

Antiagregancia

Antiagregancia jsou skupinou léků, které inhibují **primární hemostázu**, a tak zabraňují vzniku **primárního destičkového trombu** (protideštičkové léky). Hojně se využívají hlavně v profylaxi vzniku tepenného trombu. Účinkují především ve fázi aktivace a degranulace krevních destiček.

Nejčastější indikace jsou v primární sekundární prevenci infarktu myokardu, ischemické choroby dolních končetin a primární a sekundární prevenci ischemického iktu a tranzitorní ischemické ataky. Nejčastějším nežádoucím účinkem je krvácení.

Při potřebě ukončení protideštičkové léčby stačí u ireverzibilní blokace COX či ADP receptoru podat náplavy trombocytů. U reverzibilních blokátorů probíhají studie s antidotem pro ticagrelor.

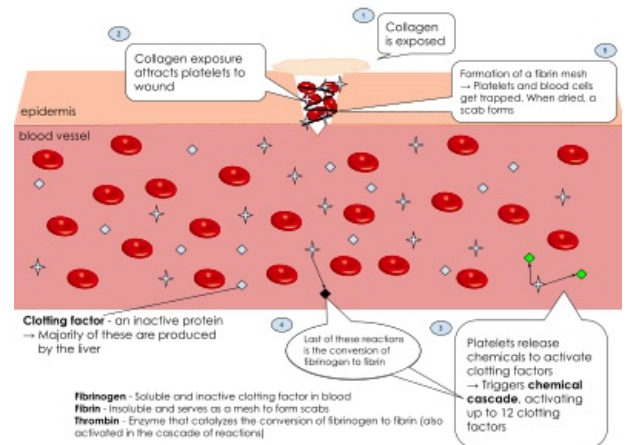
Mechanismus účinku

Fyziologie trombocytů

Trombocyty vznikají jako bezjaderné fragmenty megakaryocytů. Obsahují několik typů granul. **δ-granula** (densní tělíska) jsou tvořena ATP, ADP, Ca^{2+} a serotonin, **α-granula** obsahují fibrinogen, PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), vWF (*von Willebrandův faktor*), destičkový faktor 4 (fosfolipidy) a **λ-granula** a lyzosomy. Látky výše popsané se uplatňují při vazokonstrikci v místě poranění, hemokoagulaci i reparaci poškození. Na procesech krevního srážení se uplatňují i **destičkové fosfolipidy**, které umožňují komplementaci koagulačních faktorů. Inhibicí funkce destiček tedy nepřímo ovlivníme do určité míry i koagulační kaskádu.

Rozlišujeme několik fází primární destičkové hemostázy:

1. **Adheze** – proces podmíněný vazbou na obnažený cévní kolagen. To zprostředkovává von Willebrandův faktor, který spojí kolagen a destičkový glykoprotein Ib (**GP Ib**)
2. **Aktivace** – trombocyty aktivují různé působky, např. kolagen, trombin, ADP a další. Aktivaci destiček provází zvýšení exprese destičkových glykoproteinů **GP IIb/IIIa** a sekrece různých látek – např. tromboxanu A_2 . Destičky také mění svůj tvar, aby lépe přilnuly ke kolagenu.
3. **Agregace a degranulace** – destičky se vzájemně propojují molekulami fibrinogenu a von Willebrandova faktoru (přes GP IIb/IIIa). Degranulací se uvolňuje obsah destičkových granul (viz výše), což vede k tvorbě tzv. **bílého trombu**.



Zjednodušené schéma aktivace a agregace krevních destiček

Farmakologie

Antiagregancia můžeme dělit podle mechanismu účinku na:

- ireverzibilní inhibitory cyklooxygenázy (COX) trombocytů a endotelu,
- inhibitory destičkových receptorů pro ADP,
- inhibitory receptorů pro fibrinogen (gPIIb-IIIa),
- inhibitory fosfodiesterázy.

Dominantně působí ve fázi aktivace a degranulace trombocytů. Zástupci různých skupin fungují většinou přes inhibici stabilizačních receptorů tromboxan/prostacyklinové (TP beta) a adenosinfosfátové (typu P2Y12). Dále zasahují do fungování trombinových (PAR-1), serotoninových a dalších receptorů.

Léčiva blokující agregaci a degranulaci zvyšují nabídku cyklických nukleotidů (stimulací syntézy, zpomalením degradace), které přes fosforylaci regulačních proteinů vedou ke stabilizaci trombocytu. Blokádou GP IIb/IIIa zase neumožní navázání fibrinogenu.

Ireverzibilní inhibitory COX trombocytů a endotelu

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je hlavním zástupcem skupiny a zároveň nejčastěji využívaným antiagregans. ASA v organismu **blokuje destičkovou cyklooxygenázu**, a tím zabraňuje tvorbě protrombotického tromboxanu A_2 , zároveň ale blokuje syntézu vazodilatačně a antiagregačně působícího prostaglandinu E_2 a I_2 (především ve vyšších dávkách). Z důvodu kovalentní vazby ASA působí **ireverzibilní inhibici** a efekt tedy přetrvává po celou životnost trombocytu 5 až 7 dní.

Farmakokinetika

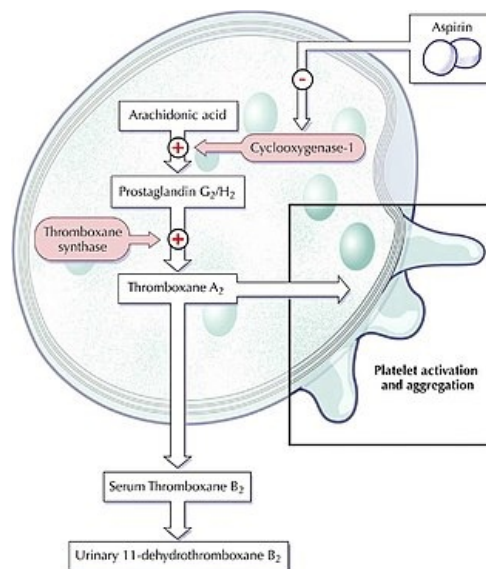
Absorpce a biologická dostupnost z GIT je **závislá na nízkém pH** (vstřebávána již žaludku, nejlepší účinek při pH do 3,5). Efekt je rychlý, působení je v nižších dávkách omezené na portální řečiště. V játrech zároveň probíhá metabolizace (na ASA s antiflogistickým účinkem, což se uplatní při vyšších dávkách). Pokud je ASA podávána jako enterosolventní tablety či vstřebávání při vyšším pH, je již ve střevě z velké části deacetylována střevními esterázami, což snižuje účinnost. **Protidestičkový efekt mají dávky mezi 80-100 mg/den**, při vyšších se dostavuje účinek antiflogistický.

Nežádoucí účinky a interakce

Hlavním vedlejším účinkem je **zvýšená krvácivost**, dále nauzea, zvracení, vzácněji peptické vředy (omezuje enterosolventní forma a **současné podávání inhibitorů protonové pumpy**, které musíme s dlouhodobou terapií ASA vždy podat). Riziko krvácení z GIT snižuje také eradikace *H. pylori* u pacientů s pozitivní anamézou vředů a krvácení. Vzácně se setkáváme s alergickými reakcemi (aspirinové astma) a Reymovým syndromem (**nepodávat aspirin u dětí do 16 let**).

⚠ Kontraindikována je tedy ASA při aktivní vředové chorobě, krvácivých stavech, přecitlivělosti na ASA, u dětí do 16 let. Opatrnosti třeba i u pacientů s astma bronchiale.

Při kombinaci s dalšími antiagregans, antikoagulans, NSAID (toxický efekt na stěnu GIT) může být efekt ASA potencován. Zároveň musíme myslet na to, že vyšší dávky ASA vytěsňují některé léky z vazby na plazmatické bílkoviny (např. antidiabetika) a inhibice COX v systémovém řečišti také snižuje účinek některých antihypertenziv. Neděje se tak ovšem v nižších dávkách, které se používají v prevenci tepenné trombózy.



Indikace a zástupci

Hlavní indikací je **prevence aterotrombotických příhod**, především v sekundární prevenci ICHS, nestabilní anginy pectoris, infarktu myokardu, CMP a ischemické choroby dolních končetin. **Ve vysokých dávkách slouží jako antiflogistikum a analgetikum**. U pacientů s velmi vysokým rizikem ischemie je ASA součástí duální antiagregační terapie (DAPT), typicky s blokátorem receptorů pro ADP. Ve specifických případech (např. pacienti s fibrilací síní po PCI a velmi vysokým rizikem aterotrombotických příhod) po omezenou dobu jsou někdy součástí trojkombinace (dvě antiagregans + jedno antikoagulans).

Kyselina acetylsalicylová (ASA), triflusal (preferenčně COX-1, dražší), indobufen (reverzibilní inhibitor, preferenčně COX-1, nedostatečně podložený efekt na morbiditu a mortalitu).

Inhibitory destičkových receptorů pro ADP (P2Y12 inhibitory)

Tato skupina neovlivňuje destičkovou cyklooxygenázu, ale **blokuje receptory pro ADP** (adenosindifosfát), a tím zabraňuje aktivaci destiček. Ovlivňují společně s aktivátory adenosinových A2 receptorů tzv. **purinergní cestu** aktivace trombocytů, které se účastní adenosin i fosforylované nukleotidy. Nejvýznamnější je farmakologické ovlivnění **P2Y12 receptoru** (zvyšuje se v důsledku exprese GP IIb/IIIa). Purinergní signalizace má dvě větve (první přes ADP – aktivační, druhá přes adenosin – inhibiční). Trombus pak tedy neprogreduje do oblastí s intaktním endotelem, protože ten produkuje nukleotidázy hydrolyzující ADP až na adenosin. Vratnou či nevratnou bloádou ADP receptoru docílíme zvýšení aktivity adenylátcyklázy, vzestupu cAMP a inhibice aktivace a agregace trombocytů.

Farmakokinetika

Některé blokují **ireverzibilně** (klopidogrel, prasugrel, tiklopidin, aneb thienopyridiny), některé **reverzibilně** (tikagrelor, kangrelor, mají kratší dobu působení, rychlé odeznění účinku při vynechání). Nástup účinku závisí na rychlosti dosažení účinné koncentrace aktivní látky, např. kangrelor i.v. působí do několika minut, p.o. prasugrel a tikagrelor za desítky minut. U ireverzibilní blokády primární hemostáza ochromena na 2 dny, protidestičkový efekt přetrvává až 5 dní, u tikagreloru odezní do 2 dní (reverzibilní). Prasugrel má dobrou biologickou dostupnost, bioaktivace a eliminace je převážně renální. **Klopidogrel** je afinní k transportéru glykoproteinu P, absorpce je tedy variabilní. Mateřská látka navíc podléhá v plazmě z většiny hydrolýze a **bioaktivaci přes CYP2C19**, který je často polymorfní. **Až u třetiny populace má prasugrel nedostatečný efekt**. Jeho eliminace probíhá přes játra. Tikagrelor má dostupnost kolem 40 %, je málo variabilní, kompetitivní inhibici zajišťuje již mateřská látka, eliminace je hepatální.

Nežádoucí účinky a interakce

Hlavními jsou **krvácivost** a **dušnost** (stimulace adenosinových receptorů dechového centra + receptory i v srdci, kde působí klinicky nevýznamnou drobou poruchu síňokomorového vedení). Při současném podávání inhibitorů protonové pumpy dochází v důsledku inhibice CYP2C19 ke snížení aktivity klopidogrelu.

Indikace a zástupci

V případě klopidoogrelu indikace podobné jako u ASA. Často se podávají v kombinaci s ASA (účinnější kombinace ASA + prasugrelu nebo tikagreloru než ASA + klopidoogrel, ale za cenu vyššího nárůstu větších krvácení). Prasugrel a tikagrelor schálení zatím jen po **AKS**. Poznámka: doporučení se poměrně dynamicky s přibíhajícími studiemi mění.

Zástupci: klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, kangrelor.

Inhibitory receptorů pro fibrinogen (GPIIb-IIIa)

GPIIb-IIIa slouží na povrchu destiček jako receptory pro fibrinogen. Bloádou těchto receptorů inhibujeme finální krok aktivace destiček. Mezi látky, které takto působí řadíme abciximab, tirofiban a eptifibatid.

Abciximab je fragment monoklonální chimérické protilátky, který je indikovaný pacientům neodpovídajícím na konvenční terapii a jako prevence kardiálních komplikací při perkutánních intervencích. Tirofiban je nepeptidový antagonist, který je méně často indikován při nestabilní angině pectoris. Obdobné indikace má i cyklický heptapeptid eptifibatid. **Význam GPIIb-IIIa inhibitorů klesl po zavedení ticagreloru a prasugrelu do klinické praxe.**

Hlavním nežádoucím účinkem je klasicky vyšší krvácivost a riziko rebound fenoménu (po uvolnění z vazby může dojít k agregaci trombocytů).

V současné době se obecně indikují pouze pro akutní trombotické stavy v průběhu koronární intervence.

Aktivátory adenosinových receptorů A2

Účinkují přes **inhibici ENT-1 transportéru** → snížený transport adenosinu do buněk (hlavně erytrocytů) → **zvýšená nabídka a působení adenosinu** → stimulace A2 receptorů v trombocytech → stimulace adenylátcyklázy, vzestup cAMP → stabilizace trombocytu. Kromě toho inhibují fosfodiesterázy (ještě více cAMP, cGMP s doprovodným vazodilatačním účinkem)

Indikovány někdy společně s ASA v profylaxi recidivy CMP. Cilostazol funguje jako vazoprotektivum ke zlepšení tolerance chůze v těžších stadiích ICHDK. V porovnání s ASA s klopidoogrem jsou drahé a méně dobře tolerované, takže se **moc nepoužívají**.

Zástupci: dipyridamol, cilostazol.

Blokátory receptorů PAR-1 pro trombin a serotoninové cesty

Trombin aktivuje destičky přes PAR-1 → blokáda jedna z cest antiagregace + částečně ovlivní i sekundární hemostázu. Zatím jediný zástupce voraxapar (nedostupný v ČR), kompetitivní PAR-1 blokátor, dlouhý poločas plazmatické eliminace (až 10 dní).

Blokátory serotoninového receptoru mají menší význam, v ČR naftidrofuryl – dominuje spíše vazoprotektivní a vazodilatační efekt.

Odkazy

Související články

- Hemostáza
- Kyselina acetylsalicylová
- Procvičování: Antiagregans

Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. GALÉN, 2002. 601 s. ISBN 80-7262-168-8.
- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
- WIVIOTT, Stephen D a Philippe Gabriel STEG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet* [online]. 2015, vol. 386, no. 9990, s. 292-302, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777663>>. ISSN 0140-6736 (print), 1474-547X.