

## FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

# Leki przeciw płytkowe w profilaktyce i leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu

## Antiplatelet therapy in prevention and treatment of ischemic stroke

**Mariusz Kwarciany, Dariusz Gąsecki, Walenty M. Nyka**

Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**STRESZCZENIE**

Udar mózgu jest drugą przyczyną śmierci i pierwszą przyczyną niepełnosprawności wśród osób dorosłych na świecie. Roczna światowa zapadalność na udar mózgu wynosi 15 milionów przypadków. Obecnie nie ma leków, które przywracałyby funkcję uszkodzonej tkance. Opieka nad pacjentem w ostrej fazie udaru polega na próbie przywrócenia drożności zamkniętego naczynia, zapobieganiu wczesnym i odległym powikłaniom udaru oraz jak najwcześniejszej rehabilitacji. Dotychczas udowodniono skuteczność 3 metod w zmniejszaniu niepełnosprawności i śmiertelności z powodu udaru mózgu — leczenia na oddziale udarowym, leczenia trombolitycznego oraz leczenia kwasem acetylosalicylowym. Niniejszy artykuł zawiera przegląd badań i aktualnych wytycznych dotyczących stosowania leków przeciw płytkowych w prewencji pierwotnej i wtórnej oraz w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu.

*Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (1), 33–39***Słowa kluczowe:** udar mózgu, leki przeciw płytkowe, leczenie, profilaktyka**ABSTRACT**

Ischemic stroke is the second cause of death and the first cause of disability in adults. Every year 15 million people worldwide suffer from ischemic stroke. There is no drug which would restore the function of destroyed brain tissue. The aim of acute phase treatment is to unblock the occluded artery, prevent early and long-term complications and to rehabilitate a patient. So far three methods have been shown to reduce mortality and disability after stroke — treatment in stroke unit, thrombolysis and acetylsalicylic acid. This article contains an overview of clinical trials and current guidelines on the use of antiplatelet drugs in primary and secondary prevention, and in the treatment of acute phase of ischemic stroke.

*Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (1), 33–39***Key words:** ischemic stroke, antiplatelet drugs, treatment, prevention

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Dariusz Gąsecki  
Klinika Neurologii Dorosłych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: 58 349 23 00/09, faks: 58 349 23 20  
e-mail: dgasecki@gumed.edu.pl

## WPROWADZENIE

Udar mózgu jest drugą przyczyną śmierci i pierwszą przyczyną niepełnosprawności wśród osób dorosłych na świecie [1]. Roczna światowa zapadalność na udar mózgu wynosi 15 milionów osób, spośród których 6 milionów umiera. Oznacza to, że co 2 sekundy jedna osoba doznaje udaru, a co 6 sekund jedna osoba z jego powodu umiera. Na całym świecie żyje 30 milionów pacjentów, którzy przebyli udar mózgu, przy czym około połowa z nich jest w jakimś stopniu niesprawna.

Obecnie nie ma leków, które przywracałyby funkcję uszkodzonej tkance. Opieka nad pacjentem w ostrej fazie udaru polega na próbie przywrócenia drożności zamkniętego naczynia, zapobieganiu wczesnym i odległym powikłaniom udaru oraz jak najwcześniejszej rehabilitacji. Dotychczas udowodniono skuteczność 3 metod w zmniejszaniu niesprawności i śmiertelności z powodu udaru mózgu — leczenia na oddziale udarowym, leczenia trombolitycznego (nie zmniejsza śmiertelności, ale znacząco zwiększa szanse na dobry stan funkcjonalny chorego) oraz leczenia kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*). W polskich warunkach nie każdy chory ma szansę trafić do ośrodka specjalizującego się w leczeniu udarów, z tego powodu dwie pierwsze metody nie są dostępne dla każdego pacjenta. Wszyscy jednak mogą otrzymać leczenie ASA. W artykule tym skupiono się na przeglądzie badań i wytycznych dotyczących stosowania leków przeciwplatek w prewencji pierwotnej i wtórnej oraz w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu.

## PREWENCJA PIERWOTNA

Stosowanie leków przeciwplatek w profilaktyce pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zakrzepowo-zatorowej pozostaje kontrowersyjne. Wytyczne *European Stroke Organization* z 2008 roku [2] zalecają stosowanie małych dawek ASA u kobiet w wieku 45 lat lub więcej, bez zwiększonego ryzyka krwotoku śródmózgowego i bez przeciwwskazań ze strony przewodu pokarmowego, zaznaczając jednak, że efekt jego stosowania jest bardzo mały (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Zalecenie to opiera się na analizie badania Ridkera i wsp. z 2005 roku [3], w którym w grupie niemal 40 000 zdrowych kobiet w wieku 45 lat i więcej wykazano, że stosowanie ASA zmniejszyło ryzyko udarów ogółem i udaru niedokrwiennego przy jednoczesnym nieistotnym zwiększeniu ryzyka udaru krwotocznego w obserwacji 10-letniej. W tym samym badaniu nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka wystąpienia zawału serca zarówno zakończonego, jak i niezakończonego zgo-

nem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [3]. W odniesieniu do zdrowych mężczyzn ESO zaleca stosowanie małych dawek ASA jedynie w prewencji pierwotnej zawału serca (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Wyniki wiarygodnych badań naukowych nie potwierdzają jego skuteczności w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu [4]. Nie zaleca się również pierwotnej prewencji u pacjentów obciążonych naczyniowymi czynnikami ryzyka. Na podstawie metanalizy Bergera i wsp. [5] wykazano, że u pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, ale bez chorób naczyniowych, podawanie ASA nie spowodowało zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru i łącznego ryzyka wszystkich incydentów naczyniowych. W badaniu *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA) w grupie pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez incydentu niedokrwiennego, nie udowodniono większej skuteczności stosowania klopidogrelu wraz z ASA względem ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu [6].

Inaczej wygląda prewencja u pacjentów z miażdżycą tętnic szyjnych. W tym przypadku wszyscy pacjenci z bezobjawowym zwężeniem powyżej 50% powinni otrzymywać ASA (klasa II, poziom dowodów B) [7, 8].

W przypadku prewencji udaru niedokrwiennego o etiologii sercowo-zatorowej według ESO u pacjentów z migotaniem przedsionków, poniżej 65. roku życia, bez wady zastawkowej i innych naczyniowych czynników ryzyka można zalecać ASA. U chorych w wieku 65–75 lat zaleca się stosowanie ASA lub doustnego antykoagulantu według monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w przedziale docelowym 2–3. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnym antykoagulantem zaleca się stosowanie ASA (klasa I, poziom A). Nie zaleca się stosowania innych leków przeciwplatek w zapobieganiu pierwszemu udarowi mózgu (klasa IV, GCP).

W najnowszych amerykańskich wytycznych *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) [9] stosowanie ASA w prewencji pierwotnej udaru mózgu zaleca się u pacjentów, u których korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko, to znaczy u chorych, u których 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego wynosi 6–10% (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Ostrożniejsze od zdania ESO jest również podejście Amerykanów do prewencji udaru u kobiet. Zalecają stosowanie ASA w dawce 81–100 mg jedynie u kobiet, u których korzyści przewyższają ryzyko jego stosowania (klasa IIa,

poziom dowodów B). W wytycznych AHA/ASA poruszono, zupełnie pominięty w rekomendacjach europejskich, temat stosowania leków przeciwplatekowych u chorych na cukrzycę. Według wytycznych amerykańskich ustalono, że, mimo braku wyraźnych dowodów na skuteczność stosowania ASA u pacjentów z cukrzycą, należy rozważyć jego włączenie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B). Podobne do zaleceń ESO są zalecenia amerykańskie dotyczące stosowania ASA u pacjentów z migotaniem przedsionków. Zaleca się jego stosowanie jedynie u pacjentów z niskim i średnim ryzykiem zachorowania, biorąc pod uwagę preferencje chorego i ryzyko krwawienia.

Nieco odważniejsze jest stanowisko amerykańskie dotyczące stosowania leków przeciwplatekowych u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania, którzy nie mogą przyjmować doustnych antykoagulantów. Wynika ono z analizy opublikowanych w 2009 roku (po publikacji zaleceń ESO) wyników badania *The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A)* [10]. Na jego podstawie AHA/ASA sugerują, że może być wskazane stosowanie u tych pacjentów ASA i klopidoogrelu z zastrzeżeniem, że zwiększa to istotnie ryzyko krwawienia.

Należy również wspomnieć o nowych lekach stosowanych w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu. Żaden z nich nie jest lekiem przeciwplatekowym, lecz w najbliższej przyszłości mogą one zrewolucjonizować prewencję udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Pierwszy z nich, dabigatran, podawany w formie proleku, bezpośredni inhibitor trombiny, porównywano w badaniu *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)* z warfaryną. Pierwotny punkt końcowy (udar lub zator obwodowy) występował w grupie leczonej dabigatranem w mniejszej dawce ( $2 \times 110$  mg), z podobną częstością jak w grupie leczonej warfaryną, przy jednoczesnym mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych. Stosowanie dabigatranu w większej dawce ( $2 \times 150$  mg) wiązało się z mniejszym ryzykiem zatorowości sercowo-chodnej, przy podobnym, jak w grupie stosującej warfarynę, ryzyku powikłań krwotocznych [11].

Kolejną grupę leków stanowią inhibitory czynnika Xa — riwaroksaban i apiksaban. W opublikowanych niedawno wynikach badania *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)* wykazano, że u pacjentów z migotaniem przedsionków stosowanie riwaroksabanu w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej przynosi po-

dobne efekty, jak stosowanie warfaryny. Nie było różnic między grupami w ryzyku wystąpienia poważnego krwawienia, chociaż ryzyko krwawienia śródczaszkowego i krwawienia zakończonego zgonem było mniejsze w grupie leczonej riwaroksabanem [12].

W opublikowanych wcześniej wynikach badania *Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES)* oceniano skuteczność apiksabanu ( $2 \times 5$  mg) w porównaniu z ASA u chorych z migotaniem przedsionków, którzy nie kwalifikowali się do leczenia warfaryną. Badanie przerwano przed czasem z powodu wyraźnej korzyści odnoszonej przez pacjentów leczonych apiksabanem, wyrażającej się mniejszą częstością incydentów zatorowych przy podobnym ryzyku poważnych incydentów krwotocznych, w tym krwawienia śródczaszkowego [13].

W opublikowanych w połowie 2010 roku wynikach badania *Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)* stosowanie apiksabanu porównywano z leczeniem warfaryną (wg monitorowania INR w przedziale 2–3). Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym były udar krwotoczny lub niedokrwienny oraz zatorowość systemowa. W trakcie obserwacji w grupie leczonej apiksabanem stwierdzono 21-procentową redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego, przy 31-procentowej redukcji ryzyka dużego krwawienia i 11-procentowej redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w redukcji ryzyka samego udaru niedokrwiennego (0,97 v. 1,05; HR 0,92 [0,74–1,13];  $p = 0,42$ ) [14].

Wspomniane wyżej leki nie znalazły jak na razie swojego miejsca w wytycznych towarzystw neurologicznych. Autorzy najnowszych wytycznych amerykańskich, zauważając ważne wyniki badania RE-LY, zwracają jednak uwagę na wyższą, niż obserwowana w innych badaniach, częstość poważnych powikłań krwotocznych w grupie otrzymującej warfarynę, możliwość poważnych interakcji z lekami, takimi jak werapamil, amiodaron czy chinidyna, oraz brak badań leku w grupie chorych z istotną dysfunkcją nerek. Nie ulega jednak wątpliwości, że wraz z nowymi badaniami te bardzo wygodne w użyciu leki będą uwzględnione w zaleceniach towarzystw udarowych.

## LECZENIE OSTREJ FAZY UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU

W leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu dane kliniczne i oparte na nich zalecenia europejskie

i amerykańskie są zgodne. Przy braku możliwości zastosowania leczenia przyczynowego (tromboliza przy użyciu rt-PA), zaleca się stosowanie ASA. W rekomendacjach ESO zaleca się zastosowanie dawki 160–325 mg, natomiast w zaleceniach AHA/ASA — jedynie dawki 325 mg (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Zarówno towarzystwa europejskie, jak i amerykańskie wyraźnie podkreślają konieczność podania leku w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów udaru niedokrwiennego mózgu. Zalecenia te wynikają z analizy 2 dużych randomizowanych, lecz nieprzeprowadzonych metodą ślepej próby badań. W badaniach *International Stroke Trial* (IST) i *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) pacjentów (w każdym ok. 20 000) w ostrej fazie udaru mózgu w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów włączano do grupy otrzymującej ASA (w IST również heparyna niefrakcjonowana *v.* unikanie heparyny) w dawkach odpowiednio 160 i 300 mg. W obu badaniach uzyskano niewielką redukcję śmiertelności i poprawę stanu funkcjonalnego (na każdym 1000 leczonych taki efekt obserwowano u dodatkowych 13 chorych) i zwiększenie odsetka chorych w pełni wracających do zdrowia (na 1000 chorych dodatkowo 10 pacjentów), przy jednoczesnym niewielkim wzroście ryzyka krwotoku śródmózgowego o 2 dodatkowe przypadki na 1000 leczonych. Wydaje się, że taki efekt ASA wynika raczej ze zmniejszenia prawdopodobieństwa udaru nawrotowego (najwyższego w pierwszych dobach od zachorowania) niż działania na świeże niedokrwienie mózgu [15, 16]. Zarówno zalecenia ESO, jak i AHA/ASA zaznaczają, że u pacjentów, u których potencjalnie można zastosować leczenie trombolityczne, oraz w ciągu pierwszych 24 godzin po jego zastosowaniu, podanie ASA nie jest wskazane.

Duże nadzieje wiązano z włączeniem do leczenia przeciwciała monoklonalnego blokującego glikoproteinę IIb/IIIa — abciximabu. W randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu II fazy *Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial* (AbESTT) stwierdzono poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów ocenianego w skali Rankina w porównaniu z grupą kontrolną [17]. Badanie III fazy AbESTT II przerwano z powodu dużej częstości występowania krwotoków śródmózgowych w grupie leczonej aktywnie (5,5% *v.* 0,5%;  $p < 0,002$ ). Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego leku w rutynowej praktyce poza badaniami klinicznymi [18].

Innym nowo badanym lekiem blokującym receptor IIb/IIIa jest tirofiban. Wyniki niedawno opublikowanego badania *Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke* (SaTIS), oceniającego jego bezpieczeństwo i skuteczność w ostrej fa-

zie udaru mózgu, wykazały, że jego podawanie w ciągu 3–22 godzin od wystąpienia objawów udaru przez kolejne 48 godzin nie wiązało się z większym ryzykiem wtórnego krwawienia do układu nerwowego niż stosowanie placebo. Jednocześnie w grupie leczonej aktywnie śmiertelność po 5 miesiącach była istotnie niższa niż w grupie przyjmującej placebo (3 z 130 [2,3%] *v.* 11 z 126 [8,7%]; OR, 4,05; 95% CI, 1,1–14,9). Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stanu funkcjonalnego pacjentów po tygodniu i 5 miesiącach od udaru [19].

Brakuje danych klinicznych dotyczących stosowania innych leków przeciwplatek w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu.

## PREWENCJA WTÓRNA

Na podstawie opublikowanej w 2002 roku w *British Medical Journal* metaanalizy badań oceniających leczenie przeciwplatekowe w chorobach układu sercowo-naczyniowego stwierdzono, że ich stosowanie zmniejsza częstość występowania zgonów z przyczyn naczyniowych oraz niezakończonych zgonem udarów mózgu i zawałów serca u pacjentów po udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA, *transient ischemic attack*) (RR 0,78; 95% CI: 0,76–0,80) [20].

W wytycznych ESO i AHA/ASA podkreśla się, że w wszystkich chorych po udarze mózgu, niewymagających leczenia przeciwkrzepliwego, powinno się leczyć lekami przeciwplatekowymi. W wytycznych europejskich na pierwszym miejscu w profilaktyce umieszcza się połączenie ASA z dipirydamolem (lek niedostępny w Polsce) i klopidogrel. Stosowanie ASA lub triflusalu (lek również niedostępny w Polsce) zaleca się jako alternatywę (klasa zaleceń I, poziom zaleceń A). W wytycznych europejskich nie ma wzmianki o sugerowanych dawkach. W wytycznych amerykańskich zaleca się ASA (50–325 mg/d.) w monoterapii, ASA z dipirydamolem lub klopidogrel w monoterapii jako akceptowalne formy leczenia (klasa zaleceń I, poziom dowodów A), chociaż zaznacza się, że ASA stosowany z dipirydamolem ma przewagę nad ASA w monoterapii (klasa zaleceń I, poziom dowodów B). Według autorów amerykańskich nie można również wykluczyć, że stosowanie klopidogrelu ma przewagę nad ASA w monoterapii, lecz z uwagi na słabość dowodów przyznali oni tej rekomendacji II klasę. Z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia oba towarzystwa nie zalecają stosowania ASA z klopidogrelem w rutynowym leczeniu, chyba że są konkretne wskazania (np. ostry zespół wieńcowy czy stan po wszczepieniu stentu).



Działanie protekcyjne ASA jest skuteczne w bardzo szerokim zakresie dawek (50–1300 mg/d.), ale podawanie dawki powyżej 150 mg/dobę wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia [21–24].

Udowodniono również przewagę ASA nad warfaryną w zapobieganiu incydomom naczyniowo-mózgowym u chorych z objawową, wewnątrzczaszkową stenozą naczyń mózgowych [25].

W badaniu *Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischemic events* (CAPRIE) wykazano, że klopidogrel jest nieznacznie skuteczniejszy niż ASA w zapobieganiu incydomom niedokrwiennym (RR 0,91; 95% CI: 0,84–0,97) [26].

W kilku badaniach oceniano skuteczność niedostępnych w Polsce leków: dipirydamolu — inhibitora wychwytu adenozyiny i fosfodiesterazy oraz triflusalu — leku blokującego cyklooksygenazę 1 oraz fosfodiesterazę, który jednocześnie zwiększa produkcję tlenu azotu. Nie wykazano w nich istotnej różnicy między tymi lekami a ASA w prewencji incydomów naczyniowo-mózgowych, przy czym w metaanalizie *Cochrane* dotyczącej triflusalu wykazano mniejsze ryzyko incydomów krwotocznych u chorych leczonych tym lekiem w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA [27]. W przypadku dipirydamolu jego skuteczność w monoterapii jest porównywalna ze skutecznością ASA (odpowiednio 18-procentowa i 16-procentowa redukcja ryzyka udaru w porównaniu z placebo), jednak szczególną korzyść odnoszą pacjenci leczeni terapią skojarzoną.

W badaniu *European Stroke Prevention Study 2* wykazano, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu i TIA u chorych leczonych ASA (50 mg) i dipirydamolem (400 mg) jest o odpowiednio 37% i 36% mniejsze niż w grupie przyjmującej placebo. W grupie leczonej dipirydamolem obserwowano częstsze występowanie bólów głowy, które jednak można ograniczyć poprzez stopniowe zwiększanie jego dawki [28].

Wyniki tego badania potwierdzono w badaniu *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin* (ESPRIT), w którym wykazano, że zastosowanie ASA (30–325 mg) z dodatkiem dipirydamolu (400 mg/d.) zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przeprowadzonej w ramach badania ESPRIT metaanalizie badań z wykorzystaniem dipirydamolu i ASA potwierdzono istotne zmniejszenie w tej grupie ryzyka zgonu z przyczyn naczyniowych, udaru mózgu i zawału serca w porównaniu ze stosowaniem tylko ASA (RR 0,82; 95% CI: 0,75–0,91). Badanie przerwano ze względów etycznych po uzyskaniu danych stwierdzających większą skuteczność ASA stosowanego z dipirydamolem nad stosowa-

niem samego ASA [29]. W drugiej, przeprowadzonej metodą próby otwartej, części badania ESPRIT porównywano skuteczność ASA (30–325 mg) z doustnymi antykoagulantami stosowanymi według INR (zalecany zakres współczynnika terapeutycznego 2–3) u pacjentów po małym udarze niedokrwiennym lub TIA, niespowodowanym zatorowością kardiogeną. Mimo tendencji do mniejszej liczby udarów u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami z jednoczesnym większym w tej grupie ryzykiem krwawienia śródczaszkowego, autorzy uznali, że stosowanie doustnych antykoagulantów nie jest bardziej skuteczne niż stosowanie ASA w prewencji wtórnej udaru po TIA lub udarze z niewielkimi objawami klinicznymi (*minor stroke*) [30].

W opublikowanych w 2008 roku wynikach badania *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* (PROFESS), w grupie poddanej leczeniu przeciwplatekowym, porównywano ASA stosowany w połączeniu z dipirydamolem (50 mg + 400 mg/d.) ze stosowaniem klopidogrelu (75 mg) u pacjentów po 50. roku życia po udarze niedokrwiennym mózgu. Nie stwierdzono różnic w częstości nawrotu udaru w obu grupach (HR 1,01; 95% CI: 0,92–1,11). W grupie leczonej klopidogrelem obserwowano mniej poważnych krwawień ( $p = 0,05$ ) [31].

W badaniu *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients* (MATCH) porównywano skuteczność terapii łączonej klopidogrelem w dawce 75 mg z ASA w dawce 75 mg ze stosowaniem klopidogrelu w dawce 75 mg u 7599 pacjentów z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA (w poprzedzających 3 miesiącach), u których występował przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Terapia skojarzona wiązała się z nieistotnym obniżeniem ryzyka względnego wystąpienia zakończonego zgonem udaru mózgu, zawału serca lub rehospitalizacji z powodu ostrego incydomu niedokrwiennego (udar, TIA, zaostrzona choroba wieńcowa) (6,4%, 95% CI: 4,6–16,3). Korzyści te były jednak większe niż istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zagrażającego życiu krwawienia śródczaszkowego (2,6% v. 1,3%) [32].

Do wspomnianego wcześniej badania CHARISMA włączono 15 603 pacjentów w wieku 45 lat lub starszych, obciążonych wieloma czynnikami ryzyka (cukrzycą, nefropatią cukrzycową, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią czy paleniem tytoniu), bez objawowej choroby sercowo-naczyniowej lub z chorobą naczyniową mózgu, chorobą wieńcową czy chorobą tętnic obwodowych w wywiadzie. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących

ASA w dawce 75–162 mg z klopidogrelem w dawce 75 mg lub ASA z placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował udar mózgu, zawał serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie obserwowano istotnych różnic w występowaniu niezakończonego zgonem udaru niedokrwiennego mózgu w obu grupach (1,7% v. 2,1%;  $p = 0,07$ ). W grupie otrzymującej ASA z placebo obserwowano większe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek udaru niezakończonego zgonem niż w grupie otrzymującej ASA z klopidogrelem (2,4% v. 1,9%;  $p = 0,03$ ). Ryzyko ciężkiego krwawienia w obu grupach było podobne. W grupie leczonej terapią łączoną występowało większe ryzyko krwawienia umiarkowanego (wg definicji autorów krwawienie wymagające transfuzji). W tej grupie obserwowano również mniejsze ryzyko występowania drugorzędowych punktów końcowych, tj. hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, TIA i konieczność rewaskularyzacji (11,1% v. 12,3%;  $p = 0,02$ ). W analizie podgrupy pacjentów z udarem w wywiadzie obserwowano nieistotny trend w kierunku skuteczności terapii łączonej, jednak analiza ta jest obciążona błędami typu I i II, dlatego należy ją traktować ostrożnie [6].

### NOWE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

W ostatnich latach ukazały się wyniki badań nowych leków przeciwplatek, które w przyszłości mogą znaleźć swoje miejsce w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu. Jednym z nich jest prasugrel, nowy tienopirydynowy prolek, osiągający, w porównaniu z klopidogrelem, wyższe stężenia aktywnego metabolitu w osoczu i silniej blokujący ADP-zależną agregację płytek [33, 34].

W badaniu *Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38)* porównywano prasugrel z klopidogrelem (obie grupy z dodatkiem ASA) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, podlegających przeskrórnej interwencji wieńcowej. Wyniki badania pokazały, że prasugrel istotnie zmniejszył częstość występowania złożonego punktu końcowego — zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca i niezakończonego zgonem udaru mózgu (NNT 46;  $p < 0,001$ ). Zarówno w analizie całej populacji badania, jak i w analizie subpopulacji ograniczenie pierwszorzędnego punktu końcowego wiązało się z ograniczeniem częstości występowania zawału serca. Lepsze wyniki w grupie otrzymującej prasugrel wiążą się jednak ze zwiększoną częstością powikłań krwotocznych [35].

Innym nowym lekiem przeciwplatekowym jest tikagrelor. Jest to odwracalny, bezpośredni bloker receptorów ADP P2Y<sub>12</sub>. Charakteryzuje się on szybszym i bardziej wyrażonym działaniem przeciwplatekowym niż klopidogrel [36, 37]. W badaniu *Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)* oceniano, czy tikagrelor jest lepszy od klopidogrelu w zapobieganiu zgonom i incydentom naczyniowym w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (leczenie w obu grupach z dodatkiem ASA). Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn naczyniowych, zawał serca i udar mózgu, wystąpił po 12-miesięcznej obserwacji u 9,8% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem i u 11,7% pacjentów otrzymujących klopidogrel (HR 0,84; 95% CI: 0,77–0,92;  $p < 0,001$ ). Ponadto ryzyko samego zawału serca, zgonu z przyczyn naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było niższe w grupie leczonej tikagrelorem. Nie osiągnięto takiej zależności dla udaru mózgu. W całej populacji badania nie obserwowano istotnych różnic dotyczących poważnych krwawień między dwiema grupami (11,6% w grupie leczonej tikagrelorem i 11,2% w grupie leczonej klopidogrelem;  $p = 0,43$ ). Należy jednak zaznaczyć, że w grupie otrzymującej tikagrelor ryzyko krwawienia śródmózgowego, w tym krwawienia zakończonego zgonem, było wyższe niż w grupie leczonej klopidogrelem [38].

Z uwagi na brak badań dotyczących wspomnianych wyżej leków w leczeniu ostrej fazy i w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu nie znalazły one dotychczas swojego miejsca w wytycznych towarzystw udarowych (europejskiego i amerykańskiego). Nie ulega jednak wątpliwości, że z uwagi na korzystny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny, w porównaniu z klopidogrelem, znajdują one zastosowanie w leczeniu chorób naczyniowych mózgu.

### PODSUMOWANIE

Prewencja wtórna udaru niedokrwiennego mózgu zaczyna się właściwie już w ostrej fazie choroby. Każdy chory trafiający do szpitala powinien otrzymywać ASA w ciągu pierwszych 48 godzin, z wyłączeniem chorych leczonych trombolitycznie, u których jego włączenie należy odroczyć o 24 godziny po zakończeniu podawania trombolityku. Po ostrej fazie choroby pacjent bezwzględnie musi otrzymywać lek przeciwplatekowy. Na podstawie badań klinicznych należy uznać, że najlepszą opcją terapeutyczną jest stosowanie ASA z dypirydamolem. Z uwagi na jego brak na polskim rynku powinno się stosować klopidogrel lub ASA, ze wskazaniem na ten pierwszy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612–1623.
2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
3. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
4. Bartolucci A., Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 746–750.
5. Berger J., Roncaglioni M., Avanzini F., Pangrazzi I., Tognoni G., Brown D. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–313.
6. Bhatt D., Fox K., Hacke W. i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1706–1717.
7. Hobson R. 2nd, Krupski W., Weiss D. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J. Vasc. Surg.* 1993; 17: 257–263.
8. Engelter S., Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD001458.
9. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. i wsp. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–584.
10. ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. i wsp. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2066–2078.
11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
12. Manesh R., Patel M.D., Kenneth W. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
13. Stuart J., Connolly S.J., Eikelboom J. i wsp. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806–817.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
15. International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
16. CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641–1649.
17. AbESTT Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005; 36: 880–890.
18. Adams H.P. Jr, Effron M.B., Torner J. i wsp. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87–99.
19. Siebler M., Hennerici M.G., Schneider D. i wsp. Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke: The SaTIS Trial. *Stroke* 2011; 42: 2388–2392.
20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 324: 71–86.
21. Algra A., van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 197–199.
22. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1261–1266.
23. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.
24. Campbell C., Smyth S., Montalescot G., Steinhilb S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018–2024.
25. Chimowitz M., Lynn M., Howlett-Smith H. i wsp. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1305–1316.
26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
27. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J., Alvarez-Sabin J., Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD004296.
28. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.* 1996; 143: 1–13.
29. Halkes P., van Gijn J., Kappelle L., Koudstaal P., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.
30. ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 115–122.
31. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. i wsp. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1238–1251.
32. Diener H., Bogousslavsky J., Brass L. i wsp. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
33. Jakubowski J.A., Winters K.J., Naganuma H., Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2007; 25: 357–374.
34. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D. i wsp. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am. Heart J.* 2007; 153: e69–e16.
35. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
36. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. i wsp. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1852–1856.
37. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., Sandset P.M., Wickens M., Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1038–1047.
38. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.