

Антитромбоцитни медикаменти за перорално приложение – настоящи и нови перспективи за клиничната практика

Доц. Борислав Георгиев¹, проф. Ива Паскалева², г-р Добринка Динева², г-р Евелина Дончева²

¹Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница

²Отделение по лабораторна диагностика, Национална кардиологична болница

Резюме

Един от основните подходи при лечението на острият коронарен синдром е ефективно фармакологично инхибиране на тромбоцитната активност. През последните години бяха проведени редица проучвания с цел да бъдат установени клетъчните механизми на развитието на артериалната тромбоза. Разнообразни мембранни рецептори определят тромбоцитната реактивност с множество агонисти и адхезивни белтъци и по тази причина представляват прицел за разработването на различни анти-тромбоцитни медикаменти и терапевтични стратегии. В групата на анти-тромбоцитните медикаменти навлязоха много нови представители.

Ключови думи: перорални анти-тромбоцитни медикаменти, клетъчни механизми, артериална тромбоза

Antiplatelet Drugs For Oral Administration - Current And New Perspectives For Clinical Practice

Borislav Georgiev¹, Iva Paskaleva², Dobrinka Dineva², Evelina Doncheva²

¹Clinic of Cardiology, National Heart Hospital

²Department of Laboratory Diagnosis, National Heart Hospital

Abstract

One of the general approaches for the treatment of acute coronary syndromes is the effective pharmacological inhibition of platelet activity. Recently a number of studies were performed to identify cellular mechanisms in the development of arterial thrombosis. Various platelet membrane receptors determine the reactivity of numerous agonists and adhesion proteins and therefore are targets for the development of other antiplatelet drugs and therapeutic strategies. Many new agents entered the group of antiplatelet drugs.

Key words: oral antiplatelet drugs, cellular mechanisms, arterial thrombosis

Коронарната болест на сърцето остава водеща причина за смъртността по света. Ключов момент в развитието на острият коронарен синдром е артериалната тромбоза, която води до развитие на миокардна исхемия и инфаркт. Проучванията са фокусирани върху възпрепятстване на образуването и дори върху обратно развитие на оклузивен тромб. Тромбообразуването започва в отговор на съдова увреда, като руптура на атеросклеротична плака или в условията на увеличен *shear stress* в коронарните артерии, когато тромбоцитите адхезират към увредената съдова стена и се активират. Процесите на активиране водят до образуването на редица разтворими тромбоцитни агонисти, като тромбин, тромбоксан А2 (ТХА2) и аденозиндифосфат (АДФ), които се свързват към специфични рецептори върху тромбоцитната повърхност¹. АДФ е важен вторичен агонист,

който се освобождава в отговор на тромбоксан А2, колаген, тромбин, както и при високи стойности на *shear stress*. АДФ се свързва с P2Y₁₂-рецептора върху тромбоцитната мембрана и стимулира допълнително тромбоцитната активация. Тромбинът усилва тромбоцитната активация чрез взаимодействие с G-протеин-куплирани протеазно активирани рецептори (PAR)². Тромбоцитната активация е свързана и с развитието на прокоагулантна повърхност, която усилва образуването на тромбин и последващата тромбоза. Анти-тромбоцитната терапия играе значима роля в намаляването на артериалната тромбоза. Механизмът на действие на новата генерация анти-тромбоцитни медикаменти е разнообразен, най-често насочен към АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но също така и към ТХА2 каскадата и тромбин-индуцираната сигнализация.

Инхибитори на пътя тромбоксан А2

Ацетилсалицилова киселина (ASA)

ASA в ниски дози блокира необратимо ензима COX-1, инхибира синтеза на тромбоксан А2 от арахидонова киселина и инхибира тромбоксан-медиурания процес на тромбоцитна активация³. Решаващ компонент на антитромбоцитната терапия е комбинацията на ниска доза ASA с ADP-P2Y12-рецепторен инхибитор, която е в основата на препоръките за вторична профилактика на исхемичните събития след остър коронарен синдром или при стабилна коронарна болест и проведена перкутанна коронарна интервенция (ПКИ)⁴. Най-ниската регистрирана у нас доза ASA е 75 mg.

Инхибирането на TP-рецепторите (за тромбоксан и простагландин-ендопероксид) не само блокира взаимодействието на тромбоцитите с тромбоксан А2, но инхибира и свързването с неговите циклични ендопероксидни прекурсори. TP-рецепторите се експресират освен в тромбоцитите, също във възпалителните клетки, съдовата стена и атеросклеротичните плаки⁵. Много инхибитори на пътя на тромбоксан А2 имат двойно фармакологично действие, тъй като инхибират както TP-рецепторите, така и синтеза на тромбоксан А2, което води до по-пълна блокада на тромбоксан-медиурания сигнален път. Антагонистите на тромбоксан А2 са специфични вещества, свързващи се с тромбоксановия рецептор (терутробан, раматробан), двойни инхибитори на тромбоксан А2 и TP-рецепторите (пикотамид, ридогрел, EV-077) и производни на ASA, освобождаващи азотен оксид (NCX4016)⁶. Някои от тези медикаменти са изследвани в клинични условия, но все още не са регистрирани у нас за употреба.

Терутробан

Терутробан, известен като S18886, е орално активен, селективен и обратим TP-антагонист с кратък полуживот (6–10 часа), който води до дозозависима инхибция на тромбоцитната агрегация при пациенти с периферна артериална болест⁷. Проучването от фаза III PERFORM (Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischaemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack), което сравнява терапията с терутробан (30 mg дневно) с ASA (100 mg дневно) за вторична превенция при 91 119 пациенти с анамнеза за исхемичен инсулт (преживян в предходните 3 месеца) или преходни исхемични атаки (в предходните 8 дни), не показва предимство на терутробан пред ASA⁸. Възможно обяснение за тези резултати, независимо от теоретичното предимство на терутробан, е, че ASA

има доказана висока ефективност при започване на терапията непосредствено след исхемичния инцидент; ефективността на ранната терапия с други антитромбоцитни медикаменти все още не е добре проучена. Освен това повишена ефективност на терутробан се очаква при доза, по-висока от проучваната в PERFORM.

Пикотамид

Пикотамид – производно на метоксиизофталатната киселина, не взаимодейства с продукцията на простагландин, подобно на другите двойни инхибитори на тромбоксан А2 и TP-рецепторите. В двойно-сляпо проучване, включващо 2304 пациенти с периферна артериална болест, пикотамид (300 mg два пъти дневно) не показва сигнификантно предимство пред плацебо, но *post hoc* анализ на данните от 438 пациенти с диабет показва 45% понижение на първичните и вторичните критерии⁹. Тази находка стана причина за провеждането на рандомизирано проучване, сравняващо терапията с пикотамид (600 mg два пъти дневно) с ASA (320 mg дневно) при 1209 пациенти с диабет и периферна артериална болест. Проучването показва сигнификантна редукция на смъртността с редки кръвоизливи в двете групи¹⁰.

Ридогрел

Ридогрел (300 mg интравенозно, последвани от 300 mg перорално два пъти дневно за 5 дни) не показва предимства пред ASA като добавка към тромболитичната терапия в пилотно проучване с 50 пациенти с остър миокарден инфаркт¹¹.

Ранни проучвания *in vitro* показват, че **EV-077** инхибира сигнификантно тромбоцитите при здрави доброволци и пациенти с диабет тип 2 с коронарна артериална болест¹².

Химична модификация на ASA е **нитроаспирин** (NCX 4016), освобождаващ азотен оксид¹³. NCX 4016 със своите антитромбоцитни и вазодилатативни свойства има обещаващи характеристики на кардиопротективно средство (втора фаза на клинично проучване).

Въпреки че тези резултати изглеждат обещаващи, нито един от споменатите медикаменти към момента не може да замени ASA в терапията на пациентите с коронарна артериална болест. Необходими са допълнителни проучвания, които да изяснят ролята на инхибиторите на пътя на тромбоксан А2 и TP-рецепторите¹⁴.

P2Y12-рецепторни антагонисти

P2Y12-рецепторните антагонисти действат чрез блокиране на взаимодействието между ADP и P2Y12-рецепторите, инхибирайки процеса на тромбоцитна активация¹⁵. Наличните към момента ме-

	Клопидогрел	Празугрел	Тукагрелор	Елиногрел
Група	Тиенопиридин	Тиенопиридин	СРТР	КВиназолиндион
Начин на прием	Орален	Орален	Орален 2 пъти дневно	Орален и i.v.
Рецепторна блокада	Необратима	Необратима	Обратима	Обратима
Начало на действие	2–8 часа	30 минути–4 часа	30 минути–2 часа	секунди
Продължителност на ефекта	7–10 дни	7–10 дни	3–5 дни	50 минути (i.v.)
Лекарствени СYP взаимодействия	Да	Не	Да	Не
Фаза III проучвания – завършени	CURE CREDO CLARITY COMMIT CHARISMA CURRENT-OASIS 7	TRITON-TIMI 38 TRILOGY-ACS	PLATO	

Табл. 1. Фармакологични характеристики на одобрените и в процес на изследване P2Y12 инхибитори

дикаменти от тази група се разделят в две групи – тиенопиридинови инхибитори (тиклопидин, клопидогрел и празугрел) и нетиенопиридинови инхибитори (тукагрелор, елиногрел), представени на табл. 1

Клопидогрел

Клопидогрел е тиенопиридиново производно, което се свързва необратимо с P2Y12-рецептора и инхибира тромбоцитната функция. Приблизително 85% от приетата доза клопидогрел се хидролизира от естерази до неактивен метаболит. Само 15% от медикамента се окислява до активен метаболит, преминавайки през две последователни СYP-зависими реакции с участието на СYP3A4/3A5 и на СYP2B6/1A2/2C9/2C19¹⁶.

Клопидогрел е често използван в терапията на миокардния инфаркт с/без ST-елевация (STEMI/NSTEMI), инсулта и периферната артериална болест, а комбинацията на клопидогрел с (ASA се смята за стандарт в превенцията на повторна тромбоза след интракоронарен стент¹⁷. Използва се в клиничната практика повече от 15 години, но новите данни относно дозирането му и неговия метаболитизъм повдигат важни клинични въпроси. Първият от тях се отнася до умерения и забавен антитромбоцитен ефект, асоцииран с първоначално препоръчаната натоварваща доза от 300 mg клопидогрел. Ранни проучвания показаха, че натоварващата доза от 300 mg води до инхибиция на ADP-стимулираната тромбоцитна агрегация само с 40–50% през първите 6 часа след приема на медикамента^{18, 19}.

Анализ на данните от проучването CREDO (Clopidogrel for the reduction of events during observation) показва, че натоварващата доза от 300 mg трябва да бъде приложена поне 15 часа преди перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) с цел да бъде постигнато желаното ниво на тромбоцитна инхибиция. Разбира се, това изискване е нереалистично, когато е необходима спешна ПКИ при остър коронарен синдром.

Поради това изследователи проучиха ефектите на по-високите натоварващи дози клопидогрел. Проучването ALBION (Assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis) показва, че клопидогрел в доза 600 mg води до по-бързо и по-високо ниво на тромبوцитна инхибиция²⁰. Тези обещаващи резултати стимулираха изследването и на по-бързата и по-интензивна тромبوцитна инхибиция с надеждата за подобрене на клиничната прогноза. В проучването CURRENT-OASIS-7 (Clopidogrel optimal loading doses to reduce recurrent events/optimal antiplatelet strategy for interventions) 25 087 пациенти с нестабилна ангина или остър коронарен синдром без ST-елевация са рандомизирани към високодозов режим с клопидогрел (натоварваща доза 600 mg и поддържаща доза 150 за една седмица, след което терапията продължава с доза 75 mg) или нискодозов стандартен режим (натоварваща доза 300 mg и поддържаща доза 75 mg)²¹. Въпреки че няма разлика в първичния критерий на проучването (комбинация от сърдечно-съдова смърт, повторен миокарден инфаркт и инсулт към 30 ден) между високодозовата и нискодозовата група (4.2% vs 4.4%; p=0.76), е наблюдавана сигнификантна разлика между двата режима при анализа на подгрупата на пациентите с ПКИ²². От 17 232 пациенти, при които е извършена ПКИ, е установена по-ниска честота на първичния критерий в групата на високодозова терапия (4.5% vs 3.9%; p=0.039) и по-ниска честота на тромбоза на стента (1.3% vs 0.7%; p=0.0001). Тези благоприятни ефекти са наблюдавани при наличие на малко, но сигнификантно повишение на кръвоизливите в групата на високодозова терапия (1.6% vs 1.1%; p=0.009). Резултатите от това проучване показват, че по-високата натоварваща доза на клопидогрел, последвана от по-висока поддържаща доза, води до по-добър клиничен изход при пациенти с ПКИ за терапия на остър коронарен синдром без ST-елевация или нестабилна ангина.

Въпреки че дозата сама по себе си повлиява ефективността на клопидогрел, метаболизмът на клопидогрел значимо повлиява степента на тромбоцитна инхибиция. Значимите вариации в ефекта на клопидогрел са свързани с различни биологични, генетични и клинични фактори^{23, 33}. Генетичните полиморфизми (единични нуклеотидни замени в конкретни алели), свързани с абсорбцията или метаболизма на клопидогрел, имат съществено влияние върху понижения биологичен и клиничен отговор при лечението с този медикамент²⁴. Нови проучвания показваха, че 25–30% от хората в общата популация са носители на генетичен вариант *CYP2C19**2, свързан със „загуба на функция“. Когато носителите на този генен вариант приемат клопидогрел, нивото на активния метаболит е по-ниско, което води до по-слабо инхибиране на тромбоцитна активация и повишение на честотата на исхемичните инциденти, включително до тромбоза на стента^{25–28}.

Някои медикаменти, като инхибиторите на протонната помпа (ИПП), също повлияват метаболизма на клопидогрел. Единични проучвания изследваха тази хипотеза и показаха, че комбинацията от клопидогрел и ИПП води до понижение на нивото на тромбоцитна инхибиция в сравнение с монотерапията с клопидогрел²⁹. Напр. омепразол действа като инхибитор на *CYP2C19* и комбинацията с клопидогрел може да доведе до компетитивен метаболизъм на двата медикамента от *CYP2C19* с понижена конверсия на клопидогрел до активен метаболит³⁰. Последващи по-големи проучвания не успяха да докажат, че това биологично взаимодействие води до влошаване на прогнозата. Анализ на резултатите от проучването TRITON-TIMI38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-TIMI) не показва разлика в клиничната прогноза при пациентите на комбинирана терапия с клопидогрел и ИПП в сравнение с пациентите на монотерапия с клопидогрел³¹. В проучването COGENT (Clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events) 3627 пациенти с ПКИ са рандомизирани към комбинирана терапия с клопидогрел и омепразол, монотерапия с клопидогрел или монотерапия с омепразол³². Не е установена разлика в честотата на първичния показател на проучването (комбинация от сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, повторна ПКИ, исхемичен инсулт или операция за аорто-коронарен байпас) между двете групи. Докато бъдат получени силни доказателства за комбинираната терапия с клопидогрел и ИПП, е необходимо назначението на тази комбинация да бъде извършвана с повишено внимание. Препоръчва се комбинацията на клопидогрел с пантопразол поради различни пътища на метаболизъм на двата медикамента. Зависимост на *CYP* системата с потенциал-

ната редуция на действието на клопидогрел е спорен въпрос, поради което следва да се мониторира терапевтичният отговор при пациенти със „слаб отговор“, получаващи посочените комбинации от медикаменти³³.

Празугрел

Празугрел е необратим P2Y₁₂-рецепторен блокер. Одобрен е в Европа и САЩ за клинична употреба при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), претърпяващи PCI, в комбинация с ASA за превенция на атеротромботични събития. Празугрел е трета генерация тиенопиринидин. Процесът на превръщане на празугрел в активен метаболит в черния дроб се извършва чрез едностепенно метаболизиране през цитохром P450 системата (*CYP3A4/5*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*) в сравнение с две реакции, медирувани от цитохром P450 при клопидогрел. Това обуславя по-бързо начало на действие на празугрел, по-силно инхибиране на P2Y₁₂-рецепторите и по-слабо влияние от генетичните варианти^{34, 35}.

Стандартната натоварваща доза на празугрел (60 mg) води до пикова тромбоцитна инхибиция в рамките на два часа³⁴ в сравнение с 6 до 8 часа за клопидогрел 600 mg за постигане на същото ниво на инхибиция³⁵.

Важна стъпка в изследването на ефективността на празугрел спрямо клопидогрел е оценката на степента на тромбоцитна инхибиция при приложение на празугрел в сравнение с висока доза клопидогрел при пациенти с ПКИ. В проучването PRINCIPLE-TIMI44 (Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation-TIMI) 201 пациенти с планирана ПКИ за стабилна коронарна болест са рандомизирани към терапия с празугрел (натоварваща доза 60 mg дневно и поддържаща доза 10 mg дневно) или клопидогрел (натоварваща доза 600 mg и поддържаща доза 150 mg дневно)³⁶. Нивото на инхибиция на тромбоцитна агрегация е изследвано на 6-ия час след приложението на натоварващата доза и на 14-ия ден след началото на терапията с поддържаща доза. В сравнение с клопидогрел терапията с празугрел води до по-голямо ниво на инхибиция на тромбоцитната агрегация след натоварващата доза (74.8% vs 31.8%; p<0.0001) и след терапията с поддържащата доза (61.3% vs 46.1%; p<0.0001). По-силно тромбоцитно инхибиране от празугрел намерихме и в наше проучване, обхващащо 250 пациента след PCI/стенстиране³⁷.

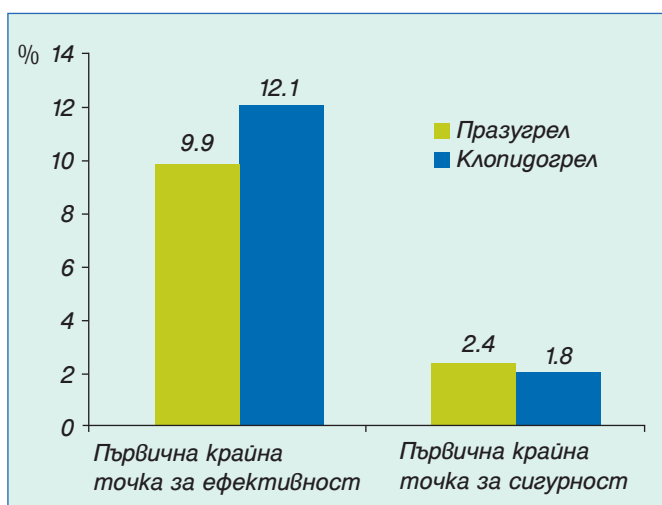
Следваща стъпка в проучването на празугрел е изясняването на въпроса дали степента на тромбоцитна инхибиция води до подобрене на клиничната прогноза. Проучването TRITON-TIMI 38 включва 13 000 пациенти с планирана ПКИ, от които 10 000 пациенти са с остър коронарен синдром без ST-елевация с

умерен до висок риск и 3000 пациенти – с миокарден инфаркт със ST-елевация; пациентите са рандомизирани към терапия с ASA в комбинация с празугзел (натоварваща доза 60 mg и поддържаща доза 10 mg дневно) или клопидогзел в стандартна доза (натоварваща доза 300 mg и поддържаща доза 75 mg дневно). При пациентите на терапия с празугзел се установява 19% редукция на честотата на първичния критерий (комбинация от сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и инсулт) в сравнение с пациентите на терапия с клопидогзел (9.9% vs 12.1%; HR 0.81; $p < 0.001$) (фиг. 1). Подгрупов анализ на проучването TRITON-TIMI 38 показва, че благоприятните ефекти на празугзел се проявяват при някои специфични популации пациенти. Пациентите на терапия с празугзел имат по-добра прогноза, независимо от приема на GP IIb/IIIa-инхибитори, в сравнение с пациентите на терапия с клопидогзел ($p = 0.83$)³⁸. Анализ показва, че пациентите със захарен диабет имат по-голямо понижение на сърдечно-съдовите инциденти при терапия с празугзел в сравнение с клопидогзел (12.2% vs 17.0%; $p < 0.001$)³⁹. В групата на терапия с празугзел пациентите с диабет имат по-голяма клинична полза от тези без диабет – честотата на миокардния инфаркт се понижава с 40% при пациентите с диабет в сравнение с 18% при тези без диабет ($p = 0.02$). И пациентите със стент, и пациентите без стент се повлияват благоприятно от празугзел. При пациентите със стент терапията с празугзел е асоциирана с намаление с 52% на случаите на тромбоза на стента (1.1% vs 2.4%; $p < 0.001$)⁴⁰. Не се установява сигнификантна разлика в сърдечно-съдовата смъртност и в честотата на първичния критерий (комбинация от сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или

инсулт) между пациентите без стент на терапия с празугзел и клопидогзел; установява се обаче тенденция за редукция на честотата на нефаталните миокардни инфаркти в групата на празугзел (9.1% vs 13.5%; $p = 0.11$) и сигнификантна редукция на честотата на реваascularизация на таргетните съдове при празугзел в сравнение с клопидогзел (4.0% vs 10.1%; $p = 0.009$)⁴¹. Тези проучвания показват, че празугзел е по-мощен антитромбоцитен медикамент от клопидогзел.

Счита се, че празугзел бързо се хидролизира от интестиналните и плазмените естерази, по-ефективно се метаболизира до активен метаболит през 1-стъпкова-CYP-зависима ензимна система и е по-малко зависим от индивидуалната генетична вариативност. Тази хипотеза доведе до допълнителни клинични проучвания. В малко проучване на Jernberg et al. 101 пациенти с коронарна болест се рандомизират към терапия с празугзел или клопидогзел за 28 дни. Нивата на тромбоцитна инхибиция са измервани в хода на проучването и пациентите са определени като неотговарящи на терапията при постигане на тромбоцитна инхибиция $< 20\%$. Сигнификантно по-висок е процентът на пациентите, неотговарящи на терапията, в групата на клопидогзел както след приложението на натоварващата доза (52% vs 3%; $p < 0.0001$), така и в края на 28-дневния период на поддържаща доза (45% vs 0%; $p = 0.0007$)⁴². Тези резултати са потвърдени и в проучването PRINCIPLE-TIMI 44, в което е установено, че сигнификантно по-малко пациенти на терапия с празугзел изпълняват критериите за липса на отговор към терапия с тиенопирин в сравнение с пациентите на терапия с клопидогзел (0% vs 49.4% на 6-ия час след приложението на дозата; $p < 0.0001$)³⁶. Подпроучване на проучването TRITON-TIMI 38 проследява 1466 пациенти на терапия с празугзел, при които е проведен ДНК анализ за откриване на наличието на всеки от известните алели с намалена функция, с особен акцент върху алелните варианти на CYP2C19. В това проучване изследователите не установяват разлика в честотата на сърдечно-съдовата смърт, нефаталния миокарден инфаркт и инсулта между носителите на генотипа CYP2C19 „загуба на функция“ и хората, които не носят този генотип (8.5% vs 9.8%; $p = 0.27$)⁴³, което потвърди, че генетичният полиморфизъм не играе сигнификантна роля по отношение на клиничния изход при пациенти на терапия с празугзел. В обобщение, резултатите от новите проучвания с празугзел показват, че той е по-ефективен от клопидогзел на молекулно ниво (по-високо ниво на тромбоцитна инхибиция) и на нивото на подобрена клинична прогноза.

По-високата антитромбоцитна активност има своята цена – повишение на риска за кръвоизливи. В проучването TRITON-TIMI 38 се наблюдава сигнификантно по-висока честота на кръвоизливите в група-



Фиг. 1. Основни резултати от проучването TRITON-TIMI 38 (по Wiviott et al. 2007). Честота на първичния критерий за ефективност на проучването (сърдечно-съдова смъртност, нефатални миокардни инфаркти и инсулти) ($p < 0.001$) и данни за първичния критерий за сигурност (честота на кръвоизливите) ($p = 0.03$)

та на празугрел в сравнение с групата на клопидогрел (2.4% vs 1.8%; $p=0.03$) (фиг. 1), въпреки че не се установява разлика в честотата на интракраниалните кръвоизливи (0.3% vs 0.3%; $p=0.74$). Предвид тези находки, изследователите провеждат и серия анализи, за да установят дали съществува повишен риск при терапията с празугрел. Проследени са три подгрупи пациенти, които нямат клинична полза или се повлияват неблагоприятно от терапията с празугрел – пациенти с анамнеза за преживян инсулт или преходна исхемична атака (честотно отношение 1.54; 95% CI 1.02–2.32; $p=0.04$); пациенти над 75-годишна възраст (честотно отношение 0.99; 95% CI 0.81–1.21; $p=0.92$) и пациенти с телесно тегло под 60 kg (честотно отношение 1.03; 95% CI 0.69–1.53; $p=0.89$). Въз основа на тези резултати празугрел е контраиндициран при пациенти с анамнеза за мозъчно-съдови инциденти и трябва да бъде предписван с повишено внимание при пациенти над 75-годишна възраст и при пациенти с тегло под 60 килограма. Тези резултати са залегнали в европейската препоръка на Европейската агенция по лекарствата (EMA) за по-ниска доза на празугрел (5 mg) при пациентите с повишен риск от кръвене (напр. възрастни пациенти и пациенти с ниско телесно тегло <60 kg). Понастоящем тези указания са клинично тествани в проучването TRILOGY-ACS (Targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes)⁴⁴. FEATHER (Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Low Body Weight vs. Higher Body Weight With Coronary Artery Disease)⁴⁵ и GENERATIONS (Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Very Elderly and Non-Elderly Patients With Stable Coronary Artery Disease)⁴⁶ са проучвания за оценка на фармакодинамиката и фармакокинетиката при пациенти с ниско тегло и напреднала възраст. Резултатите от тях са публикувани наскоро и демонстрират, че празугрел в доза 5 mg показва същите нива на тромبوцитна инхибиция, както 10 mg при пациенти с нормално тегло и напреднала възраст, независимо че дозата 5 mg се свързва с по-ниски нива на образуване на активния метаболит. От друга страна, празугрел е контраиндициран при пациенти с предходен инсулт или транзиторна исхемична атака, както и при такива с висок риск от кръвене и свръхчувствителност към тиенопиридини.

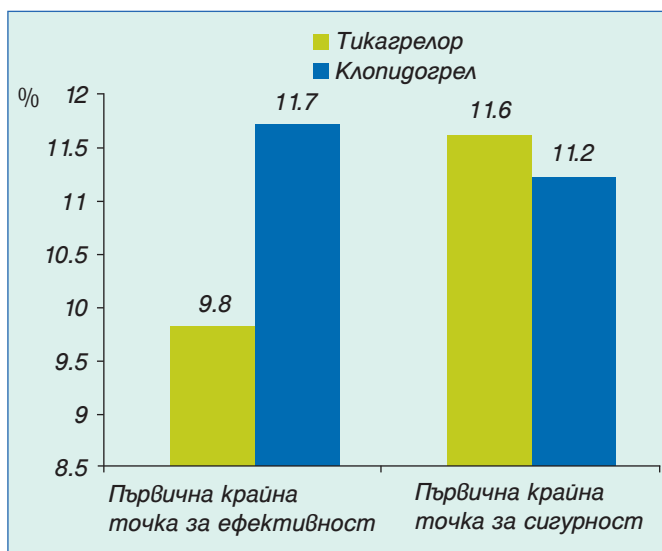
Туказрелор

Туказрелор е нетиенопиридинов, обратим P2Y₁₂-рецепторен инхибитор от класа на цикло-пентил-триазоло-пиримидините (СРТР). Ранните проучвания показваха, че средното време за постигане на максимална тромبوцитна инхибиция с туказрелор е 2 часа в сравнение със 7.8 часа за клопидогрел⁴⁷. В сравнение с клопидогрел (натоварваща доза 300 mg и поддържаща доза 75 mg дневно), пациентите на терапия с туказрелор в различни дози (90 mg два

пъти дневно или 180 mg два пъти дневно) постигат по-високи абсолютни нива на тромبوцитна инхибиция на 4-тия час след приложението на натоварващата доза ($p<0.001$) и на 12-ата седмица след началото на поддържащата терапия ($p<0.004$)⁴⁸.

Както може да се очаква, предвид обратимостта на туказрелор, преустановяването на инхибиторния ефект също е по-бързо при туказрелор в сравнение с клопидогрел. В проучването ONSET/OFFSET изследователите установяват, че въпреки че нивата на тромبوцитна инхибиция са по-високи при терапия с туказрелор (95%) в сравнение с клопидогрел (64%), е необходимо двойно повече време за понижаване на нивото на инхибиция с 10% в групата на клопидогрел (109 часа за туказрелор спрямо 196 часа за клопидогрел)⁴⁹.

Проучването PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) е първото голямо проучване, което изследва ефектите на туказрелор върху клиничната прогноза при пациенти с коронарна болест. В това проучване 18 624 пациенти, хоспитализирани с миокарден инфаркт с ST-елевация или остър коронарен синдром без ST-елевация, са рандомизирани към терапия с туказрелор (натоварваща доза 180 mg и поддържаща доза 90 mg два пъти дневно) или клопидогрел (натоварваща доза 300–600 mg и поддържаща доза 75 mg). На 12-ия месец пациентите на терапия с туказрелор имат сигнификантно по-ниска честота на сърдечно-съдова смъртност, миокардни инфаркти и инсулти в сравнение с пациентите на клопидогрел (9.8% vs 11.7%; $p<0.001$), а така също е понижена сигнификантно и общата смъртност (4.5% vs 5.9%; $p<0.001$) (фиг. 2)⁵⁰. Тези резултати са необичайни, тъй като досега само ASA от антитромбоцитните медикаменти показва редукция на смъртността при пациентите с остри коронарни синдроми. Анализи на подгрупи пациенти с остри коронарни синдроми и ранна инвазивна терапия също потвърдиха предимството на туказрелор пред клопидогрел (честота на първичния критерий 9% vs 10.7%; $p=0.0025$). По отношение на сигурността на туказрелор резултатите са сходни с резултати от по-ранни проучвания⁵¹. Не се установява разлика в честотата на големите кръвоизливи между групите на туказрелор и клопидогрел (11.6% vs 11.2%; $p=0.43$), въпреки че се наблюдава повишение на големите кръвоизливи, което не е асоциирано с операциите за аорто-коронарен байпас (CABG) в групата на туказрелор (4.5% vs 3.8%; $p=0.03$)^{50, 51}. Интересен е фактът, че повишението на честотата на кръвоизливите при пациенти с некоронарен байпас на терапия с туказрелор е съпоставимо по стойност с това при подобни пациенти на терапия с празугрел в проучването TRITON-TIMI (2.4% за празугрел vs 1.8% за клопидогрел; $p=0.03$)³⁷ (фиг.3). По отношение на другите странични ефекти се наблюдава повишена честота на диспнеята при терапия с туказрелор



Фиг. 2. Резултати от проучването PLATO¹⁰. Данни за първичния критерий за ефективност на проучването (съдова смъртност, нефатални миокардни инфаркти и инсулти) ($p < 0.001$) и данни за първичния критерий за сигурност (обща честота на кръвоизливите) ($p = 0.43$)

(13.8% vs 7.8%; $p < 0.001$), а така също и по-висока честота на камерните паузи за седмица (5.81% vs 3.8%; $p = 0.01$), въпреки че тези находки не се наблюдават към 30-ия ден (2.1% vs 1.7%; $p = 0.52$)⁵⁰. Не се установяват разлики между двете групи по отношение на честота на синкоп, сърдечен блок и имплантиране на пейсмейкър.

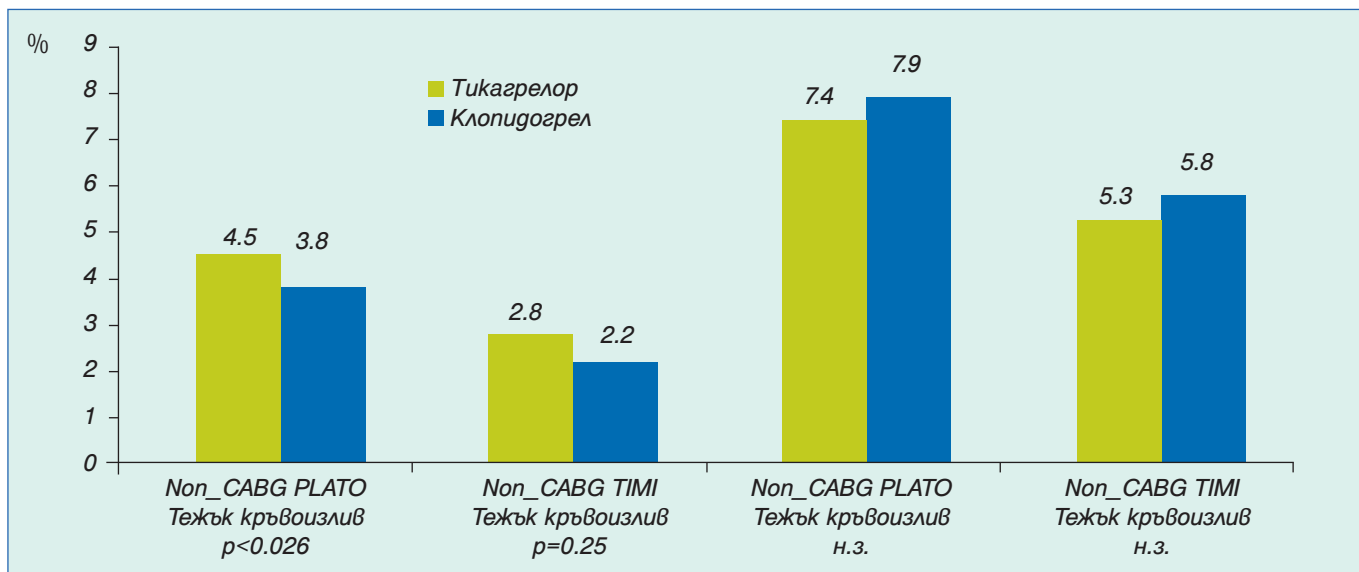
Тези резултати за ефективността и сигурността на тикагрелор показват, че той е мощен антитромбоцитен медикамент с добър профил на сигурност, който може да заеме важно място в терапията на остри коронарни синдроми.

Проучването RESPOND (Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies)⁵² е проектирано за директна оценка на въпроса дали пациентите, които не отго-

варят на терапия с клопидогрел, биха отговорили на терапия с тикагрелор. В това проучване са включени 98 пациенти, от които 40 не отговарят на терапията с клопидогрел, а 58 се повлияват. Пациентите са рандомизирани към терапия с клопидогрел или тикагрелор за две седмици. На 14-ия ден всички пациенти, които не отговарят на терапията, се пренасочват към прием на другия медикамент и се измерват нивата на тромбоцитна инхибиция. При пациентите, които не отговарят на терапията, нивото на тромбоцитна инхибиция е сигнификантно по-високо при пациентите на терапия с тикагрелор в сравнение с клопидогрел ($p < 0.05$). При всички пациенти нивото на тромбоцитна инхибиция нараства сигнификантно след замяната на клопидогрел с тикагрелор (35% vs 59%; $p < 0.0001$). Тези резултати показват, че, подобно на празугрел, пациентите, които не отговарят на терапията с клопидогрел, се повлияват ефективно от тикагрелор.

Наблюдаваната ефективност, съчетана с благоприятния профил на безопасност, доведе до включването на тикагрелор в ръководствата за сърдечна ревакуларизация с ниво на препоръка клас I, B. Той е показан за профилактика на атеротромботичните явления при пациентите с ОКС, независимо дали терапията е само медикаментозна или инвазивна, в комбинация с ниски дози ASA (≤ 100 mg/d). Обратно, тикагрелор е противопоказан при пациенти с висок риск от кървене, след прекаран хеморагичен инсулт или при тежко чернодробно нарушение. Поради метаболитно компетитивно повлияване на CYP3A 4/5, пациентите, получаващи тикагрелор, трябва да избягват прием на силни инхибитори или индуктори на CYP3A 4/5⁴⁷. Прекъсване на приема на тикагрелор 5 дни преди операция води до минимизиране на усложнения от кървене.

Клиничните проучвания на тикагрелор прогъл-

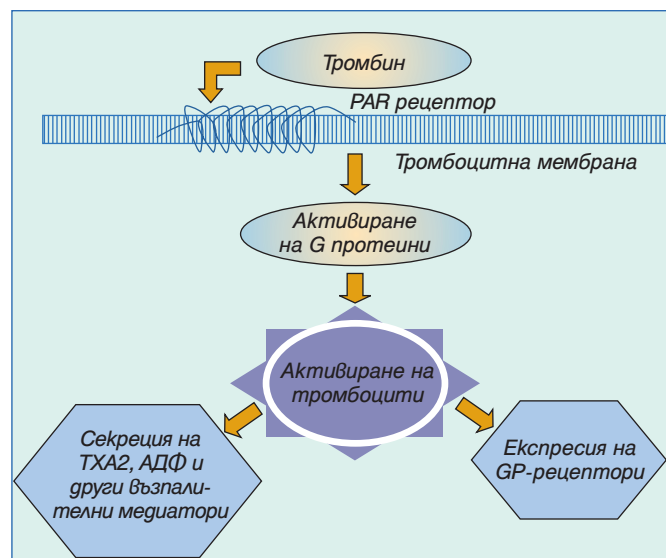


Фиг. 3. Честота на свързани и несвързани със CABG тежки кръвоизливи

жаван. PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin)-TIMI 54 оценява безопасността и ефикасността на двойната антитромбоцитна терапия с тикагрелор и ASA при 21 000 пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт за 1–3 години. Проучването ATLANTIC (A 30-Day Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pre-hospital vs. In-hospital Initiation of Ticagrelor Therapy in STEMI Patients Planned for Percutaneous Coronary Intervention) сравнява започването на лечение с тикагрелор преди хоспитализация със започване по време на хоспитализация при 1770 пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация. Дизайнът на новото проучване GLOBAL LEADERS беше наскоро представен. То планира да включи около 16 000 пациенти от всички популации. Цел на проучването е да се оцени безопасността и ефикасността на двойната терапия с ASA и тикагрелор за 1 месец, последвана от монотерапия с тикагрелор за 23 месеца, в сравнение с утвърдената терапевтична стратегия (ASA с тикагрелор при пациенти с ОКС; ASA с клопидогрел при планови пациенти) за период от 12 месеца, последван от монотерапия с ASA за 12 месеца.

Елиногрел

Елиногрел е медикамент с нова структура (сулфанилурей), директно действащ, обратим, който се свързва компетитивно с тромбоцитния P2Y₁₂-рецептор. Основният метаболитен път е демети-



Фиг. 4. Схематично представяне на ефектите на протеазно-активирания рецептор (PAR) върху тромбоцитната активност. Тромбинът свързва PAR върху тромбоцитната мембрана и отключва серия от интрацелуларни сигнали чрез активация на G-протеина, която води до тромбоцитна активация. Активираният тромбоцит секретират протромботични агонисти, като тромбоксан А2 и АДФ, и стимулират експресията на гликопротеинови рецептори, което води до повишение на тромбоцитната агрегация

лиране (~10%). Не повлиява значимо метаболизма на цитохром P450 и има понижен потенциал за междурекарствени взаимодействия. Прилага се в орална или интравенозна форма. Има по-бързо начало и край на ефекта си в сравнение с клопидогрел⁵³.

Резултатите от проучването от фаза II INNOVATIVE-PCI (A Randomised, Double-Blind, Active-Controlled Trial to Evaluate Intravenous and Oral PRT060128, a Selective and Reversible P2Y₁₂ Inhibitor, vs. Clopidogrel, as a Novel Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Non-Urgent PCI) показаха, че и интравенозното, и пероралното приложение на елиногрел (80–120 mg интравенозна натоварваща доза плюс 50–150 mg перорална доза два пъти дневно) води до по-бърза и мощна тромбоцитна инхибиция от клопидогрел при 652 пациенти на елективна ПКИ, без сигнификантно повишение на големите и малките кръвоизливи, въпреки повишената честота на кръвоизливите, нуждаещи се от лекарска намеса^{54, 55}. Елиногрел обаче се асоциира с по-често повишение на чернодробните ензими от клопидогрел⁵⁴. Към момента проучванията на елиногрел от фаза III са отменени.

PAR-1-антагонисти

През последните 10 години бяха открити серия от тромбинови рецептори върху тромбоцитната мембрана, известни като протеазно-активирани рецептори (PAR)^{56, 57}. Човешките тромбоцити имат PAR-1 и PAR-4, като и двата се активират от тромбин и индуцират тромбоцитна секреция и агрегация. PAR-1 и PAR-4 действат синергично върху тромбоцитната активация. Афинитетът на PAR-1 към тромбин е 40 пъти по-висок от афинитета на PAR-4. PAR-1 се активира от ниски концентрации на тромбин, докато PAR-4 – от високи концентрации. PAR-1 се приема за основен рецептор на тромбин при човека. PAR-1 има и по-ендотелните клетки, гладкомускулните, фибробластите и кардиомиоцитите. Тромбин-медираната активация на PAR-1 върху тези клетки е отговорна за пролиферативните и проинфламаторните ефекти на тромбина. Възможно е PAR-1 антагонистите да притежават и други ефекти освен потискане на артериалната тромбоза. Рецепторният подтип PAR-1 действа като рецептор към човешките тромбоцити и се блокира селективно от два медикамента, които понастоящем са в процес на клинична разработка – Воранаксар и атопаксар.

Воранаксар

Воранаксар е селективен, перорално активен, мощен и компетитивен инхибитор на PAR-1, с полуживот на елиминиране от 159 до 311 часа⁵⁸. Воранаксар взаимодейства само с PAR-1 и следователно няма ефект върху други действия на тромбина

(напр. коагулационната каскада). Ранните проучвания с животни показаха, че ворапаксар може да доведе до пълна инхибиция на тромбин-рецептор-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Предвид мощната антитромбоцитна активност на медикамента, понастоящем се провеждат проучвания от фаза II за допълнителна оценка на сигурността му. В проучването Thrombin receptor antagonist PCI (TRA-PCI) над 1000 пациенти на ПКИ са рандомизирани към терапия с ворапаксар в различни дози (натоварваща доза 10 mg, 20 mg или 40 mg и поддържаща доза 0.5 mg, 1.0 mg или 2.5 mg дневно) или плацебо в допълнение към стандартната терапия с ASA и клопидогрел⁵⁹. Пациентите получават стандартна антикоагулантна терапия по време на ПКИ (нефракциониран хепарин, нискомолекулен хепарин, директни тромбинови инхибитори). Пациентите, които са планирани да получат GP IIb/IIIa-инхибитори, са изключени от проучването, въпреки че приемът на медикаментите е позволен в случай на необходимост. Измерва се степента на тромбоцитна инхибиция и пациентите се проследяват в продължение на 2 месеца за кръвоизливи. Не се установяват сигнификантни разлики в честотата на малките и големите кръвоизливи между пациентите от различните терапевтични групи на ворапаксар (2% за 10 mg, 3% за 20 mg, 4% за 40 mg, 3% за плацебо; $p=0.58$) и за всяка от поддържащите дози в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (2% за 0.5 mg, 4% за 1 mg, 3% за 2.5 mg, 3% за плацебо; $p=0.76$). По отношение на тромбин-рецепторно-медираната тромбоцитна агрегация над 90% от пациентите постигат степен на тромбоцитна инхибиция над 90% на 2-рия час при натоварваща доза ворапаксар 40 mg. При всички поддържащи дози над 90% от пациентите показват степен на тромбоцитна инхибиция над 80% на 30-ия и 60-ия ден.

В проучването TRA 2°P-TIMI 50 ворапаксар (2.5 mg дневно) е съпоставен с плацебо при 26 449 пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или периферна артериална болест. Ворапаксар сигнификантно понижава първичния критерий за ефективност (сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт или спешна коронарна реваскуларизация) в сравнение с плацебо (HR 0.87, 95% CI: 0.80–0.94, $P<0.001$) за сметка на повишение на риска за умерени и тежки кръвоизливи (HR 1.66, 95% CI: 1.43–1.93, $P<0.001$), включително интракраниални кръвоизливи⁶⁰. След анализ на данните комитетът по сигурността на проучването препоръчва прекратяване на терапията с ворапаксар при пациентите с анамнеза за инсулт поради неприемливо висок риск за интракраниален кръвоизлив без подобрение на тежките съдови инциденти, включително исхемичен инсулт. Друг субанализ на TRA 2°P-TIMI 50 показва, че при паци-

ентите с анамнеза за миокарден инфаркт ворапаксар понижава риска за сърдечно-съдова смърт или исхемични инциденти, но повишава риска за развитие на умерени или тежки кръвоизливи. Независимо от повишения риск за развитие на кръвоизливи, наблюдаван в поданализ на данните за пациентите с периферна артериална болест, пациентите на терапия с ворапаксар имат по-ниска честота на периферните съдови инциденти, като остра исхемия на крайник и периферна артериална реваскуларизация.

В проучването TRA^{*}CER (Trial to assess the effects of voraparaxar in preventing heart attack and stroke in patients with acute coronary syndrome) 10 000 пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация са рандомизирани към ворапаксар (натоварваща доза 40 mg, последвана от доза 2.5 mg дневно) или плацебо в комбинация със стандартна терапия за поне една година; пациентите са проследени за настъпване на сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт, рекурентна исхемия и спешна коронарна реваскуларизация⁶¹. Проучването е прекратено предварително, поради сигнификантно повишение на риска от тежки кръвоизливи в групата на активна терапия (HR 1.65, 95% CI: 1.16–1.58, $P<0.001$), включително интракраниални кръвоизливи (HR 3.39, 95% CI: 1.78–6.45, $P<0.001$). По отношение на сигурността ворапаксар понижава, но не сигнификантно, честотата на първичния критерий на проучването (сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт, хоспитализация по повод на исхемия или спешна реваскуларизация (HR 0.92, 95% CI: 0.85–1.01, $p=0.07$), независимо от намалението на миокардните инфаркти (HR 0.88, 95% CI: 0.79–0.98, $p=0.02$). Резултатите от двете проучвания са ревизирани от независимия Комитет по сигурност на лекарствата, който установи повишение на интракраниалните кръвоизливи при пациенти с анамнеза за инсулт, поради което проучването TRA^{*}CER е прекратено предсрочно, а проучването TRA 2°P-TIMI 50 е модифицирано така, че пациентите с преживян инсулт са спрели приема на изследвания медикамент.

Атопаксар

Проучванията от фаза II LANCELOT-ACS (Lessons From Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes) и LANCELOT-CAD (Lessons From Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin-Coronary Artery Disease) показаха добър профил на сигурност на медикамента в сравнение с плацебо, съответно при пациентите с остър коронарен синдром и с коронарна артериална болест^{63, 64}. Най-високата доза атопаксар най-често е асоциирана с удължение на QTc и преходно повишение на чернодробните ензими в сравнение с плацебо. Към момента не са планирани проучвания от фаза III за атопаксар.

Атопаксар е нискомолекулен инхибитор на свързването на тромбина към PAR-1 върху тромбоцитната мембрана. Полуживотът на атопаксар е 22–26 часа, по-кратък от този на ворапаксар, което може да е теоретично предимство по отношение на сигурността. Подобно на ворапаксар, атопаксар инхибира тромбин рецепторно-медираната агрегация *in vitro*⁶². Проучванията показваха, че този медикамент има и допълнителна антитромбоцитна активност освен PAR-1-антагонистичния си ефект. В плазма на здрави доброволци и доброволци със стабилна коронарна болест атопаксар инхибира ADF-индуцираната и колаген-индуцираната тромбоцитната агрегация с честота 10–15% ($p < 0.05$) и тези ефекти се наблюдават и при пациенти, които са приемали преди това ASA, клопидогрел или комбинация от двата медикамента⁶³. Тези данни показват, че атопаксар може да бъде полезен като допълнение към конвенционалната антитромбоцитна терапия с ASA и клопидогрел, въпреки че неспецифичното действие на медикамента може да доведе до повишение на риска за развитие на кръвоизливи. Проучването LANCELOT-ACS (Lessons from antagonizing the cellular effects of thrombin-acute coronary syndromes) проучва сигурността на атопаксар при пациенти с остър коронарен синдром и стабилна коронарна болест; в това проучване терапията с атопаксар не е асоциирана с повишена честота на кръвоизливи в сравнение с плацебо (3.08% vs 2.17%; $p = 0.63$), въпреки че честотата на кръвоизливи по критериите на CURE е по-висока в групата на атопаксар (3.9% vs 0.6%; $p = 0.03$)⁶⁴. Големите сърдечно-съдови инциденти са с по-ниска честота в групата на атопаксар, а страничните ефекти (включително гастроинтестинални кръвоизливи и чернодробна дисфункция) са със сходна честота в двете групи⁶⁴.

Мета-анализ на осем проучвания от фаза II и III с антагонисти на PAR-1 при 41 647 пациенти с коронарна артериална болест показаха повишен риск за тежки кръвоизливи (OR 1.46, 95% CI: 1.28–1.67, $P < 0.001$) при приложение на новите медикаменти в сравнение с плацебо, включително интракраниални кръвоизливи, заедно със сигнификантно намаление на комбинирания критерий (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) (OR 0.87, 95% CI: 0.81–0.92, $P < 0.001$)⁶⁵. Тази редукция се дължи основно на понижението на риска за миокарден инфаркт (OR 0.85, 95% CI: 0.78–0.92, $P < 0.001$), което е наблюдавано във всички проучвания с ворапаксар и атопаксар. Наблюдавано е сигнификантно взаимодействие между честотата на кръвоизливи при терапия с антагонисти на PAR-1 и приложението на инхибитори на P2Y12, което подчертава необходимостта от допълнителни проучвания на ворапаксар/атопаксар при пациенти, които не получават P2Y12, както и проучвания на

ворапаксар/атопаксар, сравнени с инхибитори на P2Y12 на фона на терапия с ASA.

Заклучение

По-детайлното разбиране на механизма на настъпване на тромботичния процес на молекулно ниво доведе до разработването на по-мощни и по-сигурни медикаменти, насочени към ключови етапи на тромботичния процес. Тъй като тромбоцитите играят централна роля в тромбообразуването, новите перорални антитромбоцитни медикаменти са сред най-обнадеждаващите за терапия на атеротромбозата. Постигането на баланс между тромботичните и хеморагичните качества на медикаментите остава ключов елемент за подобряване на общата клинична прогноза. Понижението на риска за кръвоизливи при запазване на високо ниво на исхемична протекция е приоритет в разработването на антитромбоцитни медикаменти. Разнообразието от стандартни и нови антитромботични медикаменти разкрива възможности за подбор на подходящ клас със съответна тромбоцитна специфичност.

Литература

1. Angiolillo DJ, Ueno M., Goto Sh. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications. – *Circulation J*, 2010, 74:597–607.
2. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. – *N Engl J Med*, 2007, 357(24):2482–94.
3. Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. – *Drugs*, 2012, 72:2087–116.
4. Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo J. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. – *J. Thromb Haemos*, 11(Supl 1):316–329.
5. Feletou M, Vanhoutte PM, Verbeuren TJ. The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain. – *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55:317–32.
6. Giannarelli C, Zafar MU, Badimon JJ. Prostanoid and TP-receptors in atherothrombosis: is there a role for their antagonism? – *Thromb Haemost*, 2010, 104:949–54.
7. Gaussem P, Reny JL, Thalamas C, Chatelain N et al. The specific thromboxane receptor antagonist S18886: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. – *J. Thromb Haemost*, 2005, 3:1437–45.
8. Boussier MG, Amarenco P, Chamorro A et al. PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomized, double-blind, parallel-group trial. – *Lancet*, 2011, 377:2013–22.
9. Milani M, Longoni A, Maderna M. Effects of pictamide, an antiplatelet agent, on cardiovascular events in 438 claudicant patients with diabetes: a retrospective analysis of the ADEP study. – *Br. J. Clin Pharmacol*, 1996, 426:782–5.
10. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, Violi F. Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics (DAVID) Study Group. Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study. – *Eur Heart J*, 2004, 25:1845–52.
11. van der Wieken LR, Simoons ML, Laarman GJ, van den Brand M et al. Ridogrel as an adjunct to thrombolysis in acute myocardial infarction. –

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.