

Leki przeciwplatetowe nowej generacji *Anti-platelet drugs of new generation*

Marta Karaźniewicz-Łada, Dorota Danielak, Franciszek Główka

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Najczęściej stosowanymi obecnie lekami przeciwplatetowymi są kwas acetylosalicylowy i klopidogrel. Jednakże u wielu chorych obserwuje się niedostateczną odpowiedź na leczenie, co przejawia się zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie, a nawet śmierć. Przyczyny występowania oporności na leki przeciwplatetowe mogą być związane z polimorfizmem genów kodujących enzymy, biorących udział w ich metabolizmie. W związku z tym nadzieją są leki o podobnym do klopidogrelu mechanizmie działania, lecz metabolizowane w odmienny sposób, takie jak prasugrel i tikagrelor. Obiecujące są również wyniki badań nad związkami, które hamują aktywność płytek za pomocą innego mechanizmu działania niż powyższe leki. Należą do nich antagoniści receptora trombinowego oraz inhibitory czynnika von Willebranda. (*Farm Współ 2013; 6: 1-5*)

Słowa kluczowe: agregacja płytek, antagoniści receptora trombinowego, oporność na klopidogrel, pochodne tienopyrydyny

Summary

Currently, the most commonly used anti-platelet drugs are aspirin and clopidogrel. However, many patients treated with these agents do not display adequate anti-platelet response which may lead to serious cardiovascular complications, such as myocardial infarction, stroke, stent thrombosis, and even death. Variability in response to anti-platelet drugs among patients may be associated with genetic polymorphism of enzymes responsible for their metabolism. Therefore, a promising anti-platelet strategy are agents acting through a similar way as clopidogrel but exhibiting different metabolism, such as prasugrel and ticagrelor. Very promising are also results of the studies on compounds with a quite different mechanism of platelet inhibition in comparison to the above mentioned drugs. They are antagonists of a thrombin receptor and inhibitors of von Willenbrand factor. (*Farm Współ 2013; 6: 1-5*)

Keywords: platelet aggregation, antagonists of a thrombin receptor, clopidogrel resistance, thienopyridine derivatives

Wstęp

Leki hamujące agregację płytek krwi odgrywają znaczącą rolę w pierwotnym i wtórnym zapobieganiu zakrzepicy naczyń krwionośnych. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwplatetowymi są klopidogrel (CLP) i kwas acetylosalicylowy (ASA), które podawane są pacjentom w monoterapii lub w podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAT - Dual Anti-platelet Therapy). CLP w skojarzeniu z ASA jest lekiem reko-

mendowanym do stosowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i przy wszczepieniu stentów [1-3]. Jednakże u wielu chorych obserwuje się niedostateczną odpowiedź na leczenie CLP i ASA, co przejawia się zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie, a nawet śmierć [4,5]. Przyczyny występowania oporności na leki przeciwplatetowe nie zostały do końca wyjaśnione.

Przypuszcza się, że zmienność odpowiedzi wśród pacjentów stosujących ASA może być związana głównie z polimorfizmem genetycznym cyklooksygenazy 1 i innych enzymów związanych z biosyntezą tromboksanu [6]. W przypadku CLP, największy wpływ na działanie przeciwplatekcyjne leku ma polimorfizm genów kodujących enzymy cytochromu P450, biorące udział w przemianie CLP do aktywnego metabolitu tiolowego, a także wiele czynników pozagenetycznych, takich jak: współistniejące choroby, wiek, masa ciała czy przyjmowane leki [7]. Skuteczną terapię przeciwplatekową mogą zapewnić leki metabolizowane na innej drodze niż ASA i CLP oraz cechujące się odmiennym mechanizmem działania przeciwplatekowego.

Antagoniści receptora P2Y₁₂

▪ Pochodne tienopirydyny

Prasugrel, podobnie jak CLP i tiklopidyna, jest lekiem przeciwplatekowym z grupy pochodnych tienopirydyny. Mechanizm działania tych leków polega na nieodwracalnym wiązaniu się ich aktywnych metabolitów z receptorem P2Y₁₂ na powierzchni płytek i blokowaniu dostępu do niego ADP, co z kolei prowadzi do zahamowania agregacji płytek [8]. W przypadku CLP, przemiana do aktywnego metabolitu tiolowego zachodzi dwustopniowo, przy udziale enzymów cytochromu P450, głównie CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4 [9]. Stwierdzono, że polimorfizm genów kodujących te enzymy, a zwłaszcza polimorficzne warianty CYP2C19*2 i CYP2C19*3, związany jest z powstawaniem mniejszych ilości aktywnego metabolitu tiolowego, co prowadzi do mniejszego efektu przeciwplatekowego zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów [10]. Zaletą stosowania prasugrelu jest nieco odmienna droga metabolizmu w porównaniu do CLP, zapewniająca większą skuteczność leku. Tworzenie pochodnej odpowiedzialnej za efekt farmakologiczny zachodzi również w dwóch etapach, przy czym w pierwszym etapie prasugrel hydrolyzowany jest za pomocą esteraz do nieaktywnego tiolaktonu, a jedynie drugi etap przemiany zachodzi z udziałem enzymów CYP450 [11]. Brandt i wsp. stwierdzili brak korelacji pomiędzy obecnością polimorfizmu genetycznego enzymów CYP2C19 i CYP2C9 a stężeniem aktywnego metabolitu prasugrelu we krwi i zahamowaniem agregacji płytek u zdrowych ochotników [12]. Podobne wyniki uzyskali Mega i wsp. u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS - Acute

Coronary Syndrom). U pacjentów z allelami CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A5 i CYP1A2 o zmniejszonej aktywności nie zaobserwowano niższych poziomów aktywnej pochodnej prasugrelu i mniejszego efektu przeciwplatekowego po podaniu leku w porównaniu do nosicieli allelu prawidłowego. Ponadto, w obu grupach pacjentów stwierdzono podobną częstość wystąpienia zawału serca, udaru i śmierci [13]. Wg Alexopoulos i wsp. u pacjentów z wysoką reaktywnością płytek (HTPR – High on-Treatment Platelet Reactivity) po zabiegach przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI – Percutaneous Coronary Intervention), uzyskano lepszy efekt przeciwplatekowy po zastosowaniu prasugrelu w dawce 10 mg, niż po podaniu zwiększonej dawki (150 mg) CLP, zwłaszcza u nosicieli allelu CYP2C19*2 [14].

▪ Pochodne cyklopentylotriazolopirymidyny

Do tej grupy leków należą: tikagrelor, kangrelor i elinogrel. W odróżnieniu do CLP i prasugrelu, są one bezpośrednimi i odwracalnymi antagonistami receptora P2Y₁₂ zależnego od ADP. Nie wymagają metabolicznej aktywacji i są bezpośrednio związane do receptora, co powoduje zmianę jego konformacji i zahamowanie agregacji płytek krwi w krótkim czasie [15]. W badaniu PLATO wykazano, że efekt farmakologiczny po podaniu tikagreloru pacjentom z ACS był niezależny od polimorfizmu genetycznego CYP2C19 i ABCB1 [16]. Brak wpływu enzymów P450 na działanie leku powoduje, że tikagrelor jest szczególnie polecany nosicielom alleli CYP2C19 o zmniejszonej aktywności. U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego leczonych tym lekiem stwierdzono mniejszą częstość występowania wysokiej reaktywności płytek (0-8%) w porównaniu do pacjentów leczonych CLP (21-81%) w czasie 2-24 h po podaniu leku oraz po upływie 2 tygodni trwania terapii [17]. Ponadto, stosowanie tikagreloru w większym stopniu pozwalało zmniejszyć częstość występowania zdarzeń niedokrwienych u chorych z ACS w porównaniu do leczenia za pomocą CLP. Stwierdzono też, że efekt terapii tikagrelorem nie zależy od poziomu glikemii czy obecności u pacjentów cukrzycy [18]. James i wsp. wykazali, że w grupie pacjentów z niewydolnością nerek, określoną przez klirens kreatyniny < 60 ml/min, tikagrelor w porównaniu do CLP znacząco zmniejszał częstość występowania śmierci, zawału serca i udaru w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania [19]. Dodatkową zaletą leczenia tikagrelorem był brak zwiększonego ryzyka krwawień pomimo natychmiastowego i silnego efektu przeciw-

płytkowego [18,19]. Interesujący jest fakt, iż w badaniu PLATO stwierdzono brak istotnych korzyści ze stosowania tikagreloru w porównaniu do CLP, ale jedynie w grupie pacjentów pochodzących z regionu Ameryki Północnej [20]. Wadą tikagreloru może być konieczność stosowania leku dwa razy dziennie oraz jego cena, gdyż obecnie lek ten nie podlega w Polsce refundacji.

Zarówno kangrelor, jak i elinogrel znajdują się w fazie badań klinicznych. Kangrelor jest lekiem przeznaczonym do podawania dożylnego w celu natychmiastowego osiągnięcia zahamowania zależnej od ADP agregacji płytek krwi. Na skutek krótkiego okresu półtrwania (3-6 min) jego działanie ustaje w krótkim czasie po zakończeniu infuzji. Harrington i wsp. wykazali, że stosowanie kangreloru przed zabiegiem PCI nie prowadziło do istotnej redukcji ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego badania (śmierć, zawał mięśnia sercowego, ponowna rewaskularyzacja związana z niedokrwieniem łącznie w okresie 48 h) w porównaniu do 600 mg CLP. Stwierdzono jednak mniejszą częstość występowania zakrzepicy w stencie i zgonu w okresie 48 godzin, ale też większe ryzyko krwawień [21].

Elinogrel jest lekiem przeznaczonym do podawania zarówno dożylnie, jak i doustnie. W badaniu INNOVATE-PCI (INtraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y₁₂-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eVALuate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients) stwierdzono szybszy i mocniejszy efekt zahamowania agregacji płytek krwi w grupie leczonej dożylnie, a następnie doustnie podawanym elinogrelem w dwóch różnych dawkach w porównaniu ze standardową terapią CLP w ciągu 24 h od rozpoczęcia badania. Jednakże przy długotrwałym stosowaniu obu leków efekt przeciwpłytkowy był porównywalny [22].

Inhibitory receptora trombinowego

Do tej grupy leków, zwanych także antagonistami receptora aktywowanego proteinazą 1 (PAR-1, protease activated receptor 1), należą varopaksar (SCH530348) i atopaksar (E5555). Mechanizm ich działania polega na blokowaniu znajdującego się na płytkach krwi receptora PAR-1 dla trombiny, która jest uważana za najsilniejszy aktywator płytkowy i odgrywa główną rolę w tworzeniu zakrzepów na owrzodzonej lub pękniętej blaszce miażdżycowej [23]. Wyniki II fazy badań klinicznych przeprowadzonych dla varopaksaru

(SCH 530348) wskazują, że jest on lekiem bezpiecznym i skutecznym, o czym świadczyło małe ryzyko krwawień oraz trend w kierunku zmniejszenia częstości wystąpienia zawału niezakończonego zgonem [24]. Badanie kliniczne TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) przeprowadzone wśród chorych z miażdżycą naczyń mózgowych, wieńcowych i obwodowych ujawniło, że varopaksar stosowany łącznie ze standardową terapią z użyciem aspiryny lub CLP nie zmniejszał ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru i śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do terapii standardowej. Zauważono jednak mniejszą częstość występowania ostrego niedokrwienia kończyn i ponownej rewaskularyzacji w grupie pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych. Wiązało to się jednak ze zwiększonym ryzykiem krwawień [25].

Atopaksar jest antagonistą receptora PAR-1, który przeszedł II fazę badań klinicznych. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku oceniano w badaniu LANCELOT - ACS (Lessons From Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin - Acute Coronary Syndromes) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Stwierdzono znaczne zmniejszenie objawów niedokrwienia bez zwiększenia ryzyka krwawień u pacjentów, którym podano atopaksar łącznie z terapią standardową z użyciem aspiryny, CLP lub tiklopidyny w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących leku [26]. Ostateczne potwierdzenie skuteczności tego leku w chorobach układu sercowo-naczyniowego wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.

Inhibitory czynnika von Willebranda

Do tej grupy leków należy ARC1779, który jest aptamerem, czyli oligonukleotydem o wysokim powinowactwie do domeny A1 czynnika von Willebranda. A1 wiąże się z receptorem GPIIb na powierzchni płytek, powodując ich aktywację i adhezję do ścian uszkodzonych naczyń krwionośnych. ARC1779, wiążąc się z domeną A, zapobiega agregacji płytek, stąd może znaleźć zastosowanie u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [27]. Wyniki I i II fazy badań klinicznych wskazują, że lek ten ma korzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz bezpieczny profil działania u zdrowych ochotników i chorych na zakrzepową plamicę małopłytkową. Lek był dobrze tolerowany i nie zwiększał ryzyka krwawień [28]. Jednakże, możliwość jego zastosowania u pacjentów

z ACS wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Podsumowanie

Zastosowanie standardowej terapii przeciwplatekowej z użyciem ASA i CLP nie zabezpiecza pacjentów przed incydentami sercowo-naczyniowymi, a ponadto wiąże się ze zwiększeniem ryzyka krwawień. Wprowadzenie leków nowej generacji mogłoby przyczynić się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwplatekowej, a tym samym poprawić wyniki leczenia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Konflikt interesów/Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Marta Karaźniewicz-Łada
Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej
i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Świącickiego 6; 60-781 Poznań
☎ (+48 61) 854 64 32
✉ mkaraz@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction - executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:652-726.
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. *Circulation* 2004;110:588-636.
3. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention--summary article. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-35.
4. De Miguel A, Ibanez B, Badimón JJ: Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008;100:196-203.
5. Krasopoulos G., Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-8.
6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606-17.
7. Karaźniewicz-Łada M, Danielak D, Głowska F. Genetic and non-genetic factors affecting the response to clopidogrel therapy. *Exp Opin Pharmacother* 2012;13:663-83.
8. Herbert JM, Savi P. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Semin Vasc Med* 2003;3:113-22.
9. Kazui M, Nishiyama Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92-9.
10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-2.
11. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y12receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:184-94.
12. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphism of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
13. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism and the response to prasugrel. *Circulation* 2009;119: 2553-60.
14. Alexopoulos D, Dimitropoulos G, Davlouros P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150 mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:403-10.
15. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:151-8.
16. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphism on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
17. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity. *Am Heart J* 2011;34:160-5.
18. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2013;31:3006-16.
19. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2010;122:1056-67.
20. Gaglia Jr MA, Waksman R. Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting Regarding Ticagrelor. *Circulation* 2011;123:451-6.

21. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-29.
22. Angiolillo DJ, Welsh RC, Trenk D, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of elinogrel: results of the platelet function substudy from the intravenous and oral administration of elinogrel to evaluate tolerability and efficacy in nonurgent percutaneous coronary intervention patients (INNOVATE-PCI) trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:347-56.
23. Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008;156:S10-S15.
24. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al. Safety and tolerability of SCH530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009;373:919-28.
25. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: Results from TRA2°P-TIMI 50. *Circulation* 2013;127(14):1522-9.
26. O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of Atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2011;123:1843-53.
27. Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM, et al. First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation* 2007;116:2678-86.
28. Cosmi B. ARC-1779, a PEGylated aptamer antagonist of von Willebrand factor for potential use as an anticoagulant or antithrombotic agent. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11:322-8.