

Nová protideštičková léčiva – prasugrel, tikagrelor, kangrelor

Hynek Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Prasugrel, tikagrelor a kangrelor jsou nové protideštičkové léky působící cestou blokády destičkových ADP receptorů $P2Y_{12}$. Neproblematická bioaktivace (prasugrel) či přímý účinek látky (tikagrelor, kangrelor) jsou důvodem vyšší účinnosti nových farmak oproti referenčnímu léku této skupiny klopidoogrelu. Akutní koronární syndrom a prevence následných atherotrombotických komplikací u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci je indikací léčby novými protideštičkovými léky, které jsou podávány v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou s cílem potenciace účinku díky rozdílnému mechanismu antiagregačního působení. Prasugrel s tikagrelorem jsou již schváleny a plně využívány v běžné klinické praxi. Kangrelor nebyl dosud doporučen ke klinickému využití a jeho další osud je nejistý. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem této skupiny léků zůstávají krvácivé komplikace, jejichž výskyt je vyšší než u klopidoogrelu, což však plně koreluje s jejich vyšší účinností.

Klíčová slova: prasugrel, tikagrelor, kangrelor, inhibitory ADP receptorů $P2Y_{12}$.

New antiplatelet drugs – prasugrel, ticagrelor, canrelor

Prasugrel, ticagrelor and canrelor are new antiplatelet drugs acting as platelets ADP receptor $P2Y_{12}$ blockers. The reasons for the higher efficacy of new drugs compared to clopidogrel are unproblematic bioactivation (prasugrel) or a direct effect of the substance (ticagrelor, canrelor). Acute coronary syndrome and prevention of his subsequent atherothrombotic complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention are an indication for treatment with these new drugs. They are administered in combination with acetylsalicylic acid to increase the therapeutic effect. Prasugrel and ticagrelor are already approved and used in routine clinical practice. Canrelor has not been recommended for clinical use and its fate is uncertain. The bleeding complications are the most serious adverse events of therapy with these drugs. The incidence is higher than for clopidogrel, but it fully correlates to their higher efficiency.

Key words: prasugrel, ticagrelor, canrelor, ADP receptor $P2Y_{12}$ inhibitors.

Prakt. lékař. 2014; 10(5): 161–164

Úvod

Cílem protideštičkové léčby je primární či sekundární prevence atherotrombózy, která je příčinou vážných chorob (akutní koronární syndrom, ischemický iktus, kritické ischemie končetin), jež jsou nejčastějšími příčinami úmrtí ve vyspělých zemích. Referenční léky této skupiny kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel mají prokázáný klinický účinek. Zásadními nevýhodami současných terapeutických postupů v protideštičkové léčbě je nedostatečná účinnost. U klopidoogrelu se selhání léčby u indoevropské populace objevuje až u třetiny pacientů díky rozdílu ve farmakogenetické výbavě, jež ovlivňuje jeho vstřebávání a bioaktivaci (1, 2, 3). Toto je hlavním důvodem vývoje nových léků zasahujících v různých fázích vzniku trombu, jejichž užití v kombinaci či monoterapii zvýší účinnost léčby a sníží riziko rezistence na ni. Prasugrel, tikagrelor a kangrelor patří mezi nové protideštičkové léky,

čímž rozumíme léky ovlivňující funkci trombocytů, tzn. inhibující některou z fází tvorby destičkové zátky tzv. bílého trombu, který je výsledkem aktivace destiček po jejich styku s kolagenem. U všech třech látek je mechanismem účinku blokáda destičkových ADP receptorů $P2Y_{12}$. Receptory $P2Y_{12}$ jsou membránové receptory trombocytů, jejichž aktivace vede k degranulaci v trombocytech a tím k uvolnění celé řady vazomotorických a mitogenních cytokinů a současně k aktivaci glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (změnou jejich izomerického uspořádání), která umožní vlastní agregaci trombocytů a vytvoření destičkového trombu (4) (schéma). Vedle vlastní stimulace receptoru s aktivací trombocytu působí ADP též chemotakticky – přitahuje další trombocyty do místa vývoje destičkového trombu. Primární hemostáza je však stimulována též jinými působky – zejména tromboxanem A_2 (TXA_2). Proto je výhodná kombinace blokátorů

receptorů ADP s inhibitory tromboxanové cesty aktivace destiček. V praxi s výhodou užíváme v této indikaci kyselinu acetylsalicylovou (ASA), která indukuje ireverzibilní blokádu cyklooxygenázy-1 (COX-1), klíčového enzymu syntézy TXA_2 . Zatímco prasugrel patří mezi thienopyridiny, kangrelor a tikagrelor jsou antagonisté ADP receptoru $P2Y_{12}$ non-thienopyridinového typu. Prasugrel je proléčivem v perorální formě s ireverzibilní vazbou na receptor ADP. Oproti tomu kangrelor i tikagrelor jsou aktivní látky, jejichž vazba k receptoru je reverzibilní. Tikagrelor je dostupný v perorální formě, kangrelor má formu parenterální (tabulka 1). Nekomplikovaná absorpce, bezproblémová bioaktivace či přímé působení mateřské látky jsou příčinou vyšší účinnosti těchto léků ve srovnání s referenčním lékem této skupiny klopidoogrelem.

Prasugrel (prasugrel hydrochlorid) je derivátem thienopyridinu. Jedná se o nepřímý

Tabulka 1.

Látka	Způsob podání	Nutnost metabolické aktivace	Vazba na receptor	Nástup účinku	Doba účinku	Doporučená doba vysazení před operací
Prasugrel	perorální	ano	ireverzibilní	20–60 minut	5–9 dnů	min. 7 dnů
Tikagrelor	perorální	ne	reverzibilní	30–60 minut	12 hodin	min. 3 dny
Kangrelor	intravenózní	ne	reverzibilní	2–6 minut	do 60 minut	1–6 hodin

ireverzibilní inhibitor receptoru P2Y₁₂. Prasugrel je tedy proléčivem s nutností bioaktivační blokáda receptoru trvá po celou dobu přežívání trombocytu v cirkulaci (5). Vzhledem k tomu, že během 2 dnů se vyplaví cca 30 % nových trombocytů, významné ovlivnění primární hemostázy přetrvává cca 2 dny. Prasugrel se velmi rychle vstřebává a po požití nalačno je biologická dostupnost 80 %, maximální koncentrace je dosaženo za 20–60 minut. Při současném požití s potravou se pouze prodlouží doba vstřebávání na dvojnásobek, ale celková biologická dostupnost se nezmění. Biokonverze na aktivní metabolit je rovněž velice rychlá a jeho koncentrace kopíruje koncentraci samotného prasugrelu. Plazmatický poločas aktivní látky se pohybuje mezi 7–8 hodinami s rozmezím 2–15 hodin, tyto údaje vzhledem k ireverzibilní vazbě léku na receptor P2Y₁₂ nemají klinický význam. Hlavní část přeměny na aktivní metabolit probíhá v enterocytech hydrolýzou (6), dokončení pak probíhá v jednom kroku v hepatocytech za účasti oxidáz cytochromu P450 CYP (CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19). Díky účasti několika vzájemně zastupitelných izoenzymů a jejich dostatečné kapacitě je metabolismus minimálně ovlivněn lékovými a jinými interakcemi i vrozenými dispozicemi uživatelů. Tímto se prasugrel zásadně odlišuje od starších thienopyridinů klopido-grelu a tiklopidinu (7, 8). V plazmě se aktivní látka váže z 98 % na albumin a po konjugaci s cysteinem či metylací je ze dvou třetin eliminován ledvinami a z jedné třetiny jaterní cestou.

Prasugrel podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (t.j. nestabilní anginou pectoris [NAP], infarktem myokardu bez elevace ST segmentu [NSTEMI] nebo infarktem myokardu s elevací ST segmentu [STEMI]), kteří podstupují primární nebo elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI) (9). Tato indikace vychází z dat ze studie TRITON-TIMI 38 (10). Studie prověřovala efekt v indikaci prevence kardiovaskulárních příhod u nemocných léčených v rámci sekundární prevence a indikovaných ke koronární intervenci PCI. Téměř 14 tisíc nemocných s recentní příhodou – tři čtvrtiny typu NAP či NSTEMI a čtvrtina typu STEMI – bylo randomizováno do dvou větví. V jedné byli pacienti léčeni iniciační dávkou 60 mg a udržovací dávkou 10 mg prasugrelu, v paralelní větvi 300 mg, resp. 75 mg klopido-grelu. Studie trvala po dobu 6–15 měsíců s mediánem 14,5 měsíce. V obou větvích byli nemocní léčeni po dobu studie 75–162 mg ASA. Ve větvi

s prasugrelem byla téměř o pětinu nižší kardiovaskulární mortalita, výskyt nefatálního infarktu myokardu a iktu. 12,1 % ve větvi s klopido-grelem vs. 9,9 % s prasugrelem (hazard ratio prasugrel vs. klopido-grel 0,81; 95 %, míra spolehlivosti CI 0,73–0,90, P < 0,001). Současně však byl v této větvi pozorován vyšší výskyt závažných krvácivých komplikací (intrakraniální krvácení, krvácení vyžadující intervenci či krvácení s poklesem Hb o více než 50 g/l), 2,4 % ve větvi s prasugrelem vs. 1,8 % u klopido-grelu. Výskyt fatálních krvácení při terapii prasugrelem byl 0,4 %. Rozdíl výskytu krvácivých komplikací činil mezi oběma léky 32 %, tento rozdíl se prakticky rovná 30 %, což je udávaný počet pacientů rezistentních na léčbu klopido-grelem (3, 4), takže lze říci, že u pacientů, u nichž je léčba účinná, se výskyt krvácení neliší. Rovněž menších krvácení bylo více (11). Subanalýzou studie TRITON-TIMI 38 byl prokázán významný benefit zvláště ve skupině pacientů léčených pro diabetes mellitus (DM), kde výskyt kardiovaskulárních komplikací u nediabetiků činil 9,2 % ve větvi s prasugrelem vs. 10,6 % ve větvi s klopido-grelem, u diabetiků byl rozdíl významně vyšší 12,2 % vs. 17 %. Výskyt infarktu myokardu byl u nediabetiků ve větvi s prasugrelem o 18 % nižší, zatímco u diabetiků byl nižší o 40 %. Incidence závažných krvácivých komplikací při terapii prasugrelem byla u diabetiků vyšší 2,4 % vs. 1,6 % u nediabetiků, nelišila se však od incidence těchto komplikací u diabetiků léčených klopido-grelem (12). Důležitý je rovněž přínos terapie prasugrelem pro pacienty po PCI pro akutní IM s elevací ST segmentu (STEMI) po dobu 15 měsíců po výkonu na rozdíl od klopido-grelu (13).

Kontraindikací podávání prasugrelu je jako u ostatních antitrombotik aktivní krvácení a anamnéza recentní hemoragické příhody (zvláště intrakraniální či krvácení do zažívacího traktu). Prasugrel je kontraindikován u pacientů po proběhlé tranzitorní ischemické atace (TIA) či ischemickém iktu. Nesmí být rovněž podáván pacientům se známou přecitlivělostí na některou složku přípravku a pacientům s těžkou poruchou funkce jater Child-Pugh třída C. V preklinických studiích nebyla zjištěna fetotoxicita prasugrelu a není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka (9).

Nežádoucí účinky nežádoucím účinkem prasugrelu zůstává krvácení. Ve studii TRITON byl výskyt závažných krvácení u pacientů s AKS statisticky významně vyšší než u skupiny pacientů léčených klopido-grelem. Ve skupině s NSTEMI a všech AKS byl výskyt závažných krvácení u pacientů léčených prasugrelem 2,2 % vs. 1,7 %, resp.

1,6 % ve skupině s klopido-grelem. U pacientů s příhodou typu STEMI nebyl statisticky významný rozdíl v počtu závažných krvácení 2,2 % vs. 2 % (10). Riziko krvácení je výrazně zvýšené nejen u pacientů s anamnézou proběhlého krvácení a iktu, ale rovněž u nemocných starších 75 let a pacientů se sníženým počtem trombocytů. S rizikem krvácení souvisí výskyt anémie u 2,2 % pacientů léčených prasugrelem. Nízká je incidence alergických reakcí (0,35 %) a elevace jaterních enzymů (0,22 %). Zcela vzácný je pak výskyt závažné trombocytopenie (0,06 %) a angioedému (0,06 %), ještě nižší je výskyt trombotické trombocytopenické purpury.

Ve schválené indikaci je podáván prasugrel v kombinaci s ASA v úvodní nasycovací dávce 60 mg a dalším dávkováním 10 mg á 24 hodin. U pacientů s nízkou tělesnou hmotností (pod 60 kg) je udržovací dávka 5 mg á 24 hod. Vzhledem k tomu, že vylučování prasugrelu probíhá renální i jaterní cestou, není nutná redukce dávky u pacientů s postižením renálních funkcí a u pacientů se středně závažným postižením funkce jater Child-Pugh třída A, B. U pacientů s těžkým postižením funkce jater je přípravek kontraindikován. Pacientům starším 75 let by měl být preparát podáván pouze ve vysoce indikovaných případech v redukované dávce 5 mg denně. Nejsou klinické zkušenosti s podáváním prasugrelu dětské populaci. Předčasné ukončení terapie prasugrelem zvyšuje riziko trombotických komplikací v koronárním řečišti, zejména pokud byl implantovaný stent. Plná schopnost agregace trombocytů je obnovena za 5–9 dnů po vysazení prasugrelu, což by mělo být zohledněno před plánovanými zejména kardiokirurgickými zákroky. Dle doporučení výrobce by měl být vysazen minimálně 7 dnů před výkonem (5), ačkoliv vzhledem k obnově cca 20 % trombocytů denně se jeví 5denní interval jako plně dostačující.

Obdobně jako u ostatních léků ovlivňujících hemostázu v lékových interakcích dominuje možná vzájemná potenciace účinku s ostatními antiagregancii a antikoagulancii, kdy výrazně narůstá riziko krvácivých komplikací. Nedoporučuje se rovněž současné chronické podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID) z důvodu zvýšeného rizika krvácení do GIT. Farmakokinetické lékové interakce u prasugrelu nejsou klinicky významné. Podání silných inhibitorů isoenzymu CYP3A4, jakými jsou ketokonazol a klaritromycin, vede pouze ke zpomalení bioaktivační prasugrelu bez klinického významu. Rovněž současné podání inhibitorů protonové pumpy pouze nevýznamně prodlužuje dobu do nástupu účinku.

Tikagrelor je antagonist ADP receptorů non-thienopyridinového charakteru. Kompetitivní inhibicí ADP receptoru, jež je přímo závislá na jeho plazmatické koncentraci, brání spuštění procesů aktivovaných tímto receptorem. Je dostupný v perorální formě, a účinek je přímý/nejedná se o proléčivo/s nástupem v horizontu 30–60 minut a jeho maxima je dosaženo v průběhu 2–4 hodin. Průměrná udávaná biologická dostupnost léku je 36 % a vstřebávání není významně ovlivněno současným příjmem potravy. V plazmě se tikagrelor i jeho aktivní metabolit, který tvoří 30–40 % systémové expozice, váže téměř 100 % na plazmatické bíkoviny. Plazmatický poločas tikagreloru je 7 hodin (15). Blokáda ADP receptorů je reverzibilní, z čehož plyne kratší efekt léku po dobu 2–8 hodin s nutností podání ve dvou denních dávkách. Zvýšená nabídka adenosinu při terapii tikagrelorem vede ke stimulaci trombocytárních receptorů A_{2A}R. Dalším mechanismem účinku je blokáda transportního systému ENT1, který umožňuje re-uptake adenosinu do erytrocytu a vede k vyšší nabídce adenosinu v krvi. Stimulace adenosinových receptorů A_{2B}R v trombocytech potencuje protidestičkový efekt, stimulace receptů A₁R v myokardu má negativně dromotropní efekt a více receptorů AR v plicích vede k bronchokonstrikci a ke stimulaci dechového centra. Toto a zejména přímý účinek tikagreloru eliminující riziko rezistence na lék způsobené jeho odlišným metabolismem vedou k vyššímu stupni inhibice agregace trombocytů než u klopidoogrelu dle studie DISPERSE 2 (16). Biotransformace tikagreloru probíhá dominantně přes cytochrom CYP3A4, což je příčinou klinicky významných lékových interakcí. Silné inhibitory cytochromu CYP3A4 zvyšují výrazně expozici organismu tikagrelorem. Rovněž u pacientů se středním a těžkým jaterním selháváním Child-Pugh B, C je výrazně zvýšen účinek léku a tito pacienti nebyli proto zahrnuti do studií s tikagrelorem. Tikagrelor i jeho aktivní metabolit jsou z více než 84 % eliminovány z těla, dominantně biliární exkrecí (15).

Tikagrelor podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) (t.j. nestabilní anginou pectoris [NAP], infarktem myokardu bez elevace ST segmentu [NSTEMI] nebo infarktem myokardu s elevací ST segmentu [STEMI]) včetně pacientů léčených a pacientů po PCI či po koronárním arteriálním by-passu (CABG) (15). Ve studii PLATO bylo sledováno více

než 18 tisíc hospitalizovaných pacientů s AKS s elevací i bez elevací ST segmentu. Polovina byla léčena tikagrelorem se vstupním bolusem 180 mg a udržovací dávkou 90 mg dvakrát denně, druhá polovina pak klopidoogrelem se vstupní dávkou 300–600 mg a udržovací dávkou 75 mg denně. Primárním cílem 12měsíčního sledování bylo složené riziko úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Tikagrelor oproti klopidoogrelu významně snížil toto složené riziko 9,8 % vs. 11,7 % (hazard ratio tikagrelor vs. klopidoogrel 0,84; 95 %, míra spolehlivosti CI 0,77–0,92, $P < 0,001$). Tikagrelor významně snížil i mortalitu (4,5 % vs. 5,9 %). Počet závažných krvácivých příhod byl v obou skupinách srovnatelný 11,6 % u tikagreloru a 11,2 % u klopidoogrelu ($P = 0,43$). Vyšší byl však výskyt závažných krvácení u pacientů nepodstupujících chirurgickou revaskularizaci (CABG) 4,5 % vs. 3,8 %, $P = 0,03$ (17). Ve skupině pacientů podstupujících CABG, jimž byl vysazen tikagrelor 1–3 dny před výkonem a klopidoogrel 5 dnů před výkonem, byl výskyt závažných krvácení srovnatelný, menších krvácení bylo ve skupině s tikagrelorem méně. Tikagrelor byl statisticky významně lepší ve všech sledovaných parametrech (složené riziko KV komplikací, celková mortalita, mortalita z kardiovaskulárních příčin) (18). Z pohledu klinické praxe je zásadní zlepšení prognózy u pacientů po příhodách typu STEMI, u nichž klopidoogrel nepřinesl zlepšení výsledků, a nemá tudíž schválenou tuto indikaci. Statisticky významné zlepšení prognózy prokázaly rovněž subanalýzy napříč celým spektrem pacientů ve studii PLATO včetně starších nad 75 let, diabetiků atd.

Podávání tikagreloru je kontraindikováno u pacientů s aktivním krvácením a anamnézou proběhlé intrakraniální hemorhagie. Vzhledem k farmakokinetice je podávání tikagreloru kontraindikováno u pacientů se střední a těžkou poruchou jaterních funkcí Child-Pugh třída B, C. Nesmí být podáván pacientům se známou přecitlivělostí na některou složku přípravku. Současné podávání tikagreloru se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4, jakými jsou ketokonazol, klaritromycin či ritonavir, může výrazně zvýšit účinek tikagreloru, a proto je kontraindikováno (15).

Výskyt krvácivých komplikací jako nežádoucího účinku léčby tikagrelorem se neliší od dalších antitrombotik a je obdobný jako u klopidoogrelu s nutností dodržení obvyklých preventivních opatření (vyloučení nemocných s vysokým rizikem krvácení, omezení současného užívání dalších antitrombotik a NSAID).

Výskyt fatálních intrakraniálních krvácení ve studii PLATO byl 0,1 % (17). Nejsou dostupná data k výskytu krvácení při nutné duální antiagregační terapii ASA a tikagrelor spolu s antikoagulační léčbou warfarinem. Doporučuje se však snížení terapeutického rozmezí INR na 2,0–2,5 a omezení kombinované léčby na 3 měsíce. Nejčastější nežádoucí účinky pozorované při léčbě tikagrelorem souvisí s inhibicí intracelulárního přenašeče adenosinu (ADP) ENT1 (type 1 equilibrative nucleoside transporter). Důsledkem je zvýšená koncentrace ADP ve tkáních, a to zvláště v oblastech poranění či ischemie (19). Hlavním nežádoucím účinkem tikagreloru je dušnost, jež se vyskytla u 13,8 % pacientů (15). Ukončení léčby si však vyžádalo pouze méně než 1 % pacientů (17). U nemocných s dušností nebyly prokázány změny plicních funkcí, EKG abnormality ani jiné odchylky v provedených vyšetřeních. Mechanismus vzniku není plně objasněn. Kromě ADP mediované stimulace plicních C vláken je za příčinu považována reverzibilní inhibice P2Y₁₂ receptorů na senzorkých neuronech, jež způsobuje pocit dušnosti (20). U pacientů léčených tikagrelorem byl při holterovské monitoraci zaznamenán vyšší výskyt komorových pauz přes 3 sekundy v prvním týdnu léčby (17). Nebyl však zaznamenán vyšší výskyt synkop, symptomatických atrioventrikulárních blokád či případů vyžadujících trvalou kardiostimulaci. Nebyly rovněž zaznamenány klinicky významné interakce s další bradykardizující medikací. Ve skupině pacientů léčených tikagrelorem byl prokázán nárůst hladiny kyseliny močové v séru, nedoporučuje se tedy jeho podávání nemocným s nefropatií vyvolanou kyselinou močovou. Může rovněž dojít k nárůstu hladiny kreatininu, pravděpodobně způsobenou konstrikcí vas afferens v ledvině díky stimulaci receptorů A₁R. Doporučuje se tedy kontrola hladiny kreatininu po prvním měsíci podávání tikagreloru, zvláště u pacientů starších 75 let (15).

Terapie tikagrelorem se zahajuje nasycovací dávkou 180 mg a dále je podáván ve dvou denních dávkách 90 mg. Tikagrelor by měl být užíván společně s ASA v dávce 75–150 mg denně. Nejsou přesvědčivá klinická data k podávání léku po dobu delší než 12 měsíců (17). Podávání může být nalačno či s potravou. Dávku není nutno redukovat u starších nemocných, pacientů s renální insuficiencí ani pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí. Kontraindikován je tikagrelor při středně těžké a těžké poruše jaterních funkcí, neměl by být podáván těhotným a kojícím ženám. Terapii tikagrelorem je vhodné přerušit 3 dny před plánovaným chirurgickým

zárokem, před kardiologickými výkony až 7 dnů před operací (15).

Významné interakce vykazuje tikagrelor zejména s látkami metabolizujícími se cestou cytochromu CYP3A4. Silné inhibitory (ketokonazol, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, grapefruitová šťáva) mohou podstatně zvýšit expozici tikagreloru a jejich současné podávání je kontraindikováno. Silné induktory (např. rifampicin, dexamethason, fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) mohou snižovat účinnost tikagreloru a jejich současné podání se nedoporučuje. Souběžné podávání tikagreloru a substrátů pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid a námelové alkaloidy) se nedoporučuje, neboť se může zvyšovat účinnost těchto přípravků, rovněž se nedoporučuje podávání spolu se simvastatinem a lovastatinem v dávkách vyšších než 40 mg (15).

Kangrelor je rovněž non-thienopyridinový antagonist ADP receptoru P2Y₁₂ s přímým a reverzibilním účinkem. Jedná se o lék ve fázi klinického hodnocení, který dosud nebyl schválen pro užití v klinické praxi. Výbor pro kardiovaskulární a renální medicinu při U.S. Food and Drug Administration (FDA) v roce 2014 opakovaně nedoporučil na základě vyhodnocení čtyř rozsáhlých studií CHAMPION PHOENIX, CHAMPION PLATFORM, CHAMPION PCI a BRIDGE jeho užití v žádné z níže uvedených indikací.

Výhodou kangreloru je velice rychlý nástup účinku v řádu minut, prakticky nastupuje s podáním infuze, efekt je však rovněž velice krátkodobý. Plná funkčnost trombocytů je obnovena do 1 hodiny od vysazení infuze s kangrelorem. Poločas látky se pohybuje kolem 3 minut. Proto je nutné kontinuální parenterální podání, a užití je tím pádem omezeno na léčbu pacientů s některou z forem ischemické choroby srdeční (ICHs) podstupujících perkutánní koronární intervenci (21) a vzhledem k rychle odeznívajícímu účinku se počítá zejména s využitím v rámci překlenovací terapie u pacientů vyžadujících urgentní chirurgický, zvláště kardiologický zákrok a současnou terapií antagonisty ADP receptorů. Parenterální podání se jeví jako výhodné zejména u pacientů s AKS, kde může být omezena biologická dostupnost perorálně podávaných léků díky současně přítomným poruchám perfuze či dyspeptickým potížím nemocných.

Užití kangreloru v klinických studiích bylo sledováno u pacientů s ICHs podstupujících PCI a hodnocen byl výskyt úmrtí, infarktu myokardu a trombózy stentu v prvních 48 hodinách od zahájení léčby a po 30 dnech. Referenčním

lékem ve studiích byl klopidoogrel, podávaný pacientům ve druhé větvi. Došlo ke snížení výskytu sledovaných událostí o 19 % (3,8 % vs. 4,7 %) a výskyt trombózy stentu byl snížen o 41 % (0,5 % vs. 0,8 %). Kangrelor v této indikaci nezvýšil riziko závažných krvácivých komplikací, které bylo 0,2 %, a byl zaznamenán pouze drobný nárůst mírných krvácivých komplikací (16,8 % vs. 13,0 %) (22). Druhou testovanou indikací léku je tzv. bridging (překlenovací) terapie u pacientů s nutnou pokračující léčbou antagonisty ADP receptorů (zejména pacienti s implantovanými stenty, zvláště léky potahovanými). Ve studii BRIDGE bylo sledováno 210 pacientů podstupujících operaci CABG. Před výkonem byl 106 rizikovým pacientům stran výskytu aterotrombotických komplikací podáván kangrelor a 104 pacientů dostávalo placebo. Aplikace léků byla ukončena 1–6 hodin před operačním výkonem. Závažné krvácení během výkonu se objevilo u 11,8 % pacientů léčených kangrelorem a 10,4 % pacientů ze skupiny s placebem. Mírně byl zvýšen pouze výskyt malých krvácení při terapii kangrelorem (23).

Kontraindikací podání ve studiích byly krvácivé projevy u pacientů, INR více než 1,5, trombocytopenie pod 100,000/μL, ledvinné selhávání s glomerulární filtrací < 30 ml/min., známá přecitlivělost na některou složku přípravku, prodělaný infarkt v posledních 12 měsících, mozkový nádor či neurochirurgický zákrok v anamnéze, těhotenství, podání trombolytické léčby, tirofibanu nebo eptifibatidu v předchozích 12 hodinách.

Nežádoucí účinky se ve studiích CHAMPION vyskytly u 20,2 % pacientů, avšak pouze u 0,5 % vedly k přerušení léčby. Dominovala malá krvácení s výskytem 11,8 %, velkých krvácení bylo 4,3 %. Dušnost jako častý nežádoucí účinek této skupiny léků se objevila pouze u 1,2 % sledovaných oproti 0,3 % ve větvi s klopidoogrelem (22).

Během PCI je terapie kangrelorem zahájována bolusem 30 μg na kilogram hmotnosti pacienta a navazuje kontinuální infuze 4 μg na kilogram za minutu. Délka podání infuze je 2 hodiny, v případě protrahovaného výkonu se kangrelor podává po celou dobu zákroku. Všem pacientům je současně podáván aspirin v dávce 75 až 325 mg. Po ukončení infuze je podána nasycovací dávka klopidoogrelu (600 mg). Pacientům před plánovaným kardiologickým výkonem je podáván kangrelor kontinuální infuzí 0,75 μg/kg za minutu po dobu 2–7 dnů před operací.

V proběhlých studiích nebyly popsány závažné lékové interakce vyjma možné potenciace výskytu krvácivých komplikací při kombinaci kangreloru s dalšími antitrombotiky.

Závěr

Prasugrel s tikagrelorem představují nové protidestičkové léky s jasně prokázaným klinickým efektem, které zlepšují prognózu pacientů s akutním koronárním syndromem. Oproti referenčnímu klopidoogrelu jsou jasně indikovány i u skupiny pacientů po infarktu myokardu s elevací ST úseku (STEMI). Výskyt krvácivých komplikací a dalších nežádoucích účinků při jejich podávání je sice vyšší než u klopidoogrelu, nepřináší však zásadní klinické problémy a odpovídá vyšší účinnosti léků. Otevřena zůstává otázka délky jejich podávání, jež bude zodpovězena v dalších studiích.

Literatura

1. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008; 128(2): 166–171.
2. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation.* 2004; 109(2): 166–171.
3. Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1(6): 620–627.
4. Li YG, Ni L, Brandt JT, Small DS, et al. Inhibition of platelet aggregation with Prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis in 846 subjects. *Platelets.* 2009; 20(5): 316–327.
5. Bernlochner I, Morath T, Brown PB, et al. A prospective randomized trial comparing the recovery of platelet function after loading dose administration of prasugrel or clopidogrel. *Platelets* 2012; doi: 10.3109/09537104.2011.654003.
6. Hagihara K, Kazui M, Ikenaga H, et al. Comparison of formation of thiolactones and active metabolites of prasugrel and clopidogrel in rats and dogs. *Xenobiotica.* 2009; 39(3): 218–226.
7. Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(9): 1089–1102.
8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation.* 2009; 119(19): 2553–2560. Epub 2009 May 4.
9. SPC Efient 10 mg potahované tablety.
10. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(21): 2028–2033.
11. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2473–2479.
12. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the

trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008; 118(16): 1626–1636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061. Epub 2008 Aug 31.

13. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9665): 723–731. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.

14. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol* 2012; 109: 214–218.

15. SPC Brilique 90 mg potahované tablety.

16. Cannon CD, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 6, 50 (19): 1844–1851.

17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057.

18. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6): 672–684. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.029. Epub 2010 Dec 30.

19. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-Mediated Effects of Ticagrelor: Evidence and Potential Clinical Relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(23): 2503–2509. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.031. Epub 2014 Apr 23.

20. Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost*. 2012; 108(6): 1031–1036. doi: 10.1160/TH12-08-0547. Epub 2012 Oct 16.

21. White HD, Chew DP, Dauerman HL, Mahaffey KW, Gibson CM, Stone GW, Gruber L, Harrington RA, Bhatt DL. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012; 163(2): 182–190.e4.

22. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Gèneux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1303–1313. doi: 10.1056/NEJMoa1300815. Epub 2013 Mar 10.

23. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Huttyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(3): 265–274. doi: 10.1001/jama.2011.2002.

Článek přijat redakcí: 13. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2014

MUDr. Hynek Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie,

Nemocnice Pelhřimov

Slovanského bratrství 10, 393 01 Pelhřimov

hpoul@hospital-pe.cz
