

## Działania niepożądane leków przeciwplatek w kontekście prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego

**Kalina Kawecka-Jaszczyk, Agnieszka Olszanecka, Magdalena Loster**

I Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Patogeneza choroby niedokrwiennej serca i chorób naczyniowych mózgu wskazuje jednoznacznie, że leki przeciwplatekowe odgrywają niezwykle istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu incydentów sercowo-naczyniowych. Obecnie do tej grupy leków zalicza się kwas acetylosalicylowy, pochodne tienopirydyny oraz leki hamujące agregację płytek krwi (dożylnie inhibitory receptora płytkowego IIb/IIIa).

Poniższy artykuł przedstawia najczęstsze działania niepożądane leków przeciwplatekowych, coraz powszechniej stosowanych we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej, z uwzględnieniem środków ostrożności przy stosowaniu poszczególnych leków z tej grupy, a także ich skojarzeń.

Do najczęstszych i potencjalnie najgroźniejszych działań niepożądanych, właściwych wszystkim lekom przeciwplatekowym i przeciwzakrzepowym, wynikających bezpośrednio z ich mechanizmu działania, należą krwawienia wewnątrz- i zewnątrzustrojowe. W pracy przedstawiono częstość powikłań krwotocznych w trakcie leczenia poszczególnymi preparatami oraz możliwości im zapobiegania. Szeroko omówiono także reakcje alergiczne i reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego. Odrębnym, ale bardzo istotnym klinicznie zagadnieniem, jest wpływ coraz powszechniej stosowanych leków, tiklopidyny i lopidogrelu, na układ krwiotwórczy. W artykule przedstawiono mechanizmy tych działań, ich częstość na podstawie dużych badań klinicznych oraz aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania morfologii i poziomu płytek krwi w trakcie leczenia. Znacznie węższą grupę chorych poddaje się terapii lekami z grupy inhibitorów IIb/IIIa, niemniej jednak coraz częstsze ich stosowanie w terapii kardiologicznej wymaga znajomości działań niepożądanych, ich mechanizmów oraz zaleceń dotyczących monitorowania leczenia.

W pracy przedstawiono także działania niepożądane leków przeciwplatekowych na inne narządy oraz powikłania rzadziej występujące, a istotne klinicznie.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwplatekowe, działania niepożądane, farmakoterapia

---

**Adres do korespondencji:**

dr med. Agnieszka Olszanecka  
I Klinika Kardiologii Collegium Medicum UJ  
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków  
e-mail: olszanec@su.krakow.pl

## WPROWADZENIE

Znaczenie płytek krwi i zakrzepicy w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego jest dobrze ugruntowane. Uszkodzenie ściany naczynia, na przykład w wyniku pęknięcia czy owrzodzenia blaszki miażdżycowej, stwarza warunki sprzyjające adhezji, aktywacji i agregacji płytek krwi, a w konsekwencji — powstaniu zakrzepu. Agregacja płytek i powstanie zakrzepu są wspólnymi cechami niestabilnej choroby wieńcowej, zawału serca czy udaru niedokrwiennej mózgu. Patogeneza choroby niedokrwiennej serca i chorób naczyniowych mózgu wskazuje jednoznacznie, że leki przeciwplatekcyjne odgrywają niezwykle istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu incydentów sercowo-naczyniowych. Obecnie do tej grupy leków zalicza się preparaty hamujące aktywację płytek krwi zależną od tromboksanu, takie jak kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), aktywację zależną od difosforanu adenozy [ADP, *adenosine diphosphate*] — pochodne tienopirydyny (tiklopidyna i kłopidogrel) oraz hamujące agregację płytek krwi (dożylne inhibitory receptora płytkowego IIb/IIIa) [1].

Poniższe opracowanie przedstawia najczęstsze działania niepożądane leków przeciwplatekowych, coraz powszechniej stosowanych we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej, z uwzględnieniem środków ostrożności przy stosowaniu poszczególnych leków z tej grupy, a także ich skojarzeń.

Do najczęstszych i potencjalnie najgroźniejszych działań niepożądanych właściwych wszystkim lekom przeciwplatekowym i przeciwzakrzepowym, wynikających bezpośrednio z ich mechanizmu działania, należą krwawienia wewnętrzne i zewnątrzustrojowe. Niezwykle istotne jest więc określenie czynników ryzyka krwawienia oraz bezpieczeństwo leczenia skojarzonego kilkoma lekami działającymi na różnych etapach procesów krzepnięcia krwi.

Warto także prześledzić działania niepożądane leków przeciwplatekowych na inne narządy, jak również powikłania rzadziej występujące, a istotne klinicznie.

Szerokie zastosowanie leków przeciwplatekowych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, a szczególnie coraz powszechniejsze ich stosowanie w prewencji pierwotnej, wiąże się z koniecznością upowszechnienia wiedzy na temat ich działań niepożądanych mających istotne znaczenie dla praktyki lekarskiej.

## KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Główny mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu biosyntezy prostanoidów

— tromboksanu  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>, *thromboxane A<sub>2</sub>*), prostacykliny i innych prostaglandyn (PG, *prostaglandin*). Związki te są wytwarzane na drodze enzymatycznie katalizowanego utleniania kwasu arachidonowego pochodzącego z fosfolipidów błony komórkowej. Kwas arachidonowy jest przekształcany przez syntazę PGH, enzym wykazujący aktywność cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*) i peroksydazy, dzięki czemu powstają odpowiednio: prostaglandyna G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) i prostaglandyna H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Następnie PGH<sub>2</sub> podlega przemianom przez odpowiednie syntazy i powstają prostaglandyny D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, I<sub>2</sub> (prostacyklina) oraz tromboksan A<sub>2</sub> [2]. Syntaza PGH, zwana także cyklooksygenazą, występuje w dwóch izoformach — jako izoenzym stale obecny w komórkach, konstytutywny COX-1, oraz izoenzym indukowalny — COX-2, pojawiający się w odpowiedzi na pobudzenie komórek przez bodźce zapalne — endotoksynę bakteryjną czy cytokiny [3].

Kwas acetylosalicylowy działa antyagregacyjnie poprzez blokowanie COX (preferencyjnie COX-1) w sposób nieodwracalny, przez kowalencyjną modyfikację cząsteczki, acetylując serynę (w pozycji 530 w COX-1 i 516 w COX-2). Hamujący wpływ kwasu acetylosalicylowego na COX-1 jest około 170 razy silniejszy niż na COX-2. W efekcie dochodzi do hamowania wytwarzania prostaglandyn i tromboksanu A<sub>2</sub>.

Tromboksan A<sub>2</sub> wytwarzany przez płytki krwi pod wpływem różnych bodźców (m.in. kolagenu, trombiny i ADP) powoduje nasilone zlepianie się płytek i skurcz naczyń. Warto jednak zaznaczyć, że ASA nie wpływa na inne właściwości płytek krwi, które nie zależą od TXA<sub>2</sub> — takie jak adhezja czy agregacja [4].

Kwas acetylosalicylowy szybko się wchłania z górnego odcinka przewodu pokarmowego i już po upływie 60 minut można wykryć zahamowanie czynności płytek krwi. Ten efekt przeciwplatekowy wiąże się z wydłużeniem czasu krwawienia i zablokowaniem zależnej od TXA<sub>2</sub> agregacji płytek krwi. Okres półtrwania ASA w osoczu wynosi około 20 minut, jednak ponieważ pozbawione jąder komórkowych płytki krwi nie mogą wytwarzać nowej COX, czas działania leku jest równy czasowi ich życia (ok. 10 dni). Po przyjęciu pojedynczej dawki ASA aktywność COX w puli płytek krwi odnawia się o blisko 10% dziennie w wyniku ich wymiany [5].

W badaniach doświadczalnych i klinicznych dowiedziono istotnej roli płytek w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych. Nieco później, w dużym wieloosrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym (ISIS-2, *Internatio-*

nal Study of Infarct Survival 2) wykazano, że leczenie zawału serca z użyciem ASA (160 mg/d. przez 30 dni) powodowało zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23%, natomiast ponownego zawału serca — o prawie 50% [6].

Na podstawie wyników metaanalizy *Anithrombotic and Antiplatelets Trialists*, w której wykazano, że małe dawki ASA wydają się działać korzystniej niż większe dawki, aktualnie obowiązujące standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach 75–150 mg na dobę [7]. W standardach stosowania ASA w chorobie niedokrwiennej serca, które ukazały się niedawno, mówi się już tylko o rutynowej dawce ASA 75 mg na dobę.

Obecnie długotrwałe stosowanie ASA należy do kanonu profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po zawale serca. Bardziej kontrowersyjne opinie dotyczą natomiast zastosowania ASA w prewencji pierwotnej. Co prawda w badaniu *Physicians' Health Study* ASA istotnie zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszego zawału serca, ale jego wpływ na wystąpienie udaru mózgu i całkowitą śmiertelność sercowo-naczyniową u osób bez wcześniejszych objawów miażdżycy był nieistotny [8].

### Działania niepożądane ASA ze strony przewodu pokarmowego

Działania niepożądane ASA najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego. Różnego stopnia nietolerancja leku ze strony przewodu pokarmowego, najczęściej pod postacią objawów dyspeptycznych, nudności oraz rzadziej wymiotów, dotyczy 5–40% pacjentów stosujących ten lek [1]. Poważne działania niepożądane obejmują krwawienie z przewodu pokarmowego.

Mechanizm niekorzystnego działania ASA na błonę śluzową przewodu pokarmowego wynika z bezpośredniego działania drażniącego, zwiększonego złuszczenia nabłonka przy upośledzonej jego odnowie. W kwaśnym środowisku żołądka ASA, który jest słabym kwasem, występuje głównie w postaci niezdisocjowanej, rozpuszczalnej w tłuszczach. W żołądku niezdisocjowany kwas wnika do komórek powierzchniowej warstwy śluzówki, hamuje wydzielanie żołądkowe oraz powoduje zmianę jakości śluzu ochronnego. Uszkodzenie bariery błony śluzowej powoduje wzrost zwrotnego wchłaniania ze światła żołądka do krwi jonów wodorowych z równoczesną wymianą, do światła żołądka, jonów sodowych i potasowych. Zwiększone na tej

drodze uwalnianie histaminy prowadzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń, przekrwienia, obrzęku błony śluzowej i wzrostu wydzielania kwasu solnego [9].

Kontakt leku ze śluzówką nie jest konieczny, aby pod wpływem ASA rozwinęło się owrzodzenie trawienne. Wskazuje to na obecność drugiego, ogólnoustrojowego mechanizmu uszkadzającego, polegającego na zahamowaniu syntezy cytoprotekcyjnych eikozanoidów — PGE<sub>2</sub> i PGJ<sub>2</sub> — zmniejszeniu przepływu krwi, syntezy dwuwęglanów i ochronnego śluzu. Zwiększona aktywacja lipooksygenazy poprzez nasiloną produkcję leukotrienów dodatkowo uszkadza śluzówkę.

Tolerancję leku zwiększa przygotowanie farmaceutyczne jego postaci mikronizowanej lub odpowiednio powlekanej i buforowanej do wchłaniania w jelicie w środowisku o pH wynoszącym 6–7. Warto także zaznaczyć, że możliwość uszkodzenia zwiększa jednoczesne przyjmowanie innych preparatów przeciwzapalnych z grupy leków niesteroidowych i spożywanie alkoholu.

Kwas acetylosalicylowy (podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]), powoduje zarówno ostre, jak i przewlekłe zmiany w przewodzie pokarmowym. Ostre powikłania w następstwie stosowania ASA są dobrze udokumentowane [10]. Zalicza się do nich krwawienia podśluzówkowe i powierzchowne nadżerki powstające w ciągu 30 minut od zażycia leku. Zmiany te, powstające pod wpływem kontaktu błony śluzowej z lekiem, określa się mianem uszkodzeń powierzchniowych. Ostre uszkodzenia powierzchniowe (np. nadżerki) mogą się z czasem goić, co jest wynikiem procesów adaptacyjnych zachodzących w żołądku. Przewlekłe uszkodzenia powstałe na skutek działania ASA to owrzodzenia, które zaczynają się tworzyć w ciągu tygodni lub miesięcy. Bardzo istotne jest spostrzeżenie, że większość wywołanych przez ASA owrzodzeń przebiega bezobjawowo, a często krwawienie z przewodu pokarmowego jest ich pierwszym objawem [11].

Ryzyko występowania owrzodzeń przy leczeniu ASA oceniano w badaniach klinicznych (bez kontroli z użyciem placebo) z obserwacją endoskopową (jednak stosowana dawka ASA — 2,4 g na dobę — była istotnie wyższa niż aktualnie zalecana w terapii kardiologicznej) [12, 13]. W cytowanych badaniach częstość wrzodów żołądka oceniono na 17–31%, a owrzodzeń dwunastnicy — na 4–30%.

Wiadomo także, że ASA istotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań tych owrzodzeń. W grupie pacjentów przyjmowanych na oddziały szpital-

ne z powodu perforacji górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego regularne stosowanie ASA (potwierdzone także za pomocą obiektywnego testu laboratoryjnego) deklarowało ponad 2/3 chorych. Ryzyko względne hospitalizacji z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego w dużym duńskim badaniu przeprowadzonym w grupie 27 694 pacjentów regularnie stosujących małe dawki ASA (w porównaniu z ryzykiem populacji ogólnej) oszacowano na 2,6% (95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 2,2–2,9) [14]. Ryzyko to wzrasta ponad 2-krotnie (do 5,6; CI: 4,4–7,0) przy jednoczesnym stosowaniu ASA z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Warto także zaznaczyć, że w tym badaniu nie wykazano przewagi ASA w formie tabletek dojelitowych nad tabletkami niepowlekaknymi w zapobieganiu incydentom krwawienia.

Wyniki największej metaanalizy *Antithrombotic Trials' Collaboration*, obejmującej łącznie ponad 200 000 pacjentów, wskazują, że względne ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych stosujących ASA wynosi 1,7% (0,8–3,3) i jest niezależnie od dawki (w zakresie dawek 75–325 mg) [7]. Inaczej jednak określono czynniki ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego przy stosowaniu ASA w dawkach 75–325 mg w prospektywnym badaniu Serrano i wsp. [15]. Ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w grupie chorych stosujących ASA oszacowano na 4,5% w okresie prawie 4-letniej obserwacji (1,2/100 pacjentolat). Zwiększone ryzyko krwawień wiązało się z dawką ASA (> 100 mg/d.) (współczynnik szans [OR, *odds ratio*] 1,8 [1,5–2,9]), wcześniejszym wywiadem choroby wrzodowej (3,1 [1,5–6,5]), a stosowanie leków antysekrecyjnych istotnie to ryzyko redukowało (0,22 [0,07–0,75]). Podobne wyniki uzyskano w dalszych badaniach epidemiologicznych [16], a także w badaniu *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events* (CURE), w którym częstość istotnych powikłań krwotocznych zwiększała się wraz z dawką stosowanego ASA (1,9% dla dawki < 100 mg; 2,8% dla dawek 100–199 mg oraz 3,7% przy dawce 200–325 mg) [17].

W badaniu Ibaneza i wsp. [18] stwierdzono, że stosowanie ASA jest związane z 4-krotnym wzrostem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (OR 4,0 [3,2–4,9]). Dla kłopidogrelu ryzyko względne krwawień z przewodu pokarmowego było prawie 2-krotnie niższe i wynosiło 2,3% (0,9–6,0), a dla tiklopidyny — 3,1% (1,8–5,1). Najistotniejszą z klinicznego punktu widzenia obserwacją jest jednak fakt istotnej redukcji ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego przy jednoczesnym stosowaniu leków

przeciwpłytkowych z inhibitorem pompy protonowej. Ryzyko względne krwawienia z przewodu pokarmowego przy łącznym stosowaniu ASA z inhibitorem pompy protonowej wynosi już tylko 1,1% (jest więc niższe niż przy stosowaniu tienopirydyn). Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy: w badaniach z zastosowaniem endoskopii [19] oraz w bardziej wyselekcjonowanej grupie chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie, otrzymujących (po wygojeniu wrzodu) ASA w skojarzeniu z esmoprazolem lub kłopidogrel [20]. Skumulowana częstość nawrotów krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie rocznej obserwacji była istotnie wyższa w grupie otrzymującej kłopidogrel niż stosującej ASA z inhibitorem pompy protonowej (8,6% vs. 0,7%;  $p = 0,001$ ).

Większość wywołanych przez ASA owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego wynika z bezpośredniego działania ASA na błonę śluzową. Mimo kontrowersyjnych opinii dotyczących roli *Helicobacter pylori* w powstawaniu owrzodzeń spowodowanych przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ASA, nie zaleca się obecnie, by u każdego pacjenta wymagającego leczenia małymi dawkami ASA wykonywać badanie na obecność *H. pylori*. Natomiast u pacjentów z chorobą wrzodową lub krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie powinno się takie badanie wykonać z powodu zwiększonego ryzyka powikłań w przypadku pozytywnego wyniku. Jeżeli wykryje się zakażenie, należy przeprowadzić eradykację i kontynuować leczenie inhibitorem pompy protonowej. W profilaktyce owrzodzeń indukowanych przez ASA oceniano także skuteczność syntetycznego analogu prostacykliny — mizoprostolu, ale jego tolerancja i skuteczność są niższe niż inhibitorów pompy protonowej [21].

### Inne powikłania krwotoczne, w tym krwawienia wewnętrzne

Poza krwawieniami z przewodu pokarmowego, wśród powikłań krwotocznych leczenia ASA należy wymienić: krwawienia z nosa, z dziąseł, dróg moczowych, po skaleczeniach (często po goleniu) oraz zwiększoną skłonność do występowania krwiaków pourazowych. W literaturze opisano także przypadek spontanicznego krwiaka okołonerkowego u pacjenta długotrwale leczonego dawką 81 mg ASA [22]. Ogólnie jednak liczba krwawień wymagających transfuzji krwi nie jest znacząco duża (1,6% wśród chorych leczonych ASA; 1,2% w grupie przyjmującej placebo) [23].

Z praktycznego punktu widzenia zwiększone krwawienie związane z działaniem ASA ma znaczenie w trakcie zabiegów operacyjnych, przede wszystkim kardiochi-

rurgicznych, ponieważ może prowadzić do większej okolooperacyjnej utraty krwi [24].

Jednym z najcięższych powikłań po ASA może być krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego. Częstość tego działania niepożądanego szacuje się na 1 przypadek krwawienia wewnątrzczaszkowego na 1000 pacjentów leczonych ASA przez 3 lata [25].

### Reakcje alergiczne i reakcje nadwrażliwości na ASA

Odrębny rodzaj działań niepożądanych stanowią reakcje związane z działaniem farmakologicznym leku oraz prawdziwe reakcje alergiczne. Niektóre spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych, także kwas acetylosalicylowy, u osób wrażliwych mogą wywołać napad astmatyczny, pokrzywkę, a także inne objawy — świąd i przekrwienie spojówek, łzawienie, nieżyt nosa, a nawet wstrząs. Przyczyną rozwinięcia tych objawów po zażyciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych upatruje się w zjawiskach niealergicznym i tylko u nielicznych chorych wykazano obecność w surowicy IgE swoistego dla danej substancji, która dowodzi zaistnienia „klasycznej” alergii. Mechanizm nadwrażliwości na ASA jest związany z jej działaniem farmakologicznym — blokowaniem cyklooksygenazy. Zablockowanie tej drogi metabolicznej powoduje przesunięcie równowagi na korzyść lipooksygenazy, prowadząc do wzmożonej syntezy leukotrienów LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub>, które wykazują silne działania kurczące mięśniówkę gładką oskrzeli i obrzękotwórcze. Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości na ASA obejmuje trzy postaci kliniczne: nadwrażliwość ze strony układu oddechowego (astma lub alergiczny nieżyt nosa), nadwrażliwość skórą (pokrzywki i/lub obrzęk naczynioruchowy) oraz nadwrażliwość systemową (wstrząs) [26, 27]. Wielu badaczy wyróżnia cztery objawy kluczowe u chorych z pierwszą postacią: nadwrażliwość na aspirynę, astmę, polipy nosa oraz zapalenie zatok. U tych pacjentów reakcja pojawia się w czasie od 30 minut do 3 godzin od podania leku jako napad astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa, wydzielina z nosa i zapalenie spojówek. Opisany zespół występuje u około 10% dorosłych z astmą i u około 40% astmatyków z polipami nosa i zapaleniem zatok, częściej u kobiet, i rozpoczyna się w 3. dekadzie życia, często zapaleniem błony śluzowej nosa, po przebyciu wirusowego zakażenia dróg oddechowych. Następnie rozwijają się przewlekłe przekrwienie błony śluzowej nosa, utrata węchu, stały wyciek treści z nosa, pojawiają się polipy nosa, a następnie rozwijają się astma i wrażliwość na ASA.

Zwiększona eozynofilia występuje we krwi oraz w wydzielinie z nosa i oskrzeli. Reakcje skórne związane z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym ASA, obejmują pokrzywkę oraz obrzęk naczynioruchowy. Pojawiają się u chorych z przewlekłą pokrzywką lub u wcześniej całkowicie zdrowych. U 2/3 chorych z przewlekłą pokrzywką występuje zaostrzenie objawów skórnych po przyjęciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu ASA nie odciągają od klasycznego obrazu wstrząsu, obejmują objawy skórne — zaczerwienienie, świąd, pokrzywkę oraz obniżenie ciśnienia tętniczego; ich leczenie powinno się odbywać zgodnie z obowiązującymi zasadami. Udokumentowana nadwrażliwość na ASA stanowi przeciwwskazanie do jego stosowania. Niemniej jednak unikanie stosowania tego leku we wtórnej prewencji chorób układu krążenia może być bardzo niekorzystne. Istotną jest więc właściwa klasyfikacja pacjentów i odróżnienie reakcji alergicznych od pozostałych reakcji nadwrażliwości. W przypadku tych ostatnich należy rozważyć możliwości terapii polegającej na „odczulaniu” [28]. U pacjentów z nadwrażliwością na ASA, którzy wymagają jej podawania, szybka procedura odczulania przez kilka godzin pozwala na długotrwałą terapię standardowymi dawkami 75 lub 100 mg [26, 28].

### Hepatotoksyczność

Długotrwałe stosowanie ASA, szczególnie dużych dawek, może być przyczyną odwracalnego podwyższenia aktywności aminotransferaz w surowicy [29].

Brak jest danych dotyczących hepatotoksyczności ASA w dawkach stosowanych w profilaktyce chorób układu krążenia.

### Nefrotoksyczność

W nerkach konstytutywnie są obecne obie izoformy COX, a wytwarzane przy ich udziale PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> i TXA<sub>2</sub> regulują przepływ krwi, filtrację kłębuszkową oraz cewkowy transport sodu i potasu. Zahamowanie ich syntezy przez ASA (i inne NLPZ), szczególnie w sytuacji zmniejszonego ukrwienia nerek (stres, hipowolemia, chorzy w wieku podeszłym, przewlekła niewydolność nerek), zwiększa ryzyko upośledzenia funkcji tego narządu i może prowadzić do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwiększonej retencji sodu, powstawania obrzęków i wzrostu ciśnienia tętniczego [30]. Małe dawki ASA wydawały się pozbawione tego efektu [7]. Jednak w dalszych badaniach u pacjentów w podeszłym wieku (choć ograniczonych niewielką liczbą

uczestników i krótkim okresem obserwacji) wykazano istotny, ale odwracalny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy oraz obniżenie jej klirensu podczas terapii małymi dawkami ASA [31].

### Działania niepożądane ze strony krwi

Kwas acetylosalicylowy wymienia się wśród leków, które mogą wywoływać małopłytkowość (na tle immunologicznym), niedokrwistość hemolityczną w przebiegu zakażenia u osób z niedoborem dehydrogenazy glukoz-6-fosforanowej w krwinkach czerwonych i rzadko uszkodzenie erytropoezy szpikowej, z następową niedokrwistością i retikulocytopenią. Lek ten upośledza również, podobnie jak inne NLPZ, chemotaksję granulocytów [32].

### Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy, poprzez działanie konkurencyjne w stosunku do organicznego transportera, ingeruje w metabolizm kwasu moczowego. Duże dawki (> 3 g) działają urykozurycznie, natomiast małe dawki ASA hamują wydalanie cewkowe kwasu moczowego i mogą prowadzić do hiperurykemii [33]. Czynniki zwiększającymi ryzyko wzrostu stężenia kwasu moczowego w trakcie terapii ASA są stosowanie diuretyków tiazydowych oraz współistniejąca hipalbuminemia [33].

### Zatrucie

Zatrucie ASA i innymi salicylanami, zwykle przypadkowe, opisywane u dzieci lub częściej wynikające z przedawkowania w czasie długotrwałej terapii, objawia się zaburzeniami — od łagodnych do ciężkich, wymagających intensywnego leczenia szpitalnego. Wczesnymi symptomami zatrucia są nudności i wymioty, hiperwentylacja, pobudzenie ruchowe, hipertermia, niekiedy drgawki i niewydolność oddechowa. Rozwijają się zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe (hiponatremia i hipokaliemia), a także, wskutek dużej utraty wody przez skórę, drogi oddechowe i diurezę, może dochodzić do odwodnienia [34].

### TIENOPIRYDYN

Tienopirydyny to grupa leków przeciwplatek, z których najbardziej są znane tiklopidyna i kłopidogrel. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu zależnej od ADP agregacji płytek krwi bez bezpośredniego wpływu na metabolizm kwasu arachidonowego. Tienopirydyny są metabolizowane w wątrobie do aktywnych metabolitów, które indukują nieodwracalną zmianę kształtu re-

ceptora o nazwie P2Y<sub>12</sub> obecnego na błonie komórkowej płytek. Fizjologicznie receptor P2Y<sub>12</sub> jest stymulowany przez ADP i poprzez działanie cykazy adenylowej rozpoczyna kaskadę przemian biochemicznych prowadzących do pełnej aktywacji i agregacji płytek zależnej od ADP. Mutacje receptora P2Y<sub>12</sub> są związane z niektórymi genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami hemostazy płytkowej [5, 35].

Tiklopidyna wykazuje stosunkowo późny początek działania i wymaga podawania doustnego przez 3–5 dni aby osiągnąć znaczącą blokadę agregacji płytek. Ze względu na to, że działanie tiklopidyny jest nieodwracalne, jej aktywność przeciwplatekowa zanika dopiero po 10 dniach od odstawienia leku, co odpowiada czasowi życia płytek.

Zazwyczaj stosowana dawka wysycająca kłopidogrelu („loading dose”), wynosząca 300–600 mg, powoduje inhibicję ADP-zależnej agregacji płytek już po 2, a maksymalnie po 6 godzinach. Ponadto codzienne stosowanie kłopidogrelu w jednorazowej dawce 75 mg na dobę zapewnia stałą maksymalną inhibicję płytek, co jest porównywalne do działania tiklopidyny w dawce 2 × 250 mg na dobę.

Ogólnie, w porównaniu z ASA, stosowanie tienopirydyn jest związane z mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych w zakresie układu pokarmowego, a także z rzadszym występowaniem innych objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jednak w przypadku tiklopidyny 2 razy, a kłopidogrelu 1/3 razy częściej w porównaniu z ASA można się spodziewać biegunki czy wysypki skórnej [36]. Ponadto stosowanie tiklopidyny wiąże się z działaniami niepożądanymi ze strony układu krwiotwórczego. Pod względem częstości i znaczenia klinicznego najważniejsze z tych efektów obejmują: neutropenię oraz plamicę małopłytkową zakrzepową (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*). Kłopidogrel wykazuje większe bezpieczeństwo w tym zakresie. Wśród działań niepożądanych wywołanych tym lekiem dominują krwawienia, działania niepożądane ze strony układów krwiotwórczego i pokarmowego oraz skóry.

### Krwawienia

Dane z przeprowadzonych w latach 80. badań klinicznych, takich jak *Canadian American Ticlopidine Study* (CATS) [37] czy *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) [38], porównujących działanie tiklopidyny i kwasu acetylosalicylowego w prewencji naczyniowych epizodów mózgowych, oraz z późniejszych badań dotyczących stosowania leków przeciwplatekowych po pierwotnych angioplastykach

wieńcowych z implantacją stentu, takich jak *Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators* (STARS) czy *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen* (ISAR) [39, 40], wykazały, że nie ma istotnej różnicy między nimi w aspekcie występowania ciężkich krwawień wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych (OR 3,06 [1,57–5,97]) [39]. Ponadto występowanie lekkich powikłań krwotocznych było również podobne jak w przypadku ASA (9% vs. 10%) [38].

Zaobserwowano jednak, że tiklopidyna rzadziej niż ASA powoduje krwawienia do przewodu pokarmowego (0,5% vs. 1,4%) [38]. W niedawno opublikowanej pracy Ibaneza i wsp. [18] potwierdzono te obserwacje. Oceniano w niej częstość krwawień do przewodu pokarmowego związanych z różnymi lekami przeciwplatekowymi u 2813 pacjentów. Ryzyko względne dla tiklopidyny wynosiło 3,1% (1,8–5,1), a więc było niższe niż dla ASA — 4,0% (3,2–4,9).

Do poznania działań niepożądanych kłopidogrelu przyczyniły się trzy duże, wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne: *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE, 1999) [41], CURE (2003) [17] i CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance Trial*) [42].

W badaniu CAPRIE oceniono, że częstość wszystkich powikłań krwotocznych niezależnie od ich ciężkości podczas leczenia kłopidogrelem wynosi ponad 9% (podobnie jak podczas leczenia ASA). W badaniu CHARISMA ciężkie krwawienia wystąpiły u 1,7% przyjmujących kłopidogrel ( $n = 7802$ ). Osoby te stosowały również małą (75–162 mg/d.) dawkę kwasu acetylosalicylowego. W badaniu CURE ciężkie krwawienia opisano u 3,7% leczonych, a dotyczyły one głównie przewodu pokarmowego i miejsc wkłuć. Warto zwrócić uwagę, że występowanie tych incydentów zależało od dawki ASA przyjmowanej równocześnie z kłopidogrelem oraz od wieku pacjenta. Przy dawce ASA poniżej 100 mg ciężkie krwawienia występowały w 2,6% przypadków, a kiedy wynosiła ona ponad 200 mg, ryzyko krwawienia wzrastało prawie do 5%. Podobnie, jeśli brano pod uwagę pacjentów młodszych ( $< 65$  rż.), epizody ciężkich krwawień opisano w 2,5% przypadków, natomiast u chorych powyżej 75. roku życia — w niemal 6% przypadków, niezależnie od dawki ASA.

W badaniu CAPRIE zwrócono uwagę na incydenty ciężkich krwawień wewnątrzczaszkowych. W trakcie leczenia kłopidogrelem mogą wystąpić one u około 0,4% pacjentów, co nie różni się od liczby tego typu przypadków

przy stosowaniu ASA. Połowa tych epizodów była zakończona zgonem. Łączne stosowanie kłopidogrelu i ASA w porównaniu z leczeniem samym ASA nie powoduje również zwiększonej częstości mózgowych powikłań krwotocznych (CURE). Potwierdza to także badanie CHARISMA, w którym udar krwotoczny wystąpił u 0,3% pacjentów leczonych zarówno kłopidogrelem, jak i ASA.

Zgony pacjentów z powodu ciężkich krwawień wywołanych kłopidogrelem występują stosunkowo rzadko — 0,3% w badaniu CHARISMA i 0,2% w badaniu CURE. Zarówno ciężkie krwawienia, jak i zgony z ich powodu nie występują częściej niż przy stosowaniu wyłącznie ASA w mniejszej czy większej dawce.

Ważnym aspektem praktycznym jest również bezpieczeństwo kłopidogrelu w aspekcie krwawienia do przewodu pokarmowego. W badaniu CAPRIE oceniano takie objawy, jak: krwawienia ze śluzówek jamy ustnej, krwawienie z wrzodu przełyku, żołądka i dwunastnicy, krwotoczne zapalenie żołądka, krwawe wymioty, krwawienie z odbytu, smołowate stolce czy krwawa biegunka. Okazało się, że kłopidogrel rzadziej powoduje wyżej wymienione objawy niż ASA, a jeśli wystąpią, rzadziej wymagają hospitalizacji. Najczęściej można się spodziewać objawów w postaci smołowatych stolców i krwawienia z odbytu.

Jednakże stwierdzono, że kłopidogrel częściej wywołuje krwawienia lekkie (CURE) czy umiarkowane (CHARISMA) niż ASA.

### Działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego

Działania niepożądane tiklopidyny ze strony układu krwiotwórczego obejmują przede wszystkim negatywne efekty związane z układem białokrwinkowym.

Z najnowszych analiz baz działań niepożądanych leków wynika, że tiklopidyna jest lekiem najczęściej wywołującym agranulocytozę (ryzyko agranulocytozy jest 100-krotnie wyższe przy stosowaniu tiklopidyny w porównaniu z osobami niestosującymi tego leku), wyprzedza pod tym względem dobesilat wapnia (78-krotny wzrost ryzyka) i metamizol (ok. 26-krotny wzrost ryzyka).

Neutropenia ( $ANC, absolute\ neutrophil\ count < 1200$  neutrofilii/mm<sup>3</sup>) jest łączona z podawaniem tiklopidyny w 2,4% przypadków. Jej ciężką postacią ( $ANC < 450$  neutrofilii) oraz agranulocytozę opisywano w 0,8% przypadków. Niejednokrotnie donoszono o zgonach i ciężkich powikłaniach indukowanej tiklopidyną agranulocytozy, takich jak sepsa czy inwazyjna aspergiloza z zajęciem płuc [43]. Proponowanym mechanizmem wywołanej tiklopidyną neutropenii jest

odwracalne blokowanie rozwoju prekursorów białokrwinkowych w szpiku. Powikłanie to występuje najczęściej w pierwszych miesiącach terapii, a zwykle między 2. a 3. tygodniem przyjmowania tiklopidyny. W związku z tym, aby prowadzić bezpieczną terapię tym lekiem, należy kontrolować morfologię krwi co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Gdy ANC maleje poniżej 30% wartości wyjściowej, morfologię krwi powinno się monitorować częściej. Tiklopidynę należy odstawić, gdy ANC wynosi mniej niż 1200 komórek/mm<sup>3</sup>. Ponadto, jeśli u pacjenta leczonego tiklopidyną pojawią się objawy infekcji, kontrolę morfologii trzeba wykonać natychmiast [44]. Po odstawieniu leku liczba neutrofili wraca do normy w ciągu 3 tygodni.

Podczas terapii tiklopidyną opisywano także pojedyncze przypadki anemii aplastycznej. Schorzenie to charakteryzuje się pancytopenią przy ubogokomórkowym szpiku kostnym. Taki efekt hematologiczny opisywano między 3,5. a 5. tygodniem leczenia. Proponowany mechanizm tego działania to reakcja idiosynkrazji lub bezpośrednie toksyczne działanie leku. Donoszono o przypadkach sepsy czy ciężkich krwawień w przebiegu anemii aplastycznej wywołanej tiklopidyną [45].

Ze stosowaniem tiklopidyny może się wiązać również trombocytopenia i plamica małopłytkowa zakrzepowa (TTP). Mechanizm tej choroby jest prawdopodobnie związany z reakcją immunologiczną, w której powstają nieprawidłowe multimery czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), odpowiedzialne za tworzenie się mikrozakrzepów płytkowych w TTP. Powstawanie nieprawidłowych multimerów wynika z braku aktywności metaloproteaz, przeciwko którym są wytwarzane autoprzeciwciała typu IgG (Tsai 2000). Czas od rozpoczęcia podawania tiklopidyny do pojawienia się objawów wynosi 2,5–8 tygodni (nie wcześniej niż po 2 tyg. leczenia). W trakcie terapii zaleca się więc monitorowanie liczby płytek [46]. Szacowana częstość TTP u pacjentów leczonych tiklopidyną to 1 na 1600–5000, a średnia śmiertelność wynosi 33% [47–50]. Podstawowym sposobem leczenia TTP jest plazmafereza. Nie u wszystkich pacjentów z wywołaną tiklopidyną plamicą zakrzepową, raportowanych w badaniach klinicznych, przeprowadzono plazmaferezę — u nich śmiertelność wynosiła aż 57,9%. Chorzy leczeni plazmaferezą umierali rzadziej — w 18,3% przypadków ( $p < 0,001$ ) [49].

Podsumowując, obecność u pacjenta zaburzeń związanych z hematopoezą (neutropenia, trombocytopenia) stanowi przeciwwskazanie do podawania tiklopidyny. Ze względu na poważne działania niepożądane tiklopidynę powinno

się włączać do leczenia ściśle według wskazań, a każdy chory powinien być pouczony o możliwych zagrożeniach.

Doniesienia w literaturze wskazują, że kłopidogrel w porównaniu z tiklopidyną jest mniej toksyczny w stosunku do układu krwiotwórczego, dlatego jego znaczenie wzrasta. Ocenia się, że ciężkie powikłania związane z supresją szpiku w zakresie układu białokrwinkowego, takie jak neutropenia/agranulocytoza, mogą wystąpić podczas leczenia kłopidogrelem, choć zdarza się to rzadko. Wśród 9599 pacjentów przebadanych w badaniu CAPRIE neutropenia wystąpiła u 6 pacjentów, w tym u 2 z nich nie stwierdzono neutrofili (jednego pacjenta jednocześnie leczono chemioterapią).

Choć ryzyko uszkodzenia szpiku w trakcie stosowania kłopidogrelu wydaje się niskie, to jednak tę możliwość należy rozważyć, gdy pacjent gorączkuje lub ma inne objawy infekcji.

Ze stosowaniem kłopidogrelu, choć nie w takim stopniu jak tiklopidyny, może się wiązać również trombocytopenia i TTP (zespół Moschcowitza). Plamica małopłytkowa zakrzepowa to zagrażający życiu zespół objawów, takich jak trombocytopenia, mikroangiopatyczna anemia hemolityczna, objawy neurologiczne (symptomy ubytkowe, drgawki, śpiączka), gorączka, a u połowy chorych — ostra niewydolność nerek [1]. Spośród 6259 osób leczonych kłopidogrelem i ASA w badaniu CURE u 19 wystąpiła trombocytopenia, identycznie jak u pacjentów leczonych samym kwasem acetylosalicylowym. W badaniu CAPRIE małopłytkowość wystąpiła u 0,26% leczonych, a ciężka jej postać — u 0,19%. Plamica małopłytkowa zakrzepowa wystąpiła u 1 pacjenta w badaniu CHARISMA, choć w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o możliwości częstszego występowania tego zespołu u pacjentów leczonych kłopidogrelem.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, nie ma konieczności rutynowego monitorowania morfologii krwi w trakcie terapii kłopidogrelem [41].

### **Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego**

Niekorzystne działanie tiklopidyny na przewód pokarmowy może się objawiać przede wszystkim biegunką. Według badania TASS [38] występuje ona aż w 20% przypadków, a ma to miejsce najczęściej między 2. a 3. tygodniem leczenia. Ciężkie postaci biegunki wymagające przerwania leczenia obejmują 2% tych pacjentów. Chorych należy pouczyć o konieczności zgłaszania ciężkiej lub przewlekłej biegunki przy leczeniu tiklopidyną. Prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki może być zmniejszone, gdy lek jest przyjmowany podczas posiłku.

Tiklopidyna ma jednak przewagę nad kwasem acetylosalicylowym ze względu na większą łagodność w aspekcie podrażnień górnego odcinka przewodu pokarmowego — rzadziej wywołuje bóle w nadbrzuszu czy zapalenie żołądka. Występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak dyspepsja, nudności czy anoreksja, opisywano u mniej niż 10% chorych [38].

Istnieją nieliczne doniesienia o kilku przypadkach zapalenia wątroby z żółtaczką cholestatyczną w pierwszych miesiącach leczenia. Niejasne mechanizmy tego zjawiska mogą być związane ze stymulacją limfocytów T [51]. Opisywano również przejściowy wzrost wartości transaminaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny w osoczu.

Wśród działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego występujących u pacjentów przyjmujących kłopidogrel opisywano bóle brzucha, nudności, zapalenie żołądka, wrzody żołądka i dwunastnicy, biegunki i zaparcia. Przy najmniej jednego z tych objawów można się spodziewać u ponad 1/4 pacjentów przyjmujących kłopidogrel. Stanowi to ogółem mniejszy odsetek niż w przypadku ASA. Jedynie biegunki występują częściej przy terapii kłopidogrelem niż ASA, czyli u ponad 4% pacjentów [52]. Kłopidogrel wykazuje jednak znaczną przewagę nad tiklopidyną (20%). Biegunka może się pojawić średnio po 78 dniach stosowania kłopidogrelu i trwa średnio 10 dni. Rzadko jednak można mówić o ciężkim charakterze tych zaburzeń (0,23% leczonych). Niekorzystne efekty działania kłopidogrelu na przewód pokarmowy zmusiły badaczy pracujących przy badaniu CAPRIE do wycofania 3,2% pacjentów uczestniczących w nim, a w badaniu CURE — 4% pacjentów zgłaszających tego typu dolegliwości. Wrzody żołądka i dwunastnicy pojawiają się w trakcie terapii kłopidogrelem w około 0,68% przypadków.

Donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń czynności wątroby; w 0,03% przypadków może dojść do znaczącego wzrostu stężeń enzymów wątrobowych i bilirubiny.

### **Działania niepożądane ze strony skóry i przydatków**

Oprócz niekorzystnych działań ze strony układu pokarmowego przy leczeniu tiklopidyną niemal równie często można się spodziewać świądu i wysypek skórnych. Występują u 5–15% leczonych [46], a u 1–2% spośród nich opisywano ciężkie uogólnione postacie zmian skórnych, ustępujące zazwyczaj po odstawieniu leku bez konieczności dodatkowej terapii.

Również w trakcie leczenia kłopidogrelem stosunkowo często można się spodziewać reakcji ubocznych ze strony skóry i jej przydatków, z których najczęstsze to wysypki

czy świąd skóry. Dochodzi do nich u około 16% leczonych (częściej niż przy podawaniu ASA); średnio po 77 dniach terapii. Czas trwania wysypki oceniono na około 3 tygodnie. Jednak w tych przypadkach rzadko dochodzi do ciężkich uogólnionych reakcji [52]. Wśród zmian skórnych donoszono o przypadkach wyprysku, owrzodzeń skóry oraz występowaniu zmian o typie liszaja płaskiego [53].

### **Działanie toczniogenne tiklopidyny**

Tiklopidynę wymienia się wśród leków, które mogą indukować wystąpienie tocznia rumieniowatego trzewnego (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Toczyń wywołany lekami ma nieco inną charakterystykę kliniczną niż idiopatyczna postać choroby — zwykle dotyczy osób starszych, istnieje predyspozycja do *arthritis* i *pleuropericarditis*, natomiast rzadziej występują zaburzenia hematologiczne oraz dysfunkcja nerek [54]. Istnieją nieliczne doniesienia o tym ciężkim powikłaniu stosowania tiklopidyny. Taką możliwość należy rozpatrywać u każdego starszego pacjenta z nowo wykrytym SLE leczonego tiklopidyną. U jednego z opisywanych chorych objawy cofnęły się po odstawieniu leku. Włączenie kłopidogrelu zamiast tiklopidyny nie powodowało zaostrzenia objawów tocznia. Podobnie jak w przypadku TTP, w którym tiklopidyna indukuje produkcję autoprzeciwciał typu IgG przeciwko metaloproteinom osocza, tak i w przypadku SLE indukcja autoprzeciwciał przez tiklopidynę może być potencjalnym mechanizmem wywoływania tej choroby [55].

### **Niekorzystny wpływ tienopiryny na metabolizm lipidowy**

U niektórych chorych po rozpoczęciu leczenia tiklopidyną opisywano zwiększenie stężeń cholesterolu całkowitego i triglicerydów w osoczu. Taki efekt stwierdzono u 7% spośród 1529 pacjentów przyjmujących tiklopidynę w badaniu TASS.

W związku z podobieństwem strukturalnym do tiklopidyny, oczekiwano, że kłopidogrel może wpływać na podwyższenie stężenia cholesterolu. Jednak nie potwierdzono tego przypuszczenia w badaniach klinicznych [52].

W nielicznych przypadkach obserwowano natomiast hiperurykemię oraz napady dny moczanowej podczas stosowania kłopidogrelu.

### **Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego**

Działania niepożądane kłopidogrelu mogą obejmować obrzęki obwodowe i nadciśnienie tętnicze. W badaniu

CAPRIE objawy tego typu rejestrowano u około 4% pacjentów (podobnie jak w przypadku ASA). Stosowanie kłopidogrelu nie wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem zaburzeń rytmu serca, choć donoszono o rzadkich przypadkach występowania omdleń czy kołatań serca [52].

### **Działania niepożądane ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz narządów zmysłów**

Donoszono o częstym — u ponad 20% leczonych — występowaniu bólów i zawrotów głowy podczas terapii kłopidogrelem. W 1–2,5% przypadków pacjenci zgłaszali niepokój i bezsenność. Rzadko obserwowano skurcze mięśni kończyn dolnych, parestezje, hipoastezje czy neuralgie. Zgłaszano również przypadki pojawienia się zaćmy i zapalenia spojówek w trakcie leczenia kłopidogrelem [52].

### **Działania niepożądane ze strony układu kostno-szkieletowego**

Istnieją nieliczne obserwacje dotyczące występowania bólów stawowych czy zapaleń stawów związanych z leczeniem kłopidogrelem [17, 52].

### **Działania niepożądane ze strony układu moczowego**

Pogorszenie wydolności nerek opisywano rzadko, czyli u około 1,9% pacjentów, z czego zaledwie 0,2% kwalifikowano jako ciężką niewydolność nerek [17, 42, 52].

### **Ogólnoustrojowe działania niepożądane**

Kłopidogrel może wywoływać także reakcje dotyczące całego organizmu. Opisywano na przykład zespoły grypopodobne, zmęczenie, bóle, a także bóle w klatce piersiowej. W badaniach CAPRIE i CURE zarejestrowano każdy z tych objawów w kilku procentach przypadków.

### **INHIBITORY RECEPTORÓW PŁYTKOWYCH IIb/IIIa**

Złożone mechanizmy aktywacji płytek krwi i ich wielokierunkowy udział w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego powoduje, że działanie ASA i pochodnych tienopirydynowych tylko częściowo zabezpiecza przed incydentami niedokrwinnymi [56]. Wobec powyższego, ingerencja w procesy agregacji płytek krwi przez wprowadzenie preparatów blokujących receptory glikoproteinowe IIb/IIIa (GP IIb/IIIa, *glycoprotein IIb/IIIa*) na powierzchni płytek krwi stworzyła nowe możliwości terapii przeciwplatekowej. Aktywacja receptora IIb/IIIa jest końcowym etapem pobudzenia płytki, niezależnie od czynnika stymulującego. Na

tym etapie płytki uwalniają z ziarnistości aktywne substancje powodujące nasilenie agregacji, zapoczątkowanie kaskady krzepnięcia, odpowiedzi zapalnej oraz skurczu tętnicy [57].

Pierwszym lekiem antagonizującym receptor IIb/IIIa zastosowanym w klinice był abciximab. Jest to fragment wiążący antygen (Fab) chimerycznego przeciwciała monoklonalnego 7E3, skierowanego przeciw receptorowi IIb/IIIa. Wiązanie z tym receptorem determinują w cząsteczce abciximabu dwie sekwencje aminokwasów — RGD oraz KQAGDV.

Lek ten blokuje także receptor dla witronektyny  $\alpha_v\beta_3$  i Mac-1 na powierzchni makrofagów. Abciximab trwale wiąże się z płytkami krwi. Podany dożylnie w bolusie w dawce 0,25 mg/kg mc., a następnie we wlewie ciągłym przez 12 godzin w dawce maksymalnej 10  $\mu$ g/min powoduje zablokowanie ponad 80% receptorów IIb/IIIa, co praktycznie eliminuje udział płytek w tworzeniu skrzepliny. Powrót funkcji płytek następuje po około 12–36 godzinach [58].

Kolejno wprowadzane do leczenia preparaty to tirofiban i eptifibatid. Tirofiban jest niepeptydowym, małą cząsteczkowym antagonistą receptora GP IIb/IIIa, zawierającym sekwencję RGD. Hakowanie agregacji płytek krwi uzyskuje się już po 5 minutach od jego podania. Tirofiban, w przeciwieństwie do abciximabu, jest szybko eliminowany z krążenia. Okres półtrwania leku wynosi 1,5 godziny, a już po 4 godzinach od odstawienia efekt przeciwplatekowy jest zniesiony. Eptifibatid natomiast to syntetyczny, cykliczny heptapeptyd, który zalicza się do grupy mimetyków RGD. Lek ten hamuje w sposób odwracalny agregację płytek, nie dopuszczając do przyłączenia się ligandów do receptora GP IIb/IIIa. Eliminowany jest głównie przez nerki. Działanie eptifibatidu obserwuje się prawie natychmiast po podaniu dożylnym. Powoduje on wydłużenie czasu krwawienia, nie zmieniając praktycznie czasu protrombinowego ani aktywowanego czasu częściowej tromboplastyny (APTT, *activated partial thrombin time*) [59].

Inhibitory receptorów IIb/IIIa stosuje się u znacznie mniejszej grupy chorych niż ASA czy pochodne tienopirydynowe i wykorzystuje w leczeniu skojarzonym — z ASA, kłopidogrelem oraz heparyną.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [60] podaje się je chorym ze stabilną dławicą piersiową, poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI, *percutaneous coronary intervention*), ze złożonymi zmianami, z zagrażającym lub obecnym zamknięciem naczynia, widocznym zakrzepem, brakiem powrotu przepływu lub wolnym

przepływem (zalecenia klasy IIA, poziom wiarygodności C); chorym z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST: abcximab lub eptifibatid — bezpośrednio przed interwencją wieńcową u chorych obciążonych dużym ryzykiem (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C), a tirofiban lub eptifibatid — jako leczenie wstępne przed diagnostyczną angiografią i możliwą angioplastyką w ciągu 48 godzin — pacjentom obciążonym dużym ryzykiem (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C) oraz abcximab — jako leczenie wspomagające przed każdą angioplastyką w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST, zwłaszcza u chorych obciążonych dużym ryzykiem (zalecenia klasy IIA, poziom wiarygodności A).

Działania niepożądane leków działających antagoniście do receptora GP IIb/IIIa można ująć w trzy grupy efektów — krwawienia, efekty hematologiczne, małopłytkowość i neutropenia oraz reakcje alergiczne. Te ostatnie dotyczą głównie abcximabu w związku z jego właściwościami immunogennymi.

### Powikłania krwotoczne

Biorąc pod uwagę stosowanie leków hamujących receptory IIb/IIIa w skojarzeniach z innymi lekami ingerującymi w hemostazę, można oczekiwać, że przy takim ich stosowaniu znamienne wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień.

W próbie *Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication* (EPIC), pierwszym dużym badaniu analizującym wpływ abcximabu (w skojarzeniu z ASA i heparyną) na przebieg interwencji naczyniowych, poważne powikłania krwotoczne (udar krwotoczny lub obniżenie wartości hemoglobiny  $< 5$  mg/dl) występowały istotnie częściej u chorych leczonych abcximabem (11–14% odpowiednio dla grupy otrzymującej tylko bolus abcximabu i ciągły wlew placebo oraz bolus i ciągły wlew abcximabu) niż w grupie przyjmującej placebo — 7% ( $p < 0,001$ ) [61]. Należy zwrócić uwagę, że ponad 50% krwawień wymagających przetoczenia krwi dotyczyło miejsca dostępu naczyniowego w trakcie zabiegu angioplastyki, pozostałe to krwawienia zaotrzewnowe (3–12% vs. 3%) i z górnego odcinka przewodu pokarmowego (5–11% vs. 0%). Natomiast częstość udarów krwotocznych była podobna w grupie przyjmującej placebo (2%) i wśród pacjentów leczonych abcximabem (1–3%).

Dlatego w kolejnych próbach (*Evaluation in PTCA to improve long-term outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade* [EPILOG], *Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial* [EPISTENT], *Programming in Logic* [PROLOG]) [62–64] zasto-

sowano mniejsze dawki heparyny obliczane w przeliczeniu na jednostkę masy, zmniejszono docelową wartość czasu krzepnięcia, podawanie heparyny przerywano po zakończeniu zabiegu i przyspieszono moment usunięcia dostępu naczyniowego. Powyższe zmiany w protokole badania spowodowały zmniejszenie częstości poważnych powikłań krwotocznych do 1,5–3,5%. Zaobserwowano, że usuwanie dostępu naczyniowych podczas wlewu antagonistów receptora GP IIb/IIIa nie powodowało zwiększenia częstości powikłań krwotocznych. W badaniu PROLOG wykazano, że wcześnie usunięcie dostępu naczyniowego wiązało się z rzadszymi powikłaniami niż pozostawienie wkłucia przez 6 godzin po zakończeniu wlewu abcximabu i 4 godziny po odstawieniu heparyny (7,6% vs. 22%;  $p = 0,04$ ).

W badaniu *Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis* (RESTORE) z zastosowaniem tirofibanu częstość powikłań krwotocznych wymagających przetoczenia krwi w grupie leczonej aktywnie wynosiła 5,3% i była nieznacznie wyższa niż w grupie przyjmującej placebo — 3,7% ( $p = 0,1$ ) [65]. Eptifibatid charakteryzował się podobną częstością istotnych powikłań krwotocznych (5,1%) w badaniu *Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II* (IMPACT II) [66].

### Trombocytopenia

Wyniki dużych badań klinicznych wskazują, że pozajelitowe podawanie antagonistów receptora GP IIb/IIIa wiąże się z wystąpieniem małopłytkowości u 1,1–5,6% badanych.

Powikłanie to występuje rzadko, ale może wystąpić nagle, ze znacznym nasileniem. Małopłytkowość występuje częściej w przypadku leczenia abcximabem niż tirofibanem czy eptifibatidem [67, 68].

Nieznany jest patofizjologiczny mechanizm wywołania małopłytkowości przez antagonistów receptora GP IIb/IIIa. Według jednej z hipotez powikłanie wiąże się z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciw antygenom powierzchniowym płytek krwi, działających w obecności cząsteczek leku [69]. Połączenie receptora GP IIb/IIIa z ligandem (tj. lekiem przeciwplatekowym) może indukować zmianę konformacji tego receptora, prowadząc do ekspozycji ukrytych dotychczas neoepitopów. Po związaniu receptora z ligandem może również dojść do ekspresji miejsc wiązania indukowanych przez ligand (LIBS, *ligand induced binding sites*), rozpoznawanych przez obecne w krążeniu przeciwciała. Powstałe kompleksy są wiązane przez obecne na makrofagach receptory fragmentów Fc, co prowadzi do niszczenia płytek krwi [69].

Istotne zmniejszenie liczby płytek krwi występuje w pierwszej dobie stosowania abciximabu, dlatego w tym czasie należy monitorować ich stężenie. Wystąpienie trombocytonii (zdefiniowanej jako poziom płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ) zaobserwowano w badaniach klinicznych u 2,5–6% chorych otrzymujących lek, a ciężką ostrą trombocytonię (poziom płytek krwi  $< 20 \times 10^9/l$ ) — u 0,4–1,6% pacjentów [61, 62, 70, 71]. Mimo doniesień na temat większego niebezpieczeństwa wystąpienia tego powikłania w czasie powtórnego stosowania abciximabu, dane z *Reo-Pro Readministration Registry* [72] wskazują, że ryzyko rozwoju trombocytonii po ponownym podaniu leku nie różni się od ryzyka przy pierwszym podaniu i wynosi 4,6%.

Ryzyko trombocytonii dla eptifibatidu, na podstawie dostępnych danych, mieści się w zakresie 1,2–6,8%, a w ciężkiej trombocytonii wynosi 0,2% [73, 74]. Wśród pacjentów leczonych tirofibanem trombocytonia występuje u 1,1–1,9%, a ciężka trombocytonia — u 0,2–0,5% [65, 75, 76].

Niewątpliwie najistotniejsze jest monitorowanie poziomu płytek krwi, zalecane po około 2–4 godzinach od rozpoczęcia terapii inhibitorami receptora IIb/IIIa, w celu szybkiej identyfikacji chorych, u których rozwija się trombocytonia. U większości pacjentów ze stwierdzoną małopłytkowością odstawienie leku i dalsze monitorowanie poziomu płytek krwi jest wystarczającym postępowaniem [69].

W ciężkiej małopłytkowości dodatkowo należy przetestować masę płytkową. Ograniczone dane kliniczne i kontrolerskie wyniki dotyczą skuteczności podawania choremu z małopłytkowością kortykosteroidów i gammaglobulin [77].

Większość przypadków małopłytkowości związanej z inhibitorami receptorów płytkowych IIb/IIIa występuje w pierwszej dobie ich stosowania, opisano jednak także przypadki opóźnionych trombocytonii, niemniej jednak ich znaczenie kliniczne jest nieznane [78, 79].

Z praktycznego punktu widzenia istotne jest stwierdzenie trombocytonii rzekomej (psudotrombocytonii) w trakcie leczenia inhibitorami IIb/IIIa. Jest ona wynikiem błędu przedlaboratoryjnego — zlepienie się płytek krwi *in vitro* po ich pobraniu daje w rezultacie fałszywy wynik. Odróżnienie trombocytonii rzekomej od rzeczywistej ma istotne implikacje kliniczne. Odstawienie leku czy nawet podanie płytek krwi w tej grupie chorych może zwiększać ryzyko zakrzepicy. W celu uniknięcia takiej sytuacji zaleca się pobranie trzech oddzielnych próbek krwi: do próbki heparynizowanej, zawierającej cytrynian oraz wersenian sodowy (EDTA, kwas etylenodiaminotetraoctowy) [80].

## Reakcje alergiczne

Rzadkim, ale nawet śmiertelnym powikłaniem związanym ze stosowaniem abciximabu są reakcje alergiczne i wstrząs anafilaktyczny [81].

## Inne, rzadkie działania niepożądane

Opisano także inne, rzadkie działania niepożądane inhibitorów IIb/IIIa, których bezpośredni związek z działaniem leku nie jest jednoznacznie udokumentowany. Należą do nich: kołatania serca (0,5%), zaburzenia rytmu i przewodnictwa (1,9%), objawy dyspeptyczne (2,1%), biegunki (1,1%), zawroty głowy (2,9%), niepokój (1,7%), stany pobudzenia (0,7%), skurcze mięśni (0,4%) i bóle mięśniowe (0,2%), zapalenie płuc (0,4%), stany skurczowe oskrzeli (0,3%) i inne [82].

## PODSUMOWANIE

Leki przeciwplatekcyjne o udokumentowanym działaniu na redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych zmieniły oblicze współczesnej farmakoterapii kardiologicznej. Ich coraz powszechniejsze stosowanie jest jednak ograniczone przez występowanie działań niepożądanych oraz powikłań. Głównymi powikłaniami, typowymi dla wszystkich leków z tej grupy, jest zwiększone ryzyko krwawień. W tym aspekcie trudno jednak odróżnić rzeczywiste działanie „niepożądane” od zamierzonego, farmakologicznie uzasadnionego efektu hamowania funkcji płytek. Skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwplatekcyjnych w zapobieganiu i leczeniu jest wypadkową ich działania przeciwkrzepliwego oraz ryzyka krwawienia. Dlatego też w przypadku najszerzej stosowanego ASA jego korzystne działania (przewyższające ryzyko jego długotrwałego stosowania) ujawniają się w grupie pacjentów charakteryzujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Stosując leki przeciwplatekcyjne, należy także pamiętać o podstawowych, zalecanych środkach ostrożności, uwzględniających ryzyko powikłań krwotocznych i optymalizację dawki leku. Dołączenie inhibitorów pompy protonowej do ASA w przypadku współistnienia czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego może przynieść dodatkowe korzyści. Monitorowanie morfologii i poziomu płytek krwi w przypadku terapii pochodnymi tienopirydynowymi i poziomu płytek krwi w trakcie leczenia inhibitorami IIb/IIIa pozwala na wczesne wykrycie i wdrożenie odpowiedniego postępowania zapobiegającego rozwojowi powikłań.

## PIŚMIENNICTWO

- Hankey G.J., Eikelboom J.W. Antiplatelet drugs. *Med. J. Aust.* 2003; 178: 568–574.
- Clarke R.J., Mayo G., Price P. i wsp. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1137–1141.
- Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1809–1817.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C. i wsp. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 963–980.
- Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.A. i wsp. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234S–264S.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 129–135.
- Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 35: 219–226.
- O'Laughlin J.C., Hoftiezer J.W., Ivey K.J. Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one hour, 24 hours, and 2 weeks after administration. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1981; 67: 211–214.
- Yeomans N.D., Lanas A.I., Talley N.J. i wsp. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 795–801.
- Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990; 12: 10–13.
- Lockard O.O. Jr., Ivey K.J., Butt J.H. i wsp. The prevalence of duodenal lesions in patients with rheumatic diseases on chronic aspirin therapy. *Gastrointest. Endosc.* 1980; 26: 5–7.
- Sorensen H.T., Møllema L., Blot W.J. i wsp. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2218–2224.
- Serrano P., Lanas A., Arroyo M.T. i wsp. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1945–1953.
- García-Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 563–571.
- Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. i wsp. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687.
- Ibanez L., Vidal X., Vendrell L. i wsp. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 235–242.
- Pilotto A., Franceschi M., Longo M.G. i wsp. Helicobacter pylori infection and the prevention of peptic ulcer with proton pump inhibitors in elderly subjects taking low-dose aspirin. *Dig. Liver. Dis.* 2004; 36: 666–670.
- Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. i wsp. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 238–244.
- Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. i wsp. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 727–734.
- Yamamoto K., Yasunaga Y. Antiplatelet therapy and spontaneous perirenal hematoma. *Int. J. Urol.* 2005; 12: 398–400.
- Hirsh J., Dalen J.E., Fuster V. i wsp. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1992; 102: 327S–336S.
- Bashein G., Nessly M.L., Rice A.L. i wsp. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 89–93.
- He J., Whelton P.K., Vu B. i wsp. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930–1935.
- Schaefer O.P., Gore J.M. Aspirin sensitivity: the role for aspirin challenge and desensitization in postmyocardial infarction patients. *Cardiology* 1999; 91: 8–13.
- Berges-Gimeno M.P., Simon R.A., Stevenson D.D. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 474–478.
- Ramanuja S., Breall J.A., Kalaria V.G. Approach to „aspirin allergy” in cardiovascular patients. *Circulation* 2004; 110: e1–e4.
- Kanada S.A., Kolling W.M., Hindin B.I. Aspirin hepatotoxicity. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1978; 35: 330–336.
- Kawecka-Jaszcz K., Olszanecka A., Olszanecki R. Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych i selektywnych inhibitorów COX-2 na ciśnienie tętnicze i ryzyko sercowo-naczyniowe. W: Więcek A., Kokot F. (red.): Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom IV. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 137–146.
- Segal R., Lubart E., Leibovitz A. i wsp. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am. J. Med.* 2003; 115: 462–466.
- Lagarce L., Boyer F., Bruhat C. i wsp. Aspirin (acetylsalicylic acid)-induced thrombocytopenia, an unknown adverse effect. *Therapie* 2004; 59: 649–651.
- Caspi D., Lubart E., Graff E. i wsp. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 103–108.
- Kamanyire R. Aspirin overdose. *Emerg. Nurse* 2002; 10: 17–22.
- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1980–1987.
- Hankey G.J., Sudlow C.L., Dunbabin D.W. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779–1784.
- Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. i wsp. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215–1220.
- Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. Jr. i wsp. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501–507.
- Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. i wsp. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1665–1671.
- Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A. i wsp. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1084–1089.
- Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J. i wsp. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRI. CAPRI Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.* 1999; 21: 325–335.
- Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1706–1717.
- Rimbro S., Kundzins E., Levy Y. Invasive aspergillosis in a patient with ticlopidine-induced agranulocytosis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3498–3499.
- Saltiel E., Ward A. Ticlopidine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 1987; 34: 222–262.
- Yeh S.P., Hsueh E.J., Wu H. i wsp. Ticlopidine-associated aplastic anemia. A case report and review of literature. *Ann. Hematol.* 1998; 76: 87–90.
- Hier D. Ticlopidine: A Review of the Adverse Hematological Effects and their Management. [http://drugsabout.com/drugs/ticlopidine/ticlopidine\\_apotex\\_article1.pdf](http://drugsabout.com/drugs/ticlopidine/ticlopidine_apotex_article1.pdf).

47. Bennett C.L., Weinberg P.D., Rozenberg-Ben-Dror K. i wsp. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 541–544.
48. Bennett C.L., Kiss J.E., Weinberg P.D. i wsp. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet* 1998; 352: 1036–1037.
49. Bennett C.L., Davidson C.J., Raisch D.W. i wsp. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2524–2528.
50. Steinhubl S.R., Tan W.A., Foody J.M. i wsp. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281: 806–810.
51. Skurnik Y.D., Tcherniak A., Edlan K. i wsp. Ticlopidine-induced cholestatic hepatitis. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37: 371–375.
52. Gent M. The CAPRIE trial: culmination of the preregistration program for clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25 (supl.) 2: 1–2.
53. Kurokawa I., Umehara M., Nishijima S. Lichen planus-type drug eruption resulting from ticlopidine. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44: 436–437.
54. Fritzler M.J. Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus* 1994; 3: 455–459.
55. Spiera R.F., Berman R.S., Werner A.J. i wsp. Ticlopidine-induced lupus: a report of 4 cases. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2240–2243.
56. Olszanecka A., Korbut R., Kawecka-Jaszcz K. Oporność na przeciwpłytkowe działanie aspiryny — mechanizmy farmakologiczne i implikacje kliniczne. *Kardiologia Pol.* 2005; 62: 87–92.
57. Lefkowitz J., Plow E.F., Topol E.J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1553–1559.
58. Kleiman N.S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am. Heart J.* 1999; 138: 263–275.
59. Schror K., Weber A.A. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J. Thromb. Thrombolysis* 2003; 15: 71–80.
60. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
61. Topol E.J., Ferguson J.J., Weisman H.F. i wsp. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3-blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA* 1997; 278: 479–484.
62. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1689–1696.
63. Topol E.J., Mark D.B., Lincoff A.M. i wsp. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354: 2019–2024.
64. Lincoff A.M., Tchong J.E., Califf R.M. i wsp. Standard versus low-dose weight-adjusted heparin in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antibody fragment abciximab (c7E3 Fab) during percutaneous coronary revascularization. PROLOG Investigators. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 286–291.
65. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445–1453.
66. Blankenship J.C., Sigmon K.N., Pieper K.S. i wsp. Effect of eptifibatide on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the IMPACT (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis) II Trial. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 969–973.
67. Huxtable L.M., Tafreshi M.J., Rakkar A.N. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 426–429.
68. Kouns W.C., Kirchhofer D., Hadvary P. i wsp. Reversible conformational changes induced in glycoprotein IIb-IIIa by a potent and selective peptidomimetic inhibitor. *Blood* 1992; 80: 2539–2547.
69. Madan M., Berkowitz S.D. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am. Heart J.* 1999; 138: 317–326.
70. Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1895–1903.
71. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A. i wsp. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 957–966.
72. Tchong J.E., Kereiakes D.J., Lincoff A.M. i wsp. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* 2001; 104: 870–875.
73. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 436–443.
74. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037–2044.
75. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1488–1497.
76. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1498–1505.
77. Bougie D.W., Wilker P.R., Wuitschick E.D. i wsp. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is associated with antibodies specific for ligand-occupied GP IIb/IIIa. *Blood* 2002; 100: 2071–2076.
78. Kaluski E., Leitman M., Khiger I. i wsp. Delayed thrombocytopenia following abciximab therapy. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* 2001; 4: 151–155.
79. Curtis B.R., Divgi A., Garrity M. i wsp. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 985–992.
80. Holmes M.B., Kabbani S., Watkins M.W. i wsp. Images in cardiovascular medicine. Abciximab-associated pseudothrombocytopenia. *Circulation* 2000; 101: 938–939.
81. Guzzo J.A., Nichols T.C. Possible anaphylactic reaction to abciximab. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 1999; 48: 71–73.
82. Integrilin prescribing information. Available from: <http://spfiles.com/pi/integrilin.pdf>.