

Leki przeciwplatetkowe

stosowane w chorobach układu krążenia

Lukasz Dzioba¹, Andrzej Stańczak²

¹Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

²Zakład Farmacji Szpitalnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

kierownik zakładu: prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak

Słowa kluczowe: leki przeciwplatetkowe, inhibitory agregacji płytek, receptory ADP, tienopirydyny, ostry zespół wieńcowy.

Streszczenie

Schorzenia sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę zgonów pacjentów na całym świecie. Znaczący odsetek przypadków hospitalizowanych bądź śmiertelnych związany jest z uszkodzeniem blaszki miażdżycowej powstającej w naczyniach i zwężającej ich światło. Następstwem uszkodzenia płytki miażdżycowej jest tworzenie się czopu z płytek krwi w wyniku ich agregacji w miejscu uszkodzenia. W efekcie może to doprowadzić do zamknięcia światła naczynia, a w konsekwencji do Ostrego Zespołu Wieńcowego (OZW). Istotną i udokumentowaną rolę w prewencji pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych odgrywają leki przeciwplatetkowe. Skuteczność terapii antyagregacyjnych jest bardzo zróżnicowana i zależy od wielu czynników, m.in. mechanizmu działania, drogi podania leku czy jednostki chorobowej. Do najbardziej popularnych leków przeciwplatetkowych zaliczamy leki blokujące cyklooksigenazę (COX-1), płytkowy receptor ADP oraz leki blokujące receptor glikoproteinowy IIb/IIIa. Wiele nowych leków, których działanie oparte jest na podobnych mechanizmach, znajduje się na etapie badań klinicznych. Ich skuteczność wymaga udokumentowania, zanim uzyskają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i znajdą się w powszechnym użyciu.

Key words: Antiplatelet agents, platelet inhibition, ADP receptors, thienopyridines, Acute Coronary Syndromes (ACS).

Abstract

Cardiovascular events became main causes of death among patients worldwide. Majority of hospitalization or death cases are linked with rupture of high risk arteriosclerosis plaque formed in vessels what may lead to occlusion. If happens, rupture initiate formation of thrombus by plates. As a consequence blood circulation can be hold up and Acute Coronary Syndrome (ACS) can occur. Antiplatelet agents plays important and well documented role in primary and secondary prevention of cardiovascular events. Efficacy of antiplatelet therapies differs and depends on distinct factors i.e. mode of action, route of administration and type of disease. Most common antiplatelet agents are as follows: Cyclooxygenase blockers (COX-1), binders of ADP receptors and antagonists of glycoprotein IIb/IIIa. Many new drugs with similar mode of action are currently under development. Their efficacy has to be established and well documented before they obtain approval, and be put into markets.

Wprowadzenie

Rozwój medycyny w ciągu ostatnich lat pozwolił na ograniczenie zachorowalności populacji na wiele schorzeń. Niektóre z nich, dotychczas uznawane za choroby nieuleczalne, stały się przewlekłymi, a rokowanie w innych znacznie się poprawiło. Jako przykład może posłużyć zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Wprawdzie nie opracowano jak dotąd skutecznej metody leczenia AIDS, jednak badania przeprowadzone w Tajlandii wskazują na redukcję zachorowalności o prawie 30% u pacjentów, którym podano mieszaninę dwóch uprzednio nieskutecznych szczepionek przeciwko wirusowi HIV [1].

Podobne zjawisko obserwujemy w przypadku onkogenezy. Wiele spośród setek rodzajów nowotworów, odpowiednio wcześniej zdiagnozowane, daje niemal pełną wyleczalność [2,3]. Oczywiście istnieje spora grupa chorób nowotworowych, wobec których współczesna medycyna pozostaje nadal bezradna, jednak wbrew powszechnym opiniom badania wskazują jednoznacznie na spadkowy trend wskaźników umieralności [4,5]. Składa się na to wiele czynników, m.in. wczesne wykrywanie, profilaktyka, wyższa świadomość pacjenta oraz skuteczność nowoczesnych terapii [4,5].

Choroby układu sercowo-naczyniowego: statystyki

Paradoksalnie, w związku z szybkim rozwojem cywilizacyjnym pojawiły się nowe zagrożenia – wzrost zachorowalności na inne schorzenia, głównie związane z układem sercowo-naczyniowym. Dane zgromadzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) nie pozostawiają żadnych wątpliwości i stawiają incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, nagła śmierć sercowa, udar mózgu oraz wiele innych) w czołówce przyczyn zgonów pacjentów na całym świecie [6]. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych na tego typu schorzenia umiera 1,33 mln osób rocznie (w skali świata ok. 7,2 mln) i plasują się one na pierwszym miejscu wśród przyczyn śmierci, wyprzedzając nowotwory (płuc, okrężnicy, prostaty, żołądka, piersi), cukrzycę czy chorobę Alzheimera [7] (tab. 1).

Prognozy demograficzne alarmują, iż w obecnym stuleciu niewydolność serca (także wynikająca z choroby wieńcowej) o różnej etiologii stanie się głównym schorzeniem leczonym przez lekarzy kardiologów [8]. Aktualnie choroba wieńcowa w ocenie specjalistów pozostaje głównym czynnikiem sprawczym niewydolności serca (ok. 70% przypadków) [9].

Jako potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia choroby wskazuje się: podwyższone stężenie cholesterolu, zwłaszcza frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz trójglicerydów, palenie tytoniu, hiperglikemię, cukrzycę, podwyższone ciśnienie tętnicze, wiek oraz płeć [10]. Niekorzystny wpływ wskazanych czynników nie skutkuje natychmiastowym wystąpieniem objawów chorobowych, lecz jest widoczny dopiero w horyzoncie długoterminowym. Często pacjenci nie zdają sobie sprawy z konsekwencji lub wręcz bagatelizują problem właśnie z uwagi na długofalowy efekt niekorzystnych czynników. Ważne wydaje się zatem, aby z informacją i profilaktyką docierać do potencjalnych pacjentów nie tylko wcześniej, ale i skutecznie. WHO rekomenduje, by kłaść większy nacisk na programy promujące zdrowie [11], w myśl zasady „lepiej zapobiegać niż leczyć”.

W Polsce w 1990 r. powstał Narodowy Program Ochrony Serca, mający na celu zapobieganie i zwalczanie chorób sercowo-naczyniowych [12]. Liczba zachorowań na tego typu schorzenia w Polsce nie jest dokładnie znana. Dane pochodzą przede wszystkim z rejestrów oraz ankiet i wynika z nich, że w przypadku Ostrego Zespołu Wieńcowego (OZW) bez uniesienia

Tabela 1. Dziesięć najczęstszych przyczyn zgonów wg WHO [7]

Kraje wysokorozwinięte	Zgony w milionach	% zgonów
choroba wieńcowa	1,33	16,3
udar lub inne choroby naczyniowo-mózgowe	0,76	9,3
nowotwór tchawicy, oskrzeli, płuc	0,48	5,9
infekcje dolnych dróg oddechowych	0,31	3,8
przewlekła obturacyjna choroba płuc	0,29	3,5
choroba Alzheimera i inne demencje	0,28	3,4
nowotwór okrężnicy i odbytu	0,27	3,3
cukrzyca	0,22	2,8
nowotwór piersi	0,16	2,0
nowotwór żołądka	0,14	1,8

odcinka ST¹ hospitalizowanych jest rocznie ok. 150 tys. pacjentów. Częstość przypadków OZW z uniesieniem odcinka ST jest mniejsza. Łącznie można założyć, że co roku w Polsce odnotowywanych jest ok. 200 tys. przypadków OZW. Dane te nie obejmują pacjentów, którym postawiono złą diagnozę, byli niewłaściwie leczeni oraz pacjentów, u których nastąpił zgon przed hospitalizacją [13]. Podział na pacjentów z OZW bez uniesienia i z uniesieniem odcinka ST związany jest z kwalifikacją do właściwego leczenia i jest określany na podstawie zapisu badania EKG [13].

We wszystkich przypadkach OZW czynnością nadrzędną jest jak najszybsze osiągnięcie reperfuzji mięśnia sercowego. Aktualnie najbardziej preferowaną metodą jest pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, ang. *Percutaneous Coronary Intervention*) [14]. Zabieg PCI polega na poszerzeniu patologicznie zwężonej tętnicy wieńcowej za pomocą specjalnego wprowadzanego przez skórę „balonu”. Pompowanie „balonu” powoduje mechaniczne zniszczenie blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za zwężenia światła tętnicy i przywrócenie prawidłowej perfuzji krwi do mięśnia sercowego.

Pacjenci z przebytym PCI zostają zwykle zakwalifikowani do grupy ryzyka, w której prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zawału jest wysokie. W zależności od płci i faktycznego stanu klinicznego ryzyko to może być od 1,5 do nawet 15 razy wyższe niż u zdrowego pacjenta. W ciągu 6 lat od przebycia pierwszego zawału mięśnia sercowego 18% populacji męskiej i aż 35% populacji żeńskiej doświadczy kolejnego zawału [15].

Warta podkreślenia jest ważna rola leków przeciwplatek w prewencji zespołów sercowo-naczyniowych. Pozycję „złotego standardu” potwierdzają rekomendacje amerykańskich i europejskich towarzystw kardiologicznych [16].

Za najczęstszą przyczynę choroby niedokrwiennej serca uznaje się miażdżycę tętnic

wieńcowych [17]. Jest to proces zapalny wywołany współistnieniem kilku czynników, zarówno genetycznych, jak i środowiskowych [17]. Powstawanie zmian miażdżycowych obejmuje kilka etapów. Na proces ten w uproszczeniu składają się:

1. uszkodzenie śródbłonna naczynia,
2. gromadzenie się krwinek oraz złogów cholesterolu w miejscu uszkodzenia, rozrost komórek mięśni gładkich błony wewnętrznej i wzrost produkcji macierzy pozakomórkowej,
3. powstanie rdzenia tłuszczowego i angiogeneza w obrębie zmian miażdżycowych,
4. ogniskowe wapnienie w obrębie powstałej blaszki miażdżycowej [18].

Blaszka miażdżycowa składa się z włóknistej pokrywy i rdzenia lipidowego [17,19]. Rdzeń stanowiący powyżej 50% objętości blaszki, jej cienka pokrywa i aktywny proces zapalny mogą prowadzić do destabilizacji blaszki, a w konsekwencji do

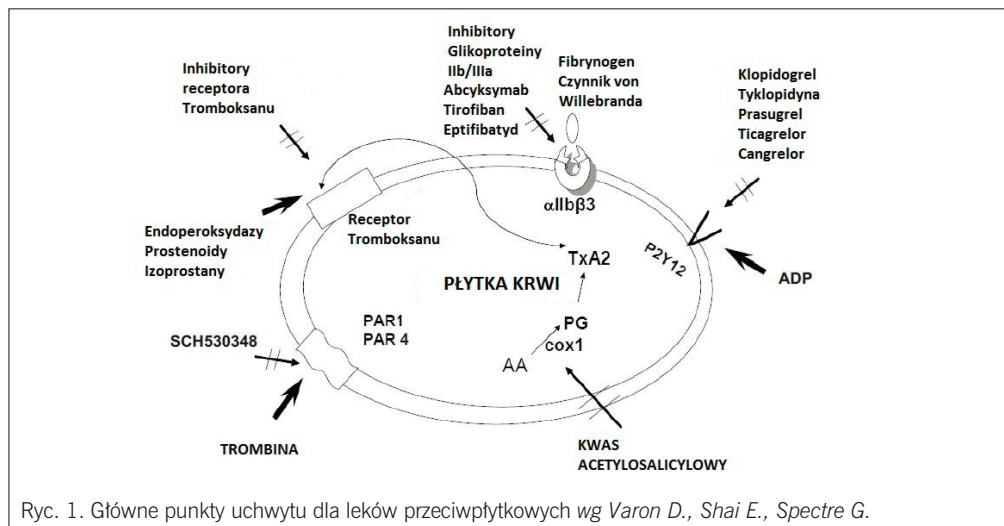
jej uszkodzenia i utworzenia się zakrzepu [17,20]. Powstające w ten sposób ograniczenie drożności tętnicy wieńcowej jest przyczyną OZW [17].

Leki przeciwplatekowe i ich rola w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych

W systemie ATC WHO leki przeciwplatekowe znalazły się w grupie B01AC04 [21,22]. Płytki krwi mają zdolność do agregacji w miejscu uszkodzenia łożyska naczyniowego i tworzenia pierwotnego czopu hemostatycznego, hamującego krwawienie. Ta zdolność płytek krwi spełnia funkcję ochronną dla organizmu. Te same płytki formujące czop, jako odpowiedź na krwawienie w miejscu pęknięcia bądź uszkodzenia płytki miażdżycowej, mogą stanowić potencjalną przyczynę śmierci [23]. Leki przeciwplatekowe mają za zadanie zapobiegać agregacji płytek, a tym samym zmniejszać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [23]. Odkrycie silnych leków zapobiegających agregacji płytek krwi na przełomie

Za najczęstszą przyczynę choroby niedokrwiennej serca uznaje się miażdżycę tętnic wieńcowych.

¹Ostry Zespół Wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – na zapisie z EKG brak uniesienia odcinka ST, a nawet możliwe obniżenie względem zafamka T (okres repolaryzacji komór)



Najczęściej stosowane leki przeciwplatektywne [26]

pochodne kwasu salicylowego	kwas acetylosalicylowy (ASA)
pochodne tienopirydyny	tiklopidyna, kłpidogrel, prasugrel
inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa	abciximab, eptifibatyd, tirofiban
inne inhibitory agregacji płytek ²	ticagrelor, cangrelor, elinogrel

ostatnich lat doprowadziło do rewolucji w medycynie, umożliwiając przeprowadzanie przezskórnej angioplastyki wieńcowej czy stentowania naczyń, zabiegów zwiększających przeżywalność pacjentów cierpiących na choroby sercowo-naczyniowe [24].

■ Kwas acetylosalicylowy (ASA)

ASA jest podstawowym lekiem stosowanym w prewencji pierwotnej i wtórnej schorzeń sercowo-naczyniowych [26]. Redukcję śmiertelności z przyczyn naczyniowo-sercowych u pacjentów przyjmujących ASA szacuje się na 23-25% [27,28], zaś redukcję wystąpienia ponownego zawału serca na 50% [28]. Induktorem agregacji płytek, a zarazem czynnikiem silnie obkurczającym naczynia jest tromboksan A2. Kwas acetylosalicylowy hamując nieodwracalnie syntezę cyklooksigenazy (COX-1), enzymu uczestniczącego w powstawaniu trombok-

sanu A2 (TXA2), uniemożliwia agregację trombocytów [29,30]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych potwierdzają, że w prewencji długoterminowej (zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym) sprzyja dzienna dawka 75-150 mg ASA [29,31]. Nie wykazano korelacji między stosowaniem wyższych dawek a skutecznością działania ASA. Obserwowano natomiast zwiększone ryzyko krwawień, które jest związane z ordynowaną dawką leku [24].

■ Pochodne tienopirydyny

Tiklopidyna [ryc. 2]

W przypadku nietolerancji ASA lub wyraźnych przeciwwskazań do jego stosowania zaleca się leczenie tiklopidyną [17]. Tiklopidyna została zsyntetyzowana w 1972 r. jako lek przeciwzapalny [23]. Podczas badań na zwierzętach wykazano brak

² Leki na etapie badań klinicznych, które nie uzyskały jeszcze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

działania przeciwzapalnego, natomiast odkryto działanie przeciwaagregacyjne nowo zsyntetyzowanej cząsteczki [23]. Aktywność agregacyjna płytek hamowana jest przez blokowanie jednego z dwóch receptorów dla ADP, znajdujących się na ich powierzchni [24].

Tiklopidyna jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie do swojej aktywnej formy [29]; pełny efekt terapeutyczny uzyskuje się po 48-72 godz. stosowania, w związku z tym nie zaleca się podawania tiklopidyny u chorych skierowanych do angioplastyki wieńcowej w trybie pilnym. W trybie planowym zalecane jest podawanie dawki 2 x po 250 mg przez minimum dwie doby przed planowanym zabiegiem [26].

W porównaniu z ASA nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego wynikająca ze stosowania tiklopidyny występuje znacznie rzadziej. Tiklopidyna nie jest jednak wolna od działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia neutropenii wynosi ok. 1%, co zwykle jest odwracalne po zaprzestaniu przyjmowania leku, jednak zdarzają się przypadki nieodwracalnego uszkodzenia szpiku, mogące prowadzić do śmierci [32]. Pacjenci przyjmujący lek muszą być pod stałym nadzorem hematologicznym, szczególnie przez pierwsze trzy miesiące terapii. Ponadto podczas terapii istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepowej plamicy małopłytkowej (skaza krwotoczna) [32].

Klopidogrel [ryc. 2]

Reprezentuje bardziej zaawansowaną w stosunku do tiklopidyny terapię przeciwplatekową [32]. Określany jest mianem leku przeciwplatekowego drugiej generacji [33]. Jako pochodna tienopiryny wykazuje podobny do tiklopidyny mechanizm działania. Hamowanie agregacji płytek odbywa się

przez blokowanie receptorów (przynajmniej jednego z dwóch) dla ADP, znajdujących się na powierzchni płytki [17].

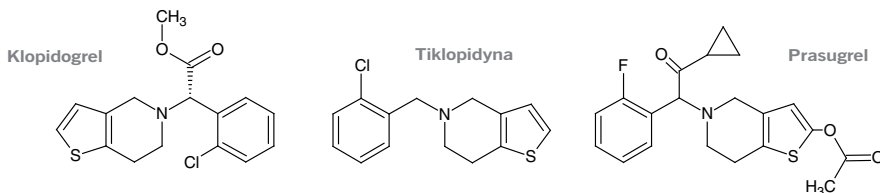
Klopidogrel jest również prolekiem [ryc. 3] stosowanym doustnie [24,34]. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność wynosi około 50% [34]. Lek wymaga jednorazowego podania w dawce 75 mg bez lub z podaniem tzw. dawki wysycającej (300 mg) [24,34,35]. W porównaniu z tiklopidyną (2 x 250 mg) stanowi to dużą zaletę [35].

Klopidogrel wydaje się być lepiej tolerowany, a profil stosowania bardziej korzystny [24,35]. Terapia nie wiąże się z ewentualną neutropenią, jakkolwiek może wystąpić zakrzepowa plamica małopłytkowa [32].

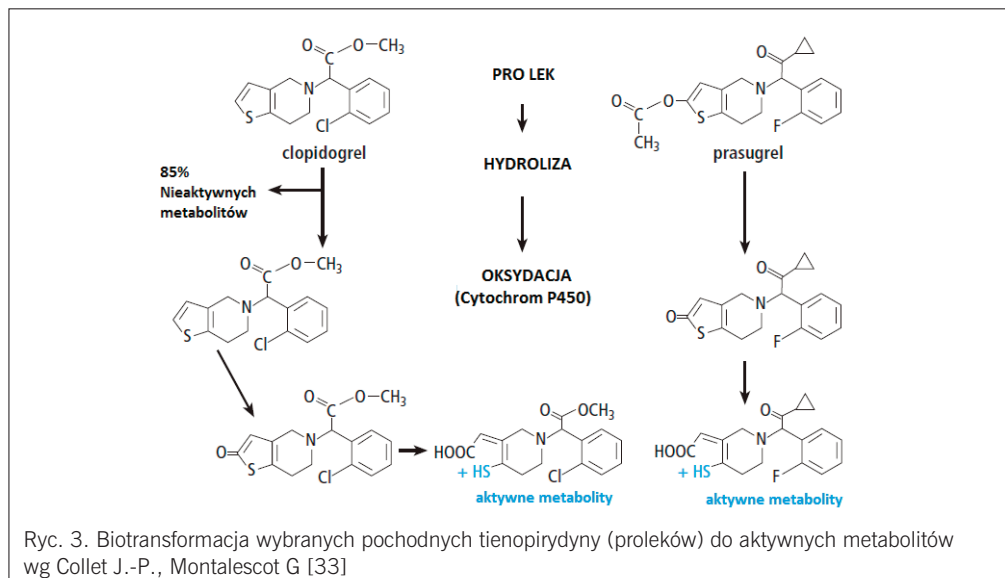
Maksymalny efekt osiągany jest po ok. 5 dniach stosowania [35]. Klopidogrel został uznany za lek tak samo ważny jak aspiryna w przypadku prewencji wtórnych udarów mózgu, a w skojarzeniu z aspiryną wydaje się tak skuteczny jak aspiryna z tiklopidyną [24].

Prasugrel [ryc. 2]

Należy do doustnych leków przeciwplatekowych, proleków [ryc. 3] z grupy tienopiryny, które nie wykazują aktywności *in vitro* [36]. Otrzymał status leku przeciwplatekowego trzeciej generacji [33]. Podobnie jak w przypadku dwu poprzednich pochodnych tienopiryny, prasugrel działa nieodwracalnie, blokując receptor płytkowy dla ADP [33]. Badania na zwierzętach ujawniły zależność od dawki siły działania przeciwplatekowego [33,34], a pojedyncza dawka w badaniu na szczurach wykazała ok. 10-100 razy większy potencjał antyagregacyjny niż ma to miejsce w przypadku klopidogrelu czy tiklopidyny [33].



Ryc. 2. Antagoniści płytkowego receptora ADP pochodnych tienopiryny [39]



Maksymalne stężenie aktywnego metabolitu pojawia się w czasie krótszym niż godzina od podania (średnio ok. 30 minut) [33,36], a w ok. 4 godziny po podaniu 40 lub 60 mg nasycającej dawki prasugrelu obserwowano dwukrotnie silniejszy efekt antyagregacyjny w stosunku do podania 300 mg kłopidogrelu (dawka nasycająca) [37].

Prasugrel wydaje się mieć większy potencjał w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowym w stosunku do kłopidogrelu, jednak częstość wystąpienia krwawień jest większa, przez co nie zaleca się stosowania go u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia krwawień jest wysokie [38].

█ Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa

Glikoproteina IIb/IIIa jest powierzchniową integralną płytki krwi [40]. Stanowi receptor odpowiedzialny za adhezję płytki do obcej powierzchni, uczestnicząc tym samym w procesie agregacji [24]. Blokowanie tegoż receptora uniemożliwia zlepianie się płytek i stanowi podstawę działania leków przeciwplatek, inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa.

Abciximab

To przeciwciało monoklonalne (ludzko-mysia chimera) odwracalnie wiążące się z receptorem płytkowym [24,35]. Terapii abciximabem poddawani są pacjenci skierowani na przeszłą angioplastykę w trybie pilnym [24] z uwagi na szybkość działania leku [17]. Abciximab nie jest doustnym, a dożylnym lekiem przeciwplatekowym. Zaleca się podawanie abciximabu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,25 mg/kg m.c., a następnie kontynuowanie podania w ciągłym wlewie dożylnym z szybkością 0,125 µg/kg m.c./min (nie więcej niż 10 µg/min) [41]. Potwierdzono redukcję zdarzeń klinicznych u pacjentów stosujących abciximab w wielu dużych badaniach klinicznych [24].

Eptifibatyd

Jest to mały, syntetyczny, cykliczny heptapeptyd, wiążący się odwracalnie z płytkowym receptorem glikoproteiny IIb/IIIa, hamując tym samym agregację płytek [42]. Eptifibatyd stosowany jest podczas leczenia OZW oraz podczas przeprowadzania

angioplastyki wieńcowej [24], a jego efekt obserwowany jest niemal natychmiast po podaniu dożylnym [28].

Zalecaną dawką jest dożylny bolus 180 $\mu\text{g/kg}$, a następnie 2 $\mu\text{g/kg}$ na minutę przez kolejne 96 godzin [24]. Działanie leku jest stosunkowo krótkie, a agregacja płytek wraca do normy po ok. 6-12 godzinach od odstawienia leku [24]. Leczenie eptifibatydem jest najczęściej kojarzone z kwasem acetylosalicylowym oraz heparyną [24].

Tirofiban

To małocząsteczkowy niepeptydowy antagonistą glikoproteinowego receptora GP IIb/IIIa [27,43]. Jest szybko działającym inhibitorem agregacji płytek, efekt uzyskuje się już po 5 minutach od podania [28]. Lek ma krótki okres półtrwania, około 1,5 godz., podczas gdy pełne zniesienie efektu działania obserwuje się już w 4 godz. po odstawieniu [28].

Najlepszą skuteczność notuje się w przypadku dusznicy bolesnej oraz zawałów serca bez zafamka Q, a redukcja zgonów oraz zawałów serca w zestawieniu z *placebo* wynosi ok. 20% [24].

Podanie tirofibanu kojarzy się z heparyną [24]. Badania wykazały, że podanie bez heparyny zwiększa śmiertelność wśród pacjentów [44].

/// Inne inhibitory agregacji płytek

Ticagrelor

Jest doustnym inhibitorem receptorów ADP, podobnie jak ma to miejsce w przypadku pochodnych tienopirydyny (tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel), z tą różnicą, że po raz pierwszy inhibicja jest odwracalna [45,46]. Działa szybciej, a efekt przeciwpłytkowy jest bardziej wyraźny w porównaniu z kłopidogrelem [45]. Nie jest prolekiem, zatem nie wymaga przejścia przez wątrobę, aby zostać przekształconym w aktywny metabolit, co występuje w przypadku tienopirydyn [46]. Maksymalny efekt

terapeutyczny obserwowany jest po około 1-3 godz. po podaniu.

Wyższość ticagreloru nad kłopidogrelem została potwierdzona w dużym badaniu klinicznym III fazy PLATO [46,47] i dotyczyła znaczącej redukcji śmiertelności z przyczyn naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu z jednoczesnym brakiem wzrostu poważnych krwawień u pacjentów z OZW [46].

Jeśli chodzi o niekorzystne efekty stosowania leku, ticagrelor powodował wzrost poważnych krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym oraz wzrost częstości wystąpienia duszności [46]. Ogólny bilans mniejszych i większych krwawień wskazywał na zwiększoną ich ilość w przypadku stosowania ticagreloru w porównaniu z kłopidogrelem [48].

Cangrelor

Nietienopirydynowy dożylny analog trifosforanu adenozy (ADP), odwracalnie blokujący receptor płytkowy P2Y₁₂ [49]. Jest chemicznie zmodyfikowaną wersją ticagreloru [48]. Podanie w postaci bolusa plus infuzja ciągła powoduje szybkie, ale krótkotrwałe zahamowanie agregacji płytek [50]. Już w godzinę po odstawieniu leku 60% uprzednio związanych z lekiem płytek uległo zlepieniu (efekt obserwowano u 23 z 33 pacjentów z OZW) [39].

Skuteczność leku badano w dwóch równoległych badaniach klinicznych, do których włączono łącznie ponad 14 000 pacjentów cierpiących na OZW, poddanych PCI. Lek w porównaniu z nasycającą dawką kłopidogrelu (podanie 600 mg) nie wykazał znacznie wyższej skuteczności, a powodował zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień [51].

Elinogrel

Kolejny nietienopirydynowy, działający bezpośrednio na płytkowy receptor P2Y₁₂ odwracalny lek przeciwplatek. Wyjątkowość leku polega na możliwości ordynacji zarówno doustnej, jak i dożylnej [48] w przypadkach ostrych zespołów wieńcowych oraz zapobieganiu powtórny incydentom zakrzepowym [52]. Pozwala to na szybkie i odwracalne blokowanie agregacji płytek, co umożliwia wyko-

nanie – w razie konieczności – operacji bez znacznych opóźnień [48].

Badania kliniczne drugiej fazy przeprowadzone z włączeniem pacjentów po przebytym zawału serca z uniesieniem odcinka ST, przed zabiegiem PCI, wykazały brak znaczących różnic u pacjentów przyjmujących *placebo* w stosunku do przyjmujących elinogrel [48]. Faza badań nad potwierdzeniem dawki została tymczasowo wstrzymana z przyczyn administracyjnych, jakkolwiek uznano wyniki dotychczasowego badania za wystarczające do włączania elinogrelu jako terapii wspomagającej u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, wskazanych do PCI [48].

Podsumowanie

- Terapia lekami przeciwplatekowymi ugruntowała swoją pozycję w leczeniu i prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych [16]. Kwas acetylosalicylowy (ASA) pozostaje nadal lekiem antyagregacyjnym numer jeden [26].
- Dla pacjentów nietolerujących ASA dobrą alternatywą są pochodne tienopirydyn, jak tiklopidyna, kłopidogrel czy prasugrel, dla innych niezbędna jest terapia łączona, w której ASA łączy się z jedną z tienopirydyn.
- Dożylnie środki przeciwplatekowe znalazły szerokie zastosowanie ze względu na szybkość działania szczególnie u pacjentów kierowanych na PCI w trybie nagłym, a także krótki czas półtrwania, co pozwala w razie potrzeby na dość szybkie przywrócenie funkcji płytek.
- Leki przeciwplatekowe nie są wolne od działań niepożądanych, wśród których dominują krwawienia. Minimalizacja częstości i ciężkości krwawień stanowi bodziec do ciągłych poszukiwań oraz opracowywania nowych cząsteczek, w nadziei wynalezienia leku łączącego wysoką skuteczność ze stosunkowo niewielkim ryzykiem stosowania. Oczywiście wydaje się zatem potrzeba dalszych badań w celu opracowania nowego „złotego standardu” terapii przeciwplatekowej [46].

Piśmiennictwo u Autorów