

TICAGRELOR U PACIENTŮ S AKUTNÍM KORONÁRNÍM SYNDROMEM

J. Špinar, J. Vítovec

Souhrn

Ticagrelor je orální, reverzibilní, přímý inhibitor receptoru pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂, má rychlejší nástup účinku a více vyjádřenou antiagregační aktivitu než clopidogrel a nepatří do skupiny thienopyridinů. Ve velké multicentrické studii PLATO (180 mg úvodní dávka, 90 mg dvakrát denně udržovací dávka) byl zkoušen proti clopidogrelu (300–600 mg úvodní dávka, 75 mg udržovací dávka) u 18 624 nemocných s akutním koronárním syndromem s ST elevacemi i bez nich. Po 12 měsících se kombinovaný cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu či cévní mozková příhoda vyskytl u 9,8 % nemocných léčených ticagrelorem vs 11,7 % u nemocných léčených clopidogrelem ($p < 0,001$). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu velkých krvácení (11,6 % vs 11,2 %, $p = 0,43$). V prosinci 2010 byl ticagrelor pod názvem Brilique registrován i v České republice, od června 2012 má schválenou úhradu a některá pracoviště s ním mají již první klinické zkušenosti.

Klíčová slova

ticagrelor – akutní koronární syndrom – duální antiagregace – mortalita – krvácení

Abstract

Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome. Ticagrelor is an oral, reversible, direct inhibitor of the P2Y₁₂ type adenosine diphosphate (ADP) receptor characterised by a faster onset of action and by a more expressed antiaggregatory activity compared to clopidogrel, and it does not belong to the thienopyridine group. In the major PLATO multicentre study (180 mg loading dose, 90 mg b.i.d.) ticagrelor was tested against clopidogrel (300–600 mg loading dose, 75 mg daily) in 18,624 patients suffering from acute coronary syndrome with and without ST elevation. After 12 months, the composite of CV death, myocardial infarction and cerebrovascular accident had occurred in 9.8% of ticagrelor-treated patients versus 11.7% of clopidogrel-treated patients ($p < 0.001$). No difference was observed in the occurrence of severe bleeding (11.6% vs. 11.2%, $p = 0.43$). In December 2010, ticagrelor was also registered in the Czech Republic, under the Brilique trademark; since June 2012 it has been covered by health insurance and some centres already have initial clinical experience with it.

Keywords

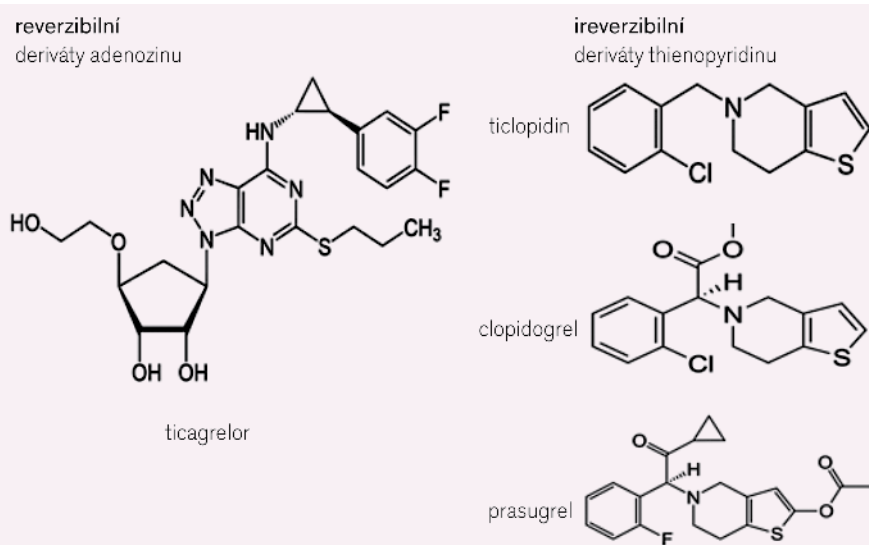
ticagrelor – acute coronary syndrome – dual antiaggregation – mortality – bleeding

maxima (asi 89 %) je dosaženo za 2–4 hod, účinek přetrvává 2–8 hod [2–3].

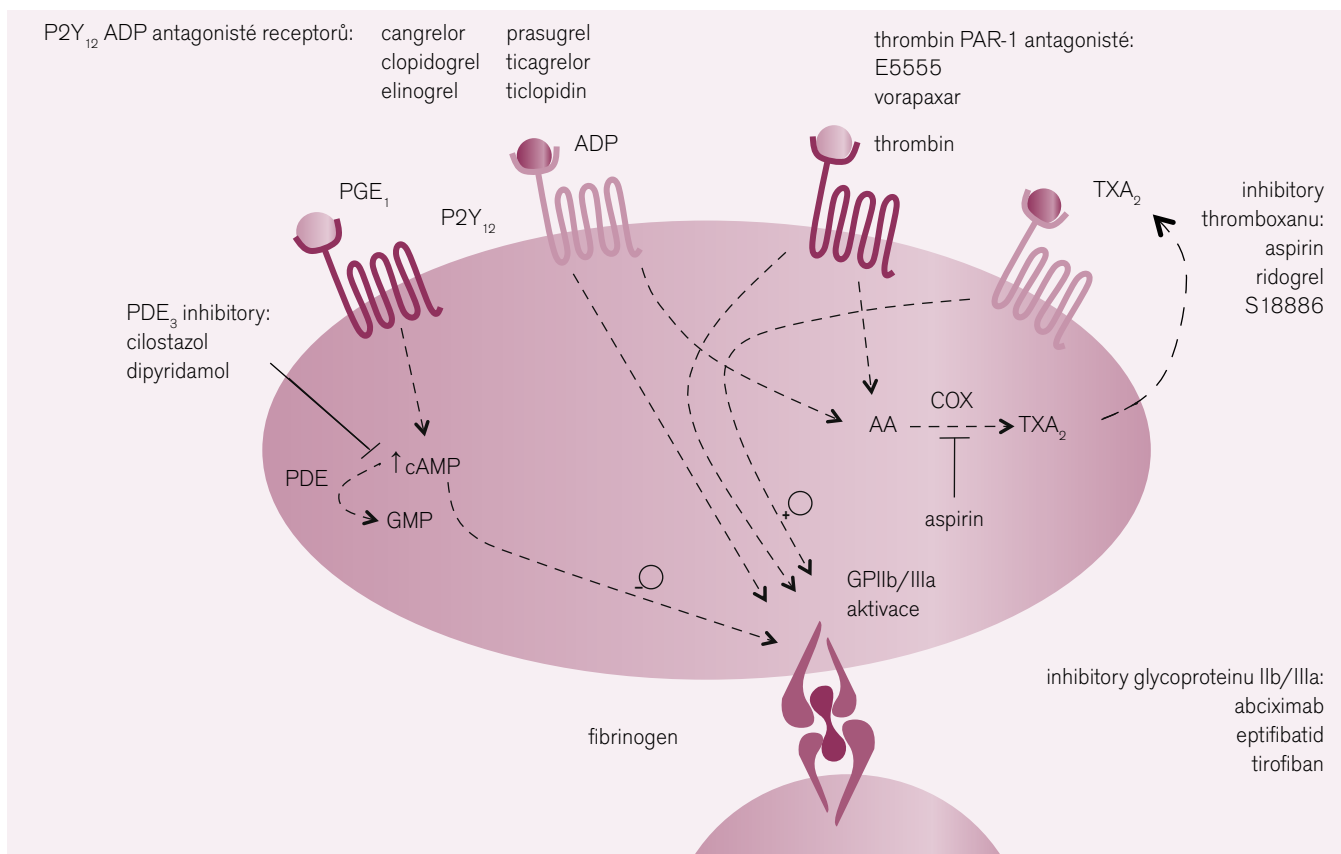
Ticagrelor se po perorálním podání rychle absorbuje. Příjem stravy významně neovlivňuje C_{max} ani AUC ticagreloru ani aktivního metabolitu. Obě látky se silně vážou na plazmatické proteiny (> 99,7 %). Po podání radioaktivního ticagreloru se větší část aktivity z organismu vylučuje stolicí, menší část močí. Průměrný eliminační poločas je asi 7 hod pro ticagrelor a 8,5 hod pro aktivní metabolit.

Ticagrelor je indikován v kombinaci s kyselou acetylsalicylovou (ASA) k prevenci atherotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu bez elevace segmentu ST nebo infarkt myokardu s elevací segmentu ST, včetně pacientů léčených konzervativně a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo jsou po koronárním arteriálním bypassu (CABG)).

Ticagrelor je nové perorálně účinné protidesičkové léčivo; chemickou strukturou patří mezi cyklopentyl-triazolo-pyrimidiny (CPTP) (není tedy thienopyridin!) (obr. 1). Mechanismus jeho antiagregačního účinku spočívá stejně jako u thienopyridinů (clopidogrel, prasugrel) ve vazbě na destičkový receptor P2Y₁₂ pro ADP s následnou blokadou aktivace trombocytů zprostředkované ADP (obr. 2). Na rozdíl od thienopyridinů působí ticagrelor přímo, bez nutnosti konverze na aktivní metabolit, a blokáda aktivace destiček vyvolaná ticagrelorem je reverzibilní [1]. Ticagrelor má rychlý nástup účinku, po perorálním podání iniciální dávky 180 mg pacientům se stabilizovanou ICHS léčeným ASA dochází po 30 min k průměrné inhibici agregace krevních destiček v rozsahu přibližně 41 %,



Obr. 1. Chemické složení inhibitorů P2Y₁₂ blokátorů.



Obr. 2. Mechanismus účinku léků s antiagregačním působením.

Mezi kontraindikace podání ticagreloru patří přecitlivělost na složky přípravku, aktivní patologické krvácení, anamnéza nitrolebního krvácení, střední až závažné poškození jater, souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. s ketokonazolem, klarithromycinem, nefazodonem, ritonavirem a atazanavirem).

Podávání ticagreloru pacientům se zvýšeným rizikem krvácení se má zvažovat, pouze pokud příznivý efekt prevence ischemických

příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. To se týká zejména pacientů: se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálnímu krvácení nebo aktivnímu peptickému vředu); kteří současně užívají další léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, včetně perorálních antikoagulancií, NSAID atd.

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci a antiagregační účinek není žádoucí,

je vhodné ticagrelor vysadit sedm dní před výkonem. Opatrnost se doporučuje u pacientů s bronchiálním astmatem a/nebo CHOPN, u pacientů se středně závažným a závažným poškozením funkce ledvin a u pacientů s hyperurikémií.

Pacienti se zvýšeným rizikem bradykardie (např. pacienti bez pacemakeru se syndromem nemocného sinu, AV blokádou 2. a 3. stupně nebo synkopou vyvolanou bradykardií) byli vzhledem k výskytu většinou asymptomatických komorových pauz v časných fázích klinického vývoje vyloučeni ze studie PLATO. Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem se u těchto pacientů doporučuje opatrnost.

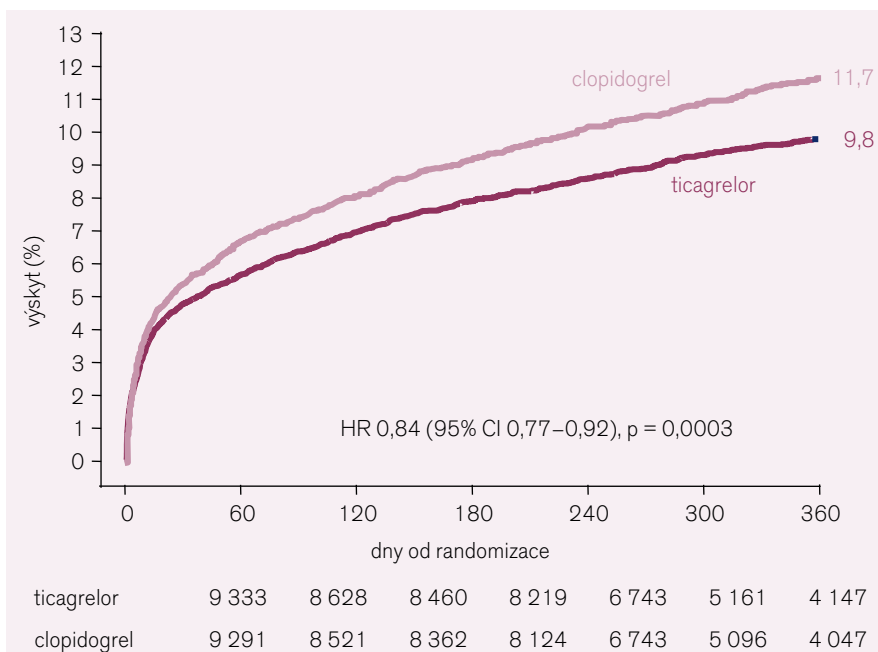
Podle výsledků studie PLATO se ticagrelor a clopidogrel významně nelišily ve frekvenci velkých fatálních nebo život ohrožujících krvácení (viz níže). U pacientů léčených ticagrelorem byly s vyšší četností než u pacientů léčených clopidogrelem dále hlášeny: dušnost (proto opatrnost u nemocných s CHOPN) a pocit tíže na hrudi, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru. Zvýšený výskyt bradyarytmických příhod neměl klinický význam.

Tab. 1. Charakteristika nemocných ve studii PLATO.

| Parametr | Ticagrelor (n = 9 333) | Clopidogrel (n = 9 291) |
|---|------------------------|-------------------------|
| průměrný věk (roky) | 62,0 | 62,0 |
| % žen | 28,4 | 28,3 |
| % kuřáků | 36,0 | 35,7 |
| % s hypertenzí | 65,8 | 65,1 |
| % s dyslipidemií | 46,6 | 46,7 |
| % s diabetem | 24,9 | 25,1 |
| anamnéza infarktu myokardu (%) | 12,6 | 13,1 |
| anamnéza PTCA (%) | 13,6 | 13,1 |
| anamnéza CABG (%) | 5,7 | 6,2 |
| anamnéza srdečního selhání (%) | 5,5 | 5,8 |
| PTCA za hospitalizace | 60,9 | 61,1 |
| CABG za hospitalizace | 4,3 | 4,7 |
| PTCA – angioplastika, CABG – aorto-koronární bypass | | |

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 je vzhledem k možnosti zvýšení expozice vůči ticagreloru kontraindikováno. Nedoporučuje se ani současné podávání simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách nad 40 mg/den, jiné statiny metabolizované CYP3A4 byly v klinické studii podávány bez problémů s bezpečností. Pečlivé klinické sledování se doporučuje při současném podávání léků s nízkým terapeutickým indexem, jejichž metabolismus je závislý na P-gp (např. digoxin nebo cyklosporin). Opatrnost se doporučuje také při současném podávání s léky, které působí bradykardií; při současném podávání s betablokátory; s blokátoři kalciového kanálu diltiazemem a verapamilem ani s digoxinem však nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

Počáteční (syťící) dávka je 180 mg (2 tbl), dále se pokračuje dávkou 90 mg dvakrát denně. Podává se v kombinaci s ASA (pokud není kontraindikována) v dávce 75–150 mg/den. Doporučená doba léčby je až 12 měsíců po akutním koronárním syndromu, zkušenosti s delší léčbou jsou omezené. Pokud to není klinicky indikováno, léčba by neměla být přerušena ani předčasně ukončena. S podáváním ticagreloru s antikoagulačními preparáty (warfarin, dabigatran, rivaroxaban) jsou jen omezené zkušenosti. Pacienti dosud léčení clopidogrelem mohou být převedeni na ticagrelor podle potřeby. Pře-



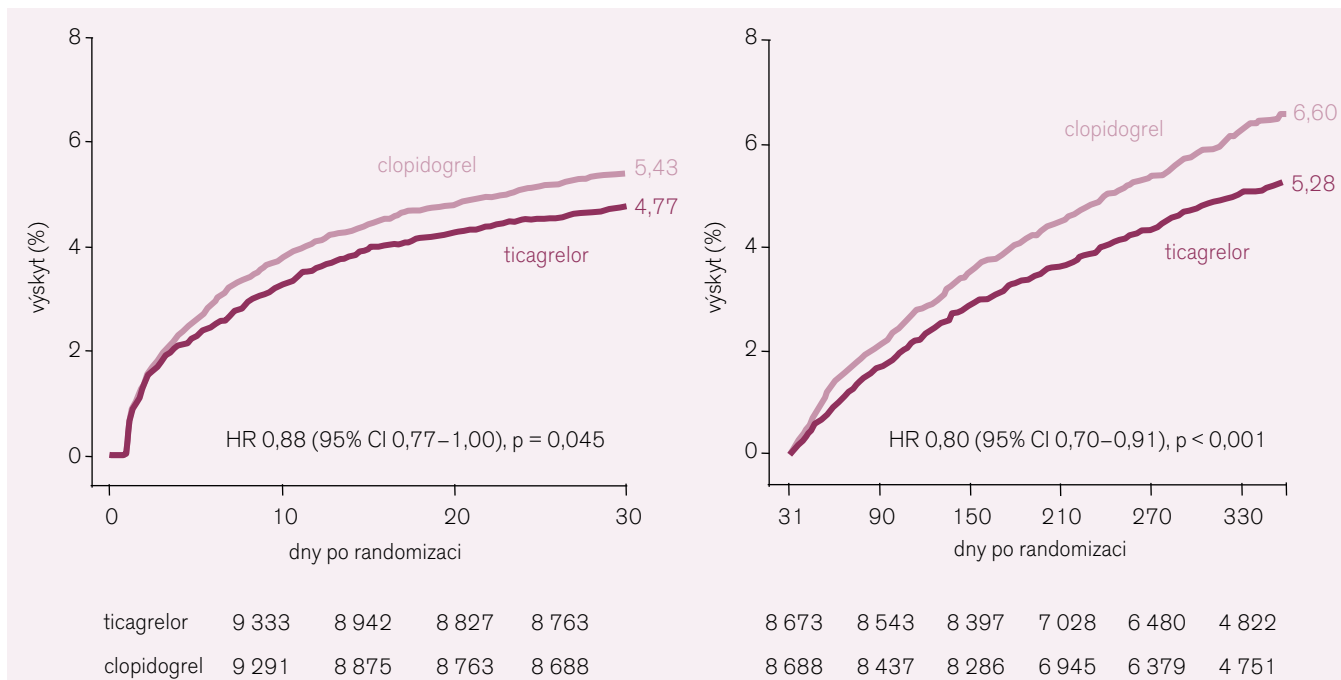
Obr. 3. Primární složený cíl ve studii PLATO.

chod z prasugrelu nebyl studován. Současná doporučení po akutním infarktu myokardu doporučují až 12měsíční užívání duální antiagregační léčby – kyselina acetylsalicylová + clopidogrel nebo prasugrel nebo ticagrelor.

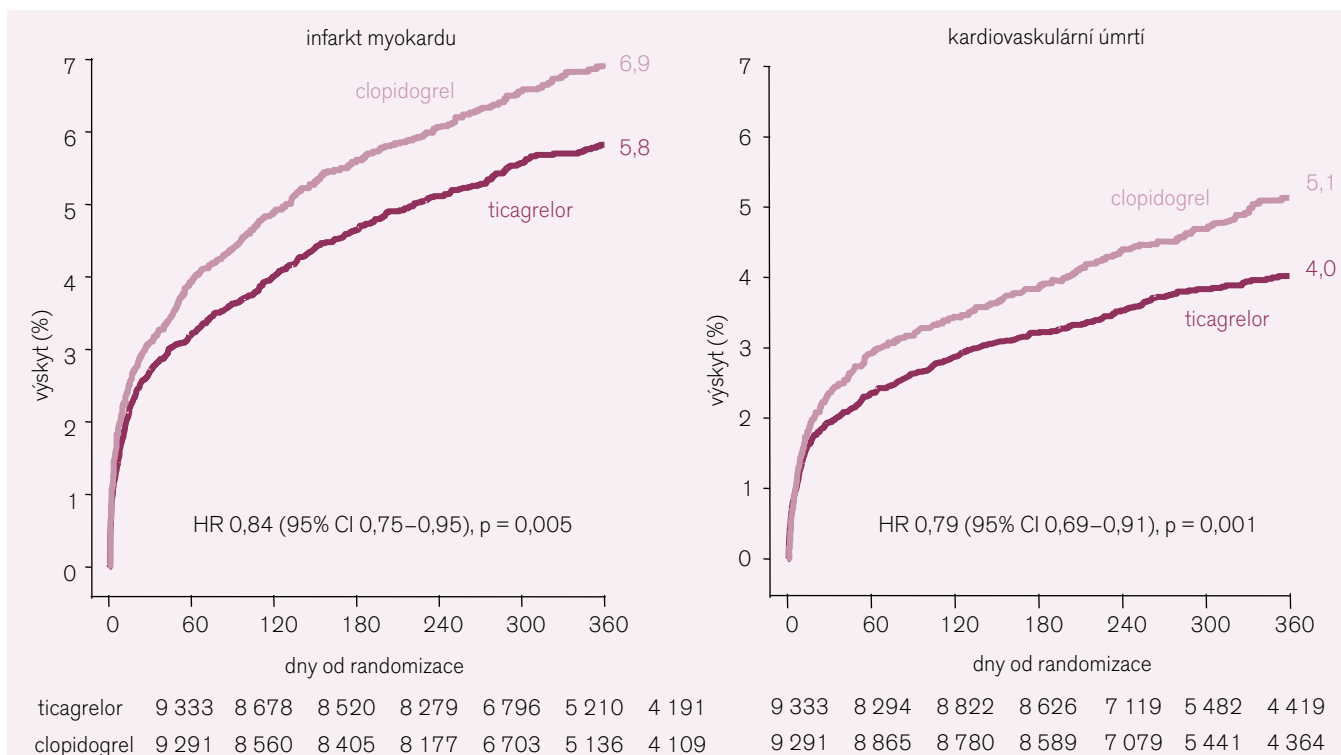
U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Tablety se užívají v pravidelnou denní dobu, s jídlem nebo mimo jídlo. Vynechání dávky je nežádoucí.

Ticagrelor byl testován v klinické studii **PLATO: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms [4–6].**

Do studie PLATO bylo zařazeno 18 624 nemocných po akutním infarktu myokardu, kteří byli randomizováni na clopidogrel (300–600 mg úvodní dávka, 75 mg udržovací dávka) a ticagrelor (180 mg úvodní dávka, 90 mg dvakrát denně udržovací dávka) a bylo doporučeno, aby současně užívali kyselinu acetylsalicylovou. Studie probíhala



Obr. 4. Primární cíle ve studii PLATO v čase.



Obr. 5. Sekundární cíle ve studii PLATO.

v 862 centrech ve 43 zemích a nábor byl zahájen v říjnu 2006 a ukončen v červnu 2008. Sledování nemocných probíhalo do února 2009. Randomizace proběhla do 24 hod od akutního koronárního syndromu, medián podání léku od vzniku bolesti na hrudi byl 11,3 hod. Permanentní ukončení léčby během dvojité slepé fáze bylo v 23,4 % u nemocných léčených ticagrelorem a v 21,5 %

u nemocných léčených clopidogrelem. Průměrná doba užívání léčby byla 277 dní (od 179 do 365 dní). Vstupní charakteristiku souboru ukazuje tab. 1.

Kyselinu acetylsalicylovou za hospitalizace užívalo 97,4, resp. 97,5 % nemocných, ACE inhibitory nebo sartany 88 % nemocných, beta-blokátory skoro 90 % nemocných a statiny 89,7, resp. 89,2 % nemocných.

Koronární angiografie za hospitalizace byla provedena u 7 599 (81,4 %) nemocných léčených ticagrelorem a u 7 571 (81,5 %) nemocných léčených clopidogrelem.

Primární cíl – kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu ukazuje obr. 3.

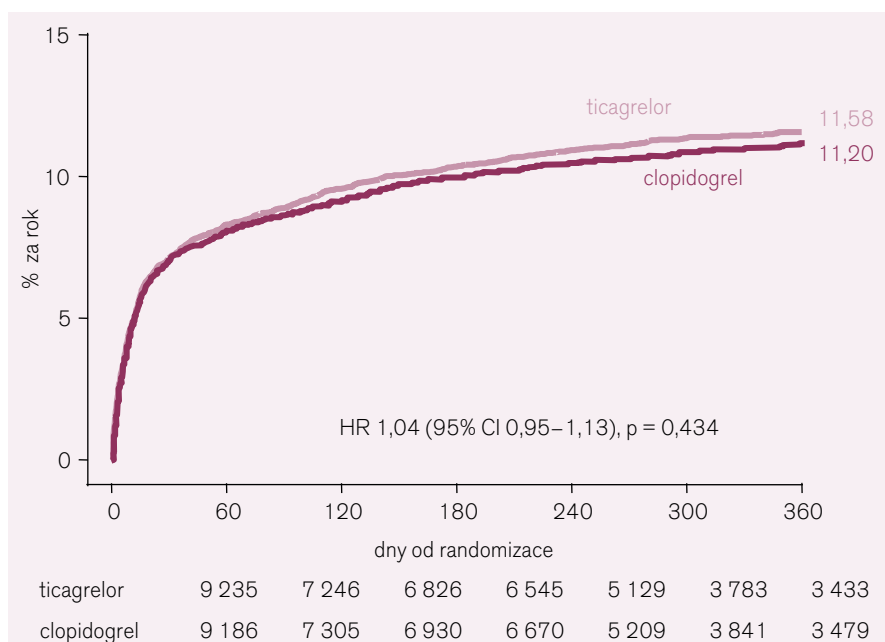
Primární cíl v čase ukazuje obr. 4. Z obrázku je patrné, že rozdíl byl pozorován již během prvních 30 dní ($p = 0,045$) a že se zvýraznil od 30. do 360. dne ($p < 0,001$).

Sekundární cíle – infarkt myokardu a kardiovaskulární úmrtí samostatně ukazuje obr. 5. Oba parametry byly vysoce statisticky významné, pro infarkt myokardu $p = 0,005$, pro kardiovaskulární úmrtí $p = 0,001$.

Některé vedlejší nálezy jako trombózu ve stentu, dušnost a malignity ukazuje tab. 2. Trombóza ve stentu byla významně méně přítomna u nemocných léčených ticagrelorem, naopak vyšší výskyt dušnosti u nemocných léčených ticagrelorem doposud nemá jasné vysvětlení [7,8].

Primární bezpečnostní cíl – velké krvácení ukazuje obr. 6 a 7. Je patrné, že nebyl rozdíl v obou léčených větvích. Souhrn primárních a sekundárních cílů podává tab. 3.

Výsledky studie PLATO můžeme shrnout do následujících bodů:



Obr. 6. Krvácení ve studii PLATO v čase.

Tab. 2. Vedlejší nálezy ve studii PLATO.

| Parametr | Ticagrelor | Clopidogrel | p |
|---------------------|------------|-------------|---------|
| trombóza stentu (%) | | | |
| jasná | 1,3 | 1,9 | 0,009 |
| pravděpodobná | 2,1 | 2,8 | 0,02 |
| možná | 2,8 | 3,6 | 0,01 |
| dušnost (%) | | | |
| jakákoli | 13,8 | 7,8 | < 0,001 |
| s vysazením léčby | 0,9 | 0,1 | < 0,001 |
| malignita (%) | | | |
| jakákoli | 1,4 | 1,7 | 0,17 |
| maligní | 1,2 | 1,3 | 0,69 |
| benigní | 0,2 | 0,4 | 0,02 |

Tab. 3. Hlavní výsledky studie PLATO.

| Parametr | Ticagrelor (n = 9 333) | Clopidogrel (n = 9 291) | p |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| primární cíl, KV úmrtí, IM, CMP | 864 (9,8 %) | 1 014 (11,7 %) | < 0,001 |
| všechna úmrtí, IM, CMP | 901 (10,2 %) | 1 065 (12,3 %) | < 0,001 |
| infarkt myokardu | 504 (6,8 %) | 593 (6,9 %) | 0,005 |
| KV úmrtí | 353 (4,0 %) | 442 (5,1 %) | 0,001 |
| CMP | 125 (1,5 %) | 106 (1,3 %) | 0,22 |
| všechna úmrtí | 399 (4,5 %) | 506 (5,9 %) | < 0,001 |

IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, CMP – cévní mozková příhoda

- Při léčbě 1 000 nemocných s akutním infarktem myokardu ticagrelor oproti clopidogrelu zabránil:
 - 14 úmrtím,
 - 11 infarktům myokardu,
 - 7 trombózám ve stentu.
- Ticagrelor oproti clopidogrelu má statisticky významně nižší celkovou i kardiovaskulární mortalitu.
- Ticagrelor nezvyšuje velké ani malé krvácení.
- Zvýšený výskyt dušnosti nebyl vysvětlen, plicní funkce nebyly po ticagreloru horší než po clopidogrelu.

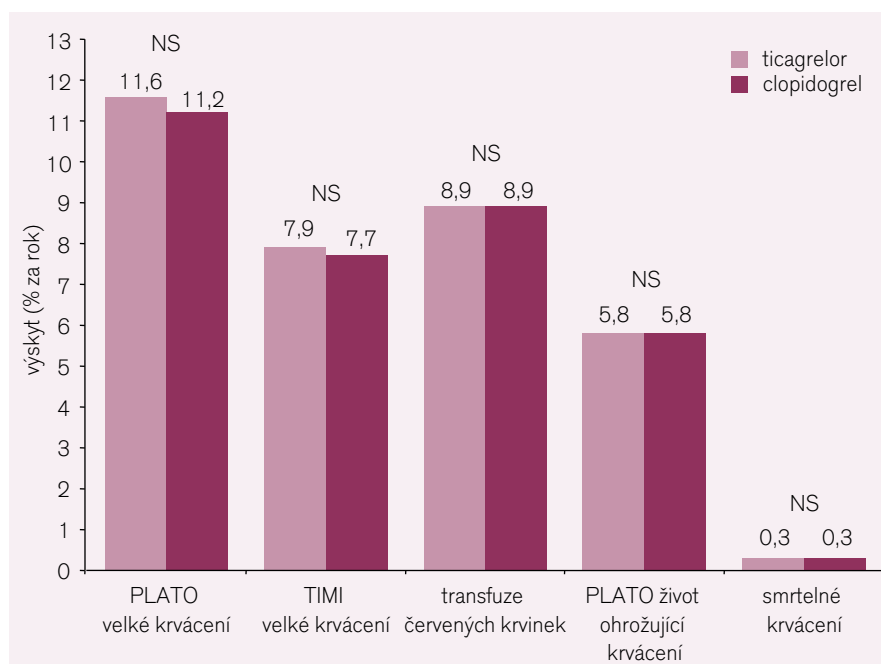
Americká Food and Drug Administration (FDA) schválila 20. června 2011 Brilique (ticagrelor) pro léčbu akutních koronárních syndromů [9]. V České republice byl Brilique (ticagrelor) registrován 3. 12. 2010 a úhradu má schválenou od 1. 6. 2012 a je indikován 12 měsíců po akutním koronárním syndromu společně s kyselinou acetylsalicylovou [10].

Na studii PLATO volně navazuje studie PEGASUS-TIMI 54, která má za cíl objasnit, zda má smysl dlouhodobé podávání duální antiagregace kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem či ticagrelem. Randomizováni jsou

tentokrát nemocní s chronickou ischemickou chorobou srdeční (1–3 roky po infarktu myokardu) a studie se opět aktivně účastní i Česká republika. Ukončení náboru se očekává ještě v roce 2012, délka sledování bude záležet na výskytu primárních endpointů –

kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).



Obr. 7. Krvácení ve studii PLATO podle závažnosti.

Literatura

1. Bultas J. Ticagrelor. *Remedia* 2011; 21: 116–125.
2. Penka M. Antikoagulační a antiagregační léčba – základní principy. *Kardiol Rev* 2012; 14: 63–67.
3. Penka M. Máme dnes lepší antitrombotika? *Kardiol Rev* 2012; 14: 62.
4. 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.
5. Špinar J, Vítovec J. Komu zvoní hrana. *Kardiol Rev* 2009; 11: 197–199.
6. Špinar J, Vítovec J. Studie RE-LY a PLATO – budeme přepisovat guidelines. *Bulletin Hypertenze* 2010; 13: 22–25.
7. Scirica BM, Vannoni CHP, Emanuelsson H et al. The incidence of arrhythmias and clinical arrhythmias events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO trial. *JACC* 2010; 55 (10A): 1100–1274.
8. Storey RF, Bliden KP, Patil SB et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 185–193.
9. U.S. Food and Drug Administration. Brilinta™ Prescriber Information. <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatda/label/2011/022433s000lbl.pdf>.
10. Štípal R. Perorální protidestičková léčba u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Kardiol Rev* 2012; 14: 68–71.

Doručeno do redakce 26. 6. 2012

Přijato po recenzi 16. 7. 2012

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹ Interní kardiologická klinika

LF MU a FN Brno-Bohunice a ICRC, Brno

² I. interní kardiologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

jspinar@fnbrno.cz

www.klinickaonkologie.cz