

Nové protideštičkové léky v léčbě kardiovaskulárních chorob

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.¹, prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.²

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK Praha

²Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Protideštičková léčba je základním léčebným postupem v prevenci i léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Nicméně dostupné postupy mají řadu nevýhod, předně jde o vysoký výskyt rezistence nebo nedostatečné odpovědi na léčbu. Nové protideštičkové léky mají výhodnější vlastnosti a postrádají řadu terapeutických omezení. Je podán souhrn účinku nových reverzibilních (ticagrelor a cangrelor) i ireverzibilních (prasugrel) blokátorů destičkových receptorů ADP, nových inhibitorů destičkových trombinových receptorů PAR-1 (SCH-530348) i nové možnosti blokady syntézy tromboxanu A₂ (triflusal) či blokátory jeho receptorů (terutroban). Jak je patrné, můžeme očekávat antitrombotika s dokonalejší protideštičkovou aktivitou i s příznivějšími farmakokinetickými vlastnostmi.

Klíčová slova: inhibitory ADP receptorů, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, inhibitory trombinových receptorů PAR-1, SCH-530348, terutroban.

New antiplatelet drugs in cardiovascular disease treatment

Antiplatelet therapy is the mainstay of both prevention and treatment of cardiovascular disease. However, the methods available have numerous disadvantages, primarily including high rate of resistance or poor response to treatment. New antiplatelet drugs have superior properties and lack a number of therapeutic limitations. The paper summarizes the effects of new reversible (ticagrelor and cangrelor) as well as irreversible (prasugrel) platelet ADP receptor blockers, new platelet PAR-1 thrombin receptor inhibitors (SCH-530348) and new options of blockade of thromboxane A₂ synthesis (triflusal) or its receptor blockers (terutroban). As is evident, antithrombotic agents with improved antiplatelet activity and more favourable pharmacokinetic properties can be expected.

Key words: ADP receptor inhibitors, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, PAR-1 thrombin receptor inhibitors, SCH-530348, terutroban.

Interní Med. 2009; 11(4): 175–177

V pozadí úmrtí asi poloviny populace v zemích našeho socioekonomického typu stojí *aterotrombóza*. Vývoj dysfunkce endotelu a později aterosklerotické léze, zejména ruptura plátu, vedou k poruše rovnováhy pro- a antitrombotických pochodů a okludující trombus může být bezprostřední příčinou vlastní příhody – např. infarktu myokardu nebo iktu. Proto antitrombotická léčba – při postižení *tepenného řečiště* zejména léčba *protideštičková*, v *žilním systému* a v srdci pak léčba *antikoagulační* – může zásadně ovlivnit patogenetický děj a je důležitá pro prognózu nemocného. Na tento přehled, který bude věnován novým postupům v protideštičkové léčbě, naváže další review shrnující nové směry v antikoagulační léčbě.

Primární hemostáza a současný stav protideštičkové léčby

Primární hemostáza vede k vývoji bílého nebo bílého destičkového trombu. Prvotním impulzem je stimulace některého z řady trombocytárních receptorů. Kontaktem s obnaženými kolagenními vlákny je destička fixována k povrchu, zpravidla v subendoteliální oblasti. *Adheze* může být přímo vazbou receptoru či zprostředkovaně

bivalentními proteiny typu von Willebrandova faktoru (vWF). Adheze či stimulace specifických povrchových receptorů (zejm. tromboxanových, ADP, serotoninových či trombinových) vede k *aktivaci* trombocytu. V této fázi dochází k uvolnění řady destičkových působků typu tromboxanu A₂, adenosin-difosfátu – ADP, serotoninu a dalších, kdy mluvíme o *degranulaci*. Současně je iniciována exprese specifických vazných receptorů, glykoproteinů IIb/IIIa na povrchu destičky, které jsou bivalentními proteiny (fibrinogenem, vWF či vitronectinem) fixovány navzájem, tedy nastává vlastní *agregace*. Vedle aktivace může být trombocyt též *stabilizován* zvýšením poměru cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) a cyklického adenosin monofosfátu (cAMP).

Naše současné spektrum *protideštičkových léků* (dříve označovaných též jako antiagregancia) vychází z jednotlivých fází stimulace trombocytu. Fázi adheze zatím blokovat neumíme. Naopak úspěšně – *inhibitory aktivace trombocytů* – tlumíme fázi druhou. Je-li aktivace indukována tromboxanem A₂, můžeme zasáhnout *blokátory tromboxanových receptorů* (v ČR nedostupných) či při podnětu vycházejícím z adenosin-difosfátu (ADP) jsou účinné *blokátory*

destičkových receptorů ADP typu thienopyridinů (tiklopidin a klopidoogrel). Inhibitory destičkových serotoninových receptorů jsou méně významné, nicméně naftidrofuryl, *blokátor serotoninových receptorů typu 5-HT₂*, má mírný protideštičkový efekt. Degranulaci inhibujeme zabráněním syntézy TXA₂ blokátory cyklo-oxygenázy či tromboxan-syntázy, v praxi užíváme zejména acetylsalicylovou kyselinu – ASA. Ke stabilizaci je možno podat inhibitory fosfodiesterázy (dipyridamol či cilostazol), protideštičkový efekt je však slabý. Podobně nabídku cGMP v trombocytu zvyšují donátory NO (molsidomin) či vazodilatační prostanoidy (PGI₂ a PGE₁). Poslední klíčovou fází – agregaci – tlumí inhibitory glykoproteinních receptorů IIb/IIIa, na tomto místě můžeme mluvit skutečně o antiagregancích. V praxi jsou dostupné parenterálně aplikované přípravky – abciximab, integrilin či tirofiban. Z uvedeného přehledu by se dalo soudit, že spektrum je široké a nové léky nepotřebujeme, skutečnost však je jiná.

Proč nová antitrombotika?

Protideštičkové léky (zejména nejvíce prověřená ASA) snižují výskyt trombotických příhod

a mortality o 20–25 %, nicméně jsou známy nedostatky užívaných léků. Často diskutovaným problémem dvou nejčastěji užívaných protidestičkových léků – kyseliny acetylsalicylové (ASA) či klopidoogrelu – je *rezistence*, či nedostatečná odpověď na léčbu, se kterou se setkáváme asi u čtvrtiny nemocných. Bohužel rezistence k léčbě může být na oba léky současně. Proto záměna jednoho za druhý či jejich kombinace problém neřeší. U akutních stavů je zase problémem několikahodinové prodloužení do nástupu účinku u klopidoogrelu. Aktivaci trombocytu stimulací trombinového receptoru PAR-1 jsme zatím tlumit neuměli a inhibice serotoninového receptoru má klinický efekt nedostatečný. Konečně inhibitory receptorů IIb/IIIa, odhlédneme-li od vysoké ceny, mají nevýhodu nutnosti parenterálního podání, vysokého krvácivého potenciálu a vyššího rizika protrombotického stavu po jejich vysazení při tzv. rebound fenoménu. Lze tedy konstatovat, že existuje mnoho důvodů pro zavádění nových protidestičkových léků. Kombinace léčebných postupů s různými mechanismy účinku potencuje výsledný terapeutický efekt.

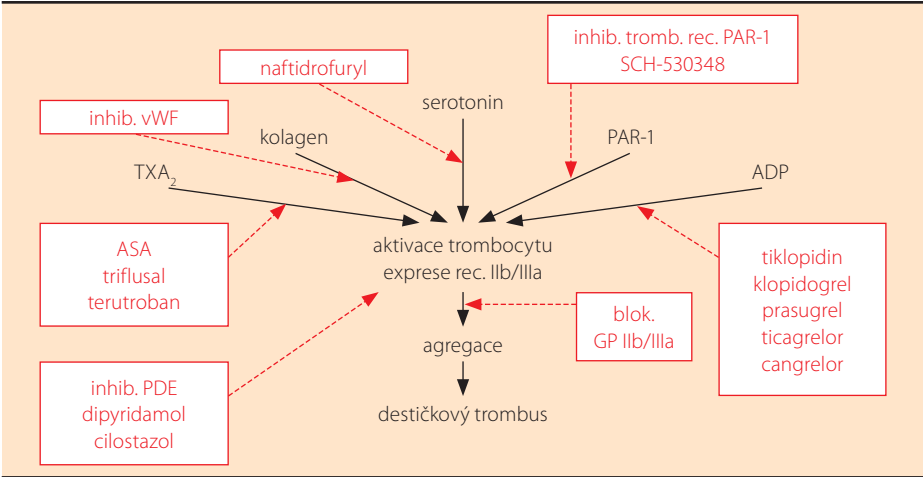
Perspektivy v oblasti protidestičkových léků

Mechanismem účinku *protidestičkových léků* je inhibice primární, tj. destičkové hemostázy ve fázi adheze, aktivace, degranulace či vlastní agregace trombocytu (obrázek 1). Prvou fází, tj. *adhezi* destiček k subendoteliálním strukturám, zejména ke kolagenu zatím ovlivnit neumíme. Inhibitory destičkových receptorů Ib či von Willebrandova faktoru (vWF) jsou zatím ve fázi preklinického zkoušení. Nejvíce inovativních molekul působí ve fázi *aktivace* destičky, především v oblasti aktivace indukované ADP.

Blokátory receptorů ADP

Blokáda aktivace trombocytu cestou receptorů ADP nabízí řadu perspektivních novinek.

Obrazek 1. Místa působení protidestičkových léků



Rozhodujícími receptory na povrchu trombocytu jsou rychle a krátce aktivní P2Y₁ a později dlouhodobě P2Y₁₂, které zprostředkovávají aktivaci a jsou podmínkou pro vlastní agregaci. *Thienopyridiny* (*klopidoogrel* a *tiklopidin*) inhibují agregaci zprostředkovanou receptory P2Y₁₂. Jejich význam v léčbě nestabilních forem ICHS a při koronárních intervencích je nepochybný a *kombinace s acetylsalicylovou kyselinou* je považována v současnosti za zlatý standard. Jak bylo řečeno, část nemocných nereaguje správně na klopidoogrel. Zdá se, že hlavním důvodem je nedostatečná konverze klopidoogrelu, podávaného pro lepší vstřebávání jako proléčivo, na vlastní aktivní metabolit. Klíčovým enzymem je polymorfní oxidáza CYP 2C19. Jak ukázala farmakogenetická analýza studie TRITON-TIMI-38, u nemocných s alespoň jednou defektní alelou pro tento isoenzym (vyskytující se asi u 30 % populace) se objevilo o více než 50 % více závažných kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulárních úmrtí, infarktů či iktů), trombóza po implantaci stentu bylo dokonce 3x více než u zbytku populace s funkčním isoenzymem. Nález byl potvrzen recentní analýzou registru IM ve Francii. Logickým řešením tohoto handicapu je vývoj inhibitorů receptoru P2Y₁₂, jejichž účinek není závislý na zmíněné konverzi. Ve fázi

pokročilého klinického hodnocení jsou tři velmi slibné molekuly – *prasugrel*, *cangrelor* a *ticagrelor* (*AZD6140*). Vzájemné srovnání je přehledně uvedeno v tabulce (tabulka 1).
Ve fázi registrace je *prasugrel*, ireverzibilní blokátor dlouhodobě působících receptorů P2Y₁₂, který je představitel dnes již třetí generace thienopyridinů. Jeho konverze na aktivní metabolit je daleko méně ovlivnitelná lékovými interakcemi či polymorfizmy izoenzymů CYP, efekt je proto spolehlivější a není omezen pouze na populaci s funkčním CYP 2C19. Při perorálním podání je nástup účinku patrný již za 30 min. a efekt trvá 72 hodin po ukončení léčby. Studie TRITON-TIMI 38 prokázala „superioritu“ *prasugrelu* proti klopidoogrelu v léčbě akutních koronárních příhod. Kombinovaný ukazatel efektu (úmrtí, infarkt či iktus) poklesl proti klopidoogrelu z 12,1 % na 9,9 % (tj. o absolutních 2,2 %, resp. relativních 19 %). Cenou za tento účinek byl vyšší výskyt významného krvácení o absolutních 0,6 %, resp. relativních 32 %. Tento vzestup odráží skutečnost, že *prasugrel* je účinný též asi u 30 % nemocných s rezistencí na klopidoogrel. Zvýšení rizika krvácení není významné, neboť pravděpodobnost, že zabráníme závažné kardiovaskulární příhodě, je asi 4x větší ve srovnání s klopidoogrem, než riziko, že pacienta poškodí-

Tabulka 1. Srovnání účinku nejvýznamnějších nových protidestičkových léků a klopidoogrelu

Lék	Mechanismus působení	Způsob podání	Metab. aktivace	Vazba	Nástup účinku	Délka účinku	Dávkování
Klopidoogrel	antagonista receptoru P2Y12	perorálně	citlivá k inhibici	ireverzibilní	2–4 hod.	> 72 hod.	600 mg (úvodní), dále 75 mg denně
Prasugrel	antagonista receptoru P2Y12	perorálně	rezistentní k inhibici	ireverzibilní	30 min.	> 72 hod.	60 mg (úvodní), dále 10 mg denně
Ticagrelor	antagonista receptoru P2Y12	perorálně	není nutná	reverzibilní	2–4 hod.	12 hod.	180 mg (úvodní), dále 2x denně 90 mg
Cangrelor	antagonista receptoru P2Y12	parenterálně	není nutná	reverzibilní	minuty	desítky minut	4 µg/kg/min.
SCH-530348	antag. trombin. rec. PAR-1	perorálně	není nutná	reverzibilní	1 hod.	> 72 hod.	40 mg (úvodní), dále 2,5 mg denně

me významným krvácením. Nejvýraznější účinek byl dokumentován u nemocných po implantaci stentu (trombózy v tepně v oblasti stentu klesly při léčbě prasugrelem ve srovnání s klopido-grelem na polovinu, resp. u stentu lékového poklesly o dvě třetiny). Shrňme-li, pak v prasugrelu můžeme očekávat perspektivní lék se *spolehlivějším účinkem a rychlejším nástupem efektu* – hlavní místo bude jistě v *léčbě akutních koronárních stavů a u intervencí v tepenném systému*.

Podobný účinek, tj. blokádu ADP receptorů $P2Y_{12}$ non-thienopyridinového typu, má *ticagrelor*, dosud známý pod kódovým jménem AZD6140. Na rozdíl od prasugrelu je však inhibice *reverzibilní a není potřeba konverze na aktivní metabolit*. Díky tomu, že nedochází k inhibici konverze, je protidestičkový efekt ve srovnání s klopido-grelem spolehlivější při stejném riziku krvácení. Nástup účinku po perorálním podání je kolem 2–4 hodin, vzhledem k reverzibilitě vazby na receptor je délka efektu kratší ($t_{1/2}$ je 2–4 hodiny), nutno proto podávat dvakrát denně. V mega-studii PLATO je prověřován u akutních koronárních příhod. V předcházející pilotní studii byl pozorován trend k poklesu výskytu infarktu myokardu, překvapením však bylo pozorování asymptomatických atrio-ventrikulárních blokád, které však mohly být náhodné.

Příkladem dalšího *reverzibilního non-thienopyridinového* inhibitoru ADP receptoru $P2Y_{12}$ je *cangrelor*, který – obdobně jako ticagrelor – nevyžaduje konverzi. Jeho předností je velmi rychlý nástup účinku (v řádu minut), účinek však je krátký, odezní opět v řádu minut. Vzhledem ke krátkému efektu a nutnosti kontinuální parenterální aplikace je testován u akutních koronárních příhod (studie CHAMPION). Po odeznění akutní fáze je nutno přejít na perorální inhibitor receptoru $P2Y_{12}$. Podobný přípravek, zatím však v časných fázích hodnocení, je perorálně i parenterálně účinný inhibitor pod kódem *PRT 128*.

Blokátory trombinových receptorů PAR-1

Ve třetí fázi klinického hodnocení, stejně jako ticagrelor a cangrelor, je přípravek uváděn pouze pod kódovým číslem *SCH-530348* – reverzibilní blokátor destičkového receptoru, tentokrát však *receptoru trombinového PAR-1*. Tento antagonist destičkového trombinového

receptoru má rychlý nástup účinku (do hodiny) a dlouhou dobu působení ($t_{1/2}$ je > 70 hodin) umožňující podávat perorálně jedenkrát denně po aplikaci nasycovací dávky. Ve studii TRACER je prověřován efekt po akutní koronární příhodě v kombinaci se standardní protidestičkovou léčbou a ve studii TRA-2P-TIMI 50 u chronických kardiovaskulárních onemocnění.

Druhým inhibitorem receptorů PAR-1 je *E5555*, který vedle blokády aktivace destičky tlumí též uvolnění molekul akutní fáze, zejména interleukinu-6, sCD40L a P-selektinu. Bohužel klinické hodnocení u nemocných s akutními koronárními příhodami nepřekročilo II. fázi.

Blokátory syntézy tromboxanu A_2 a tromboxanových receptorů

Novinek ve skupině *inhibitorů syntézy tromboxanu A_2 (TXA₂)* či *blokátorů jeho receptorů* není mnoho. Alternativou ASA je *triflusal*. Na rozdíl od ASA preferenčně inhibuje cyklo-oxygenázu 2 (COX-2). Jeho potenciálem by mohla být protidestičková léčba nemocných s intolerancí či rezistencí na ASA a zejména u astmatiků s „aspirinem“ indukovanou dušností. Úspěšnému zavedení triflusalu brání vysoká cena.

Vedle blokády syntézy tromboxanu A_2 inhibici COX je možno *blokovat i tromboxanové receptory*. Nadějným antagonistou těchto receptorů je *terutroban*. Potvrdí-li se preklinické studie dokumentující výraznou regresi aterosklerózy, pak by mohlo jít o převratný lék. Prozatím je testován v antitrombotické indikaci u nemocných s cerebrovaskulárním postižením (studie PERFORM) a pilotní studie dokumentovaly příznivý efekt v progresi diabetické nefropatie.

Inhibice destičkového GP receptoru IIb/IIIa

Vývoj v oblasti nových perorálních *antagonistů receptoru GP IIb/IIIa* zatím stagnuje, důvodem je vyšší riziko krvácivých příhod a nedostatečná afinita k receptoru rezultující v rebound fenomén. Studie s perorálními blokátory byly před časem ukončeny a nejsou zprávy o nových nadějnějších molekulách.

Jaká je zpráva pro praxi?

Nejvýznamnější inovací tohoto roku bude zavedení prasugrelu, který má proti klopido-grelu

výrazně menší výskyt rezistence, redukované nebezpečí lékových interakcí a rychlejší nástup účinku. Cenou za výrazně větší antitrombotický efekt u akutních forem koronárních příhod je nevelký vzestup krvácivých příhod. Dalším perspektivním postupem je zavedení parenterálně aplikovaného cangreloru s velmi rychlým nástupem účinku u akutních stavů. Krátkou dobu trvání efektu bude možno řešit kombinací s ireverzibilním blokátorem ADP receptorů, tj. s klopido-grelem či prasugrelem, kteří zajistí efekt dlouhodobý. V pozdějším horizontu by mohly přinést řadu zajímavých farmakodynamických vlastností též blokátory trombinových receptorů PAR-1, které vykazují svým protizánětlivým působením též efekt na stabilizaci plátu.

Literatura

1. Mega JL, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. N Engl J Med. 2008 Dec 22 (v tisku).
2. Simon T, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2008 Dec 22 (v tisku).
3. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 15, 357 (20): 2001–2015.
4. 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.
5. O'Donnell MJ, et al. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Noncardioembolic Ischemic Stroke. Stroke. 2008; 39 (5): 1638–1646.
6. Angiolillo DJ, et al. Clinical overview of promising non-thienopyridine antiplatelet agents. Am Heart J. 2008; 156 (2 Suppl): S23–28.
7. Chintala M, et al. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: antagonism of the proteinase-activated receptor 1 for thrombin, a novel approach to antiplatelet therapy for atherothrombotic disease. J Pharmacol Sci. 2008; 108 (4): 433–438.
8. Koo MH, Nawarskas JJ, Frishman WH. Prasugrel: a new antiplatelet drug for the prevention and treatment of cardiovascular disease. Cardiol Rev. 2008; 16 (6): 314–318.
9. Zeidner JF, Frishman WH, Lerner RG. Investigational antiplatelet drugs for the treatment and prevention of coronary artery disease. Cardiol Rev. 2008; 16 (5): 250–259.
10. Angiolillo DJ, Guzman LA, Bass TA. Current antiplatelet therapies: benefits and limitations. Am Heart J. 2008; 156 (2 Suppl): S3–9.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
dkare@lf1.cuni.cz