

Klinický význam rezistence na protideštičkovou léčbu a možnosti jejího řešení

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

II. interní klinika UK, LF a FN Plzeň

Rezistence na protideštičkovou léčbu představuje závažnou limitaci sekundární prevence kardiovaskulárních chorob. Reziduální agregabilita destiček při standardní duální protideštičkové léčbě je poměrně častý jev a bývá spojena s excesivně zvýšeným rizikem recidivy koronární příhody, potenciálně i s fatálním koncem. Použití nových antiagregancií, jako je prasugrel či ticagrelor, se zdá být vhodnějším řešením toho problému než navyšování dávky standardních antiagregancií.

Klíčová slova: protideštičková léčba, rezistence, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

The clinical importance of antiplatelet resistance and its potential solution

Resistance to antiplatelets represents important limitation of secondary prevention of cardiovascular diseases. Residual platelet reactivity despite standard dual antiplatelet treatment is rather frequent condition and is associated by the excessive increase of coronary event, also with potentially fatal outcome. The use of new antiplatelet drugs, such as prasugrel and ticagrelor seems to be better solution, than increase of dosage of standard antiplatelets.

Key words: antiplatelets, resistance, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Interní Med. 2012; 14(5): 209–212

Protideštičková léčba představuje základní farmakologické opatření sekundární prevence všech typů aterosklerotických chorob. Indikace duální antiagregace aspirin+clopidogrel u pacientů po akutním koronárním syndromu (ACS) či perkutánní koronární intervenci (PCI) byla jednoznačně ověřena a široce klinicky akceptována. Antiagregační léčba je brána jako v podstatě paušální opatření a vlastní účinek není v naprosté většině případů dále nijak ověřován či monitorován. To bylo do nedávné doby celkem pochopitelné, neboť stanovení agregace destiček bylo technicky velmi náročné a v požadovaném rozsahu prakticky nerealizovatelné (vyžadovalo velké množství biologického materiálu a komplikované měření agregace po všech 4 mediátorech zvláště). Nyní se však počínají rozšiřovat komerčně dostupné, semi-automatizované a relativně i cenově dostupné assaye (např. Multiplate® či VerifyNow® test) dávající komplexní informaci o agregčních schopnostech trombocytů. Tím se do popředí dostává fenomén reziduálně přetrvávající agregability destiček (nazývaný též vysoká reaktivita destiček na léčbě), kdy ani duální antiagregační léčba nevede u některých jedinců k náležitému farmakodynamickému efektu, tj. inhibici agregace destiček, a přetrvává tak zvýšené riziko (třeba i fatální) recidivy aterosklerotické příhody. Fenomén reziduální agregability destiček je znám již řadu let. Původně se hovořilo o tzv. aspirinové rezistenci, s rozšířením duální antiagregační léčby však tento problém nevy-

mizel a naopak se počíná hovořit o „clopidogrelové či thienopyridinové rezistenci“. Přestože část problému lze bezpochyby připsat na vrub non-compliance pacientů, fenomén zůstává i za kontrolovaných podmínek (tj. kdy je jistota, že pacient příslušnou léčbu skutečně obdržel). První studie prokazující excesivní riziko recidivy koronární příhody u pacientů s reziduální agregabilitou destiček se objevily již v letech 2003/2004, postupem času tato evidence narůstala a zcela recentně již máme k dispozici i výsledky prvních studií, pokoušejících se tento fenomén intervenčně překonat (1–6). Souhrnně lze konstatovat, že fenomén reziduální agregability destiček byl nalezen u subjektů zařazených do těchto studií v širokém rozmezí cca 14–40% a poměrně konzistentně byl provázen zvýšením rizika úmrtí či velké kardiovaskulární příhody (cca 2–6x vyšší relativní riziko oproti pacientům, kteří při léčbě dosáhli náležité snížené agregace destiček). Naskytá se tedy otázka, zdali je v našich možnostech reziduální agregabilitu překonat a jak toho dosáhnout.

Klíčovým bodem farmakologického účinku clopidogrelu je blokáda ADP-dependentní agregace destiček, zprostředkovaná receptorem P2Y₁₂ na povrchu trombocytu. Navzdory své jednoznačně ověřené účinnosti i z hlediska dlouhodobého přínosu clopidogrel postrádá některé farmakologické vlastnosti ideálního antiagregans. Především představuje tzv. pro-drug, kdy aktivní účinek má až jeho metabolit vzniklý v játrech. Maximum plateau účinku po

jednotlivé dávce 75 mg dosahuje až s odstupem 4–5 dnů; tento fenomén se pokoušíme překonat nasycovací dávkou 600 mg, která by měla účinek přiblížit na cca 3–5 hod. (7). Clopidogrel má však také vysokou interindividuální variabilitu v rozsahu a rychlosti biotransformace na aktivní metabolit, kromě jiného z důvodů genetického polymorfismu cytochromu P450 (CYP), konkrétně v případě polymorfismu CYP2C19. Dále existuje též i částečně geneticky podmíněná variabilita rychlosti absorpce ze zažívacího traktu (polymorfismus ABCB1). Tyto potenciálně negativní vlastnosti jsou nasycovací dávkou zřejmě nepřekonatelné.

Snaha překonat reziduální agregabilitu destiček po léčbě jde dvěma směry, jedním je intenzifikace dávky dostupných antiagregancií, druhým pomocí nových látek s příznivějšími farmakologickými vlastnostmi. Studie CURRENT-OASIS 7 (8) z roku 2010 randomizovala celkem 25086 pacientů s akutním koronárním syndromem, follow-up činil 30 dní. V první větvi srovnávala intenzivní a standardní dávkování aspirinu (75–100 vs. 300–325 mg) a oba přístupy daly takřka identické výsledky (resp. vysoká dávka aspirinu se neukázala být přínosná). Ve větvi druhé se podobně srovnávaly standardní dávky oproti vysokým dávkám clopidogrelu (300 mg sytící dávka, následovaná 75 mg vs. 600 mg sytící dávka, následovaná 150 mg denně 1 týden a poté 75 mg denně). Ani v této větvi neměl vysokodávkovaný clopidogrel žádný benefit z hlediska účinku, ale naopak byl provázen 24%

vzestupem rizika krvácivé příhody. Existuje i subanalýza této studie realizovaná na souboru více než 17 000 pacientů, kteří podstoupili PCI. V této subanalýze sice vysokodávkováný clopidogrel dosáhl již statisticky významného, cca 14% nižšího výskytu velké kardiovaskulární příhody (v případě trombózy ve stentu dokonce o 48% nižšího rizika), avšak riziko velkého krvácení narostlo tímto přístupem o 41%. Limitací těchto výsledků může být poměrně krátká doba sledování, nicméně však lze konstatovat, že pouhé zvýšení dávky aspirinu či intenzivnější syčení clopidogrelem v počátku této léčby nebude optimální řešení.

Další 2 zcela recentní studie (publikované v září 2011) testovaly individualizovaný přístup, tj. nejprve identifikace pacienta s reziduálně zvýšenou agregabilitou a poté se pokusit tento problém překonat zvýšenou dávkou clopidogrelu. Studie GRAVITAS (6) zahrnovala 5429 pacientů po PCI s implantací lékového stentu, z nichž 2214 vykazovalo na standardní duální antiagregaci reziduálně vysokou agregační reaktivitu destiček. Tito pacienti byli randomizováni na zvýšenou dávku clopidogrelu (600 mg sytící, následovaná 150 mg denně) či ponechání na standardní (75 mg denně). Třetí větev studie tvořili pacienti, u nichž se již úvodně dařilo standardní léčbou agregabilitu destiček žádoucím způsobem snížit. Pacienti léčení vysokodávkováným clopidogrelem v této studii vykazovali takřka zcela identickou incidenci primárního endpointu (kardiovaskulární mortalita, nefatální IM či trombóza ve stentu), oproti pacientům léčeným standardní dávkou clopidogrelu v průběhu 180denního sledování. Žádný benefit vysoké dávky tedy prokázán nebyl. Na druhé straně se však nepotvrdilo excesivně zvýšené riziko krvácení spojené s podáváním 150 mg clopidogrelu, pozorované ve studii OASIS 7. Incidence jakéhokoliv krvácení při vyšším dávkování byla pouze mírně a nesignifikantně vyšší. Velké krvácení se vyskytlo dokonce méně často. Studie RECLOSE-ACS2 (7) zahrnovala 1789 pacientů po akutním koronárním syndromu a PCI. Všichni pacienti obdrželi vyšší dávku aspirinu (325 mg) a nasycovací dávku clopidogrelu 600 mg, následovanou udržovací dávkou 75 mg denně. Pacienti s prokázanou zvýšenou agregabilitou destiček (13,8% celkového souboru) byli následně nastaveni na dávku clopidogrelu 150–300 mg či byl tento vyměněn za ticlopidin (500–1000 mg). Snahou bylo takto snížit ADP-dependentní agregaci pod 70%, avšak to se ani po takovéto intenzifikaci léčby nezdařilo u 94 pacientů (5,3% z celého souboru). Skupina se zvýšenou agregabilitou

Tabulka 1. Některá* aktuální doporučení týkající se nových antikoagulancií (adaptováno podle (15))

Doporučení	Úroveň důkazu
Aspirin by měl být podáván všem pacientům bez kontraindikací v iniciační dávce 150–300 mg a udržovací dávce 75–100 mg denně dlouhodobě, nezávisle na iniciačně zvolené léčebné strategii	1A
Léčba (jakýmkoliv) P2Y12 inhibitorem by měla být zahájena co možná nejdříve a podávána po dobu 12 měsíců, pokud zde není kontraindikace, jako zejména excesivní riziko krvácení.	1A
Ticagrelor (180 mg nasycovací dávka a dále 2x90 mg udržovací dávka) je doporučován u pacientů se středně vysokým nebo vysokým rizikem ischemické příhody (např. dle GRACE skóre), a to nezávisle na iniciačně zvolené léčebné strategii a u pacientů doposud léčených clopidogrelem (u kterých však před zahájením ticagreloru musí být vysazen)	1B
Prasugrel (60 mg nasycovací dávky a dále 10 mg denně) je doporučován u pacientů doposud neléčených jakýmkoliv P2Y12 inhibitorem (zejména diabetiků) a indikovaných k PCI, pokud zde není vysoké riziko život ohrožujícího krvácení	1B
Clopidogrel (300 mg nasycovací dávky a dále pak 75 mg denně udržovací dávka) je doporučen u pacientů, kteří nemohou (z jakéhokoliv důvodu) dostávat ticagrelor nebo prasugrel	1A
Vyšší nasycovací dávka clopidogrelu (600 mg) je doporučena u pacientů indikovaných k PCI, kteří nemohou dostávat ticagrelor nebo prasugrel**	1B
U pacientů léčených P2Y12 inhibitorem a indikovaných k neemergentnímu velkému chirurgickému zákroku (včetně koronárního bypassu) je vhodné přerušit tuto léčbu alespoň 5 dní před výkonem u pacientů léčených clopidogrelem či ticagrelem a alespoň 7 dní u pacientů léčených prasugrelem; pokud je to klinicky únosné i u pacientů s vysokým rizikem ischemické příhody	IlaC
Léčba ticagrelem i clopidogrelem by měla být znovuzahájena po koronárním bypassu, ihned když je to uznáno již za bezpečné	IlaB
* Pro kompletní informaci doporučuji příslušné oddíly těchto Guidelines, např. na adrese http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/ACS-non-ST-segment-elevation . Další informace možno též nalézt na stránkách České kardiologické společnosti www.kardio-cz.cz ** Tato informace se týká pouze pacientů s nonSTEMI, pro pacienty se STEMI je preferována jednotně vyšší dávka	

vykazovala signifikantně asi o 70% vyšší incidenci primárního endpointu (kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, revaskularizace nebo iktus) než skupina s nízkou agregabilitou. Uvnitř skupiny s vysokou agregabilitou se incidence sledovaných endpointů nelišila, ať již bylo po úpravě léčby dosaženo náležitě snížené agregace či nikoliv. Na základě těchto 2 studií lze rovněž zpochybnit, že fenoménu reziduální agregability destiček při duální antiagregaci lze předejít zvýšením dávky thienopyridinu.

Druhou možností řešení problému reziduální agregability destiček je použití nových substancí s dokonalejšími vlastnostmi, než má clopidogrel. Prasugrel představuje thienopyridin II. generace s daleko příznivějšími farmakokinetickými i farmakodynamickými vlastnostmi. Jeho biotransformace je méně závislá na CYP než u clopidogrelu a aktivní metabolit se objevuje v krevním oběhu velmi rychle (již po 15 min.). Má nízkou interindividuální variabilitu v účinku, tj. P2Y12 (ADP) dependentní agregaci destiček a zanedbatelnou prevalenci osob vykazující rezistenci. Studie TRITON-TIMI38 (9) zahrnovala 13608 pacientů po akutním koronárním syndromu a PCI, randomizovaných buď na prasugrel (60 mg sytící dávka a pak 10mg denně), či standardní léčbu

clopidogrelem (300 mg, následovaných 75 mg denně). Léčba prasugrelem byla provázena signifikantní, asi 19% redukcí rizika primárního endpointu (tj. kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu či iktus); signifikantně nižší byla incidence i dalších jednotlivých endpointů, včetně např. více než 50% redukce rizika trombózy ve stentu. Na druhé straně však léčba prasugrelem vedla k signifikantnímu, asi 32% zvýšení rizika krvácivé komplikace, a to včetně krvácení fatálních. V dalších post-hoc analýzách vyšlo najevo, že obzvláště rizikové z hlediska krvácení jsou skupiny pacientů starších 75 let, s anamnézou cerebrovaskulární příhody či tělesnou hmotností nižší než 60 kg, naopak příznivý poměr risk/benefit vycházel u diabetiků.

Další skupinu antiagregancií představují přímé inhibitory P2Y12. Jejich výhodou oproti thienopyridinům je, že nevyžadují biotransformaci na aktivní metabolit (jsou tedy zcela nezávislé na systému CYP) a jsou aktivní ihned po svém podání (v případě infuze za 3–6 min.). Další výhodou je, že na rozdíl od např. prasugrelu jsou reverzibilní, což může hrát roli např. při indikaci urgentního bypassu. První a zatím jediný registrovaný představitel této skupiny je preparát ticagrelor, neboť klinické zkoušení

příbuzného preparátu congrelo bylo zastaveno (pro nejasnosti kolem jeho účinku) a u preparátu elinogrel není klinické hodnocení ještě dokončeno. Studie PLATO (10) zahrnovala 18 624 pacientů po akutním koronárním syndromu, kteří byli randomizováni buď na ticagrelor (180 mg sytící dávka, následovaná 2x 90 mg udržovací) či na standardní léčbu clopidogrelem (300–600 mg sytící a 75 mg udržovací dávka). Po roce léčby vykazovali pacienti léčení ticagrelorem asi o 16 % statisticky významně nižší incidenci kombinovaného primárního endpointu (kardiovaskulární smrt, nefatální IM či iktus) oproti standardní léčbě. Důležité je, že výskyt velkých krvácení byl v obou léčebných ramenech takřka identický, i když v kategorii krvácení z jiné příčiny než kardiologické operace byla incidence u ticagreloru přece jenom o něco vyšší. Studie PLATO nám však nedává přímou odpověď na otázku, zdali bude ticagrelor přínosný v individualizaci léčby u pacientů s reziduálně zvýšenou agregabilitou destiček po standardní léčbě, neboť byl použit paušálně a nikoliv na základě měření agregace destiček při standardní duální antiagregaci (jako např. ve studii RECLOSE.ACS2). Nevíme tedy bezpečně, zdali pacienti profitující z léčby ticagrelorem jsou identičtí s pacienty „rezistentními na clopidogrel“ studovanými ve výše zmíněných studiích. Určitou informaci a naději v tomto směru však dávají jiné menší studie zaměřené na srovnávání antiagregačního účinku ticagreloru a clopidogrelu. Subanalýza studie DISPERSE 2 (fáze II klinického zkoušení) prokázala, že ticagrelor vykazuje při srovnání s clopidogrelem větší účinek na ADP-dependentní agregace a je navíc i u pacientů již léčených clopidogrelem schopen dosáhnout ještě dalšího aditivního účinku (11). V jiné analýze vykazovalo po 2 týdnech léčby clopidogrelem ještě 35 % pacientů reziduální agregabilitu (PRU, P2Y12 reaction units > 230), zatímco ve stejnou dobu již žádný z pacientů léčených ticagrelorem tuto rezistenci na léčbu nevykazoval (12). Ticagrelor se také ukázal být účinnější než clopidogrel v genetické substudii studie PLATO u pacientů s polymorfizmem CYP2C19 či ABCB1 (zodpovědnými za geneticky podmíněnou poruchu biotransformace clopidogrelu či jeho absorpci ze zažívacího traktu) (13). Abychom však mohli definitivně odpovědět na tuto otázku, budeme potřebovat přímé srovná-

ní těchto preparátů u pacientů s prokázanou reziduální agregabilitou z hlediska „tvrdých“ výstupů.

Zcela odlišnou skupinu představují antiagregancia typu blokátorů trombinového receptoru trombocytu (tedy účinkem obcházejícím P2Y12 receptor, který blokují všechny výše zmíněné preparáty). Koncem roku 2011 byly prezentovány výsledky studie TRACER, které však pro přínos této farmakologické třídy zatím příliš nevyznívají. Pacienti léčení vorapaxarem sice vykazovali asi o 11 % nižší riziko incidence kumulovaného endpointu kardiovaskulární mortality, infarkt myokardu a iktus. Toto však bylo na druhé straně provázeno až 35% zvýšením rizika krvácivé komplikace, přičemž riziko intrakraniální hemoragie bylo dokonce více než 3x vyšší (14). Pravděpodobně na jaře letošního roku bychom měli znát výsledky studie TRA-2Po–TIMI50 s preparátem vorapaxar u pacientů se stabilizovanou vaskulární chorobou (ischemická choroba srdeční či ischemická choroba dolních končetin), v běhu je též studie J-LANCELOT s dalším zástupcem této skupiny atopaxarem u pacientů po infarktu myokardu bez elevací ST úseků.

Závěr

Současný „zlatý“ standard duální antiagregační léčby (aspirin + clopidogrel) nezaručuje plnou antiagregační ochranu u pacientů po akutním koronárním syndromu a/nebo po PCI. U nezanedbatelného množství pacientů s touto léčbou může reziduálně zvýšená agregabilita (reaktivita) trombocytů vést k recidivám koronární příhody s potenciálně fatálním koncem. Na základě uvedených studií se k potlačení zvýšené agregability trombocytů již nyní preferuje léčba novými antiagreganciemi před navyšováním dávek stávajících antiagregancií.

Literatura

1. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175.
2. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008; 29: 992–1000.
3. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, et al. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet Therapy for

Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1128–1133.

4. Marcucci R, Gori AM, Panicia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237–242.
5. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard – vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
6. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306: 1215–1223.
7. Cattaneo M. Resistance to anti-platelet agents. *Thrombosis Research* 2011; 127(Suppl 3): 61–63.
8. The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930–942.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–2015.
10. Lars Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
11. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1852–1856.
12. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J*. 2011; 162: 160–165.
13. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320–1328.
14. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012; 366: 20–33.
15. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999–3054.

Článek přijat redakcí: 27. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 16. 1. 2012

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.
II. interní klinika UK, LF a FN Plzeň
E. Beneše 13, 301 00 Plzeň
mayero@fnplzen.cz

