

Obecne i nowe możliwości terapii przeciwplatetkowej *Current and new possibilities of anti-platelet therapy*

Mateusz Sikora, Bartosz Kopeć, Bolesław Banach, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Terapia przeciwplatetkowa znacząco zmniejsza śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, jednakże charakteryzuje się powikłaniami w postaci niekontrolowanych, nadmiernych krwawień czy trombocytopenii. Działania niepożądane leków przeciwplatetkowych są bodźcem do poszukiwania nowych możliwości terapii, korzystniejszych dla pacjentów. W ostatnich latach odkryto nowe punkty uchwytu działania leków przeciwplatetkowych, między innymi kompleks receptora glikoproteiny Ib-IX-V, integryny $\beta 3$, czy glikoproteinę VI. Działanie nowych leków powinno być kompromisem pomiędzy hamowaniem funkcji płytek krwi a zachowaniem fizjologicznej hemostazy. (*Farm Współ 2018; 11: 89-93*)

Słowa kluczowe: terapia przeciwplatetkowa, anfibatyd, hemostaza

Summary

Anti-platelet therapy significantly reduces cardiovascular mortality, however it is associated with several complications such as: excessive bleeding or thrombocytopenia. These adverse effects motivate to search for new therapies, more beneficial for patients. Last years have brought new targets for antiplatelets drugs, such as: Glycoprotein Ib-IX-V Receptor Complex, $\beta 3$ integrins or glycoprotein VI. Mechanism of these new drugs should be a compromise between inhibiting function of platelets and maintaining physiological hemostasis. (*Farm Współ 2018; 11: 89-93*)

Keywords: antiplatelet therapy, anfibatid, hemostasis

Wstęp

Jednym z istotnych etapów w przebiegu hemostazy są mechanizmy związane z płytkami krwi – ich adhezja, aktywacja i agregacja [1]. W wymienione procesy zaangażowane są cząsteczki adhezyjne, integryny i GP Ib-IX-V (ang. *glycoprotein Ib-IX-V*; glikoproteina Ib-IX-V) [2]. Pośrednim dowodem na konieczność prawidłowego funkcjonowania poszczególnych elementów układu hemostatycznego w celu utrzymania jego sprawności są rzadkie choroby genetyczne, takie jak zespół Bernarda-Souliera, gdzie defekt jednego elementu układu kompleksu GP Ib-IX-V prowadzi do ciężkich objawów klinicznych związanych z patologicznym krwawieniem [3]. Nadmierna aktywność może być przyczyną ciężkich powikłań zakrzepowych, takich jak: zawał serca czy udar niedokrwienny mózgu - najczęstszych przyczyn śmierci [1]. Klasyczna podwójna terapia przeciwplatetkowa (ang. *dual antiplatelet therapy*; DAPT) z użyciem kłopidogrelu i kwasu

acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid*; ASA) była przez lata standardem w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ang. *acute coronary syndrome*; ACS). U części pacjentów leczonych w ten sposób obserwowano skłonności do występowania nawracających incydentów zakrzepowych, prawdopodobnie z powodu aktywacji i agregacji płytek krwi, przez pobudzenie ścieżki sygnałowej regulowanej przez receptor tromboksanu A₂ [4]. Zrozumienie interakcji pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi płytek krwi, a wiążącymi je ligandami jest niezbędne w celu opracowania nowych leków przeciwzakrzepowych. Artykuł ten ma na celu przedstawienie obecnych i przyszłych możliwości terapeutycznych leczenia przeciwplatetkowego.

Obecnie stosowane leki przeciwplatetkowe

Niestabilna blaszka miażdżycowa może ulec przerwowaniu, co z kolei często skutkuje tworzeniem na jej powierzchni zakrzepów [1]. Dochodzi wtedy do

odsłonięcia podśródbłonkowych białek występujących w jego ścianie, takich jak: kolagen, fibrynogen, laminina czy czynnik von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*; vWF). Skutkuje to szybką odpowiedzią ze strony trombocytów, która obejmuje ich adhezję, aktywację i agregację [5]. Aktywowane płytki krwi zapewniają odpowiednie środowisko dla powstawania trombin i wykrzepiania wewnątrznaczyniowego krwi [1].

Aktualnie stosowane leki działają poprzez mechanizmy takie jak: blokowanie receptora P2Y₁₂ trombocytów (np. klopidogrel, tikagrelor), hamowanie syntezy tromboksanu A₂ (np. kwas acetylosalicylowy, triflusal), hamowanie aktywności integryny αIIbβ₃ w płytkach krwi (np. abcyksymab, tirofiban), hamowanie fosfodiesterazy (np. cilostazol, dipirydamol) [6]. Wymienione leki znacznie zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Ograniczeniami stosowania wymienionych leków są ich działania niepożądane, do których zaliczają się: nadmierne krwawienie, trombocytopenia czy nagłe aktywowanie płytek [7]. Działania niepożądane obecnie stosowanych leków przeciwplatek stymulują do poszukiwania nowych terapii modulujących funkcję trombocytów.

Kompleks GPIb-IX-V jako cel terapii przeciwplatekowej

Kompleks GPIb-IX-V występuje na powierzchni trombocytów w liczbie 50000 na jedną płytkę krwi. Jest zbudowany z jednej podjednostki GPIba połączonej mostkami disiarczowymi z dwoma podjednostkami GPIbβ i wiązaniem niekowalencyjnym z GPIX i GPV [8]. Kompleks ten jest ważnym dla hemostazy receptorem trombocytów, którego aktywacja skutkuje translokacją i adhezją płytek krwi do uszkodzonej ściany naczynia krwionośnego [9]. Ligandem dla tego receptora jest między innymi czynnik von Willebranda. Interakcja pomiędzy vWF, a kompleksem GPIb-IX-V skutkuje aktywacją integryn, prowadzącą ostatecznie do adhezji płytek krwi do ściany naczynia krwionośnego i ich agregacji. Dostarczany przez trombocyty vWF okazuje się nie być koniecznym do utrzymania prawidłowej hemostazy, sprzyja jednak chorobom zakrzepowo-zapalnym, takim jak zawał serca [10]. Pozwala to wysunąć wniosek, że hamowanie aktywacji kompleksu GPIb-IX-V przez vWF może być skutecznym mechanizmem w terapii przeciwplatekowej. Innymi ligandami dla kompleksu GPIb-IX-V są trombina, trombospondyna czy niektóre czynniki krzepnięcia [11,12,13].

Anfibatyd jest bezpośrednim antagonistą GPIba wyizolowanym z jadu węża gatunku *Agkistrodon acutus*. Lek ten hamuje interakcje zarówno vWF jak i α-trombiny z GPIba. W modelach eksperymentalnych anfibatyd hamuje adhezję, agregację i formowanie zakrzepu przez trombocyty bez wydłużania czasu krwawienia [14]. Badanie kliniczne przeprowadzone w 2013 roku sugeruje możliwość zastosowania anfibatydu jako leku przeciwplatekowego w terapii pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST elevation myocardial infarction*; NSTEMI) bez wpływu na hemostazę [15]. Li i współautorzy przeprowadzili badanie, w którym wyindukowano u myszy ogniskowe niedokrwienie mózgu poprzez przejściowe zamknięcie tętnicy środkowej mózgu (ang. *middle cerebral artery occlusion*; MCAO) trwające 90 minut. Myszy podzielono na dwie grupy. W pierwszej grupie, po 90 minutach od MCAO podano myszom anfibatyd, a myszom z drugiej grupy podano tirofiban. Po upływie 24 godzin od MCAO, myszy z grupy pierwszej wykazywały znacznie mniejsze zmiany niedokrwienne i mniejsze uszkodzenia neurologiczne w porównaniu z myszami z grupy drugiej. W grupie pierwszej wykazano mniejszą częstość wystąpienia krwotoków śródmózgowych i krótszy czas krwawienia [16].

Glikoproteina VI

Związana z częścią Fc receptora ITAM (ang. *immunoreceptor tyrosin-based activation motif*, immunoreceptor o wzorze aktywacji opartym na tyrozynie), glikoproteina VI występuje na powierzchni megakariocytów i wywodzących się od nich płytek krwi. Związanie przez receptor ITAM substancji macierzy podśródbłonkowej, takich jak kolagen, ale także fibryny powoduje zwiększenie aktywności enzymatycznej kinaz i aktywację płytek krwi [17]. Dochodzi do stabilizacji powstającego zakrzepu z udziałem glikoproteiny VI [18]. Glikoproteina ta może być punktem uchwytu działania leków przeciwplatekowych. Obecnie jest przeprowadzane badanie kliniczne, które ocenia wpływ revaceptu na hamowanie aktywności glikoproteiny VI u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej i udarem mózgu [19]. Wykazano także, że losartan i scFv9012 powodują hamowanie wiązania glikoproteiny VI z kolagenem, co może spowodować zastosowanie tych leków w praktyce klinicznej [20,21].

Integryna α Ib β 3

Integryna α Ib β 3 jest dominującą integryną, spośród transbłonowych białek występujących w błonie płytek krwi. Poprzez agregację i aktywację płytek krwi dochodzi do zmian konformacyjnych w strukturze integryny α Ib β 3, co powoduje zwiększenie jej powinowactwa do ligandów: fibrynogenu, fibryny, fibronektyny, vWF, trombospondyny, witronektyny [22]. W leczeniu przeciwplatekowym można stosować leki będące antagonistami receptora α Ib β 3 przeciwdziałając agregacji płytek krwi z jego udziałem. Obecnie stosuje się trzy leki: abcyksymab, eptyfibatyd i tirofiban. Leki będące antagonistami integryny α Ib β 3 stosowane są u pacjentów przechodzących koronaroplastykę (ang. *percutaneous coronary intervention*; PCI), co zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca i zgonu [23]. Stosując leki z tej grupy należy wziąć pod uwagę, że mogą one zmienić konformację integryny α Ib β 3 w ten sposób, że będzie ona faworyzowała aktywację i agregację płytek w mechanizmie ekspozycji osłoniętych wcześniej epitopów [24]. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abcyksymabu u osób powyżej 75 roku życia poddanych PCI było oceniane w badaniu przeprowadzonym przez Browna i współautorów. Badanie to wykazało, że stosowanie abcyksymabu u osób powyżej 75 roku życia poddanych PCI nie powoduje nadmiernego krwawienia i nie jest związane ze wzrostem śmiertelności wewnątrzszpitalnej [25]. W badaniu CLEAR-FDR oceniano częstość występowania objawowych śródmózgowych krwotoków u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym (ang. *acute ischemic stroke*; AIS) leczonych rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (ang. *recombined tissue plasminogen activator*; rtPA) z eptyfibatydem. Pacjenci byli leczeni rtPA w dawce 0,9 mg/kg w ciągu 3 godzin od pojawienia się objawów. Pacjentom podawano eptyfibatyd w bolusie 135 μ g/kg i w 2 godzinnej infuzji dożylniej, w dawce 0,75 μ g/kg/min. Mediana oceny udaru w skali NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*, Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia) wynosiła 12. Badanie wykazało, że stosowanie rtPA wraz z eptyfibatydem jest związane z niskim ryzykiem wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego [26]. Kaymaz i współautorzy przeprowadzili badanie oceniające wpływ infuzji tirofibanu na zmiany niedokrwienne mięśnia sercowego oceniane w angiografii, EKG oraz na obraz kliniczny u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST elevation myocardial infarction*; STEMI) poddanych

PCI. Badanie obejmowało 1242 pacjentów z STEMI poddanych pierwotnemu PCI. Pacjentów podzielono na cztery grupy. Pierwsza grupa nie otrzymywała tirofibanu, druga grupa otrzymywała tirofiban przed PCI, trzecia grupa otrzymywała tirofiban w trakcie PCI, a grupa czwarta otrzymywała tirofiban po PCI. Tirofiban był podawany w bolusie 10 μ g/kg, a następnie w infuzji w dawce 0,15 μ g/kg/min przez średni czas 22,4 \pm 6,8 godzin. Wpływ tirofibanu oceniano w skali TIMI (ang. *thrombolysis in myocardial infarction*, tromboliza w zawałe mięśnia sercowego). Najlepsze wyniki uzyskano w grupie pacjentów, którym tirofiban podano przed PCI. W tej grupie przepływ przez tętnice wieńcowe oceniono na 3 w skali TIMI u 99,4% pacjentów oraz najniższy wskaźnik nagłej, wewnątrzszpitalnej śmierci sercowej stwierdzono u 3,2% pacjentów. U 78,1% pacjentów nastąpiło unormowanie zapisu EKG (brak uniesienia odcinka ST w zapisie EKG). Poważne krwawienie zanotowano u 1,8% pacjentów [27]. Ciccone i współautorzy przeprowadzili analizę czterech badań obejmujących łącznie 1365 pacjentów z AIS. Trzy badania porównywały leczenie abcyksymabem z *placebo*, a jedna z nich porównywała leczenie tirofibanem z leczeniem ASA. Terapia żadnym z inhibitorów GP IIb-IIIa nie wpływała istotnie na redukcję zgonów. Stosowanie abcyksymabu było związane ze znaczącym wzrostem objawowych krwotoków śródczaszkowych i z nieznacznym wzrostem ryzyka krwotoków pozaczaszkowych, natomiast stosowanie tirofibanu, w porównaniu z ASA, nie zwiększało ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Przedstawione wyniki nie potwierdzają roli inhibitorów GP IIb-IIIa w praktyce klinicznej [28]. Obecnie przeprowadza się badania oceniające wpływ stosowania nowego antagonisty α Ib β 3, jakim jest RUC-4 w porównaniu do RUC-2 w leczeniu zawału serca [29]. W błonie komórkowej płytek krwi występują też inne integryny: α 2 β 1, α 6 β 1 i α 5 β 1. Być może w przyszłości znajdą zastosowanie leki, których działanie będzie ukierunkowane na ich funkcje.

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego według ESC (ang. *European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) wraz z EACTS (ang. *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, Europejskie Towarzystwo Torakologii i Kardiologii) obejmują stosowanie kłopidogrelu jako leku alternatywnego w przypadku nietolerancji

ASA u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Towarzystwa te zalecają stosowanie kłopidogrelu przed PCI: na 2 h lub więcej przed zabiegiem, kiedy znana jest lokalizacja zmian w tętnicach wieńcowych i podjęto decyzję o wykonaniu PCI u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej. Zaleca się również podawanie kłopidogrelu pacjentom poddawanych planowemu stentowaniu. Rekomendowane jest stosowanie kłopidogrelu w DAPT, u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST elevation-acute coronary syndrome*; NSTEMI-ACS) oraz STEMI poddawanych PCI tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane. Ogólne zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego w razie przerwania leczenia według ESC wraz z EACTS obejmują powrót do leczenia tikagrelorą po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (ang. *coronary artery bypass grafting*; CABG), kiedy tylko zostanie to uznane za bezpieczne. Zaleca się również stosowanie tikagreloru w DAPT u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, którzy należą do grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka incydentów niedokrwienych, niezależnie od początkowej strategii leczenia, włącznie z osobami leczonymi uprzednio kłopidogrelą, jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku oraz u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST poddawanych PCI, wtedy, gdy nie ma ku temu przeciwwskazań. ESC wraz z EACTS zalecają podawanie ASA u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST poddawanych PCI oraz u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań z zawałem serca z uniesieniem

ESC/EACTS nie obejmują stosowania triflusalu, abcyksymabu, tirofibanu, cilostazolu i dipirydamolu [30].

Wnioski

Zgony z powodu zawału serca i udaru niedokrwinnego pozostają główną przyczyną śmierci na świecie. Nadmierna aktywacja i agregacja płytek krwi przyczynia się do wystąpienia tych jednostek chorobowych. Terapię przeciwplatekową stosuje się zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce chorób układu krążenia. Jej rozwój doprowadził do znacznej redukcji liczby schorzeń sercowo-naczyniowych, ale wciąż poszukuje się nowych leków, które byłyby obciążone mniejszym ryzykiem wywołania powikłań takich jak patologiczne, nadmierne krwawienie. Obecnie stosowana terapia ciągle ulega optymalizacji, według coraz to nowszych wytycznych. Przeprowadzane badania kliniczne dostarczają ważnych przesłanek dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leków przeciwplatekowych i przyczyniają się do modyfikacji i optymalizacji obecnie stosowanych schematów leczenia przeciwplatekowego.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii

UM w Szczecinie

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

📧 pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002;8:1227-34.
2. Ni H, Freedman J. Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands. *Transfus Apher Sci.* 2003;28:257-64.
3. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, et al. Bernard-Soulier syndrome. *Blood.* 1998;91:4397-418.
4. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:30-47.
5. Wang Y, Gallant RC, Ni H. Extracellular matrix proteins in the regulation of thrombus formation. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:280-7.
6. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, et al. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1327-38.
7. Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S313-22.
8. Luo SZ, Mo X, Afshar-Kharghan V, et al. Glycoprotein Ibalpha forms disulfide bonds with 2 glycoprotein Ibbeta subunits in the resting platelet. *Blood.* 2007;109:603-9.
9. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res.* 2007;100:1673-85.

10. Verhenne S, Denorme F, Libbrecht S, et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice. *Blood*. 2015;126:1715-22.
11. Dumas JJ, Kumar R, Seehra J, et al. Crystal structure of the GpIb α -thrombin complex essential for platelet aggregation. *Science*. 2003;301:222-6.
12. Jurk K, Clemetson KJ, de Groot PG, et al. Thrombospondin-1 mediates platelet adhesion at high shear via glycoprotein Ib (GPIb): an alternative/backup mechanism of von Willebrand factor. *FASEB J*. 2003;17:1490-2.
13. Bradford HN, Pixley RA, Colman RW. Human factor XII binding to the glycoprotein Ib-IX-V complex inhibits thrombin-induced platelet aggregation. *J Biol Chem*. 2000;275:22756-63.
14. Lei X, Rehemani A, Hou Y, et al. Anfibatide, a novel GPIb complex antagonist, inhibits platelet adhesion and thrombus formation in vitro and in vivo in murine models of thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014;111:279-89.
15. Li B, Dai X, Yang Z, et al. First ex vivo and in vivo assessment of anfibatide, a novel glycoprotein Ib-IV-V complex antagonist, in healthy human volunteers in phase I clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2013;11:Suppl 2:23.
16. Li TT, Fan ML, Hou SX, et al. A novel snake venom-derived GPIb antagonist, anfibatide, protects mice from acute experimental ischaemic stroke and reperfusion injury. *Br J Pharmacol*. 2015;172:3904-16.
17. Moroi AJ, Watson SP. Impact of the PI3-kinase/Akt pathway on ITAM and hemITAM receptors: haemostasis, platelet activation and antithrombotic therapy. *Biochem Pharmacol*. 2015;94:186-94.
18. Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. *Blood*. 2015;126:683-91.
19. ClinicalTrials.gov. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01645306?term=Revacept&rank=1>. Accessed 15 June 2016.
20. Ono K, Ueda H, Yoshizawa Y, et al. Structural basis for platelet antiaggregation by angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan (DuP-753) via glycoprotein VI. *J Med Chem*. 2010;53:2087-93.
21. Muzard J, Bouabdelli M, Zahid M, et al. Design and humanization of a murine scFv that blocks human platelet glycoprotein VI in vitro. *FEBS J*. 2009;276:4207-22.
22. Li R, Mitra N, Gratkowski H, et al. Activation of integrin α IIB β 3 by modulation of transmembrane helix associations. *Science*. 2003;300:795-8.
23. Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:672-82.
24. Collier BS. α IIB β 3: structure and function. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S17-25.
25. Brown RA, Shantsila E, Varma C et al. Safety and efficacy of abciximab in older adults undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Pract*. 2015;69:1334-40.
26. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, et al. Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke-Full Dose Regimen Stroke Trial. *Stroke*. 2015;46:2529-33.
27. Kaymaz C, Keleş N, Özdemir N, et al. The effects of tirofiban infusion on clinical and angiographic outcomes of patients with STEMI undergoing primary PCI. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:899-906.
28. Ciccone A, Motto C, Abraha I, et al. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD005208.
29. Li J, Vootukuri S, Shang Y, et al. RUC-4: a novel α IIB β 3 antagonist for prehospital therapy of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2321-9.
30. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku. *Kardiol Pol*. 2014;72:1253-379.