czy po niedawnym zawale serca. W badaniu tym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły niezależnie: udar niedokrwienny mózgu, zawał serca, rozległe krwawienie lub zgon z przyczyn naczyniowych. Wykazano, że pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 13% pacjentów stosujących terapię skojarzoną oraz u 16% chorych poddawanych terapii jedynie ASA (HR 0,80; 95% CI 0,66 - 0,98; ARR/rok 1%; 95% CI 0,1 - 1,8) [49].

Z kolei w badaniu PROFESS (*The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania terapii dwuskładnikowej: ASA (50-325 mg/dobę z dipirydamolem o przedłużonym uwalnianiu (200 mg/2x na dobę) z monoterapią kłopidogrelem (w dawce 75 mg/dobę) u ponad 20 tys. pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował powtórny udar mózgu (bez względu na rodzaj schorzenia), natomiast drugorzędowy punkt końcowy stanowił zgon z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, a także inne zdarzenia naczyniowe. W badaniu tym zaobserwowano wystąpienie udaru u 9% chorych leczonych ASA z dipirydamolem vs 8,8% w grupie otrzymujących kłopidogrel (HR 1,01; 95% CI, 0,92 - 1,11). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zgonów na skutek udaru, ani w częstości udarów o dużym nasileniu skutkujących rozległą niepełnosprawnością (HR 1,05; 95% CI 0,96-1,16), podobnie jak i w występowaniu drugorzędowego punktu końcowego (HR 0,99; 95% CI 0,92-1,07). Natomiast ryzyko poważnych krwawień oraz krwotoku śródczaszkowego było istotnie wyższe u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej (odpowiednio: HR 1,15; 95% CI 1,00-1,32 i HR 1,42; 95% CI 1,11-1,83). Tym samym na podstawie przeprowadzonego badania nie wskazano, która z terapii (dwuskładnikowa ASA + dipirydamol czy monoterapia kłopidogrelem) może być rekomendowana u pacjentów po UNM [52].

Z powodu zadawalających efektów terapii dwuskładnikowej (ASA + kłopidogrel) w październiku 2012 r. rozpoczęto badanie TARDIS (*Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke*), oceniające skuteczność leczenia trójskładnikowego. Badanie to jest w trakcie re-

alizacji i obecnie bierze w nim udział 2399 pacjentów ze 104 ośrodków w 4 krajach w fazie ostrej udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA. Terapia trójskładnikowa prowadzona jest w ciągu pierwszych 30 dni od epizodu udarowego, ponieważ w tym czasie ryzyko nawrotu jest największe. Zakończenie badania planowane jest na kwiecień 2018 r., a szacowana wielkość grupy badanej to 4100. Terapia trójskładnikowa obejmuje: ASA w dawce nasycającej 300 mg/dobę, a następnie podtrzymującej 50-150 mg/dobę, kłopidogrel (300 mg/dobę, następnie 75 mg/dobę) oraz dipirydamol (225-450 mg/dobę w dawkach podzielonych). Grupę kontrolną stanowią pacjenci leczeni wg wytycznych terapii przeciwplateletowej u pacjentów po UNM/TIA: ASA+dipirydamol lub kłopidogrel. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi nasilenie objawów (pogorszenie stanu funkcjonalnego pacjenta oceniane wg zmodyfikowanej skali Rankina) lub wystąpienie kolejnego epizodu niedokrwiennego, natomiast drugorzędowym punktem końcowym są: zdarzenia naczyniowe, stan funkcjonalny pacjenta (fizyczny i psychiczny), a także parametry bezpieczeństwa stosowania terapii (powikłania krwotoczne i inne objawy niepożądane, śmierć). Po pozytywnym zakończeniu tego badania przeciwplateletowa terapia trójskładnikowa mogłaby zostać szybko wprowadzona do praktyki klinicznej, ponieważ użyte leki posiadają niezbędne certyfikaty, są już wprowadzone na rynek, ponadto są niedrogie i łatwo dostępne [53].

2.6. Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa - abciksamab i tirofiban

Abciksamab i tirofiban to dożylnie leki hamujące agregację płytek krwi poprzez blokowanie receptorów glikoproteinowych IIb/IIIa. GPIIb/IIIa jest powierzchniowym receptorem adhezyjnym płytek krwi należącym do rodziny integrin, zbudowanym z podjednostki α oraz β_3 , który jest aktywowany w końcowym etapie aktywacji płytek [37]. Najistotniejszym ligandem receptora GPIIb/IIIa jest fibrynogen, ale receptor ten ma także zdolność do wiązania innych białek adhezyjnych (fibronektyny oraz witronektyny), vWF oraz protrombiny. Aktywacja płytek prowadzi do zmiany konformacji receptora i umożliwia przyłączenie wolnego fibrynogenu, który jako dimer jest zdolny do związania z dwoma receptorami, znajdującymi się na dwóch różnych płytkach, i w ten sposób doprowadza do ich agregacji [54].

Pod względem biochemicznym abciksamab to fragment chimerycznego, monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciwko receptorowi GPIIb/IIIa. Wiązanie abciksamabu z receptorem GPIIb/IIIa warunkują 2 sekwencje aminokwasowe cząsteczki leku - RGD i KQAGDV, charakterystyczne dla ligandów tego receptora [22]. Abciksamab to silny antagonistą płytek krwi wykazujący duże powinowactwo do GPIIb/IIIa i blokujący wiązanie fibrynogenu oraz vWF [13]. Badania dowodzą, iż jednorazowa dawka abciksamabu może doprowadzić do zablokowania ok. 80% receptorów GPIIb/IIIa, co uniemożliwia ich udział w tworzeniu czopu płytkowego. Antyagregacyjne działanie leku ustępuje po upływie 12-36 godzin od momentu zażycia [22].

Tirofiban (kwas (2S)-2-(butylsulfonylamino)-3-[4-(4-piperidyno-4-yl)butoksy]fenylo]propanoidowy) to niepeptydowy, niskocząsteczkowy, odwracalny antagonistą receptora GPIIb/IIIa, naśladujący motyw RGD, należący do grupy inhibitorów peptydomimetycznych. Lek ten charakteryzuje się bardzo szybkim efektem działania - jego antyagrega-

cyjna aktywność ujawnia się już po 5 minutach od momentu podania - oraz krótkim okresem półtrwania, wynoszącym 1,5 godziny. Tirofiban ulega szybkiemu usuwaniu z krwioobiegu, a jego przeciwplatekcyjne działanie ustępuje po niespełna 4 godzinach od momentu odstawienia leku [13,22].

Stosowanie tych inhibitorów w OZW nie jest zalecane u pacjentów z małym i umiarkowanym ryzykiem wystąpienia wtórnego niedokrwienia. Wprowadzenie do powszechnego użytku prasugrelu i tikagreloru, charakteryzujących się dobrą skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa, znacząco zmniejszyło ich terapeutyczną istotność. Konieczność stosowania abciksamabu wydaje się być ograniczona wyłącznie do pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych [22]. Działania niepożądane terapii inhibitorami GP IIb/IIIa związane są ze zwiększeniem ryzyka powikłań krwotocznych, bez zwiększenia ryzyka krwawień śródczaszkowych [37].

Stosowanie tirofibanu u pacjentów po udarze zostało poddane II fazie randomizowanych badań klinicznych, *Acute Ischemic Stroke* (SaTIS), w której lek podawany był dożylnie po 22 godzinach od wystąpienia epizodu. Badanie to wykazało, że stosowanie tirofibanu jest bezpieczne i zmniejsza ryzyko zgonu, jednakże nie odnotowano znaczących korzyści neurologicznych w porównaniu z placebo po 5-miesięcznej terapii [55]. Z kolei badanie III fazy nad abciksamabem, *Emergency Treatment of Stroke Trial* (AbESTT-II) zostało przerwane z powodu niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka wystąpienia możliwych powikłań. Nie odnotowano bowiem żadnych korzyści neurologicznych, natomiast ryzyko krwawienia śródczaszkowego znamienne wzrastało [56]. Z tego powodu stosowanie abciksamabu w leczeniu pacjentów z ostrym UNM nie jest rekomendowane [55,56].

3. Podsumowanie

Podstawą farmakoterapii stosowanej po OZW i UNM jest leczenie przeciwplatekowe, które stanowi zarówno rodzaj leczenia zachowawczego, jak i prewencji wtórnej.

Duża liczba zachorowań oraz zgonów spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi, a tym samym wynikające z nich poważne konsekwencje społeczne i ekonomiczne, uzasadniają konieczność poszukiwania nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków przeciwagregacyjnych.

Niniejsza praca stanowi opracowanie będące przeglądem leków antyagregacyjnych i badań dokumentujących ich przydatność kliniczną u pacjentów po przebytym wieńcowym lub mózgowym incydencie niedokrwienym.

Lekiem stosowanym najpowszechniej w niedokrwienych incydentach klinicznych jest kwas acetylosalicylowy, jednak poszukiwanie nowych form leczenia pozwoliło wprowadzić kilka alternatywnych lub wspomagających farmaceutyków. Wśród leków nowej generacji wyróżnić można: tienopirydyny, prasugrel, tikagrelor, dipirydamol oraz inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, które stosowane w terapii skojarzonej u pacjentów po OZW oraz UNM cechują się lepszą skutecznością aniżeli w monoterapii.

4. Wykaz skrótów

ADA	ang. <i>adenosine deaminase</i> , deaminaza adenozykowa
ASA	ang. <i>acetylsalicylic acid</i> , kwas acetylosalicylowy
cAMP	ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> , cykliczny adenozymonofosforan

CES-1	ang. <i>carboxylesterase 1</i> , karboksylaza-1
COX	ang. <i>cyclooxygenase</i> , cyklooksigenaza
CYP	ang. <i>cytochrome P450</i> , cytochrom P450
ERK2	ang. <i>extracellular signal-regulated kinase 2</i> , kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo
GIRKS	ang. <i>G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels</i> , kanały potasowe zależne od białek G
GP Ib/IX/V	ang. <i>glycoprotein Ib/IX/V</i> , błonowa glikoproteina Ib/IX/V
GP IIb/IIIa	ang. <i>glycoprotein IIb/IIIa</i> , płytkowa glikoproteina IIb/IIIa
NLPZ	ang. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> , niesteroidowe leki przeciwzapalne
NSTE-ACS	ang. <i>non-ST-segment elevation acute coronary syndromes</i> , ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
NSTEMI	ang. <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> , zawał serca bez uniesienia odcinka ST
OZW (ACS)	ang. <i>acute coronary syndromes</i> , ostry zespół wieńcowy
PDE3	ang. <i>phosphodiesterase 3</i> , fosfodiesteraza 3
PG	ang. <i>prostaglandins</i> , prostaglandyny
PGG2	ang. <i>prostaglandin G2</i> , PGG2, prostaglandyna G2
PGH2	ang. <i>prostaglandin H2</i> , PGH2, prostaglandyna H2
PGHS	ang. <i>prostaglandin G/H synthase</i> , syntaza cyklicznego nadtlenku prostaglandyny
PGI2	ang. <i>prostacyclin</i> , PGI2, prostacyklina
PI3KB	ang. <i>phosphoinositide3-kinase B</i> , 3-kinaza fosfatydyloinozytolu
PIP3	ang. <i>phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate</i> , fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforan
PKB	ang. <i>serine/threonine-specific protein kinase/protein kinase B</i> , serynowo-treoninowa kinaza Akt/białkowa kinaza B
Rac	białko G z rodziny Rho
Rap1B	białko represorowo-aktywatorowe
STEMI	ang. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> , zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TIA	ang. <i>transient ischemic attack</i> , przemijający atak niedokrwieny
TTP	ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , zakrzepowej plamicy małopłytkowej
TXA2	ang. <i>thromboxane A2</i> , tromboksan A2
UA	ang. <i>unstable angina</i> , niestabilna dławica piersiowa
UNM (IS)	ang. <i>ischemic stroke</i> , udar niedokrwieny mózgu
VASP	ang. <i>vasodilator-stimulated phosphoprotein</i> , fosfoproteina indukująca wazodylację
vWF	ang. <i>von Willebrand factor</i> , czynnik von Willebranda
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia

Nr grantu statutowego: 506/1136

5. Bibliografia

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Kumar A, Cannon CP. *Mayo Clin Proc.* 2009, 84(10), 917-938.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Stroke.* 2013, 44(7), 2064-2089.
4. Kobayashi A, Członkowska A. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2005, 1, 5-18.
5. Bijak M, Saluk J, Ponczek MB, Nowak P, Wachowicz B. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013, 67, 672-679.
6. Jennings LK. *Am J Cardiol.* 2009, 103, 4-10.
7. Ni H, Freedman J. *Transfus Apher Sci.* 2003, 28, 257-264.
8. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. *Circ Res.* 2007, 100, 1673-1685.
9. Diaz-Ricart M, Estebanell E, Lozano M, Aznar-Salatti J, White JG, Ordinas A, Escolar G. *Haematologica.* 2000, 85, 280-288.
10. Bijak M, Ponczek M, Nowak P. *Kosmos.* 2012, 296, 445-454.
11. Montalescot G, Sabatine MS. *Eur Heart J.* 2016, 37(4), 344-352.
12. Meyer S. *Ther Umsch.* 2012, 69(11), 631-633.
13. Cheng-Ching E, Samaniego EA, Naravetla BR, Zaidat OO, Hussain MS. *Neurology.* 2012, 79, 68-76.
14. Czyż M, Watała C. *Post Hig.* 2005, 59, 105-115.
15. Patrono C. *Am J Med.* 2001, 110(1A), 625-655.
16. Awtry EH, Loscalzo J. *Circulation.* 2000, 101(10), 1206-1218.
17. Cattaneo M. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24, 1980-1987.
18. Polac I, Boryczka K, Bijak M, Borowiecka M, Wojsiat J, Stetkiewicz T. *PrzMenopauz.* 2011, 1, 45-49.
19. Watała C, Golański J. *Kardiolog Po Dypl.* 2005, 2, 16-20.
20. Golanski J, Chłopicki S, Golanski R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watała C. *Ther Drug Monit.* 2005, 27, 484-490.
21. Yip S, Benavente O. *Neurotherapeutics.* 2011, 8, 475-487.
22. Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Loster M. *Chor Serca Naczyń.* 2006, 3(2), 91-104.
23. Khaw K-T. *Epidemiology of stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996, 61, 333-338.
24. Kozera G, Nyka WM, Siebert J. *Forum Med Rodz.* 2011, 5(2), 147-155.
25. Chen MZ, Sandercock P, Counsell C, Liu L, Xie J, Warlow C, Peto R. *Stroke.* 2000, 31, 1240-1249.
26. Théroux P, Ouimet H, McCans, J, Latour J, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinze D, Waters DD. *N Engl J Med.* 1988, 319, 1105-1111.
27. Cairns JA, Gent M, Singer J, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH. *N Engl J Med.* 1985, 313, 1369-1375.
28. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiolog Pol.* 2011, 69(5), 203-270.
29. Rivera J, Lozano ML, Navarro-Nunez L, Vicente V. *Haematologica.* 2009, 94, 700-711.
30. Dorsam RT, Kunapuli SP. *Clin Invest.* 2004, 113(3), 340-345.
31. Chang H, Yanachkov IB, Michelson AD, Li Y, Barnard MR, Wright GE, Frelinger AL 3rd. *Thromb Res.* 2010, 125, 159-165.
32. Wallentin L. *EurHeart J.* 2009, 1, 1-14.
33. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. *N Engl J Med.* 2001, 345, 494-502.
34. Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. *Ann Intern Med.* 2013, 159, 463-470.
35. Wong KS, Wang Y, Leng X, Mao C, Tang J, Bath PM, Markus HS, Gorelick PB, Liu L, Lin W, Wang Y. *Circulation.* 2013, 128, 1656-1666.
36. Su Y, Cheng X, Dong Q. *CNS Neurosci Ther.* 2015, 21(11), 870-876.
37. Dunlop H, Siu K. *CMAJ.* 1999, 5, 161(7), 867-868.
38. Bouziana SD, Tziomalos K. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015, 6, 6(2), 17-21.
39. Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, Wei W. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013, 106(10), 517-527.
40. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. *N Engl J Med.* 2007, 357, 2001-2015.
41. Schrör K, Siller-Matula JM, Huber K. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012, 26(1), 39-46.
42. Tomizawa A, Ohno K, Jakubowski JA, Mizuno M, Sugidachi A. *Thromb Res.* 2015, 136(6), 1224-1230.
43. Chin CT, Neely B, Magnus Ohman E, Armstrong PW, Corbalán R, White HD, Prabhakaran D, Winters KJ, Fox KA, Roe MT. *Stroke.* 2016, 47(4), 1135-1139.
44. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, ACCOAST Investigators. *N Engl J Med.* 2013, 12, 369(11), 999-1010.
45. Scharbert G, Wetzel L, Schrottmaier WC, Kral JB, Weber T, Assinger A. *Transfusion.* 2015, 55(6), 1320-1326.
46. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 56, 1456-1462.
47. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, Koutsogiannis N, Damelou A, Tsigkas G, Davlouros P, Hahalis G. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012, 5(6), 797-804.
48. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Jensen EC, Sabatine MS. *Am Heart J.* 2014, 167(4), 437-444.
49. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. *Lancet.* 2006, 367, 1665-1673.
50. Gesele P, Momi S, Falcinell E. *Brit J Clin Pharmacol.* 2011, 72(4), 634-646.
51. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. *J Neurol Sci.* 1996, 143(1-2), 1-13.
52. Estol CJ, Bath PM, Gorelick PB, Cotton D, Martin RH, PROfESS Publications Committee and PROfESS Investigators. *Int J Stroke.* 2014, 9(A100), 43-47.
53. TARDIS Trial Investigators, Krishnan K, Beridze M, Christensen H, Dineen R, Duley L, Heptinstall S, James M, Markus HS, Pocock S, Ranta A, Robinson T, Nikola N, Venables G, Bath P. *Int J Stroke.* 2015, 10(7), 1159-1165.
54. Schrör K, Weber AA. *J Thromb Thrombolysis.* 2003, 15, 71-80.
55. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, von Reutern GM, Seitz RJ, Röther J, Witte OW, Hamann G, Junghans U, Villringer A, Fiebich JB. *Stroke.* 2011, 42(9), 2388-2392.
56. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W, AbESTT-II Investigators. *Stroke.* 2008, 39(1), 87-99.