

Aggrastat® — skuteczny bloker IIb/IIIa

Tomasz Pawłowski

Wstęp

Wprowadzenie do stosowania klinicznego leków blokujących płytkowy glikoproteinowy receptor IIb/IIIa, znajdujący się na powierzchni płytek, w sposób znaczący zmieniło strategię leczenia przeciwplatekowego w kardiologii. W chwili obecnej na świecie

są zarejestrowane lub znajdują się w fazie prób klinicznych dwa rodzaje tych leków, różniące się drogą podawania. Są to preparaty doustne oraz do podawania parentalnego. Dotychczasowe doświadczenia związane z pierwszą grupą leków nie są zbyt zachęcające, natomiast leki drugiej gru-

py są używane coraz częściej. Z tej właśnie grupy leków w Polsce dopuszczono do użytku trzy: abcyksymab, eptifibatid oraz tirofiban. Niniejszy artykuł jest poświęcony ostatniemu leкови z tej grupy, który w Polsce jest zarejestrowany pod nazwą Aggrastat® (Merck Sharp & Dohme).

Aggrastat® to niepeptydowy związek, pochodny tyrozyny o wysokiej selektywności. Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że lek ten zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* hamuje agregację płytek w obecności substancji stymulujących, takich jak adrenalina, ADP, kolagen i trombina [1, 2]. Proces blokowania receptora IIb/IIIa jest odwracalny, a okres powrotu płytek do normalnej funkcji po odstawieniu leku wynosi 8 godzin [2].

W chwili obecnej Aggrastat® jest dopuszczony do użytku w ostrych zespołach wieńcowych, obejmujących niestabilną postać choroby wieńcowej i zawał serca bez załamka Q, także jeżeli dalsze leczenie chorego przewiduje wykonanie przeszłokrojnej angioplastyki wieńcowej. Ustalone przeciwwskazania i zalecane środki ostrożności przedstawia tabela 1.

Badania kliniczne z użyciem tirofibanu obejmują nie tylko ostre zespoły wieńcowe, ale także zastosowa-

nie leku podczas zabiegów kardiologii interwencyjnej. Akronimy tych badań zamieszczono w tabeli 2.

Ostre zespoły wieńcowe

Pierwszym wieloośrodkowym badaniem, oceniającym skuteczność tirofibanu było badanie PRISM [3]. Grupę 3232 pacjentów z objawami niestabilnej choroby wieńcowej randomizowano do 48-godzinnego leczenia heparyną lub tirofibanem. Porównanie obu grup w zakresie podstawowych kryteriów oceny (łącznie: zgon, zawał serca, nawrót niedokrwienia) nie przyniosło istotnych różnic w obserwacji 7- i 30-dniowej, ale analiza danych wykazała, że częstość zgonów w miesięcznej obserwacji była istotnie niższa ($p = 0,02$) w grupie otrzymującej tirofiban. Dodatkową korzyść ze stosowania tego leku odnosili chorzy, u których przy przyjęciu do szpitala stwierdzono podwyższone stężenia troponiny I [4]. Leczenie blokerem IIb/IIIa istotnie

zmniejszyło częstość zgonów i zawałów serca w 7-dniowej obserwacji oraz redukowało nawroty niedokrwienia w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii.

Podobnym badaniem, które rozpoczęto prawie jednocześnie z PRISM, była próba kliniczna PRISM-PLUS [5]. Protokoły obu badań różniły się tym, że w badaniu PRISM-PLUS dołączono jeszcze jedną grupę chorych, którzy otrzymywali łącznie tirofiban i heparynę. Jednak badanie grupy chorych otrzymujących tylko Aggrastat®, w której istotnie częściej niż w pozostałych grupach miały miejsce zgony w 7-dniowej obserwacji, zostało wcześniej zakończone. Kontynuacja badania z dwiema tylko grupami (1570 chorych) wykazała, że częstość zdarzeń określonych jako podstawowe kryterium oceny była istotnie niższa w grupie otrzymującej tirofiban łącznie z heparyną, zarówno w obserwacji 7-dniowej, jak i 6-miesięcznej.

Trzeba też pamiętać, że dodanie tirofibanu do leczenia chorych z ostrymi epizodami wieńcowymi pozwala na ograniczenie kosztów ich hospitalizacji. Dodatkowa analiza danych z badania PRISM-PLUS ze szwajcarskich szpitali [6] wykazała, że w 7-dniowej obserwacji oprócz oczywistych korzyści klinicznych dochodzi do pewnych oszczędności związanych z mniejszą potrzebą leczenia powikłań. Koszty terapii jednego chorego obniżono o ponad 500 franków szwajcarskich, co przy dużej liczbie hospitalizowanych daje szpitalom istotne oszczędności.

Badanie PRISM-PLUS wykazało, że tirofiban należy stosować łącznie z niefrakcjonowaną heparyną. Dotychczas nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Aggrastatu® łącznie z heparyną drobnocząsteczkową. Temu zagadnieniu było poświęcone badanie ACUTE II, którego wyniki opublikowano na ostatnim kongresie AHA (listopad 2000). Porównano tu dwie grupy chorych, którzy oprócz tirofibanu otrzymywali enoksaparynę lub klasyczną, nie-

Tabela 1

Ustalone przeciwwskazania do stosowania tirofibanu	
Przebyty udar mózgu w ciągu ostatniego miesiąca lub kiedykolwiek przebyty udar krwotoczny	
Wywiad w kierunku schorzeń wewnątrzczaszkowych (guzy, tętniaki)	
Istotne klinicznie krwawienie w ciągu ostatniego miesiąca	
Złośliwe nadciśnienie tętnicze	
Uraz lub przebyta operacja w ciągu ostatnich 6 tygodni	
Trombocytopenia	
Zaburzenie krzepnięcia (powodujące wzrost czasu protrombinowego > 1,3 normy lub INR > 1,5)	
Niewydolność wątroby	

Tabela 2

Badania kliniczne z Aggrastatem®	
RESTORE	<i>Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis</i>
PRISM	<i>Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome</i>
PRISM-PLUS	<i>Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms</i>
ACUTE II	<i>Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin</i>
TARGET	<i>Tirofiban And ReoPro Give Similar Efficacy Trial</i>
TACTICS/TIMI-18	<i>Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy</i>
COMPARE	<i>Comparison of Measurement of Platelet Aggregation with Aggrastat, ReoPro, and Eptifibatide</i>

frakcjonowaną heparynę. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie dużych i małych powikłań krwotocznych, a także w występowaniu zgonów, zawałów serca i udarów mózgu. Jedyłą przewagą na korzyść grupy tirofiban/enoksaparyna okazała się częstość ponownych hospitalizacji w 30-dniowej obserwacji ($p = 0,02$).

Wszystkie wspomniane badania nie odpowiedziały jednak do końca na pytanie, jaki powinien być standard opieki nad chorymi z ostrymi epizodami wieńcowymi. Aby się o tym przekonać, zaplanowano badanie TACTICS/TIMI 18. Włączono do niego 2220 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową lub zawałem serca bez załamka Q, których randomizowano do grupy leczenia inwazyjnego, obejmującej wykonanie koronarografii w ciągu 4–48 godzin i następczej rewaskularyzacji serca (PTCR, CABG), bądź do grupy leczenia zachowawczego, w której chorych kierowano do pracowni hemodynamicznej tylko w przypadku nawracających bólów spoczynkowych. Wszyscy chorzy otrzymywali wlewy Aggrastatu® przez 48–108 godzin. Wyniki badania potwierdziły słuszność wczesnego postępowania inwazyjnego. Statystycznie istotne różnice na korzyść grupy leczonej inwazyjnie obserwowano już po 7 i 30 dniach leczenia. Do 7 dnia u 3,9% chorych leczonych inwazyjnie i 5,7% leczonych zachowawczo wystąpił jeden z incydentów zaliczany do podstawowego kryterium oceny ($p = 0,039$). Do 30 dnia wskaźniki wynosiły odpowiednio: 7,4% i 10,5% ($p = 0,009$). Natomiast w 6-miesięcznej obserwacji stwierdzano istotnie niższą częstość zawału serca i ponownych hospitalizacji z powodu niestabilności wieńcowej, przy braku różnicy w śmiertelności pomiędzy grupami. Bardzo silną zależność statystyczną stwierdzono między sposobem leczenia a podwyższonym stężeniem troponiny. W tych podgrupach prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu, ostrego zawału serca i ponownej hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego w cią-

gu 6 miesięcy było mniejsze u osób leczonych inwazyjnie (14,3%) niż u chorych leczonych zachowawczo (24,2%) ($p < 0,001$). Nakłada to niejako obowiązek na lekarza, który stwierdził u chorego podwyższone stężenia troponiny, niezwłocznie skierowania go do pracowni kardiologii interwencyjnej.

Kardiologia interwencyjna

Pomimo wielu zakończonych i aktualnie prowadzonych badań tirofiban nie uzyskał akceptacji amerykańskiej agencji FDA (*Federal Drug Administration*) do zastosowania podczas przeszłonnych zabiegów interwencyjnych (PTCR). Pierwsze badanie z użyciem Aggrastatu® to RESTORE [7]. W badaniu tym, do którego włączono pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową lub zawałem serca zakwalifikowanych do przeszłonnej rewaskularyzacji, porównywano tirofiban z placebo. Nie obserwowano różnic w zakresie dużych i małych powikłań krwotocznych, natomiast w grupie otrzymującej tirofiban istotnemu zmniejszeniu uległa częstość zdarzeń określanych jako podstawowe kryterium oceny (zgon, ponowny zawał serca, ponowne PTCR, CABG, konieczność założenia stentu), a główną przyczyną takiego wyniku była mała liczba przypadków, w których konieczne było ponowienie zabiegu PTCR. Niestety, efekt ten utrzymywał się tylko do 7 dnia po wykonanym zabiegu, ponieważ miesiąc po PTCR obie grupy nie różniły się istotnie.

Kolejnym badaniem, choć mało znanym, jest COMPARE, którego wyniki ogłoszono na zeszłorocznej konferencji ACC (*American Congress of Cardiology*) w marcu 2000 r. W badaniu tym porównano zdolność do zahamowania czynności płytek krwi trzech różnych, dożylnych blokerów IIb/IIIa. Aby to zbadać, mierzono aktywowaną, rezydualną ADP agregację płytek 15, 30 minut oraz 4, 12, 24 godziny po podaniu leków w sposób typowy, zalecany przez producenta. Niestety, wyniki aktywności płytek po 15 i 30

min od podania tirofibanu były znacznie wyższe niż abcyksymabu i eptifibatidu. W opinii autorów badania (W. Batchelor, R. Harrington) takie wyniki powinny skłaniać do rozważenia podawania tirofibanu w szybkim bolusie.

Stosunkowo niedawno (*American Heart Association*, 2000 r.) przedstawiono wyniki kolejnego badania z użyciem Aggrastatu® w kardiologii interwencyjnej — TARGET. Dotyczyło ono porównania skuteczności tirofibanu i abcyksymabu w zmniejszaniu incydentów sercowych po zabiegu implantacji stentu. Wyniki tej próby klinicznej wykazały, że w 30-dniowej obserwacji o wiele skuteczniejszy jest abcyksymab. Wytłumaczenie takich wyników przedstawił na poświęconym blokowemu IIb/IIIa symposium E. Braunwald. Jest on przekonany, że dawka Aggrastatu®, którą stosowano w badaniu TARGET, była zbyt mała, co być może wynika ze specyficznej farmakodynamiki leku. Jego zdaniem firma MSD powinna rozważyć powtórzenie badania, ale z większą dawką leku.

Prowadzone badania

Obecnie trwa kilka prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Aggrastatu® w różnych stanach klinicznych.

A to Z (Aggrastat to Zocor) — to wieloośrodkowe badanie, do którego włączonych będzie 5200 chorych. Przebiega ono w dwóch fazach. W fazie „A” chorzy randomizowani będą do grup otrzymujących Aggrastat®, we wskazanych przypadkach kwas acetylosalicylowy i heparynę niskocząsteczkową lub niefrakcjonowaną. W kolejnej fazie — „Z” — stabilni klinicznie chorzy z fazy „A” otrzymają Zocor™ lub będą poddani leczeniu standardowemu. Badanie **A to Z** może pomóc ocenić możliwość przzerwania łańcucha ostrych incydentów wieńcowych za pomocą intensywnego leczenia Aggrastatem® i heparyną niskocząsteczkową. Ocenia się w nim również zdolność wczesnej i intensywnej kontroli stężeń cholesterolu za pomocą Zocoru™ (symwastatyny)

do ustabilizowania blaszek miażdżycowych i ograniczenia przyszłych incydentów u chorych po już przeżytym ostrym zespole wieńcowym. Badanie **A to Z** powinno umożliwić lepsze zdefiniowanie optymalnego sposobu leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, zarówno w obserwacji odległej, jak i bezpośrednio po incydencie sercowo-naczyniowym.

FASTER (*Fibrinolytic and Aggrastat ST Elevation Resolution*) — to randomizowana, międzynarodowa próba kliniczna oceniająca potencjalne korzyści stosowania Aggrastatu® razem z podawanym w pojedynczym wstrzyknięciu le-

kiem trombolitycznym Tenecteplazą (TNK™) u chorych z ostrym zawałem serca. Badanie obejmuje 800 chorych. Osoby zgłaszające się w ciągu 6 godzin od momentu wystąpienia objawów będą randomizowane do grupy leczonej Aggrastatem® z TNK™ lub TNK™ z niefrakcjonowaną heparyną. Oczekuje się, że badanie FASTER dostarczy istotnych informacji na temat korzyści płynących z łączenia tych nowych leków w terapii chorych z zawałem serca.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że Aggrastat®

jest bardzo wartościowym lekiem. Wypracowane w trakcie wspomnianych badań dawki leku pozwalają skutecznie leczyć chorych z ostrymi epizodami wieńcowymi.

Zastosowanie Aggrastatu® połączonego z heparyną pozwala na istotną redukcję groźnych epizodów sercowych w grupie pacjentów z niestabilną postacią choroby wieńcowej. Wykonanie w następnym etapie przeszłokornej angioplastyki wieńcowej wydaje się być optymalnym sposobem leczenia chorych z grupy zwiększonego ryzyka, zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym.

Piśmiennictwo dostępne u autora