

Tikagrelor – mechanizm działania i zastosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD)

Ticagrelor – the mechanism of action and use in patients with Coronary Artery Disease (CAD)

Milena Seweryn, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zgodnie z wytycznymi ECS 2024 dotyczącymi postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS), przewlekłe zespoły wieńcowe to objawy kliniczne lub zespoły, które wynikają ze zmian strukturalnych i/lub czynnościowych związanych z przewlekłymi chorobami tętnic wieńcowych i/lub mikrokrążenia. Przebieg CCS jest długotrwały, z okresami stabilności, ale może się również w każdej chwili zaostrzyć, na przykład z powodu ostrego zdarzenia zakrzepowego w naczyniu wieńcowym. Poprzez aktywację i agregację płytek krwi na pękniętej blaszce miażdżycowej dochodzi do powstania skrzepliny w naczyniu wieńcowym, co może prowadzić do ostrego zespołu wieńcowego (ACS). W celu zapobiegania tym zdarzeniom u pacjentów z CAD zaleca się leki przeciwplatetkowe. Tikagrelor jako silny antagonist receptoru płytkowego P2Y₁₂ odwracalnie blokuje receptor P2Y₁₂, przez co zapobiega aktywacji i agregacji płytek krwi. Dzięki swojemu mechanizmowi działania znajduje swoje zastosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową. (*Farm Współ 2025; 18: 46-50*) doi: 10.53139/FW.20251804

Słowa kluczowe: tikagrelor, receptor P2Y₁₂, terapia przeciwplatetkowa, podwójna terapia przeciwplatetkowa, ostry zespół wieńcowy, przewlekłe zespoły wieńcowe

Abstract

According to the 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes (CCS), chronic coronary syndromes are clinical symptoms or syndromes that result from structural and/or functional changes associated with chronic diseases of the coronary arteries and/or microcirculation. The course of CCS is long-term, with periods of stability, but it can also become more severe at any time, for example due to an acute thrombotic event in a coronary vessel. Through the activation and aggregation of platelets on the ruptured atherosclerotic plaque, a clot forms in the coronary vessel, which can lead to acute coronary syndrome (ACS). To prevent these events, antiplatelet drugs are recommended in patients with CAD. Ticagrelor, as a potent platelet P2Y₁₂ receptor antagonist, reversibly blocks the P2Y₁₂ receptor, thereby preventing platelet activation and aggregation. Due to its mechanism of action, it is used in patients with coronary heart disease. (*Farm Współ 2025; 18: 46-50*) doi: 10.53139/FW.20251804

Keywords: ticagrelor, P2Y₁₂ receptor, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, chronic coronary syndromes

Wstęp

Wytyczne ECS 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS) rozszerzyły definicję CCS. Zgodnie z nimi przewlekłe zespoły wieńcowe są to objawy kliniczne lub zespoły,

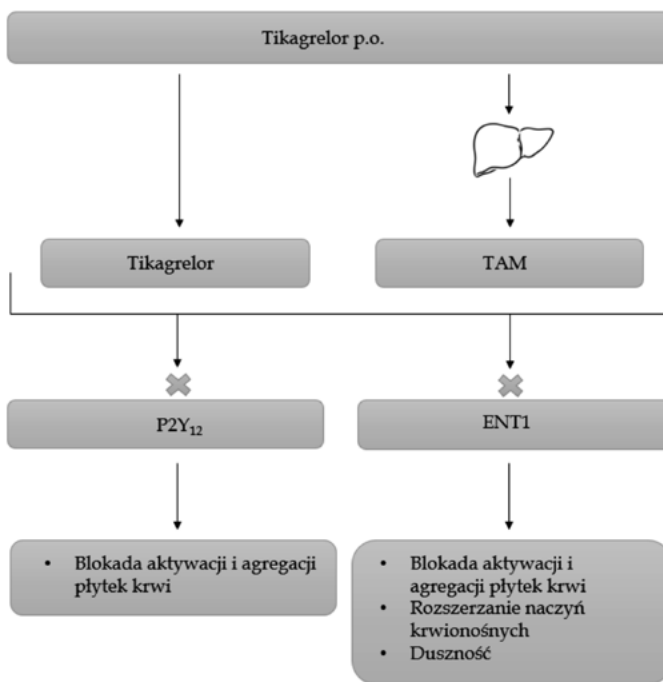
które wynikają ze zmian strukturalnych i/lub czynnościowych związanych z przewlekłymi chorobami tętnic wieńcowych i/lub mikrokrążenia. Wymienione zmiany mogą prowadzić do przejściowego, odwracalnego, niedostatecznego do zapotrzebowania mięśnia

sercowego przepływu krwi, skutkującego hipoperfuzją czyli niedokrwieniem. Zwykle niedokrwienie to jest wywołane przez wysiłek, emocje lub inny stres, może objawiać się pod postacią duszniczy bolesnej, dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności lub może przebiegać bezobjawowo [1]. Przebieg CCS charakteryzuje się długimi okresami stabilności, ale może się również w każdej chwili zaostrzyć, na przykład z powodu ostrego zdarzenia zakrzepowego wywołanego przez pęknięcie lub nadżerkę blaszki miażdżycowej w naczyniu wieńcowym. Poprzez aktywację i agregację płytek krwi na pękniętej blaszce miażdżycowej dochodzi do powstania skrzepliny zwężającej lub zamykającej światło tętnicy, co skutkuje objawową zakrzepicą wieńcową, czyli ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Fakt ten stanowi podstawę do zastosowania u pacjentów z CAD leków przeciwplatek, charakteryzujących się pozytywnym bilansem korzyści (zapobieganie zdarzeniom niedokrwinnym) i ryzyka (zwiększanie ryzyka krwawienia). Tikagrelor jako silny wybiórczy antagonistą receptora płytkowego P2Y₁₂, który poprzez odwracalne blokowanie receptora P2Y₁₂ zapobiega

zależnej od ADP aktywacji i agregacji płytek krwi, znajduje swoje zastosowanie zarówno w leczeniu przewlekłych zespołów wieńcowych, jak i ostrych zespołów wieńcowych, zgodnie z obecnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w ACS oraz CCS [2].

Mechanizm działania tikagreloru

Leki z grupy inhibitorów P2Y₁₂, w tym tikagrelor, blokują receptor P2Y₁₂ na płytkach krwi. Receptor ten odgrywa istotną, a nawet kluczową rolę w aktywacji i agregacji płytek krwi, a jego aktywacja wzmacnia proces tworzenia skrzeplin w tętnicach wieńcowych. Tikagrelor jest silnym, wybiórczym antagonistą tego receptora. Jego działanie polega na zapobieganiu zależnej od ADP aktywacji i agregacji płytek krwi. Charakteryzuje go odwracalne blokowanie receptora P2Y₁₂. tikagrelor nie wymaga aktywacji metabolicznej. Dodatkowo wykazano, iż lek ten zaczyna działać szybciej od kłopidogrelu i również szybciej – i bardziej przewidywalnie – przestaje działać, dzięki czemu wykazuje przewidywalny i stabilnie wysoki poziom blokowania P2Y₁₂ podczas leczenia podtrzymującego. Lek ten zwiększa także miejscowe



Rycina 1. Farmakologia tikagreloru. Czynny metabolit tikagreloru (TAM), równowagowy transporter nukleozydów-1 (ENT1), receptor P2Y₁₂

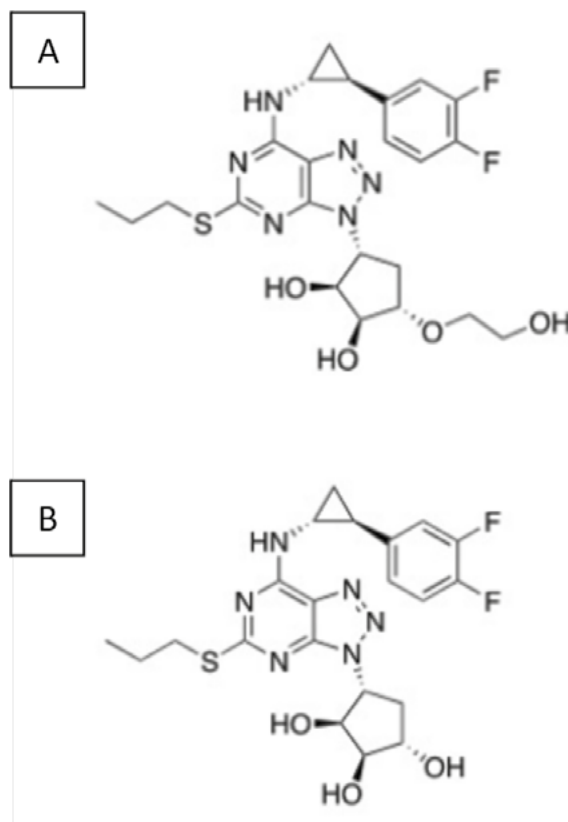
Figure 1. Pharmacology of ticagrelor. Ticagrelor active metabolite (TAM), erythrocyte and platelet equilibrative nucleoside transporter-1 (ENT1), P2Y₁₂ receptor

stężenia endogennej adenozyiny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1), przez co nasila również zależne od adenozyiny działania takie jak rozszerzenie naczyń krwionośnych czy hamowanie czynności płytek krwi. Tikagrelor może być przyczyną duszności, która często jest przejściowa i najczęściej łagodna oraz dobrze tolerowana. Wyjątkowo wymaga on zamiany na pochodną tienopirydynową. Tikagrelor jest cyklopentylotriazolopirymidyną [2,3].

Farmakokinetyka tikagreloru

Tikagrelor po podaniu *p.o.* szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, t_{max} tikagreloru wynosi około 1,5 godziny. Farmakokinetyka tikagreloru jest liniowa. Średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 36%. Jak wspomniano powyżej, lek ten występuje w formie aktywnej stąd początek jego działania stwierdza się już po 30 minutach. Wiąże się w odwracalny sposób z receptorem P2Y₁₂, dzięki czemu po przerwaniu przyjmowania tikagreloru o wiele szybciej niż w przypadku kłopidogrelu powraca prawidłowa funkcja płytek krwi. Tikagrelor jest metabolizowany w wątrobie głównie przez izoenzym CYP3A4, a wydany głównie z kałem, ale także z żółcią oraz moczem. $T_{1/2}$ tikagreloru wynosi 7 godzin, natomiast czynnego metabolitu (TAM) – 8,5 godziny. Dodatkowo u pacjentów, którzy są oporni na działanie kłopidogrelu, wykazano, że powoduje on wystarczające do uniknięcia incydentów niedokrwienych, zahamowanie działania płytek krwi. Jako że tikagrelor jest substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego słabym inhibitorem istnieje kilka klinicznie istotnych interakcji pomiędzy tikagrelorem i innymi lekami. Przykładowo równoległe stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna) jest przeciwwskazane, ponieważ może powodować istotne zwiększenie ekspozycji na tikagrelor. Nie zaleca się również równoległego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, które może prowadzić do zmniejszenia stężenia i osłabienia siły działania tikagreloru. Równoległe stosowanie tikagreloru z simwastatyną powodowało zwiększenie C_{max} i AUC simwastatyny odpowiednio o 81 i 56%. Dlatego nie zaleca się równoległego stosowania tikagreloru z simwastatyną w dawkach >40 mg, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia jej działań niepożądanych. Tikagrelor jest substratem i słabym inhibitorem glikoproteiny P, stąd jednoczesne stosowanie tikagreloru wraz z digoksyną, zwiększa C_{max} i AUC digoksyny odpowiednio o 75 i 28%, dlatego w przy-

padku jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się dokładną obserwację kliniczną i monitorowanie parametrów laboratoryjnych. Dodatkowo agoniści receptorów opioidowych opóźniają wchłanianie leku, przez co opóźniają początek działania tikagreloru [2-4].



Rycina 2. Budowa chemiczna tikagreloru (A) oraz ARC₁₂4910XX (czynnego metabolitu tikagreloru) (B) [3]

Figure 2. Chemical structures of ticagrelor (A) and ARC₁₂4910XX (ticagrelor active metabolite) (B) [3]

Zastosowanie tikagreloru u pacjentów z CAD na podstawie wytycznych ESC

Leki przeciwplatekcyjne odgrywają istotną rolę w leczeniu ostrej ACS. Decyzja dotycząca wyboru schematu leczenia przeciwplatekowego powinna uwzględniać ryzyko krwawienia u pacjenta. Academic Research Consortium on High Bleeding Risk (ARC-HBR) szczegółowo opisuje czynniki związane z podwyższonym ryzykiem krwawienia. Zgodnie

z wytycznymi pacjentom z ACS zaleca się podwójną terapię przeciwplatełkową (and. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) składającą się z kwasu acetylosalicylowego oraz silnego inhibitora receptora P2Y₁₂ (np. tikagreloru). Terapia ta stanowi skuteczną strategię DAPT zaleca się stosować ją w tej grupie pacjentów. Kwas acetylosalicylowy stosujemy najpierw w dawce nasycającej (LD) 150–300 mg doustnie, w razie braku możliwości zastosowania leku doustnego, stosuje się 75–250 mg dożylnie (postać z ograniczonym dostępem w Polsce). Następną doustną dawkę podtrzymującą (MD) to 75–100 mg, stosowana raz dziennie. Warto zapamiętać, iż nie ma tu konieczności dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD). Drugim lekiem stosowanym w DAPT jest silny inhibitor P2Y₁₂, np. tikagrelor. Zalecana doustna dawka nasycająca tikagreloru wynosi 180 mg, następnie zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej 90 mg dwa razy dziennie [5].

Warto zwrócić uwagę na to, iż wczesne podanie drugiego leku przeciwplatełkowego, czyli antagonisty receptora P2Y₁₂, zarówno w fazie przedszpitalnej, jak i przed koronarografią, rodzi pytania dotyczące potencjalnego zmniejszenia ryzyka powikłań niedokrwienych kosztem potencjalnie większego ryzyka powikłań krwotocznych. Nowe wytyczne zmieniły klasę zalecenia dotyczącego wczesnego stosowania inhibitorów P2Y₁₂. W obecnych zaleceniach dla STEMI pojawia się zalecenie klasy IIB dotyczące rozważenia wczesnego podawania tego leku. Natomiast w wytycznych STEMI z 2017 roku zalecenie to miało klasę I. Z tym, że poprzednie zalecenia wskazywały, iż wczesne podanie leków z tej grupy dotyczy pacjentów, u których diagnoza STEMI nie jest wątpliwa i u których dodatkowo występuje opóźnienie przeprowadzenia PCI. W przypadku NSTEMI-ACS zalecenie ma klasę III, czyli stwierdza, że wczesne podawanie leku przed koronarografią nie jest zalecane. Jeśli jednak nie planujemy kierować pacjenta z NSTEMI-ACS do wczesnej strategii inwazyjnej (czyli w ciągu 24 godzin), możemy rozważyć (zalecenie klasy IIB) podanie inhibitora P2Y₁₂, o ile u pacjenta nie stwierdzono zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych [6]. Jednak jak zaznaczono wyżej leczenie przeciwplatełkowe po PCI jest kluczowe u pacjentów z ACS. Wytyczne zalecają stosowanie domyślnego schematu DAPT przez 12 miesięcy, chyba że u pacjentów występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych. W określonych sytuacjach klinicznych domyślny czas trwania DAPT można skrócić lub zmodyfikować (zmiana DAPT,

deeskalacja DAPT). Natomiast w ramach długoterminowego leczenia, zwykle po 12 miesiącach po ACS można rozważyć monoterapię inhibitorem receptora P2Y₁₂ alternatywnie do standardowej monoterapii z użyciem ASA [6]. Czyli po zalecanych 12 miesiącach DAPT zaleca się przyjmowanie ASA w dawce podtrzymującej (klasa I) lub tikagrelor w dawce 90 mg stosowanych dwa razy na dobę (klasa IIB). W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepowym, można przedłużyć DAPT, zalecając połączenie ASA z tikagrelorem, w tym przypadku preferowana dawka tikagreloru wynosi 60 mg dwa razy na dobę. Dotyczy to chorych po zawale serca, którzy dobrze tolerowali DAPT przez 12 miesięcy.

Przechodząc do terapii przeciwplatełkowej w przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS) warto zwrócić uwagę na fakt, iż standardowym postępowaniem przeciwplatełkowym u pacjentów z CCS jest stosowanie ASA. Natomiast u większości pacjentów poddanych PCI w przebiegu CCS, podobnie jak w ACS, zaleca się DAPT, z tą różnicą, iż w tym przypadku zalecany okresem stosowania DAPT jest 6 miesięcy. Nowym zaleceniem w obecnych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z CCS jest zastosowanie silnych inhibitorów P2Y₁₂, w tym tikagreloru właśnie w okresie pierwszego miesiąca do 3-6 miesięcy po PCI w połączeniu z ASA (klasa IIB). Zalecaną dawką tikagreloru w tym schemacie jest w dawce 90 mg 2 razy na dobę wraz z ASA w dawce podtrzymującej. Leczenie to jest alternatywą dla DAPT składającego się z ASA z kłopidogrelem (klasa I). Następnie w leczeniu długoterminowym zaleca się stosowanie połączenia ASA w dawce podtrzymującej z tikagrelorem w dawce 60 mg dwa razy na dobę (klasa IIA) lub stosowanie tikagreloru w monoterapii w dawce 90 mg dwa razy na dobę (klasa IIB). Te przytoczone zalecenia dotyczą grupy pacjentów charakteryzujących się niewysokim ryzykiem krwotocznym a jednocześnie wysokim ryzykiem zakrzepowym. Do tej grupy pacjentów autorzy wytycznych zaliczają np. pacjentów, którzy mają w wywiadzie incydent zakrzepowy w stencie. Pacjentów, u których wykonano dwustentową angioplastykę w obrębie bifurkacji, lub tych, którzy mają wcześniej stwierdzony polimorfizm CYP2C19**2/*3. Podsumowując leczenie przeciwplatełkowe pacjentów z CCS: pojedyncza terapia przeciwplatełkowa jest zalecana u pacjentów z CCS w leczeniu długoterminowym. Natomiast u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowym i niewysokim ryzykiem krwotocznym zaleca się DAPT lub tikagrelor w monoterapii [1,2].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Milena Seweryn

I Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

ul Banacha 1a; 02-097 Warszawa

☎ (+48 22) 599 29 58

✉ seweryn.m0001@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). *Kardiol Pol.* Vol 78, Supp. I (2020): Zeszyty Edukacyjne 1/2020.
3. Sanderson NC, Parker WAE, Storey RF. Ticagrelor: clinical development and future potential. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(2):373-94.
4. Woźakowska-Kapłon B. tikagrelor lekiem przeciwplatekowym pierwszego wyboru w ostrym zespole wieńcowym. Czy w Polsce są realizowane wytyczne terapii przeciwplatekowej u chorych z ACS?. *Folia Cardiol.* 2018;13(5):442-9.
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych. *Kardiol Pol.* Vol 81, Supp. III (2023): Zeszyty Edukacyjne 3-4/2023.
6. Referowska M, Leśniak W. Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2023. *Med Prakt.* 2023;12:10-38.