

Protidestičková léčba u akutních koronárních syndromů

MUDr. Martin Malý, Ph.D.

Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Protidestičková léčba je základním pilířem medikamentózní léčby akutního koronárního syndromu. V poslední době se v souvislosti s duální protidestičkovou léčbou objevila řada nových poznatků. V tomto článku seznámíme v přehledu s interpretací studií CURRENT, TRITON a PLATO, které zkoumaly nové přístupy a léky v této indikaci.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes

Antiplatelet therapy is the cornerstone of the medical treatment of acute coronary syndrome. In recent time, there were published several new clinical trials, namely CURRENT, TRITON and PLATO, addressing the problems associated with dual antiplatelet therapy.

Key words: acute coronary syndrome, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 355–356

Ateroskleróza je degenerativní onemocnění tepen. Toto onemocnění provází většinu populace prakticky po celý život a velmi dlouhou dobu probíhá zcela asymptomaticky. Vzhledem k rychlému nárůstu kumulace rizikových faktorů právě u mladších věkových skupin – obezita, diabetes, fyzická inaktivita, kouření – budou patrně aterosklerotické změny akcelarovat a s jejich komplikacemi v pozdějším věku se budeme setkávat častěji. Nicméně je nutno zdůraznit, že samotný proces aterosklerózy je v zásadě „benigní“ ve smyslu prognózy. Je známo, že nemocní s manifestací aterosklerózy ve formě stabilní chronické ischemické choroby srdeční mají prognózu téměř srovnatelnou se zdravou populací. Radikální změna ve smyslu zhoršení prognózy (tedy mortality) nastává při komplikaci nasedající na aterosklerotické změny – při vzniku trombózy, která se manifestuje jako akutní koronární syndrom (popřípadě ischemická cévní mozková příhoda v povodí CNS, nebo akutní tepenný uzávěr dolních končetin při postižení končetinových tepen). Proto je v současné době používán přesnější termín aterotrombóza, který lépe vystihuje tuto patofyziologickou distinkci. Aterotrombóza je tím onemocněním, které je zodpovědné za přibližně 50 % úmrtí v bohatých zemích, a podíl na mortalitě se velice rychle zvyšuje i ve středně a nízké příjmových regionech (1). Souvisí to bezesporu s rychle se zvyšující incidencí rizikových faktorů související se změnou životního stylu.

Kromě samotné intervence výše zmíněných rizikových faktorů přistupuje ke snížení mortality v souvislosti s kardiovaskulárními komplikacemi léčba. Tu lze v zásadě rozdělit na dvě části, které

se vzájemně doplňují: léčba revaskularizační (chirurgická nebo katetrizační) a medikamentózní. Medikamentózní léčba akutního koronárního syndromu zahrnuje jako svůj pilíř protidestičkovou léčbu. V našem přehledu se zaměříme na novinky, které se na tomto poli objevily v poslední době. Rok 2009 byl totiž na poli protidestičkové léčby po delší odmlce opět převratný a publikované práce dokončených studií jistě ovlivní medikamentózní léčbu, respektive její protidestičkovou složku zásadním způsobem.

Od devadesátých let minulého století byl do léčby trombotických komplikací zaveden kromě standardu léčby kyselinou acetylsalicylovou clopidogrel. Zpočátku byla jeho indikací hlavně prevence subakutní trombózy stentu. V této indikaci se podávala duální protidestičková léčba kombinací kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu po dobu jednoho měsíce od implantace holého stentu (bare metal stent). Další indikační rozšíření přišlo s výsledky studie CURE a PCI-CURE, které rozšířily indikaci na akutní koronární syndrom a jeho sekundární prevenci, a to prodloužení léčby na dobu 12 měsíců od příhody. Indikací tady již nebyla prevence trombózy ve stentu, ale sekundární prevence. Další indikační rozšíření přineslo zavedení lékových stentů (drug eluting stenty) do katetrizační léčby stenóz věnčitých tepen. Zde se doporučení 12měsíční léčby clopidogrelem opíralo o snahu řešit novou komplikaci po implantaci lékových stentů – pozdní trombózu. A protože pozdní trombóza je sice vzácná (méně než 1 %), nicméně spojená s vysokou mortalitou a vznikala i u jedinců léčených duální protidestičkovou léčbou, byla impulzem k intenzivnímu zkoumání

metabolizmu clopidogrelu. Na základě výsledků tohoto výzkumu byl stanoven pojem „rezistence“. Tento termín není zcela přesný a v dnešní době se zdá, že lépe je používat termín vysoká reziduální destičková aktivita při duální protidestičkové léčbě. Z výsledků provedených studií vyplynulo, že možná až jedna třetina nemocných léčených duální protidestičkovou léčbou má vysokou reziduální aktivitu destiček a příčinou je patrně vysoce individuální a variabilní metabolická aktivace clopidogrelu při jeho metabolismu cytochromem P-450. Clopidogrel je totiž tzv. proléčivo (prodrug), které ke své aktivitě potřebuje metabolickou aktivaci, a právě zde leží patrně klíč k odpovědi na individuální variabilitu ve výsledku vedoucí k projevům „rezistence“ na léčbu (2).

Výše uvedená fakta vedla k intenzivní snaze o řešení tohoto problému. Koncept řešení lze rozdělit v zásadě na tři možnosti: A) zvýšení dávky stávající antiagregační léčby dosáhnout prolomení výše zmíněné „rezistence“ B) nahrazení clopidogrelu novým lékem ze stejné skupiny, tedy novou generací thienopyridinů C) nahrazení clopidogrelu novou lékovou skupinou. Ve všech třech skupinách byly v minulém roce či nedávné minulosti dokončeny velké studie a jejich výsledky zde rozebereme podrobněji.

Zvýšení dávky kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu

Touto cestou se vydala studie Current – OASIS 7. V této studii byly nemocným s akutním koronárním syndromem podávány dvě různě vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg proti 300–325 mg) a dvě různě

vysoké dávky clopidogrelu (300 mg sytící dávka s následnou udržovací dávkou 75 mg proti 600 mg sytící dávky s následnou udržovací dávkou 150 mg). Výsledky této studie nepřinesly očekávaný výsledek a interpretace je obtížná. K dosažení pozitivního výsledku bylo nutno použít komplikovaný statistický model a obtížnost interpretace podtrhuje i to, že výsledky dosud nebyly publikovány v konečné podobě. Každopádně na základě dosud zveřejněných dat není možné doporučit standardně podávat vyšší než doporučené dávky (tedy kyselinu acetylsalicylovou v dávce 100 mg a clopidogrel v udržovací dávce 75 mg). Zdá se tedy, že cesta dál pouhým zvýšením dávky protidestičkových léků nevede.

Nová generace thienopyridinů

Tento koncept byl potvrzen již v roce 2007 publikovanou studií TRITON-TIMI 38, která testovala lék z nové generace thienopyridinů – prasugrel. V této studii, opět ve skupině nemocných s akutním koronárním syndromem léčeným koronární intervencí, vedla duální protidestičková léčba kombinací kyseliny acetylsalicylové s prasugrelem k 2,2 % snížení (v absolutních číslech) složeného cílového ukazatele (kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) po dobu léčby 14 měsíců. Navíc byla potvr-

zená bezpečnost podání, kdy sice byl zvýšen počet krvácivých komplikací, ale přínos léčby převažoval. Tato duální léčba se nedoporučuje pouze u nemocných s vyšším rizikem krvácivých komplikací, explicitně u starších nemocných nad 75 let po krvácivých cévních mozkových příhodách a s hmotností nad 60 kg, kdy se léčba prasugrelem nedoporučuje (3). V současnosti je lék v České republice dostupný pouze v rámci individuálního dovozu (registrace není ještě dokončena) pod firemním názvem Efient®. Jeho hlavní indikací jsou nemocní, u kterých selhala léčba clopidogrelem (prokázaná vysoká reziduální destičková aktivita při léčbě).

Nová skupina antiagregancií

Třetí možnost zkoumala studie PLATO, která testovala účinnost nové látky – ticagreloru, nového reverzibilního blokátoru receptoru P2Y₁₂, který nepatří mezi thienopyridiny a nepotřebuje metabolickou konverzi na účinnou látku jako clopidogrel nebo prasugrel.

Ve 12měsíčním sledování u nemocných s akutním koronárním syndromem došlo k 1,9 % snížení (v absolutních číslech) složeného cílového ukazatele (kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda). Navíc nedošlo ke statisticky významnému zvýšení krvácivých komplikací (4). Tento lék má před sebou patrně

velkou budoucnost právě pro svůj reverzibilní účinek, nevyžaduje konverzi, a tudíž má predikovatelnější, méně interindividuální i intraindividuální rozptyl účinku a bezpečný profil bez zvýšení krvácení.

Závěr

Lze tedy shrnout, že po relativně dlouhé době došlo k významnému posunu v medikamentózní protidestičkové léčbě akutního koronárního syndromu, který v brzké době změní postavení dosud dominantního clopidogrelu jako druhé složky duální protidestičkové léčby.

Literatura

1. Sanz J, Moreno R, Fuster V. The Year in Aterotrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1487–1498.
2. Buonomici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312–2317.
3. 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.
4. 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.

MUDr. Martin Malý, Ph.D.

Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
martin.maly@fnmotol.cz
