

N. Gassanov ■ E. Caglayan ■ E. Erdmann ■ F. Er

ADP-receptor-antagonisták: új adatok az isémiás szívbetegegek kezeléséről és megelőzéséről

Kommentár: Dr. Becker Dávid

Az adenosin-difoszfáttal (ADP) indukált trombocita-aktivációnak meghatározó szerepe van a vérlemezkék aggregációjában és az isémiás szívbetegegek patogenezisében. Az acetil-szalicilsavval és ADP-receptor-agonistával – pl. clopidogrellel, prasugrellel vagy ticagrelorral – történő kettős trombocitagátló kezelés hosszú távú haszna coronaria-sztent beültetése után egyértelmű. Az összefoglaló közlemény az ADP-receptor-antagonisták klinikai alkalmazásának újabb fejleményeit tekinti át.

KULCSSZAVAK: AKUT CORONARIA-SZINDRÓMA, CANGRELOR, CLOPIDOGREL, PRASUGREL, TICAGRELOR, TIENOPIRIDINEK

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a trombociták központi szerepet játszanak az isémiás szívbetegegek patogenezisében.^{12,31} A vérlemezkék a trombotikus érelzáródás mellett a mikroembolizációban, a vazokonstriktióban, a plakkprogresszióban és a szisztémás gyulladási reakciókban is közreműködnek. Ebben döntő szerepet játszik a vérlemezke-aktivátor adenosin-difoszfát (ADP). Az ADP a szöveti kontaktus következményeként aktiválódott vérlemezkékből szabadul fel, és a trombociták adhézióját, további aggregációját indukálja.

A hatást purinreceptorok (P₂) közvetítik. A humán vérlemezkék purinreceptorai között többféle receptoraltípust különítettek el, ezeket a jelátvitel módja alapján az ionotróp (P2X) és a metabotróp (P2Y) receptorok csoportjára osztották fel (1. ábra).¹⁸ A P2Y receptorok a G-fehérjéhez kapcsolódva ADP által indukált vérlemezke-



Illusztráció: PROFIMEDIA - RED DOT

aggregációt idéznek elő, és a különböző jelmolekulák alapján osztályozhatók.⁷ A kizárólag a trombocitákon exprimálódó P2Y₁₂ receptoraltípust azonosították a tienopiridinek, valamint a ticagrelor és a cangrelor célreceptoraként.¹⁶

A cikk áttekintést nyújt az ADP-receptor-antagonista hatást kifejtő trombocitagátló hatóanyagokkal kapcsolatos újabb klinikai tapasztalatokról (1. táblázat).

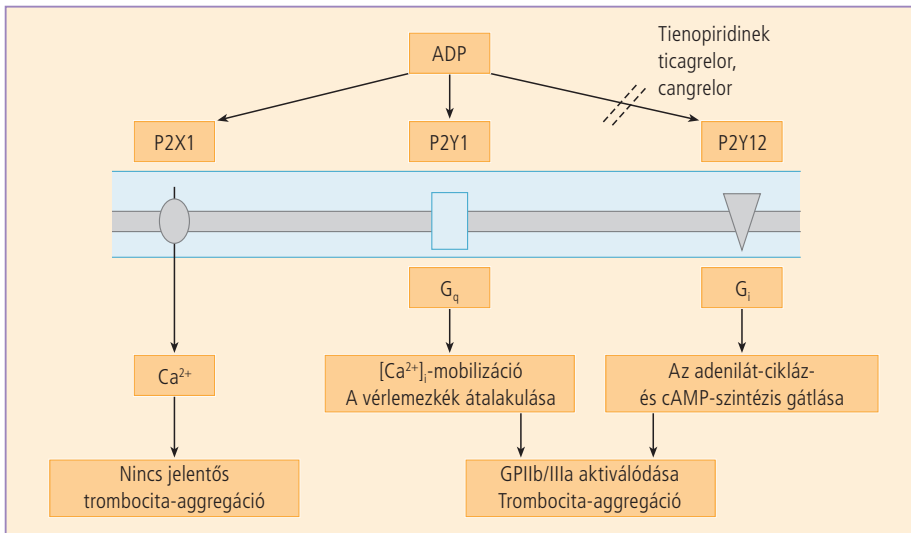
Tienopiridinek

A tienopiridinek, amelyek közé a ticlopidin, a clopidogrel és a prasugrel tartozik, oly módon gátolják az ADP indukálta trombocita-aggregációt, hogy szelektíven és irreverzibilisen megakadályozzák az ADP-nek a P2Y₁₂ receptorokhoz való kötődését és ezáltal a GPIIb/IIIa receptor ADP által közvetített aktiválódását. A trombocita-funkció csak a kezelés abbahagyása után 5–10 nappal áll helyre. Mindhárom szer „prodrug”, és a májban a citokróm-P450 enzimek révén alakulnak át aktív metabolitá.

Ticlopidin

A ticlopidint több mint 20 éve vezették be a stroke kezelésének klinikai gyakorlatába. A szer eleinte az acetyl-szalicilsav (ASA) alternatívája volt az atherotrombotikus kórképek másodlagos megelőzésében.^{14,15,19} A ticlopidin és az ASA kombinált alkalmazása potenciózza a trombocitagátló hatást, és coronaria-intervenció esetén hatékonyabban véd az intracoronariás tromboembóliával szemben, mint az ASA monoterápia.

A ticlopidin-kezelésnek azonban súlyos mellékhatásai vannak, köztük a neutro- vagy trombocitopénia. A neutropénia, amely a betegek mintegy 2,5%-át érinti, és az esetek 0,9%-ában igen kifejezett (<450/μl), rendszerint a kezelés első 3 hónapjában észlelhető, és a gyógyszer elhagyása után általában reverzibilis.¹³ A leggyakoribb mellékhatások: hasmenés,



1. ábra. Az ADP indukálta vérlemezke-aggregáció sematikus ábrája. A tienopiridinek, valamint a ticagrelor és a cangrelor szelektíven gátolják a trombociták P2Y₁₂ receptorát, és ezáltal a vérlemezkek működését

Irodalmi adatok²⁵ alapján

hányinger, diszpepszia, exantémák. Az utóbbi években a ticlopidint számos indikációban a clopidogrel váltotta fel. Ennek oka elsősorban a clopidogrel összességében kedvezőbb mellékhatásprofilja.

Clopidogrel

Jelenleg a clopidogrel számít standardnak a tienopiridinek között. Bevétele után már 2 óra múlva a trombocita-funkció szignifikáns csökkenése mérhető. Több vizsgálat igazolta, hogy a kombinált trombocitaaggregáció-gátlás ASA-val és clopidogrellel a standard ASA-kezeléshez képest szignifikánsan csökkenti a kardialis események kockázatát.^{1,9,23,24,31} A clopidogrelt az ateroszklerotikus betegségek másodlagos megelőzésében, szívinfarktusban, perifériás obliteratív verőérbetegségben és isémiás stroke után használják az ASA kiegészítéseként, valamint perkután coronaria-intervenció (PCI) után, akár történt sztentimplantáció, akár nem. Akut coronaria-szindrómában (ACS: instabil angina pectoris, miokardiális infarktus ST-elevációval [STEMI] vagy anélkül [NSTEMI]) 300–600 mg-os telítő dózisban adják a clopidogrelt ASA-val

kombinálva. A clopidogrel fenntartó dózisa napi 75 mg. ASA-intolerancia esetén az elsődleges megelőzésben is használják a clopidogrelt.

A klinikai alkalmazás elterjedésével azonban a trombocitafunkció-gátlás egyénenként nagy variabilitást mutatott clopidogrel-kezelés alatt. A clopidogrel metabolizmusában különböző citokróm-P450 enzimek vesznek részt. Az érintett enzimek olyan génváltozatai, amelyek az enzimaktivitás csökkenéséhez vezetnek, clopidogrel-rezisztenciával és a kardiovaszkuláris események (sztenttrombózis, stroke, szívinfarktus) fokozott kockázatával járhatnak a kezelés alatt. A clopidogrel-rezisztencia gyakorisága az irodalom szerint 4–30%, és elsősorban a CYP2C19-polimorfizmusra vezethető vissza.²⁷ Egy nemrég elvégzett vizsgálat szerint a CYP2C19 allélt hordozó betegek az aktív metabolit alacsonyabb szintjével, csökkent trombocitagátlással, a súlyos kardiovaszkuláris események 53%-kal nagyobb relatív kockázatával, valamint a sztenttrombózis háromszoros kockázatával jellemezhetők.²¹

A protonpumpagátlókkal (PPI) való kölcsönhatás a clopidogrel csökkent

metabolizmusával hozták összefüggésbe.^{10,11} Ezzel szemben az utóbbi időben publikált vizsgálatok nem mutattak ki fokozott kockázatot azoknál a betegeknél, akiket ASA és clopidogrel mellett PPI-vel is kezeltek.^{3,4,20} A különböző irodalmi beszámolók fényében, amelyek a clopidogrel trombocitagátló hatásának PPI-kezelés melletti lehetséges gyengüléséről szólnak, a PPI és a clopidogrel kombinációját ajánlatos az egyéni kardiovaszkuláris és gasztrointesztinális kockázat figyelembevételével adni.¹¹ A kardiovaszkuláris kockázattól függetlenül az egyidejű PPI-adás ésszerű nagy gasztrointesztinális kockázat esetén (pl. 60 éves kor felett és/vagy súlyos kísérő betegségben), és kötelező akkor, ha a gasztrointesztinális vérzés kockázata nagyon nagy (pl. ulcus az anamnézisben, illetve kettős trombocitaaggregáció-gátlás és heparin-/K-vitamin-antagonista-kezelés esetén).¹¹

A clopidogrel-kezelés időtartama is vitatott. A jelenlegi európai és amerikai irányelvek 12 hónapos kettős aggregációgátlást ajánlanak az ACS-ben szenvedő betegek számára. Ma még nem tudjuk, hogy rövidebb időtartam is elegendő lenne-e. Még nem történtek kontrollcsoportos klinikai vizsgálatok ACS-ben különböző időtartamú (pl. 30 napos, illetve 12 hónapos) clopidogrel-kezelésekkel kapcsolatban. A CURE vizsgálatban már 30 nap után megmutatkozott a clopidogrelnek a kardiovaszkuláris

halálesetek vagy a miokardiális infarktuszok gyakoriságára gyakorolt kedvező hatása a placebóval összehasonlítva (3,9% vs. 4,8%; $p=0,007$).³¹ Átlagosan 9 hónapos megfigyelés után a kardiovaszkuláris halálesetek vagy miokardiális infarktuszok aránya a clopidogrelt szedő csoportban 8,6%, a placebocsoportban 10,5% volt ($p<0,001$). A CURE vizsgálat elsődleges végpontja (kardiovaszkuláris halálozás, nem végzetes szívizominfarktus és stroke kombinációja) vonatkozásában csak az átlagosan 9 hónap

utáni adatokat adták meg (9,3% vs. 11,4% a placebocsoportban; $p<0,001$). Ezzel szemben a PCI-CURE vizsgálat differenciált elemzése azt mutatta, hogy a már 30 nap után megfigyelt különbség (6,4% vs. 4,5% a clopidogrelcsoportban; $p=0,03$) a kombinált elsődleges végpontban (halálozás, szívinfarktus, revaszkularizáció) változatlan maradt a megfigyelési idő végéig (21,7% vs. 18,3%; $p=0,03$).²³

Az (elektív) sztentbeültetésen átesett, akut coronaria-szindrómában nem szenvedő betegek számára gyógy-

szerbevonat nélküli sztent esetén 4 hetes, gyógyszerrel bevont sztent esetén legalább 6–12 hónapos clopidogrel- és ASA-kezelést ajánlanak. Nagy trombotiziskockázat esetén legalább 1 évig kell szedni a clopidogrelt az ASA-val együtt. Az ASA-ra allergiás betegeknek meghatározatlan ideig kell szedniük a clopidogrelt.

Prasugrel

A Németországban 2009. február óta engedélyezett trombocitaaggregáció-gátló prasugrel új terápiás lehetőséget

1. táblázat. Az ADP-receptor-antagonisták áttekintése

Hatóanyag	Dózis	Javallat	Metabolizmus/ elimináció	Max. szérumszint/ eliminációs féléletidő	Mellékhatások, ellenjavallatok	Vizsgálatok
Ticlopidin	500 mg/nap	Csak ASA-intolerancia esetén, (1) trombotikus agyi infarktus profilaxisára TIA, RIND vagy trombotikus agyi infarktus után; vagy (2) hemodialízis sőnttel kapcsolatos szövődmények esetén	Máj 50–60%: vizelettel 23–30%: széklettel	2 óra 30–50 óra	Csontvelő-depresszió, hasmenés, hányinger, diszpepszia, exantéma	TASS, CATS, STIMS
Clopidogrel	TD: 300–600 mg; FD: 75 mg/nap	Ateroszklerotikus betegségek másodlagos megelőzése ACS, sztent implantációjával járó vagy nem járó PCI, isémiás stroke után, valamint perifériás artériás elzáródás esetén	Máj 50%: vizelettel 46%: széklettel	45 perc 75 mg után 8 óra	Súlyos májelégtelenség	CURE, PCI-CURE, CLARITY-TIMI-28, COMMIT-2, CAPRIE
Prasugrel	TD: 60 mg; FD: 10 mg/nap	ACS primer vagy halasztott PCI-vel, ASA-val kombinálva	Máj 70%: vizelettel 25%: széklettel	30 perc 7,4 óra	KI súlyos májelégtelenségben, stroke/TIA után. 75 év feletti vagy 60 kg alatti betegeknek nem ajánlott	TRITON-TIMI
Ticagrelor	TD: 180 mg; FD: 10 mg/nap	Törzskönyvi kérelem beadva	Máj Széklet	1,5–3 óra 6–12 óra	Bradycardia, diszpnóé, veseelégtelenség	DISPERSE-2, PLATO
Cangrelor	30 µg/ ttkg bólus, majd 4 µg/ ttkg/perc		Máj Vizelet	30 perc 2–5 perc	Diszpnóé	CHAMPION-PCI és CHAMPION-PLATFORM

TD: telítő dózis; FD: fenntartó dózis; KI: kontraindikáció. A további rövidítéseket lásd a szövegben

kínál a PCI-n áteső, ACS-ben szenvedő betegek számára. A prasugrel a ticlopidinhez és a clopidogrelhez hasonlóan a tienopiridinek csoportjába tartozik, szelektíven és irreverzibilisen gátolja az ADP kötődését a trombociták felszínén található P2Y₁₂ receptorhoz.

A prasugrel metabolizmusában elsősorban a CYP3A4 és CYP2B6 izoenzimek vesznek részt, míg a CYP2C9 és CYP2C19 izoenzimek csak alárendelt szerepet játszanak, így nem lép fel klinikailag releváns kölcsönhatás a protonpumpagátlókkal. Úgy tűnik, az érintett izoenzimek genetikai variációi sem befolyásolják a prasugrel farmakokinetikáját vagy aggregációgátló hatását.^{6,22}

A prasugrel *in vitro* ugyanolyan hatásos, mint a clopidogrel, *in vivo* azonban kb. tízszer hatásosabb. Ezt a prasugrel gyorsabb és nagyobb mértékű metabolizmusára vezetik vissza, ami az aktív metabolit magasabb koncentrációjához vezet.²⁵ A prasugrel ASA-val kombinálva ACS-ben, primer vagy halasztott PCI esetén indikált. A TRITON-TIMI-38 vizsgálat alapján engedélyezték aterotrombotikus események megelőzésére.^{28,29,30} A prasugrel-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő dózissal kell kezdeni, majd rendszerint napi 10 mg-os fenntartó dózissal folytatni. A kettős vak, véletlen besorolásos, multicentrikus TRITON-TIMI-38 vizsgálatban a prasugrel klinikai hatásosságát közvetlenül összehasonlították a clopidogrelével. A 15 hónapos követés alatt a clopidogrellel kezelt betegek között 12,1%-ban következett be az elsődleges kombinált végpont (halál, miokardiális infarktus vagy stroke), míg a prasugrellel kezelt betegek között csak 9,9%-ban ($p < 0,001$). Az isémiás végpontok csökkenése azonban a vérzések nagyobb

2. táblázat. A PLATO vizsgálat legfontosabb eredményei

Végpontok	Ticagrelor (n = 9333)	Clopidogrel (n = 9291)	p-érték
Elsődleges végpont*	864/9333 (9,8%)	1014/9291 (11,7%)	<0,001
Kardiovaszkuláris halálozás	353/9333 (4,0%)	442/9291 (5,1%)	<0,001
Nem halálos kimenetelű szívinfarktus	504/9333 (5,8%)	593/9291 (6,9%)	<0,005
Nem halálos kimenetelű stroke	125/9333 (1,5%)	106/9291 (1,3%)	0,22
Összhalálozás	901/9333 (10,2%)	1065/9291 (12,3%)	<0,001
Sztenttrombózisok	71/5640 (1,3%)	106/5649 (1,9%)	<0,009
Jelentős TIMI-vérzés	657/9235 (7,9%)	638/9186 (7,7%)	0,57
Bypass műtéttől független jelentős TIMI-vérzés	221/9235 (2,8%)	177/9186 (2,2%)	0,03
Diszpnóe	1270/9235 (13,8%)	721/9186 (7,8%)	<0,001
Bradikardia	409/9235 (4,4%)	372/9186 (4,0%)	0,21

*Elsődleges végpont: kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus és stroke kombinációja

gyakoriságával járt együtt a prasugrel csoportban (2,4% vs. 1,8%; $p = 0,03$).

A fokozott vérzésekkel szemben a prasugrel esetében nettó klinikai előny igazolódott (clopidogrel: 13,9%, prasugrel: 12,2% nemkívánatos esemény; $p = 0,004$).

Elsősorban a nagy kockázatú betegek, pl. a diabéteszesek profitáltak a prasugrel-kezelésből. Ezzel szemben a 75 évesnél idősebbek és a 60 kg-nál kisebb testsúlyúak között, valamint abban a betegcsoportban, ahol az anamnézisben stroke vagy átmeneti agyi keringésszavar (TIA) szerepelt, prasugrel szedése mellett gyakrabban fordult elő jelentős TIMI-vérzés (5,0% vs. 2,9%; $p = 0,06$), beleértve a koponyaűri vérzéseket (2,3% vs. 0%; $p = 0,02$). Ezért a prasugrel nem javasolható a 75 évesnél idősebb és a 60 kg-nál kisebb testsúlyú betegek számára a fokozott vérzésveszély miatt. Ha ennek ellenére prasugrel adása szükségessé válik ebben a betegcsoportban, akkor a kezelést 60 mg-os telítő dózis után csökkentett, 5 mg-os fenntartó dózissal

ajánlatos folytatni. A kisebb dózisban adott prasugrel hatásosságát azonban még nem bizonyították, az további vizsgálatokat igényel. Az anamnézisben szereplő TIA vagy stroke a prasugrel ellenjavallatát képezi.

Egyéb vegyületek

Ticagrelor

A ticagrelor ciklopentil-triazolo-pirimidin származék. A szájon át adható, reverzibilis P2Y₁₂ receptor antagonistá tikagrelor a clopidogrellel és prasugrellel ellentétben nem metabolizálódik a májban. Gyorsabban és hatásosabban gátolja a vérlemezkéket, mint a clopidogrel. Maximális trombocitagátló hatását 2–4 óra alatt éri el.² Terápiás potenciálját és tolerálhatóságát először a DISPERSE vizsgálatban tanulmányozták, ahol a ticagrelor aggregációgátló hatása a clopidogrelénél gyorsabb, a vérzésekkel pedig hasonló volt.¹⁷

A DISPERSE-2 vizsgálatban 990 NSTEMI-ACS-ben szenvedő beteg 90 mg, illetve 180 mg ticagrelort vagy

75 mg clopidogrelt kapott.⁸ A bevászártott betegek standard kezelésként 75–100 mg ASA-t kaptak. Az elsődleges végpont a 4 hét alatti nagyobb és kisebb vérzéseket foglalta magába. Összességében nem mutatkozott szignifikáns különbség sem a kisebb vérzések (clopidogrel: 8,1%; 90 mg ticagrelor: 9,8%; 180 mg ticagrelor: 8,0%), sem a nagyobb vérzések gyakoriságában (6,9%, 7,1%, ill. 5,1%). A szívizominfarktuszok aránya a teljes vizsgálati periódusban tendenciaszerűen (nem szignifikánsan) kisebb volt 180 mg ticagrelor, mint 75 mg clopidogrel szedése mellett.

Az erre építő, nagy PLATO vizsgálatban több mint 18 000, ACS szempontjából mérsékelt vagy nagy kockázatú betegen a ticagrelort (180 mg-os telítő, 10 mg-os fenntartó dózis) a clopidogrellel (300 mg-os telítő, 75 mg-os fenntartó dózis) hasonlították össze²⁶ (2. táblázat). A vizsgálatban a ticagrelor a kardiális események, pl. a szívinfarktus, a stroke és a kardiovaszkuláris eredetű halálesetek megelőzésében szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint a clopidogrel. A ticagrelorral kezelt betegek között 12 hónap alatt 9,8%-ban fordultak elő kardiovaszkuláris események, a clopidogrellel kezelt körében ugyanennyi idő alatt 11,7%-ban, miközben a vérzéskoc-

kázat hasonló volt (ticagrelor: 11,2%, clopidogrel: 11,6%). A ticagrelor az összesített halálozást is szignifikánsan csökkentette (4,5% vs. 5,9%; $p < 0,001$).

Cangrelor

A cangrelor parenterálisan adható, reverzibilis ADP-P2Y₁₂ receptor antagonist, felezési ideje a plazmában igen rövid, 3–6 perc. A ticagrelorhoz hasonlóan a cangrelor sem igényel hepaticus aktiválást, ami elsősorban az ACS-ben szenvedő betegek periprocedurális kezelésében előnyös. A III. fázisú CHAMPION-PCI és CHAMPION-PLATFORM vizsgálatokban összehasonlították a cangrelor és a clopidogrel klinikai hatásosságát az összhálozás, a miokardiális infarktuszok és az isémiás eredetű revaszkularizáció tekintetében.⁵ Mindkét nagy vizsgálatba több mint 15 000 ACS-ben szenvedő és PCI előtt álló beteget választottak be. Egyik vizsgálat sem mutatta ki, hogy a vizsgált szer hatásosabb lenne a clopidogrelnél, ugyanakkor a vérzések aránya nagyobb volt a cangrelort szedő csoportban. Mivel a cangrelor ágon gyakrabban léptek fel enyhe és közép-súlyos vérzéses szövődmények, mindkét vizsgálatot idő előtt leállították. A CHAMPION vizsgálat kiábrándító eredményei miatt jelenleg nem ismer-

jük a cangrelor kockázat-haszon profilját, és további klinikai vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy a szer bevezetése mérlegelhető legyen.

Összegzés

Az ADP-receptor-antagonisták kulcspozíciót foglalnak el az ateroszklerotikus betegségek kezelésében és megelőzésében. A clopidogrel bizonyítottan hatásos a kardiovaszkuláris betegségek hosszú távú szekunder profilaxisában. Az ASA-val és clopidogrellel folytatott kombinált trombocitaaggregáció-gátló terápia évek óta bevált az ACS-ben szenvedő betegek kezelésében, különösen sztentbeültetés után. A clopidogrel hatása azonban egyénenként nagyon változó. A clopidogrel aktiválódási mechanizmusa a citokróim rendszeren keresztül is klinikailag releváns kölcsönhatásokhoz vezethet más gyógyszerekkel. Clopidogrel-intolerancia, illetve -rezisztencia esetén helyettesítő készítményként korábban a ticlopidint használták, amely hasonlóan hatásos, mint a clopidogrel, ám több, részben súlyos mellékhatása van. Az utóbbi években számos új ADP-receptor-antagonistát fejlesztettek ki, és egyesek használatát Európában már engedélyezték is. A legújabb adatok szerint a prasugrel, különösen sztentbeültetés után, ST-elevációval járó infarktuszban és diabéteszben hatásosabbnak tűnik, mint a clopidogrel. A ticagrelorral újabb, reverzibilis és rövid hatású ADP-receptor-antagonistára tettünk szert, amely a clopidogrelnél szignifikánsan hatásosabb, hasonló vérzéskockázat mellett.

ADP-REZEPTOR-ANTAGONISTEN: NEUE ERKENNTNISSE ZUR THERAPIE UND PROPHYLAXE DER ISCHÄMISCHEN HERZERKRANKUNG • VOL 136 / NO 27 / 2011 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: Natig.Gassanov@uk-koeln.de

Főbb gyakorlati következtetések

A tienopiridinek (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel), valamint a ticagrelor és a cangrelor az ADP-receptor-antagonisták csoportjába tartoznak. Az ADP-P2Y₁₂ receptorhoz szelektíven kötődve gátolják az ADP indukálta trombocita-aggregációt.

A clopidogrel jelenleg standard gyógyszernek számít az ADP-receptor-antagonisták között, de a betegek egy részénél nem gátolja eléggé a trombocita-aggregációt.

A prasugrel gyorsabban és hatásosabban gátolja a vérlemezkéket, mint a clopidogrel, de nagyobb vérzéskockázat árán. A gyógyszert ASA-val kombinálva PCI-n áteső akut coronaria-szindrómás betegek kezelésére engedélyezték.

A ticagrelor reverzibilis ADP-receptor-antagonista, amely a clopidogrelnél erőteljesebb hatását hasonló vérzéskockázat mellett fejti ki.

Irodalom:

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339
2. Angiolillo DJ, Guzman LA. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *Am Heart J* 2008;156:S23–28
3. Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW, et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:871–878
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917
5. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330–2341
6. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429–2436
7. Brass LF, Manning DR, Cichowski K, Abrams CS. Signaling through G proteins in platelets: to the integrins and beyond. *Thromb Haemost* 1997;78:581–589
8. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621
10. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735–741
11. Fischbach W, Darius H, Gross M, et al. [Concomitant use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs): Position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of Cardiology (DGK)]. *Z Gastroenterol* 2010;48:1156–1163
12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310–318
13. Gawaz MP. *Das Blutplättchen*. Stuttgart, Georg Thieme: 1999;23:29–36
14. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215–1220
15. Hass WK, Easton JD, Adams Jr HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501–507
16. Hechler B, Eckly A, Ohlmann P, Cazenave JP, Gachet C. The P2Y1 receptor, necessary but not sufficient to support full ADP-induced platelet aggregation, is not the target of the drug clopidogrel. *Br J Haematol* 1998;103:858–866
17. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a doubleblind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047
18. Jantzen HM, Goussset L, Bhaskar V, et al. Evidence for two distinct Gprotein-coupled ADP receptors mediating platelet activation. *Thromb Haemost* 1999;81:111–117
19. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990;227:301–308
20. Lima JP, Brophy JM. The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. *BMC Med* 2010;8:81
21. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–362
22. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553–2560
23. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533
24. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with STsegment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–1189
25. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, et al. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* 2007;5:1545–1551
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057
27. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647–654
28. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636
29. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353–1363
30. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015
31. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502

Kommentár

ADP-receptor-antagonisták

Az intervenciós kardiológia, ezen belül a coronaria-intervenció széles körű elterjedésének és elérhetőségének köszönhetően mind a világon, mind hazánkban nagyszámú beteg részesülhet ebben a korszerű kardiológiai ellátásban. Nagyságrendjének érzékeltetéséhez: a Magyar Kardiológusok Társasága Intervenciós Munkacsoportjának adatai alapján az elmúlt években évente mintegy 18 ezer perkután coronaria-intervenció történik, ennek több mint a fele akut szívizominfarktusban.

Elsősorban ennek köszönhetően jelentős mértékben csökkent a hazai infarktushalálozás, tíz évvel ezelőtt 15 ezer beteg, tavaly ennek a fele, 7,5 ezer beteg halt meg infarktusban. Ez a javulás már a népegészségügyi mutatók változásában is látható – a születéskor várható élettartam az utolsó 10 évben több mint 5 évvel nőtt. Az akut katéteres infarktuselátás a hazai lakosság nagy része számára ma már a hét minden napján elérhető. A Gyulai Hemodinamikai Laboratórium megnyitásával remélhetőleg az utolsó nagy „fehér folt” is eltűnik.

A perkután coronaria-intervenció rövid és hosszú távú sikeréhez elengedhetetlen a trombocita-aggregáció hatásos gátlása. Ennek hiányában felléphet a coronaria-intervenció legrettegettebb „szövődménye”, az ún. sztenttrombózis, vagyis a korábban beültetett sztent akut, trombotikus elzáródása. Ennek a kórképnek a halálozása akár 50% is lehet! Leggyakrabban a beállított trombocitaaggregáció-gátló kezelés (legtöbbször) indokolatlan félbeszakítása

következtében alakul ki. Ugyanakkor a jelenlegi napi rutinban a kettős trombocitaaggregáció-gátló kezelés keretében az acetil-szalicilsav (ASA) mellett használt clopidogrel az esetek 15–20%-ában (más földrajzi régiókban ez az arány az 50%-ot is elérheti!) nem fejt ki kellő hatást a clopidogrel aktív metabolitá váló átalakításának



Dr. Becker Dávid

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ,
Budapest

kulcsenzimét determináló génszakasz (mintegy 15–20%-os arányú) polimorfizmusa miatt.

Prasugrel és ticagrelor

A polimorfizmus önmagában nem okoz betegséget, de pl. egy adott gyógyszer hatása nem, vagy csak csökkent mértékben fejlődhet ki – ez történik ebben az esetben is. Ezen segítenek az olyan új készítmények, mint a prasugrel, illetve a ticagrelor. Mindkét gyógyszer megoldást jelenthet a fenti problémára, és mindkettő forgalomban van már hazánkban is (a prasugrel Effient, a ticagrelor Brilique néven). E készítmények széles körű hazai elterjedésének jelenleg elsősorban finanszírozási akadály van. Az Effient írható támogatással akut coronaria-szindrómában végzett perkután coronaria-

intervenciót követően, amennyiben laboratóriumi vizsgálattal igazoltan hatástalan a clopidogrel; a Brilique támogatással jelenleg nem rendelhető. Ez a támogatási rendszer a fennálló gazdasági helyzet következménye, és nem szakmai elveken alapul.

Mint ahogy a közleményből kitűnik, mindkét szer nagy, multicentrikus vizsgálatok alapján került be a napi gyakorlatba. A készítmények haszna az intervenciónál, a sztentimplantációval kezelt betegeknél, és ott is a korai szakban, az első órákban-napokban volt a legjelentősebb. Érdemes (lenne) a kezelés tervezésében figyelembe venni, hogy a prasugrel a clopidogrelhez képest lényegesen gyorsabban és erősebben fejt ki trombocita-aggregáció gátló hatását, illetve hasonlóan fontos tulajdonság a szintén gyors hatású ticagrelor által létrehozott gátlás reverzibilis volta. A két új készítmény evidenciái alapján a European Society of Cardiológynak az akut coronaria-szindróma kezelésére vonatkozó aktuális ajánlása szerint mind ST-elevációs, mind ST-elevációval nem járó akut coronaria-szindróma esetén ezek az elsőként választandó szerek, míg a clopidogrel csak akkor javasolható, ha ezek a szerek kontraindikáltak vagy nem hozzáférhetők.

Mikor melyik választandó elsőként?

Ha részleteiben megnézzük a rendelkezésre álló evidenciákat, talán az alábbiak szerint lenne érdemes a készítményeket „rangsorolni”: ST-elevációs szívizominfarktusban (ASA adása mellett) prasugrel, ennek kontraindikációja esetén ticagrelor, ennek kontraindikációja esetén clopidogrel. ST-elevációval nem járó akut coronaria-szindrómában (NSTE-ACS), ASA mellett helyszíni alkalmazás esetén ticagrelor (az esetleges bypass műtét-