



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Janusz Kochman
Kierownik Pracowni
Kardiologii
Inwazyjnej
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego

Sierpniowy numer *Kardiologii po Dyplomie* postanowiliśmy poświęcić omówieniu nowych leków przeciwplatek. Autorzy przedstawiają w nim ograniczenia stosowanej obecnie podwójnej terapii przeciwplatekowej oraz próbują odpowiedzieć na pytanie, dlaczego potrzebujemy nowych preparatów. Szczegółowo omówione zostały wyniki zakończonego niedawno wieloośrodkowego badania TRITON TIMI-38, które potwierdziły skuteczność prasugrelu u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi i pomimo zastrzeżeń co do bezpieczeństwa lek ten uzyskał akceptację FDA u chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej.

Trwające obecnie badania koncentrują się zarówno na inhibitorach receptora P2Y₁₂ (bezpośredni kompetencyjni antagoniści), jak i nowej klasie leków przeciwplatekowych, jakimi są antagoniści receptora trombinowego. Szansę na wprowadzenie do rutynowej terapii będą miały te, które charakteryzować się będą większą skutecznością albo lepszym profilem bezpieczeństwa. Zapraszam do lektury

Janusz Kochman

Nie tylko klopidogrel, czyli o nowych lekach przeciwplatek

Marcin Michalak, Zenon Huczek, Anna Ścibisz, Marek Roik, Tomasz Mazurek

Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

Dr Marcin Michalak
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
SP Centralny Szpital Kliniczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: mmajkelak@gmail.com

Wprowadzenie

Od czasu, kiedy wykazano ponad 50% redukcję ryzyka zdarzeń zakrzepowych związaną z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (ASA) [1], leczenie przeciwplatekowe stało się standardem postępowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) oraz poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI). Kolejne badania kliniczne oceniały skuteczność pochodnych tienopirydyny: tiklopidyny i klopidogrelu, a następnie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, wykazując ich skuteczność w wielu sytuacjach klinicznych, których wspólnym patogenetycznym mianownikiem jest zależne od płytek powstawanie zakrzepów w tętnicach wieńcowych.

Różny punkt uchwytu na płytce krwi (rycina) umożliwia łączenie dostępnych preparatów, co prowadzi do pełniejszej inhibicji płytek i jeszcze większej redukcji częstości występowania incydentów zakrzepowych. Do stosowanych obecnie leków przeciwplatekowych należą: inhibitor cyklooksygenazy 1 (COX-1) – ASA, inhibitory receptora P2Y₁₂ – tiklopidyna i klopidogrel oraz inhibitory receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa – abciximab, tirofiban i eptifibatyd. Spośród wyżej wymienionych ASA i klopidogrel są najlepiej przebadanymi lekami przeciwplatekowymi i wobec dużej skuteczności zalecane są wszystkim pacjentom bez szczególnych przeciwwskazań zarówno do doraźnego, jak i długoterminowego leczenia OZW [2] oraz przed i po PCI z implantacją stentu [3].

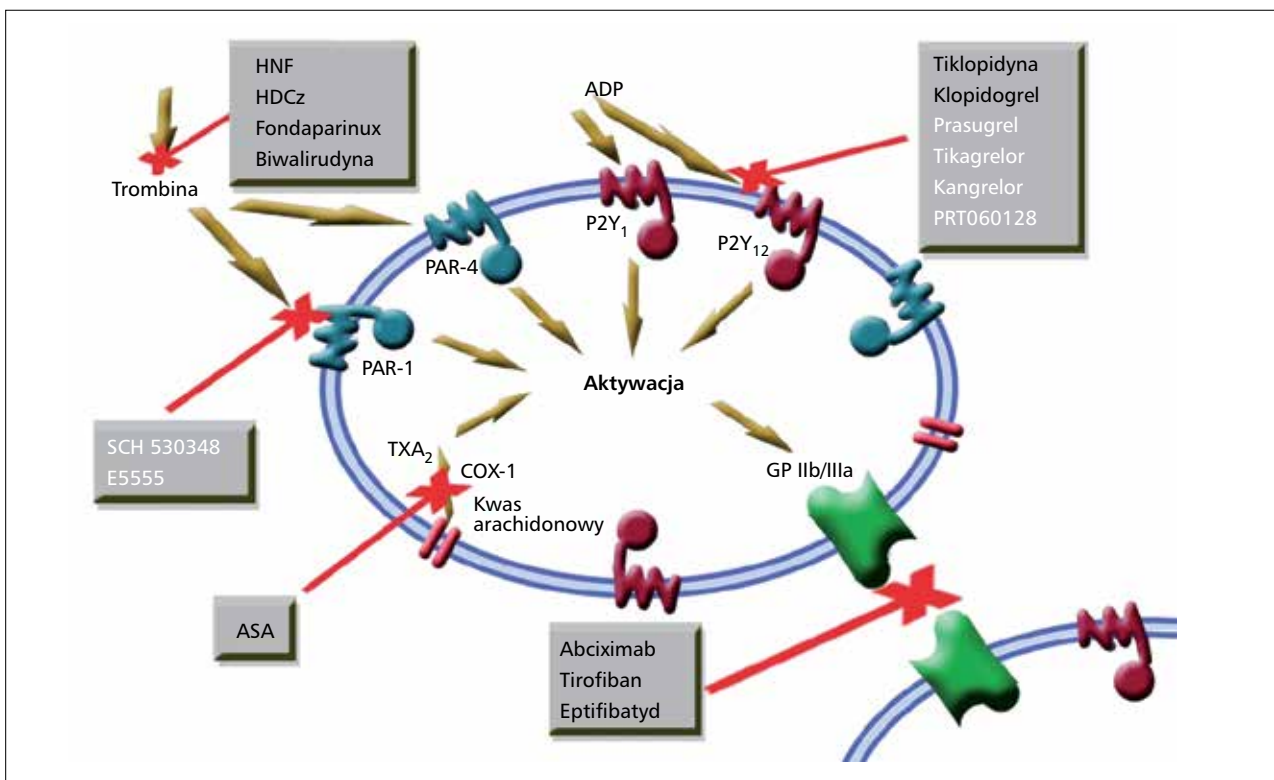
Jeden z podziałów leków przeciwplatekowych wyróżnia dodatkową podgrupę – substancje o właściwościach inhibitorów trombiny (trombina jest najsilniejszym agonistą płytek krwi), do których należą np. heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe, fondaparinux lub bivalirudyna. Podgrupa ta, tradycyjnie zali-

czana do leków przeciwkrzepliwych, nie będzie jednak tematem niniejszego opracowania.

Dlaczego poszukuje się nowych leków przeciwplatekowych?

Pomimo niewątpliwych korzyści z terapii klopidogrelem u pacjentów z OZW lub poddawanych planowym PCI lek ten posiada pewne ograniczenia. Utrudniają one uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego u wszystkich pacjentów, w tym uniknięcie zagrażających życiu powikłań. Poniżej przedstawiono wady klopidogrelu.

- Dostępny jest jedynie w postaci doustnej, co jest przyczyną trudności w okołozabiegowym stosowaniu u nieprzytomnych i niewspółpracujących pacjentów.
- Jest prolekiem wymagającym dwuetapowej aktywacji metabolicznej przez cytochrom P450 (głównie 2C19), co wpływa na międzyosobniczą zmienność odpowiedzi na leczenie zależną od polimorfizmów genów kodujących CYP 2C19 oraz zwiększa ryzyko interakcji z innymi lekami, np. większością inhibitorów pompy protonowej.
 - Czas między podaniem dawki nasycającej a istotną inhibicją agregacji płytek krwi jest długi, co stwarza konieczność stosowania leku z około dwugodzinnym 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).
 - Klopidogrel nieodwracalnie hamuje receptor P2Y₁₂, przez co nie ma możliwości neutralizacji leku w przypadku poważnych powikłań krwotocznych. Zwiększa to liczbę powikłań krwotocznych w trakcie pilnych zabiegów chirurgicznych oraz stwarza konieczność odstawienia leku przynajmniej 5 dni przed planową operacją kardiochirurgiczną.



RYCINA Mechanizm działania oraz punkty uchwytu leków przeciwplatekcyjnych na płytce krwi

ASA – kwas acetylosalicylowy, HNF – heparyna niefrakcjonowana, HDCz – heparyny drobnocząsteczkowe, COX-1 – cyklooksygenaza-1, TXA₂ – tromboksan A₂.

• Coraz częściej poruszany jest problem „kłopidogre-looporności”, która zwiększa ryzyko ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy w stencie.

• Działania niepożądane leku, takie jak: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, wysypka, neutropenia, zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) są przyczyną przerwania terapii u ok. 5% pacjentów.

Zadaniem nowych leków przeciwplatekcyjnych jest, dzięki wyeliminowaniu wyżej wymienionych problemów, zmniejszenie częstości zdarzeń niedokrwiniowych, poprawa profilu bezpieczeństwa, a w rezultacie polepszenie wyników leczenia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Poniżej przedstawione zostały nowe preparaty przeciwplatekowe (tabela), które mogą mieć w niedalekiej przyszłości potencjalne zastosowanie terapeutyczne i są obecnie w trakcie lub po intensywnych badaniach klinicznych.

Prasugrel

Prasugrel (Effient/Efient; Daiichi Sankyo/Eli Lilly) jest podobnie jak kłopidogrel doustną pochodną tienopirydyny, której aktywny metabolit – R-138727 – łączy się nieodwracalnie z receptorem płytkowym P2Y₁₂. W przeciwieństwie do swojego poprzednika lek ten cechuje się szybszą oraz mniej zmienną osobniczo blokadą agregacji płytek krwi zależną od ADP, co wynika najprawdopodobniej z lepszej biodostępności oraz szybszego metabolizmu do aktywnej postaci [4].

Skuteczność prasugrelu była oceniana w badaniu TRITON TIMI-38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) [5]. W badaniu 13 608 pacjentów z OZW zostało zrandomizowanych do dwóch strategii terapeutycznych: podawania 300 mg dawki nasycającej, a następnie 75 mg dawki podtrzymującej kłopidogrelu lub 60 mg dawki nasycającej i 10 mg dawki podtrzymującej prasugrelu przez 6-15 miesięcy. Leki w obu grupach stosowano łącznie z 75-162 mg ASA. W badanej grupie było 10 074 pacjentów pośredniego lub wysokiego ryzyka z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz 3534 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI). Pierwotny punkt końcowy pod postacią zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu niezakończonych zgonem wystąpił u 12,1% pacjentów w grupie przyjmującej kłopidogrel oraz u 9,9% pacjentów przyjmujących prasugrel (HR 0,81; 95% PU 0,73-0,90; $p < 0,001$). Przewagę prasugrelu obserwowano już w 3 dobie od randomizacji (6,9 vs 5,6%; HR 0,80; 95% PU 0,71-0,96; $p = 0,003$) i utrzymywała się ona przez cały okres obserwacji. Nie odnotowano różnic między grupami w stosunku do udarów mózgu lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych innych niż wywołane ponownym zawałem serca, a korzystny wpływ prasugrelu wynikał głównie z redukcji częstości zawałów serca (9,7% w grupie kłopidogrelu vs

TABELA Zestawienie nowych leków przeciwplatek

Substancja	Nazwa międzynarodowa	Postać leku	Mechanizm działania	Badanie kliniczne III fazy
CS-747 LY-640315	Prasugrel	Doustna	Nieodwracalny antagonistą P2Y ₁₂	TRITON TIMI-38
AZD6140 ARC-69931MX	Tikagrelor Kangrelor	Doustna Dożylna	Odwracalny antagonistą P2Y ₁₂ Odwracalny antagonistą P2Y ₁₂	PLATO CHAMPION-PCI CHAMPION-PLATFORM
SCH530348		Doustna	Odwracalny antagonistą PAR-1	TRA 2°P-TIMI 50 TRA•CER
E5555 PRT060128	Elinogrel	Doustna Doustna/dożylna	Odwracalny antagonistą PAR-1 Odwracalny antagonistą P2Y ₁₂	

7,4% w grupie prasugrelu; HR 0,76; 95% PU 0,67-0,85; $p < 0,001$). Obniżenie częstości zawałów mięśnia sercowego dotyczyło zarówno zawałów okołozabiegowych (typ 4 i 5) (6,4 vs 4,9%; HR 0,76; 95% PU 0,66-0,88; $p = 0,0002$), jak i nie związanych z zabiegami (typ 1, 2 oraz 3) (3,7 vs 2,8%; HR 0,72; 95% PU 0,59-0,88; $p = 0,0013$) [6]. Częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego pod postacią zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonych zgonem oraz pilnej rewaskularyzacji naczyń uprzednio poddanego PCI była również istotnie wyższa w grupie kłopidogrelu, zarówno w obserwacji 30-dniowej (HR 0,78; 95% PU 0,69-0,89; $p < 0,001$), jak i 90-dniowej (HR 0,66; 95% PU 0,54-0,81; $p < 0,001$). W grupie prasugrelu odnotowano ponadto mniejszą częstość występowania pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (2,4% w grupie kłopidogrelu vs 1,1% w grupie prasugrelu; HR 0,48; 95% PU 0,36-0,64; $p < 0,001$). Efekt dotyczył populacji osób, która otrzymała jedynie stenty uwalniające substancję antymitotyczną (2,31 vs 0,84%; HR 0,36; $p < 0,0001$) a także tych z implantowanymi wyłącznie stentami metalowymi (2,41 vs 1,27%; HR 0,48; $p = 0,0009$) [7].

Niestety bardzo dobre wyniki prasugrelu w zmniejszeniu częstości zdarzeń niedokrwiennych zostały okupione wyższą częstością poważnych powikłań krwotocznych (2,4% w grupie prasugrelu vs 1,8% w grupie kłopidogrelu; HR 1,32; 95% PU 1,03-1,68; $p = 0,03$), w tym krwawień zagrażających życiu (1,4 vs 0,9%; HR 1,25; $p = 0,23$) oraz krwawień zakończonych zgonem (0,4 vs 0,1%; $p = 0,002$).

Bardzo ciekawych wyników dostarczyła analiza dwóch subpopulacji badania TRITON, a mianowicie chorych na cukrzycę [8] oraz pacjentów ze STEMI [9]. Spośród ponad 13 000 uczestników badania 3146 osób było obciążonych cukrzycą, a 776 przyjmowało przewlekle insulinę. Główny punkt końcowy wystąpił u 12,2% chorych na cukrzycę przyjmujących prasugrel w porównaniu do 17% chorych przyjmujących kłopidogrel (HR 0,70; $p < 0,001$), a redukcja częstości jego występowania była istotnie wyższa niż w populacji pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,09$). Korzyści z leczenia prasugrelem obserwowano zarówno u pacjentów leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi (11,5 vs 15,3%; HR 0,74; $p = 0,009$), jak i insuliną (14,3 vs 22,2%; HR 0,63; $p = 0,009$) i wynikały one głównie z 40% redukcji częstości ponownych zawałów mięśnia sercowego (8,2 vs 13,2%; HR 0,60; $p < 0,001$). Najciekawszą

obserwacją poczynioną w grupie pacjentów z cukrzycą był brak różnic w częstości poważnych krwawień szacowanych według skali ciężkości krwawienia TIMI (2,6% w grupie kłopidogrelu vs 2,5% w grupie prasugrelu; HR 1,06; $p = 0,81$), co przełożyło się na wyższą korzyść kliniczną netto w tej subpopulacji (14,6 vs 19,2%; HR 0,74; $p = 0,001$) w porównaniu do populacji bez cukrzycy (11,5 vs 12,3%; HR 0,92; $p = 0,16$).

Wyraźniejsza przewaga prasugrelu nad kłopidogrelem była również obserwowana w grupie 3534 pacjentów ze STEMI. Główny punkt końcowy w obserwacji 30-dniowej wystąpił u 6,5% pacjentów zrandomizowanych do terapii prasugrelem w porównaniu do 9,5% pacjentów przypisanych do kłopidogrelu (HR 0,68; $p = 0,0017$), a istotna statystycznie różnica utrzymywała się w obserwacji 15-miesięcznej (10,0 vs 12,4%; HR 0,79; $p = 0,022$). Podobnie jak w populacji pacjentów z cukrzycą nie obserwowano różnic w częstości występowania poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w obserwacji 30-dniowej ($p = 0,34$) oraz 15-miesięcznej ($p = 0,065$), krwawień zagrażających życiu (odpowiednio $p = 0,99$ i $p = 0,75$), jak również jakichkolwiek krwawień niezwiązanych z CABG (odpowiednio $p = 0,62$ i $p = 0,65$). Jedyna istotna statystycznie różnica dotyczyła poważnych krwawień po CABG i w obserwacji 15-miesięcznej była wyższa w ramieniu prasugrelu ($p = 0,003$).

Pomimo bardzo obiecujących wyników prasugrelu należy pamiętać o pewnych ograniczeniach badania TRITON TIMI-38. Jednym ze stawianych zarzutów było np. niewłaściwe dobranie dawek leków. Zastosowana dawka podtrzymująca 10 mg prasugrelu, jak wykazały badania *in vitro*, jest około 2,5-krotnie silniejsza od 75 mg kłopidogrelu i wywołuje u części pacjentów 100% inhibicję płytek [10]. Ponadto dawka nasycająca 300 mg kłopidogrelu jest zbyt niska i powinna być stosowana powyżej 6 godzin przed PCI, natomiast w badaniu TRITON ponad połowa pacjentów przyjęła ją już po zabiegu angioplastyki wieńcowej [5]. Pomimo licznych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa prasugrelu uzyskał on w lipcu bieżącego roku akceptację FDA do stosowania u pacjentów poddawanych PCI z koniecznością umieszczenia na ulotce ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia poważnych krwawień [11] (wcześniej w lutym 2009 r. Efient został zaaprobowany przez Komisję Europejską u pacjentów z OZW poddawanych PCI).

Tikagrelor (AZD6140)

Tikagrelor (AstraZeneca) jest pierwszym z nowej grupy doustnych leków przeciwplatek – cyklo-pentyltriazolopirymidyn. Mechanizm działania tikagreloru polega na odwracalnej inhibicji receptora P2Y₁₂. Lek nie wymaga aktywacji, a jego metabolit – AR-C124910XX – cechuje się podobnym stopniem inhibicji receptora P2Y₁₂ [12]. Maksymalne stężenie tikagreloru we krwi pojawia się około 1,5-3 godziny po przyjęciu leku, a okres półtrwania wynosi 6-12 godzin [12].

Badanie PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) było badaniem III fazy, do którego włączono prawie 18 000 pacjentów z OZW, a następnie przydzielono ich do stosowania tikagreloru lub kłopidogrelu [13]. Oficjalne wyniki badania zostaną przedstawione na kongresie ESC w Barcelonie, jednak już dziś mówi się, że tikagrelor będzie stanowił realną alternatywę terapeutyczną w stosunku do kłopidogrelu i prasugrelu. Dopóki nie poznamy wyników badania PLATO nierozwiązany pozostanie problem bezpieczeństwa tikagreloru – w badaniu drugiej fazy donoszono o działaniu niepożądanym leku – duszności [14].

Kangrelor (ARC-69931MX)

Kangrelor (The Medicines Company) jest podawanym dożylnie analogiem ATP o właściwościach odwracalnego inhibitora receptora P2Y₁₂ powodującym praktycznie całkowite zahamowanie zależnej od ADP agregacji płytek krwi. Kangrelor jest substancją aktywną i nie wymaga konwersji do czynnego metabolitu. Jego działanie rozpoczyna się praktycznie w momencie infuzji, a dzięki krótkiemu okresowi półtrwania wynoszącemu 2,6-3,5 minuty kończy się niedługo po zaprzestaniu wlewu [15]. Badania na zwierzętach z użyciem terapeutycznych dawek leku wykazały zahamowanie agregacji płytek krwi bez jednoczesnego wydłużenia czasu krwawienia [16].

Kangrelor był porównywany względem placebo u pacjentów poddawanych PCI w badaniu CHAMPION-PLATFORM oraz względem kłopidogrelu w grupie pacjentów podwyższonego ryzyka poddawanych PCI w badaniu CHAMPION-PCI. Do pierwszego z nich włączono 98% zakładanej liczby 9000 pacjentów, natomiast do drugiego 83% docelowej liczby 6400 pacjentów, jednak z powodu braku istotnych różnic w skuteczności oba badania zostały przerwane. Wobec powyższych niepowodzeń producent leku skupił uwagę na zastosowaniu kangreloru u pacjentów wymagających krótkotrwałego stosowania terapii przeciwplatekowej – w przypadku gdy leki doustne nie mogą zostać użyte lub np. w okresie pomiędzy odstawieniem leku przeciwplatekowego a zabiegiem chirurgicznym. Do toczącego się badania BRIDGE oceniającego przydatność preparatu w danych sytuacjach klinicznych planowane jest włączenie około 200 pacjentów [17].

SCH 530348

SCH 530348 (Schering-Plough) jest pierwszym z nowej klasy leków przeciwplatekowych – antagonistów receptora trombinowego (thrombin receptor antagonists, TRA). Mechanizm działania leku polega na inhibicji receptora aktywowanego proteazą (protease activated receptor 1, PAR-1), będącego platekowym receptorem dla trombiny – najsilniejszego spośród znanych agonistów płytek krwi. Lek nie hamuje właściwości katalitycznych trombiny w osoczu, przez co nie wpływa na proces powstawania fibryny. To wybiórcze działanie może potencjalnie ograniczać powikłania w postaci krwawień przy jednoczesnym zachowaniu aktywności przeciwplatekowej. SCH 530348 przyjmowany jest drogą doustną raz na dobę i osiąga klinicznie istotny poziom inhibicji płytek krwi już po godzinie od podania dawki nasycającej [18].

SCH 530348 jest obecnie oceniany w dwóch badaniach klinicznych III fazy o akronimie TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) oraz TRA•CER (Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome). TRA 2°P-TIMI 50 to randomizowane, kontrolowane placebo badanie na docelowej liczbie 25 000 pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych, mózgowych lub obwodowych analizujące skuteczność leku jako terapii dodanej do standardowego leczenia w prewencji wtórnej niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz pilna rewaskularyzacja tętnic wieńcowych) [19]. W drugim z badań – TRA•CER – 10 000 pacjentów z NSTEMI zostanie zrandomizowanych do podawania SCH 530348 lub placebo stosowanych łącznie z ASA i kłopidogrelem. Celem analizy jest wykazanie przewagi potrójnej terapii przeciwplatekowej z użyciem inhibitora receptora PAR-1 nad standardową terapią dwoma lekami przeciwplatekowymi w zmniejszaniu częstości zdarzeń niedokrwiennych [20].

E5555

E5555 (Eisai Medical Research Inc.) jest doustnym antagonistą receptora PAR-1, hamującym odwracalnie zależną od trombiny agregację płytek krwi. Lek nie wpływa na czas krzepnięcia ani na czas krwawienia. Ponadto w badaniach z użyciem bogatoplatekowego osocza pozyskanego od zdrowych ochotników wykazano zahamowanie uwalniania (sCD40L, IL-6) oraz zmniejszenie ekspresji (selektyna P) czynników zapalnych zwiększających ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW [21].

Badanie LANCELOT (Lessons from Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin) jest randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem II fazy, którego celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji terapii, wpływu na agregację płytek krwi, markery stanu zapalnego oraz częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w gru-

pie 600 pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST [22] oraz 600 pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową [23]. Pacjenci przydzielani są do jednego z czterech schematów terapii: podawania 50, 100, 200 mg E5555 lub placebo raz na dobę przez 24 tygodnie łącznie z ASA i/lub kłopidogrelem i/lub tiklopidyną.

Elinogrel (PRT060128)

PRT060128 (elinogrel, Portola Pharmaceuticals) jest odwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂, jedynym preparatem z tej grupy dostępnym zarówno w postaci doustnej, jak i doustnej.

PRT060128 jest poddawany ocenie w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach II fazy: ERASE-MI oraz INNOVATE-PCI. Do badania ERASE-MI (Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis With Intravenous PRT060128 Before PCI to Optimize Reperfusion in Acute MI) włączono około 200 pacjentów ze STEMI i zrandomizowano ich do stosowania doustnego bolusa 10, 20, 40 lub 60 mg PRT060128 lub placebo podawanego przed angiografią, a następnie analizowano pod kątem bezpieczeństwa, tolerancji oraz wpływu na parametry angiograficzne (TIMI frame count) [24]. Do drugiego z badań – INNOVATE-PCI (Intravenous and Oral Administration of PRT060128 to Evaluate Tolerability and Efficacy in Non-urgent PCI Patients) – planowane jest włączenie 800 pacjentów poddawanych elektrycznym PCI i przydzielenie ich do grup, w których stosowana jest dawka nasycająca 80 mg PRT060128 oraz jedna z trzech dawek podtrzymujących przyjmowanych dwa razy na dobę (50, 100 lub 150 mg) lub 300 mg (600 mg) dawki nasycającej oraz 75 mg dawki podtrzymującej kłopidogrelu podawanych w obu przypadkach przez 60 dni [25].

Podsumowanie

Leczenie przeciwplateletowe jest standardem postępowania w różnych postaciach choroby wieńcowej, jednak dostępne preparaty nie są pozbawione swoistych wad ograniczających optymalny wynik terapeutyczny. Na horyzoncie przyszłości mogą znaleźć swoje miejsce w terapii przeciwplateletowej. Niektóre, jak np. prasugrel, są już dostępne w kilkudziesięciu państwach, inne poddawane są intensywnym badaniom III lub II fazy.

Piśmiennictwo

1. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al.: Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985, 313: 1369-75.
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008, 29: 2909-45.
3. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW, et al.: 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for per-

cutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51: 172-209.

4. Huber K, Yasothan U, Hamad B, et al.: Prasugrel. *Nat Rev Drug Discov* 2009, 8: 449-50.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007, 357: 2001-15.
6. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, et al.: Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009, 119: 2758-64.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008, 371: 1353-63.
8. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008, 118: 1626-36.
9. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373: 723-31.
10. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, et al.: Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. *Postgrad Med J* 2006, 82: 404-10.
11. FDA Approves Efficient to Reduce the Risk of Heart Attack in Angioplasty Patients. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm171497.htm>
12. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. AZD6140. *Expert Opin Investig Drugs* 2007, 16: 225-9.
13. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al.: Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009, 157: 599-605.
14. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al.: Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50: 1844-1851.
15. Nassim MA, Sanderson JB, Clarke C, et al.: Investigation of the novel P2T receptor antagonist AR-C69931MX on ex vivo adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and bleeding time in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33 (2 Suppl A): 255A [abstract].
16. Huang J, Driscoll EM, Gonzales ML, et al.: Prevention of arterial thrombosis by intravenously administered platelet P2T receptor antagonist AR-C69931MX in a canine model. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 295: 492-9.
17. The Medicines Company Discontinues Phase 3 CHAMPION Clinical Trial Program of Cangrelor. <http://ir.themedicinecompany.com/phoenix.zhtml?c=122204&p=irol-newsArticle&ID=1287788&highlight=>
18. 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: 919-28.

19. Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis (TRA 2°P – TIMI 50) (Study P04737AM2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00526474?term=SCH+530348&rank=4>
20. Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome (TRA • CER) (Study P04736AM1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527943?term=SCH+530348&rank=2>
21. Kogushi M, Yokohama H, Kitamura S, et al.: Effects of E5555, a protease-activated receptor-1 antagonist, on the inflammatory markers in vitro. *J Thromb Haemost* 2007, 5 (Suppl 1): P-M-059 [abstract].
22. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Acute Coronary Syndrome. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548587?term=E5555&rank=4>
23. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Coronary Artery Disease. <http://clinical-trials.gov/ct2/show/NCT00312052?term=E5555&rank=3>
24. Safety and Efficacy Study of Adjunctive Antiplatelet Therapy Prior to Primary PCI in Patients With STEMI (ERASE-MI). <http://clinical-trials.gov/ct2/show/NCT00546260?term=prt060128&rank=2>
25. A Phase 2 Safety and Efficacy Study of PRT060128, a Novel Intravenous and Oral P2Y12 Inhibitor, in Non-Urgent PCI (INNOVATE-PCI). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751231?term=prt060128&rank=1>