

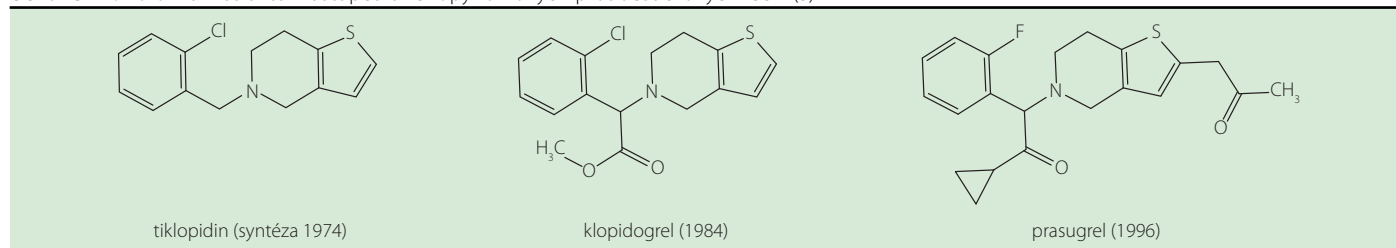
Komentář ke článku „Nová protidestičková léčiva – prasugrel, tikagrelor, kangrelor“

Martin Doležal

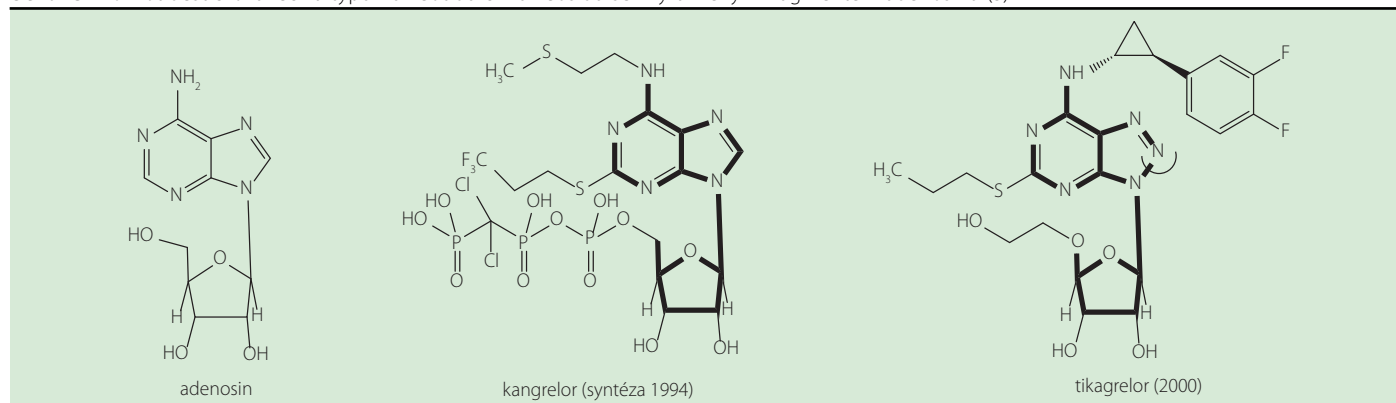
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Prakt. lékař. 2014; 10(5): 165

Obrázek 1. Porovnání struktur zástupců thienopyridinových protidestičkových léčiv (3)



Obrázek 2. Protidestičková léčiva typu nukleotidů či nukleosidů se zvýrazněným fragmentem adenosinu (3)



Z farmaceuticko-chemického hlediska dělíme protidestičková léčiva typu antagonistů $P2Y_{12}$ receptorů na dvě chemické skupiny: na vývojově starší **thienopyridiny** (tiklopidin, klopidogrel a prasugrel, obrázek 1) a na novější **analogy adenosinu** typu nukleotidu či nukleosidu (kangrelor a tikagrelor, obrázek 2). Thienopyridiny mají charakter proléčiv, která se metabolizují esterasami na neaktivní thiolakton, který se po otevření thiolaktonového kruhu působením enzymů cytochromu P450 v játrech přeměňuje na aktivní metabolit s novým chirálním centrem s volnou thiolovou skupinou. Tyto aktivní metabolity thienopyridinů s volnou thiolovou skupinou působí jako ireverzibilní blokátory $P2Y_{12}$ receptorů. Tiklopidin byl či je k dispozici jako TICLID®, TAGREN®, APO-TIC®, klopidogrel v minulosti jako PLAVIX®, dnes mj. jako TROMBEX®, a prasugrel v přípravku EFIENT®. Ve vývoji jsou rovněž fixní kombinace acetylsalicylové kyseliny a klopidogrelu (1, 2).

Druhá skupina nukleotidových či nukleosidových analogů působí jako antagonisté na purinových receptorech $P2Y_{12}$ podobně reversibilně jako fyziologický antagonist adenosin, resp. adenosin-trifosfát (ATP), avšak výrazně delší dobu. Prodloužení účinku bylo dosaženo zavedením nepolárních substituentů (trifluoropropylthio-, propylthio- či methylthioethyllové skupiny, popř. difluorfenylcyklopropylového zbytku) do molekuly ATP či adenosinu.

Chlorovaný analog adenosin-trifosfátu kangrelor byl vyvíjen od začátku 90. let jako intravenózní protidestičkové léčivo s rychlým nástupem účinku a krátkým biologickým poločasem (4). Nukleosidový aza-analog adenosinu tikagrelor byl projektován jako první perorálně účinný antagonist $P2Y_{12}$ receptorů se zlepšeným farmakokinetickým a farmakodynamickým profilem pro léčbu akutního koronárního syndromu, popř. pro prevenci trombózy. K dispozici je pod chráněným názvem BRILIQUE®.

Literatura

1. Hagihara K, Kazui M, Kurihara A, a kol. Biotransformation of Prasugrel, a Novel Thienopyridine Antiplatelet Agent, to the Pharmacologically Active Metabolite. *Drug Met. Dispos.* 2010; 38: 898–904.
2. Doležal M. Komentář – prasugrel. *Prakt. Lékařství* 2010; 6: 172.
3. The Merck Index, 15th Edition, 2013 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, ISBN 0-978-1-84973-670-1, NJ, USA.
4. Ingall AH, Cage PA, Kindon ND. (Astra Pharma Prod) N-Alkyl-2-substituted ATP analogues. WO 9418216 (1994).

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, Hradec Králové 500 05
dolezalm@faf.cuni.cz