

Tikagrelor – nový reverzibilný inhibítor receptora P2Y₁₂ v liečbe akútnych koronárnych syndrémov

prof. MUDr. Vasil' Hricák, CSc., FESC

Oddelenie akútnej kardiológie NÚSCH, Bratislava

Pozadie problému. Protidoštičková liečba je rozhodujúca pre úspešný manažment akútnych koronárnych syndrémov (AKS), či už pri konzervatívnej alebo intervenčnej a chirurgickej stratégii AKS. Mechanizmus interakcie endotel – trombocyty – a iné vzájomné zložité väzby a interakcie sú už relatívne dobre preskúmané. Doterajšia protidoštičková liečba klopidogrel + aspirín výrazne prispela k zlepšeniu liečby chorých s AKS, avšak napriek tejto liečbe perzistujú trombotické príhody či už v skoršom alebo neskoršom horizonte.

Cieľ. Stručne priblížiť a zhrnúť podstatné súčasné poznatky o novej protidoštičkovej liečbe liekom tikagrelor u chorých s akútnym koronárnym syndrómom s alebo bez elevácie segmentu ST v EKG obraze.

Záver. Tikagrelor je svojím mechanizmom účinku a výsledkami v liečbe chorých s AKS prelomový liek, ktorý patrí do každodenného protidoštičkového armamentária v rámci manažmentu AKS. Výrazný profit z liečby tikagrelorom + aspirín oproti inej protidoštičkovej liečby majú chorí s AKS, ktorí majú vek ≥ 75 rokov, váhu ≤ 60 kg, klírens kreatinínu ≤ 60 ml/min, sú po TIA alebo po ischemickej mozgovej príhode, majú precitlivosť na tienopyridíny, a to aj vrátane pacientov už liečených klopidogrelom, pacientov bez znalosti koronárnej anatómie. U chorých s AKS, ak sa nemôže s akýchkoľvek príčin podať tikagrelor, eventuálne prasugrel, je stále indikovaný klopidogrel.

Kľúčové slová: protidoštičková liečba, akútny koronárny syndróm, tikagrelor.

Ticagrelor – a new reversible inhibitor of P2Y₁₂ receptor in the treatment of acute coronary syndromes

Background. Antiplatelet therapy is crucial for the successful management of acute coronary syndromes (ACS) in either conservative or interventional and surgical strategy ACS. The mechanism of interaction endothelium – platelets – and other complex bonds and mutual interactions, are already relatively well researched. So far antiplatelet therapy clopidogrel + aspirin significantly contributed to improving of the treatment of patients with ACS, but despite this treatment thrombotic events persist at an earlier or a later term.

Goal. Briefly explain and summarize current knowledge about relevant new antiplatelet treatment with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome with or without ST segment elevation in the ECG image.

Conclusion. Ticagrelor is due to its mechanism of action and results in the treatment of patients with ACS breakthrough drug that belongs to a daily antiplatelet armamentarium in the management of ACS. Distinctive profile of treatment with ticagrelor + aspirin versus other antiplatelet therapy have those patients with ACS, who are age ≥ 75 years, have weight ≤ 60 kg, creatinine clearance ≤ 60 mL/min, are after TIA or ischemic stroke, have hypersensitivity to thienopyridines, including also patients already treated with clopidogrel, patients without knowledge of coronary anatomy. In patients with ACS, if ticagrelor eventually prasugrel can not be given from any reasons, is still indicated clopidogrel.

Key words: antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, ticagrelor.

Via pract., 2013, 10(3–4): 124–126

Keďže cesta je nekonečná, len tak kráčať dopredu nemá zmysel, dôležitý je smer.

(Primo Mazzolari)

Úvod

Prečo je potrebné hovoriť o protidoštičkovej liečbe akútnych koronárnych syndrémov? Je akceptovanou skutočnosťou, že v rámci akútnych koronárnych syndrémov (AKS) bez elevácie alebo s eleváciou ST segmentu v EKG obraze (NSTEMI, STEMI, NAP) je primárnou príčinou akútnej ischemie myokardu ruptúra aterosklerotického plátu alebo erózia endotelialných buniek s vytvorením zrazeniny – trombu bohatého na krvné doštičky – trombocyty, ktorá sa vytvorí v koronárnom riečisku. Jednoducho, ale výstižne môžeme povedať, že endotel a trombocyty sú kľúčovými hráčmi pre vznik trombozy a tým AKS. Protidoštičková liečba je rozhodujúca pre úspešný manažment AKS, či už pri konzervatívnej

alebo intervenčnej a chirurgickej stratégii AKS. Mechanizmus interakcie endotel – trombocyty – a iné vzájomné zložité väzby a interakcie sú už relatívne dobre preskúmané. V stručnosti je potrebné a vhodné povedať, že hlavnými agonistami, ktoré sa uvoľňujú z aktivovaných trombocytov a ktoré sa snažíme liečebne ovplyvniť, sú tromboxán A₂ a adenosindifosfát (ADP). Doštičkový receptor P2Y₁₂ aktivovaný ADP zohráva centrálnu úlohu v pokračujúcej doštičkovej aktivácii rôznymi agonistami a je cieľom nášho liečebného úsilia (1). Reverzibilnou alebo ireverzibilnou blokádou tohto receptora výrazne a takmer úplne znižujeme riziko zniku doštičkových trombov, a teda AKS. Dvojité (duálna), doteraz najčastejšie používaná protidoštičková liečba (v bežnej praxi zaužívaný termín antiagregačná liečba) – kombinácia kyselina acetylosalicylová (aspirín), ktorá blokuje vznik tromboxánu A₂ a klopidogrel (blokádou receptora

P2Y₁₂) u chorých s AKS významne redukuje incidenciu úmrtia, infarktu myokardu a cievnnej mozgovej príhody („stroku“), ako aj trombozu v stente a bypasových štepoch.

Interindividuálna variabilita protidoštičkovej liečby

Napriek uvedenej liečbe AKS perzistujú trombotické príhody či už v skoršom alebo neskoršom horizonte. Často používaný, na vysvetlenie zložitý termín „rezistencia“ na antiagregačnú liečbu (ináč povedané klinické zlyhanie antiagregačnej liečby), sa nahrádza termínom **interindividuálna variabilita protidoštičkovej liečby** a týka sa najmä klopidogrelu (pre aspirín je „rezistencia“ raritná a ide skôr o tzv. „pseudorezistenciu“ – t. j. neúčinnosť liečby z iných dôvodov, nie z dôvodu nedostatočného základného antiagregačného mechanizmu aspirínu). Táto interindividuálna variabilita

klopidogrelu s klinickou odpoveďou jeho neúčinnosti s dopadom na vznik trombotických komplikácií alebo na druhej strane v menšej miere hyperúčinnosti s dopadom zvýšeného rizika krvácajúcich komplikácií, je dnes už všeobecne akceptovanou skutočnosťou. Môžeme povedať, že jeden liečebný klopidogrelový protokol nie je účinný pre všetkých pacientov a pretrvávajúca vysoká doštičková reaktivita je závažným rizikovým faktorom pre vznik akútneho, ale aj neskorších ischemických komplikácií, vrátane trombózy stentu (2). Bližšia analýza príčin (genetických, klinických) tejto liečebnej variability chorých najmä pri klopidogrele presahuje zameranie tohto článku. Avšak vzhľadom na tieto príčiny a vyššie uvedené skutočnosti sú nové protidoštičkové lieky (prasugrel, tikagrelor, kangrelor) významným prínosom v liečbe chorých s AKS. Cieľom tejto práce je stručne priblížiť praktickým všeobecným lekárom novú protidoštičkovú liečbu AKS, ktorá významne znižuje stručne spomenuté úskalía liečby klopidogrelom a ktorá klinicky dosiahla signifikantnú redukciu rizika ischemických a trombotických komplikácií. Z dvoch, už aj na Slovensku dostupných liekov (prasugrel, tikagrelor), sa v tomto článku zameriame na tikagrelor a neskôr plánujeme priblížiť aj prasugrel.

Charakteristika tikagreloru

Tikagrelor nepatrí do skupiny tienopyridínov ako tiklopidín, klopidogrel a nový liek prasugrel, ale do novej chemickej triedy antiagregačných molekúl, ide o tzv. cyklo-pentyl-triazolo-pyrimidín. Tento poznatok je dôležitý pre každodennú prax, pretože tikagrelor môžu užívať chorí, ktorí majú alergiu na hociktorý tienopyridín (klopidogrel, tiklopidín, prasugrel). Tak ako doteraz pri klopidogrele alebo tiež pri novom lieku prasugrele, aj tikagrelor je indikovaný v liečbe AKS vždy spolu s aspirínom (pokiaľ nie je absolútna kontraindikácia pre aspirín, udržiavacia dávka aspirínu je 100 mg ústami). Novinkou tikagreloru je jeho reverzibilná blokáda receptora P2Y₁₂, čo znamená v prípade potreby (operácia, krvácanie) rýchlejšie obnovenie agregácie trombocytov po vysadení tikagreloru.

Účinnosť

Tikagrelor (tabuľka 1) má rýchly nástup účinku (30 – 60 minút pri prvej dávke 180 mg) oproti klopidogrelu (2 – 4 hodiny pri prvej dávke 600 mg), má dobrý bezpečnostný profil a významne znižuje nielen kardiovaskulárnu mortalitu, ale aj celkovú mortalitu. Účinnosť a bezpečnosť tikagreloru (preparát Brilique) u pacientov s AKS boli zhodnotené v štúdiu PLATO (3). Štúdia PLATO

Tabuľka 1. Tikagrelor v liečbe AKS (STEMI, NSTEMI, NAP)

	Tikagrelor	Tikagrelor
Indikácia	STEMI liečený pomocou PKI (aj pacienti už liečení klopidogrelom a/alebo aj bez koronárnej anatómie)	NSTEMI alebo NAP Konzervatívny alebo invazívny alebo chirurgický postup (aj pacienti už liečení klopidogrelom a bez koronárnej anatómie)
Kontraindikácia	Závažná hepatopatia aktívne krvácanie stav po hemoragickej CMP *antikoagulačná liečba **Užívanie silných inhibítorov CYP3A4	Platí to isté
Úvodná dávka	180 mg	To isté
Dlhodobá dávka	2 x 90 mg	To isté
Dĺžka podávania	12 mes.	To isté
Skrátené podávanie pri vyššom hemoragickom riziku po implantácii stentu	DES stent: 6 mesiacov BM stent: 1 mesiac	To isté
* Pacient vyžadujúci chronickú antikoagulačnú liečbu warfarínom, dabigatranom, rivaroxabanom a pod. ** Ketokonazol, klaritromycín, ritonavir, atazanovir, nefazadon. Vysvetlivky: PKI – perkutánna koronárna intervencia; CMP – cieвна mozgová príhoda; AKS – akútny koronárny syndróm; DES – stent uvoľňujúci liečivo, BM – barmetalový stent		

(Platelet Inhibition and Patient Outcome) bola multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia, ktorá sledovala zníženie závažných kardiovaskulárnych príhod (úmrtie/infarkt myokardu/cievna mozgová príhoda) u 18 624 pacientov s AKS rovnomerne rozdelených na liečbu klopidogrel + aspirín oproti tikagrelor + aspirín. Výsledky poukázali na významnú superioritu tikagreloru + aspirín oproti klopidogrel + aspirín u hospitalizovaných pacientov s AKS (STEMI, NSTEMI, NAP) (signifikantné zníženie závažných aterotrombotických kardiovaskulárnych príhod o 16%). Tento výsledok sa dosiahol rýchlo v krátkom čase a udržal sa počas 12 mesiacov trvania štúdie PLATO. Čo je z výsledkov pozoruhodné a neočakávané, je taktiež významné zníženie celkovej úmrtnosti zo všetkých príčin (o 22 %, $p = 0,0003$), okrem významného zníženia kardiovaskulárnej mortality, infarktu myokardu a trombóz v implantovanom stente v koronárnom riečisku v tikagrelorovom ramene chorých s AKS liečených konzervatívne alebo invazívne. Okrem celkového súboru aj všetky zhodnocované podskupiny chorých (diabetici, obličková nedostatočnosť, TIA, vek a iné) profitovali z liečby tikagrelorom.

Nežiaduce účinky a interakcie

Tikagrelor je silný inhibítor doštičkovej aktivity a agregácie, s čím sa viaže aj zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií, nie však fatálne, život ohrozujúce a intrakraniálne. Jeho ďalšími nežiaducimi účinkami sú:

- dýchavica, ktorá často ustupuje bez potreby vysadenia liečby – ak neustúpi (< 1 % pacientov), tak je potrebné liečbu tikagre-

lorom vysadiť a nahradiť inou, je potrebná opatrnosť v indikácii tikagreloru u chorých s astmou, resp. chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou v liečbe;

- asymptomatické komorové pauzy v prvých dňoch podávania tikagreloru, najmä u chorých s chronickým srdcovým zlyhávaním, avšak bez závažných klinických dôsledkov vrátane synkopy alebo potreby zavedenia kardiostimulátora;
- zvýšenie kyseliny močovej, preto nepodávať tikagrelor u pacientov s dnovou nefropatiou, resp. zväžiť jeho podávanie u chorých s hyperurikémiou alebo dnovou artritídou v liečbe;
- nepodávať súbežne tikagrelor a silné inhibítory CYP3A4 (ketokonazol, diltiazem klaritromycín, ritonavir a iné), pretože sa podstatne zvyšuje hladina tikagreloru (zvyšovať hladinu môže aj verapamil, cyklosporín) a, opačne, nepodávať tiež silné indukcie CYP3A4 (rifampicín, dexametazón, karbamazepín a iné), pretože sa znižuje účinná hladina tikagreloru, neodporúča sa ani súbežné podávanie so simvastatínom, najmä s vyšším dávkovaním;
- pri súbežnom podávaní digoxínu je potrebné sledovať plazmatické hladiny digoxínu (tikagrelor zvyšuje plazmatické hladiny digoxínu).

Oproti klopidogrelu nie je interakcia tikagreloru s inhibítormi protónovej pumpy vrátane omeprazolu. Pred chirurgickou operáciou je potrebné tikagrelor (Brilique) vysadiť 5 dní, vo výnimočných urgentných situáciách 48 – 72 hodín.

Indikácie

Hlavnou prekážkou širšieho používania tikagreloru je jeho cena a veríme, že je to iba dočasne. Jeho súčasná indikácia v rámci Slovenska je AKS – STEMI liečený pomocou koronárnej angioplastiky. Absentuje však (veríme, že tiež iba dočasne) pre slovenských pacientov s AKS indikácia pre všetkých pacientov s AKS (STEMI, NSTEMI, NAP), ktorú na základe medicíny dôkazov (EBM) odporúča Európska kardiologická spoločnosť a aj iné odborné spoločnosti, a to aj u chorých už liečených klopidogrelom alebo aj u chorých, u ktorých nie je známa koronárna anatómia (EBM: IB) (4, 5, 6, 7).

Výrazný profit z liečby tikagrelorom + aspirín oproti inej protidoštičkovej liečbe majú chorí s AKS, ktorí majú vek ≥ 75 rokov, váhu ≤ 60 kg, klírens kreatinínu ≤ 60 ml/min, sú po TIA alebo po ischemickej mozgovej príhode, majú precitlivosť na tienopyridíny, a to aj pacienti už liečení klopidogrelom, pacienti bez znalosti koronárnej anatómie. U chorých s AKS, ak sa nemôže s akýchkoľvek príčin podať tikagrelor (alebo prasugrel), je stále indikovaný klopidogrel (6, 7).

Záver

Tikagrelor je svojím mechanizmom účinku a výsledkami v liečbe chorých s AKS prelomový liek, ktorý patrí do každodenného protidoštičkového armamentária v rámci manažmentu AKS. Úvodná dávka tikagreloru je 180 mg a udržiavacia dávka je 2-krát 90 mg ústami. Veríme, že aj slovenským pacientom bude dostupný. Keďže cesta aj v rámci protidoštičkovej liečby je asi nekonečná a len tak kráčať dopredu nemá zmysel, je dôležitý smer, ktorý jasne poukazuje na implementáciu novej protidoštičkovej liečby (tikagrelor, prasugrel, kangrelor, elinegrol) v manažmente AKS na základe EBM.

Literatúra

1. Dorsam R, Kunapuli S. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2001; 113: 340–345.
2. Bonello L, Tantry U, Marcucci R et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–933.
3. Wallentin L, Becker R, Budaj A et al. the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.

4. Steg G, James S, Atar D et al. ESC guidelines for management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
5. Hamm C, Bassand JP, Agewall S et al. ESC guidelines for management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
6. Hricák V, Fridrich V, Studenčan M. Komentár k odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre akútne koronárne syndrómy bez perzistujúcej elevácie ST. *Cardiology Lett* 2012; 21: 95–97.
7. Studenčan M, Hricák V, Kovář F a spol. Včasný manažment akútneho infarktu myokardu s eleváciami ST na EKG (STEMI). Odporúčania Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Spoločnosti urgentnej medicíny a medicíny katastrof. *Cardiology Lett* 2013; 22: 85–93.

prof. MUDr. Vasil Hricák, CSc., FESC
 Oddelenie akútnej kardiológie NÚSCH
 Pod krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
 hricak@nusch.sk

