

# Komentarz redakcyjny

prof. UJ, dr hab. n. med. Dariusz Dudek

Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków



U pacjentów z aterosklerozyzą mimo udowodnionej efektywności podwójnej terapii przeciwplatekowej — połączenia kwasu acetylosalicylowego (ASA) i kłopidogrelu — ryzyko pojawienia się kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji kilkunastomiesięcznej pozostaje nadal bardzo wysokie. Ostatnio duże badania rando-

mizowane, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych udowodniły i wprowadziły do leczenia pacjentów z chorobą wieńcową nowsze leki przeciwplatekowe z grupy inhibitorów receptora P2Y12 (prasugrel, tikagrelor). Te nowe leki wykazują wyższą skuteczność w redukcji powikłań niedokrwienych w stosunku do klasycznego połączenia ASA z kłopidogrelem, jednak cechują się również zwiększonym ryzykiem krwawień. Nadal trwają poszukiwania nowych leków w obrębie grupy inhibitorów P2Y12, które byłyby stosowane doustnie, pozwalając na błyskawiczne hamowanie płytek, przy jednocześnie odwracalnym efekcie ich działania, czy też leków cechujących się lepszym profilem korzyści do ryzyka. Mechanizm blokowania aktywności płytek pozostaje dodatkowym ograniczeniem działania wszystkich wymienionych leków, ponieważ każdy z nich blokuje pojedynczy szlak aktywacji (np. inhibitory P2Y12 hamują ADP-zależną agregację), pozwalając na aktywację płytek poprzez inne mechanizmy (np. przez trombinę).

Ostatnio opublikowano dane dotyczące nowych leków przeciwplatekowych o odmiennym mechanizmie blokowania aktywności płytek — inhibitory PAR-1 (np. worapaksar) — z nadzieją na hamowanie aktywności płytek stymulowanej przez trombinę i zmniejszenie ryzyka niedokrwienego bez podnoszenia ryzyka krwawień [1–3]. Jednocześnie, w celu poprawy wyników leczenia pacjentów z aterosklerozyzą w ostatnich latach udokumentowano większą skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo nowych leków przeciwzakrzepowych. Stosowanie biwalirudyny (zamiast heparyny niefrakcjonowanej), bezpośredniego inhibitora trombiny, prowadzi do zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów leczonych angioplastyką wieńcową w ostrym zespole wieńcowym (ACS), co przekłada się na poprawę rokowania odległego (badanie HORIZONS AMI). Równocześnie opublikowano wyniki nowych badań na temat zastosowania enoksaparyny (heparyna drobnocząsteczkowa) w leczeniu

interwencyjnym ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (badanie ATOLL). Ponadto u pacjentów leczonych zachowawczo bardzo wysoki profil bezpieczeństwa i zmniejszone ryzyko krwawień osiąga się przy zastosowaniu pośrednich inhibitorów czynnika Xa — fondaparinuxu. Równolegle trwają prace nad wdrożeniem leków nowszej generacji — bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (np. otamiksaban).

Nadal są opracowywane nowe leki przeciwplatekowe mające zwiększyć efektywność terapii. Jednym z nich, jak wspomniano, jest worapaksar, doustny inhibitor PAR-1, stosowany raz dziennie, cechujący się natychmiastowym efektem działania. W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano znaczącego wpływu tego leku na szlak koagulacji i parametry krzepnięcia, które mogłyby wskazywać na podwyższone ryzyko krwawienia. W badaniu TRA-PCI (badanie drugiej fazy) inhibitor PAR-1 stosowany w połączeniu z ASA i kłopidogrelem nie podwyższył ryzyka krwawienia określonego w skali TIMI u pacjentów poddawanych planowej angioplastyce wieńcowej. Obserwowano korzystny trend w redukcji ryzyka zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych (szczególnie zawałów) w grupie stosującej worapaksar. Ponadto w badaniu tym nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka krwawień u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu. Worapaksar hamował aktywację płytek wywołaną przez trombinę, nie wpływając na agregację na skutek stymulacji ADP, kwasem arachidonowym i kolagenem. Wyniki innych badań dotyczących ACS, również z zastosowaniem angioplastyki wieńcowej, przeprowadzone w populacji japońskiej udowodniły korzyści ze stosowania worapaksaru i ponownie nie obserwowano w nim zwiększonego ryzyka krwawień [2].

Ostatnio opublikowano badania trzeciej fazy: TRACER [3] oraz TRA 2P-TIMI 50 [4]. Badanie TRACER było skierowane na prewencję łącznie liczonych: zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca, udarów, nawrotowego niedokrwienia serca czy potrzeby pilnej rewaskularyzacji u pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST. Opublikowane pod koniec 2011 r. dane nie potwierdziły jednak korzyści z dodatkowego zastosowania worapaksaru w stosunku do standardowego leczenia: pierwotny punkt końcowy nie został zredukowany znacząco statystycznie, a obserwowano zwiększone ryzyko dużych krwawień, w tym krwawienia wewnątrzczaszkowe [3]. W badaniu TRA 2P-TIMI 50 oczekiwano, że worapaksar w populacji ponad 26 000 pacjentów stosowany w celu wtórnej prewencji incydentów u osób z przebyłym zawa-

łem serca, udarem niedokrwiennym mózgu czy miażdżycą naczyń obwodowych przyniesie korzyści kliniczne [4]. Jednak po 2 latach obserwacji badanie zostało przerwane w grupie pacjentów z uprzednio przebyłym udarem mózgu z powodu zwiększonego ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych. Badanie kontynuowano wśród chorych z przebyłym zawałem serca i miażdżycą naczyń obwodowych, wykazując jednocześnie korzyści kliniczne — redukcja zgonów sercowo-naczyniowych i incydentów niedokrwiennych. Jednak zastosowanie woropaksaru w celu prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych wiązało się z podwyższonym ryzykiem krwawień, w tym krwawień wewnątrzczaszkowych.

Tym samym perspektywa kliniczna dla woropaksaru staje się niejednoznaczna. Jest to skuteczny lek hamujący dodatkowy mechanizm aktywacji płytek indukowanej przez trombinę, ale zwiększający ryzyko krwawienia, w tym krwawień wewnątrzczaszkowych u chorych już stosujących podwójną terapię ASA z tienopirydyną. Jednak zablokowanie kilku szlaków aktywacji płytek przez kilka równoległe przyjmowanych leków przeciwplateletowych (ASA, inhibitory P2Y<sub>12</sub>, inhibitor PAR-1) może powodować efekt podobny do całkowitego blokowania płytek przez inhibitory receptora płytkowego GP IIb/IIIa, które w formie doustnej nie znalazły zastosowania klinicznego właśnie z powodu zwiększonego ryzyka krwawień.

Wydaje się zatem, że konieczne są dalsze badania nad wypracowaniem optymalnego modelu stosowania leków przeciwplateletowych nowej generacji. Prowadzone są również badania z innym lekiem z omawianej grupy — atopaksarem, będącym selektywnym antagonistą PAR-1. Zgromadzenie wiedzy na temat tych leków w aterotrombozie może przyczynić się do dalszej poprawy wyników leczenia u chorych zarówno z ACS, jak i u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca czy miażdżycą naczyń obwodowych. Aktualne wyniki badań wskazują, że nadal poszukiwane są nowe leki zarówno przeciwplatetowe, jak i przeciwzakrzepowe w celu poprawienia efektywności leczenia i hamowania incydentów niedokrwiennych. Jednak badania te wskazują jak ważna jest analiza danych pochodzących z dużych populacji chorych włączanych do badań trzeciej fazy, ponieważ wszystkie te leki osiągają większą efektywność w hamowaniu płytek krwi, a przez to incydentów niedokrwiennych, jednak często za cenę zwiększonego ryzyka krwawień. Najprawdopodobniej wyselekcjonowanie docelowych grup, które odniosą korzyść z tych leków, posłuży do ustalenia nowych wskazań

i realnego zmniejszenia incydentów niedokrwiennych z zachowaniem balansu dla ryzyka krwawienia.

Aktualnie w Polsce nadal dominującym modelem leczenia przeciwplateletowego jest ASA, kłopidogrel i niefrakcjonowana heparyna u chorych leczonych z powodu ACS i 12-miesięczna podwójna terapia przeciwplateletowa tymi lekami po ACS [5]. Jednak uwzględniając aktualnie rekomendowane wytyczne europejskie, nadszedł czas na zmiany w zakresie stosowania leków przeciwplateletowych i przeciwzakrzepowych. Nowe leki powinny być wprowadzane coraz powszechniej, co jest zgodne z tymi wytycznymi [5]. Ponadto nie można opóźniać wdrożenia leków o znanej wartości klinicznej. Aktualnie publikowane na ten temat dane dotyczą najnowszych generacji leków przeciwplateletowych i przeciwzakrzepowych, które w najbliższym czasie mogą stanowić nową grupę leków rekomendowaną przez następne wytyczne towarzystw kardiologicznych. Na podstawie opublikowanych danych, szczególnie biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia, trudno wskazać, czy będzie to akurat waropaksar, ale na pewno leki nowsze niż kłopidogrel powinny być stosowane w codziennym leczeniu, a najnowsze z nich będą miały znaczenie w terapii skojarzonej lekami przeciwplateletowymi i przeciwzakrzepowymi w określonych grupach chorych z aterotrombozą w celu dalszej redukcji częstości incydentów sercowo-naczyniowych.

**Konflikt interesów:** Abbott, Adamed, AstraZeneca, Biotronik, Balton, Bayer, BBraun, BioMatrix, Boston Scientific, Boehringer Ing., Bracco, Bristol-Myers Squibb, Cordis, Cook, Eli Lilly, EuroCor, Glaxo, Inspire-MD, Medtronic, Medicines Company, MSD, Orbus-Neich, Pfizer, Possis, Promed, Sanofi-Aventis, Siemens, Solvay, St. Jude Medical, Terumo, Tyco, Volcano.

### Piśmiennictwo

1. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet*, 2009; 373: 919–928.
2. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y et al. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 156–164.
3. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2012; 366: 20–33.
4. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1404–1413.
5. Dudek D, Filipiak KJ, Stepinska J et al. New model of the optimal oral antiplatelet treatment in patients with the ST-segment elevation myocardial infarction in Poland. Polish Cardiac Society statement. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 986–994.