



Nahradí nová antiagregancia clopidogrel?

Léčba pacientů s tromboembolickými komplikacemi, která spočívá v podání kyseliny acetylsalicylové (ASA) a thienopyridinových derivátů – clopidogrelu (*Plavix*) nebo ticlopidinu (*Ticlid*) – je dnes samozřejmostí. Hlavní indikací je prevence akutních koronárních a cerebrovaskulárních příhod, restenóz stentů, embolizace při fibrilaci síní i trombózy při obliterující ateroskleróze dolních končetin.

Thienopyridiny jsou selektivní blokátory destičkových ADP receptorů; jejich účinnost v kombinaci s ASA byla prokázána v četných studiích. Ticlopidin byl pro závažné nežádoucí účinky z léčby vypuštěn, třebaže byl lacinější než clopidogrel, který má ale také některé nepříznivé farmakologické vlastnosti: opožděný nástup a ireverzibilitu účinku i jeho velkou interindividuální variabilitu a interakce, které vyplývají ze způsobu biotransformace. Snaha nalézt nové účinné látky této skupiny je tedy pochopitelná. Patří mezi ně především prasugrel,⁽¹⁾ rovněž thienopyridinový derivát inhibující destičkové ADP receptory; je účinnější než clopidogrel i ticlopidin, má rychlejší nástup a menší variabilitu účinku a nepodléhá geneticky podmíněným variacím isoenzymů CYP. Je po střevní absorpci ihned hydrolyzován esterázami. Vystupňovaná účinnost se klinicky projevuje silněji vyznačeným poklesem rizika infarktu myokardu i trombózy ve stentech než u clopidogrelu. Zároveň je však riziko krvácení u pacientů s akutním koronárním syndromem při perkutánní koronární intervenci pochopitelně větší než u clopidogrelu. U pacientů s bypassesem byly při podávání prasugrelu závažné krvácivé projevy čtyřikrát častější než u clopidogrelu. Food and Drug Administration (FDA) schválila registraci prasugrelu 10. července 2009. Doporučená dávka je 10 mg, u pacientů s hmotností < 60 kg se má podávat poloviční dávka. U pacientů > 75 let se paušální podávání nedoporučuje vůbec. Hlavní indikací je prevence kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací po prodělaném infarktu myokardu a po perkutánní transluminální koronární intervenci se stentem. Podle autorů připojeného komentáře⁽²⁾ vystihuje text popisu léku dostatečně jeho klady i zápory; nicméně se doporučuje zvýšená opatrnost při jeho preskripci.

Další nový lék této skupiny je ticagrelor,⁽³⁾ jehož účinnost u nemocných s akutním koronárním syndromem byla v multicentrické studii srovnávána s clopidogrelem u 18 624 osob. Jako hlavní kritérium byla stanovena doba do úmrtí na nový infarkt myokardu nebo na cévní mozkovou příhodu. Další kritérium zahrnuje úmrtí z jakékoli příčiny a novou koronární či mozkovou cévní příhodu nebo jinou trombotickou komplikaci. Podání ti-

cagreloru bylo účinnější než podávání clopidogrelu již po 30 dnech léčby. Pokud jde o izolované vyhodnocení cévních příhod, nebyl mezi srovnávanými skupinami velký rozdíl, ale krvácivých komplikací bylo po ticagreloru více než u clopidogrelu. Účinnost ticagreloru byla snížena u nemocných s redukovanou tělesnou hmotností, u pacientů bez hypolipidemií a u nemocných rekrutovaných v USA. Velké krvácivé příhody nebyly u ticagreloru signifikantně častější, avšak léčba musela být častěji přerušena než u clopidogrelu pro změny na EKG, definované jako „komorové pauzy“, již během prvního týdne. Byly pozorovány též dušnost, synkopy, bradykardie a blokády vyžadující implantaci pacemakeru. Také zvýšená koncentrace kyseliny močové a kreatininu byla u ticagreloru častější než u clopidogrelu.

Ticagrelor je cyklopentyl-triazolo-pyrimidin (CPTP). Vstřebává se ve střevě přímo, nepodléhá biotransformaci. Má silnější a dříve nastupující účinek než clopidogrel, který však také rychleji pomine. Má proto ve srovnání s prasugrelem i clopidogrelem určité výhody: je vhodnější tam, kde je indikován chirurgický výkon, a u pacientů se zvýšenou krvácivostí, protože dávkování ticagreloru lze lépe regulovat. Není vhodný u nemocných s chronickou obstrukční chorobou plicní, při hyperurikemii a při středně těžké renální insuficienci, při bradykardii a synkopách v anamnéze. Jeho podávání vyžaduje pečlivější monitorování nemocných.⁽⁴⁾

Lze tedy uzavřít, že ke zhodnocení léčebného významu prasugrelu i ticagreloru bude zapotřebí dalších poměrně rozsáhlých a speciálních studií. Některé otázky týkající se vhodnosti podání, dávkování a interakcí mohou být zodpovězeny jen u vybraných pacientů, nikoli v rámci rozsáhlých randomizovaných studií. Přesto – a přes riziko krvácení – by však měl být výzkum antitrombotik, a ovšem i antikoagulancií, veden dále.

Literatura

1. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 2009;361:940–2.
2. Unger EF. Weighing benefits and risks-The FDA's Review of Prasugrel. *N Engl J Med* 2009;361:942–5.
3. Walentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
4. Schömig A. Ticagrelor – is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009;361:1108–11.

MUDr. Pavel Jerie,
Leymenstrasse 49, CH 4153 Reinach, BL 1, Švýcarsko