

ROMAN MYCKA¹, EDYTA SUTKOWSKA², KRZYSZTOF SUTKOWSKI³

New Direct Thrombin Inhibitors in the Light of New Model of Coagulation Cascade

Ocena bezpośrednich inhibitorów trombiny na tle nowego modelu układu krzepnięcia

¹ Oddział Kardiologii SP Szpitala Wojewódzkiego w Gorzowie Wlkp.

² Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu

³ Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Artykuł przedstawia aktualne poglądy dotyczące szlaków aktywacji krzepnięcia ze szczególnym uwzględnieniem, kluczowej w tym procesie, roli trombiny. Poznanie procesów, dzięki którym dochodzi do wytwarzania i aktywacji trombiny jest konieczne do zrozumienia mechanizmów rządzących układem krzepnięcia. W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w rozumieniu tych procesów, dzięki czemu możliwe stało się wprowadzenie na rynek wielu nowych leków, między innymi, bivalirudyny – bezpośredniego inhibitora trombiny, który dzięki swoim unikatowym właściwościom może zastąpić heparynę, stając się lekiem z wyboru podczas angioplastyk tętnic wieńcowych (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 4, 655–662*).

Słowa kluczowe: układ krzepnięcia, trombina, bezpośrednie inhibitory trombiny.

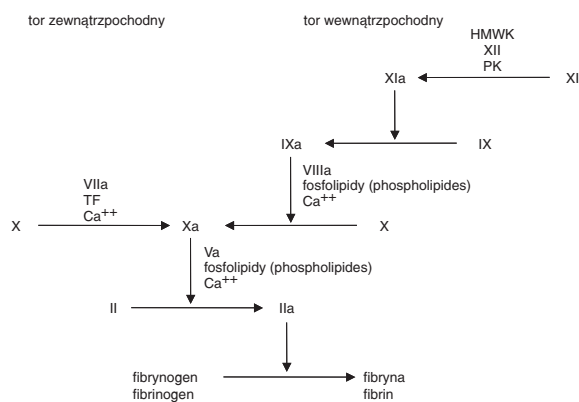
Abstract

Coagulation is a process which protects the organism from excessive blood loss. The generation of thrombin from prothrombin is the central event of the blood coagulation process, which is essential to thrombosis. Thrombin is a potent platelet agonist, and recent data indicate that it may be the most critical activator of tissue-induced thrombosis. It is produced by a complex series of proteolytic events. This is dynamic process in which thrombin itself plays many roles. A minute quantity of thrombin generated at the site of arterial injury activates platelets and amplifies its own production, resulting in an explosive burst of thrombin production. Along with a clearer understanding of the biology of thrombosis and hemostasis, better methods for studying the mechanisms of coagulation and platelet activation have provided a new understanding of the methods by which antithrombotic agents work. Bivalirudin is a thrombin-specific anticoagulant, which directly and reversibly inhibits both clot-bound and circulating thrombin. So, it has the potential to replace heparin and become the anticoagulant of choice during percutaneous coronary intervention (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 4, 655–662*).

Key words: coagulation, thrombosis, thrombin, direct thrombin inhibitors.

Hemostaza to część zespołu procesów obronnych organizmu, który utrzymuje integralność zamkniętego układu krążenia po przerwaniu ciągłości łożyska naczyniowego. Udaje się ją zachować dzięki wielu wzajemnie powiązanim reakcjom enzymatycznym, których rezultatem jest przekształcenie rozpuszczalnego fibrynogenu w nierozpuszczalną sieć fibryny. Uczestniczą w tym płytki krwi, ściana naczyń krwionośnych oraz układ krzepnięcia i fibrynolizy. Do niedawna układ krzepnięcia był

przedstawiany jako dwa niezależne szlaki: zewnątrzpochodny i wewnątrzpochodny, które na pewnym etapie łączą się, by powstała trombina jako końcowy produkt [15]. Model opisujący te reakcje nazwano kaskadowym. Przedstawia go ryc. 1. Zaakceptowano go, ponieważ umożliwił powiązanie objawów klinicznych z odchyleniami w badaniach laboratoryjnych układu krzepnięcia. Oprócz wielu zalet model ma też kilka nieścisłości. Na przykład wynika z niego, że szlak wewnątrzpochodny jest



Ryc. 1. Klasyczny model kaskady krzepnięcia

Fig. 1. Classic model of coagulation cascade

aktywowany przez czynnik XII, wysokocząsteczkowy kininogen (*high-molecular-weight kininogen* – HMWK) lub prekalikreinę (PK), podczas gdy w modelu *in vivo* ich niedobór nie powoduje krwawienia. Niedobór czynnika XI wywołuje zaburzenia krzepnięcia, których nasilenie różni się znacznie między poszczególnymi pacjentami, choć jest istotnie mniejsze od występującego u chorych cierpiących na niedobór czynnika VIII lub IX. Próby wyjaśnienia tych rozbieżności doprowadziły do zmodyfikowania modelu kaskadowego i powstania komórkowego modelu krzepnięcia (*cell-based model of coagulation*) [14]. Zakłada on istnienie trzech zachodzących na siebie faz: inicjacji, primingu i propagacji.

Przerwanie ciągłości ściany naczynia doprowadza do kontaktu osocza z komórkami zawierającymi czynnik tkankowy (*tissue factor* – TF). Kluczową reakcją fazy inicjacji jest interakcja między czynnikiem tkankowym a czynnikiem VIIa, który jest obecny w osoczu w postaci aktywnej w ilości 1–2% całkowitego stężenia [9]. Czynnik VII, aby być aktywny, musi być rozszczepiony przez proteazę, na przykład trombinę, czynnik IXa lub czynnik VIIa-TF. Sam czynnik VIIa nie wykazuje aktywności proteolitycznej; nabywa ją dopiero po połączeniu z TF. Tak powstały kompleks VIIa-TF katalizuje aktywację czynnika IX i co ważniejsze czynnika X. Kompleks VIIa-TF aktywujący czynnik X nosi nazwę zewnętrzno pochodnej Xazy. Wytworzony czynnik Xa związany z błoną komórkową (gdyż wolny w osoczu jest szybko inaktywowany) aktywuje osoczowy czynnik V na płytkach lub fibroblastach. Powstały w ten sposób kompleks katalizuje wytworzenie małych ilości trombiny, na tyle małych, że jej ilość jest niewystarczająca do rozszczepienia fibrynogenu w miejscu uszkodzenia naczynia, odgrywa jednak krytyczną rolę we wzmocnieniu reakcji doprowadzających do końcowego wytworzenia odpowiedniej ilości trombiny [4].

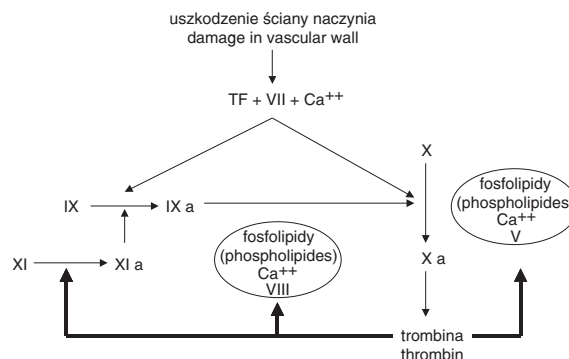
W fazie primingu wstępnie powstałe małe ilości trombiny wiążą się z płytkami krwi przylegającymi do pozanaczyniowej macierzy w miejscu uszkodzenia naczynia. Przyleganie płytek do białek macierzy, szczególnie kolagenu, częściowo aktywuje je. Trombina jednak jest najsilniejszym aktywatorem płytek. Aktywowane płytki uwalniają duże ilości częściowo aktywnego czynnika V z alfa-ziarnistości. Trombina rozszczepia ten częściowo aktywny czynnik V do w pełni aktywnego czynnika V. To samo dzieje się z czynnikiem VIII, który trombina odszczepia od czynnika von Willebranda, przez co staje się aktywny. Ponadto trombina jest fizjologicznym aktywatorem czynnika XI związanego na powierzchni płytek. HMWK lub protrombina zwiększają wiązanie czynnika XI z płytkami, co umożliwia jego skuteczną aktywację. Podsumowując, kluczową reakcją tej fazy jest aktywacja płytek, które szybko wiążą czynniki: Va, VIIIa, XIa.

W fazie propagacji, utworzony przez kompleks VIIa-TF, aktywny czynnik IX dyfunduje na powierzchnię płytek, gdzie tworzy kompleks z czynnikiem VIIIa. Utworzony w ten sposób kompleks VIIIa-IXa, zwany wewnętrzno pochodną Xazą, jest 10⁵–10⁶ razy bardziej aktywny niż sam czynnik IX i około 50 razy bardziej wydajny niż kompleks VIIa-TF w aktywowaniu czynnika X. Tak więc, aktywacja czynnika X odbywa się dzięki zewnętrz- i wewnętrzno pochodnej Xazie. W początkowej fazie stężenie czynnika VIIa-TF jest wyższe niż stężenie czynnika VIIIa-IXa, które wymaga dłuższego czasu na aktywację. W miarę upływu czasu udział wewnętrzno pochodnej Xazy szybko się zwiększa, przekraczając wielokrotnie stężenie zewnętrzno pochodnej Xazy. W rezultacie większość czynnika Xa jest wytworzona dzięki kompleksowi VIIIa-IXa [5]. W przypadku nieobecności czynnika VIII lub IX wewnętrzno pochodna Xaza nie tworzy się i nie występuje faza propagacji. Jest to racjonalne wyjaśnienie skłonności do krwawienia u chorych na hemofilie A i B. U tych chorych zewnętrzno pochodny szlak krzepnięcia jest prawidłowy. Warunkuje to normalny przebieg fazy inicjacji i primingu. Dochodzi do prawidłowej aktywacji płytek, co może prowadzić do zatrzymania krwawienia w mechanizmie powstawania skrzepu płytkowego, dlatego u chorych na hemofilie czas krwawienia jest prawidłowy. Mimo to, dochodzi do krwawienia z powodu niedoboru czynnika Xa. W hemofilii C nadmierne krwawienie jest związane z jakościowym lub ilościowym niedoborem czynnika XI. Czynnik ten jest wydzielany przez aktywowane płytki. Jego fizjologicznym aktywatorem jest trombina. Już od dawna obserwowano dużą rozbieżność w stopniu krwawienia u pacjentów z podobnymi niedoborami czynnika XI, której

nie potrafiono wyjaśnić na podstawie kaskadowego modelu krzepnięcia. Znaczenie czynnika XI opiera się na dodatnim sprzężeniu zwrotnym z trombiną. W przypadku umiarkowanych stężeń TF (5–10 pmol/L), przy których czas krzepnięcia wynosi 3–5 minut, czynnik XI słabo lub wcale nie wpływa na wytwarzanie trombiny lub inne wskaźniki krzepnięcia. W przypadku małych stężeń TF (1–2 pmol/L), które powodują, że czas krzepnięcia wynosi 12–15 minut, powstawanie trombiny i tworzenie fibryny są upośledzone przy jednoczesnym małym stężeniu czynnika XI. Zmienność obrazu klinicznego u chorych z niedoborem tego czynnika jest prawdopodobnie związana z wielkością bodźca uszkodzającego naczynie [13]. Zaburzeń krzepnięcia nie wywołują niedobory czynnika XII, HMWK lub prekalikreiny. Zymogeny te są także aktywowane przez trombinę, ale nie uczestniczą w krzepnięciu jako główne czynniki inicjujące odpowiedź hemostatyczną.

Czynnik Xa z czynnikiem Va zgromadzone na powierzchni płytek katalizują reakcję przekształcania protrombiny w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, aktywuje czynniki V, VIII, XI, XIII oraz wiąże się z śródbłonkowym receptorem, trombomoduliną, aktywując białko C, które jest antykoagulantem inaktywującym czynniki V i VIII, co wpływa na powstawanie trombiny [12]. W osoczu występuje w postaci „wolnej” i związanej z fibryną, przy czym mimo związania się z fibryną zachowuje swoją aktywność i ma silne prokoagulacyjne i antyfibrynolityczne działanie. Prokoagulacyjne, gdyż nadal może przekształcać fibrynogen w fibrynę, aktywować płytki i zwiększać swoją produkcję przez aktywację V, VIII i XI czynnika. Antyfibrynolityczne, gdyż aktywuje czynnik XIII, który doprowadza do powstania poprzecznych wiązań między cząsteczkami fibryny i wbudowuje w sieć fibryny α_2 -antyplazminę. Sprawia to, że skrzep jest bardziej odporny na lizę [11].

Obecnie coraz głośniej mówi się o tym, że celem układu krzepnięcia nie jest utworzenie fibryny, lecz trombiny [1, 3]. Więcej trombiny zapewnia lepszą hemostazę, ale i większą skłonność organizmu do wytwarzania zakrzepów, mniej trombiny natomiast zmniejsza reakcje prozakrzepowe, ale i zwiększa ryzyko krwawienia. Interakcje między trombiną a pozostałymi czynnikami osoczymi przedstawia ryc. 2. Aby zahamować trombogenezę opracowano kilka strategii, które skupiają się na: hamowaniu trombiny, zapobieganiu powstawaniu trombiny lub blokowaniu fazy inicjacji koagulacji. Inhibitory trombiny hamują aktywność trombiny, podczas gdy czynniki hamujące czynniki krzepnięcia „wyżej” w kaskadzie, m.in. Xa, IXa, TF-VIIa, zapobiegają powstawaniu



Ryc. 2. Dodatnie sprzężenie zwrotne między trombiną a osoczymi czynnikami krzepnięcia

Fig. 2. Positive feedback in thrombin and plasma coagulation factors

trombiny. Innymi metodami zmierzającymi do zmniejszenia trombogenezy są próby zwiększenia aktywności endogennych antykoagulacyjnych czy fibrynolitycznych czynników. Mimo że jest wiele leków potencjalnie wypełniających te zadania, tylko nieliczne poddaje się dalszym badaniom, z których kilka poddano próbom klinicznym. Mogą one inaktywować trombinę pośrednio, przez aktywację naturalnych inhibitorów trombiny (tzn. antytrombiny czy heparynopochodnego czynnika II) lub bezpośrednio, wiążąc się z trombiną i w ten sposób zapobiegając jej reakcjom z substratami [16]. Jednym z kilku dostępnych w terapii bezpośrednich inhibitorów trombiny jest bivalirudyna.

Pierwszym stosowanym klinicznie bezpośrednim inhibitorem trombiny była hirudyna. Jest ona 65-aminokwasowym polipeptydem wyizolowanym z gruczołów ślinowych pijawki lekarskiej, *Hirudo medicinalis*. Obecnie otrzymuje się ją metodą rekombinacji DNA. Rekombinowane formy hirudyny różnią się od występujących naturalnie brakiem grupy siarkowej przy tyrozynie 63, co powoduje przynajmniej 10-krotny spadek powinowactwa do trombiny. Hirudyna jest silnym i swoistym inhibitorem trombiny, która tworzy z nią bardzo wolno odwracalne kompleksy. Prawie nieodwracalna natura tych kompleksów stanowi o potencjalnej słabości hirudyny jako leku, gdyż nie ma substancji odwracającej tę reakcję w przypadku krwawienia. Jej okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 40 minut, a po podaniu podskórnym około 120 minut. Z organizmu jest usuwana głównie przez nerki, a tylko w małej części przez wątrobę. Pierwszym wskazaniem do stosowania rekombinowanej hirudyny (r-hirudyny) – lepirudyny był zespół małopłytkowości spowodowanej heparyną (*heparin induced thrombocytopenia* – HIT). Lepirudyna jest 65-aminokwasowym białkiem o masie cząsteczkowej 6979,5 Da bezpośrednio hamującym centrum katalityczne i miejsca wiążące fibrynogen w czą-

steczce trombiny wolnej i związanej z fibryną. Jej miejsce w leczeniu ustaliły i potwierdziły dwie wieloośrodkowe próby kliniczne: Heparin-Associated Thrombocytopenia HAT-1 i HAT-2. Do tych badań włączono chorych z klinicznie i laboratoryjnie potwierdzonym zespołem HIT. Lepirudyna doprowadziła do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi lub utrzymania ich na prawidłowym poziomie odpowiednio u 88,7% w HAT-1 i u 92,6% chorych w badaniu HAT-2. Oba badania miały podobną śmiertelność (7,3% i 9,8%), której nie wiązano ze stosowaniem leku, a raczej z opóźnieniem jego zastosowania ze względu na konieczność laboratoryjnego potwierdzenia obecności przeciwciał HIT, co miało wpływ na odroczenie rozpoczęcia leczenia lepirudyną średnio o 2,6 dnia w HAT-1 i 1,9 dnia w HAT-2.

Leki blokujące aktywność trombiny działają co najmniej na jedno z trzech miejsc: 1) miejsce aktywne – centrum katalityczne (*primary binding site*) – miejsce wiążące, które jest odpowiedzialne za główne działanie trombiny; 2) miejsce zewnętrzne 1 (*exosite-1*) – miejsce, gdzie substrat jest rozpoznawany i przestrzennie prawidłowo orientowany i 3) miejsce zewnętrzne 2 (*exosite-2*) – miejsce wiązania się trombiny z pośrednimi jej inhibitorami, tzn. niefrakcjonowaną heparyną (*unfractionated heparin* – UFH) lub heparyną drobnocząsteczkową (*low-molecular-weight heparin* – LMWH). LMWH (np. enoksaparyna czy dalteparyna) i UFH wiążą się z antytrombiną i później z miejscem zewnętrznym 2., aby zahamować trombinę [6, 8]. Kiedy trombina jest już związana z fibryną przez miejsce zewnętrzne 1., UFH i LMWH nie są w stanie już zablokować jej aktywności. Tak więc, mogą hamować działanie tylko „wolnej” trombiny. Bezpośrednie inhibitory trombiny (np. argatroban, lepirudyna czy bivalirudyna) tego ograniczenia nie mają, gdyż mogą hamować zarówno wolną, jak i związaną z fibryną trombinę. Porównanie właściwości heparyny i bivalirudyny przedstawia tabela 1.

Biwalirudyna jest 20-aminokwasowym syntetycznym peptydem [1]. Podobnie jak lepirudyna, wiąże się zarówno z centrum katalitycznym, jak i z miejscem zewnętrznym 1. na powierzchni trombiny, lepirudyna jednak wiąże się z tymi miejscami nieodwracalnie. Argatroban wiąże się tylko z miejscem aktywnym trombiny, ale za to odwracalnie. Biwalirudyna ma unikalną właściwość wiązania się z dwoma tymi miejscami odwracalnie. Dzieje się tak dlatego, że jej aminowa końcówka (*amino terminal region*) wiąże się wstępnie z miejscem aktywnym, a koniec węglowy (*carboxyl terminal region*) ulega związaniu z miejscem zewnętrznym 1. W dalszej kolejności aminowy region związany z centrum katalitycznym trombiny jest przez nie rozszczepiony, pozostawiając tylko resztę glicynową i węglowy końcowy region. Działanie to osłabia wiązanie między pozostałą cząsteczką bivalirudyny a miejscem zewnętrznym 1., prowadząc do całkowitego odłączenia jej od trombiny. Dzięki tylko przejściowemu zahamowaniu właściwości trombiny jest możliwe względnie szybkie odzyskanie zależnej od niej normalnej hemostatycznej funkcji krwi [17]. W porównaniu do hirudyny bivalirudyna ma niższe powinowactwo do trombiny i jest szybciej usuwana z osocza. Ta unikalna właściwość bivalirudyny razem z szybkim początkiem działania, stosunkowo krótkim okresem półtrwania (co przekłada się na małe prawdopodobieństwo powikłań krwotocznych) i liniowym profilem farmakokinetycznym, co pozwala zmniejszyć częstość badań laboratoryjnych czyni ten lek bardziej bezpiecznym. Podana dożylnie powoduje zależne od dawki zwiększenie działania antykoagulacyjnego mierzonego zarówno czasem częściowej aktywacji tromboplastyny (*activated partial thromboplastin time* – aPTT), czasem trombinowym (*thrombin time* – TT), jak i czasem protrombinowym (*prothrombin time* – PT). Wydłużenie tych czasów jest proporcjonalne do stężenia leku w surowicy. Początek antykoagula-

Tabela 1. Porównanie właściwości heparyny i bivalirudyny

Table 1. Comparison of heparin and bivalirudin features

	Heparyna (Heparin)	Biwalirudyna (Bivalirudin)
Blokowanie trombiny (Inhibition of thrombin)	pośrednie, wymaga obecności antytrombiny	bezpośrednie, swoisty inhibitor trombiny
Działanie na trombinę (Activity on thrombin)	nie działa na trombinę związaną ze skrzepem	hamuje trombinę „wolną” i związaną ze skrzepem
Działanie na płytki krwi (Activity on platelets)	aktywuje	hamuje trombinozależną aktywację płytek krwi
Efekt antykoagulacyjny (Anticoagulant effect)	osobniczo zmienny	stały, liniowa zależność dawka/efekt
Okres półtrwania (Half-time)	60–150 min.	25 min.

cyjnego działania pojawia się zaraz po dożylnym podaniu i szybko ustępuje po przerwaniu podawania leku (w ciągu 30–60 minut). Okres półtrwania wynosi około 25 minut przy prawidłowej czynności nerek (GFR \geq 90 ml/minutę) i stopniowo wydłuża się u pacjentów z umiarkowaną (GFR 30–59 ml/minutę, $t_{1/2}$ = 34 minuty) i ostrą niewydolnością nerek (GFR 10–29 ml/minutę, $t_{1/2}$ = 57 minut). Pełną farmakokinetykę leku w zależności od stopnia niewydolności nerek przedstawiono w tabeli 2.

Bezpośrednie inhibitory trombiny mają pewną potencjalną przewagę nad heparyną. Potrafią hamować trombinę związaną z fibryną i ich efekt antykoagulacyjny jest bardziej przewidywalny, gdyż w odróżnieniu od heparyny nie wiążą się z białkami osoczwymi. Podobnie, czynnik płytkowy 4 (*platelet factor 4* – PF4) nie ma wpływu na ich przeciwrzepliwie działanie. W listopadzie 2002 r. ogłoszono wyniki *Hirulog Angioplasty Study* (HAS) i *Bivalirudin Angioplasty Trial* (BAT), przy czym oba te badania dotyczyły na tej samej populacji chorych poddanych angioplastyce wieńcowej z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej [2]. Badanie HAS nie wykazało różnicy w pierwotnych punktach końcowych (śmierć wewnątrzszpitalna, zawał serca, nagłe zamknięcie poszerzanego naczynia, CABG, kontrapulsacja wewnątrzaoortalna lub powtórna angioplastyka) u pacjentów leczonych bivalirudyną w porównaniu do UFH (odpowiednio 11,4 i 12,2%). Badanie to jednak od początku było źle opracowane i dopiero ponowna analiza z redefinicją pierwotnych punktów końcowych (śmierć, rewaskularyzacja, enzymatycznie i klinicznie potwierdzony zawał po 7, 90 i 180 dniach) wykazały, że bivalirudyna podana razem z aspiryną znacząco zmniejszyła liczbę ponownych

epizodów niedokrwienych w porównaniu z dużymi dawkami UFH po 7 dniach (6,2 i 7,9%; $p = 0,039$) i po 90 dniach (15,7 i 18,5%; $p = 0,012$) po przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention* – PCI). Bivalirudyna zmniejszyła także znacząco ryzyko dużego krwawienia (3,5 i 9,3%; $p < 0,001$). Badania HAS i BAT ze względu na to, że były planowane we wczesnych latach 90. nie uwzględniały obecnie szeroko stosowanych, stentów, klopidogrelu i leków blokujących receptor glikoproteinowy IIb/IIIa. Odpowiednie zmiany nastąpiły dopiero w badaniu CACHET (*The Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial*). Wykazano w nim znaczące zmniejszenie liczby punktów końcowych (śmierć, zawał, operacja kardiochirurgiczna i duże krwawienia) po 7 dniach w grupach otrzymujących bivalirudynę w porównaniu do łączonego leczenia UFH z abciximabem (3,4 i 10,6%; $p = 0,018$). Powyższe wyniki potwierdzono w badaniu REPLACE-1, gdzie bivalirudyna w porównaniu z UFH zmniejszyła śmiertelność, liczbę zawałów serca czy pilnych rewaskularyzacji w ciągu 48 godzin od angioplastyki w przybliżeniu o 19% i liczbę dużych krwawień o 22%. Ze względu na stosunkowo małą liczbę włączonych do badania chorych i otwarty protokół badania wyniki badania CACHET i REPLACE-1 nie były jednoznaczne. Na ich podstawie jednak wykonano badanie REPLACE-2, które udowodniło, że bivalirudyna może być bezpiecznie stosowana podczas przezskórnej interwencji wieńcowej. REPLACE-2 było dużym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepy badaniem obejmującym ponad 6000 chorych poddawanych planowej lub pilnej angioplastyce [10]. Badanie to wykazało, że bivalirudyna nie jest gorsza od UFH podanej z lekiem blokującym receptor glikoproteinowy IIb/IIIa, a lepsza od samej heparyny w ciągu 30 dni od PCI. Dodatkowo okazało się, że bivalirudyna zmniejsza ryzyko dużego krwawienia o 41% w porównaniu do UFH podanej z lekiem blokującym receptor glikoproteinowy IIb/IIIa (2,4 i 4,1%). Tak dobre wyniki zaburzały nieosiągające znamienności statystycznej wzrosty liczby zawałów serca (7,0 i 6,2%) i podwyższone stężenia frakcji sercowej kinazy kreatyninowej – CKMB w przedziale 5–10 razy powyżej normy w grupie bivalirudyny (2,4 i 1,7%). Fakt ten jest tym dziwniejszy, że śmiertelność (0,2 i 0,4%) i pilne rewaskularyzacje (1,2 i 1,4%) były mniejsze w tej grupie. Nie zaobserwowano różnicy w liczbie zawałów serca z załamkiem Q w obu grupach (0,4% w każdej) i tylko niewielki wzrost w CKMB powyżej 10 razy powyżej normy (1,4 i 1,3%) u chorych leczonych bezpośrednim inhibitorem trombiny. Kolejny zarzut dotyczył wyższych niż ogólnie zalecane wartości ACT (*activated clotting*

Tabela 2. Farmakokinetyka bivalirudyny u chorych z niewydolnością nerek

Table 2. Bivalirudin pharmacokinetics in patients with renal failure

Czynność nerek (Renal function) (GFR, ml/min)	Klirens (Clearance) (ml/min/kg)	Okres półtrwania (Half-time) (min)
Prawidłowa czynność nerek (Normal renal function)		
> 90 ml/min	3,4	25
60–90 ml/min	3,4	22
30–59 ml/min	2,7	34
10–29 ml/min*	2,3	57
Pacjent dializowany* (Dialysed patient)*	1,0	210

* Bivalirudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) i u chorych dializowanych.

* Bivalirudin is contraindicated in patients with severe renal failure (GFR < 30 ml/min) and dialysed patients.

time) w grupie UFH z lekiem blokującym receptor IIb/IIIa (317 s), co mogło doprowadzić do nadmiernej liczby krwawień w grupie chorych otrzymujących te leki. Obecnie trwa badanie ACUITY (*A Randomized Comparison of Angiomax (Bivalirudin) Versus Lovenox/Clexane (Enoxaparin) in Patients Undergoing Early Invasive Management for Acute Coronary Syndromes Without ST – Segment Elevation*), które ma porównać biwalirudynę z innymi inhibitorami trombiny (np. LMWH) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Powyższe cechy biwalirudyny sprawiły, że zarejestrowano ją we wrześniu 2004 r. w Polsce ze wskazaniami do stosowania u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Dawkowanie ustalono na podstawie badania REPLACE-2: bolus i.v. 0,75 mg/kg z następczym wlewem dożylnym 1,75 mg/kg/h przez cały czas trwania PCI. Wlew może być kontynuowany do 4 godzin po zakończeniu angioplastyki, jeśli zachodzi taka potrzeba, np. w przypadku rozwarstwienia naczynia bądź zaistnienia zjawiska „no-reflow”. Zazwyczaj jednak wlew przerywa się z końcem procedury (w badaniu REPLACE-2 średnio po 44 minutach). Krótki czas wlewu, możliwość szybkiego usunięcia koszulki naczyniowej (już po 2 godzinach od zakończenia PCI), co wiąże się z mniejszą liczbą powikłań naczyniowych i krótszym czasem hospitalizacji, liniowy profil farmakokinetyczny (nie ma potrzeby rutynowego oznaczania aPTT czy ACT) pozwalają istotnie zmniejszyć koszty pobytu chorego w szpitalu.

Znane są także inne naturalne inhibitory trombiny, które działają przez miejsce aktywne i miejsca zewnętrzne trombiny. Między innymi jest to botrojaracyna – inhibitor trombiny wyizolowany z jadu węża *Bothrops jararaca*, który oprócz wiązania się z miejscem zewnętrznym 1. także łączy się z miejscem zewnętrznym 2. Nie wchodzi za to w reakcję z miejscem aktywnym trombiny. Inne naturalnie występujące inhibitory trombiny odkryto w różnych owadach żywiących się krwią. Są to: rodina, triabina i dipetalina. Rodina wiąże się z trombiną przez jej miejsce zewnętrzne 1. i miejsce aktywne, triabina tylko przez miejsce zewnętrzne 1., a dipetalina tylko przez miejsce aktywne trombiny [18]. Obecnie żadnego z powyższych związków nie poddaje się badaniom klinicznym. Inaczej sprawa wygląda z niekowalencyjnymi bezpośrednimi inhibitorami trombiny, które wchodzi w reakcję tylko z miejscem aktywnym trombiny. Zalicza się do nich: argatroban, inogatran, efegatran, melagatran i jego prekursor – ksymelagatran. Do najbardziej obiecujących należą efegatran i ksymelagatran, gdyż można je podawać doustnie. Najbardziej zaawansowane są prace nad tą ostatnią substancją. Dzięki przewidywalnej farmakoki-

netyce oraz niewystępowaniu interakcji z pożywieniem czy innymi lekami leczenie ksymelagatranem może nie wymagać monitorowania laboratoryjnego. Po zachęcających wynikach badania II fazy porównujących ksymelagatran i warfarynę u chorych z migotaniem przedsionków przeprowadzono badanie III fazy – SPORTIF (*Stroke Prevention Using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation*). Badanie to wykazało, że ksymelagatran nie jest gorszym lekiem od warfaryny w zapobieganiu incydentom zatorowym czy udarom mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. Nie zanotowano znaczącej różnicy w liczbie dużych krwawień czy krwawień domózgowych u chorych w obu grupach. W grupie ksymelagatranu zaobserwowano przejściowy wzrost enzymów wątrobowych (ALT > 3 × górnej granicy normy) w pierwszych sześciu miesiącach stosowania leku u 6,0% chorych (w porównaniu z 0,8% w grupie warfaryny), który przestał być istotny po roku leczenia [7]. Z tego powodu jest wskazane kontrolowanie enzymów wątrobowych u chorych stosujących ksymelagatran w pierwszych sześciu miesiącach leczenia.

Argatroban jest pochodną argininy [18]. Metabolizowany jest w wątrobie, a w czasie tego procesu powstają przynajmniej trzy aktywne półprodukty. Czas półtrwania argatrobanu wynosi 45 minut, ale wydłuża się u chorych na niewydolność wątroby. W badaniach II fazy porównywano skuteczność argatrobanu i heparyny jako leków uzupełniających leczenie t-PA u chorych ze świeżym zawałem serca (ARGAMI Study – *Argatroban and Alteplase in Patients with Acute Myocardial Infarction*), podczas gdy efegatran i inogatran porównywano z heparyną u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (TRIM Study – *Thrombin Inhibitor in Myocardial Ischemia Study Group*), a sam efegatran porównywano z heparyną jako uzupełnienie terapii trombolitycznej (ESCALAT Investigators – *Efegatran and Streptokinase to Canalize Arteries Like Accelerated Tissue Plasminogen Activator*). W przeciwieństwie do obiecujących wyników badań II fazy, w których wykorzystywano hirudynę lub biwalirudynę, żaden inny z ocenianych dotąd bezpośrednich inhibitorów trombiny nie okazał się lepszy niż heparyna. Należy przeprowadzić dalsze badania w celu ustalenia, czy wyniki te wskazują na niewłaściwe dawkowanie, czy jest to problem właściwy dla tych konkretnych inhibitorów.

Zrozumienie mechanizmów działania wielu popularnych leków, na przykład heparyn lub bezpośrednich inhibitorów trombiny, nie jest możliwe bez znajomości podstawowych zasad rządzących układem krzepnięcia. Pośrednie inhibitory krzepnięcia, takie jak heparyna, są nieskuteczne w przy-

padku trombiny związanej z fibryną, której aktywności nie potrafią zahamować. Poza tym, heparyna zwiększa aktywację płytek wiążąc się z receptorem glikoproteinowym IIb/IIIa. Te ograniczenia powodują, że większą skuteczność ma połączenie inhibitorów IIb/IIIa z heparyną. Inaczej jest z bivalirudyną – lekiem od niedawna obecnym na naszym rynku, który jest bezpośrednim, wysoce swoistym inhibitorem trombiny, hamującym zarówno „wolną”, jak i związaną z fibryną trombinę i całkowicie blokującym wywołaną trombiną aktywację płytek. Antykoagulacyjna aktywność bivalirudyny jest

odwracalna, gdyż cząsteczka trombiny odszczepia się od bivalirudyny, odzyskując poprzednią aktywność. Cechy te znalazły odbicie w dużym wielośrodkowym badaniu REPLACE-2, w którym wykazano, że bivalirudyna jest skuteczniejsza od heparyny u chorych poddanych pilnej lub planowej angioplastyce wieńcowej i tak samo skuteczna jak połączenie heparyny z inhibitorem receptora IIb/IIIa, wywołując przy tym mniej krwawień. Coraz lepsze zrozumienie procesów hemostazy pozwala poznać istotność trombiny.

Piśmiennictwo

- [1] **Becker R, Butenas S, Carr M:** Bivalirudin, Thrombin and Platelets: Clinical Implications and Future Directions. *Suppl J Inv Cardiol*, August 2003.
- [2] **Bittl J, Chaitman B, Feit F:** Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001, 142, 952–959.
- [3] **Bovill E, Tracy R, Hayes T:** Evidence That Meizothrombin Is an Intermediate Product in the Clotting of Whole Blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15, 754–758.
- [4] **Brummel K, Paradis S, Butenas S, Mann K:** Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2002, 100, 148–152.
- [5] **Butenas S, van't Veer C, Mann K:** “Normal” Thrombin Generation. *Blood* 1999, 94, 2169–2178.
- [6] **Hayes K, Tracy P:** The Platelet High Affinity Binding Site for Thrombin Mimics Hirudin, Modulates Thrombin-induced Platelet Activation, and Is Distinct from the Glycoprotein Ib-IX-V Complex. *J Biol Chem* 1999, 274, 972–980.
- [7] **Halperin J:** Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelgatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives and design of a pair of clinical studies and baseline characteristics (SPORTIF III and V). *AM Heart J* 2003, 146, 431–438.
- [8] **Hockin M, Jones K, Everse S, Mann K:** A Model for Stoichiometric Regulation of Blood Coagulation. *J Biol Chem* 2002, 277, 18322–18333.
- [9] **Kato H:** Regulation of Functions of Vascular Wall Cells by Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22, 539–542.
- [10] **Lincoff A, Bittl J, Harrington R:** Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2003, 289, 853–863.
- [11] **Lorand J:** Sol Sherry Lecture in Thrombosis. Research on Clot Stabilization Provides Clues for Improving Thrombolytic Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 2–8.
- [12] **Mann K:** Thrombin Formation. *Chest* 2003, 124, 4S–10S.
- [13] **Mann K, Butenas S, Brummel K:** The Dynamics of Thrombin Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23, 17.
- [14] **Monroe D, Hoffman M, Roberts H:** Platelets and Thrombin Generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22, 1381.
- [15] **Rosing J, van Rijn J, Bevers E, Van Dieijen G, Comfurius P, Zwaal R, Jenny N, Mann K:** Coagulation cascade: an overview. In: *Thrombosis and Haemorrhage*. Eds.: Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 3–27.
- [16] **Tracy R:** Thrombin, Inflammation, and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Perspective. *Chest* 2003, 124, 49S–57S.
- [17] **Weitz J, Buller R:** Direct Thrombin Inhibitors in Acute Coronary Syndromes *Circulation* 2002, 10, 1004–1011.
- [18] **Weitz J, Hirsh J:** New Anticoagulant Drugs *Chest* 2001, 119, 95S–107S.

Adres do korespondencji:

Roman Mycka
Oddział Kardiologii SP Szpitala Wojewódzkiego
ul. Dekerta 1
66-400 Gorzów Wlkp.
tel.: 602 640 999
e-mail: dolna1@poczta.onet.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.07.2005 r.
Po recenzji: 24.03.2006 r.
Zaakceptowano do druku: 24.03.2006 r.

Received: 25.07.2005
Revised: 24.03.2006
Accepted: 24.03.2006