

Nová antitrombotika v prevenci žilní tromboembolie a nové protidestičkové léky

J. Malý¹, M. Pecka¹, R. Malý²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Souhrn: V první části uvádíme stručný přehled nových antitrombotik, která by měla nahradit v řadě indikací kumariny a heparin. V tomto přehledu informujeme o pentasacharidech, přímých inhibitorech trombinu a přímých inhibitorech faktoru Xa. Druhá část je věnována vysvětlení významu působků ovlivňujících aktivace krevních destiček, neboť nové léky s protidestičkovým účinkem působí blokováním těchto základních reakcí. Především inhibice agregace destiček stimulované ADP je směrem, kterým se ubírá moderní protidestičková terapie, snižující riziko arteriálních okluzí.

Klíčová slova: fondaparinux – dabigatran – rivaroxaban – protidestičkové léky

New antithrombotics in the prevention of venous thromboembolia and new anti-platelet drugs

Summary: We first present a brief overview of new antithrombotic agents that are assumed to replace coumarines and heparin in many indications; this overview provides information on pentasaccharides, direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors. Secondly, since the new drugs with antiplatelet effect act through blockade of the reactions involved in blood platelet activation, we review and discuss the substances that interfere with this process. The current antiplatelet therapy focuses mainly on an inhibition of platelet aggregation stimulated by ADP, reducing the risk of arterial occlusions.

Key words: fondaparinux – dabigatran – rivaroxaban – antiplatelet drugs

Úvod

Historie léčebného ovlivnění žilní a arteriální trombózy je velmi stará. Od objevení aspirinu uplynulo více než 100 let a heparin byl objeven před 95 lety. Kumariny známe více než 50 let. 90. léta minulého století přinesla do prevence a léčby nízkomolekulární hepariny a pentasacharidy. Farmakologické možnosti profylaxe tromboembolické nemoci (TEN) se v posledních 10 letech výrazně rozšířily. Přes objevení nových léků a průkaz jejich účinnosti v profylaxi TEN nebylo dosud nalezeno „ideální“ antitrombotikum (tab. 1). V této stati přinášíme stručný přehled poznatků o pentasacharidech, přímých inhibitorech trombinu a přímých inhibitorech faktoru Xa. V přehledu protidestičkových léků zmiňujeme především thienopyridiny a léky ovlivňující ADP. Současné trendy v profylaxi v nových indikacích počítají s novými, moderními antitrombotiky.

Fondaparinux

Fondaparinux patří mezi syntetické pentasacharidy, jež jsou uměle připra-

venou specifickou sekvencí, kterou se přirozené glykosaminoglykany váží na antitrombin. Je to syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X. Selektivní vazbou na antitrombin zesiluje (asi 300krát) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombinem. Neutralizace faktoru Xa inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin a nemá žádný vliv na destičky. Pro svou malou molekulu tlumí tedy pouze faktor Xa, a představuje tak poměrně bezpečný a navíc zcela homogenní glykosaminoglykan. Po subkutánním podání se kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100 %) [1].

V roce 2000 byly prezentovány výsledky 4 velkých prospektivních multicentrických studií (EPHESUS, PENTHIFRA, PENTAMAKS, PENTATHLON), srovnávajících efekt pentasacharidu oproti enoxaparinu ve skupinách pacientů s elektivními ortopedickými výkony. Celkově bylo vy-

hodnoceno téměř 7 000 nemocných. Pentasacharid v dávce 2,5 mg denně podávaný pooperačně byl v prevenci žilní tromboembolické nemoci účinnější než enoxaparin (o.d. RRR = 56 %) u nemocných se závažnými ortopedickými operacemi v oblasti dolních končetin. Při sledování krvácivých komplikací byl pentasacharid shledán stejně bezpečným jako enoxaparin [2,3]. Ve studii FLEXTRA bylo ověřováno, zda je oddálené podání fondaparinuxu po ortopedické operaci účinné a bezpečné u nemocných s elektivními náhradami kyčelního a kolenního kloubu. Prokázalo se, že účinnost fondaparinuxu není snížena oddálením podání léku následujícího dne po operaci [4]. Pentasacharidy byly zkoušeny i v ostatních indikacích, které dříve představovaly domény klasických glykosaminoglykanů: prevence a léčba žilní tromboembolie u interních, onkologických i obecně chirurgických pacientů, pacienti s kardiochirurgickými výkony, chronická hemodialýza aj. V chirurgii

to byly studie PEGASUS a APOLLO. Ve studii PEGASUS byl podáván fondaparinux 2,5 mg jednou denně proti dalteparinu 2 500 j. před operací i po ní a stejná dávka fondaparinuxu proti vyšší dávce dalteparinu 5 000 j. před operací i po ní [5].

Léčba tromboembolické nemoci byla ověřena ve studiích MATISSE-PE, MATISSE-DVT, které prokázaly, že fondaparinux je bezpečný a účinný jako LMWH v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT). Léčebná dávka je 7,5 mg s.c. denně. Dále je účinný při podávání 1krát denně s.c. a výhodný pro domácí léčbu DVT. Byla prokázána jeho bezpečnost a účinnost v počáteční léčbě plicní embolie (PE). Pro počáteční fáze PE je účinný při podávání 1krát denně s.c. a výhodný i pro domácí léčbu stabilních PE. Dále studie prokázala, že fondaparinux je bezpečný a účinný i pro nemocné nad 100 kg hmotnosti [6]. Pentasacharidy mohou být slibnými léky u heparinem indukované trombocytopenie, protože nevykazují zkříženou reaktivitu s jinými glykosaminoglykany. Mohou být přímoustující lékem před podáním specifické terapie.

Dabigatran etexilát

Dabigatran etexilát je představitelem nové generace perorálních antikoagulaancií patřících mezi tzv. přímé inhibitory trombinu. Dabigatran má nízký potenciál lékových interakcí, je bez interakce s potravinami, navíc bez nutnosti pravidelných kontrol nebo úprav dávky [7]. Nově publikované příznivé výsledky studií u pacientů s akutní žilní tromboembolickou nemocí (RE-COVER) a nemocných s fibrilací síní ohrožených cévní mozkovou příhodou (RE-LY) přinesly další důkazy o účinnosti a bezpečnosti dabigatranu [8,9]. Dabigatran je v současné době indikován v prevenci žilní tromboembolické nemoci po náhradě kolenního kloubu (po dobu 10 dní) a kyčelního kloubu (28–35 dní) v doporučené dávce 220 mg jednou denně. Nově byl schválen i pro prevenci tromboembolie u nemocných s fibrilací síní.

Po perorálním podání je dabigatran etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení prolečiva dabigatran etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci. Na rozdíl od antagonistů vitaminu K (warfarin), které působí variabilně přes různé koagulační faktory, dabigatran dosahuje jako přímý inhibitor trombinu silných antitrombotických účinků specifickou bloádou aktivity trombinu (volného i vázaného v trombech), který je klíčovým enzymem v procesu tvorby trombu. Dabigatran, podávaný v jedné denní dávce (220 mg), v prevenci TEN po elektivních náhradách kolenního a kyčelního kloubu se v žádném sledovaném ukazateli účinnosti a bezpečnosti neliší od efektu referenčního nízkomolekulárního heparinu enoxaparinu. Potenciál dabigatranu je možné vidět zejména jako alternativu heparinů a pentasacharidů v krátkodobé i prodloužené profylaxi TEN po velkých ortopedických operacích, kdy bude výhodou možnost perorální aplikace. Výhodou dabigatranu je absence monitorování antikoagulačního efektu, jeho nevýhodou je zejména nedostupnost specifického antidota a vyšší cena [10,11].

Monitorování antikoagulačního účinku

Vzhledem k předvídatelnému farmakologickému profilu dabigatranu s fixním dávkováním není nutná laboratorní kontrola léčby, testy pro kvantitativní stanovení efektu dabigatranu (trombinový čas, haemoclot thrombin inhibitor test a ekarínový koagulační čas) jsou dostatečně senzitivní. V akutních situacích jsou aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový test) a trombinový čas nejčastěji dostupnými metodami pro monitorování antikoagulačního efektu dabigatranu, ale aPTT je méně senzitivní v supratherapeutických koncentracích dabigatranu. Jsou dostupná jen limitovaná klinická data o využití ACT (activated clot-

ting time). Protrombinový čas (INR) je málo senzitivní test, a nemůže být tedy pro sledování působení dabigatranu doporučován [12].

U pacientů, kteří současně užívají dabigatran a amiodaron, je nutné snížit dávky dabigatranu na 150 mg denně. Není dostupné žádné specifické antidotum dabigatranu. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Při vážném a život ohrožujícím krvácení je doporučeno zvážit podání krevních převodů, živočišného uhlí (pokud byl dabigatran podán do 2 hod), koncentráty protrombinového komplexu, popř. je indikován rekombinantní faktor VIIa (rF VIIa). Dabigatran je dialyzovatelný, proto lze tedy provádět hemodialýzu nebo hemofiltraci přes živočišné uhlí [13].

Účinnost a bezpečnost dabigatranu ve srovnání se stávající standardní léčbou je hodnocena v rámci rozsáhlého programu RE-VOLUTION u více než 38 000 pacientů a jeho součástí jsou studie zaměřené na následující problematiku:

- primární prevence žilní tromboembolické nemoci (TEN): studie RE-NOVATE, RE-NOVATE II, RE-MODEL a RE-MOBILIZE;
- akutní léčba TEN: studie RE-COVER a RE-COVER II;
- prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní: studie RE-LY;
- sekundární prevence akutního koronárního syndromu: RE-DEEM (studie fáze II);
- sekundární prevence žilní trombózy a plicní embolie: studie RE-MEDY a RE-SONATE [14,15].

Rivaroxaban

Rivaroxaban je selektivní inhibitor Xa, který má rychlý nástup účinku (3 hod) a poločas účinku 9 hod. Váže se přímo na koagulační faktor Xa, a to prostřednictvím interakce mezi jeho centrálním oxazolidinonovým centrem a chloro-

thiofenovou a morfolinovou doménou. Rivaroxaban má duální vylučování. Vylučuje se z 65 % ledvinami a z 35 % biliární stolicí. Biologický poločas rivaroxabanu je při ustáleném stavu udáván v rozmezí mezi 5,7–9,2 hod, u seniorů pak 9–13 hod. K jeho výhodám patří to, že má minimální interakci s cytochromem P450, což vede k menší interakci s léky, které s cytochromem P450 vstupují do kontaktu. Ovlivňuje tromboplastinový test (INR) a méně také aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT). Lze jej monitorovat také pomocí stanovení anti-Xa.

Farmakologicky je důležité, že inhibice faktoru Xa rivaroxabanem účinně předchází „explozi“ tvorby trombinu, tím předchází další potenciaci generace trombinu mechanismem pozitivní zpětné vazby. Inhibice molekuly faktoru Xa může předejít aktivaci až 1 000 molekul trombinu. Inhibice trombinu interferuje s proteiny C a S1, dochází k depleci přirozených antikoagulantů. Přítomnost vyšších koncentrací trombinu je u nemocných sledována řadou nepříznivých okolností. Přetrvávající tvorba trombinu během léčby pacientů s AKS heparinem je asociovaná s recidivou koronárních příhod. Je známo, že přímé inhibitory trombinu na zvířecích modelech zhoršují DIC ve srovnání s přímými inhibitory faktoru Xa. Naopak přímé inhibitory faktoru Xa umožňují vznik malého množství trombinu, což vede k aktivaci proteinu C jako přirozeného inhibitoru koagulace [16].

Přímý inhibitor faktoru Xa rivaroxaban prošel čtyřmi studiemi, které srovnávaly perorálně podávaný rivaroxaban s enoxaparinem v prevenci žilní tromboembolické nemoci u nemocných s elektivními závažnými ortopedickými výkony. U ortopedických nemocných byly uskutečněny studie RECORD 1–4 u více než 11 000 nemocných, kteří dostávali 10 mg rivaroxabanu jednou denně ve srovnání s enoxaparinem, přičemž RECORD 1 a 2 srovnával rivaroxaban a enoxaparin u elektivních náhrad kyčelního kloubu a RECORD 3 a 4

u elektivních náhrad kolenního kloubu. Všechny studie měly podobný profil:

- a) potvrzení či vyloučení hluboké žilní trombózy zobrazovacími metodami;
- b) sledování četnosti nefatální symptomatické žilní trombózy na dolních končetinách po elektivních ortopedických výkonech;
- c) sledování četnosti nefatální symptomatické plicní embolie po elektivních ortopedických výkonech;
- d) sledování mortality ve skupinách léčených nemocných [17–20].

Dále byly uskutečněny 2 studie fáze II zaměřené k léčbě tromboembolické nemoci – studie EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE, které srovnávaly rivaroxaban a enoxaparin současně s warfarinem u nemocných s prokázanou hlubokou žilní trombózou a prokázanou nemasivní plicní embolií. Studie měly okolo 3 000 nemocných a srovnávaly účinek rivaroxabanu 15 mg 2krát denně po dobu 21 dnů a dále s podáváním rivaroxabanu 20 mg 1krát denně 3, 6, resp. 12 měsíců, proti podávání enoxaparinu 2krát denně, nejméně 5 dnů, s následným podáváním warfarinu, u kterého bylo dávkování nastaveno na INR 2–3. Warfarin se podával po stejnou dobu jako rivaroxaban [21,22]. S rivaroxabanem byla recentně dokončena studie ROCKET AF, do níž bylo zařazeno 14 269 nemocných s fibrilací síní, a sledoval se účinek 20 mg rivaroxabanu 1krát denně proti warfarinu nastavenému na INR 2,5 [23].

Ve studii RECORD 1 bylo analyzováno přes 4 400 nemocných, kteří byli

randomizováni do 2 větví. První skupina nemocných s náhradou kyčelního kloubu užívala 10 mg rivaroxabanu p.o. 6–8 hod po operaci a druhá skupina 40 mg enoxaparinu s.c. 12 hod před operací pro prevenci tromboembolické nemoci. Rivaroxaban byl podáván 5 týdnů a enoxaparin rovněž 5 týdnů. Výsledky ukázaly dramatické snížení četnosti žilních tromboembolizmů u nemocných, kteří užívali 5 týdnů rivaroxaban. Primárním cílem studie bylo prokázat rozdíl v četnosti žilního tromboembolizmu. Ve skupině s rivaroxabanem mělo tromboembolickou komplikaci 13 nemocných a ve skupině s enoxaparinem 50 nemocných. Podání rivaroxabanu představovalo snížení relativního rizika o 70 % [19,20].

Nové protidestičkové léky

V první části bychom chtěli vysvětlit význam působků ovlivňujících aktivace krevních destiček, neboť nové léky s protidestičkovým účinkem působí blokováním těchto základních reakcí. Především inhibice agregace destiček stimulované ADP je směrem, kterým se ubírá moderní protidestičková terapie, snižující riziko arteriálních okluzí.

Aktivace krevních destiček je složitý regulovaný proces. Dochází k ní 2 cestami:

- a) aktivací adherovaných destiček,
- b) aktivací klidových destiček v plazmě pomocí induktorů.

Aktivaci destičky je možné chápat jako proces, který probíhá v těchto fá-

Tab. 1. Vlastnosti „ideálního“ antitrombotika.

Perorální podání	perorální podání za hospitalizace i po propuštění
Prediktabilita	bezpečná a účinná antikoagulace již od první dávky
Široké terapeutické okno	bezpečnost v rozmezí různých denních dávek
Fixní dávka	fixní dávka pro většinu nemocných, predikce účinku bez úpravy dávky
Bez nutnosti monitorace	bez nutnosti monitorace dochází k úspoře nepřímých nákladů léčby, práce personálu a snížení nutných kontrol lékařem
Nízké riziko interakcí (jídlo, léky)	užívání bez nutnosti sledování složení stravy a současně užívaných léků

zích: nejprve dojde k ligand-receptorové interakci, následuje přenos (transdukce) signálu do nitra krevní destičky a konečně specifická odpověď stimulované krevní destičky. Při aktivaci krevní destičky dochází uvnitř buňky k přesunům nitrocytoplazmatického vápníku. Koncentrace volných vápenatých iontů uvnitř buňky výrazně stoupá, potom dochází ke změnám membránové struktury, při kterých jde o fenomén flip-flop přetočením membrány a poškození membrány s následnou tvorbou membránových mikročástic. Tyto děje vedou k odhalení membránových fosfolipidů vnitřních struktur membrány (PS – fosfatidylserin, PE – fosfatidyletanolamin).

Ke zvýšení koncentrace intracelulárních Ca^{2+} iontů dochází 3 cestami:

- uvolněním rezervního poolu intracelulárního Ca^{2+} z denzního tubulárního systému,
- uvolněním rezervního poolu buněčného Ca^{2+} z mitochondrií,
- otevřením membránových výměníků – influx Ca^{2+} do buňky.

Vlivem metabolických změn v krevní destičce dojde k přetočení její membrány.

Následuje kontrakce kontraktilních proteinů, změna tvaru a tvorba pseudopodií (obvykle 5–6 výběžků), což vyžaduje přísun energie a mobilizaci Ca^{2+} iontů. Změny tvaru destičky lze laboratorně sledovat imunofluorescenčními metodami nebo pomocí elektronového mikroskopu. Během sledu dalších změn dochází ke stabilizaci monomerů aktinu $\beta 4$ thymosinem a následně jsou proteiny ARP 2,3 či profilinem polymerovány a opatřeny ochrannou čepičkou. Po stimulaci destiček a po uvolnění Ca^{2+} dojde ke konformační změně receptorového komplexu Gp IIb/IIIa a tím se vytvoří podmínky pro vazbu fibrinogenu.

Glykoproteinový komplex (GP) se řadí k destičkovým adhezivním integrinovým receptorům. Skládá se z domény intracelulární a domény extracelulární, která je tvořena 2 řetězci (αIIb a $\beta 3$), a dále z transmembránové části. Ligandy pro GP IIb/IIIa jsou některé bílkoviny (fibrinogen, vWF, vitronectin a fibronektin). Na membráně klidových destiček je $\alpha \text{IIb}\beta 3$ ve skloněné konformaci a místo, na které se váže ligand, není přístupné. Následná aktivace destičky agonisty vybudí intracelulární signál. Při konformační změně dochází k ovlivnění membránové fluidity a to vyvolá in-

tracelulární signál prostřednictvím p 38 a TCP-1, který způsobí změnu tvaru destičky a sekreci obsahu granulí. Konformační změna integrinu $\alpha \text{IIb}\beta 3$ vyvolá uvolnění obsahu α granulí přes kanálový systém. Následuje uvolnění obsahu denzních granulí, uvolní se ADP a současně je zahájena syntéza tromboxanu A_2 (TXA_2). Prostagladiny se tvoří v procesech, při kterých dochází k uvolnění kyseliny arachidonové z membránových fosfolipidů deacylací fosfolipázami (PLA2). Uvolněný TXA_2 působí jako aktivátor dalších destiček tím, že se váže na své specifické receptory na membráně destičky. Naopak prostacyklin (PGI_2), produkovaný převážně endoteliálními buňkami, má efekt antiagregační a vazodilatační. Oba působky (ADP a TXA_2) vyvolají další aktivaci ještě neovlivněných destiček, která vede k agregaci a jejich hromadění v místě poškození. Zvýšená nebo snížená funkce trombocytů může vést ke vratným nebo nevratným změnám ve formaci krevních destiček. Tyto změny jsou závislé na indukčním podnětu, který uvnitř trombocytu vyvolá následné metabolické procesy a odpovídající fyziologické děje [24,25].

Tab. 2 ukazuje, jaké jsou v současné době možnosti ovlivnění funkce krevních destiček, a tab. 3 ukazuje současné prostředky užívané v prevenci a léčbě arteriálních trombóz.

K inhibici aktivačních cest a cyklů máme tato prostředky:

1) inhibitory cyklu kyseliny arachidonové:

- současná inhibice tromboxansyntetázy a blokace receptorů pro TXA_2 ,
- inhibice cyklooxygenázy-1;

2) inhibitory receptorů induktorů agregace krevních destiček: **selektivní** inhibitory (inhibují 1 receptor):

- blokátory receptoru pro ADP,
- blokátory receptoru pro trombin.

Komplexní inhibitory (inhibují více receptorů najednou).

První a druhá generace thienopyridinů

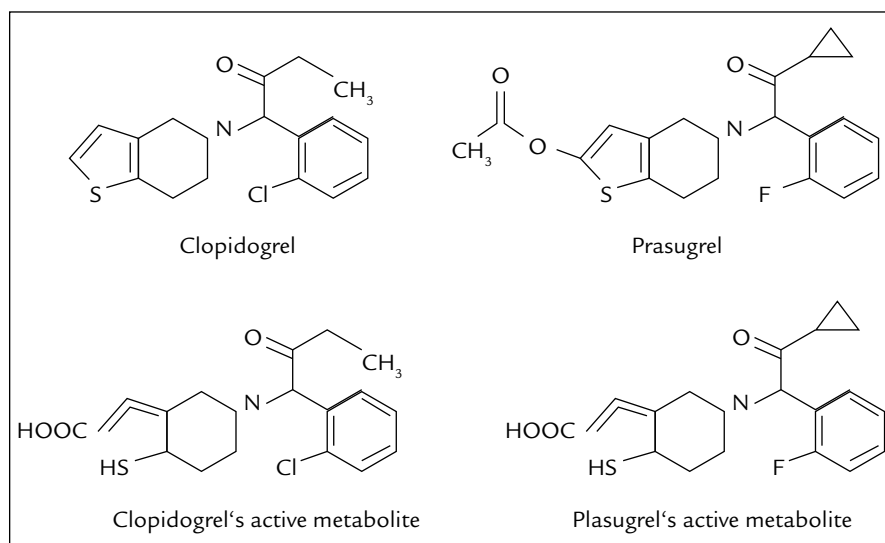
Thienopyridiny blokují ADP a nepřímo inhibují vazbu na fibrinogen pomocí re-

Tab. 2. Léčebné možnosti ovlivnění destičkových funkcí.

Blokáda adheze krevních destiček na subendoteliální matrix	blokátory GP Ib/IIa antagonisté vWF
Blokáda aktivačních cest a cyklů	inhibitory cyklooxygenázy COX (cyklus kyseliny arachidonové) antagonisté tromboxanu A_2 blokáda ADP cesty blokáda trombinového receptoru
Stabilizace krevních destiček	zvýšení destičkové cAMP a cGMP
Blokáda agregace krevních destiček – blokátory GP IIb/IIIa	fragmenty monoklonálních protilátek syntetické peptidové inhibitory GP IIb/IIIa nepeptidové inhibitory GP IIb/IIIa (fibany)

Tab. 3. Současné prostředky užívané v prevenci a léčbě arteriálních trombóz.

Inhibitory cyklooxygenázy	kyselina acetylsalicylová (ASA)
Inhibitory fosfodiesterázy	Dipyridamol
Antagonisté ADP receptoru	Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel
P2Y₁₂ antagonisté	Canrelor, Ticangrelor
Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa	abciximab, eptifibatid, tirofiban



Obr. 1. Clopidogrel a Prasugrel, chemická struktura.

ceptoru GP IIb/IIIa, ale na samotný receptor GP IIb/IIIa přímo nepůsobí. Výsledkem je inhibice ADP indukované agregace trombocytů, která tlumí efektivně agregaci vyvolanou ADP z 50–60 % a plně se projevuje po 4–6 dnech. Thienopyridiny blokují uvolňování ADP z denzních granulí destiček, tím blokují sekundární agregaci vyvolanou Ca ionty a serotoninem a působky uvolněnými z velmi denzních granulí (α) (trombosudin a fibrinogen) [26].

Ticlopidin a Clopidogrel (II. generace thienopyridinů)

Oba léky jsou tzv. pro léčiva. K jejich efektu je nutná aktivace cytochromu (CYP) P-450. Jsou metabolizovány na aktivní metabolity, kdy se uvolní tiolová skupina. Vlastní receptor je tímto tiolem navázán. Díky této kovalentní vazbě je účinek dlouhodobý, trvající řádově týden. Po aktivaci se vážou na receptor P2Y₁₂, který se na rozdíl od P2Y₁ účastní pozdějších fází aktivace trombocytu a exprese GP receptoru IIb/IIIa a tím blokují agregaci indukovanou ADP. Dochází tak k nepřímému ovlivnění vazby fibrinogenu na GP IIb/IIIa. Thienopyridiny neovlivňují agregaci provokovanou kolagenem a trombinem a neovlivňují syntézu prostaglandinů. Díky relativně pomalé biotransformaci v játrech je nástup účinku thienopyridinů opožděn. Při srovnání s ASA jsou thieno-

pyridiny účinnější (CAPRIE), nicméně většího účinku dosáhneme jejich kombinací (CURE). Vzájemné srovnání ticlopidinu a clopidogrelu ukazuje větší bezpečnost clopidogrelu (zejména ve výskytu neutropenií a trombotické trombocytopenické purpury). V současnosti je ticlopidin prakticky nahrazen clopidogrelem.

Novinkou je zjištění, že podobně jako na ASA, je známa rezistence na clopidogrel. Ta je definována výrazně sníženou inhibiční odpovědí na agregaci destiček indukovanou ADP.

Příčinou rezistence na clopidogrel je genetická varianta CYP2C19*2 a tato varianta je pokynem ke zvýšení dávky clopidogrelu [24].

Prasugrel

(III. generace thienopyridinů)

Prasugrel je rovněž pro léčivo a k jeho konverzi na aktivní metabolit je také potřeba CYP 450. Tato závislost je však nižší než u clopidogrelu. Jeho hlavní výhodou je rychlejší nástup účinku díky rychlejší konverzi na aktivní metabolit. Vazba na receptor není kovalentní, ale pouze kompetitivní, efekt je tak krátkodobější a dá se snáze předpovídat. Aktivní metabolit se objevuje v cirkulaci již za 15 min. Prasugrel má nízkou interindividuální variabilitu v inhibici P2Y₁₂. Jeho výhodou je nízká rezistence. Inhibiční efekt lze sledovat laboratorně in vitro testy (VASP, agregometrie).

Klinický význam prasugrelu dokumentují studie. Ve studii PRINCIPLE-TIMI 44 se prasugrel ukázal jako lepší než clopidogrel u nemocných s katetizačními intervencemi v koronárním řečišti. Významnější inhibice agregace destiček je výhodná při posuzování rizika arteriální trombózy, na druhé straně je významnějším rizikem pro krvácivé komplikace. To prokázala studie TRITON-TIMI 38, ve které bylo u nemocných s ICHS po perkutánních koronaroplastikách, ve srovnání s clopidogrelem, více krvácení po prasugrelu (obr. 1) [27].

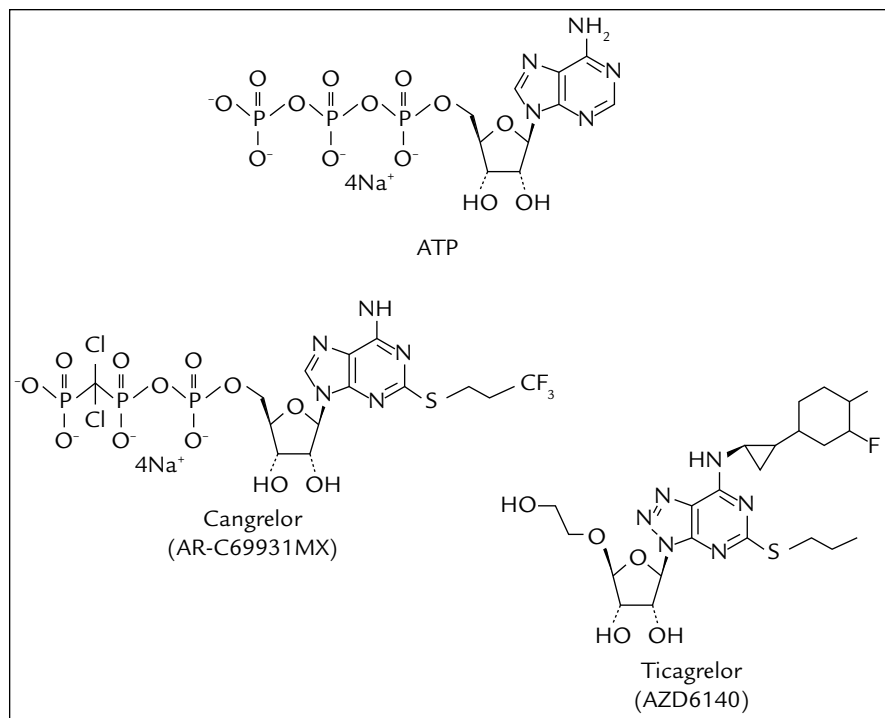
Cangrelor a Ticagrelor

Příkladem blokátoru ADP receptorů II. generace je cangrelor a ticagrelor.

Cangrelor (AR-C69931MX) je přímý antagonist P2Y₁₂, nepotřebuje změnu na aktivní metabolit a při i.v. podání má poločas 3–6 min. Cangrelor se zkouší hlavně u nemocných s PCI. Ve studiích CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM a BRIDGE non inferiorita bylo demonstrováno, že účinnost cangreloru (za použití standardních ostatních léčebných postupů) je výhodnější než použití standardní léčby PCU, při použití kompozitu úmrtí na všechny stavy, srdečního infarktu a ischemie vyvolané revaskularizací. Obě studie byly ukončeny předčasně pro klinickou neefektivitu cangreloru. Cangrelor je pozorován ve studiích sledujících přemostění mezi thienopyridiny a revaskularizací [28].

Ticagrelor (AZD6140) je perorální, selektivní antagonist P2Y₁₂. Chemicky jde o cyclopentyl-triazolo-pyrimidin. Je zajímavé, že jde o reverzibilní inhibitor ADP P2Y₁₂ receptoru, který je metabolicky aktivní. Potřebná dávka je 180 mg a maximální koncentrace v plazmě dosahuje za 1–3 hod. Eliminace je od 6 do 13 hod.

Srovnání ticagreloru s clopidogrelem. Ve studii DISPERSE bylo 200 nemocných s ICHS léčeno aspirinem a ticagrelorem v různých dávkách a srovnáváno s kombinací ASA a clopidogrel. Byla prokázána rychlejší inhibice destičkových funkcí ve skupině



Obr. 2. Cangrelor a Ticagrelor, chemická struktura.

s ticagrelor. A nebyly výraznější krvácivé komplikace.

Studie DISPERSE-2 ukázala, že ticagrelor inhibuje destičkové funkce v závislosti na dávce. Studie PLATO srovnávala ticagrelor s clopidogrelem u nemocných s koronárními syndromy a následnými koronárními intervencemi. Prokázala v primárním endpointu (kompozit úmrtí na cévní onemocnění, srdeční infarkt a ikтус), že ticagrelor je lepší než clopidogrel, ale má zároveň mírně zvýšení riziko krvácení [29] (obr. 2).

Elinogrel (PRT060128 or PRT128) je přímý reverzibilní inhibitor P2Y₁₂, který je v intravenózní i perorální formě. Dobře se absorbuje a jeho plazmatický poločas je 12 hod. Kompletní inhibice P2Y₁₂ se objevuje již při dávce 20 mg. Elinogrel je studován v klinických studiích fáze II. ERASE-MI, NCT00546260, ve kterých je sledována tolerance perorálního podání u nemocných se srdečním infarktem, a INOVATE-PCI, NCT00751231, kde se sleduje perorální a intravenózní elinogrel vs clopidogrel u nemocných s neurgentní PCI [28].

Další protidestičkové léky jsou ve studiích fáze I. Jde o nové léky:

- Thromboxane receptor antagonist: S18886,
- Thrombin receptor antagonists: E555 and SCH-530348,
- Nitric oxide-releasing aspirin: NCX-4016,
- Platelet adhesion antagonists: ARC1779 – antagonist of vWF, the ligand for receptor GP Ib,
- inhibitor trombinem indukovaná agregace – voraxapar,
- inhibitor kolagenem a ristoce-
tinem aktivovaných destiček (DZ-697b) [28].

Literatura

1. Walenga JM, Jeske WP, Bara L et al. Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. *Thromb Res* 1997; 86: 1–36.
2. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–1840.
3. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovela F et al. EXPERT Study Investigators. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg* 2007; 105: 1540–1547.

4. Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006; 21: 36–45.
5. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–1220.
6. Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873.
7. Gustafsson D. Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. *J Intern Med* 2003; 254: 322–334.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
10. Karetová D, Bultas J. Nová antikoagulancia v prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob. *Postgrad Med* 2010; 1: 72–77.
11. Ruff CT, Giugliano RP. New oral anti-thrombotic strategies. *Hot Topics Cardiol* 2009; 18: 7–14.
12. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
13. Stangier J, Stähle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 47–59.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178–2185.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 946–956.

16. Lohrmann J, Becker RC. New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. *N Engl J Med* 2008; 358: 2827–2829.
17. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775.
18. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786.
19. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. RECORD 2 investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39.
20. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
21. Darius H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the acute and treatment of symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN DVT study. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Documents/Tuesday/EINSTEIN-DVTdiscussant-slides-Darius.pdf>.
22. Buller HR. Once-Daily Oral Rivaroxaban Versus Placebo in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous thromboembolism. The Einstein-Extension Study. <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Pap>.
23. Mahaffey KW, Fox KAA. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. <https://www.dcri.org/news-publications/>.
24. Varon D, Spectre G. Antiplatelet agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 1: 267–272.
25. Broos K, Feys HB, De Meyer SF et al. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev* 2011; 25: 155–167.
26. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Michelson AD (ed.). *Platelets*. 2nd ed. San Diego, Calif: Academic Press 2006: 1127–1144.
27. Cattaneo M, Lecchi A. Inhibition of the platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate potentiates the antiplatelet effect of prostacyclin. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 577–582.
28. Cattaneo M. New P2Y12 Inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 171–179.
29. Aberger E, Nikolsky E. Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 963–977.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: maly@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 15. 5. 2011

XVIII. kongres České internistické společnosti ČLS JEP

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi

TOP HOTEL Praha
Blažimská 1781/4, Praha 4

25.–28. září 2011

informace a přihlášky na www.gsymposion.cz

