

Prasugrel

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Krajská nemocnice, Pardubice

Purinergní systém začíná být považován za jeden z hlavních systémů řídících kardiovaskulární soustavu. Z četných možností, které ovlivnění purinergního systému nabízí, využívá zatím současná kardiologie především potlačení tvorby destičkového trombu pomocí antagonistů receptoru P2Y₁₂. V současnosti nejúčinnějším lékem této skupiny je prasugrel. Předpokládané místo prasugrelu v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem je předmětem předkládaného přehledného článku.

Klíčová slova: prasugrel, thienopyridy.

Prasugrel

Purinergic system plays important role in cardiovascular regulation. In cardiology, antiplatelet effect of drugs with antagonistic effects on P2Y₁₂ receptor is frequently used. Prasugrel is the most potent indirect thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor and its position in current treatment of acute coronary syndrome is discussed in this review article.

Key words: prasugrel, thienopyridines.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(2): 93–96

Úvod

Purinové látky se ukázaly být nejen významným nitrobuněčným zdrojem energie, ale i důležitým systémem mezibuněčné signalizace, který je co do své významnosti srovnáván se systémem vegetativním a se systémem renin-angiotensin-aldosteron. Purinové i pyrimidinové látky (ATP, ADP, UTP, UDP) ovlivňují funkci (nejen) kardiovaskulárního systému pomocí receptorů P2X (iontové kanály) a receptorů P2Y (spojeny se systémem G-proteinu). Těchto receptorů bylo do současnosti určeno nejméně 15 a mají výrazně různorodou orgánovou distribuci. Ukončení signalizace purinových látek zajišťují ektonukleotidázy, které jsou přítomny v cirkulaci i na povrchu buněk.

V cévách vede uvolnění ATP spolu s noradrenalinem k výrazné vazokonstrikci, zároveň ale stimuluje endotel k uvolnění vazodilatačních látek. V ledvinách zajišťují P2Y receptory autoregulační odpověď preglomerulární arterioly na krevní tlak. Přítomnost P2Y₆ receptoru na hladkých svalových buňkách cév zajišťuje výraznou vazokonstrikci, včetně vazokonstrikce žilních bypassů (receptor P2Y₆ není přítomen pouze v koronárních tepnách). Hypoxie, stejně jako smykové tření proudící krve (shear stress), vedou k uvolnění ATP z endotelu a P2 receptory poté zprostředkují uvolnění hladkých svalových buněk a zajistí vazodilataci. Důležitou regulační strukturou jsou erytrocyty, které obsahují vysoké koncentrace ATP a uvolňují je při poklesu oxygenovaného hemoglobinu – nejsou tedy pouze pasivním dodavatelem kyslíku, ale aktivní řídicí jednotkou dodávky kyslíku tkáním. Receptor P2X₇ je mitogenním receptorem T-lymfocytů

a jeho aktivace chrání lymfocyt před buněčnou smrtí. Aktivace tohoto receptoru vede k uvolnění zánětlivých působků (TNF, IL-1) a adhezivních molekul pro vazbu na endotel. Aktivace receptoru P2Y₂ na makrofágu zajišťuje jeho kontakt s poškozenou cévní stěnou a zvyšuje jeho oxidativní aktivitu. Receptor P2Y₁₁ je přítomen na monocitech a ovlivňuje jejich aktivitu. Polymorfismus tohoto receptoru prokazatelně souvisí s rodinným rizikem předčasného infarktu myokardu. Uvedené fyziologické a patofyziologické mechanismy souvisí s rozvojem řady onemocnění. Jejich účast je prokazatelná v rozvoji diabetické mikroangiopatie, plicní hypertenze, chronické žilní insuficience, aneurysmatické dilatace cév a v neposlední řadě se tyto děje účastní rozvoje aterosklerózy a jejich trombotických komplikací.

Tento úvod je nezbytný proto, abychom si uvědomili obrovský rozsah dějů, které mohou ovlivňovat látky zasahující funkci purinových receptorů. Původně byly zavedeny jako látky ovlivňující funkci krevní destičky, avšak jejich pozitivní i negativní vliv na organismus může být daleko širší. Poznání, že uvolnění ADP i ATP z erytrocytů způsobí agregaci destiček, pochází z roku 1961. Teprve v roce 1998 bylo rozpoznáno, že za tímto dějem je skryta účast 3 různých receptorů – dvou ADP receptorů (P2Y₁ a P2Y₁₂) a jednoho ATP receptoru (P2X₇). Receptor P2Y₁ vede k tvarové změně destičky a slabé úvodní agregaci, receptor P2Y₁₂ tuto agregaci zesiluje a činí destičku citlivou na působení dalších agonistů. Receptor P2X₇ potom způsobuje agregaci destičky vlivem smykového tření, tedy v podmínkách klinicky nejpodstatnějších. Léky, kte-

ré dosud máme k dispozici, jsou pouze slabé selektivní inhibitory receptoru P2Y₁₂. Možnosti selektivního ovlivnění dalších receptorů přitom mohou otevírat cesty léčby nejen trombotických komplikací aterosklerózy, ale umožnit i léčbu aterosklerózy samotné, stabilizaci nestabilních plátů či ovlivnění rozvoje restenózy (1).

Prasugrel

Nejčerstvějším příchozím ze skupiny thienopyridinů do klinické praxe je prasugrel. Po ukončení klinické studie TIMI38-TRITON byl přihlášen 26. 12. 2007 k přednostní registraci americké FDA, tento proces se však protáhl na nezvykle dlouhou dobu. V době prvního výročí podání žádosti (26. 12. 2008) o registraci prasugrelu k léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem, kteří jsou léčeni pomocí PCI, stále nebylo stanovisko FDA známé.

Prasugrel je proléčivo, které vyžaduje metabolickou konverzi v játrech na aktivní metabolit R-99224. Metabolická konverze probíhá na cytochromu P450, který je společným pro metabolickou přeměnu řady léčiv a tato skutečnost zakládá možnost významných lékových interakcí. Thienopyridiny vedou k inhibici cytochromu P450, stupeň této inhibice je však velmi odlišný v závislosti na genetickém polymorfismu léčené osoby. Tento genetický polymorfismus se přitom ukazuje být klinicky velmi významným. Pro clopidogrel již existují přesvědčivé důkazy, že nemocní s cytochromem P450 CYP2C19 mají významně omezenou schopnost tvorby antiagregačně účinného metabolitu, mají nižší stupeň inhibice destičkové agregace a mají výrazně vyšší výskyt ischemických klinických

příhod a především trojnásobný výskyt trombózy stentu (2). Prasugrel je z celé skupiny nejslabším inhibítozem cytochromu P450, nejsilnějším je potom ticlopidine (3). Metabolická konverze prasugrelu je podstatně rychlejší než v případě ticlopidinu nebo clopidogrelu a vzniklý aktivní metabolit je podstatně účinnější z hlediska potlačení destičkové agregace indukované ADP (100krát účinnější než ticlopidine a 10krát účinnější než clopidogrel). Podáváním jednotlivé dávky 10 nebo 20 mg prasugrelu je dosaženo ustáleného stavu potlačení destičkové agregace již po 3 dnech, zatímco clopidogrel 75 mg dosáhne této úrovně po 5 dnech. Potlačení destičkové agregace vyvolané ADP je při léčbě prasugrelem daleko intenzivnější než při léčbě clopidogrelem. Prodloužení času doby krvácivosti je při léčbě aspirinem minimální (nejvíce 1,5násobek výchozích hodnot), při léčbě 75 mg clopidogrelu dosahuje téměř dvojnásobku (1,3–2,0) a při léčbě 10 mg prasugrelu je doba krvácivosti prodloužena více než trojnásobně. Pokud testujeme účinnost udržovací léčby pomocí testu destičkové agregace po podání 20 μ mol ADP, dostáváme po 10 dnech léčby zdravých dobrovolníků prasugrelem či clopidogrelem zajímavý údaj. Za 24 hodin po podání poslední dávky léku je destičková agregace významně potlačena pouze při léčbě prasugrelem, zatímco při léčbě clopidogrelem je laboratorní účinnost v této době srovnatelná s účinností placeba (4–6). Lze tedy shrnout, že léčba pomocí 10 mg prasugrelu vykazuje některé laboratorně prokazatelné přednosti ve srovnání s léčbou 75 mg clopidogrelu: protideštičkový účinek nastupuje rychleji, je méně závislý na genetické výbavě jedince, vede k menší inhibici cytochromu P450, je kvantitativně silnější a při podávání léku 1x denně dosahuje účinnosti po celých 24 hodin.

Podstatnější než účinek laboratorní je samozřejmě účinek klinický. První klinickou studií prasugrelu byl projekt JUMBO-TIMI26 (7). Primárním cílem této studie bylo zjištění bezpečnosti 3 různých režimů podávání prasugrelu ve srovnání s obvyklou léčbou clopidogrelem. Nemocní s plánovanou nebo urgentní PCI ($n = 904$) byli léčeni clopidogrelem (300 mg úvodní a 75 mg udržovací dávka) nebo prasugrelem v odstupňovaně agresivních schématech (40 mg + 7,5 mg; 60 mg + 10 mg; 60 mg + 15 mg úvodní a udržovací dávka). Krvácivé komplikace definované podle TIMI klasifikace byly pozorovány stejně často u nemocných léčených prasugrelem i clopidogrelem (1,7 % vs. 1,2 %, HR = 1,42, 95 % CI 0,40–5,08). Riziko ischemických komplikací bylo

nevýznamně sníženo při léčbě prasugrelem (7,2 % vs. 9,4 %, HR = 0,76, 95 % CI 0,46–1,24). Jediná 3 úmrtí byla pozorována ve skupině nemocných léčených nejvyšší dávkou prasugrelu. Bezpečnost léčby prasugrelem byla tedy hodnocena jako přijatelná ve srovnání s clopidogrelem a pro další testování bylo vybráno léčebné schéma prasugrelu v úvodní dávce 60 mg a udržovací dávce 10 mg denně.

K prokázání vyšší účinnosti prasugrelu ve snižování ischemických příhod byla sestavena studie TRITON-TIMI38 (6). Do studie bylo zařazeno 13 608 nemocných s akutním koronárním syndromem (10 074 NSTEMI, 3 534 STEMI), kteří byli léčeni koronární angioplastikou. Studijní léčba byla podávána až po získání znalosti koronární anatomy, tedy v drtivé většině případů prakticky současně se zahajováním PCI. Angioplastika byla provedena s implantací stentu v 94 % případů, z toho polovina použitých stentů byly stenty lékové. Studijní léčba (prasugrel nebo clopidogrel) byla potom podávána 6–18 měsíců po PCI. Léčba prasugrelem vedla ke snížení ischemických komplikací o 19 % (9,9 % vs. 12,1 %, HR = 0,81, 95 % CI 0,73–0,90), došlo však i k významnému zvýšení vážných krvácivých komplikací (2,4 % vs. 1,8 %, HR = 1,32, 95 % CI 1,03–1,68). Výskyt smrtelných krvácení byl čtyřnásobný (0,4 % vs. 0,1 %, HR = 4,19, 95 % CI 1,58–11,11), výskyt krvácení při kardiokirurgické operaci téměř pětinašobný (13,4 % vs. 3,2 %, HR = 4,73, 95 % CI 1,90–11,82). Pokud zvážíme přínos a riziko léčby prasugrelem a provedeme analýzu čistého klinického zisku (riziko úmrtí, infarktu myokardu, cévní příhody mozkové a vážného krvácení), ukazuje se prasugrel jako lék přínosný – riziko uvedených příhod snižuje o 13 % (HR = 0,87, 95 % CI 0,70–0,95).

Cílem dalšího výzkumu bylo odhalit skupiny nemocných, kteří z léčby prasugrelem nemají prokazatelně žádný zisk. Takovými se ukázaly skupiny nemocných starších 75 let, nemocných s tělesnou hmotností menší 60 kg a pacienti s údajem o prodělané cévní mozkové příhodě. Všichni ostatní měli čistý klinický zisk jednoznačně prokazatelný (HR = 0,74, 95 % CI 0,66–0,84).

Prasugrel se ukázal vysoce účinný pro snížení rizika trombózy stentu. Tuto závažnou komplikaci intervenční léčby prodělal 68 nemocných léčených prasugrelem a 142 nemocných léčených clopidogrelem (1,1 % vs. 2,4 %, HR = 0,48, 95 % CI 0,36–0,63). Je však potřeba přiznat, že podávání clopidogrelu až v okamžiku PCI a navíc v dávce 300 mg je prokazatelně neúčinné pro snížení ischemických komplikací PCI – clopidogrel potřebuje podání alespoň 15 hodin před PCI, aby byla prokazatelná jeho převaha nad placebem v této

indikaci (studie CREDO). I přes tuto námitku je tak prasugrel v tuto chvíli jedinečným lékem pro zajištění urgentní PCI, kdy potřebujeme katetrizovat bezprostředně po kontaktu s nemocným (STEMI, urgentní indikace NSTEMI).

Riziko krvácení při léčbě prasugrelem není zvýšené v prvních třech dnech (HR = 1,38, 95 % CI 0,79–2,41). V dalším období je však léčba prasugrelem spojena s významně vyšším rizikem vážných krvácivých příhod (HR = 1,60, 95 % CI 1,05–2,44). Incidence krvácení po první prodělané krvácivé příhodě je přitom velmi nízká, avšak na této skutečnosti se již může podílet trvalé ukončení léčby u nemocných s prodělanou krvácivou příhodou (42 % při léčbě prasugrelem a 43 % při léčbě clopidogrelem mělo trvale ukončenu léčbu po prodělaném krvácení). Předpovědět fatální krvácení podle předchozích příhod přitom není možné, protože pouze u 3 nemocných z 26 takto postižených byly pozorovány menší krvácivé komplikace před příhodou fatální. Vzniká tak prostor k úvahám, zda nepoužívat léčbu prasugrelem pouze v akutní fázi nemoci a poté přejít na bezpečnější léčbu clopidogrelem.

Praktickou otázkou je, jak léčit nemocného, který při duální protideštičkové léčbě prodělal ischemickou komplikaci aterosklerózy. Analýza nemocných, kteří ve studii TRITON-TIMI38 prodělali první nefatální ischemickou příhodu, ukázala jednoznačný přínos agresivnější protideštičkové léčby prasugrelem pro další průběh choroby (8). Riziko úmrtí snižuje prasugrel této rizikové skupině nemocných o 54 % (HR = 0,46, 95 % CI 0,25–0,82), riziko další ischemické příhody potom snižuje o 35 % (HR = 0,65, 95 % CI 0,46–0,92). Přínos byl prokazatelný pro všechny skupiny nemocných, zvláště však pro nemocné s diabetem mellitem (HR = 0,40, 95 % CI 0,21–0,75). Pokud tedy i přes duální protideštičkovou léčbu dojde k ischemické komplikaci aterosklerózy, je výhodnější nemocného léčit prasugrelem.

Závěr

Biologický systém mezibuněčné signalizace prostřednictvím purinových a pyrimidinových látek patří mezi základní řídicí systémy živého organismu. V kardiologii je ovlivňování tohoto systému zatím nejvíce využíváno při potlačování nevýhodné destičkové agregační odpovědi, avšak účinek těchto léčebných intervencí může být daleko širší. Prasugrel je v současnosti nejúčinnějším nepřímým inhibítozem destičkového receptoru P2Y₁₂. Výrazná účinnost prasugrelu v potlačení destičkové agregační odpovědi posouvá jeho terapeutické okno směrem k vyšší

účinnosti a menší bezpečnosti ve srovnání s clopidogrelem. Při používání prasugrelu v klinické medicíně bude zapotřebí věnovat větší pozornost stratifikaci nemocných a správnému určení nezbytně nutné délky léčby. V blízké budoucnosti bude potřeba znovu hodnotit místo prasugrelu v léčbě akutních koronárních syndromů ve vztahu k nově přichozím lékům, ovlivňujícím purinergní receptory (v nejbližší době pravděpodobně AZD6140 a cangrelor).

Literatura

1. Erlinge D, Burnstock G. P2 receptors in cardiovascular regulation and disease. *Purin Signalling* 2008; 4: 1–20.
2. Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: e-publication ahead of print.
3. Hagihara K, Nishiya Y, Kurihara A. Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel and ticlopidine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 412–420.
4. Sugidachi A, Asai F, Ogawa T. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Brit J Pharmacol* 2000; 129: 1439–1446.
5. Sugidachi A, Asai F, Yoneda K. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type G (i) – linked P2T antagonist, CS-747. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 47–54.
6. Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F. A multiple dose study of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 421–430.
7. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 3366–3373.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2009

Článek přijat k publikaci: 16. 2. 2009

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie,
Krajská nemocnice Pardubice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@kardio-troll.cz
