

## Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP-4 Study.

Franchi F, Rollini F, Rivas Rios J, Rivas A, Agarwal M, Kureti M, Nagaraju D, Wali M, Shaikh Z, Briceno M, Nawaz A, Moon JY, Been L, Suryadevara S, Soffer D, Zenni MM, Bass TA, Angiolillo DJ. *Circulation*. 2018 Jun 5;137(23):2450-2462.

**背景：**チカグレロールからクロピドグレルへの切り替えは、臨床診療において一般的に起こることである。しかし、この戦略の薬力学的プロファイルは十分に調査されていない。

**方法：**アスピリン 81mg およびクロピドグレル 75mg/d の維持投与 (MD) をされている患者で実施された前向き無作為化オープンラベル試験であった。チカグレロール (180mg loading dose[LD]、続いて 90mg1 日 2 回 MD) で 7 日間投与後、患者 (n = 80) を無作為化して 4 群に分けた。

A 群：チカグレロール内服 24 時間後にクロピドグレル 600mg LD (C-600mg-24h)

B 群：チカグレロール内服 12 時間後にクロピドグレル 600mg LD (C-600mg-12h)

C 群：チカグレロール内服 24 時間後にクロピドグレル 75mg/日 MD (C-75mg-24h)

D 群：チカグレロール 90mg1 日 2 回 MD (T-90 mg twice daily)

無作為化後の維持療法を 10±3 日間継続した。薬力学的評価は、ベースライン、7 日間のチカグレロール導入後、切り替えて 2・24・48・72 時間後・10 日後の VerifyNow による P2Y12 反応単位で行った。血小板反応性指数は、血管拡張刺激性リントンパク質によって評価した。最大血小板凝集は透過光血小板凝集検査法によって測定した。

**結果：**チカグレロール 90mg1 日 2 回 (D 群) は、すべての時点ですべてのアッセイを使用して、他のクロピドグレル切り替え群よりも血小板反応性を低下させた。P2Y12 反応単位のレベルは、C-600mg-24h (A 群) および C-75mg-24h (C 群) で同等で (P=0.29)、48 時間でも同様であった (一次エンドポイント；最小平均差 -6.9; 95%信頼区間 -38.1~24.3; P = 0.66)。P2Y12 反応単位のレベルは、C-600mg-12h (B 群) は C-75mg-24h (C 群) よりも低かった (P=0.024)。最大血小板凝集は C-75mg-24h (C 群) と比較して、C-600mg-24h (A 群; P = 0.041) および C-600mg-12h (B 群; P = 0.028) で低かった。血小板反応指数のプロファイルは、P2Y12 反応単位で観察されたものと平行していた。C-600mg-24h (A 群) と C-600mg-12h (B 群) の間のすべての試験で薬力学的差異はなかった。C-75mg-24h (C 群) では、血小板反応性がベースラインと比較して 24 時間早く上昇し、48 時間および 72 時間および 10 日後には統計的有意性に達した。これらの薬力学的所見は、投与のタイミングにかかわらず、LD 投与と比較して遅延し、鈍化した。

**結論：**チカグレロールからクロピドグレル療法への de-escalation は、血小板反応性を増加させる。クロピドグレルの維持量の開始前に loading することは、これらの影響を緩和するが、これはチカグレロール中止後の投与開始タイミングに影響されない。

**コメント：**プラスグレルやチカグレロールは単剤投与が保険上認められないことや高価であることから、クロピドグレルへの切り替えを考慮することがある。チカグレロールが使用された場合にクロピドグレルへの切り替えは薬効の違いからローディングを検討しなくてはならないのかもしれない。一方、他のいくつかの論文をみるとプラスグレルからの切り替えはローディングが不要なようである。