

Prasugrel – alternatywa w leczeniu zaburzeń płytkowych

Prasugrel – an alternative for the treatment of platelet disorders

Matylda Resztak, Iga Rutkowska, Franciszek Główka

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

Streszczenie

Wyniki dotychczasowych badań skłaniają do poszukiwania alternatywnego podejścia do leczenia przeciwplatekowego z zastosowaniem leków przeciwplatekowych o bardziej przewidywalnym działaniu niż klopidogrel. Do takich leków należy prasugrel pochodna tienopirydyny III generacji, który także jest prolekiem a nieodwracalne działanie przeciwplatekowe wykazuje jego metabolit. Utlenianie prasugrelu w wątrobie do aktywnego metabolitu zachodzi w większym stopniu niż w przypadku klopidogrelu. Dlatego początek jego działania przeciwplatekowego jest szybszy, a nasilenie hamowania aktywności płytek większe w porównaniu z klopidogrelem. Zmienność osobnicza odpowiedzi na prasugrel jest mniejsza niż klopidogrelu. Przeprowadzone badania wskazują, że wpływ genotypu i równoczesnego podawania innych leków wydaje się być mniejszy. Intensywniejsze leczenie przeciwplatekowe może jednak wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Konieczna jest więc indywidualizacja stosowanej terapii. (*Farm Współ 2015; 8: 1-6*)

Słowa kluczowe: prasugrel, klopidogrel, terapia przeciwplatekowa, agregacja płytek

Summary

(Farm Współ 2015; 8: 1-6)

Keywords:

Wstęp

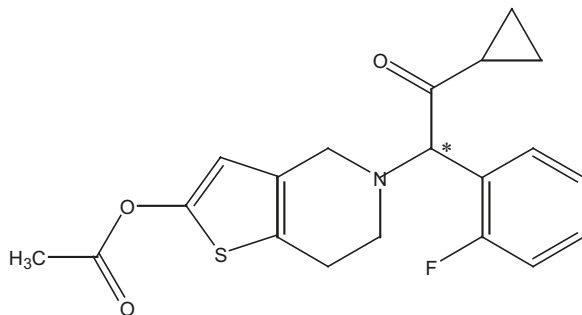
Choroby układu sercowo-naczyniowego w tym choroba niedokrwienności serca, choroby naczyń mózgowych, miażdżycy to według danych Światowej Organizacji Zdrowia główne przyczyny zgonów. U podłoża tych chorób leży aktywacja i agregacja płytek krwi spowodowana pęknięciem blaszki miażdżycowej. Poznanie ich mechanizmów umożliwiło szybki rozwój badań nad lekami przeciwplatekowymi.

Kluczową rolę w farmakoterapii przeciwplatekowej odgrywają pochodne tienopirydyny. Obecnie podstawę terapii u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz chorych leczonych angioplastyką wieńcową stanowi klopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym. Liczne badania kliniczne potwierdziły korzyści i bezpieczeństwo łączonej terapii, ujawniając jednocześnie jej słabe punkty. U części chorych nadal bowiem występowały incydenty sercowo-naczyniowe,

a zastosowanie podwyższonych dawek klopidoogrelu nie przełożyło się na ich obniżenie. Wykazano, że aż 5-10% pacjentów nie reaguje na lek, a około 25% cechuje się nie pełną odpowiedzią na klopidoogrel [1]. Obserwowana zmienność odpowiedzi na leczenie klopidoogrelem może wynikać z różnic w dostępności biologicznej leku i różnego stopnia zahamowania aktywacji płytek krwi, a wpływające czynniki to m.in. wiek, masa ciała chorego, współistniejące choroby oraz interakcje z innymi lekami. Ważnym czynnikiem warunkującym odpowiedź na stosowane leczenie klopidoogrelem i wystąpienie zjawiska oporności może być polimorfizm genów kodujących enzymy cytochromu P450. Lek metabolizowany jest w wątrobie do aktywnego metabolitu przy współudziale enzymu CYP2C19. Obecność zmutowanych alleli CYP2C19*2, CYP2C19*3 powoduje brak aktywności tego enzymu a co za tym idzie obserwuje się obniżenie działania antyagregacyjnego klopidoogrelu [2]. U tych pacjentów alternatywnym rozwiązaniem może okazać się zmiana strategii terapeutycznej, polegająca na zastąpieniu klopidoogrelu prasugrelem – pochodną tienopirydyny III generacji.

Budowa, właściwości i mechanizm działania

Prasugrel jest lekiem z grupy pochodnych tienopirydyny III generacji. W swojej budowie posiada centrum stereogeniczne zlokalizowane na węglu przy pierścieniu benzenowym (rycina 1). Przy udziale cytochromu P450 ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu, który posiada dodatkowe centrum chiralne



Rycina 1. Struktura chemiczna prasugrelu

* Centrum stereogeniczne

Figure 1. Chemical structure of prasugrel

* Stereogenic center

w ugrupowaniu tiolowym [3]. Ze względu na lepszą rozpuszczalność w fizjologicznym pH w postaciach farmaceutycznych prasugrel obecny jest w formie krystalicznego chlorowodoru o barwie białej. Wraz ze wzrostem pH jego rozpuszczalność maleje i w pH 6-7 staje się praktycznie nierozpuszczalny [4]. Niska rozpuszczalność w środowisku wodnym oraz jednoczesna wysoka zdolność przenikania przez błony biologiczne klasyfikuje chlorowodorek prasugrelu do II klasy Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS).

Mechanizm przeciwpłytkowego działania aktywnego metabolitu prasugrelu polega na kowalencyjnym wiązaniu z receptorem P2Y₁₂ na powierzchni płytek krwi [5,6]. Journal of thrombosis and thrombolysis, page: 143-153, volume: 33, issue: 2, abstract: Platelet adhesion, activation and aggregation play a pivotal role in atherothrombosis. Intracoronary atherothrombosis is the most common cause of the development of acute coronary syndrome (ACS, hamując zależną od ADP ich agregację. ADP oddziałuje na płytki krwi poprzez receptory P2Y₁ i P2Y₁₂ sprzężone z białkiem G oraz poprzez receptor P2X₁ związany z kanałem wapniowym. W wyniku aktywacji receptora P2Y₁ dochodzi do powstania trójfosforanu inozytolu, który prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia skutkując zmianą kształtu płytek krwi oraz nieznaczną ich przejściową agregacją. Z kolei receptor P2Y₁₂ jest odpowiedzialny za zakończenie agregacji płytek krwi jako odpowiedź na ADP. Podczas łączenia się ADP z receptorem P2Y₁₂, dochodzi do defosforylacji fosfoproteiny, która stymulowana jest za pomocą związków rozszerzających naczynia, aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i Rap1B [7,8]. Aktywowany receptor wykazuje wysokie powinowactwo do fibrynogenu, następuje uwolnienie zawartości ziarnistości gęstych i utworzenie agregatów płytkowych. Grupa tiolowa aktywnego metabolitu prasugrelu tworzy mostki disiarczkowe pomiędzy resztami cysteinowymi Cys97 i Cys 175, przez co łączy się on selektywnie z receptorem P2Y₁₂. Związanie aktywnej formy prasugrelu z receptorem na powierzchni płytek krwi ma charakter nieodwracalny, a efekt jego działania utrzymuje się przez pozostałą długość ich życia, 7-10 dni [9,10].

Właściwości farmakokinetyczne

Prasugrel podobnie jak klopidoogrel jest prolekiem, który po podaniu doustnym jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym (> 80% po podaniu dawki 60 mg)

a następnie metabolizowany w wątrobie do aktywnego metabolitu R-138723 przez układ cytochromu P-450 [11,12]. Jednak w porównaniu z klopidogrelem proces aktywacji wykazuje słabą zależność od aktywności samego układu cytochromu. Lek w pierwszym etapie pod wpływem karboksylesterazy ulega hydrolizie do tiolaktonu, a następnie przekształcany przy udziale enzymów cytochromu CYP450. Największy udział w tym procesie wykazują formy CYP3A4 i CYP2B9, a mniejszy udział natomiast formy CYP219 (rycina 2). Tłumaczy to brak wpływu polimorfizmu genetycznego enzymu CYP2C19 na powstawanie aktywnego metabolitu prasugrelu [13-15]. W przypadku klopidogrelu oba etapy przemiany do aktywnego metabolitu tiolowego zachodzą przy współdziałaniu enzymów należących do rodziny cytochromu P450, głównie CYP2C19 [16]. W konsekwencji działanie prasugrelu jest zdecydowanie szybsze, Metabolit już w ciągu 15 minut od podania leku pojawia się w krwiobiegu, a jego maksymalne stężenie osiągane jest w 1 h od podania. Lek wiąże się z białkami osocza w około 98%, objętość dystrybucji mieści się w zakresie od 44 do 68 litrów natomiast klirens jest na poziomie 112-166 l/h. Biologiczny okres półtrwania aktywnego metabolitu w osoczu wynosi 7,4 h. Maksymalna inhibicja płytek krwi osiągana jest pomiędzy 2-4 godziną od podania leku, zależy od dawki i kształtuje się na poziomie 60-70% przy dawce inicjującej 60 mg oraz 50% przy dawce podtrzymującej 10 mg. Prasugrel w większości eliminowany jest drogą nerkową i wydalany w postaci nieaktywnych metabolitów w 68% z moczem i 27% z kałem [17-20].

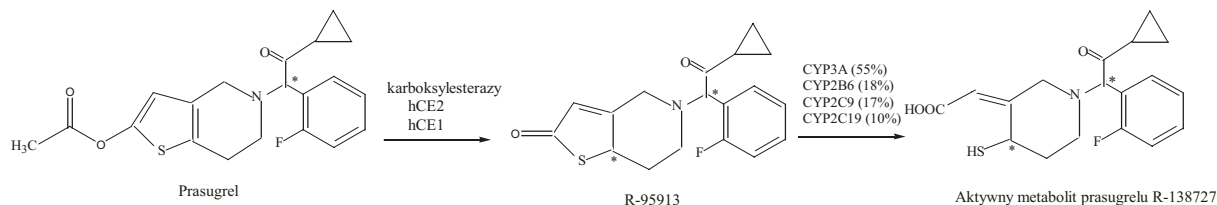
Działania niepożądane, interakcje

Do najbardziej powszechnych działań niepożądanych po podaniu prasugrelu zalicza się krwawienia mogące zagrażać życiu. Ponadto może wystąpić niedokrwistość, krwawienie z nosa, wysypka, krwimocz oraz krwotok w miejscu nakłucia, stłuczenia.

Odnotowano także przypadki występowania obrzęku naczyniowego, krwotoku do oka, krwotoku do przestrzeni zaotrzewnowej, krwotoku do odbytu, krwawienia dziąseł a także krwotoku po zabiegu. Wyjątkowo można również obserwować małopłytkowość, zakrzepową płamicę małopłytkową czy występowanie krwiaka podskórnego [21].

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania prasugrelu z warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn. Rozpuszczalność prasugrelu zmniejsza się wraz ze wzrostem pH sugerując, że jednocześnie podawane leki zwiększające pH soku żołądkowego mogłyby obniżyć tempo oraz zakres wchłaniania prasugrelu. Badania wykazały, iż antagoniści receptora H₂ (ranitydyna) nie mają klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne prasugrelu. Nie oddziałują też na poziom inhibicji agregacji płytek krwi, stąd można je bezpiecznie przyjmować łącznie z prasugrelem [21]. Stałe przyjmowanie lansoprazolu wraz z prasugrelem (inhibitorów pompy protonowej) powoduje zmniejszenie wartości parametrów farmakokinetycznych aktywnego metabolitu prasugrelu (AUC o 13%, C_{max} o 29%), jednakże nie są to zmiany istotne klinicznie [22].

”Clinical pharmacokinetics”, ”page” :”777-798”, ”volume” :”49”, ”issue” :”12”, ”abstract” :”Thi enopyridines are inactive prodrugs that are converted in vivo to active metabolites, which irreversibly bind to and inactivate platelet P2Y(12. Leki przeciwgrzybicze, klarytromycyna inhibitory proteazy HIV, telitromycyna, diltiazem, werapamil, cyklosporyna, indynawir czy sok grejfrutowy również nie wpływają istotnie na farmakokinetykę aktywnego metabolitu prasugrelu oraz na jego kliniczny efekt. Prasugrel nie hamuje aktywności izoenzymu CYP2C9 i CYP2C19 jest natomiast słabym inhibitorem izoenzymu CYP2B6. Hamowanie aktywności tego enzymu może być istotne



Rycina 2. Metabolizm prasugrelu [13]
Figure 2. Metabolism of prasugrel [13]

klinicznie jedynie w przypadku jednoczesnego stosowania leków charakteryzujących się małym indeksem terapeutycznym i metabolizowanych wyłącznie przez ten izoenzym [23,24].

Zastosowanie i skuteczność leczenia

Prasugrel znajduje zastosowanie w podwójnej terapii przeciwplatekowej, podawany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, jest aktualnym standardem leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW, ang. ACS, Acute Coronary Syndromes), do których zaliczyć możemy zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) czy niestabilną dławicę piersiową [25,26]. Prasugrel skutecznie redukuje zakrzepowe komplikacje występujące w przebiegu miażdżycy tętnic.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia prasugrelu oraz klopidogrelu w populacji pacjentów ($n = 13609$) z ostrym zespołem wieńcowym, u których wykonano przeszorną angioplastykę wieńcową (PCI, Percutaneous Coronary Intervention), oceniono w badaniu TRITON-TIMI-38. Pacjentów losowo kwalifikowano do grupy, która otrzymywała prasugrel w dawce nasycającej 60 mg, a następnie dawkę 10 mg na dobę, lub do grupy leczonej klopidogrelem w nasycającej dawce 300 mg i dawce podtrzymującej 75 mg na dobę. W badaniu oceniano występowanie punktów końcowych, czyli śmierć wskutek powikłań sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończoną śmiercią oraz udaru mózgu niezakończoną śmiercią. W ciągu 6-15 miesięcy terapii, w grupie pacjentów leczonych prasugrelem zaobserwowano zmniejszone niebezpieczeństwo wystąpienia zgonu, udaru mózgu czy zawału serca w stosunku do grupy chorych przyjmującej klopidogrel (12,1% v 9,4%; $p < 0,001$). Korzyści wynikające z stosowania prasugrelu były zauważalne już w ciągu kilku pierwszych dni leczenia i utrzymywały się do czasu zakończenia obserwacji [27-29]. W grupie otrzymującej prasugrel obserwowano również redukcję ryzyka występowania zakrzepicy w stencie o 50%. Jednocześnie w grupie leczonej prasugrelem odnotowano istotny wzrost występowania krwawień o 30% w porównaniu ze standardową terapią klopidogrelem, obserwowany głównie u chorych po przebytych udarze mózgu czy przejściowym niedokrwieniu mózgu, powyżej 75 roku życia oraz chorych z niską masą ciała (< 60 kg). Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że różnica w częstości

występowania krwawień w obserwowanych grupach chorych, dotyczy dalszego okresu leczenia i w ciągu pierwszych 30 dni terapii prasugrelem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawień w porównaniu do terapii klopidogrelem. Dodatkowa analiza w grupie chorych ze STEMI udowodniła redukcję śmiertelności związaną z zastosowaniem prasugrelu bez towarzyszącego istotnego wzrostu ryzyka krwawień [26,17,30]. Tak więc korzyści ze stosowania prasugrelu w tej grupie chorych przewyższają ryzyko jego stosowania. Kolejna grupa pacjentów, która może odnieść korzyści stosując prasugrel to chorzy na cukrzycę w tym szczególnie leczeni insuliną. U chorych przyjmujących prasugrel obserwowano redukcję częstości występowania złożonego punktu końcowego, a uzyskany efekt leczenia nie wiązał się z powikłaniami krwotocznymi [25].

Nie obserwowano natomiast korzyści większych niż w przypadku klopidogrelu ze stosowania prasugrelu u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i NSTEMI leczonych zachowawczo. Potwierdzono to w badaniu TRILOGY ACS, do którego włączono 9326 pacjentów losowo podzielonych na dwie grupy otrzymujących dawkę nasycającą 30 mg prasugrelu lub 300 mg klopidogrelu i poddanych dalszemu leczeniu dawkami 10 mg prasugrelu lub 75 mg klopidogrelu. Po 30 miesiącach obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie korzyści leczenia prasugrelem. Przeprowadzone badanie kliniczne, potwierdziło porównywalne bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i klopidogrelu. W grupie chorych przyjmujących prasugrel pierwszorzędowy punkt końcowy obserwowano u 13,9% chorych, natomiast w grupie przyjmującej klopidogrel u 16% chorych ($p = 0,21$). Nie odnotowano również istotnych różnic w częstości występowania ciężkich i zagrażających życiu krwawień w obu grupach [31].

Podsumowanie

Dokładniejsze poznanie mechanizmów adhezji i agregacji płytek krwi, doprowadziło do postępu terapii przeciwplatekowej. Wprowadzanie nowych leków przeciwplatekowych stosowanych u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi stwarza możliwość indywidualizacji terapii oraz dalszej poprawy wyników leczenia. W przypadku oporności na klopidogrel, który stosowany jest najczęściej u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, alternatywną drogą leczenia, może być pochodna tienopirydyny III generacji – prasugrel. Wyniki badań potwierdzają, że lek wykazuje szybkie i silne hamowanie aktywności płytek

krwi. Jednak stosowanie prasugrelu powinno być ograniczone w określonych grupach pacjentów, w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Dotyczy to przede wszystkim chorych powyżej 75 roku życia, poniżej 60 kg masy ciała czy wymagających pilnego zabiegu z zakresu chirurgii sercowo-naczyniowej. Stosowanie prasugrelu ograniczone jest również ze względu na wysokie obecnie koszty terapii. Znacząca część pacjentów nadal stosować będzie kłopidogrel w związku z wprowadzaniem na rynek jego tańszych generyków. Biorąc pod uwagę jednak znaczne korzyści ze stosowania prasugrelu w pewnych grupach chorych, należy przypuszczać, że i ten lek będzie w najbliższej perspektywie szerzej stosowany.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Matylda Resztak

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 64 33

✉ mresztak@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kubica A, Koziński M, Grzešk G i wsp. Leczenie kłopidogrelem – pytania wymagające odpowiedzi. *Folia Cardiol Exc* 2011;6:195-202.
2. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009;30:1964-77.
3. Hasegawa M, Sugidachi A, Ogawa T i wsp. Stereoselective inhibition of human platelet aggregation by R-138727, the active metabolite of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel P2Y12 receptor inhibitor. *Thromb Haemost* 2005;94:593-8.
4. Nair AK, Srinivas B, Jayaramreddy V i wsp. Stabilized compositions of prasugrel hydrochloride tablets. *Int J Sci* 2012;2:351-8.
5. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ i wsp. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33:143-53.
6. Cattaneo M, Podda GM. State of the art of new P2Y12 antagonists. *Intern Emerg Med* 2010;5:385-91.
7. Hechler B, Gachet C. P2 receptors and platelet function. *Purinergic Signal* 2011;7:293-30.
8. Hechler B, Cattaneo M, Gachet C. The P2 receptors in platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:150-61.
9. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340-5.
10. Sugidachi A, Asai F, Yoneda K i wsp. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type Gi-linked P2T antagonist, CS-747. *Br J Pharmacol* 2001;132:47-54.
11. Algaier I, Jakubowski JA, Asai F i wsp. Interaction of the active metabolite of prasugrel, R-138727, with cysteine 97 and cysteine 175 of the human P2Y12 receptor. *J Thromb Haemost* 2008;6:1908-14.
12. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA i wsp. The Disposition of Prasugrel, a Novel Thienopyridine, in Humans. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-104.
13. Kelly RP, Close SL, Farid NA i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following maintenance doses of prasugrel and clopidogrel in Chinese carriers of CYP2C19 variants. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73:93-105.
14. Wiviott SD, Antman M, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation* 2010;122:394-403.
15. Schrör K, Siller-Matula JM, Huber K. Pharmacokinetics basis of the antiplatelet action of prasugrel. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:39-46.
16. Mega JL, Close SL, Wiviott SD i wsp. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel. *Circulation* 2009;119:2553-60.
17. Hagihara K, Nishya Y, Kurihara A i wsp. Comparison of human cytochrome P450 inhibition by thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidyne. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23(6):412-20.
18. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD i wsp. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1227-32.
19. Small DS, Wrishko RE, Ernest CS II i wsp. Effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel during multiple dosing: an open-label, single-sequence, clinical trial. *Drugs Aging* 2009;26(9):781-90.
20. Small DS, Farid NA, Payne C i wsp. Effect of intrinsic and extrinsic factors on the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:777-98.
21. Small DS, Farid NA, Li YG i wsp. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2251-7.

22. Farid NA, Payne CD, Small DS i wsp. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735-41.
23. Farid NA, Small DS, Payne CD i wsp. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008;28:1483-94.
24. Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Prasugrel development – Claims and achievements. *Thromb Haemost* 2009;101:4-22.
25. Postuła M. Rola prasugrelu we współczesnej terapii kardiologicznej. *Kardiol Prakt* 2010;4:62-8.
26. Dudek D, Filipiak KJ, Stępińska J i wsp. Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplatekowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce. *Kardiol Pol* 2011;69:986-94.
27. Jakubowski JA, Riesmeyer JS, Close SL i wsp. TRITON and Beyond: new insights into the profile of prasugrel. *Cardiovasc Ther* 2011;30:174-82.
28. Olson WH, Ma YW, Laliberte F i wsp. Prasugrel vs. clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:663-72.
29. Angiolillo J, Bates ER, Bass TA i wsp. Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *Am Heart J* 2008;156:16-22.
30. Kosiński M, Grześk G, Kubica J. Optymalna terapia przeciwplatekowa i przeciwzakrzepowa u pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiol Pol* 2012;70:206-12.
31. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA i wsp. Prasugrel versus Clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309.