

Prasugrel – nový protidestičkový přípravek

Srovnání s klopidoogrelem

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni

Duální protidestičková terapie s kyselinou acetylosalicylovou (ASA) a klopidoogrelem je základem léčby pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS) a po provedené perkutánní koronární intervenci (PCI). Přes prokázaný protekční účinek této léčby zůstává významná část pacientů bez medikamentózní ochrany, neboť jak ASA, tak klopidoogrel (Plavix aj.) neúčinkují u všech pacientů. Prasugrel (EFIENT) jako další pokrok ve skupině thienopyridinových antiagregancií představuje posun k dokonalejší léčbě ve smyslu spolehlivějšího účinku. V textu je vysvětleno, že hlavním důvodem je vydatnější a standardní přeměna prasugrelu na aktivní metabolit, což nenastává vždy v případě klopidoogrelu. Enzymatický cytochromoxidázový systém přeměňující parentní klopidoogrel na aktivní metabolit podléhá genetickému polymorfismu a to je velmi pravděpodobný důvod, proč až 1/3 pacientů je klopidoogrelem neovlivněna. Základem pro klinické používání prasugrelu jsou data získaná ve studii TRITON-TIMI 38. Zde byl prokázán významně větší ochranný účinek prasugrelu ve smyslu menšího výskytu ischemických koronárních a mozkových cévních příhod ve srovnání s klopidoogrelem do 15 měsíců po provedené PCI. Dokonalejší ochranný účinek byl však sledován také o něco větším rizikem krvácení. Prasugrel je zřetelným pokrokem v možnostech protidestičkové léčby.

Klíčová slova: prasugrel, klopidoogrel, protidestičková léčba, akutní koronární syndrom.

Prasugrel – a novel antiplatelet agent

Dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel is the mainstay of treatment in patients with acute coronary syndrome (ACS) and following percutaneous coronary intervention (PCI). Despite the proven protective effect of this treatment, a significant proportion of patients remain unprotected by medication because neither ASA nor clopidogrel (Plavix, and others) are effective in all patients. Prasugrel (EFIENT) as another advancement in the group of thienopyridine antiplatelet agents represents a shift towards improved treatment in terms of a more reliable effect. The paper explains that this is mainly due to the more substantial and standard conversion of prasugrel to an active metabolite, which is not always the case for clopidogrel. The enzymatic cytochrome oxidase system converting parental clopidogrel to an active metabolite is subject to genetic polymorphism and this is very likely the reason why up to one third of patients are unaffected by clopidogrel. The clinical use of prasugrel is based on the data obtained in the TRITON-TIMI 38 trial. It showed a significantly higher protective effect of prasugrel in terms of a reduced rate of ischaemic coronary and cerebrovascular events compared to clopidogrel within 15 months of the date of PCI. In addition to the improved protective effect, however, a somewhat increased risk of bleeding was observed. Prasugrel is a clear advance in antiplatelet therapy options.

Key words: prasugrel, clopidogrel, antiplatelet therapy, acute coronary syndrome.

Prakt. lékař. 2010; 6(4): 170–172

Podání antiagregační léčby je součástí doporučení u pacientů, kteří přichází s dg. akutního koronárního syndromu (ACS), ať již pod obrazem nestabilní anginy pectoris, NSTEMI a STEMI koronární příhody (infarkt myokardu s- nebo bez elevace úseku ST v EKG záznamu). Duální léčba kombinací aspirinu a klopidoogrelu je indikována v akutní fázi, po provedené perkutánní koronární intervenci (PCI) a v sekundární prevenci v dalších měsících po prodělané příhodě.

Prasugrel je thienopyridinový přípravek druhé generace, který slibuje obejít některé nedostatky předcházejících látek skupiny protidestičkových léků, tj. tiklopidinu a klopidoogrelu. Dosud byl prokázán v indikaci akutního koronárního syndromu protekční účinek duální léčby aspirin a klopidoogrel. Žádná z obou látek však neposkytuje ochranu plnému počtu léčebných pacientů. Předpokládá se, že např. účinek

klopidoogrelu nastane jen u 2/3 léčených osob. V textu jsou popsány farmakologické vlastnosti parasugrelu a výsledky klinických studií, které dokladují inovativní povahu tohoto léku ve skupině protidestičkových přípravků.

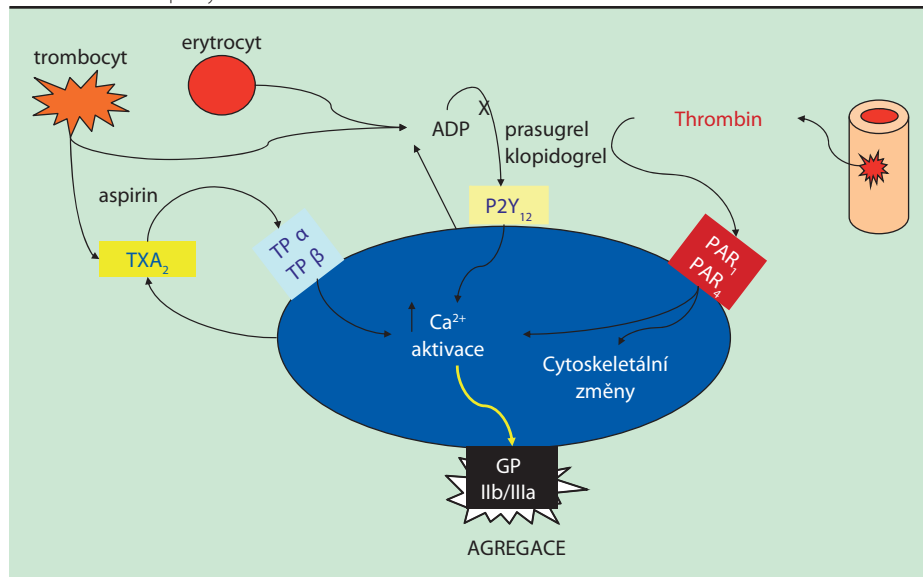
Mechanismus účinku

Prasugrel je thienopyridinový antagonist adenosin difosfátového (ADP) receptoru P2Y₁₂ na trombocyty, který blokuje ireverzibilně. Na obrázku 1 jsou znázorněny receptory krevní destičky, jejichž stimulace vede k agregaci trombocytů. Staršími příslušníky skupiny inhibitorů ADP receptorů P2Y₁₂ jsou ticlopidin (Ticlid), od jehož použití v terapii se ustupuje pro hematotoxicitu a dále klopidoogrel (Plavix), který doznal v současné době zejména v kombinaci s aspirinem širokého klinického použití. Prasugrel i klopidoogrel mají povahu prodrug (1), tj. kli-

nickou účinnost vykazují až aktivní metabolity vzniklé po metabolické přeměně parentní látky v organismu. Je však známo, že až u 1/3 pacientů léčených klopidoogrelem se žádoucí potlačení aktivity trombocytů nedostaví a léčba je v tomto smyslu neúčinná. Prasugrel se jeví jako účinnější protidestičkový lék se standardnější terapeutickou odpovědí. In vitro se účinnost obou látek, resp. jejich aktivních metabolitů neliší. Příčinu rozdílu v klinické účinnosti je třeba hledat ve farmakokinetických vlastnostech obou látek.

Farmakokinetika a farmakodynamika

Biologická dostupnost (bioavailability) odpovídá po orálním podání průměrně 79%. Parentní látka (nezměněný prasugrel) není detekovatelná v krevní plazmě. Po orálním podání je prasugrel esterázami v krvi a ve střevě přemě-

Obrázek 1. Receptory na krevní destičce

ňován nejdříve na inaktivní thiolakton a tento je pak dále oxidován v játrech cytochromem P 450, jmenovitě izoenzymem CYP 3A4 a 2B6 na aktivní metabolit R-138727. Maximální hladiny aktivního metabolitu v krvi Cmax jsou dosahovány za 30–60 minut. Biologický poločas účinku odpovídá s ohledem na ireverzibilní vazbu aktivního metabolitu prasugrelu na trombocyt (na receptor P2Y₁₂ – viz shora) poločas života trombocytu, tedy zhruba 5–7 dnům. Z hlediska farmakokinetiky lze popsat jen poločas mizení látky z kompartmentu cirkulující plazmy a ten odpovídá 6–10 h. Asi 3/4 metabolitů se vylučují stolicí a 1/4 ledvinami (2).

Klopidogrel má obdobný metabolický osud v organismu jako prasugrel. Přeměna klopidogrelu v játrech na intermediární thiolaktonový produkt však probíhá pomaleji a v mezidobě je ztraceno 85 % meziproductu přeměnou na inaktivní metabolity uplatněním konkurenčních esteráz. Aktivního metabolitu tak vzniká absolutně menší množství než v případě prasugrelu. Hladiny aktivních metabolitů jsou proto po prasugrelu vyšší než po klopidogrelu a vykazují menší variabilitu. Uplatní-li se ještě genetický polymorfismus ve funkci izoenzymu 2C19 s důsledky menší zdatnosti jedince přeměňovat klopidogrel na aktivní metabolit, pak jsou rozdíly v účinnosti v neprospěch klopidogrelu ještě větší (3). Menší variabilita účinných krevních hladin aktivního metabolitu po podání prasugrelu se jeví jako základ jeho spolehlivějšího terapeutického účinku.

Klinická účinnost

V rámci vývoje léku byly provedeny 2 rozhodující studie fáze II tj. JUMBO-TIMI a PRINCIPLE-TIMI 44, které ověřovaly vhodné dávkovací schéma pro srovnávací studii prasugrelu a klopidogrelu ve fázi

III (viz dále) a ověřily dobrou snášenlivost prasugrelu. Také byla prokázána větší antiagregační účinnost prasugrelu než klopidogrelu v testu ex vivo u pacientů s infarktem myokardu.

Průkaz účinnosti prasugrelu se opírá především o výsledky studie fáze III s názvem TRITON-TIMI 38 (Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel), která srovnávala prasugrel a klopidogrel u pacientů s akutním koronárním syndromem a s plánovanou intrakoronární intervencí (PCI). Zařazováni byli pacienti s ischemickými příznaky a s kritérii NSTEMI a STEMI (infarkt myokardu bez elevace a s elevací úseku ST v EKG). Vylučovací kritérium bylo zvýšené riziko krvácení (4). Zařazeno bylo 13 608 pacientů, jedna čtvrtina byla s dg. STEMI. Pacienti byli randomizováni k podání prasugrelu v nasycovací (jednotlivé) dávce 60 mg orálně s dalšími opakovanými dávkami 10 mg 1x denně a k podání klopidogrelu v nasycovací dávce 300 mg v opakované dávce 75 mg 1x denně. Všichni pacienti obdrželi též dávku aspirinu 75–162 mg 1x denně. Primárními endpointy (sledovanými cíli) byly smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nutnost následné chirurgické revaskularizace. Pacienti byli sledováni 15 měsíců. Uvedené endpointy nastaly u 643 pac. (9,9 %) ve skupině prasugrelu a u 781 pac. (12,1 %) ve skupině klopidogrelu. HR (poměr rizika) odpovídal 0,81, 95 % CI 0,073–0,90, $p < 0,001$ (redukce rizika tak odpovídala 19 % a rozdíl byl vysoce statisticky významný). Větší ochranný účinek prasugrelu byl patrný již 3. den po zahájení léčby a trval po celou dobu 15měsíční léčby. Ještě nápadnější rozdíl byl zaznamenán u pacientů se STEMI, z nichž nastal primární endpoint u 10,0 % po prasugrelu a 12,4 % po klopidogrelu, rozdíl odpovídal opět dobré statistické

významnosti, pokud bylo PCI provedeno do 12 h po vzniku potíží. V případech s později provedenou PCI se již rozdíl mezi látkami neprojevil (5).

Snášenlivost

Kritériem snášenlivosti protisrážlivého léku je především nežádoucí krvácení. To bylo sledováno ve studii TRITON-TIMI 38 ve 3 ukazatelích, tj. jako život ohrožující krvácení, dále velké a malé krvácení (dle parametrů série studií TIMI). Velké krvácení se dostavilo u 2,4 % léčených prasugrelem a 1,8 % léčených klopidogrelem (HR = 1,32, 95 % CI = 1,03–1,68, $p < 0,03$), relativní riziko se zvýšilo v neprospěch prasugrelu o 32 %. Život ohrožující krvácení nastalo u 1,4 % po prasugrelu a u 0,9 % po klopidogrelu – HR 1,52, fatální krvácení u 0,4 a 0,1 % – HR 4,19, kombinované velké a malé krvácení u 5,0 a 3,8 % – HR 1,31, tedy vždy častěji v případě prasugrelu (4). Častější bylo krvácení po prasugrelu též u pacientů zaznamenané při nutném následném kardiochirurgickém výkonu.

Jiné specifické nežádoucí účinky prasugrelu nebyly zaznamenány.

Diskuze

Podávání prasugrelu bylo ve studii TRITON-TIMI 38 prováděno menším počtem kardiovaskulárních příhod a mozkové mrtvice než podávání klopidogrelu.

Mimo to léčba prasugrelem vedla k významné redukci trombózy ve stentu (HR 0,48, $p < 0,001$), což je okolnost, která se jeví důležitá ve světle problémů, jež byly nedávno zaznamenány pro drug eluting stenty (6). Tento prokázaný benefit je však oslabován větší tendencí ke krvácivým komplikacím. Lze tedy konstatovat, že větší účinnost byla za cenu o něco častějšího krvácení. Krvácení bylo častější u rizikových skupin, tj. u pacientů starších 75 let, s váhou nižší než 65 kg a u těch, kteří předtím prodělali mozkovou cévní příhodu. Benefit z léčby prasugrelem ve srovnání s klopidogrelem lze početně vyjádřit tak, že z 1 000 pacientů léčených prasugrelem místo klopidogrelu lze zabránit 24 kardiovaskulárním příhodám za cenu vzniku dalších 10 krvácivých příhod (6). Nutno též konstatovat, že rozšířit výhody prasugrelu na ostatní problematiku koronární terapie zatím nelze, neboť výsledky jsou limitovány na skupinu pacientů s ACS a programovanou PCI, jak tomu bylo ve studii TRITON-TIMI 38. Probíhá studie TRILOGY ACS u pacientů s nestabilní anginou a NSTEMI, která by měla dát odpověď na možné širší použití prasugrelu místo klopidogrelu. Problémem zůstává dlouhé odeznívání antiagregačního

účinku pro obě látky, neboť jde o ireverzibilní vyřazení trombocytu z funkce a nutno vyčkat novotvorby trombocytů.

Z hlediska obecných principů ve farmakologii je rozdíl v terapeutické účinnosti prasugrelu a klopido­gre­lu vysvětlený především menší variabilitou vznikajících hladin aktivního metabolitu prasugrelu. K rozdílům v účinnosti srovnávaných thienopyridinů mohou přispívat i další okolnosti, např. početná možnost interakcí klopido­gre­lu s ostatními léky nebo modifikace účinku klopido­gre­lu jinými chorobnými stavy (např. cukrovkou), což přesahuje rámec tohoto sdělení.

Závěr a výstupy pro praxi

U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří podstoupili perkutánní koronární in-

tervenci, vykázal prasugrel statistický významný pokles ischemických příhod ve srovnání s klopido­gre­lem, což bylo docíleno za cenu častějšího krvácení; výsledný profil benefit/riziko je hodnocen ve prospěch prasugrelu a v použité indikaci ACS s PCI představuje látka zdokonalení léčby, pokud nejde o pacienta se zvýšeným rizikem krvácení.

Přípravek prasugrelu je s názvem EFIENT, tabl. 5 a 10 mg, úvodní dávka 60 mg, další 1 × 10 mg denně.

Literatura

1. Cattaneo M. New P2Y₁₂ antagonists. *Circulation*. 2010; 121(1): 171–179.
2. Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2010; 159(3): 502–517.

3. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 940–942.

4. Pride YB, Wiviott SD, Buros JL, et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRIAL to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J*. 2009; 158(3): e21–e26.

5. Reinhart KM, White CM, Baker WL. Prasugrel: a critical comparison with clopidogrel. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(12): 1441–1451.

6. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15(4): 335–343.

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni
Tř. E. Beneše 13, 301 00 Plzeň
mayer@fnplzen.cz
