

Tikagrelor – czy potrzebny jest nam nowy lek przeciwplatetkowy?

Albert Schömig, MD

Department of Cardiology, Deutsches Herzzentrum
oraz I. Medizinische Klinik rechts der Isar, Monachium,
Niemcy

N Engl J Med 2009; 361:1108-1111

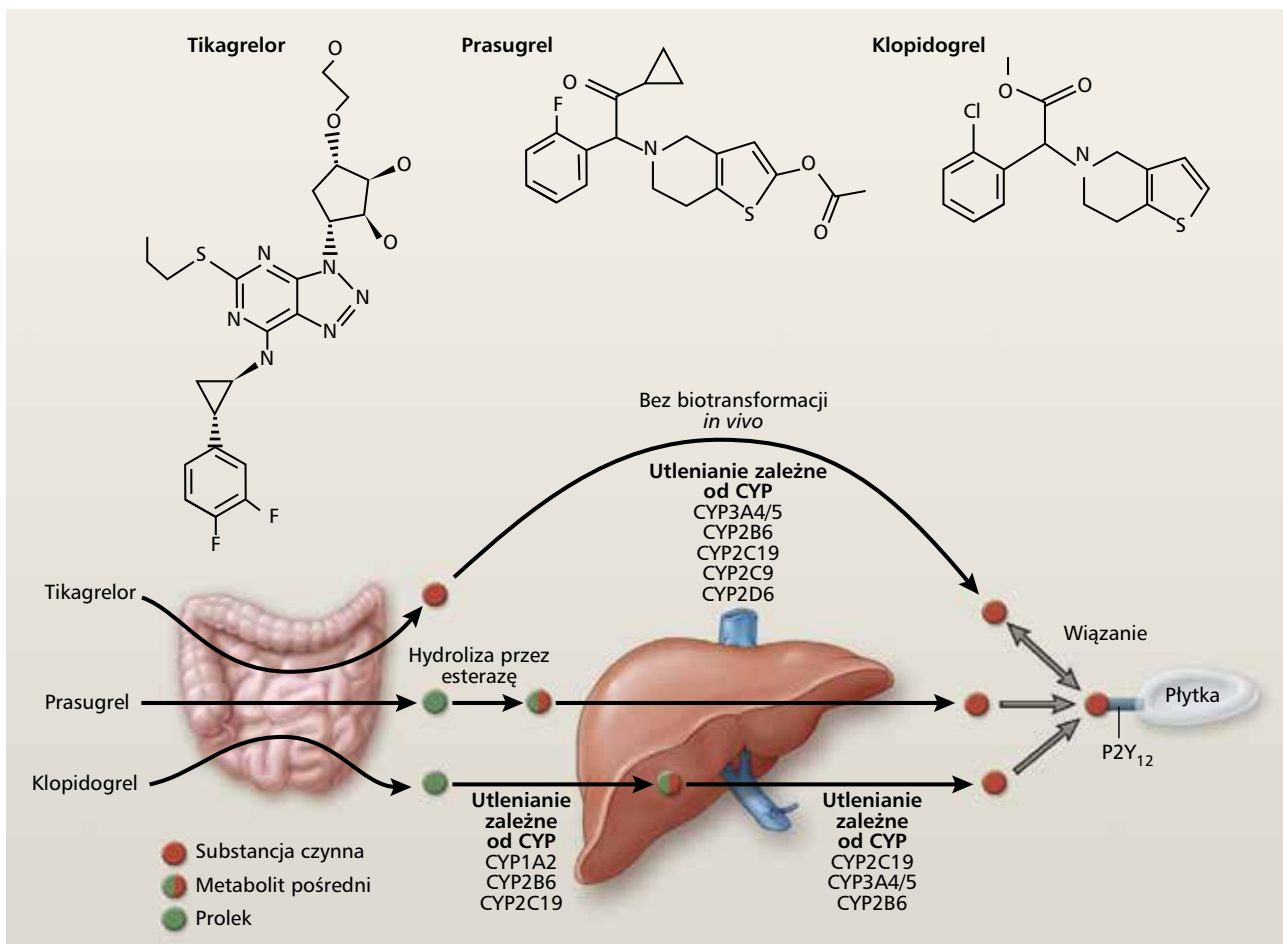
Klopidogrel, lek z grupy pochodnych tienopirydyny, który nieodwracalnie blokuje płytkowy receptor difosforanu adenozy (ADP) P2Y₁₂, stał się niezbędnym elementem leczenia u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, ponieważ istotnie poprawia wyniki leczenia tych chorych [1]. Klopidogrel ma jednak co najmniej trzy wady: opóźniony początek działania, dużą międzypersonalną zmienność odpowiedzi płytek oraz nieodwracalność hamującego wpływu na płytki (rycina). Dwuetapowy proces aktywacji leku z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (CYP) jest podatny na wpływ polimorfizmów genetycznych [2] oraz interakcji lekowych [3]. U osób słabo odpowiadających na klopidogrel ryzyko zakrzepicy w tętnicach wieńcowych jest zwiększone [4]. Zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane długotrwałym utrzymywaniem się działania klopidogrelu jest problemem w sytuacji, w której pacjenci wymagają niedającej się odroczyć operacji, takiej jak pilne pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG).

Prasugrel jest nowszą pochodną tienopirydyny, która również wiąże się nieodwracalnie z receptorem P2Y₁₂. Charakteryzuje się szybszym początkiem działania i silniejszym hamowaniem czynności płytek niż klopidogrel [5]. W porównaniu z klopidogrelem odpowiedź płytek w prasugrel jest mniej zmienna [6], a ponadto nie obserwuje się wrażliwości na genetyczną zmienność izoenzymów CYP (rycina) [7]. Natomiast ograniczenie w postaci nieodwracalności działania pochodnych tienopirydyny jest nawet jeszcze wyraźniejsze w przypadku prasugrelu niż klopidogrelu. W badaniu TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) wśród leczonych prasugrelem stwierdzono istotny wzrost częstości występowania krwawień związanych z CABG [8].

Tikagrelor jest doustnym lekiem wiążącym się odwracalnie z receptorem P2Y₁₂ (rycina), który powoduje silniejsze i szybsze działanie przeciwplatetkowe niż klopidogrel. W *New England Journal of Medicine* Wallentin i wsp. przedstawili wyniki badania PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), w którym porównano tikagrelor z klopidogrelem [9]. W porównaniu z klopidogrelem stosowanie tikagreloru wiązało się ze zmniejszeniem o 16% względnego ryzyka głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały mięśnia sercowego i udary mózgu, a ta większa skuteczność leczenia nie wiązała się z istotnym wzrostem łącznego ryzyka poważnych krwawień.

Po badaniach CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) oraz TRITON-TIMI 38 badanie PLATO jest trzecią randomizowaną próbą kliniczną, w której oceniano nowe leki z grupy antagonistów płytkowego receptora ADP u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tabela) [1,8]. Na szczególną uwagę zasługują dwie uderzające różnice między wynikami tych trzech prób klinicznych (tabela). Po pierwsze, zarówno w badaniu CURE, jak i TRITON-TIMI 38 silniejsze hamowanie czynności płytek wiązało się ze wzrostem ryzyka krwawień, natomiast w badaniu PLATO leczenie tikagrelem nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka poważnych krwawień. W porównaniu z klopidogrelem podawanie tikagreloru łączyło się z częstszym występowaniem krwawień niezwiązanych z CABG, ale u pacjentów podawanych CABG tikagrelor był bezpieczniejszy niż klopidogrel. Dane te podkreślają ważną zaletę wynikającą z odwracalności mechanizmu działania tikagreloru.

Po drugie, ani w badaniu CURE, ani TRITON-TIMI 38 nie wykazano, aby silniejsze hamowanie czynności płytek wiązało się z istotnym zmniejszeniem umieralności. W badaniu PLATO częstość zgonów z dowolnej przyczyny wynio-



RYCINA Biotransformacja oraz mechanizm działania kłopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru.

Tikagrelor, pod względem budowy chemicznej będący cyklopentylową pochodną triazolopiryminy, szybko wchłania się w jelicie. Wchłonięty lek nie wymaga dalszej biotransformacji do aktywacji. Wiąże się on bezpośrednio i odwracalnie z płytkowym receptorem difosforanu adenozy (ADP) P2Y₁₂. Czas półtrwania tikagreloru wynosi 7-8 godzin. Pochodne tienopirydyny, prasugrel i kłopidogrel, są prolekami. Ich aktywne metabolity wiążą się nieodwracalnie z receptorami P2Y₁₂ na cały czas życia płytki. Po wchłonięciu kłopidogrelu w jelicie powstanie jego aktywnego metabolitu (właściwej substancji czynnej) wymaga dwóch etapów utleniania zależnego od cytochromu P450 (CYP). Natomiast prasugrel po wchłonięciu w jelicie jest szybko hydrolizowany przez esterażę z wytworzeniem metabolitu pośredniego, a powstanie substancji czynnej wymaga jeszcze jednego etapu utleniania przez CYP. Większość aktywacji zależnej od CYP następuje w wątrobie. Na rycinie przedstawiono izoenzymy CYP uczestniczące w aktywacji kłopidogrelu i prasugrelu. Na ich aktywność mogą wpływać polimorfizmy genetyczne.

sła 4,5% w grupie tikagreloru i 5,9% w grupie kłopidogrelu, a to względne zmniejszenie ryzyka o 22% było istotne statystycznie. Wynik ten może być dziełem przypadku, ponieważ ta próba kliniczna nie została zaplanowana z mocą statystyczną wystarczającą do wykrycia różnicy umieralności. Ponieważ jednak umieralność wśród pacjentów otrzymujących leki przeciwplatetkowe zależy od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawień, tikagrelor mógł zmniejszyć śmiertelność, ograniczając ryzyko zgonu z powodu niedokrwienia bez wzrostu ryzyka zgonu z powodu krwawień. Ta hipoteza wymaga oceny w przyszłych badaniach.

Po trzecie, w czasie stosowania tikagreloru obserwowano nowe działania niepożądane, które nie występują w przypadku leczenia kłopidogrelem lub prasugrelem. Należą do nich duszność, bradyarytmie oraz wzrost stężenia kwasu moczowego i kreatyniny w surowicy. Mimo iż nie wydaje się, aby te działania niepożądane narażały pacjentów na większe ryzyko zgonu, niewątpliwie mogą one

wywierać niekorzystny wpływ na jakość życia. Stwierdzono również trend w kierunku większego ryzyka udarów krwotocznych w czasie leczenia tikagrelem w porównaniu z kłopidogrelem, który stał się istotny statystycznie, gdy do kategorii udarów krwotocznych zaliczono również przypadki sklasyfikowane jako udary o nieznanym przyczynie.

Mimo iż badanie PLATO zostało starannie zaprojektowane i przeprowadzone, miało pewne ograniczenia. Zdaniem autora wyniki tej próby klinicznej byłyby bardziej przekonujące, gdyby badany lek podawano przez co najmniej rok, u wszystkich pacjentów w grupie kłopidogrelu stosowano dawkę nasycającą (najlepiej 600 mg) niezależnie od tego, czy dany chory był wcześniej leczony kłopidogrelem, oraz gdyby po randomizacji rzadziej stosowano inhibitory pompy protonowej (w ocelu ograniczenia ich potencjalnego niekorzystnego wpływu na skuteczność kłopidogrelu).

TABELA Ryzyko u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi leczonych antagonistami płytkowymi receptora difosforanu adenozyny w trzech próbach klinicznych*

Rodzaj incydentu	CURE (n= 12 562)			TRITON-TIMI 38 (n= 13 608)			PLATO (n= 18 624)		
	Grupa klopidoogrelu	Grupa placebo	Ryzyko względne w grupie klopidoogrelu (95% PU)	Grupa prasugrelu	Grupa klopidoogrelu	Ryzyko względne w grupie prasugrelu (95% PU)	Grupa tikagreloru	Grupa klopidoogrelu	Ryzyko względne w grupie tikagreloru (95% PU)
Zgon z dowolnej przyczyny	5,7	6,2	0,93 (0,81-1,07)	3,0	3,2	0,95 (0,78-1,16)	4,5	5,9	0,78 (0,69-0,89)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5,1	5,5	0,93 (0,79-1,08)	2,1	2,4	0,89 (0,70-1,12)	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91)
Zawał mięśnia sercowego†	5,2	6,7	0,77 (0,67-0,89)	7,3	9,5	0,76 (0,67-0,85)	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95)
Udar mózgu‡	1,2	1,4	0,86 (0,63-1,18)	1,0	1,0	1,02 (0,71-1,45)	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu‡	9,3	11,4	0,80 (0,72-0,90)	9,9	12,1	0,81 (0,73-0,90)	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92)
Powazne krwawienie	3,7	2,7	1,38 (1,13-1,67)	2,5	1,7	1,45 (1,15-1,83)	11,6	11,2	1,04 (0,95-1,13)

* Do badania CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [1] włączano pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, natomiast zarówno w badaniu PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [9], jak i w badaniu TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) [8] uczestniczyli pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST.

† W badaniu TRITON-TIMI 38 uwzględniano jedynie zawały mięśnia sercowego i udary mózgu nieprowadzące do zgonu.

‡ Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały mięśnia sercowego oraz udary mózgu były głównym punktem końcowym we wszystkich trzech badaniach.

Dostępność trzech leków blokujących płytkowe receptory ADP może umożliwiać indywidualizację leczenia przeciwplateletowego. W szczególności leczenie tikagrelorrem może być preferowane u pacjentów z nieznaną anatomią zmian w tętnicach wieńcowych lub chorych, u których wybór CABG jako sposobu leczenia choroby wieńcowej można uznać za prawdopodobny. Jeżeli pacjenci otrzymujący klopidogrel lub prasugrel wymagają planowej operacji, uzasadnione jest, aby 5-7 dni wcześniej leki te zastępować tikagrelorrem. Zalecano również unikanie prasugrelu u pacjentów po przebytych udarze mózgu lub incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego [10]. Rozsądne wydaje się rozszerzenie tego zalecenia także na tikagrelor. Odradza się również stosowanie prasugrelu u pacjentów, u których ryzyko krwawienia jest bardzo duże [10]. Podobnie rozsądne może być unikanie stosowania tikagreloru u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia (zapewne u osób z wieloma czynnikami ryzyka). Należy odradzać leczenie tikagrelorrem u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, hiperurykemią, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, bradyarytmiami (u chorych niezabezpieczonych za pomocą stymulatora), z omdleniem w wywiadach, a także w przypadku potrzeby leczenia antagonistą receptora ADP przez ponad rok. Powinno się również pamiętać o tym, że szybko odwracalne działanie tikagreloru sprawia, iż konieczne staje się dokładne nadzorowanie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. U wszystkich pozostałych osób z ostrymi zespołami wieńcowymi preferowanym lekiem może być tikagrelor lub prasugrel, przynajmniej do czasu uzyskania danych z badań klinicznych, w których oba te leki zostaną bezpośrednio porównane ze sobą.

Kwestia działań niepożądanych tikagreloru może wymagać oceny u znacznie większej liczby pacjentów, a to może wykraczać poza możliwości stwarzane przez randomizowaną próbę kliniczną. Należy uważnie monitorować pacjentów otrzymujących ten lek, aby można było ustalić rzeczywiste znaczenie jego działań niepożądanych. Przekonanie, że wzrost skuteczności działania przeciwkrzepliwego musi zawsze wiązać się z większym ryzykiem krwawienia, nie może przyczynić się do zwątpienia w celowość prób opracowywania nowych skutecznych i bezpiecznych leków przeciwkrzepliwych.

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009; 361: 1108-1111. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502. [Erratum, *N Engl J Med* 2001; 345: 1506, 1716.]
2. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
3. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-260.
4. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849-856.
5. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 21-30.
6. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-2932.
7. 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: 2553-2560.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
10. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition -- navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2078-2081.



Komentarz

dr hab. n. med. Maciej Lesiak
I Klinika Kardiologii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

TIKAGRELOR – NOWY LEK PRZECIWPŁYTKOWY W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM. CORAZ LEPIEJ, CORAZ BEZPIECZNIEJ?

Nieustannie podejmowane są wysiłki stworzenia idealnego leku przeciwpłytkowego, który z jednej strony zmniejszałby występowanie powikłań niedokrwiennych w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), a z drugiej nie zwiększałby ryzyka powikłań krwotocznych. Do niedawna żaden lek hamujący funkcję płytek krwi nie spełniał obu założeń jednocześnie. W randomizowanym badaniu CURE klopidogrel, nowy lek z grupy pochodnych tienopirydyny, nieodwracalnie hamujący płytkowy receptor P2Y₁₂, dodany do kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z OZW, istotnie zmniejszył częstość występowania zgonu, zawału serca lub udaru mózgu. Wysoką ceną był jednak wzrost liczby powikłań krwotocznych, szczególnie u osób leczonych kardiologicznie [1]. Mimo to wypadkowa korzyść ze stosowania leku była tak duża, że stosowanie klopidogrelu u pacjentów z OZW do dziś jest standardem postępowania nie tylko w ostrej fazie choroby, lecz także przez następne 12 miesięcy [2,3]. Następne duże badanie randomizowane – TRITON TIMI 38, w którym oceniano inny lek z tej samej grupy u pacjentów z OZW, wykazało, że zastosowanie prasugrelu, w porównaniu z klopidogrelem, prowadzi do istotnej redukcji incydentów niedokrwiennych, takich jak zgon, zawał serca lub udar mózgu [4]. Ponadto, ten nowy lek istotnie zmniejszał występowanie zakrzepicy w stencie po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej (iloraz zagrożenia [HR] 0,48 [0,36-0,64] $p < 0,0001$). Prasugrel zawdzięcza swoją przewagę szybszemu i silniejszemu blokowaniu receptora płytkowego P2Y₁₂. Dodatkowo, w porównaniu z klopidogrelem, odpowiedź płytek na prasugrel wykazuje mniejszą zmienność osobniczą i mniej zależy od wariantów genetycznych izoenzymów CYP. To silne działanie prasugrelu, w połączeniu z nieodwracalnym blokowaniem funkcji płytek krwi, prowadzi jednak do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Badanie TRITON TIMI 38 wykazało, że szczególnie zagrożeni są chorzy ze współistniejącymi schorzeniami naczyń mózgowych (przebyty udar, przemijające niedokrwienie mózgu), osoby w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) oraz z niską masą ciała (poniżej 60 kg).

Jesienią br. ukazały się wyniki badania PLATO, w którym oceniano nowy lek z grupy pochodnych tienopirydyny – tikagrelor [5]. Lek ten charakteryzuje się

prostym torem metabolicznym, w odróżnieniu od klopidogrelu i prasugrelu nie ma formy proleku, a więc działa bezpośrednio, nie wymaga konwersji w wątrobie z udziałem enzymów cytochromu P450, co zmniejsza prawdopodobieństwo interakcji z innymi lekami. Dzięki tym właściwościom zmienność osobnicza odpowiada na lek nie odgrywa tu większej roli. Tikagrelor ma szybkie i silne działanie, a stopień hamowania aktywności płytek jest proporcjonalny do stężenia leku w osoczu. Prawdopodobnie najważniejszą cechą jest jednak to, że jego działanie jest odwracalne i szybko słabnie po zaprzestaniu podawania leku. Wynika z tego że, tikagrelor pozbawiony jest trzech słabych stron klopidogrelu, tj. opóźnienia działania, zmienności w odpowiedzi płytek oraz nieodwracalności działania. Te zalety potwierdzają obserwacje kliniczne badania PLATO. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zarówno z uniesieniem, jak i bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, zastosowanie tikagreloru, w porównaniu z klopidogrelem, wiązało się z 16% redukcją ryzyka względnego wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim były zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu. Inaczej niż we wcześniej cytowanych badaniach ta korzyść nie wiązała się jednak ze wzrostem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, zwłaszcza tych związanych z interwencją kardiologiczną. To korzystne działanie leku zapobiegające epizodom niedokrwiennym, bez jednoczesnego zwiększania ryzyka powikłań krwotocznych, zaowocowało istotną poprawą przeżycia pacjentów w grupie leczonej tikagrelem (częstość zgonów z każdej przyczyny wyniosła w tej grupie 4,5%, zaś w grupie leczonej klopidogrelem 5,9%). Żadne z dotychczasowych badań porównujących dwa leki przeciwpłytkowe nie wykazało istotnej redukcji śmiertelności ogólnej, jednak siła badania PLATO w stosunku do tego punktu końcowego nie pozwala wykluczyć roli przypadku.

Badany lek nie jest jednak bez skazy. Wśród licznych działań niepożądanych niepokoi jego wpływ na rytm serca oraz funkcję nerek. W zapisach EKG metodą Holtera stwierdzono znamienne częstsze występowanie pauz >3 sekund w pierwszym miesiącu przyjmowania leku, chociaż nie wiązało się to z żadnymi konsekwencjami klinicznymi, takimi jak omdlenia czy koniecznością stałej stymulacji. Ponadto przyjmowanie tikagreloru wiązało się z częstszymi epizodami duszności, prowadzącymi do zaprzestania jego stosowania istotnie częściej niż w przypadku klopidogrelu. Lek powinien być więc stosowany z największą ostrożnością.

cią u osób z bradykardią, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub niewydolnością nerek.

Wspomniane działania niepożądane leku w żadnej mierze nie przekreślają jednak jego zalet. Tikagrelor z pewnością pozwoli rozwiązać problem pacjentów wysokiego ryzyka oczekujących na leczenie kardiologiczne. Stosowanie klopidogrelu czy prasugrelu do czasu operacji wiąże się z istotnym ryzykiem poważnych krwawień w okresie okołoperacyjnym, zaś wcześniejsze odstawienie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia groźnych powikłań niedokrwiennych. Dzięki odwracalnemu blokowaniu funkcji płytek wystarczy odstawić tikagrelor kilkanaście godzin przed zabiegiem. Z tego samego powodu lek można stosować bez obaw u chorych, u których nie wykonano koronarografii i anatomia ich tętnic wieńcowych nie jest znana. Skuteczność tikagreloru można byłoby lepiej porównać ze skutecznością klopidogrelu, gdyby w badaniu PLATO dawka nasycająca drugiego leku bardziej odpowiadała współczesnym wytycznym i wynosiła nie 300, lecz 600 mg. Nie przeprowadzono dotychczas badań porównujących tikagrelor z prasugrelem. Dokładna ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa

tikagreloru w terapii przewlekłej także wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001, 345: 494-502. (Errata, *N Engl J Med* 2001, 345: 1506, 1716.)
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome of the European Society of Cardiology. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007, 28: 1598-1660
3. The Task Force on the Management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management acute myocardial infarction in patients presenting persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008, 29: 2909-2945.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007, 357: 2001-2015.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009, 361: 1045-1057.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski
Samodzielna Pracownia Hemodynamiczna
Instytut Kardiologii, Warszawa-Anin

TIKAGRELOR – NASTĘPNY Z SERII NOWYCH LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH

Tikagrelor jest kolejną nową, po prasugrelu i klopidogrelu, substancją hamującą płytkowy receptor P2Y₁₂. W przeciwieństwie do poprzedników nie jest prolekiem i nie musi być metabolizowany przez grupę cytochromu P450 (CYP), a ponadto jest substancją blokującą płytkowy receptor dla ADP odwracalnie i na krótko (okres półtrwania tikagreloru wynosi 7-8 godzin), co także istotnie odróżnia go od klopidogrelu i prasugrelu. Nic dziwnego, że takie mechanizmy działania tikagreloru implikują jego właściwości kliniczne zarówno korzystne, jak i niekorzystne.

Po pierwsze, pacjenci po podaniu leku mogą być w niedługim czasie operowani, co jest ważne dla tych chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), którzy muszą mieć pilnie wykonaną operację pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Po podaniu klopidogrelu czy prasugrelu powinno się odstawić te leki na 5-7 dni przed zabiegiem, inaczej ryzyko krwawień związanych z operacją jest istotnie wyższe. W wielo-

ośrodkowym randomizowanym badaniu PLATO tikagrelor nie do końca potwierdził te oczekiwania – częstość krwawień związanych z operacją CABG była porównywalna z grupą pacjentów, którzy byli leczeni klopidogrelem, a częstość krwawień wewnątrzczaszkowych była nawet większa, chociaż w obu porównywanych grupach utrzymywała się na dość niskim poziomie (0,1 vs 0,01%, $p=0,02$). Z drugiej strony tikagrelor jest silniejszym inhibitorem agregacji płytek niż klopidogrel, tak więc fakt niezwiększenia całkowitej częstości krwawień powinien być odbierany pozytywnie.

Częstość zgonów wśród pacjentów leczonych w ramach PLATO tikagrelem była mniejsza (4,5 vs 5,9%, $p < 0,001$), co jest raczej rzadko spotykane w badaniach klinicznych, aczkolwiek nie był to zdefiniowany wcześniej punkt końcowy. Z drugiej jednak strony w badaniu TRITON-TIMI 38 lek badany – prasugrel – nie wykazał takiej przewagi nad klopidogrelem. Tikagrelor mógłby więc być potencjalnie najsilniej działają-

cym lekiem z tej grupy, pozostawiając istotne wątpliwości co do mechanizmu tego działania (redukcja incydentów niedokrwiennych czy też raczej redukcja poważnych krwawień doprowadziła do spadku śmiertelności).

Po podaniu dawki nasycającej tikagrelor zaczyna szybciej hamować agregację płytek niż klopidogrel, a więc lepiej nadaje się do np. zabiegów pierwotnej angioplastyki w STEMI, przynajmniej u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwplatek. Ponieważ jednak, przeciwnie niż klopidogrel, blokuje płytki odwracalnie, a jego okres półtrwania jest krótki, musi być podawany dwa razy dziennie. W przypadku terapii przewlekłej (np. 12-miesięcznej po OZW lub implantacji stentu uwalniającego lek) zachodzi zatem obawa o następstwa wynikające z ominięcia przez pacjenta dawki (lub dawek) tikagreloru, jakimi mogą być zakrzepica w stencie czy też kolejny epizod OZW.

W końcu działania niepożądane leku, takie jak duszność, bradyarytmie czy zwiększenie stężenia kreatyniny i kwasu moczowego, mogą uniemożliwić stosowanie tikagreloru w pewnych grupach pacjentów lub wpłynąć niekorzystnie na jakość życia przyjmujących go pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, które oczywiście nie wyczerpują wszystkich aspektów działania

i możliwych klinicznych zastosowań tikagreloru, należałoby się zastanowić, jak odpowiedzieć na postawione w tytule artykułu Schoemiga pytanie, czy pacjentom i lekarzom potrzebny jest kolejny lek przeciwplatekowy? Uważam, że odpowiedź brzmi – tak, potrzebujemy nowych leków hamujących agregację płytek i szeroko zakrojonych badań klinicznych potwierdzających bądź negujących ich skuteczność i bezpieczeństwo, szczególnie w grupie chorych z OZW. Z porównania właściwości trzech leków blokujących ten sam receptor płytkowy – klopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru – gołym okiem widać, że nie ma leku idealnego, tzn. równie skutecznego, a przede wszystkim równie bezpiecznego dla każdego pacjenta. Można przewidywać, biorąc pod uwagę aspekty bezpieczeństwa i objawy niepożądane różnych leków, że czeka nas niebawem era terapii przeciwplatekowej skrojonej na miarę. Jestem przekonany, że jest to cel rzeczywiście wart wysiłku.

Zalecane piśmiennictwo:

1. Wiviott SD, Barunwald E, McCabe CH, et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007, 357: 2001-2015.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009, 361: 1045-1057.