

Novinky v protideštičkové léčbě akutních koronárních syndromů

Milan Hromádka¹, Richard Rokyta¹, David Suchý²

¹Kardiologické oddělení FN a LFUK Plzeň, Komplexní kardiiovaskulární centrum FN Plzeň

²Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Inhibice destičkového receptoru P2Y₁₂ je zásadním krokem léčby nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS). Dosud široce využívaný clopidogrel je v dnešní době postupně nahrazován novými léčivy prasugrelem a ticagrelorem, které mají rychlejší nástup účinku a jsou vysoce účinné z hlediska antiagregační aktivity. Dle doporučení Evropské i České kardiologické společnosti pro léčbu nemocných s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi (STEMI) a bez ST elevací (non-STEMI) mají tyto léky vyšší stupeň doporučení než clopidogrel a měly by být preferenčně podávány. Výsledky klinických studií s prasugrelem a ticagrelorem jednoznačně prokázaly významné snížení rizika vážných ischemických komplikací nemocných s AKS bez významného zvýšení rizika krvácení při správném respektování kontraindikací.

Klíčová slova: STEMI, non-STEMI, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

News in contemporary management of acute coronary syndromes

The inhibition of platelet receptor P2Y₁₂ is considered to be a basic step in the treatment of patients with acute coronary syndromes (ACS). Clopidogrel that has been widely used to date is currently being replaced with new antiplatelet drugs prasugrel and ticagrelor with a more rapid onset of therapeutic effect and more expressed antiplatelet activity. According to the recent guidelines of the European Society of Cardiology for the management of ACS patients with and without ST segment elevations, these drugs have a higher class of recommendation than clopidogrel. The results of clinical trials confirmed a significant reduction in ischemic complications in ACS patients.

Key words: STEMI, non-STEMI, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(3): 117–119

Úvod

Akutní koronární syndromy (AKS) i přes velké pokroky léčby v letech 1990–2013 i nadále představují nejčastější příčinu smrti a jednu z nejčastějších příčin hospitalizací v České republice. V roce 2011 vedly AKS k 22 220 hospitalizacím a 6 774 úmrtím. Diagnostický a terapeutický postup proto má být veden podle jednotných doporučení s respektováním individuální variability. Po získání anamnézy, provedení fyzikálního vyšetření a zhodnocení EKG rozdělujeme nemocné do skupiny pacientů s AKS s ST elevacemi (dále v textu zjednodušeně jako infarkt myokardu s ST elevacemi: STEMI), AKS bez ST elevací (dále jako infarkt myokardu bez ST elevací: non-STEMI) a na nemocné, u kterých je AKS méně pravděpodobný. Definitivní diagnóza je však možná až po stanovení markerů myokardiální nekrózy a provedení zobrazovacího vyšetření.

Diagnostika

Při prvním kontaktu s nemocným s podezřením na AKS musí být provedeno 12svodové EKG. V případě diagnózy STEMI (1, 2) musí být zachyceny elevace ST úseku alespoň ve dvou sousedních svodech a měly by být $\geq 0,25$ mV u mužů ve věku ≤ 40 let, $0,2$ mV u mužů ve věku > 40 let nebo $\geq 0,15$ mV u žen ve svodech V2–V3

a/nebo $\geq 0,1$ mV v ostatních svodech (při absenci hypertrofie LK nebo blokády levého raménka Tawarova). U nemocných bez signifikantních ST elevací na 12svodovém EKG a trvajícím podezřením na AKS je nutné doplnit zadní EKG svody V7–V9. Při zadním infarktu myokardu (IM) nalézáme deprese ST úseku $\geq 0,05$ mV ve svodech V1–V3, ve svodech V7–V9 elevace ST $\geq 0,05$ mV, $\geq 0,1$ u mužů ve věku < 40 let.

Antitrombotická léčba

Po stanovení diagnózy AKS, zejména STEMI, je indikováno podání kombinované antitrombotické léčby (kyselina acetylsalicylová, blokátor receptorů adenosindifosfonátu (ADP) a antikoagulans). Hlavním pilířem léčby AKS je protideštičková léčba. Kyselina acetylsalicylová by měla být podána preferenčně perorálně (150–300 mg), při nemožnosti perorálního podání intravenózně v dávce 80–150 mg. Vedle kyseliny acetylsalicylové zaujímal dosud hlavní místo antagonist adenosindifosfonátového typu P2Y₁₂ clopidogrel, patřící do skupiny thienopyridinů. Navzdory jeho dlouhodobě ověřené účinnosti může mít léčba clopidogrelem i své nevýhody. Clopidogrel představuje prodrug, tedy farmakodynamický účinek vykazuje až jeho metabolit vzniklý po biotransformaci v játrech.

Maximum účinku po jednotlivé dávce je dosaženo až po 4–5 dnech léčby, tento fenomén má překonávat nasycovací dávka 600 mg, která by měla zajistit nástup účinku v rozmezí 3–5 hodin. Zde se však uplatňuje i fenomén vysoké interindividuální variability v rychlosti absorpce ze zažívacího traktu (polymorfismus ACB1) a variabilita v rozsahu a rychlosti biotransformace na aktivní metabolit v důsledku genetického polymorfismu CYP 2C19. V současnosti máme k dispozici 2 nové perorální antagonisty receptoru P2Y₁₂, prasugrel a ticagrelor (obrázek 1 a tabulka 1). Jejich působení je však zásadně rozdílné. Prasugrel je thienopyridinový antagonist ADP receptoru P2Y₁₂ na trombocyty. Jako pro-léčivo je v trávicím traktu hydrolyzováno a poté v játrech přeměněno na aktivní metabolit. Tento proces je na rozdíl od clopidogrelu jednostupňový a predikovatelný. Maximum aktivního metabolitu v krvi je detekovatelné po 30 minutách, maximální inhibice destičkové aktivity je dosaženo po 2–4 hodinách. Vazba na trombocyt je ireverzibilní, antiagregační působení trvá 5–7 dnů. Ticagrelor ze skupiny triazolopyrimidinů je již aktivní látkou, nevyžadující biotransformaci. Maximální koncentrace je dosaženo v krvi již za 1–3 hodiny, což koreluje i s maximální inhibicí destičkových funkcí. Ticagrelor je reverzibilní

inhibitor, přesto je doporučeno jeho vysazení v indikovaných případech 7 dnů před plánovanou operací. Ve studii RAPID (3) sledující u 50 nemocných se STEMI reziduální destičkovou aktivitu po podání bolusové dávky prasugrelu a ticagreloru byla nalezena dostatečná inhibice destiček až po 4 hodinách po iniciální dávce. Po 2 hodinách přetrvávala destičková aktivita u 44% nemocných předléčených prasugrelem a u 60% nemocných s ticagrelorem. Průměrná doba nutná k dosažení dostatečné protidesičkové inhibice byla u prasugrelu 3 ± 2 hodiny a u ticagreloru 5 ± 4 hodiny.

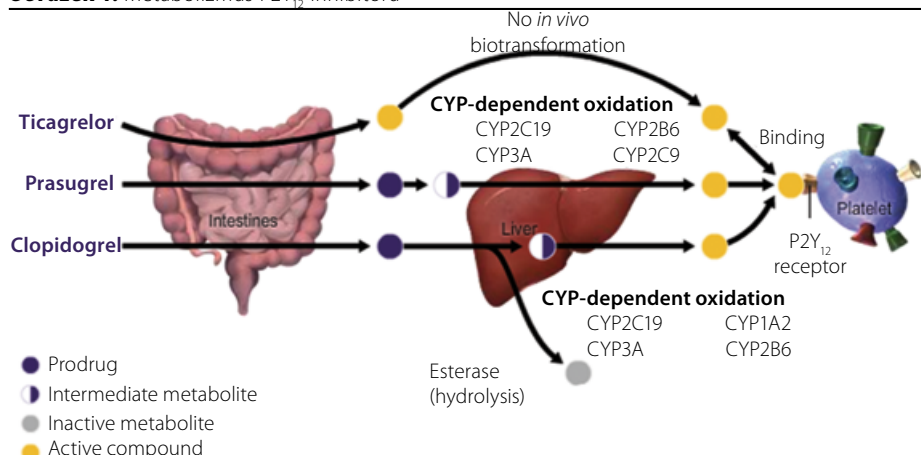
Úvodní bolusová dávka prasugrelu je 60 mg, na kterou navazuje udržovací dávka 10 mg 1x denně. Ticagrelor je v úvodu podáván v dávce 180 mg, udržovací dávka je 90 mg 2x denně. Prasugrel a ticagrelor jsou kontraindikovány u nemocných po hemorhagické cévní mozkové příhodě a s onemocněním jater. Prasugrel je navíc kontraindikován u nemocných s anamnézou cévní mozkové příhody či tranzitorní ischemické ataky. Není doporučen u nemocných starších 75 let nebo s tělesnou váhou nižší než 60 kg. Pokud se rozhodneme těmto nemocným prasugrel podávat, je nutné snížit udržovací dávku prasugrelu na 5 mg. U nemocných s non-STEMI je prasugrel indikován až při znalosti koronografického nálezu (4, 5), na rozdíl od ticagreloru, který můžeme u této skupiny nemocných podávat ještě před provedením koronarografie. Ticagrelor může při zahajování léčby způsobit přechodnou dušnost, která není spojena s poruchou plicních funkcí a jen ojediněle vede k přerušení léčby. Ticagrelor může během 1. týdne podávání způsobit asymptomatickou bradykardii (9). Zatím nemáme dostatek dat z velkých klinických studií o bezpečnosti podání nových P2Y₁₂ inhibitorů u nemocných léčených perorálními antikoagulanty. Pokud není k dispozici prasugrel či ticagrelor, či jsou tyto léky kontraindikovány, je doporučeno podání clopidogrelu v úvodní dávce 600 mg, následně 150 mg denně po dobu 1. týdne a poté 75 mg denně (6).

Nefrakcionovaný heparin by měl být podán v bolusové dávce 70 U/kg i.v. Neexistují data o nutnosti kontroly dávky heparinu pomocí ACT (activated clotting time) před koronarografií. Pokud je v úvodní léčbě použit enoxaparin, pak by měla být iniciační dávka 0,5 mg/kg i.v.

Studie TRITON-TIMI 38

Do studie TRITON-TIMI 38 (7) bylo zařazeno 13 608 nemocných s AKS, z toho bylo 3 534 pacientů se STEMI. Výsledky studie po 15 měsících u STEMI pacientů jsou shrnuty v tabulce 2.

Obrázek 1. Metabolismus P2Y₁₂ inhibitorů



Tabulka 1. Základní vlastnosti prasugrelu a ticagreloru

	Prasugrel	Ticagrelor
Ovlivnění receptoru P2Y ₁₂	po biotransformaci	přímo
Inhibice receptoru P2Y ₁₂	ireverzibilní	reverzibilní
Nástup účinku	30 minut	30 minut
Vylučování léku	převážně renální	převážně hepatální
Vysazení před operací	7 dnů	7 dnů
Kontraindikace	anamnéza CMP, TIA, jaterní selhání CHILD C	anamnéza mozkového krvácení, jaterní selhání CHILD B, C
Zvláštní opatrnost	hmotnost pod 60 kg, starší 75 let	dušnost, bradykardie
CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka		

Tabulka 2. Výsledky studie TRITON-TIMI 38

	Clopidogrel (n = 1 765)	Prasugrel (n = 1 769)	HR (95% CI)
KV mortalita, IM, CMP	216 (12,4%)	174 (10,0%)	0,79 (0,65–0,97)
KV mortalita	58 (3,4%)	43 (2,4%)	0,74 (0,50–1,09)
Celková mortalita	76 (4,3%)	58 (3,3%)	0,76 (0,54–1,07)
IM	157 (9,0%)	119 (6,8%)	0,75 (0,59–0,95)
CMP	25 (1,5%)	26 (1,6%)	1,03 (0,60–1,79)
Trombóza stentu	45 (2,8%)	26 (1,6%)	0,58 (0,36–0,93)
Závažné krvácení	34 (2,1%)	38 (2,4%)	1,11 (0,70–1,77)
Non-CABG krvácení	77 (4,7%)	83 (5,1%)	1,07 (0,79–1,47)
KV mortalita – kardiovaskulární mortalita, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, CABG – aortokoronární bypass			

Snížení rizika ischemických příhod bylo jasné prokazatelné v prvních 30 dnech léčby, mezi 30. dnem a 15. měsícem nebyla tato redukce již významná. Prasugrel se zdá být vysoce účinným lékem u STEMI v prvních 30 dnech, ve studii TRITON-TIMI 38 se v následném období tento příznivý efekt ztrácel, bylo zaznamenáno 21 nových úmrtí při léčbě clopidogrelem a 30 při léčbě prasugrelem. Obdobný trend byl zaznamenán i u krvácení, při léčbě prasugrelem byla pozorováno 19 závažných krvácení, při léčbě clopidogrelem jen 4.

Studie ACCOAST (4) provedená na souboru 4033 nemocných s non-STEMI řešila otázku načasování terapie prasugrelem, tj. zda léčbu po-

dávat před nebo po provedení koronarografie. Předléčeným pacientům bylo podáno 30 mg prasugrelu před koronarografií, v případě indikace koronární angioplastiky (PCI) pak následně dalších 30 mg. Pacientům z kontrolní (placebové) skupiny byl prasugrel podáván až v případě indikace PCI v dávce 60 mg. Z pohledu ovlivnění primárního kompozitního cíle studie (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, CMP, urgentní revaskularizace nebo rescue terapie podáním inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa během 7 dní) se obě skupiny signifikantně nelišily. Výrazný rozdíl byl zaznamenán v bezpečnosti léčby, a to zejména s ohledem na výskyt velkého krvácení, který byl ve skupině předléčené prasugrelem

Tabulka 3. Výsledky studie ACCOAST

	Předléčba prasugrelem (n = 2037)	Bez předléčby prasugrelem (n = 1996)	HR (95% CI)
KV mortalita, IM, CMP	203 (10,0%)	195 (9,8%)	1,02 (0,84–1,25)
CABG či non-CABG TIMI velké krvácení	52 (2,6%)	27 (1,4%)	1,90 (1,19–3,02)
Život ohrožující krvácení	17 (0,8%)	3 (0,2%)	5,56 (1,63–19,0)
Non-CABG krvácení	27 (1,3%)	9 (0,5%)	2,95 (1,39–6,28)
KV mortalita – kardiovaskulární mortalita, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, CABG – aortokoronární bypass			

Tabulka 4. Výsledky studie PLATO

	Ticagrelor (n = 3752)	Clopidogrel (n = 3792)	HR (95% CI)
KV mortalita, IM, CMP	331 (9,4%)	384 (10,8%)	0,87 (0,75–1,01)
KV mortalita	159 (4,5%)	195 (5,5%)	0,83 (0,67–1,02)
Celková mortalita	175 (5,0%)	216 (6,1%)	0,82 (0,67–1,00)
IM	159 (4,7%)	201 (5,8%)	0,80 (0,65–0,98)
CMP	56 (1,7%)	35 (1,0%)	1,63 (1,07–2,48)
Trombóza stentu	45 (1,6%)	70 (2,4%)	0,66 (0,45–0,95)
Závažné krvácení	205 (6,1%)	216 (6,4%)	0,96 (0,79–1,16)
Non-CABG krvácení	84 (2,5%)	78 (2,2%)	1,09 (0,80–1,48)
KV mortalita – kardiovaskulární mortalita, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, CABG – aortokoronární bypass			

téměř dvojnásobný (tabulka 3). Studie potvrdila, že u nemocných s non-STEMI je prasugrel indikován až při znalosti koronarografického nálezu.

Studie PLATO

Ve studii PLATO (8) bylo pro AKS léčeno 18 624 nemocných, z toho bylo 7 544 nemocných se STEMI. Výsledky studie u nemocných se STEMI po 12 měsících jsou shrnuty v tabulce 4.

Ve studii došlo při léčbě ticagrelem ke statisticky významnému snížení rizika opakovaného infarktu myokardu a trombózy ve stentu, avšak došlo ke vzestupu mozkových příhod. Snížení výskytu ischemických příhod během 12 měsíců pozvolna narůstalo.

Prasugrel či ticagrelor u nemocných se STEMI

Snížení kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody bylo při léčbě prasugrelem 19% (9,9% vs 12,1%, $p > 0,001$), při léčbě ticagrelem 16% (9,8% vs 11,7%, $p > 0,001$). Pravděpodobnost trombózy ve stentu je při terapii prasugrelem snížena o 52% (1,1% vs 2,4%, $p > 0,001$), při léčbě ticagrelem o 33% (1,1% vs 2,4%, $p > 0,001$). Uspořádání studií však bylo odlišné. Ve studii TRITON-TIMI 38 byl prasugrel a clopidogrel podáván těsně před angioplastikou. Ve studii PLATO byl ticagrelor a clopidogrel podáván co nejdříve po stanovení diagnózy.

Riziko závažného krvácení je pro oba léky podobné. Podle TIMI klasifikace je v relativním hodnocení vzestup rizika krvácení u prasugrelu o 32%, u ticagreloru o 25% oproti clopidogrelu. Pravděpodobnost fatálního mozkového krvácení byla při léčbě ticagrelem zvýšená (0,1% vs 0,01%, $p = 0,02$), naopak pravděpodobnost jiného fatálního krvácení snížena (0,1% vs 0,2%, $p = 0,03$). Při léčbě prasugrelem bylo fatálních krvácení pozorováno více (0,4% vs 0,1%, $p = 0,002$). Prasugrel v porovnání s clopidogrelem vedl stejně často k intracerebrálnímu krvácení (0,3% vs 0,3%, $p = 0,74$). Můžeme tedy uzavřít, že účinnost prasugrelu a ticagreloru je velmi blízka. Prasugrel bychom neměli používat u nemocných starších 75 let a vážících pod 60 kg a s anamnézou jakékoliv cévní mozkové příhody. Naopak nemocní po ischemické cévní mozkové příhodě měli přínos z léčby ticagrelem (9). Ticagrelor bychom měli opatrně používat u nemocných s chronickou obstrukční plicní poruchou a s rizikem bradykardie. Pacienti užívající antikoagulační nebo pacienti se současnou indikací k dlouhodobé antikoagulační léčbě by měli být léčeni clopidogrelem.

Závěr

Nové inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂ snižují riziko vážných ischemických komplikací u nemocných s AKS bez zvýšení závažného rizika krvácení při správném respektování

kontraindikací. Clopidogrel si své místo v léčbě nemocných s AKS zachovává jako lék druhé volby při přítomnosti kontraindikací či nedostupnosti prasugrelu či ticagreloru. U nemocných s non-STEMI je v přednemocniční léčbě indikováno podání antikoagulační léčby a kyseliny acetylsalicylové, duální antiagregace by měla být zahájena až po laboratorní a klinické diagnostice v nemocnici.

Podpořeno MZ ČR – RVO

(Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Literatura

1. Widimský P, Kala P, Rokyta R. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST z roku 2012. Cor et Vasa 2012; e273–e289.
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012; 2569–2619.
3. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients – RAPID (rapid activity of platelet inhibitor drugs) primary PCI study. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 1601–1606.
4. Hamm CW, Bassand JP, S. Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal 2011; 2999–3054.
5. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013; 369: 999–1010.
6. Mehta RS, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7). Lancet 2010; 1233–1243.
7. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38). Lancet 2009; 373: 723–731.
8. Cannon CP, Harrington RA, James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375: 283–293.
9. James SK, Storey RF, Khurmi NS. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and history of stroke or transient ischemic attack. Circulation 2012; 125: 2914–2921.

Článek přijat redakcí: 8. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2014

MUDr. Milan Hromádka, Ph.D.

Kardiologické oddělení FN a LFUK Plzeň,
Komplexní kardiovaskulární centrum FN Plzeň
Alej Svobody 80, Plzeň
hromadka@fnplzen.cz