

PŘÍPRAVEK PLAVIX (CLOPIDOGREL) - FARMAKOLOGICKÝ PROFIL A KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

MUDr. Petr Janský

Kardiocentrum dospělých UK II. LF a FN Motol

Farmakodynamické vlastnosti

Clopidogrel (Plavix) je nový antitrombotický lék ze skupiny thienopyridinů. Strukturálně je proto podobný ticlopidinu. Aktivní metabolit clopidogrelu se ireverzibilně váže na receptor pro ADP na povrchové membráně trombocytů. Tím nedochází k ADP dependentní aktivaci glykoproteinu GP IIb/IIIa a k vazbě fibrinogenu na tento receptor. Clopidogrel tedy uvedeným mechanismem brání ADP indukované agregaci krevních destiček.

Clopidogrel neovlivňuje aktivitu cyklooxygenázy, a proto nepůsobí na metabolismus kyseliny arachidonové a na tvorbu prostacyklinu nebo tromboxanu. Clopidogrelem vyvolaná blokáda receptorů je ireverzibilní a přetrvává několik dní po vysazení léku. Normalizace agregační funkce je závislá na obnově krevních destiček.

Antitrombotické účinky clopidogrelu byly prokázány u celé řady experimentálních modelů trombózy i v klinické praxi. U králíků s poškozeným endotelem snižuje clopidogrel adhezi trombocytů k subendoteliální tkáni a brání ztlustění intimy. V závislosti na dávce clopidogrel potlačuje tvorbu arteriálního trombu u modelu poraněné karotické tepny u krysa. U modelu trombolýzy tkáňovým aktivátorem plazminogenu u psa oddaluje rozvoj reokluze koronární arterie.

V klinických testech se jako marker antitrombotické aktivity clopidogrelu používá např. inhibice agregace po podání definované dávky ADP nebo prodloužení doby krvácivosti. K významnému potlačení antiagregační aktivity trombocytů dochází již od prvního dne léčby. Již hodinu po orálně podané nasycovací dávce dochází k významnému prodloužení doby krvácivosti. Ustálených hodnot 40–60 % inhibice agregace bývá dosaženo mezi 4.–7. dnem terapie. Během dlouhodobého podávání zůstává pak antiagregační aktivita clopidogrelu stabilní. Mezi antiagregačními a antitrombotickými účinky clopidogrelu existuje těsný vztah.

Účinky 1 dávky clopidogrelu až do 600 mg byly studovány u zdravých jedinců nebo u pacientů s aterosklerózou. Inhibice ADP indukované agregace byla přímo úměrná dávce clopidogrelu až do 400 mg, ale u vyšších dávek se již nezvyšovala.

Po přerušení léčby clopidogrelem se inhibice agregace a prodloužení doby krvácivosti vrací k původním hodnotám během 7 dní. Nebyl pozorován rebound efekt po vysazení léčby. Funkce krevních destiček vytvořených po ukončení podávání clopidogrelu již není ovlivněna.

Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je clopidogrel rychle a minimálně z 50 % absorbován. Nezměněný clopidogrel je detekovatelný v plazmě ve velmi malém množství během několika

hodin po podání. Clopidogrel podléhá extenzivnímu first-pass metabolismu v játrech, kde je hydrolyzován karboxylesterázou na hlavní cirkulující metabolit SR26334 a dále oxidován a biotransformován na další metabolity. Vlastní účinná látka je derivát thiolu. Oxidativní metabolismus clopidogrelu je uskutečňován prostřednictvím enzymů cytochromu P 450. Metabolit SR26334 je hlavním farmakologickým markerem clopidogrelu a většina farmakokinetických dat byla získána na podkladě studia tohoto metabolitu. Více než 90 % clopidogrelu i SR26334 je vázáno na plazmatické bílkoviny, zejména albumin.

Doba od orálního podání k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace SR26334 je přibližně 1 hodina. Při dávkování clopidogrelu 75 mg/den dojde k dosažení ustálených hladin SR26334 asi za 7–8 dní. Farmakokinetika SR26334 má lineární charakter v dávkovém rozmezí od 50 do 150 mg clopidogrelu denně.

Plazmatický eliminační poločas SR26334 je u zdravých mladých jedinců kolem 8 hodin. Eliminace metabolitů clopidogrelu se uskutečňuje zhruba z 50 % močí a z 50 % stolicí. Opatrnosti je proto třeba při podávání clopidogrelu u pacientů s těžší poruchou jaterních nebo renálních funkcí. Biologická dostupnost clopidogrelu není ovlivňována příjmem potravy ani podáváním antacid. Nebyly zjištěny rozdíly ve farmakologických vlastnostech mezi pohlavími. U jedinců nad 75 let bývají zjišťovány vyšší plazmatické hladiny metabolitů, ale antiagregační účinnost se nemění. Proto není nutno dávkování clopidogrelu u starších pacientů redukovat.

Lékové interakce

Byla provedena řada studií posuzujících vliv léků, které mohou být nejčastěji podávány spolu s clopidogrelem na jeho farmakologickou aktivitu. Žádné farmakodynamické interakce nebyly zjištěny např. při současném podávání nifedipinu nebo atenololu. Farmakokinetika není ovlivněna digoxinem nebo teofylinem.

Protože clopidogrel je metabolizován enzymy cytochromu P450, byly podniknuty studie s inhibitory (cimetidin) nebo induktory tohoto systému (fenobarbital). Společné podávání těchto léků s clopidogrelem nemělo žádný klinicky významný vliv na jeho farmakodynamiku.

Při současném podávání s aspirinem nedochází k významnému prodloužení doby krvácivosti. Vzhledem k možnému zvýšení rizika krvácení je třeba opatrnosti při současné léčbě warfarinem, heparinem, fibrinolytiky nebo nesteroidními antirevmatiky.

Bezpečnost a tolerabilita

Clopidogrel je velmi dobře snášen. Ve srovnání s aspirinem nedochází k poškození žaludeční sliznice. Ve studii

CAPRIE pacienti léčení clopidogrelem měli méně často gastrointestinální obtíže vedoucí k vysazení léčby a méně gastrointestinálních krvácení než pacienti na aspirinu.

Z vedlejších účinků byly častější pouze kožní projevy, které však neměly vážnější charakter. Na rozdíl od ticlopidinu je výskyt trombocytopenie nebo neutropenie velmi nízký a neliší se od aspirinu.

Klinické studie

Clopidogrel byl testován v mnoha menších klinických studiích i v několika velkých dlouhodobých studiích, zaměřených na prognostické ukazatele. Byl zkoumán jeho vliv na řadu klinických stavů, kde hraje významnou patogenetickou úlohu vznik a rozvoj destičkového trombu v arteriálním systému.

Sekundární prevence

Studie CAPRIE byla dosud největší klinickou studií s clopidogrelem. Jejím cílem bylo posoudit účinnost, bezpečnost a tolerabilitu clopidogrelu v prevenci závažných cévních komplikací u vysoce rizikových pacientů se širokým spektrem klinických projevů aterosklerózy. Bylo do ní zařazeno 19 185 pacientů s vaskulárním aterosklerotickým postižením. Kritériem pro zařazení do studie byla prodělaná cévní mozková příhoda v posledních 6 měsících (průměr 53 dní), infarkt myokardu v posledních 35 dnech (průměr 17,6 dne) nebo symptomatická ischemická choroba dolních končetin. Pacienti byli léčeni buď aspirinem v dávce 325 mg denně nebo clopidogrelem v dávce 75 mg denně. Průměrná doba sledování byla 1,91 roku. Primárním endpointem byla kombinace vzniku cévní mozkové příhody, infarktu myokardu nebo vaskulární příčiny smrti. Roční incidence tohoto endpointu byla 5,32 % u clopidogrelu a 5,83 % u aspirinu. Při léčbě clopidogrelem tedy došlo k 8,7 % snížení rizika tohoto kombinovaného ukazatele ($P=0,043$).

Riziko fatálního či nefatálního infarktu myokardu bylo při léčbě clopidogrelem sníženo o 19,2 % ($P=0,008$). Z léčby clopidogrelem profitovali více ti pacienti, kteří měli na začátku studie těžší a rozsáhlejší vaskulární postižení. Na základě výsledků studie CAPRIE lze očekávat při léčbě clopidogrelem zabránění 24 závažných klinických cévních komplikací za rok na 1 000 léčených pacientů, zatímco při léčbě aspirinem se zabráni ročně přibližně 19 komplikací na 1 000 pacientů. To odpovídá 26 % snížení výskytu závažných klinických vaskulárních příhod. Na základě výsledků studie CAPRIE byla schválena indikace clopidogrelu v sekundární prevenci u pacientů s recentní cévní mozkovou příhodou, recentním infarktem myokardu či u chronického postižení periferních tepen.

Akutní koronární syndromy

Vzhledem k dominantní úloze destičkového trombu v patogenezi akutních koronárních syndromů byla uskutečněna studie CURE (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events). Do této studie bylo zařazeno 12 562 pacientů do 24 hodin od začátku symptomů nestabilní anginy pectoris nebo non Q infarktu myokardu. Kritériem

pro vstup do studie byla přítomnost EKG známek subendokardiální ischemie nebo elevace markerů srdeční nekrózy. Pacienti byli randomizováni k léčbě samotným aspirinem v dávce 75–325 mg denně nebo kombinací aspirin 75–325 mg a clopidogrel s nasycovací dávkou 300 mg 1. den a dále 75 mg 1× denně po dobu 3–12 měsíců. Primárním endpointem byla kombinace kardiiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. U pacientů léčených kombinovanou (duální) terapií byl výskyt tohoto endpointu v 9,3 %, zatímco pacienti léčení samotným aspirinem měli tento endpoint v 11,4 %, což znamenalo 20% snížení rizika ($P < 0,001$). Byla zaznamenána tendence k redukci všech sledovaných parametrů jednotlivě, např. riziko vzniku infarktu myokardu bylo 5,2 % ve skupině s clopidogrelem a 6,7 % ve skupině s aspirinem. U pacientů léčených clopidogrelem byl také nižší výskyt těžké nebo refrakterní ischemie, srdečního selhání a revaskularizačních výkonů.

Přestože ve skupině s duální léčbou byl statisticky významně vyšší výskyt krvácivých komplikací (3,7 % vs 2,7 %, $P=0,001$), četnost život ohrožujících krvácení nebo hemoragických cévních mozkových příhod nebyla významně zvýšena.

Perkutánní koronární intervence a koronární stentování

Velká pozornost je v poslední době věnována použití clopidogrelu v prevenci subakutní trombózy koronárních stentů. Clopidogrel má v této indikaci teoretické výhody ve srovnání se standardní terapií ticlopidinem, protože má vyšší antiagregační účinnost, rychlejší nástup účinku a menší výskyt nežádoucích komplikací.

Ve studii CLASSICS (Clopidogrel aspirin stent international cooperative study) byla u 1020 pacientů s relativně nízkým rizikem (pacienti byli randomizováni až po úspěšné implantaci stentu) porovnána bezpečnost a účinnost 3 léčebných režimů:

1. ticlopidin 250 mg 2× denně
2. clopidogrel 75 mg 1× denně
3. clopidogrel 300 mg nasycovací dávka a následně 75 mg 1× denně.

Všichni pacienti dostávali ještě aspirin v dávce 325 mg 1× denně. Všechny léčebné režimy trvaly 28 dní. Protože soubor pacientů nebyl dostatečný k průkazu rozdílu v klinické účinnosti, byla hlavním sledovaným parametrem kombinace výskytu periferních cévních komplikací a krvácení, rozvoje neutropenie či trombocytopenie a předčasného ukončení léčby pro nekardiální komplikace. Zatímco u skupiny léčené ticlopidinem byl výskyt tohoto endpointu 9,1 %, u obou skupin pacientů léčených clopidogrelem se vyskytl v 4,6 % případů ($P=0,005$). To odpovídá 50 % redukci sledovaných komplikací ve prospěch clopidogrelu.

Na základě výsledků studie CLASSICS lze tedy předpokládat, že díky vyšší tolerabilitě clopidogrelu bude více pacientů schopno absolvovat efektivní terapeutický režim zaměřený na prevenci subakutní trombózy koronárního stentu.

Cílem studie PCI-CURE bylo zjistit na podskupině 2658 pacientů ze studie CURE, kteří prodělali koronární

intervenci, zda je podávání clopidogrelu již před výkonem a následná dlouhodobá léčba účinnější v prevenci ischemických komplikací než standardní léčba bez předléčení, která trvá 4 týdny. Primární endpoint (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a urgentní revaskularizace cílové tepny) se vyskytl u 4,5 % pacientů ve skupině s clopidogrelem a u 6,4 % pacientů se standardní léčbou ($P=0,03$). Příznivý vliv dlouhodobé léčby clopidogrelem byl prokazatelný jak v období před intervencí, v časně fázi po výkonu i v následujících měsících. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl ve výskytu krvácivých komplikací. Ze studie PCI-CURE vyplývá, že u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST segmentu, u kterých je plánována invazivní strategie, lze od včasného nasazení clopidogrelu ještě před intervenčním výkonem s následnou dlouhodobou léčbou očekávat asi 30% redukcí časných i pozdních ischemických kardiovaskulárních komplikací.

Optimální dávka clopidogrelu a načasování jejího zahájení u intervenčních výkonů je stále předmětem výzkumu. Pilotní studie PRONTO (Plavix for reduction of new thrombus occurrence) prokázala, že podání nasycovací dávky clopidogrelu ještě před koronárním stentingem vede k vyššímu potlačení aktivity trombocytů.

V současné době probíhající studie CREDO (Clopidogrel for reduction of events during observation) by měla dát odpověď na otázku, zda je přínosné v období 3–24 hodin před akutní i elektivní koronární intervencí podávat nasycovací dávku clopidogrelu a zda je třeba pokračovat v léčbě déle než 28 dní.

Nejasný je zatím také význam současného podávání clopidogrelu s inhibitory glykoproteinu GP IIb/IIIa. Zatímco ve studii CLASSICS bylo jejich podání vylučovacím kritériem, ve studii CREDO je jejich použití u části pacientů povoleno, což umožní získat podrobnější poznatky o kombináční protidestičkové léčbě.

Revaskularizační operace myokardu

Antitrombotická terapie je nezbytnou součástí léčebného režimu u pacientů po chirurgické revaskularizaci myo-

kardu. Jejím cílem je zabránit uzávěrům cévních štěpů a výskytu ischemických příhod. V podskupině 1480 pacientů ve studii CAPRIE byla roční incidence kombinace vasculární příčiny úmrtí, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a rehospitalizace u pacientů léčených aspirinem 22,3 %, zatímco u pacientů léčených clopidogrelem byla incidence tohoto endpointu 15,9 % ($P=0,001$). Riziko vasculárního úmrtí bylo po clopidogrelu sníženo o 42,8 % ($P=0,03$). Výsledky této retrospektivní analýzy naznačují, že pacienti s vysokým cévním rizikem mohou mít zvlášť výrazný užitek z terapie clopidogrelem ve srovnání s klasickou léčbou aspirinem.

Další indikace

Cílem v současné době probíhající studie WATCH (Warfarin and antiplatelet therapy in congestive heart failure) je definovat optimální antitrombotickou terapii u pacientů s chronickým srdečním selháním. Do této studie bude zařazeno 4500 pacientů s funkční klasifikací NYHA II-IV a ejekční frakcí levé komory pod 30 %, u kterých bude sledován rozdíl v účinnosti a bezpečnosti léčby aspirinem, warfarinem nebo clopidogrelem. Primárním endpointem této několikaleté studie bude kombinace celkové mortality a výskytu nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod.

Úkolem studie MATCH (Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischemic attack or ischemic stroke) bude zjistit, zda u pacientů po prodělané cévní mozkové příhodě nebo TIA je účinnější dlouhodobá sekundární prevence pomocí samotného clopidogrelu či kombinací clopidogrel a aspirin.

Závěr

Plavix je nový protidestičkový přípravek, jehož účinnost a bezpečnost byla již prokázána u celé řady onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je zvýšené riziko intraarteriální trombózy. V současnosti probíhají další klinické studie, které pravděpodobně přinesou rozšíření indikací pro tento nadějný lék.