

NOVÉ POZNATKY V ANTIAGREGAČNÍ LÉČBĚ NA ESC 2010

J. Špác

Souhrn

V problematice antiagregační léčby se hlavní pozornost jednání na Evropském kardiologickém kongresu v roce 2010 zaměřila na zlepšení účinnosti léčby a snížení rizik u léčených nemocných. Řada prací byla zaměřena na ovlivnění léčby výskytem genetických polymorfizmů při léčbě klopidogrelem, lékových interakcí mezi inhibitory portonové pumpy a klopidogrelem. V oblasti nových lékových skupin, jako jsou inhibitory trombinu, byly prezentovány klinické výsledky studií 2. fáze, stejně tak jako s nethienopyridinovými antiagregačními látkami, např. elinogrelem. Otázka, jak nejlépe monitorovat antiagregační léčbu – jestli použitím monitorace farmakologického účinku nebo monitorací genetické výbavy jedince, zůstala zatím nerozřešena.

Klíčová slova

antiagregační léčba – akutní koronární syndromy

Abstract

New findings in antiaggregation treatment for ESC 2010. Attention at last year's European Cardiological Congress in the field of antiaggregation treatment was chiefly focused on improving the effectiveness of treatment and reduction of risk for patients. A number of papers focused on the influencing of treatment through the incidence of genetic polymorphisms during clopidogrel treatment, drug interactions between proton pump inhibitors and clopidogrel. The clinical results of the second-phase study in the field of new drug groups were presented for thrombin inhibitors, as they were for non-thienopyridine antiaggregational substances, e.g. elinogrel. The question of how best to monitor antiaggregation treatment – either through the monitoring of pharmacological effects or the monitoring of an individual's genetic make-up – remained unresolved for the time being.

Keywords

antiaggregation treatment – acute coronary syndromes

Úvod

V problematice antiagregační léčby se hlavní pozornost zaměřila na zlepšení účinnosti léčby a snížení trombotických příhod u léčených nemocných, společně se snížením výskytu krvácení. Úmrtnost po akutní koronární příhodě je stále vysoká, a jak ukázala analýza registru GRACE v Belgii a Velké Británii, dosahuje až 19 % po STEMI a 22 % po NSTEMI do pěti let a z toho k 65 %, resp. 83 % úmrtí dojde po propuštění z nemocnice. Jeden z možných přístupů, který může být využíván ke zlepšení léčebných výsledků, je selekce nemocných s vysokým rizikem vzniku trombotické příhody. Hlavní debata se vedla v otázkách, zda má smysl geneticky testovat nemocné pro výběr správného léku nebo je lepší monitorovat antiagregační léčbu.

Genetika a účinnost léčby klopidogrelem

Zlatým standardem současné doby v protidesetkové léčbě je u nemocných s akutním koro-

nárním syndromem (AKS) kombinace klopidogrelu a acetylsalicylové kyseliny, jak ukázal přehled antiagregační léčby v evropských zemích u nemocných s akutním koronárním syndromem (APTOR). Část nemocných nereaguje na klopidogrel optimálně a jednou z hlavních příčin je nedostatečná konverze klopidogrelu, který je podáván jako prolečivo, které musí být aktivováno na účinnou formu léku (obr. 1). Absorpce a přeměna na aktivní metabolit je prováděna oxidázami ve dvou krocích a je ovlivňována výskytem polymorfizmu konvertujících enzymů. Klíčovým enzymem v bioaktivaci je oxidáza CYP2C19 a aktivita tohoto enzymu v populaci velmi kolísá v závislosti na genetických polymorfizmech, které mohou být odpovědné za menší nebo větší antiagregační účinnost klopidogrelu. U nositelů alely CYP2C19*2 nebo CYP2C19*3 probíhá konverze velmi pomalu – dochází ke ztrátě jejich funkce (označují se jako LOF – lost of function), významně větší část prolečiva klopidogrelu je degradována na neúčinné metabolity a výsledkem

je menší antiagregační účinnost, doprovázená v některých studiích nepříznivým klinickým průběhem [1].

Také farmakogenetické studie TRITON-TIMI 38 srovnávající klopidogrel a prasugrel (jehož metabolismus není závislý na CYP2C19) ukázaly, že u nemocných s alespoň jednou výše uvedenou nefunkční alelou CYP2C19, která se vyskytuje u 30 % nemocných, se ve skupině léčené klopidogrelem objevilo o polovinu více závažných kardiovaskulárních komplikací, a trombóza stentu bylo dokonce 3krát více než u populace s funkčním izoenzymem (obr. 2).

Genetické testování nemocných nebo nové přípravky?

Na ESC 2010 byly prezentovány genetické substudie z programů PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), které testovaly ticagrelol oproti klopidogrelu. Cílem studie bylo zhodnotit význam genetických polymorfizmů izoenzymu CYP2C19 a ABCB1 izoenzymu (ovlivňující absorpci prolečiva klopidogrelu) oproti ticagrelolu (jehož metabolismus není ovlivněn těmito enzymy) a dopad na klinické parametry. Ukázalo se, že nositelé neúčinné alely CYP2C19-LOF pro metabolismus klopidogrelu měli při léčbě klopidogrelem v časně fázi léčby (30–60 dnů) více ischemických komplikací, ale v průběhu 360 dní se rozdíly mezi oběma skupinami snižovaly, až byl na konci sledování výskyt ischemických příhod ve skupině s nefunkčními izoenzymy již jen mírně vyšší a nedosahoval statistické významnosti oproti nositelům účinné alely CYP2C19 při léčbě klopidogrelem. Léčba ticagrelolem nebyla ovlivněna přítomností polymorfizmů izoenzymu CYP2C19 (obr. 3) [2].

Byly prezentovány výsledky retrospektivní analýzy se zaměřením na polymorfizmy izoenzymu CYP2C19 u 5 059 nemocných ze studie CURE a u 1 156 nemocných ze studie ACTIV a ani tato analýza neprokázala vliv genetického

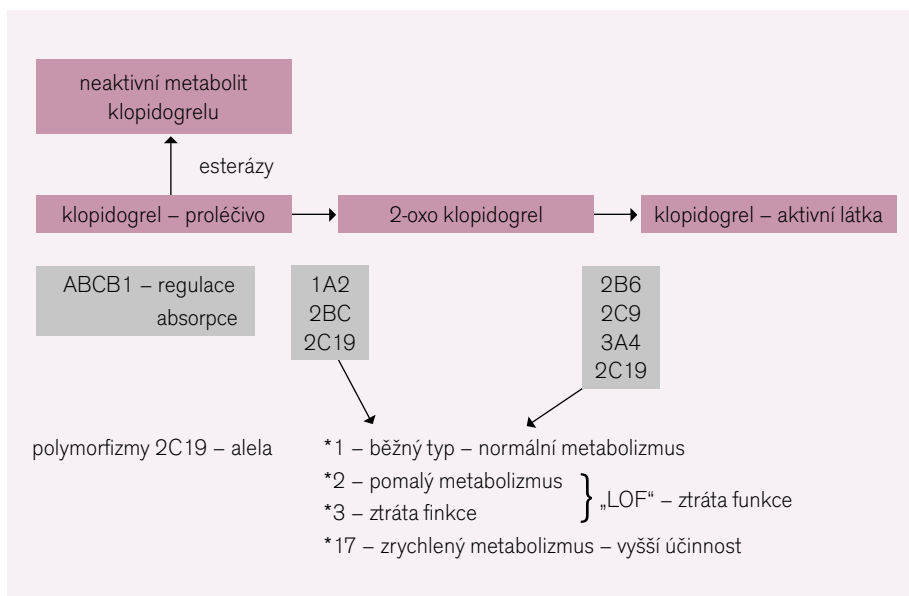
polymorfizmu neúčinných alel CYP2C19-LOF na výsledek léčby klopidogrelem. Nebyl rozdíl v účinku klopidogrelu na klinické parametry mezi nositeli neúčinné alely CYP2C19-LOF oproti nositelům funkční alely. Nemocní nosiči nefunkční alely měli z léčby klopidogrelem stejný užitek oproti placebo (8,0 % vs 11,6 %, HR = 0,69, 95% CI 0,49–0,98) jako nemocní s normální funkční alelou (9,5 % vs 13,0 %, HR = 0,72, 95% CI 0,59–0,87). Naproti tomu u nositelů alely genu se zvýšenou aktivitou enzymu CYP2C19*17 byl účinek léčby klopidogrelem na klinické parametry výraznější (7,7 % vs 13,0 %, HR = 0,55, 95% CI 0,42–0,73) ve srovnání s osobami s normálním metabolizmem (10,0 % vs 12,2 %, HR = 0,85, 95% CI 0,68–1,05) bez výskytu krvácivých komplikací. Je nutno si ovšem uvědomit, že ve studii CURE bylo jen 18 % nemocných s AKS léčeno PCI a ve studii ACTIV byli nemocní s fibrilací síní, to znamená, že hlavní účinek klopidogrelu při léčbě nemocných se stenty (prevence trombózy stentu) zde nemohl být vyjádřen [3]. Jiné práce ukazují, že nositelé alely CYP2C19-17 vykazují naproti tomu vyšší aktivitu enzymu a zvýšenou antiagregační účinnost spojenou s vyšším rizikem krvácení po PCI, které je rizikovým faktorem pro prognózu nemocného.

Výsledky dvou výše uvedených analýz nebyly tedy zcela v souladu s předchozími daty získanými ze studie TRITON-TIMI 38 a ukazují, že vliv genetického pozadí tvoří jen jednu komponentu při snižování agregační aktivity destiček, která závisí na řadě dalších faktorů.

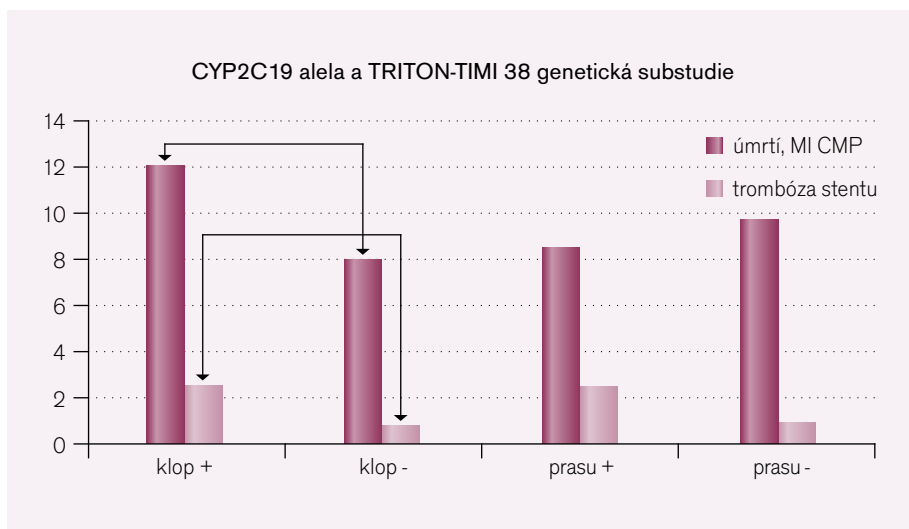
Původně se předpokládalo, že genetické testování, jak bylo doporučeno FDA při léčbě klopidogrelem, by mohlo mít význam pro nemocné s vyšším rizikem trombózy stentu při použití potahovaných stentů, ale v současné době se na základě výše uvedených výsledků zdá, že bude lepší použít u těchto nemocných některý z přípravků nepodléhajících složitému metabolismu, jako např. prasugrel, event. ticagrelol, jejichž účinnost byla ověřena v klinických studiích TRITON a PLATO. Nicméně použití těchto přípravků má omezené indikace – neznáme přesně bezpečnostní rizika (krvácení) u nemocných s předchozí CMP u prasugrelu, kde použití přípravku není doporučeno, a ticagrelol vyvolává u části nemocných dušnost.

Zlepší vyšší dávka thienopyridinů léčebné výsledky?

Navýzkum hodnotící význam reziduální proagregační schopnosti destiček po standardní léčbě AKS byly zaměřeny studie GRAVITAS a TRIG-



Obr. 1. Metabolismus klopidogrelu a různé izoenzymy CYP 450 podílející se na metabolismu klopidogrelu.



Obr. 2. Četnost ischemických komplikací v procentech u nemocných léčených klopidogrelem nebo prasugrelem s nosičstvím funkční alely 2C19 (klop +, prasu +) nebo s nosičstvím nefunkční alely (klop -, prasu -). Ve skupině léčené klopidogrelem je rozdíl ve výskytu trombóz stentu a ischemických příhod mezi nositeli funkční alely 2C19 a nositeli nefunkční formy.

GER-PCI, které testovaly význam monitorace antiagregační terapie při využití vyšší dávky klopidogrelu (studie GRAVITAS) oproti běžné dávce u nemocných s laboratorně prokázaným nedostatečným antiagregačním účinkem běžné dávky klopidogrelu – rezistencí ke klopidogrelu, respektive použití prasugrelu u těchto nemocných (studie TRIGGER-PCI).

Výsledky studie GRAVITAS prezentované na American Heart Association 2010 Scientific Sessions ukázaly, že zvýšení dávky klopidogrelu na 150 mg u nemocných s potahovanými stenty a vysokou reziduální agregační aktivitou destiček nevede k zlepšení klinického prů-

běhu. Při laboratorně detekované rezistenci na běžnou dávku klopidogrelu není zvýšení dávky klopidogrelu účinné a u vysokého procenta nemocných s dávkou klopidogrelu 150 mg denně stále přetrvává vysoká reziduální agregační aktivita destiček. Zdá se proto, že u nemocných s vysokou reziduální agregační aktivitou destiček je výhodnější nahrazení jiným přípravkem než zvýšení dávky.

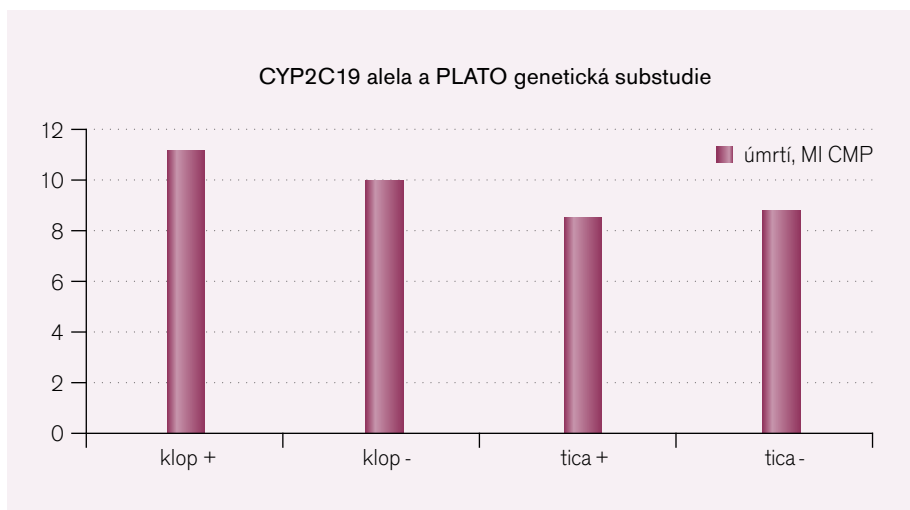
Prognózu vysoce rizikových cévních nemocných ovlivňují také polymorfizmy v izoenzymu cyklooxygenázy COX 1, nositelé alely rs3842788 mají riziko kardiovaskulární komplikace 3krát vyšší.

Několik přednášek se zabývalo problematikou lékových interakcí mezi klopidogrelem a inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPI). Výsledky retrospektivních analýz i výsledky předčasně ukončené studie (z finančních důvodů po náboru 3 783 nemocných místo 5 000) studie COGENT potvrdily, že léčba PPI nezhoršuje účinnost antiagregační léčby klopidogrelem, působí preventivně proti gastrointestinálnímu krvácení a neovlivňuje výskyt kardiovaskulárních příhod [4]. Je nicméně možné, že i tato interakce je ovlivňována genetickým polymorfismem [5]. Při profylaxi krvácení z gastrointestinálního traktu při duální antiagregační terapii bychom měli vybírat inhibitor protonové pumpy s co nejmenší interakcí s cytochromem 450 2C19 – pantoprazol. Je možné, že interakce mezi klopidogrelem a PPI se bude více vyskytovat u osob bez nosičství alely CYP2C19–LOF [6].

Několik přednášek bylo také zaměřeno na problematiku vzájemného ovlivnění agregace a zánettivých parametrů, kdy vyšší prozánettivá aktivita může negativně ovlivňovat účinek antiagregační léčby [7]. Je možné, že blokátory trombinových receptorů PAR-1 budou mít větší vliv na tuto zánettivou složku, ovlivňující antiagregační pochody.

Nové farmakologické přístupy k antiagregační terapii

Nové farmakologické přístupy k antiagregační terapii V nové skupině nadějných antiagregačních látek blokujících účinek trombinu – inhibitorů trombinových receptorů – byly prezentovány výsledky studie J-LANCELOT (Japanese Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin) s inhibitorem receptorů E5555 – atopaxarem v dávce 50, 100 nebo 200 mg oproti placebu u 241 nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS) sledovaných 12 týdnů a u 260 nemocných se stabilní ICHS sledovaných 24 týdnů v kombinaci s acetylsalicylovou kyselinou. Prokázal se aditivní účinek na snížení ischemických příhod, v celé skupině léčené E5555 byl jejich výskyt nižší než v placebové skupině (5,0 % oproti 6,6 % u AKS a 1 % oproti 4,5 % u chronické ICHS) bez nárůstu závažných krvácení. Inhibice agregace dosahovala > 90 % u dávky 100 a 200 mg a 20–60 % u dávky 50 mg. Se stoupající dávkou léku se zvyšoval výskyt „jakéhokoliv“ krvácení, skupina léčená 200 mg měla výskyt krvácení u AKS skupiny 16,4 % u placeba a 23,0 % u aktivní látky, resp. u chronické ICHS 4,5 % oproti 13,2 %. Se stoupající dávkou léku se u některých nemocných objevilo zvýšení jaterních testů a prodloužení QTc intervalu na EKG.



Obr. 3. Četnost ischemických komplikací v procentech u nemocných léčených klopidogrelem nebo ticagrelem s nosičstvím funkční alely 2C19 (klop +, tica +) nebo s nosičstvím nefunkční alely (klop -, tica -).

Byly také prezentovány výsledky studie s non-thienopyridinovým derivátem elinogrelem (reverzibilní inhibitor P2Y₁₂, parenterální i perorální forma léku) studie INNOVATE-PCI, která měla ověřit bezpečnost podávání u neurgentní PCI ve srovnání s léčbou klopidogrelem. Elinogrel v časné i chronické fázi léčby vedl k rychlejšímu a účinnějšímu antiagregačnímu účinku a výskyt závažných krvácení nebyl odlišný od výskytu krvácení při léčbě klopidogrelem. Z vedlejších účinků byl častější výskyt 3krát, resp. 5krát vyšších jaterních testů oproti klopidogrelu (1 %, resp. 0,5 % oproti 4 %, resp. 3,4 %) v časné fázi a došlo k jejich úpravě i při pokračování léčby. Vyšší byl také výskyt dyspnoe (4 % oproti 12 %), která byla mírného stupně v počáteční fázi a nevedla k přerušení léčby. Přípravek bude zkoušen ve velké klinické studii 3. fáze zahrnující 24 000 chronických nemocných. Výhodou přípravku se zdá rychlý nástup antiagregačního účinku v akutní fázi, možnost přechodu na perorální přípravek po ukončení akutní fáze s dlouhodobým podáváním a reverzibilita účinku při nutnosti akutní chirurgické léčby [8].

Práce vznikla za podpory grantu MŠMT č. MSM0021622402.

Literatura

1. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A Polymorphism and High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Associated With Adverse 1-Year Clinical Outcome of Elective Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting or Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925–1934.
2. Wallentin L, James S, Storey RF et al. PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide poly-

morphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic sub-study of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320–1328.

3. Paré G, Mehta SR, Yusuf S et al. Effects of CYP2C19 genotype on clopidogrel treatment in CURE and ACTIVE. *N Eng J Med* 2010; 363: 1704–1714.

4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917.

5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2009; 360: 363–375.

6. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051–2066.

7. Geisler T et al. Impact of inflammatory markers on platelet function and cardiovascular outcome in patients undergoing coronary intervention. *ESC* 2010.

8. Rao S. The INNOVATE PCI investigators. A randomized, double-blind, active controlled trial to evaluate intravenous and oral PRT060128 (elinogrel), a selective and reversible P2Y₁₂ receptor inhibitor vs clopidogrel as a novel antiplatelet therapy in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary interventions. *European Society of Cardiology 2010 Congress*; 2010; August 30, 2010; Stockholm, Sweden.

Doručeno do redakce 6. 12. 2010

Přijato po recenzii 20. 12. 2010

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
jiri.spac@fnusa.cz