

SOUČASNÉ POSTAVENÍ INHIBITORŮ DESTIČKOVÉHO RECEPTORU GP IIb/IIIa

CURRENT POSITION OF GP IIb/IIIa INHIBITORS

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Krajská nemocnice Pardubice

Interv Akut Kardiol 2008; 7(6): 207–209

Léčba inhibitory destičkového receptoru GP IIb/IIIa vstoupila do klinické medicíny v 90. letech minulého století a v této době se přesvědčivě uchytila jako léčba prokazatelně účinná. Vedla ke snížení rizika úmrtí a infarktu myokardu u nemocných léčených pro akutní koronární syndrom i u nemocných ošetřovaných koronární angioplastikou⁽¹⁾. Podávání inhibitorů GP IIb/IIIa (GPI) ve vyspělelém světě dosahuje desítek procent při současné intervenční léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem, v České republice je však používána téměř o řád méně často. Důvodem je jednoznačně úhrada takové léčby pojišťovnami, která staví jejich používání do úrovně ekonomické sebevraždy katetrizační laboratoře. S touto situací jsme se do jisté míry smířili a na odborných setkáních často vysvětlujeme náš postoj argumentem, že tato léčba prokázala svou účinnost v době nepoužívající stenty a thienopyridiny – tedy v době, která je z dnešního pohledu prehistorií současné intervenční koronární léčby. Je však tento argument pravdivý? A jaký je vůbec vývoj v používání této léčby od ukončení první vlny klinických studií s inhibitory GP IIb/IIIa?

Dávkování inhibitorů GP IIb/IIIa

Studii TARGET byla odhalena důležitá skutečnost – všechna (tři) léčiva této skupiny nemusí být stejně účinná⁽²⁾. Dříve, než začala být tato skutečnost vysvětlována rozdíly ve farmakologických vlastnostech, byl podroben zkoumání význam dávkovacích schémat. Ukázalo se totiž, že úroveň inhibice destičkové

aktivity během koronární intervence je jednoznačně spjata s rizikem ischemických komplikací⁽³⁾. Dosažení optimální inhibice destičkového receptoru GP IIb/IIIa větší než 95 % výchozí hodnoty (hodnocení přístrojem ULTEGRA) je výrazným ochranným faktorem proti vzniku ischemických komplikací během PCI (odds ratio (OR) = 0,46, 95 % CI 0,22–0,96).

Zároveň se ukázaly značné rezervy v dávkovacích schématech všech uvedených preparátů⁽⁴⁾. **Abciximab** své dávkovací schéma v průběhu času vůbec nezměnil, je podáván v dávce 0,25 mg/kg bolus a následuje infuze 0,125 µg/kg/min po dobu 12 hodin. Takové schéma dosahuje vysoké účinnosti v prvních hodinách po zahájení léčby, ale v 8. hodině je již prokazatelná značná variabilita destičkové inhibice. Ta skupina nemocných, která má v 8. hodině inhibici destičkového receptoru < 70 % výchozích hodnot, má potom trojnásobný výskyt ischemických komplikací (25 % vs. 8,1 %, p = 0,009). **Eptifibatide** zpočátku užíval dávkovací schéma 135 µg/kg bolus s následnou infuzí 0,5 µg/kg/min, pro které však nebyla prokazatelná klinická účinnost. Teprve agresivnější dávkovací režim dvou bolusů 180 µg/kg, následovaný infuzí 2 µg/kg/min po dobu 18 hodin prokázal jasnou klinickou účinnost a je dnes i podle laboratorního hodnocení neúčinnějším a nejstabilnějším režimem z hlediska inhibice destičkové agregace. Tirofiban měl dávkovací schéma nejméně laboratorně účinné (režim 30minutové infuze 0,4 µg/kg/min následovaný 18hodinovou infuzí 0,1 µg/kg/min) a po zjištění slabší klinické účinnosti proti abciximabu bylo navrženo agresivnější podávání. V současnosti testované dávkování (HDB,

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardio-Troll, Kyjevska 44, 532 03 Pardubice

e-mail: ivovarvarovsky@kardio-troll.cz



*Klidné Vánoce
a jen příjemná překvapení
v roce 2009 přeje redakce*

„high dose bolus“: 3minutový bolus 25 µg/kg následovaný infuzí 0,15 µg/kg/min) je laboratorně dostatečně účinné pro zajištění cílových hodnot potlačení destičkové agregace. Studie hodnotící klinickou účinnost a bezpečnost takového dávkovacího režimu v současnosti probíhají.

Inhibitory GP IIb/IIIa a thienopyridiny

Avšak ani dostatečné obsazení destičkových receptorů GP IIb/IIIa nemusí vyřadit destičku z činnosti. Bylo prokázáno, že silný agregační podnět (trombin) vede i přes obsazení receptorů abciximabem k expozici dalších volných receptorů GP IIb/IIIa, které byly do té doby uloženy uvnitř trombocytu a nebyly tedy k inhibici přístupné⁽⁶⁾. Nabízí se zde tedy prostor pro racionální kombinaci s jinými antitrombotickými léky, které by omezily možnost destičky dopravit na svůj povrch neobsazené receptory GP IIb/IIIa. Od studie PRISM-PLUS víme, že „obyčejný“ nefrakcionovaný heparin je nezbytný pro léčbu inhibitory GP IIb/IIIa – asi právě díky schopnosti omezit působení trombinu na krevní destičku. Má podobný význam i clopidogrel? A nedokáže clopidogrel inhibitory GP IIb/IIIa nahradit?

Synergické působení thienopyridinů a inhibitorů GP IIb/IIIa je nepochybné. Předléčení clopidogrelem snižuje dále nejen riziko periprocedurálního infarktu myokardu (6,0 % vs. 9,5 %, $p = 0,012$), ale dokonce i jednoroční mortalitu (1,7 % vs. 3,6 %, $p = 0,011$). Je velmi zajímavé, že předléčení thienopyridiny (údaje máme pro ticlopidin i pro clopidogrel) snižuje i potřebu opakované revaskularizace v dlouhodobém horizontu^(6, 7). Je možné spekulovat, zda prokazatelné ovlivnění dlouhodobého osudu pacientů i potřeby opakované revaskularizace je dáno omezením tvorby adhezivních molekul či zánětlivých faktorů během koronární intervence vlivem aspirinu a clopidogrelu. Oba léky vedou ke snížení hodnot sCD40L, P-selectinu, CRP i agregátů trombocyt-leukocyt. Zcela opačným směrem však působily orální inhibitory GP IIb/IIIa (a to asi bylo důvodem jejich špatných klinických výsledků). Prozápětlivou odpověď však vykazují i nízké dávky nitrožilních inhibitorů GP IIb/IIIa, dávky vysoké potom ale již zánětlivou odpověď naopak oslabují⁽⁹⁾.

Thienopyridiny tedy přinášejí užitek při léčbě inhibitory GP IIb/IIIa. Je však přínos i opačný, tedy přinášejí užitek inhibitory GP IIb/IIIa k léčbě thienopyridiny? Studie ISAR-REACT u nemocných s nízkým rizikem a ve stabilním stavu onemocnění nashledala žádný další přínos podávání abciximabu, pokud byli nemocní léčeni clopidogrelem^(9, 10). Avšak u nemocných s akutním koronárním syndromem byl přínos již prokazatelný. Snížení rizika úmrtí a infarktu myokardu o jednu čtvrtinu však bylo omezeno pouze na nemocné se zvýšeným troponinem^(11, 12). Přidání inhibitorů GP IIb/IIIa k zavedené léčbě clopidogrelem testovalo do současnosti 5 studií a jejich metaanalýza přináší rozpačité výsledky. Snížení rizika úmrtí o 16 % a snížení rizika infarktu myokardu o 14 % nedosahovalo statistické významnosti, ovlivnění opakovaných revaskularizací v éře stentů již není vůbec žádné. Metaanalýza však obsahuje výraznou převahu nemocných ve stabilním stavu s nízkým rizikem⁽¹³⁾. Rozsáhlá retrospektivní analýza ad hoc prováděných koronárních angioplastik u nemocných léčených clopidogrelem však prokazuje jednoznačný přínos podávání inhibitorů GP IIb/IIIa: 30denní mortalita takto léčených nemocných je o 44 % nižší ($OR = 0,56$, 95 % CI 0,36–0,87, $p = 0,01$) a 2letá mortalita o 12 % nižší ($OR = 0,88$, 95 % CI 0,79–0,98, $p = 0,02$). Zlepšení dlouhodobé mortality bylo prokazatelné významně i pro podskupinu nemocných ošetřených lékovými stenty⁽¹⁴⁾.

Inhibitory GP IIb/IIIa a primární koronární angioplastika

Metaanalýza studií provedených v letech 1995–2002 prokázala přínos léčby abciximabem pro snížení rizika úmrtí jak během prvních 30 dnů (2,4 % vs. 3,4 %, $p = 0,047$), tak i v dlouhodobém horizontu (4,4 % vs. 6,2 %, $p = 0,01$). Léčba abciximabem omezuje navíc riziko opakovaného infarktu myokardu (1,0 % vs. 1,9 %, $p = 0,03$). Přepočítáno do relativních přínosů, je sníženo při primární angioplastice riziko úmrtí o 34 % a riziko dalšího infarktu o 44 %. Zároveň bylo prokázáno, že léčba nezvyšovala v podmínkách randomizovaných studií riziko vážného kr-

vácení⁽¹⁵⁾. Metaanalýza vyšla pozitivně přesto, že více než polovinu nemocných ze studií s primární angioplastikou tvořili pacienti ve studii CADILLAC, kde byli léčeni převážně pacienti s nízkým rizikem infarktu myokardu a kde přínos inhibitorů GP IIb/IIIa nebyl prokazatelný při použití stentu. Stent byl implantován více než polovině hodnocených pacientů.

Přestože studie FINESSE neprokázala prospěch z podání abciximabu během transportu k primární angioplastice, stále se objevují práce naznačující možný přínos časné léčby inhibitory GP IIb/IIIa. Prospektivní hodnocení nemocných, transportovaných k léčbě primární angioplastikou ukázalo snížení dvouletého rizika úmrtí a infarktu myokardu o 29 % při časném podání před katetrizačním sálem⁽¹⁶⁾. Prospěch z této strategie měli především nemocní s vysokým rizikem (při známkách srdečního selhávání bylo riziko časnou léčbou sníženo o 46 %, $p = 0,01$). Jiná retrospektivní analýza nemocných, léčených primární angioplastikou a stentem, ukázala opět přínos použití inhibitorů GP IIb/IIIa pro ovlivnění dlouhodobé mortality po akutním infarktu myokardu⁽¹⁷⁾. Přestože výchozí situace 40 % nemocných, léčených inhibitory GP IIb/IIIa, byla z hlediska srdečního selhávání při akutním infarktu horší, ovlivnění dlouhodobé mortality těchto nemocných bylo dramatické. Pacienti léčení GPI měli 3leté riziko úmrtí nižší o 84 % ($OR = 0,159$, 95 % CI 0,034–0,729, $p = 0,018$).

V reálném světě je však většina nemocných léčena z cenových důvodů eptifibatidem nebo tirofibanem. Hodnocení prospektivně vedených registrů však ukazuje, že jsou s abciximabem v reálném životě zcela srovnatelné v indikaci primární angioplastiky. Při zcela srovnatelném riziku úmrtí opakovaného infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a vážného krvácení jsou i náklady na léčbu určeny pouze rozdíly v cenách jednotlivých preparátů^(18, 19).

Zajímavou a logickou alternativou obvyklého nitrožilního podání inhibitorů GP IIb/IIIa (GPI) při léčbě STEMI se ukazuje podání intrakoronární. Vychází z poznatku, že velmi vysoké koncentrace GPI nejen zabrání narůstání trombu, ale vedou i k jeho rychlé lýze⁽²⁰⁾. Intrakoronární podání potom dokáže dosáhnout lokálně až o dva řády vyšších koncentrací než podání nitrožilní. Bolus abciximabu podaný po rekanalizaci vodičem při primární PCI do koronární tepny během 1 minuty vede k významně menší velikosti výsledného infarktu myokardu (15,1 % vs. 23,4 %, $p = 0,01$) a častější rezoluci ST elevací na EKG (77,8 % vs. 70,0 %, $p = 0,006$). Tento příznivý laboratorní výsledek je spojený s trendem k lepšímu klinickému průběhu⁽²¹⁾. Podobné práce existují i pro intrakoronární podání eptifibatidu a tirofibanu, rovněž s příznivými výsledky. Zdá se, že větší přínos má tato strategie opět u nemocných s vyšším rizikem STEMI. Vedle snížení trombotické nálože v cévě může být vysvětlením lepších výsledků častější použití přímého stentování, které právě lokální podání GPI umožní⁽²²⁾.

Závěr

Zdá se tedy, že naše tvrzení o omezení přínosu léčby inhibitory GP IIb/IIIa na „prehistorii“ intervenční kardiologie nemusí být pravdivé. Dávkování nitrožilních GPI prodělalo vývoj a dnes jsou pro každý preparát dostupná z hlediska potlačení destičkové agregace velmi účinná a zcela rovnocenná schémata. Thienopyridiny spolu se stenty přínos léčby GPI jistě snížily – v době jejich rutinního užívání nemají inhibitory GP IIb/IIIa vůbec žádný vliv na snížení opakovaných revaskularizací po PCI. Avšak v případě akutních koronárních syndromů s vysokým rizikem stále přinášejí inhibitory GP IIb/IIIa další snížení rizika úmrtí a infarktu myokardu. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) tuto skutečnost odrážejí a léčbu indikují při ošetření nemocného s NSTEMI tehdy, pokud je přítomno zvýšené riziko. Toto zvýšené riziko je potom klinicky jednoduše definováno průkazem depresí ST úseků na EKG, zvýšením troponinu nebo přítomností diabetes mellitus⁽²³⁾. Připravovaná aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu STEMI rovněž uvádí léčbu inhibitory GP IIb/IIIa jako plně oprávněnou v této indikaci. Naše snaha by tedy

měla mířit k prosazení racionálního užívání inhibitorů GPI v každodenní léčbě nemocných s akutními koronárními syndromy i v České republice. Podporu této snaze nedávají jen randomizované studie a doporučené postupy, ale i údaje z běžné praxe amerických registrů CRUSADE a NRMI-4 s důkazem snižování

absolutního rizika úmrtí o statisticky vysoce významných 2,0–6,3 % v éře prakticky uniformního podávání clopidogrelu a při použití stentů⁽²⁴⁾. Domnívám se, že v české intervenční kardiologii není mnoho oblastí, ve kterých bychom našim pacientům tolik dlužili.

Literatura

1. Varvařovský I. Inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa. In: Varvařovský I, Matějka J. Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů. Praha: Galén, 2008: 131–144.
2. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888–1894.
3. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention. Results of the GOLD multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572–2578.
4. Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. The COMPARE trial. *Circulation* 2002; 106: 1470–1476.
5. Gawaz M, Ruf A, Pogatsa-Murray G. Incomplete inhibition of platelet aggregation and glycoprotein IIb-IIIa receptor blockade by abciximab: importance of internal pool of glycoprotein IIb-IIIa receptors. *Thromb Haemost* 2000; 83: 915–922.
6. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the TARGET. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1188–1195.
7. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Trial. *Circulation* 2001; 103: 1403–1409.
8. Steinhubl SR, Badimon JJ, Beatt DL. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med* 2007; 12: 113–122.
9. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350: 232–238.
10. Schomig A, Schmidt C, Dibra A. One year outcomes with abciximab vs. placebo during percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *Eur Heart J* 2005; 26: 1379–1384.
11. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538.
12. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 455–461.
13. Pannu R, Andraws R. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Pathw Cardiol* 2008; 7: 5–10.
14. Gumina RJ, Yang EH, Sandhu GS. Survival benefit with concomitant clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy at ad hoc percutaneous coronary intervention. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 995–1001.
15. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759–1765.
16. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C. Long-term effectiveness of early administration of glycoprotein IIb/IIIa agents to real-world patients undergoing primary percutaneous interventions: results of a registry study in an ST-elevation myocardial infarction network. *Eur Heart J* 2008; publikováno on-line 7. 11. 2008.
17. Berger JS, Brown DL. Association of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and long-term survival following administration during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 229–234.
18. Coons JC, Seybert AL, Saul MI. Outcomes and costs of abciximab versus eptifibatide for percutaneous coronary intervention. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1621–1626.
19. Gurm HS, Smith DE, Collins JS. The relative safety and efficacy of abciximab and eptifibatide in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 529–535.
20. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C. Rationale for intracoronary administration of abciximab. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 57–63.
21. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 118: 49–57.
22. Gibson CM, Zorkun C, Kunadian V. Intracoronary administration of abciximab in ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: 6–8.
23. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
24. Silva MA, Donovan JL, Gandhi PJ. Platelet inhibitors in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, clopidogrel, or both? *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 39–48.