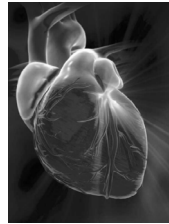


Leki przeciwpłytkowe w terapii kardiologicznej

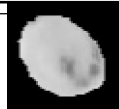


Prof. dr hab. farm. Barbara Filipek
Katedra Farmakodynamiki UJ CM

Rola płytek krwi w procesie krzepnięcia

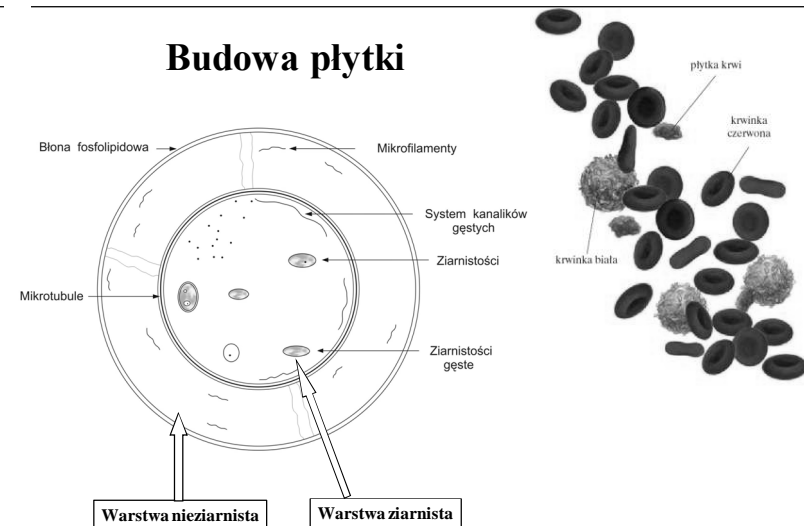
- Płytki krwi (trombocyty) stanowią kluczowe ogniwo łączące procesy hemostazy
 - Ściana naczyń krwionośnych
 - Płytki krwi
 - Układ krzepnięcia
 - Układ fibrynolizy
- Wykazują wielokierunkowe działanie w procesie krzepnięcia krwi, zwłaszcza w przypadkach uszkodzenia naczyń krwionośnych
- Odgrywają kluczową rolę w powstawaniu procesów zakrzepowo-zatorowych, szczególnie w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych

Płytki krwi (trombocyty):



- W warunkach spoczynkowych mają dyskooidalny kształt
- Są najmniejszymi, bezjądrowymi krwinkami o średnicy 2-4 μm i objętości 7-8 μm^3 ,
- Powstają z rozpadu cytoplazmy megakariocytów szpiku,
- Ich proliferację, różnicowanie oraz rozpad reguluje trombopoetyna syntetyzowana w nerkach i w wątrobie,
- Czas ich życia waha się od 8 do 12 dni,
- Są usuwane z krwiobiegu przez układ siateczkowo-śródbłonkowy,
- Około 30% całkowitej masy płytek znajduje się w śledzionie
- U osoby zdrowej liczba płytek krwi w 1 mm^3 wynosi 140-440 tys. ($140-440 \times 10^9/\text{l}$),

Budowa płytki



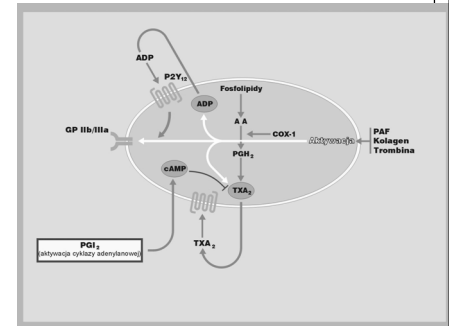
Składniki ziarnistości wewnątrz-płytkowych



- Ziarnistości gęste β
 - ADP, ATP
 - GDP, GTP
- Ziarnistości gęste γ
 - Serotonina
 - Adrenalina
 - Noradrenalina
- Ziarnistości α
 - Czynn timer płytkowy 4
 - Beta-tromboglobulina
 - Fibrinogen
 - Fibronektyna
 - Trombospondyna
 - Czynn timer wzrostu (TGF-beta, PDGF)
 - Czynn timer krzepnięcia V, XI i XIII
 - Czynn timer von Willebranda
 - PAI-1
 - Białko S
 - Selektyna P

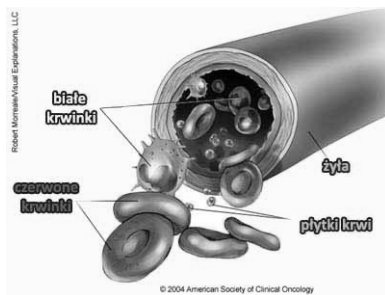
Płytki krwi (trombocyty):

- Niezwykle ważne dla funkcjonowania płytek krwi są receptory zlokalizowane na ich powierzchni i związane z cytoszkieletem, tj.:
 - Receptory TXA_2
 - Receptory $P2Y_{12}$
 - Glikoproteinowe receptory płytkowe - GP IIb/IIIa
 - Receptory proteaz (PAR)
 - Receptory dla trombiny



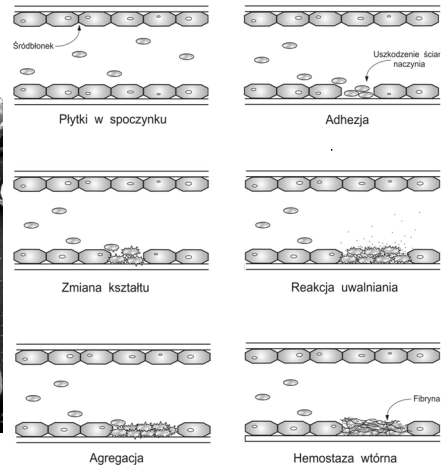
Płytki krwi

- Bodźcem wyzwalającym agregację płytek krwi jest uszkodzenie naczynia krwionośnego, ekspresja czynn timer tkankowego, uszkodzenie śródbłnka
 - przyczyny biologiczne (proces zapalny, blaszka miażdżycowa),
 - jak i mechaniczne (nagły wzrost tarcia)



Śródbłonek naczyń

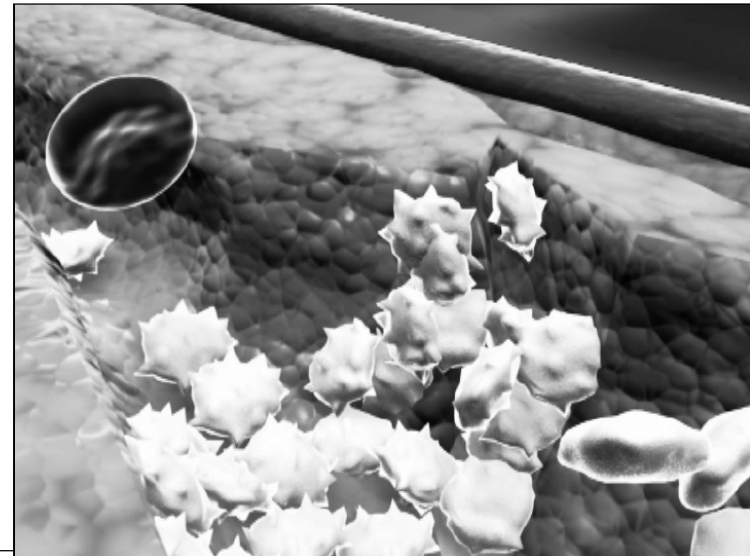
- Wydziela substancje o działaniu:
 - naczynio-rozszerzającym i hamującym adhezję i agregację płytek, a nawet mogące powodować rozproszenie już powstałych agregatów, np.
 - tlenek azotu – NO
 - prostacyklina – PGI_2
 - przeciwwzakrzepowym, np.
 - tkankowy aktywator plazminogenu – t-PA
 - urokinazowy aktywator plazminogenu – u-PA
 - NO, PGI_2
 - śródbłonkowy czynn timer hiperpolaryzacyjny - EDHF
 - prozakrzepowym, np.
 - czynn timer aktywujący płytki – PAF
 - czynn timer von Willebranda – vW
 - inhibitor aktywatora plazminogenu – PAI-1
 - prozapalne cytokiny, np. IL-1, IL-6 i IL-8
 - chemokiny, np. MCP-1
 - rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne, np. sP-sel, sVCAM-1



● **Płytki krwi, aktywowane przez odsłonięte, podśródblonkowo zlokalizowane białka, takie jak:**

- Kolagen
 - Czynnik tkankowy i czynnik von Willebranda,
- a następnie uwolnione z ziarnistości płytkowej:**
- Serotoninę
 - Tromboksan A_2
 - Adenozynodifosforan (ADP)

tworzą przyścienne bądź powiększające się w kierunku światła tętnicy wieńcowej zakrzepy.



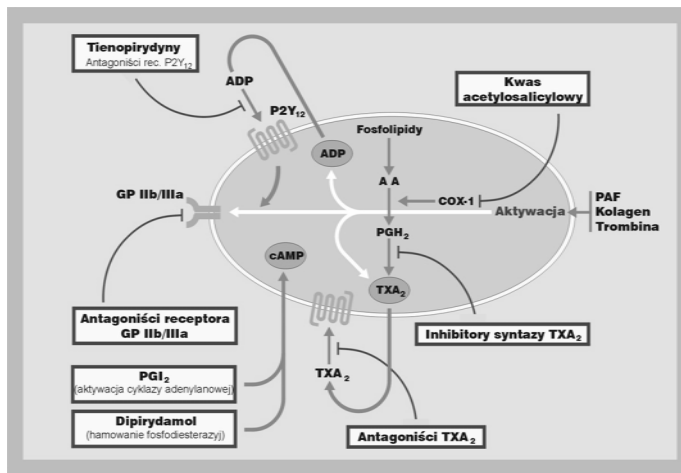
Leki hamujące aktywację płytek krwi

1. **Stymulatory cykazy adenylanowej** – prostacyklina i jej analog iloprost, prostaglandyna E₁ (alprostadyl)
2. **Inhibitory cyklooksygenaz, głównie cyklooksygenazy I (COX-1)**
– kwas acetylosalicylowy, indobufen
3. **Antagoniści płytkowych receptorów dla ADP**
– tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, kangrelor,
4. **Antagoniści płytkowych receptorów glikoproteinowych IIb/IIIa** – abcyksymab, eptyfibatyd, trifofiban
5. **Inhibitory fosfodiesterazy** – dipirydamol, pentoksyfilina

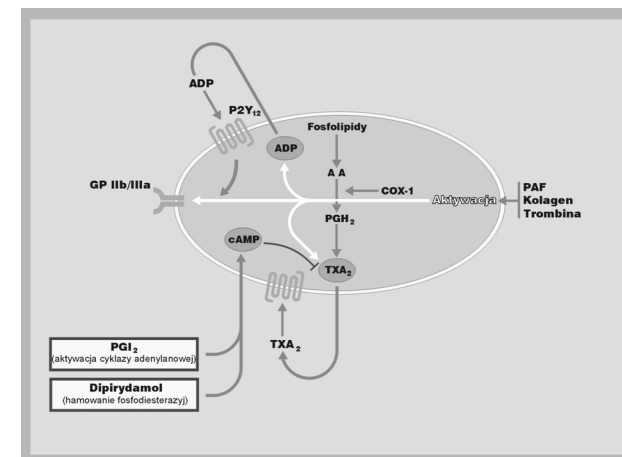
W badaniach klinicznych

- **Antagonista receptora P2Y₁₂**
 - Elinogrel (PR060128) (II faza badań)
 - Jest odwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂
 - Dostępny zarówno w postaci dożylnej, jak i doustnej
- **Antagonista receptora trombinowego aktywowanego proteazą (PAR-1)**
 - SCH 530348 (w III fazie badań)
 - Podawany doustnie raz na dobę
 - E5555
 - Doustny antagonist receptoru PAR-1, hamujący odwracalnie zależną od trombiny agregację płytek krwi

Punkty uchwytu i mechanizmy działania leków hamujących agregację płytek krwi



Leki powodujące wzrost wewnątrz-płytkowego c-AMP



Leki powodujące wzrost wewnątrzpłytkowego c-AMP

● Prostacyklina (PGI_2)

- hamuje agregację płytek krwi, niezależnie od drogi ich aktywacji
- mechanizm przeciwegregacyjnego działania polega na aktywacji cykazy adenylnowej i zwiększeniu stężenia cyklicznego adenozyńomofosforanu (cAMP) w płytkach krwi,
- wzrost cAMP prowadzi do zahamowania zlepienia się płytek krwi i tworzenia się przyściennych agregatów płytkowych.
- jest związkiem nietrwałym, okres półtrwania wynosi około 2-3 min.
- szybko jest hydrolizowana do biologicznie czynnych metabolitów – 6-keto- $\text{PF}_1\alpha$ i 6-keto- PE_1 , które ulegają dalszemu rozpadowi do nieczynnych metabolitów, wydalanych z moczem

Leki powodujące wzrost wewnątrz-płytkowego c-AMP

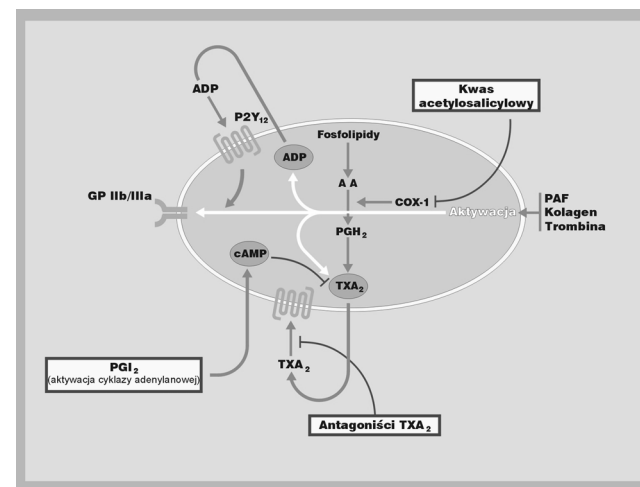
- **Epoprostenol** (wlew cięgly, zazwyczaj w dawce 4-8 ng/kg m. c. na min)
 - prostacyklina otrzymywana syntetycznie
- **Iloprost** (wlew w dawce 3-36 ng/kg mc. na min.)
 - syntetyczny analog prostacykliny nie podlegający biotransformacji w płucach
 - działanie utrzymuje się do 2 h.
- **Dipirydamol** (Curantyl) - inhibitor fosfodiesterazy, enzymu rozkładającego c-AMP

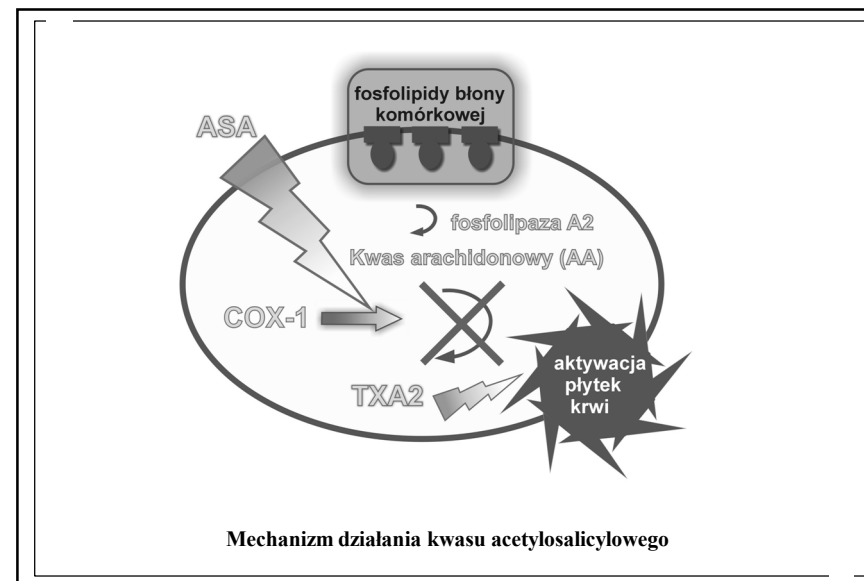
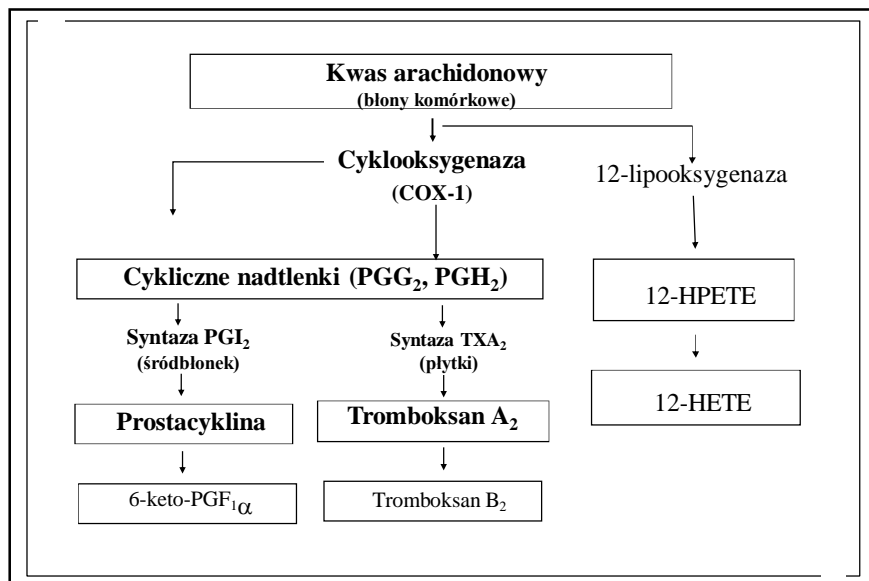
Leki hamujące fosfodiesterazę

● Dipirydamol (75-100 mg 2-3 razy dziennie lub MR - 200 mg 2 x 24 h)

- jest pochodną pirymidopirymidyny o działaniu rozszerzającym naczynia i hamującym agregację płytek krwi
- mechanizm działania przeciwegregacyjnego wynika prawdopodobnie z hamowania:
 - deaminazy adenozyńy i zwiększenia stężenie adenozyńy w surowicy,
 - fosfodiesterazy płytkowej, co prowadzi do zwiększenia stężenia c-AMP w płytkach i hamowania tworzenia TXA_2
- okres półtrwania wynosi 3 h
- jest eliminowany głównie z żółcią, z częściowym kręzieniem wątrobowo-jelitowym
- głównym wskazaniem do stosowania jest leczenie skojarzone z doustnym antykoagulantem u chorych ze sztucznymi zastawkami serca

Leki hamujące COX-1

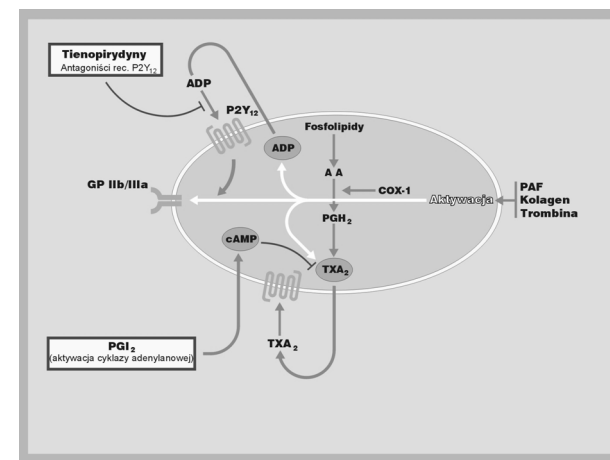




Inaktywacja cyklooksygenazy typu 1 (COX-1)

- **Kwas acetylosalicylowy** (aspiryna – 75-150 mg/24h)
 - 200-krotnie silniejszym inhibitorem COX-1 niż COX-2
 - Zjawisko oporności na ASA może występować nawet u 25% populacji.
 - Stosowanie ASA z inhibitorem pompy protonowej wiąże się z mniejszą częstością ponownych krwawień wrzodowych
- **Indobufen** (Ibustrin - 200 mg dwa razy na dobę; 100-200 mg przed każdą dializą)
 - W odróżnieniu od ASA
 - nie wydłuża czasu krzepnięcia krwi
 - rzadziej drażni przewód pokarmowy
 - może być stosowany u chorych, u których współistnienie chorób przewodu pokarmowego uniemożliwia stosowanie ASA

Antagoniści receptorów dla ADP typu P2Y₁₂



Leki hamujące aktywację płytek

Antagoniści receptorów P2Y₁₂

- Pochodne tienopirydyny:
 - Tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel
- Pochodne cyklopentylotriazolopirymidyny
 - Tikagrelor
- Analog ATP
 - Kangrelor (ARC-69931MX)

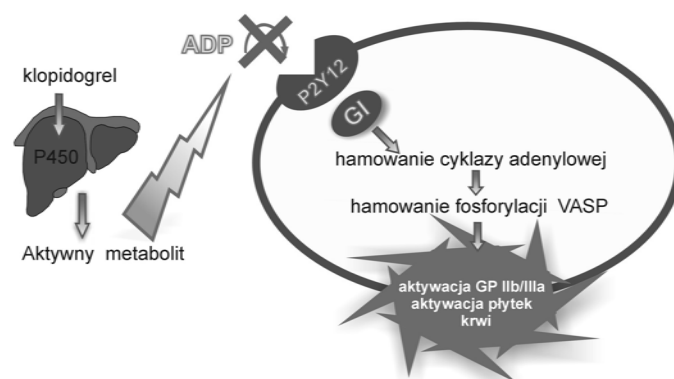
Antagoniści receptorów P2Y₁₂

• Tiklopidyna - nieodwracalny inhibitor receptora P2Y₁₂

(dawka wysycająca 500 mg jednorazowo, a podtrzymująca 2 x dz. 250 mg)

- osiąga największe stężenie w osoczu po 2 h
- działanie lecznicze występuje po 24 - 48 godzinach od podania i utrzymuje się przez 5 - 6 dni po odstawieniu leku
- biologiczny okres półtrwania wynosi 30-50 h
- jest skuteczniejsza niż ASA w zmniejszeniu częstości udarów u chorych z przejściowym niedokrwieniem mózgu i małym udarem
- stosuje się głównie w przypadkach nietolerancji ASA lub wystąpienia incydentów naczyniowych mimo jego przyjmowania
- zaleca się regularne kontrolowanie obrazu krwi – w czasie pierwszych miesięcy leczenia co 2 tyg. (neutropenia u 2,1% pacjentów)

Mechanizm działania kłopidogrelu (prolek)



Antagoniści receptorów P2Y₁₂

• Kłopidogrel – nieodwracalny inhibitor receptora P2Y₁₂

- Jest prolekiem wymagającym dwuetapowej aktywacji metabolicznej przez cytochrom P450
 - utlenianie zależne od CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C19
 - utlenianie zależne od CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2B6
- Okres półtrwania aktywnego metabolitu wynosi 8 h
- Eliminowany jest głównie przez nerki
- Czas między podaniem dawki nasycającej a istotną inhibicją agregacji płytek jest długi
 - Konieczność stosowania leku z około 2-godz. wyprzedzeniem w przypadku dawki nasycającej wynoszącej 600 mg (przy dawce 300 mg pełen efekt występuje w ciągu doby, bez dawki nasycającej – po 3-5 dniach, dawka podtrzymująca - 75 mg /24 h;

Antagoniści receptorów P2Y₁₂

● Kłopidogrel

- **Zahamowanie agregacji płytek i wydłużenie czasu krwawienia utrzymuje się przez 5-7 dni po przyjęciu ostatniej dawki**
 - Odstawienie leku przynajmniej 5 dni przed planowanym zabiegiem kardiochirurgicznym, ze względu na znamienne zwiększenie konieczności reoperacji z powodu krwawienia oraz liczbę przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych.
- **Oporność na kłopidogrel**
 - Dotyczy 4 – 30% pacjentów z chorobą wieńcową
 - Uwarunkowania genetyczne – obecność zmutowanego allele CYP2C19*2
 - Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (złożoność terapii, częstość przyjmowania leków, działania niepożądane, przeświadczenie o szkodliwości przyjmowania leków, brak przekonania o konieczności farmakoterapii, czynniki ekonomiczne)

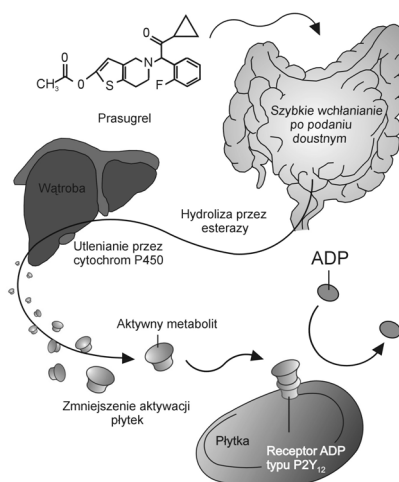
Antagoniści receptorów P2Y₁₂

● Prasugrel – nieodwracalny inhibitor receptora P2Y₁₂

- Prolek ulegając szybkiemu i nieomal całkowitemu wchłonięciu po doustnym podaniu dawki nasycającej
- Jest metabolizowany szybciej niż kłopidogrel do aktywnego metabolitu, który wiąże się nieodwracalnie z receptorem P2Y₁₂ na cały czas życia płytki
 - Aktywny metabolit powstaje w wyniku hydrolizy przez karboksylesterazy jelitowe, a następnie utlenienia przez jelitowe i wątrobowe enzymy cytochromu P450 – CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 i CYP2D6
 - 50% zahamowania agregacji płytek osiąga się u większości pacjentów (89%) po 1 godz. od podania dawki nasycającej 60 mg
 - W ciągu 5 dni po zaprzestaniu podawania leku w dawce podtrzymującej 10 mg agregacja płytek krwi wraca do wartości wyjściowych

Mechanizm działania prasugrelu

- Polimorfizm CYP2C19 nie ma uchwytynego wpływu na jego metabolizm
- Aktywny metabolit powstaje szybciej, dając w efekcie szybsze, skuteczniejsze i bardziej jednolite działanie przeciwagregacyjne
- Wyższa częstość poważnych powikłań krwotocznych

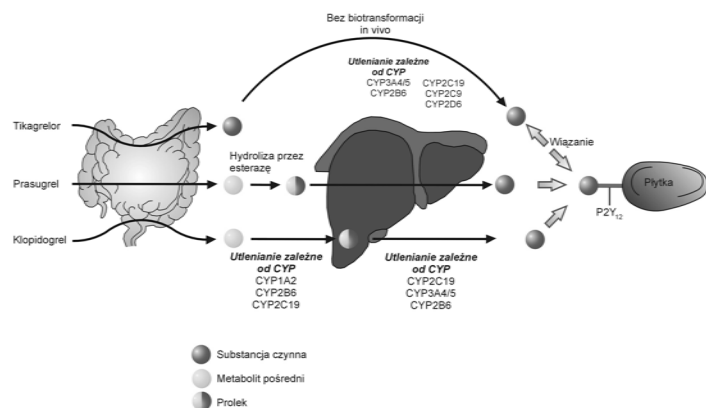


Antagoniści receptorów P2Y₁₂

● Tikagrelor – doustny, odwracalny antagonist receptoru P2Y₁₂

- Lek nie wymaga aktywacji, a jego metabolit cechuje się podobnym stopieniem inhibicji receptora P2Y₁₂
- Maksymalne stężenie leku we krwi pojawia się po około 1,5 – 3 godz. po przyjęciu leku, a T_{1/2} wynosi 7 - 8 godz.
- Powoduje silniejsze i szybsze działanie przeciwpłytkowe niż kłopidogrel
- Dawkowanie: 180 mg dawka nasycająca + 2 x 90 mg/24h
- Działania niepożądane: duszność, bradyarytmie, podwyższone stężenie kwasu moczowego i kreatyniny; nie powinien być zalecany u pacjentów z: POCHP, niewydolnością nerek i hiperurykemią, bradyarytmią, omdleniami

Biotransformacja antagonistów receptora P2Y₁₂

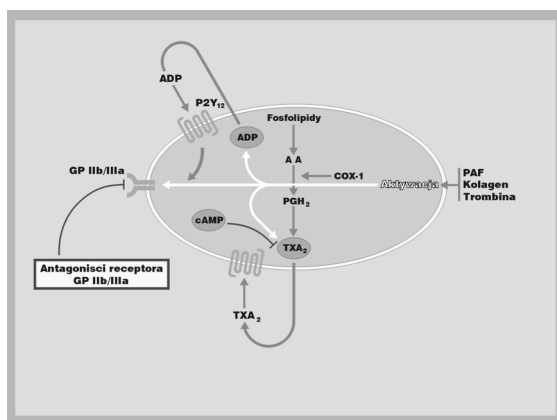


Znodyf. wg Schomig A.: N. Engl. J. Med., 2009, 361, 1108-1111

Antagoniści receptorów P2Y₁₂

- **Kangrelor (ARC-69931MX) - odwracalny antagonist receptora P2Y₁₂**
 - dożylnie podawany analog ATP
 - jest lekiem aktywnym i nie wymaga konwersji do czynnego metabolitu
 - powoduje prawie całkowite zahamowanie zależnej od ADP agregacji płytek krwi
 - jego działanie zaczyna się praktycznie w momencie infuzji
 - okres półtrwania krótki (2,6 – 3,5 min.)
 - działanie kończy się niedługo po zaprzestaniu wlewu

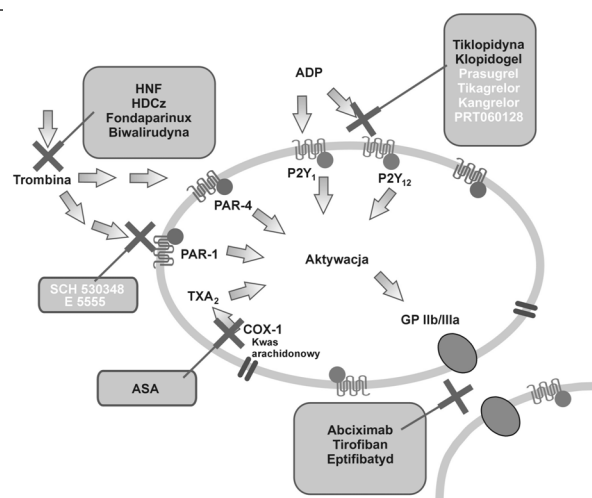
Antagoniści glikoproteinowego receptora IIb/IIIa



Receptory glikoproteinowe należą do rodziny integryn; składają się z 2 podjednostek – α i β

Antagoniści receptora GPIIb/IIIa

- **Kończym ogniwem agregacji płytek krwi, niezależnie od czynnika ją wywołującego (tromboksan A₂, ADP, kolagen, trombina, epinefryna, PAF) jest aktywacja na ich powierzchni receptora glikoproteinowego IIb/IIIa.**
- **Zaaktywowane receptory GP IIb/IIIa wiążą się z fibrynogenem tworząc mostki pomiędzy wieloma uczynnionymi płytkami i ich agregację.**
- **Antagoniści receptora IIb/IIIa są najsilniejszymi dostępnymi lekami przeciwplatekowymi hamującymi wszystkie szlaki aktywacji płytek**
 - stosowanymi najczęściej w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym po zabiegach typu przezskórnej angioplastyki naczyń.



Zmodyf. wg. Michalak M. i współ.: Kardiologia po Dyplomie, 2009,8(8), 66

Antagoniści glikoproteinowego receptora GPIIb/IIIa

● Abcysymab

- Fragment (Fab) chimerycznego, monoklonalnego przeciwciała, skierowanego przeciw receptorowi IIb/IIIa,
- silnie i nieodwracalnie wiąże się z receptorem GP IIb/IIIa na powierzchni płytki i zapobiega jego połączeniu z cząsteczką fibrynogenu i czynnikiem von Willebranda,
 - W razie pilnego odwrócenia działania przeciwplatekowego konieczne jest przetoczenie masy płytkowej
- wiąże się również z receptorem witronektynowym na powierzchni makrofagów
- stosowany jest w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym i heparyną u chorych poddawanych przezskórnej angioplastyce tętnic wieńcowych w ostrych zespołach wieńcowych ,

Antagoniści glikoproteinowego receptora GPIIb/IIIa

● Abcysymab

- podaje się go zwykle w dożylnym bolusie na 10-60 minut przed rozpoczęciem zabiegu w dawce 0,25 mg/kg mc. , a następnie w stałym wlewie dożylnym w dawce 0,125 µg/kg mc./min. (do maksymalnej dawki 10 µg/min) przez 12 godz., maks. 24 godz.
- czas półtrwania w surowicy wynosi w pierwszej fazie ok. 1, a w drugiej ok. 30 minut.
- hamuje prawie całkowicie agregację płytek po 2 godzinach od rozpoczęcia podawania, a zdolność trombocytów do agregacji powraca po 36 h.
- nie jest usuwany w trakcie hemodializy.
- Podanie abcysymabu powoduje wytworzenie się w organizmie przeciwciał przeciw niemu; w razie konieczności ponownego podania może to być przyczyną zmniejszenia się jego skuteczności.

Przeciwwskazania do stosowania:

● Abcysymabu

- nadwrażliwość na abcysymab lub białka mysie,
- czynne krwawienie,
- krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego w ciągu ostatnich 2 lat, uraz czaszki przebyty w ciągu ostatnich 2 miesięcy,
- zabieg chirurgiczny w obrębie czaszki,
- tętniaki, guz wewnątrzczaszkowy,
- skaza krwotoczna, krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego w ciągu ostatnich 6 tygodni.
- chorzy, którym wcześniej podawano lub trzeba będzie podać dekstran drobnocząsteczkowy

Antagoniści glikoproteinowego receptora GPIIb/IIIa

• Eptifibatyd

- jest syntetycznie otrzymywanym, cyklicznym heptapeptydem o większej swoistości do receptorów GP IIb/IIIa
- jako mniejsza cząsteczka, szybko wiąże się i dysocjuje od receptora GP IIb/IIIa, aby osiągnąć wystarczającą blokadę wymagane jest wyższe stężenie leku w surowicy,
- czas półtrwania w surowicy wynosi około 50-60 minut, a powrót prawidłowej funkcji płytek następuje po 2-4 godzinach od zakończenia podawania leku,
- wolna postać preparatu jest wydalana w 50% przez nerki,
- jest usuwany w trakcie hemodializy.
- Podobnie jak abcyksymab, podawany jest dożylnie (180 µg/kg mc. w bolusie i następnie 2.0 µg/kg mc./min w ciągłym wlewie maksym. przez 48-72 h).
- Działania niepożądane i przeciwwskazania jak dla abcyksymabu.

Antagoniści glikoproteinowego receptora GPIIb/IIIa

• Trioifiban

- niebiałkowy, drobnocząsteczkowy antagonist receptoru GP IIb/IIIa,
- wiąże się z receptorami w sposób odwracalny,
- u chorych z niestabilną chorobą wieńcową, zawałem bez obecności załamka Q podaje się początkowo w szybkim – 30 min - wlewie dożylnym 0,4 µg/kg mc./min i następnie kontynuuje wlew z szybkością 0.1 µg/kg mc./min. przez 48 godzin.
- obecnie coraz częściej stosuje się dawkę (25 µg/kg bolus i 0,15 µg/kg mc./min. wlew) ; znacząco lepszy efekt,
- wydalany w postaci niezwiązanej głównie przez nerki (65%),
- usuwany jest podczas hemodializy,
- czas półtrwania w surowicy wynosi 2-2,5 godziny, powrót prawidłowej funkcji płytek następuje po 4-8 h od zakończenia podawania.

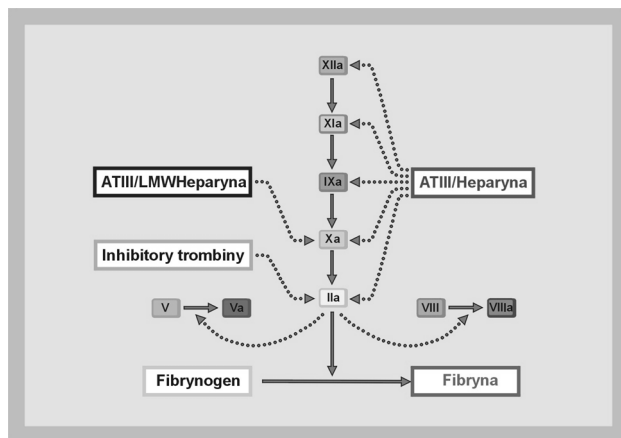
Działania niepożądane

• Kwas acetylo-salicylowy (ASA)	Krwawienia, owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, nadwrażliwość na ASA, salicylany i inne NLPZ, astma oskrzelowa, niewydolność nerek i wątroby.
• Tiklopidyna	Neutropenia, pancytopenia, trombocytopenia i plamica małopłytkowa, aplazja szpiku, niedokrwistość hemolityczna, powikłania krwotoczne, zaburzenia żołądkowe, wysypki.
• Kłopidogrel	Neutropenia, bóle brzucha, nudności, biegunki, reakcje alergiczne, świąd skóry, krwawienia
• Prasugrel	Występowanie krwawień, w tym zagrażających życiu
• Tikagrelor	Bradyarytmie, duszność, zwiększenie stężenia kreatyniny i kwasu moczowego
• Abcyksymab	Powikłania krwotoczne wymagające przetoczenia krwi, małopłytkowość w pierwszej dobie stosowania, reakcje alergiczne

Leki hamujące agregację płytek krwi indukowaną trombiną

- Inhibitory aktywnego czynnika X krzepnięcia (czynnika XA)
 - Fondaparynuks
 - Rywaroksaban
- Bezpośrednie kompetycyjne i odwracalne inhibitory trombiny
 - O budowie peptydowej do wstrzyknięć i wlewów
 - Dezyrudyna, biwalirudyna, lepirudyna, argatroban
 - Do stosowania doustnego
 - Eteksylan dabigatranu

Inhibitory trombiny



Inhibitory trombiny

- Nowa grupa leków hamujących proces powstawania zakrzepu poprzez bezpośrednią inaktywację trombiny, enzymu proteolitycznego warunkującego przejście fibrynogenu w fibrynę.
- Hirudyna - prekursor tej grupy leków, jest polipeptydem składającym się z 65 aminokwasów i stabilizowanym przez trzy mostki dwusiarczkowe, wyizolowanym z wydzieliny gruczołów ślinowych pijawki lekarskiej (*Hirudo medicinalis*).
- Hirudyna hamuje trombinę oraz zapobiega aktywacji płytek przez trombinę,
- W odróżnieniu od heparyny jej działanie nie jest zależne od obecności antytrombiny III, co stwarza szerokie możliwości zastosowania jej jako leku przeciwkrzepliwego, z leczeniem trombocytopenii poheparynowej włącznie.

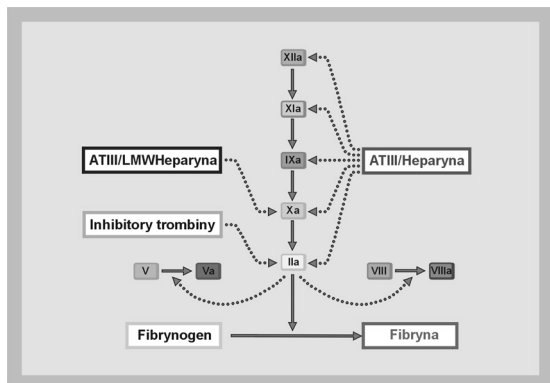
Inhibitory trombiny

- **Zaletami leków z tej grupy jest:**
 - zdolność inaktywowania trombiny zarówno krążącej, jak i związanej z zakrzepem,
 - hamowanie trombinowej aktywacji płytek krwi,
 - nie uleganie wiązaniu z białkami osocza i nieimmunogenność.
- **Wadami jest:**
 - stosunkowo krótki czas działania po podaniu dożylnym,
 - brak antidotum
- Inhibitory trombiny wywierają proporcjonalne do dawki działanie przeciwkrzepliwie i można je łączyć z ASA.
- W USA przez FDA dopuszczono:
 - Hirudynę i argatroban (do leczenia indukowanej heparyną trombocytopenii)
 - Biwalirudynę (jako leczenie alternatywne po przeszkórnej angioplastyce)
 - Desirudynę (profilaktyka zatorowości żylną po operacji założenia endoprotezy)

Biwalirudyna (Angiomax)

- Hamuje aktywność zarówno wolnej, jak i związanej ze skrzepem trombiny,
- Jej okres półtrwania wynosi około 20-25 min.
- Jest w mniejszym stopniu niż hirudyna wydalana przez nerki, natomiast podobnie do niej jest rozkładana (degradowana) przez endogenne endopeptydazy,
- Jest bezpieczniejsza od hirudyny u chorych z niewydolnością nerek.
- Stosowana jest - w połączeniu z ASA - w przypadkach niestabilnej dławicy piersiowej poddawanej angioplastyce.
- Dawkowanie: zwykle po podaniu wstępnej dawki 1 mg/kg mc., podaje się 2.5 mg/kg mc. na 1 godzinę w powolnym wlewie dożylnym przez 4 h. W wyjątkowych przypadkach, wlew można przedłużyć do 20 h, podając dawkę 0.2 mg/kg/1 h.

Mechanizm działania heparyny niefrakcjonowanej, heparyn drobnocząsteczkowych (LMW) na proces krzepnięcia krwi

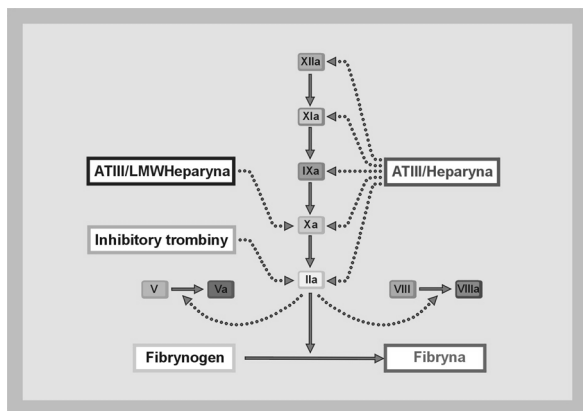


Konieczność kontroli czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT)
(stężenie terapeutyczne we krwi odpowiada 1,5 – 2,5 krotnemu przedłużeniu czasu)

Heparyna niefrakcjonowana – powikłania:

- **Skazy krwotoczne** (krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, z błon śluzowych, krwawienia dostawowe).
 - Zapobieganie - odstawienie leku, ewentualnie podanie siarczanu protaminy.
- **Małopłytkowość** (u 1-5% chorych leczonych heparyną) tzw. wczesna i późna
 - **Trombocytopenia wczesna** jest zwykle o średnim nasileniu i może wystąpić w 3-5 dniu,
 - **Trombocytopenia późna**, zwykle o dużym nasileniu, występuje po około 8 dniach stosowania i polega na wytwarzaniu przeciwciał przeciw płytkowych, które powodują agregację płytek krwi i powstawanie zakrzepów wewnątrznaczyniowych zagrażających życiu.
- **Trombocytopenia późna** powoduje znoszenie przeciwnadkrzepliwego działania heparyny (**nadkrzepliwość**); konieczność kontroli liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu, rozpoczynając od 5 dnia stosowania heparyny lub wcześniej, jeśli chory był już wcześniej leczony heparyną.

Heparyny drobnocząsteczkowe – mechanizm działania



Heparyny drobnocząsteczkowe (*low molecular weight heparin - LMW*)

- Ich masa cząsteczkowa jest zróżnicowana i mieści się w przedziale 4000 – 6000 , co stanowi około 1/3 wielkości heparyny niefrakcjonowanej.
- **Preparaty heparyn drobnocząsteczkowych** - w porównaniu do heparyn standardowych - **silniej hamują czynnik Xa niż IIa** (stosunek ten wynosi od 4 : 1 do 2 : 1 dla różnych heparyn drobnocząsteczkowych, natomiast dla heparyn niefrakcjonowanych wynosi 1:1), **czego następstwem jest hamowanie przekształcania protrombiny w trombinę.**
- Ich skuteczność jest porównywalna do heparyny
- Heparyny drobnocząsteczkowe w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza, trombocytami i śródbłonkiem, co zapewnia im dużą biodostępność przy stosowaniu małych dawek.
- Ze względu na słabsze hamowanie czynności płytek i inaktywację trombiny, **obciążone są znacznie mniejszym od heparyny ryzykiem krwawień**

Heparyny drobnocząsteczkowe

• Zalety:

- **Możliwość dobrania dawki wyłącznie na podstawie masy ciała chorego**
- Dłuższy okres półtrwania (ok. 4-6 h po podaniu podskórnym)
- **Dawkowanie - jeden raz dziennie bez prowadzenia kontroli czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); w celu kontroli skuteczności leczenia zaleca się oznaczanie aktywności czynnika Xa oraz kontrolowanie liczby trombocytów**
 - W przypadku przedawkowania należy podać siarczan protaminy
- Parametry farmakokinetyczne różnych preparatów heparyn drobnocząsteczkowych, w przeciwieństwie do heparyny niefrakcjonowanej, nie wykazują zależności od dawki; **ich działanie jest łatwiejsze do przewidzenia.**

Heparyny drobnocząsteczkowe

• Do leczenia wprowadzono:

- enoksaparynę (Clexane, Lovenox)
- nadroparynę (Fraxiparine)
- dalteparinę (Fragmin)
- parnaparynę (Fluxum)
- rewiparynę (Clivarine)
- tynzaparynę (Innohep, Logiparin)
- **Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych uzależnione jest od wskazań do stosowania oraz od rodzaju preparatu.**
- **Gwarancją skuteczności i bezpieczeństwa terapii jest przestrzeganie zaleceń producenta.**

Leki hamujące biosyntezę czynników krzepnięcia

• Leki hamujące biosyntezę protrombiny (antywitaminy K)

▪ pochodne hydroksykumaryny

- Acenokumarol
- Warfaryna

hamują zależną od witaminy K biosyntezą protrombiny (czynnik II), czynnika VII, IX i X oraz białka C i S (naturalnych antykoagulantów) w wątrobie.

Antagoniści witaminy K (antywitaminy K)

- Dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego
- Działanie występuje z opóźnieniem, zwykle po 1 - 4 dniach, i zależy od okresu półtrwania czynników krzepnięcia, które już podległy karboksylacji
 - Najpierw dochodzi do upośledzenia działania czynnika VII, którego okres półtrwania wynosi około 6 godz.,
 - następnie czynników IX, X i II, o okresach półtrwania odpowiednio 24, 40 i 60 godz.
- Preparaty różnią się między sobą siłą i czasem działania przeciwkrzepliwego, a także szybkością wchłaniania, od której zależy początek działania.

Antagoniści witaminy K (antywitaminy K)

- W znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (nawet do 99%),
- Są metabolizowane w wątrobie przez hydroksylację i wiązanie z kwasem glukuronowym,
- W ich metabolizmie bierze udział izoenzym cytochromu P-450 - CYP2C9 wykazujący genetyczny polimorfizm.
- Ze względu na zmienną osobniczo wrażliwość antagonistów witaminy K oraz możliwość interakcji z wieloma lekami metabolizowanymi przy udziale CYP2C9, ich dawkowanie powinno być indywidualne, ze stałą kontrolą:
 - czasu protrombinowego wg Quicka
 - lub lepiej wg współczynnika INR (International Normalized Ratio – Międzynarodowy współczynnik znormalizowany)

Antagoniści witaminy K

- Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się na 4 - 5 dni przed odstawieniem heparyny lub heparyn LMW od podania większych dawek nasycających, a następnie dawek podtrzymujących, **dobieranych dla chorego w oparciu o wyniki oznaczenia czasu protrombinowego**
- Do najniebezpieczniejszych powikłań występujących po stosowaniu antyvitamin K należą krwawienia, które zapoczątkowuje najczęściej krwimocz.
- Ryzyko krwawień, zwłaszcza śródmózgowych, zwiększa
 - podeszły wiek chorego (powyżej 75 lat),
 - współistnienie chorób, które mogą nasilać krwawienie (np. choroba wrzodowa, nowotwory przewodu pokarmowego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, udar mózgu krwotoczny, operacja lub uraz głowy, ciężka niewydolność wątroby lub nerek z tendencją do krwawień)
 - równoczesne stosowanie leków nasilających działanie antyvitamin K .

Antagoniści witaminy K

- W razie wystąpienia krwawienia należy przerwać podawanie leku i podać dożylnie 5-10 mg witaminy K.
- W przypadku bezpośredniego zagrożenia życia, najlepiej natychmiast podać koncentrat zespołu protrombinowego lub osocze świeżo mrożone w ilości 200-500 ml.
- Inne objawy niepożądane to:
 - reakcje alergiczne,
 - zespół purpurowych stóp (mikrozakrzepy cholesterolowe),
 - martwica skóry (u chorych z niedoborem białka C i S),
 - nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha,
 - wypadanie włosów

Antagoniści witaminy K

- Leczenie uważa się za bezpieczne i skuteczne, kiedy:
 - stężenie protrombiny zostaje zmniejszone do 20-30% normy,
 - czas protrombinowy ulega 2-3-krotnemu wydłużeniu.
- Pacjenta przyjmującego antywitaminy K przewlekłe należy uprzedzić o:
 - możliwych objawach niepożądanych,
 - interakcjach z lekami i pożywieniem,
 - postępowaniu w przypadku wystąpienia krwawień
 - oraz konieczności noszenia przy sobie karty z informacją o stosowaniu leku przeciwzakrzepowego

Acenokumarol (Acenocumarol, Sintrom)

- Jeżeli czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia jest w normie, to na ogół zaleca się podanie leku raz na dobę o tej samej porze, rozpoczynając od podania w:
 - 1. dniu – 4 -12 mg,
 - 2. dniu – 4 - 8 mg,
 - od 3. dnia – 1 - 8 mg (w zależności od czasu protrombinowego – wartości INR).
- U osób starszych, pacjentów niedożywionych, z chorobami wątroby, a także u osób obciążonych dużym ryzykiem krwawienia leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki.
- Bardzo ważne jest zdyscyplinowanie pacjenta, zwłaszcza w stosowaniu diety i zażywania innych leków

INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH Z INNYMI LEKAMI

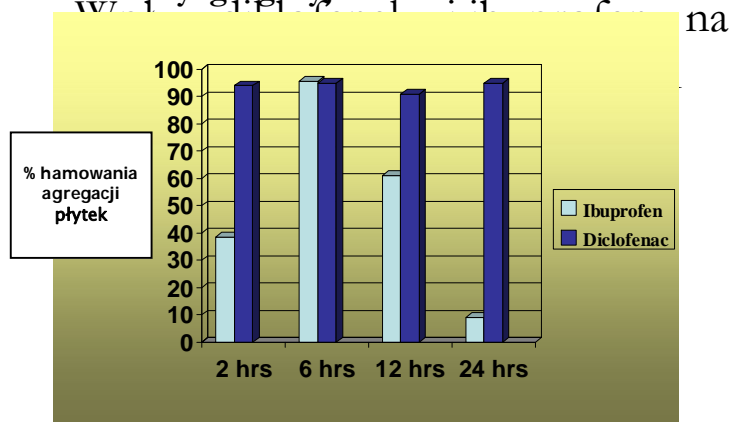
Interakcje aspiryny (ASA) z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

- NLPZ są inhibitorami cyklooksygenazy COX-1 i COX-2 lub wybiórczymi inhibitorami COX-2 (koksyby)
- Ze względu na zwiększone ryzyko występowania incydentów sercowo - naczyniowych przeciwwskazane są selektywne inhibitory COX-2
- Jeżeli istnieje konieczność stosowania NLPZ u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, to powinno się stosować odwracalnego inhibitora COX-1 i COX-2
- Ale czy na pewno wszystkie ???

Interakcje farmakodynamiczne ASA + NLPZ

Badanie	Grupa	Ryzyko	Wynik
MacDonald i Wei, 2003	ASA	Śmierć (z przyczyn sercowo- naczyniowych) HR	1,00 (1,00)
	ASA + ibuprofen		1,93 (1,73)*
	ASA + diklofenak		0,82 (0,80)*
Kimmel i wsp., 2004	ASA	Zawał OR	0,79
	ASA + ibuprofen		2,03

Wpływ diklofenaku i ibuprofenu na antyagregacyjne działanie ASA



Catella-Lawson i wsp., N Engl J Med 2001

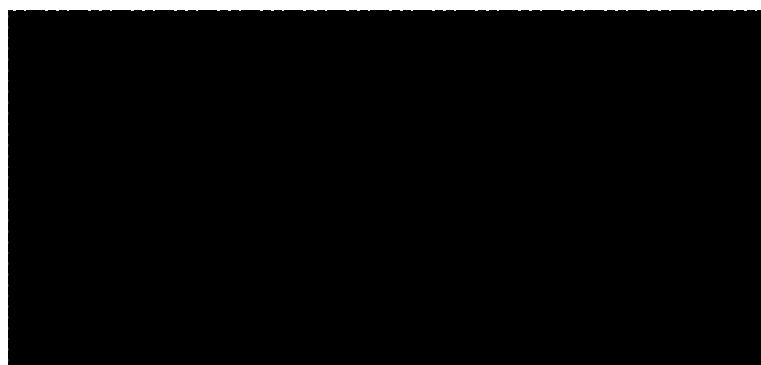
Interakcje ASA + NLPZ

- **Ibuprofen** znosi efekt antyagregacyjny aspiryny
- **Naproksen** prawdopodobnie znosi efekt antyagregacyjny aspiryny

- **Ibuprofen i naproksen nie powinny być stosowane u pacjentów przewlekle leczonych kardiologicznymi dawkami ASA**

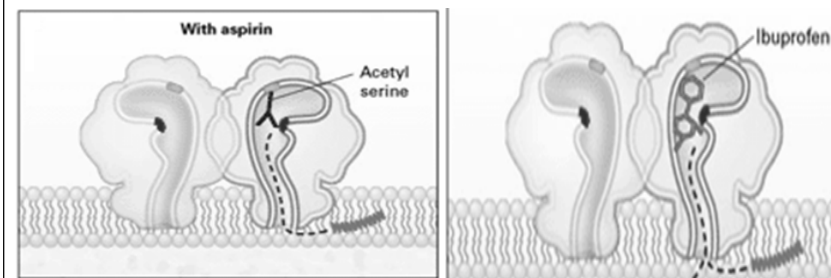
Eur. Heart J., 27: 1341-81, 2006

Interakcje ASA + NLPZ



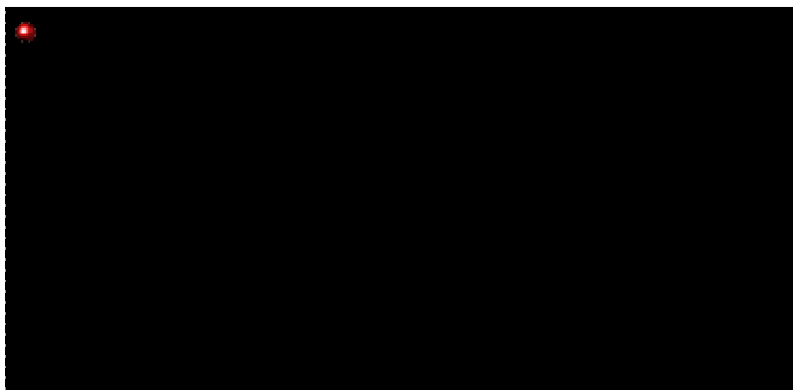
Eur. Heart J., 27: 1341-81, 2006

Mechanizm interakcji



Catella-Lawson i wsp., N. Engl. J. Med., 2001

Interakcje ASA + NLPZ



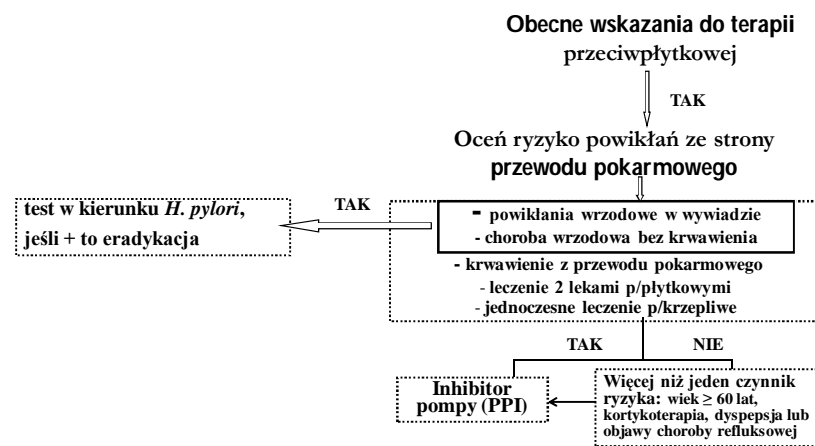
Interakcje ASA + kłopidogrel

- Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne jest obecnie standardem terapii:
 - pacjentów z ostrymi zespołami bólowymi,
 - oraz poddawanych planowanym przezskórnym interwencjom wieńcowym
- Stosowanie ASA i kłopidogrelu zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego
 - Zaburzenie mechanizmu hemostatycznego działania płytek w obrębie błony śluzowej żołądka
 - Zmniejszenie produkcji prostaglandyn

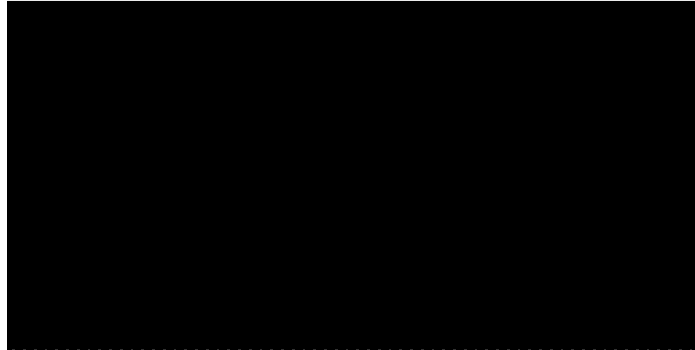
Prewencja powikłań żołądkowo - jelitowych w trakcie leczenia przeciwplatekowego

- Wspólna taktyka zapobiegania powikłaniom krwotocznym z przewodu pokarmowego opracowana przez ekspertów amerykańskich towarzystw kardiologicznych:
 - American College of Cardiology Foundation (ACCF)
 - American Heart Association (AHA) oraz
 - Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American College of Gastroenterology, ACG)
- W myśl tych zaleceń, aby zapobiec krwawieniom z przewodu pokarmowego należy dołączyć inhibitor pompy protonowej (IPP) o potwierdzonej skuteczności
 - Łatwe dawkowanie (raz na dobę)
 - Rzadkie działania niepożądane

Schemat prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych w trakcie terapii przeciwplatekowej



Leki przeciwpłytkowe



Interakcja kłopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej

- ➔ U około 10 – 30% pacjentów obserwuje się niepełną odpowiedź na kłopidogrel, tzw. oporność
 - ➔ Jednym z mechanizmów oporności jest polimorfizm genetyczny izoenzymów cytochromu P450
 - ➔ Chorzy u których doszło do utraty funkcji genu kodującego izoformę CYP2C19, słabiej odpowiadają na lek
 - ➔ Zmniejszenie skuteczności działania kłopidogrelu
 - ➔ zawał mięśnia sercowego
 - ➔ zakrzepica w stencie
- ➔ W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące, że niektóre inhibitory pompy protonowej są inhibitorami izoenzymów cytochromu P450

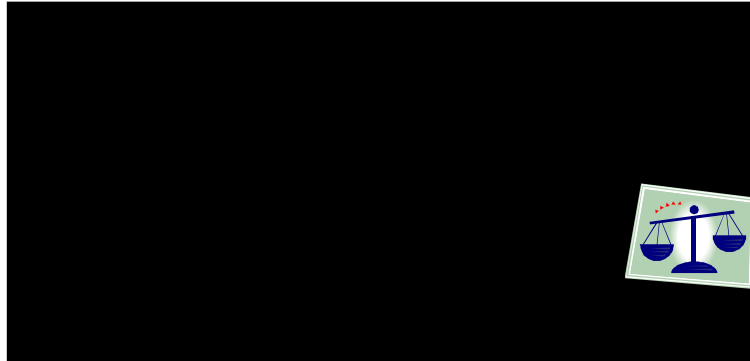
Wybór konkretnego inhibitora pompy protonowej w prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych

- ➔ Omeprazol hamuje izoenzym CYP2C19
- ➔ Lansoprazol jest metabolizowany częściowo przez CYP2C19, częściowo przez CYP3A4
- ➔ Pantoprazol jest metabolizowany częściowo przez sulfotransferazę i wydaje się nie uczestniczyć w interakcjach z kłopidogrelem
- ➔ **U chorych leczonych kłopidogrelem preferowanymi IPP są pantoprazol lub esomeprazol, nie zaleca się natomiast innych IPP, a zwłaszcza omeprazolu, z uwagi na ryzyko istotnych interakcji metabolicznych z kłopidogrelem**
 - ➔ Prewencyjne stosowanie IPP należy stosować tak długo, jak długo trwa czynnik ryzyka
- Należy jednak zawsze rozważyć potrzebę włączenia terapii IPP

Prewencja powikłań żołądkowo - jelitowych w trakcie leczenia przeciwpłytkowego

- ➔ U większości chorych przyjmujących przewlekłe ASA w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych należy dążyć do stosowania małych dawek leku
 - ➔ Dawka dobową 75 mg/dobę jest równie skuteczna jak dawki wyższe (75-160 mg/dobę)
 - ➔ Stosowanie ASA w profilaktyce kardiologicznej łączy się z 2 - 4-krotnie wyższym ryzykiem krwawień ze strony przewodu pokarmowego; ryzyko rośnie proporcjonalnie do dawki (w leczeniu przewlekłym nie należy przekraczać dawki dobowej > 81 mg)

Czynne krwawienie wrzodowe



nie bój się za uwagę