

# **Tikagrelor – wybrane zalecenia z Wytycznych ESC 2024 dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych oraz Wytycznych ESC 2023 dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych**

## ***Ticagrelor – selected orders in accordance with 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes and 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes***

**Milena Seweryn, Marcin Grabowski**

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### **Streszczenie**

Tikagrelor to silny antagonist receptoru płytkowego P2Y<sub>12</sub>, który odwracalnie blokuje ten receptor, przez co zapobiega aktywacji i agregacji płytek krwi. Dzięki swojemu mechanizmowi działania lek ten znalazł swoje zastosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD). Na podstawie wytycznych ESC 2024 dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS), przewlekłe zespoły wieńcowe definiuje się jako objawy kliniczne lub zespoły, które wynikają ze zmian strukturalnych i/lub czynnościowych związanych z przewlekłymi chorobami tętnic wieńcowych i/lub mikrokrążenia. Cechą charakterystyczną CCS jest długotrwały przebieg, który może się zaostrzyć. Do zaostrzenia może dojść np. poprzez istotne zwężenie lub zamknięcie światła tętnicy wieńcowej przez skrzeplinę powstałą na blaszce miażdżycowej, mówimy wówczas o ostrym zespole wieńcowym (ACS). Kluczową rolę w powstawaniu skrzepliny odgrywają płytki krwi, które ulegają aktywacji i agregują w świetle tętnicy, doprowadzając tym samym do niedokrwienia mięśnia serca. W celu zapobiegania tym zdarzeniom u pacjentów z CAD zaleca się leki przeciw płytkowe, w tym tikagrelor. *Geriatrics 2025;19:60-64. doi: 10.53139/G.20251906*

*Słowa kluczowe: tikagrelor, receptor P2Y<sub>12</sub>, terapia przeciw płytkowa, podwójna terapia przeciw płytkowa, ostry zespół wieńcowy, przewlekłe zespoły wieńcowe*

### **Abstract**

Ticagrelor is a strong antagonist to platelet receptor P2Y<sub>12</sub>, that temporarily blocks the P2Y<sub>12</sub> receptor, because of that it prevents the activation and aggregation of platelets. Because of its effects, this medication has found its uses within patients with coronary disease (CAD). According to the 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes (CCS), chronic coronary syndromes are defined as clinical symptoms or syndromes, that are the results of structural and/or functional changes stemming from chronic diseases of the coronary arteries and/or microcirculation. Characteristic of CCS is the chronic course of the illness, and its ability for the symptoms to get worse. It can happen for example: by significant narrowing or occlusion of the coronary artery by a thrombus formed on an atherosclerotic plaque, it is referred to as acute coronary syndrome (ACS). A key role in the formation of a thrombus is played by platelets, which become activated and aggregate in the artery, thus leading to myocardial ischemia. Antiplatelet drugs, including ticagrelor, are recommended to prevent these events in patients with CAD. *Geriatrics 2025;19:60-64. doi: 10.53139/G.20251906*

*Keywords: ticagrelor, P2Y<sub>12</sub> receptor, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, chronic coronary syndromes*

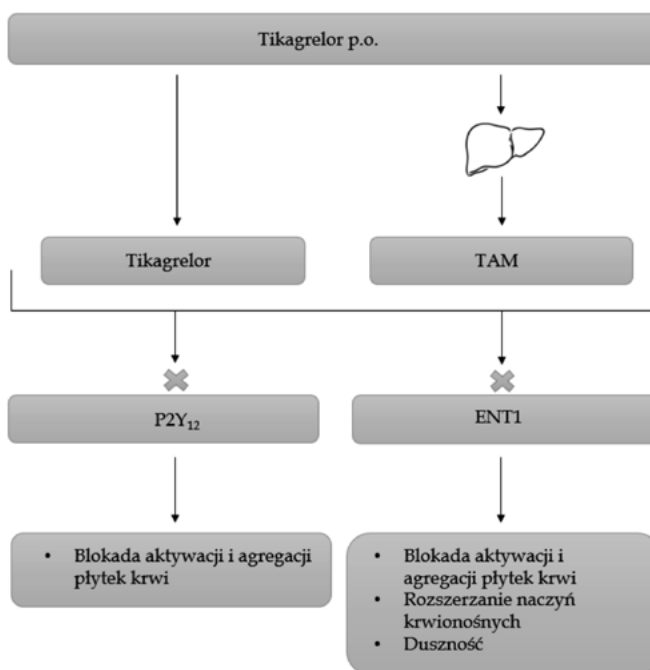
## Wstęp

Nowa definicja przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS), zaproponowana przez autorów Wytycznych ECS 2024 dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych stwierdza, że 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. Wskazane zaburzenia struktury lub czynności naczyń wieńcowych mogą prowadzić do przejściowego zmniejszenia sercowego przepływu krwi, mogącego skutkować niedokrwieniem. Sytuacjami wywołującymi zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego są np.: wysiłek fizyczny, emocje lub stres, które mogą prowadzić do dyskomfortu lub bólu w klatce piersiowej czy duszności. Należy pamiętać, że CCS może również przebiegać bezobjawowo [1]. Długotrwały, stabilny przebieg CCS może się w każdej chwili zaostrzyć, na przykład z powodu ostrego zdarzenia zakrzepowego wywołanego poprzez pęknięcie lub nadżerkę blaszki miażdżycowej w naczyniu wieńcowym. W tak prozakrzepowym środowisku, jakim jest obecność nadżerki na blaszce miażdżycowej, może dojść do aktywacji

i agregacji płytek krwi, powodujących powstanie skrzepliny, co skutkuje objawową zakrzepicą wieńcową, czyli ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Ten patomechanizm prowadzący do zwężenia lub zamknięcia światła tętnicy stanowi podstawę do zastosowania u pacjentów z CAD leków przeciwplatek, zapobiegając zdarzeniom niedokrwinnym. Ważne jednak, aby pamiętać, że przy włączaniu leków przeciwplatek zaleca się uwzględnianie ryzyka krwawienia. Tikagrelor jako silny, wybiórczy antagonist receptoru płytkowego P2Y<sub>12</sub>, znajduje swoje zastosowanie zarówno w leczeniu przewlekłych zespołów wieńcowych, jak i ostrych zespołów wieńcowych, zgodnie z obecnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w ACS oraz CCS. Tikagrelor poprzez odwracalne blokowanie receptora P2Y<sub>12</sub> zapobiega zależnej od ADP aktywacji i agregacji płytek krwi, hamując tym samym proces powstawania skrzepliny [2].

## Tikagrelor – krótka charakterystyka leku

Tikagrelor po podaniu doustnym wchłania się z przewodu pokarmowego dość szybko,  $t_{max}$  tikagreloru wynosi około 1,5 godziny. Farmakokinetyka leku jest liniowa. Tikagrelor blokuje, w sposób odwracalny,



Rycina 1. Farmakologia tikagreloru. Czynny metabolit tikagreloru (TAM), równowagowy transporter nukleozydów-1 (ENT1), receptor P2Y<sub>12</sub>

Figure 1. Pharmacology of ticagrelor. Ticagrelor active metabolite (TAM), erythrocyte and platelet equilibrative nucleoside transporter-1 (ENT1), P2Y<sub>12</sub> receptor

receptor P2Y<sub>12</sub> na płytkach krwi. Receptor ten odgrywa istotną rolę w aktywacji i agregacji płytek krwi, więc zablokowanie receptora hamuje proces tworzenia się skrzeplin w tętnicach wieńcowych. Tikagrelor do rozpoczęcia działania w organizmie nie wymaga aktywacji metabolicznej. Występuje w formie aktywnej i początek jego działania stwierdza się już po 30 minutach. Dzięki temu wykazuje on przewidywalny i stabilnie wysoki poziom blokowania P2Y<sub>12</sub> podczas leczenia. Tikagrelor jest metabolizowany w wątrobie głównie przez izoenzym CYP3A4, ma czynny metabolit (TAM). Wydalany jest głównie z kałem, ale także z żółcią oraz moczem. T<sub>1/2</sub> tikagreloru wynosi 7 godzin, czynnego metabolitu (TAM) – 8,5 godziny. Dodatkowo u pacjentów, którzy są oporni na działanie klopidoogrelu, wykazano że tikagrelor powoduje wystarczające do uniknięcia incydentów niedokrwiennych, zahamowanie działania płytek. Tikagrelor zwiększa też miejscowe stężenie endogennej adenozyliny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1). Powoduje również rozszerzenie naczyń krwionośnych. Może być także przyczyną duszności, która często jest przejściowa i łagodna, wyjątkowo wymaga on wtedy zamiany na pochodną tienopirydynową. Wykazano, że początek i koniec działania tikagreloru jest szybszy i bardziej przewidywalny w porównaniu do klopidoogrelu [2,3].

Jako, że tikagrelor jest substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego słabym inhibitorem, istnieje kilka klinicznie istotnych interakcji pomiędzy tikagrelorem i innymi lekami. Warto przytoczyć kilka najważniejszych:

- Po pierwsze równoległe stosowanie tikagreloru z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna) jest przeciwwskazane, ponieważ może powodować istotne zwiększenie ekspozycji na tikagrelor.
- Nie zaleca się również równoległego stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4, które może prowadzić do zmniejszenia stężenia i osłabienia siły działania tikagreloru.
- Z kolei równoległe stosowanie tikagreloru z simwastatyną powodowało zwiększenie C<sub>max</sub> i AUC simwastatyny odpowiednio o 81 i 56%. Nie zaleca się więc równoległego stosowania tikagreloru z simwastatyną w dawkach >40 mg, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia jej działań niepożądanych.
- Tikagrelor jest także substratem i słabym inhibitorem glikoproteiny P, stąd jednoczesne stosowanie tikagreloru wraz z digoksyną, zwiększa C<sub>max</sub> i AUC

digoksyny odpowiednio o 75 i 28%. Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się dokładną obserwację kliniczną i monitorowanie parametrów laboratoryjnych.

- Dodatkowo agoniści receptorów opioidowych opóźniają wchłanianie leku, przez co opóźniają jego początek działania [2-4].

## Zastosowanie tikagreloru

### Ostre zespoły wieńcowe

Leki przeciwplatekcyjne odgrywają istotną rolę w leczeniu ostrej ACS. Zaleca się, aby decyzję o wyborze schematu leczenia przeciwplatekowego opierać o ryzyko krwawienia u pacjenta. Academic Research Consortium on High Bleeding Risk (ARC-HBR) szczegółowo opisuje czynniki związane z podwyższonym ryzykiem krwawienia. Obecnie pacjentom z ACS zaleca się podwójną terapię przeciwplatekową (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), składającą się z kwasu acetylosalicylowego oraz silnego inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> (prasugrelu lub tikagreloru). Zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego najpierw w dawce nasycającej (LD) 150-300 mg doustnie, w razie braku możliwości zastosowania leku doustnego, 75-250 mg dożylnie (postać z ograniczonym dostępem w Polsce). Następnie doustnie w dawce podtrzymującej (MD) 75-100 mg, stosowanej raz dziennie. Wytyczne wskazują, iż nie ma tu konieczności dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD). Drugą składową DAPT jest silny inhibitor P2Y<sub>12</sub>, np. tikagrelor. Zalecana doustna dawka nasycająca wynosi 180 mg, następnie zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej 90 mg dwa razy dziennie [5].

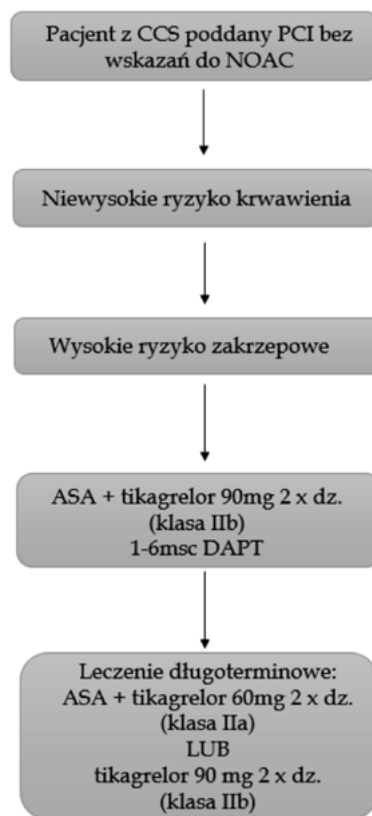
Wczesne podanie drugiego leku przeciwplatekowego, zgodnie z obecnymi zaleceniami dla STEMI, ma klasę IIb, co oznacza możliwość rozważenia wczesnego podania tego leku. Jest to zmiana w stosunku do poprzednich wytycznych STEMI z 2017 roku, w których zalecenie to miało klasę I. Poprzednie zalecenia wskazywały, że wczesne podanie leków z tej grupy dotyczy pacjentów, u których diagnoza STEMI nie jest wątpliwa i u których dodatkowo występuje opóźnienie w przeprowadzeniu PCI. W przypadku NSTE-ACS, zalecenie ma klasę III, czyli informuje, że wczesne podawanie leku przed koronarografią nie jest zalecane. Wyjątek u pacjenta z NSTE-ACS stanowi sytuacja, kiedy nie planujemy kierować go do wczesnej strategii inwazyjnej (czyli w ciągu 24 godzin), wtedy możemy rozważyć (zalecenie klasy IIb) podanie inhibitora P2Y<sub>12</sub>, o ile u pacjenta nie stwierdzono zwiększonego

ryzyka powikłań krwotocznych [6]. Jak zaznaczono wyżej leczenie przeciwplatek po PCI jest kluczowe u pacjentów z ACS. Zgodnie z wytycznymi schematu DAPT zaleca się stosować je przez 12 miesięcy, chyba że u pacjentów występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych. W określonych sytuacjach klinicznych, czas stosowania DAPT można skrócić lub zmodyfikować (zmiana DAPT, deeskalacja DAPT). W ramach długoterminowego leczenia, zwykle po 12 miesiącach po ACS można rozważyć monoterapię inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> alternatywnie do standardowej monoterapii z użyciem ASA [6]. Podsumowując, po zalecanych 12 miesiącach DAPT, należy stosować ASA w dawce podtrzymującej (klasa I) lub tikagrelor w dawce 90 mg, dwa razy na dobę (klasa IIb). W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepowym można przedłużyć DAPT, wówczas zaleca się 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 pierwsze 12 miesięcy.

### Przewlekłe zespoły wieńcowe

Terapia przeciwplatekowa w przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS) jest standardowym postępowaniem u pacjentów z CCS. U większości pacjentów poddanych PCI w przebiegu CCS, podobnie jak w ACS, zaleca się DAPT, z tą różnicą, iż w tym przypadku zalecanym okresem stosowania DAPT jest 6 miesięcy. W obecnych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z CCS nowością jest zastosowanie silnych inhibitorów P2Y<sub>12</sub>, w tym tikagreloru, właśnie w okresie pierwszego miesiąca oraz do 3-6 miesięcy po PCI w połączeniu z ASA (klasa IIb). Zalecaną dawką tikagreloru w tym schemacie jest 90 mg stosowane 2 razy na dobę wraz z ASA w dawce podtrzymującej. Leczenie to jest alternatywą dla DAPT składającą się z ASA z kłopidogrelem (klasa I). Następnie w leczeniu długoterminowym zaleca się stosowanie połączenia ASA w dawce podtrzymującej z tikagrelorem 60 mg dwa razy na dobę (klasa IIa) lub stosowanie tikagreloru w monoterapii w dawce 90 mg dwa razy na dobę (klasa IIb). Dotyczy to grupy pacjentów charakteryzujących się niskim ryzykiem krwotocznym i jednocześnie wysokim ryzykiem zakrzepowym. Do tej grupy pacjentów według wytycznych zalicza się m.in.: pacjentów, którzy mają w wywiadzie incydent zakrzepowy w stencie, pacjentów, u których wykonano dwustentową angioplastykę w obrębie bifurkacji lub tych, u których wcześniej stwierdzono polimorfizm

CYP2C19\*\*2/\*3. Podsumowując leczenie przeciwplatekowe pacjentów z CCS, standardem jest pojedyncza terapia przeciwplatekowa zalecana u nich w leczeniu długoterminowym. Natomiast u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowym i niskim ryzykiem krwotocznym zaleca się DAPT lub tikagrelor w monoterapii [1,2].



Rycina 2. Przykładowa ścieżka zastosowania tikagreloru na podstawie Wytycznych ESC dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych 2024  
Figure 2. Example pathway for the use of ticagrelor based on the 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes.

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). *Kardiologia 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. Woźniakowska-Kapłon B. Tikagrelor lekiem przeciwplatekcyjnym 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. *Kardiologia 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.