

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αθήνα, Κατερίνα, Αιματολόγος - Επιμελήτρια Αιματολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Χανίων

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα προλαμβάνουν την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων χαρακτηρίζονται από ισχυρή αντιθρομβωτική δράση. Κάθε ένα από τα βήματα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ), αποτελούν στόχο για την ανάπτυξη και την δράση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων τα οποία, συχνά, προκαλούν σοβαρές και κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αιμορραγικά συμβλήματα, γαστρεντερικές διαταραχές, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, και διαταραχές του νευρικού συστήματος, είναι μερικές από τις παρενέργειες των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που περιγράφονται.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντιστάται, σαν θεραπεία εκλογής, στους όλους τους ασθενείς των οποίων υπάρχει ιστορικό υποδηλώνει σημαντικό κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης. Τα αποτελέσματα των μελετών επιβεβαιώνουν ότι τα οφέλη από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, υπερβάνουν των κινδύνων, εκτός αν υπάρχει απόλυτος κίνδυνος αιμορραγίας και υψηλός ή ο απόλυτος κίνδυνος καρδιακής αγγειακής νόσου και χαμηλός.

ΑΣΠΙΡΙΝΗ (Ασπιρίνη)

Αποτελεί και σήμερα την βασική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην κλινική πράξη, έχοντας διανύσει ιστορικό ενός αιώνα. Η ασπιρίνη είναι αποτελεσματικό φάρμακο, χαμηλού κόστους, προκαλεί όμως, ενίοτε, σοβαρές παρενέργειες όπως, δυσανεξία και αιμορραγία (με κύρια εκδήλωση το γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα, ενεργό αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα, ενεργό αμφιβληστροειδική αιμορραγία, καθώς και μη-ελεγχόμενη υπέρταση. Οι αιμορραγικές επιπλοκές της είναι ποσοστιαία αυξημένες. Η πιθανότητα σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων αντιστοιχεί το 1 έως 2%. Σε κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης, (σε δόση μικρότερη ή ίση με 300 mg ημερησίως), σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο αιμορραγίας από το ανώτερο

αγγειακών βλαβών έχουν καταγράψει μικρή αύξηση των επεισοδίων εγκεφαλικής αιμορραγίας. Από την ανασκόπηση μετα-ανάλυσης, (Antithrombotic Trialists' Collaboration -ATC), προέκυψε ότι οι μικρές δόσεις ασπιρίνης, 75-150 mg ημερησίως, έχουν μικρότερη γαστρεντερική τοξικότητα.

Η ασπιρίνη συγχορηγείται με τους αναστολείς των Υποδοχέων Διφωσφορικής Αδενοσίνης (ADP). Η προσθήκη τικλοπιδίνης στην αγωγή με ασπιρίνη συσχετίστηκε με 2,8% αύξηση των μείζονων εξωκρανιακών αιμορραγιών, έναντι 1,4% με μόνη χορήγηση ασπιρίνης. Ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλιπιδογρέλης έχει ευρύτερη εφαρμογή, λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας και της καλύτερης ανοχής της κλιπιδογρέλης.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΡΙΚΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ (ADP)

Η τικλοπιδίνη (ticlopidine) και το ανάλογό της η κλιπιδογρέλη (clopidogrel) είναι παράγωγα των θειενοπυριδινών. Η δράση τους στα αιμοπετάλια είναι μη αναστρέψιμη και διαρκεί 4-8 ημέρες μετά την διακοπή χορήγησης.

Τικλοπιδίνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τικλοπιδίνης, οι οποίες περιορίζουν τη χρησιμότητά της, είναι: γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος), ουδετεροπενία (2,4% των ασθενών), βαρεία ουδετεροπενία (0,8% των ασθενών), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (σπάνια) και απλασία του μυελού των οστών (σπάνια). Η ουδετεροπενία συνήθως υφίσταται εντός 1 έως 3 εβδομάδων από την διακοπή του φαρμάκου, αλλά πολύ σπάνια μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Σε ανασκόπηση στο JAMA (1996) εκτιμάται ότι σε 10 περίπου εκατομμύρια ασθενείς το χρόνο που λαμβάνουν τικλοπιδίνη καταγράφηκαν 645 περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας, καταστολής του μυελού των οστών, πανκυταροπενίας και ουδετεροπενίας, από τα οποία 102 (16%) ήταν θανατηφόρα. Δεδομένου ότι οι αιματολογικές παρενέργειες της τικλοπιδίνης συμβαίνουν πάντοτε κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (US FDA), εξέδωσε οδηγίες

για διάρκεια 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς που επιλέγονται να λάβουν τικλοπιδίνη πρέπει να είναι ενήμεροι για την σοβαρή αιματολογική τοξικότητα που μπορεί να εκδηλωθεί από τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας.

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και τικλοπιδίνης έχει αθροιστική δράση και η πιθανότητα να εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γαστρεντερική δυσφορία και αιμορραγία με την ασπιρίνη, ή κα-ταστολή του μυελού των οστών, εξάνθημα και διάρροια με την τικλοπιδίνη, είναι με-γάλη.

Κλιπιδογρέλη

Η κλιπιδογρέλη διαφέρει από την τικλοπιδίνη στη χημική δομή κατά μια επιπρόσθετη μεθυλομάδα. Η θεραπεία με κλιπιδογρέλη προκάλεσε μικρή αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος και διάρροιας. Γαστρεντερικές διαταραχές, δυσπεψία, ναυτία, έμετοι, διάρροιας, αιμορραγικές επιπλοκές αναφέρθηκαν συχνά. Η θεραπεία με κλιπιδογρέλη δεν συνοδεύτηκε από αυξημένη εμφάνιση ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας. Η κλιπιδογρέλη είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη και ενδεχομένως ελαφρώς αποτελεσματικότερη.

Η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία προέρχεται από τη μελέτη CAPRIE (Clopidogrel ver-sus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας του clopidogrel και της ασπιρίνης. Σοβαρή αιμορραγία αναφέρθηκε συχνότερα με την ασπιρίνη. Η μη θανατηφόρος ενδο-κράνια αιμορραγία και οι αιμορραγικοί θάνατοι ήταν συχνότεροι στην ομάδα της α-σπιρίνης (0,53%) από την ομάδα της κλιπιδογρέλης (0,39%). Η συχνότητα ουδετεροπενίας που παρατηρήθηκε, ήταν 0,10% με την κλιπιδογρέλη και 0,17% με την α-σπιρίνη. Για σοβαρή ουδετεροπενία, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 0,05% και 0,04%. Τα ποσοστά ασθενών με σοβαρό εξάνθημα και διάρροια, που ελάμβαναν κλιπιδογρέλη, ήταν μικρότερα από εκείνα που αναφέρθηκαν με την τικλοπιδίνη, αλλά δύο φορές υψηλότερα από εκείνα της ασπιρίνης.

Από την ανασκόπηση των μελετών CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent

tion- Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) προέκυψε ότι, η χορήγηση κλιπιδογρέλης συνοδεύτηκε από αύξηση των μικρών, και των σοβαρών, αλλά όχι απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών. Επιπλέον η προσθήκη κλιπιδογρέλης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ασπιρίνη, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας στη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, και η χορήγηση της πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς, τουλάχιστον 5-7 ημέρες πριν το χειρουργείο.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GPIIb/IIIa

Οι ανταγωνιστές των GPIIb/IIIa αναστέλλουν την τελική κοινή οδό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (πρόσδεση του ινωδογόνου ή της παράγοντα vWF στο σύμπλεγμα των γλυκοπρωτεϊνών). Δρουν άμεσα μέσω της αναστολής της δημιουργίας θρομβίνης αφ'ετέρου μέσω αναστολής της προπηκτικής ικανότητας των ΑΜΠ. Οι ανταγωνιστές των GPIIb/IIIa διακρίνονται σε: **Μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον της GPIIb/IIIa**

Το abciximab είναι ένα ανθρωποποιημένο χιμαϊρικό αντίσωμα (c-7E3 Fab), όπου οι σταθεροποιητικές περιοχές του είναι ανθρωπικές προέλευσης, ενώ οι μετα-βλητικές προέρχονται από ποντικό.

Ουσίες που περιέχουν φυσικά RGD πεπτιδία

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν φυσικά πολυπεπτιδία που έχουν απομονωθεί από δηλητήρια ερπετών (barbourin). **Συνθετικά RGD ή KGD πεπτιδία (μιμητικά των πεπτιδίων)**

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν Eptifibatide, Tirofiban και Lamifiban. **Από του στόματος ενεργά αναστολείς των GPIIb/IIIa** Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν συνθετικά πεπτιδία όπως Xemilofiban, το Orbofiban, Sibrofiban. Δεν χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα διότι η παρουσία τους σε χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητη ενεργοποίηση υποδοχέων αιμοπεταλίων, και άρα σε συσσώρευση τους.

Το Abciximab πρέπει να χρησιμοποιείται ως επικουρικό σκεύασμα στη θεραπεία με ασπιρίνη και ηπαρίνη. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πόνο στην πλάτη, θωρακαλγία, υπόταση