

Zastosowanie leków przeciwplateletowych w ostrej fazie udaru mózgu

Antiplatelet agents for treatment of patients with acute ischaemic stroke

Arlęta Kuczyńska-Zardzewiały

Oddział Neurologiczny i Udarowy Szpitala Wolskiego w Warszawie

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, abciximab, leki przeciwplatetowe, udar niedokrwienny

Key words: acetylsalicylic acid, abciximab, antiplatelet drugs, ischemic stroke

Płytki krwi są elementami biorącymi istotny udział w powstawaniu zakrzepów. Pełnią dwie ważne funkcje w hemostazie: tworzą czop płytkowy, który może zatkać drobne uszkodzenie w ścianie naczynia i biorą udział w reakcjach krzepnięcia krwi. Uszkodzenie śródbłonka naczynia, na przykład w przebiegu pęknięcia blaszki miażdżycowej, powoduje przyleganie płytek przez glikoproteiny błonowe do podśródbłonkowej tkanki łącznej, głównie kolagenu (adhezja płytek). W wyniku adhezji płytek następuje ich aktywacja: zmiana kształtu z dyskowatego na sferyczny z pseudopodiami i uwalnianie ziarnistości. Dochodzi do przylegania płytek do płytek przez mostki fibrygenowe łączące receptory płytkowe IIb-IIIa (agregacji płytek) i pobudzenia procesów krzepnięcia [1].

Leki przeciwplatetowe, czyli hamujące czynność płytek, odgrywają ważną rolę w zapobieganiu mózgowym incydemom naczyniowym.

Obecnie różni się trzy główne grupy tych związków:

- 1) leki działające przez metabolizm kwasu arachidonowego;
- 2) leki blokujące receptor ADP;
- 3) leki blokujące powierzchniowe glikoproteiny płytek krwi.

Do poszczególnych grup należą następujące leki:

- 1) kwas acetylosalicylowy (ASA);
- 2) abciximab;
- 3) tienopirydyny: tiklopidyna i klopidoogrel.

Znane są także leki o innym mechanizmie działania jak dipirydamol, lek hamujący fosfodwuesterazę, enzym rozkładający cAMP (cAMP zmniejsza agregację płytek) i hamujący wychwyty zwrotny adenozy (która pobudza cyklazę adenylową do syntezy cAMP).

Kwas acetylosalicylowy, dzięki grupie acetylowej, trwale i nieodwracalnie blokuje w płytkach krwi enzym cyklooksygenazę, biorącą udział w syntezie najsilniejszego stymulatora agregacji płytek tromboksanu A₂ (TXA₂). Zablockowany enzym nie może być zsyntetyzowany przez płytki krwi. Odtworzenie enzymu jest możliwe przez powstanie nowej populacji płytek krwi. Całkowity czas przeżycia płytek wynosi 7–10 dni. Kwas acetylosalicylowy działa przeciwplatetowo szybko — po 30 minutach od podania, co ma istotne znaczenie przy zastosowaniu jej w ostrej fazie udaru.

Tiklopidyna i klopidoogrel selektywnie i nieodwracalnie blokują płytkowe receptory ADP — to drugi silny stymulator agregacji płytek, który aktywuje płytki przez receptor dla ADP, zwiększa ekspresję receptora GP IIb-IIIa,

do którego wiąże się fibrynogen. Hamujący wpływ tiklopidyny na agregację płytek krwi u ludzi pojawia się po 24–48 godzinach od podania. Szczyt działania lek osiąga w 5. dobie i utrzymuje na wysokim poziomie 72 godziny po przerwaniu leczenia.

Klopidoogrel ma wiele zalet w porównaniu z tiklopidyną: wymaga jednorazowego podania 75 mg (tiklopidyna 2 × 250 mg), znacznie rzadziej wywołuje neutropenię i zakrzepową plamicę małopłytkową, nie wymaga więc kontrolowania morfologii krwi (tiklopidyna wymaga kontrolowania morfologii co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące stosowania), jest lepiej tolerowany (rzadziej od tiklopidyny wywołuje biegunkę i wymioty).

Podawanie klopidoogrelu 75 mg/d. wywołuje maksymalną blokadę płytek po 5 dniach stosowania. Doustny bolus klopidoogrelu, tj. 300 mg, blokuje agregację płytek szybko. Taki schemat — podanie dawki nasycającej 300 mg, a potem 75 mg raz dziennie — stosuje się w kardiologii. Nie ma badań dotyczących użycia takiego dawkowania leku w udarze mózgu, dlatego nie wiemy, jakie byłyby korzyści i bezpieczeństwo tego postępowania.

Abciximab (Reo-Pro) jest przeciwciałem monoklonalnym blokującym odwracalnie receptory płytkowe dla fibrynogeny IIb-IIIa. Szczyt działania leku występuje 2 godziny od podania dożylnego i ustępuje po 6 godzinach.

Leki przeciwplatetowe stosowane w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu

Leki doustne

Na podstawie dwóch dużych badań klinicznych *International Stroke Trial* [2] i *Chinese Acute Stroke Trial* [3] stwierdzono, że zastosowanie ASA w ostrej fazie udaru powoduje zmniejszenie o 9 zgonów lub nawrotów udaru na 1000 leczonych chorych w ciągu pierwszych tygodni od zachorowania oraz o 13 zgonów lub chorych niezdolnych do samodzielnego funkcjonowania mniej na 1000 leczonych po kilku miesiącach od zachorowania [4]. Leczenie ASA powinno więc być rozpoczęte jak najszybciej od początku udaru niedokrwiennego mózgu. Wytyczne wielu organizacji zajmujących się udarem mózgu rekomendują, że kwas acetylosalicylowy może być użyty w ostrej fazie udaru mózgu (EUSI, *Joint Guideline Statement from the AHA and American Academy of Neurology*) [5]. Rekomendacje EUSI podają: przy braku innych możliwości terapeutycznych można podać 100–300 mg ASA w ciągu 48 godzin od początku zachorowania. Jednakże ASA nie powinna być podana, jeżeli planowane jest leczenie trombolityczne i w ciągu 24 godzin po leczeniu trombolitycznym.

Należy pamiętać, że podanie ASA zwiększa ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego (2 na 1000 leczonych chorych) [6].

Kwas acetylosalicylowy jest jedynym doustnym lekiem przeciwplatetowym przebadanym w ostrej fazie udaru mózgu. Wydaje się, że raczej zapobiega wczesnym nawrotom udaru niż wpływa na zmniejszenie deficytu neurologicznego trwającego incydemu. Nie badano użycia tiklopidyny, klopidoogrelu i dipirydamolu w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. Nie przeprowadzono też badań z zastosowaniem kombinacji 2 leków przeciwplatetowych

w ostrej fazie udaru. Badania z użyciem 2 leków przeciwplatek — ASA i kłopidogrelu, dotyczyły ostrej choroby niedokrwiennej serca.

Nie ma więc wskazań do zastosowania innego doustnego leku przeciwplatekowego poza ASA, w monoterapii lub w kombinacji, w ostrej fazie udaru mózgu.

Leki dożylne

Sądzone, że zastosowanie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu leku abciximab (Reo-Pro) blokującego receptory glikoproteinowe IIb/IIIa płytek, do których przyłącza się fibrynogen w procesie agregacji płytek może wpłynąć korzystnie na rekanalizację zajętej tętnicy i poprawić drożność drobnych naczyń.

W pierwszych badaniach zastosowania leku, przeprowadzonych na małej grupie chorych wykazano, że podanie abciximabu między 3. a 24. godziną od początku objawów udaru może zmniejszać wielkość ogniska niedokrwiennego w obrazie DWI. W następnych badaniach w grupie 74 chorych z podaniem różnych dawek leku lub placebo w ciągu 24 godzin od początku udaru niedokrwiennego mózgu wykazano, że lek nie wywołał objawowych krwotoków mózgowych, co sugerowało, że podanie leku do 24 godzin w wybranej grupie chorych jest względnie bezpieczne. W kolejnym badaniu II fazy włączono 400 chorych w ciągu 6 godzin od początku udaru. Podanie leku wykazało tendencję do poprawy stanu chorych w 3. miesiącu od zachorowania ocenianą w Skali Ran-

kina i nieistotną różnicę w występowaniu objawowego krwotoku w ciągu pierwszych 5 dni udaru w porównaniu z placebo (3,6% vs. 1%) [7]. Badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo abciximabu stosowanego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu przerwano z powodu ilości powikłań krwotocznych.

Obecnie podawanie dożylnych leków przeciwplatekowych inhibitorów receptora IIb-IIIa nie jest wskazane w udarze niedokrwinnym mózgu poza badaniami klinicznymi.

Oczekiwane są wyniki nowych badań klinicznych oceniających zastosowanie leków przeciwplatekowych w ostrej fazie udaru mózgu.

Piśmiennictwo

1. Alberts M.J., Atkinson R. Risk reduction strategies in ischaemic stroke. *Clin. Drug Invest.* 2004; 5: 245–254.
2. IST. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
3. CAST. *Lancet* 1997; 349: 1641–1649.
4. CAST: randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke. CAST collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641–1649.
5. European Stroke Initiative (EUSI): rekomendacje postępowania w udarze mózgu. Aktualizacja 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17 (supl. 2).
6. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
7. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. i wsp. Guidelines of the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.

Adres do korespondencji: dr med. Arleta Kuczyńska-Zardzewiały
Oddział Neurologiczny i Udarowy Szpitala Wolskiego w Warszawie
ul. Kasprzaka 17, 01–211 Warszawa
tel.: 0 22 389 47 66, faks: 0 22 389 49 11
e-mail: neurologia@wolski.med.pl