

Kangrelor a jeho použití u pacienta s akutním koronárním syndromem

Martin Hudec^{1,2}, Petr Jeřábek¹, Lenka Šujáková¹

¹Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

V dnešní době je kangrelor stále jedinou, rutinně používanou, intravenózní protideštičkovou léčivou látkou ze skupiny P2Y₁₂ inhibitorů. Kromě způsobů podání je unikátní také jeho vlastnost rychlého nástupu účinku od podání infuze a také rychlá obnova funkce trombocytů po ukončení jeho podávání. V následující kazuistice bude prezentováno jeho využití u pacientky s akutním koronárním syndromem. Bez jeho podání by koronární intervence byla velmi riziková, a to především z důvodu možných ischemických komplikací. Intravenózní podání tohoto antiagregancia může být také v jiných situacích jedinou možností, jak zajistit inhibici funkce trombocytů.

Klíčová slova: kangrelor, Kengrexal®, intravenózní protideštičkové léčivo, intravenózní P2Y₁₂ inhibitor.

Cangrelor and its use in a patient with acute coronary syndrome

Nowadays, cangrelor is still the only intravenous antiplatelet drug that belongs to the P2Y₁₂ inhibitors family. Its unique characteristics are possibilities of intravenous application and rapid onset and offset of action. In this case, we would like to present a patient with acute myocardial infarction in whom percutaneous coronary intervention could be very dangerous without the use of cangrelor. The reason was very high ischemic risk during complex coronary intervention. In addition to this indication, cangrelor could be very useful in other situations, when intravenous administration is the only way to inhibit platelets.

Key words: cangrelor, Kengrexal®, intravenous antiplatelet agents, intravenous P2Y₁₂ inhibitors.

Úvod

První registrační studie (CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM, CHAMPION PHOENIX) zaměřené na účinek intravenózně podávaného P2Y₁₂ inhibitoru – kangreloru – byly prezentovány již před více než 10 lety. Jejich výsledky prokázaly snížení rizika ischemických komplikací během perkutánní koronární intervence (PCI) u stabilních i akutních forem ischemické choroby srdeční, a to bez zvýšení rizika závažného krvácení (1).

Od té doby je kangrelor stále jediným dostupným intravenózním antiagreganciem ve své skupině. Přímou, reverzibilně a selektivně inhibuje destičkový receptor P2Y₁₂, a to s velmi rychlým nástupem a odezněním účinku („on-off“ reakce). Plný antiagregační účinek nastává v horizontu 2 minut od začátku infuze a normalizace funkce destiček se udává

do 60 minut od ukončení jeho podávání (2). V následující kazuistice budou prezentovány zmiňované výhody kangreloru, jehož periprocedurální podání snížilo pravděpodobnost výskytu vážných ischemických komplikací u pacientky s akutním koronárním syndromem.

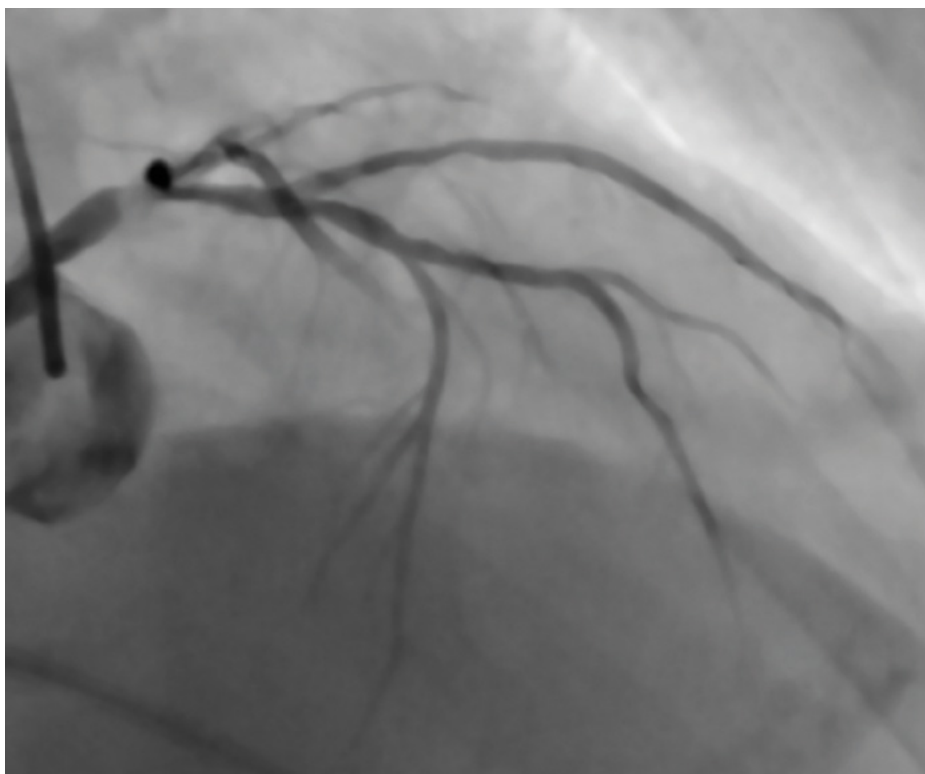
Kazuistika

V červnu 2022 byla na naše pracoviště referována 66letá pacientka, kuřačka, diabetička a hypertonička na perorální antidiabetické a antihypertenzní terapii, s podezřením na akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI). Anamnesticky již několik měsíců pociťovala námažové bolesti na hrudi. V předchozích hodinách náhle pocítila silné tlakové bolesti za hrudní kostí, které neustávaly ani po několika desítkách minut, proto volá rychlou

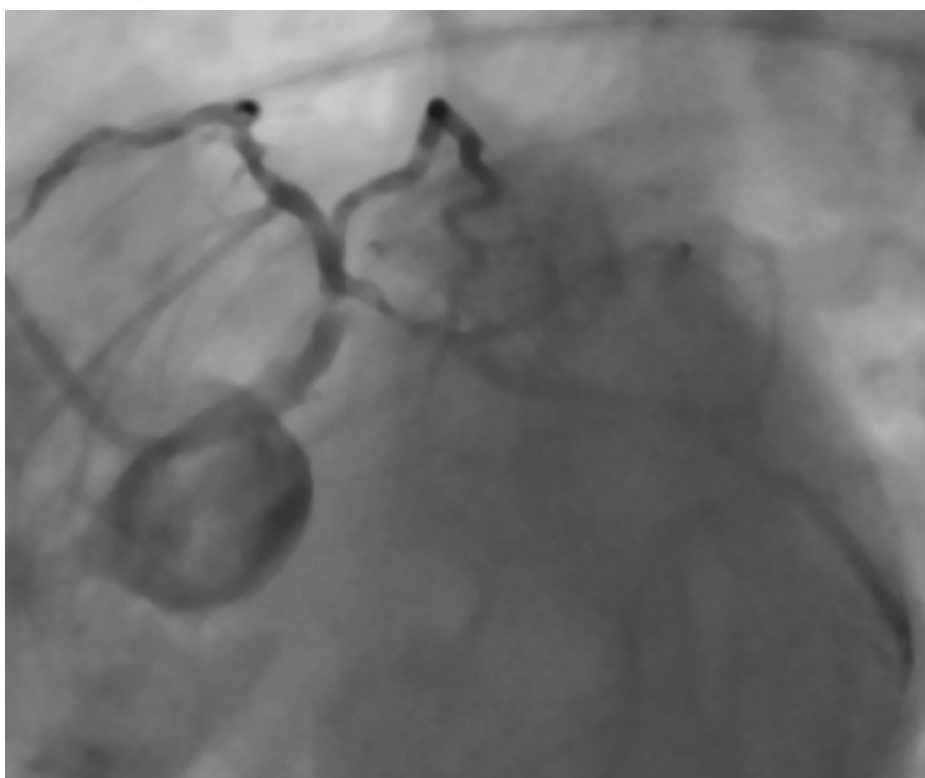
zdravotnickou pomoc (RZP). Po příjezdu RZP bylo pacientce natočeno EKG, na němž byly známky povšechné ischemie s elevacemi ve svodu aVR a nad přední stěnou levé komory. Vystalo podezření na anteroextenzivní STEMI s velmi pravděpodobnou akutní ischemií v povodí kmene levé věnčité tepny. Ještě v RZP byl podán nefrakcionovaný heparin (v dávce 100 IU/kg) a 250 miligramů kyseliny acetylsalicylové (ASA) intravenózně. Následoval okamžitý transport na katetrizační sál, během něž byla pacientka hemodynamicky stabilní, s mírnou regresí potíží a přetrvávajícími EKG změnami.

Urgentní selektivní koronarografie diagnózu anteroextenzivního STEMI potvrdila a ozřejmila kritickou 90% stenózu v distální části kmene levé věnčité tepny zasahující k jeho bifurkaci, 80% tubulární stenózu od ostia ramus circumflexus (RC) a hrubé aterosklerotické nerovnosti

Obr. 1. Koronarografický náález kritické stenózy v oblasti distálního kmene levé koronární tepny a hrubými nerovnostmi v povodí RIA. Významná stenóza RC v této projekci není přehledně zobrazena



Obr. 2. Koronarografický náález v jiné projekci, v níž je zřejmá jak kritická stenóza distálního kmene levé koronární tepny, tak tubulární stenóza v proximální části RC, a to od jejího ostia



v proximální části ramus interventricularis anterior (RIA). Byla indikována okamžitá perkutánní koronární intervence (PCI). Jak již bylo zmíněno, pacientce byla v RZP podána ASA, ovšem bez předléčení P2Y₁₂ inhibítorem (pacientka byla vyhodnocena jako potenciální kandidátka

akutního chirurgického řešení a předléčení by eventuální chirurgický výkon zkomplikovalo). Vzhledem k charakteru a lokalizaci léze bylo zapotřebí provést intervenci za co nejideálnější antitrombotické přípravy, a tím minimalizovat možná rizika trombotických komplikací. Při ab-

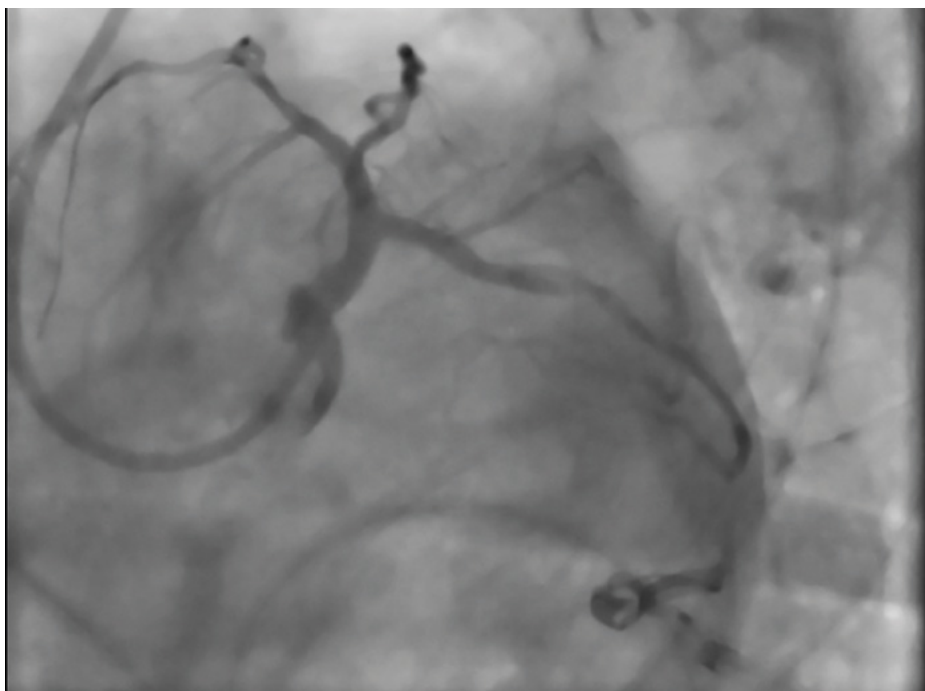
senci kontraindikací bylo intravenózní podání kangreloru optimálním řešením. Po doporučené rekonstituci a naředění kangreloru byl při hmotnosti pacientky 65 kilogramů aplikován bolus 30 µg/kg s následnou kontinuální intravenózní infuzí rychlostí 4 µg/kg/min. Po celou dobu výkonu byl kontrolován aktivovaný koagulační čas (ACT). Pro dosažení požadované hodnoty ACT bylo nutno podání dalších 3 000 jednotek nefrakcionovaného heparinu, a poté mohla být zahájena samotná intervence. Po předchozí přípravě obou lézí predilatací balonkovým kátrém byly implantovány dva lékové koronární stenty nové generace. Výkon byl následně optimalizován postdilatací s využitím vysokotlakých non-compliantních balonkových kátrémů. Takto byly ošetřeny obě významné léze – 80% tubulární stenóza proximální RC i kritická stenóza distálního kmene. Angiografickou kontrolou po intervenci se ozřejmila drobná disekce na distální hraně stentu zasahující proximální část RIA. Proto byl implantován navazující 3. koronární lékový stent. Celá intervence byla provedena bez dalších komplikací a pacientka byla po celou dobu výkonu hemodynamicky stabilní. Před transportem pacientky na koronární jednotku byla podána perorálně nasycovací dávka 180 mg tikagreloru.

Následná 4denní hospitalizace pacientky proběhla zcela standardně, bez jakýchkoli komplikací, včetně ischemických či krvácivých. Propuštěna byla se standardní terapií pacientů po akutním koronárním syndromu, včetně duální antiagregační terapie (DAPT) – v našem případě kombinace 100 miligramů kyseliny acetylsalicylové a 180 miligramů tikagreloru rozdělených do dvou denních dávek. Tato duální terapie byla nastavena po dobu 12 měsíců, jak je u pacientů s akutním koronárním syndromem doporučeno, s následnou dlouhodobou terapií ASA v dávce 100 miligramů denně.

Diskuze

Kangrelor je účinná látka ze skupiny P2Y₁₂ inhibitorů, která má oproti ostatním zástupcům v této lékové skupině několik unikátních vlastností. Jedná se především o odlišnou formu podání, která je výhradně intravenózní. Jeho další výhodou je rychlý nástup a zároveň odeznění účinku. K inhibici trombocytů dochází již během dvou minut od začátku podání a v případě komplikací, vyžadujících například chirur-

Obr. 3. Finální optimální výsledek po multi-PCI s implantací 3 lékových koronárních stentů. V periférii RIA viditelný koronární vodič



gickou intervencí, se aktivita destiček obnoví do 1 hodiny od zastavení infuze (3).

Ke srovnání účinku kangreloru s dalšími zastupci P2Y₁₂ inhibitorů máme k dispozici výsledky několika randomizovaných studií. Srovnání s clopidogrelem proběhlo v již zmiňovaných studiích CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM a CHAMPION PHOENIX, v nichž bylo prokázáno snížení rizika ischemických komplikací během perkutánní koronární intervence (PCI), a to bez zvýšení rizika závažného krvácení (1, 4). Ve studii CANTIC byla u pacientů se STEMI prokázána větší účinnost v potlačení časné agregace trombocytů podáním intravenózní infuze kangreloru oproti perorálnímu podání sytící dávky (180 mg) tikagreloru ve formě rozdrcených tablet (5). Jak prokázaly výsledky studie FABOLUS-FASTER, intravenózně podaný kangrelor vykázal také větší účinnost v potlačení časné agregace trom-

bocytů oproti perorálně podané nasycovací dávce prasugrelu u pacientů se STEMI (6).

Dle Souhrnu údajů o léčivém přípravku je kangrelor doporučen ke snížení rizika trombotických příhod u pacientů podstupujících PCI, kteří před výkonem nebyli předléčeni perorálním P2Y₁₂ inhibitorem anebo u nichž tato terapie není možná. Optimální indikací k jeho podání tak jsou pacienti neschopní perorálního příjmu (např. při poruše vědomí či pacient na umělé plicní ventilaci), pacienti v kritickém stavu (šokový stav s centralizovaným krevním oběhem) či pacienti v riziku urgentního chirurgického řešení, u nichž by předléčení P2Y₁₂ inhibitory znamenalo zásadní zvýšení peroperačního krvácivého rizika. Dále také u komplexních výkonů s vysokým rizikem ischemických komplikací, kde nedošlo k řádnému předléčení perorálním P2Y₁₂ inhibitorem. A toto se netýká pouze

pacientů s akutním koronárním syndromem. Využit ho můžeme také u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční, které katetri- zující nechce či nemůže intervenovat elektivně, po řádné přípravě DAPT (např. omezené cévní přístupy). Další indikací k jeho použití může být jeho kontinuální podávání u hospitalizovaných pacientů s recentně implantovaným koronárním stentem čekajících na časný chirurgický výkon (v dávkování 0,75 µg/kg/min), jež lze ukončit pouze pár hodin před samotným výkonem, jak ukázala studie BRIDGE (7, 8).

Před zahájením aplikace kangreloru je také nutno vyloučit kontraindikace k jeho podání. Jedná se především o anamnézu cévní mozkové příhody, a to včetně tranzitorní ischemické ataky. Dále pak jakékoli aktivní krvácení či nedávná operace/trauma (9).

Účinek kangreloru je zajištěn pouze v době jeho podávání a krátce po ní. Zcela zásadním je tak následný převod na perorální antiagregancia ze skupiny P2Y₁₂ inhibitorů v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. V případě převodu na tikagrelor či prasugrel se podává jejich nasycovací dávka (180 miligramů tikagreloru či 60 miligramů prasugrelu) ještě během infuze kangreloru. Situace je odlišná u klopido- grelu, kdy se podání nasycovací dávky (600 mg) doporučuje až po ukončení infuze kangreloru, čímž se předejde možným farmakodynamickým interakcím obou léčiv (10).

Závěr

V kazuistice je popsán případ optimálního ho využití intravenózního podání kangreloru u pacientky s akutním koronárním syndromem, jež snížil riziko ischemických komplikací v průběhu koronární intervence.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

1. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *The Lancet*. 2013 Dec 14;382(9909):1981-92.
2. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steinhilb SR. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Bolus and Infusion of Cangrelor: A Direct, Parenteral P2Y₁₂ Receptor Antagonist. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):27-35.
3. Varvařovský I. Cangrelor (KENGREXAL®) – nový starý známý. *Interv Akutní Kardiologie*. 2020 Jun 1;19(1):63-6.
4. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2318-29.
5. Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, et al.

- Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of the CANTIC Study. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):1661-70.
6. Gargiulo G, Esposito G, Avvedimento M, Nagler M, Minuz P, Campo G, et al. Cangrelor, Tirofiban, and Chewed or Standard Prasugrel Regimens in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: Primary Results of the FABOLUS-FASTER Trial. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):441-54.
7. Rossini R, Masiero G, Fruttero C, Passamonti E, Calvaruso E, Cecconi M, et al. Antiplatelet Therapy with Cangrelor in Patients Undergoing Surgery after Coronary Stent Implantation: A Real-World Bridging Protocol Experience. *TH Open*. 2020 Oct;04(04):e437-45.

8. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Huttyra M, Welsby IJ, et al. Bridging Antiplatelet Therapy With Cangrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA [Internet]*. 2012 Jan 18 [cited 2023 Mar 28];307(3). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.2002>.
9. European medicines Agency [Internet]. Kengrexal: European public assessment report – Product information. [cited 2023 Apr 03] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kengrexal#product-information-section>.
10. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor–Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017 Nov 14;136(20):1955-75.