

Nedostatečná účinnost antitrombotické léčby – klinické souvislosti a současné názory na její laboratorní hodnocení

Jan Vojáček¹, Hana Ševčíková¹, Róbert Ševčík¹, Josef Bis¹, Jaroslav Dušek¹, Josef Štásek¹, Miroslav Pecka²

¹1. interní klinika a LF UK a FN Hradec Králové

²2. interní klinika – oddělení klinické hematologie LF UK a FN Hradec Králové

Laboratorní průkaz nedostatečné inhibice destiček koreluje s klinickým výskytem trombotických komplikací. Co však chybí, jsou důkazy pro postup u nemocných s laboratorně prokázanou nedostatečnou účinností protideštičkové léčby – tedy se zvýšenou reziduální agregabilitou destiček. Ta je podle dosavadních údajů při podávání samotné kyseliny acetylsalicylové nízká (1–8 %) při hodnocení specifické inhibice cyklu kyseliny arachidonové, ale častější při hodnocení nespecificky vyvolané agregace destiček díky non-COX-1 účinku kyseliny acetylsalicylové (5–30 %). Daleko častější je laboratorní neúčinnost clopidogrelu s rovněž prokázanými prognosticky nepříznivými konsekvencemi v důsledku polymorfizmů CYP450 či při interakci s jinými léky ovlivňujícími tento receptor nebo vstřebávání clopidogrelu. Neúčinnost clopidogrelu může postihovat až 30 % léčených nemocných.

Klíčová slova: laboratorní neúčinnost protideštičkové léčby, trombotické komplikace.

Insufficient effectiveness of antithrombotic therapy – clinical associations and current opinions on its laboratory assessment

Laboratory demonstration of insufficient platelet inhibition correlates with the clinical incidence of thrombotic complications. What is missing, however, is the evidence of how to proceed in patients with a laboratory demonstration of insufficient effectiveness of antiplatelet therapy, i. e. those with increased residual platelet aggregation. According to existing data, it is low (1–8 %) when acetylsalicylic acid alone is administered when assessing the specific inhibition of arachidonic acid cycle, but more common when assessing the non-specifically induced platelet aggregation due to a non-COX-1 effect of acetylsalicylic acid (5–30 %). Far more common is the laboratory ineffectiveness of clopidogrel with established prognostically unfavourable consequences due to CYP450 polymorphisms or in interaction with other drugs affecting this receptor or clopidogrel absorption. Up to 30 % of patients treated may be affected by the ineffectiveness of clopidogrel.

Key words: laboratory ineffectiveness of antiplatelet therapy, thrombotic complications.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(6): 302–306

Úvod

Chronická ischemická srdeční choroba je při moderní léčbě poměrně benigní onemocnění. Průměrná roční mortalita je udávána u nemocných s nízkým rizikem pod 1 %, u nemocných se středním rizikem 1–2 % a u nemocných s vysokým rizikem nad 2 % (1). Teprve vznik trombu na prasklém plátu činí z koronární nemoci nejčastější příčinu úmrtí a je rovněž mechanismem vedoucím k progresi plátu. Na vzniku trombu se podílí aktivace, adheze a agregace destiček a aktivace koagulační kaskády, nejvýraznější roli hraje produkce tkáňového faktoru a generace aktivovaného faktoru Xa a IIa (trombinu) (obrázek 1). Trombin vedle klíčové úlohy v koagulační kaskádě, kde potencuje koagulační děje zpětnou aktivací koagulační kaskády, přeměňuje fibrinogenu na fibrin a ochraňuje fibrin proti lýze, dále aktivuje i destičky. Navíc většina dějů koagulační kaskády probíhá až na povrchu aktivovaných destiček.

Současný stav protideštičkové léčby

Přes nepochybné farmakologické pokroky v antitrombotické (to znamená protideštičkové i antikoagulační) léčbě není klinický efekt uspokojivý. Problémem je skutečná klinická účinnost kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a jejich kombinace, kombinace s antikoagulační léčbou a krvácivé komplikace. Hledání dalších možností antitrombotické léčby proto probíhá jak v kategorii antiagregační (protideštičkové) léčby, tak na úrovni antikoagulancií – tedy zásahu do koagulační kaskády a jejich kombinací.

V současné době tvoří základ protideštičkové léčby u nemocných s ischemickou srdeční chorobou kyselina acetylsalicylová (ASA) v různých dávkách. Ukazuje se, že v řadě klinických situací je účinnější duální antiagregační léčba, kdy s kyselinou acetylsalicylovou je v současné době nejčastěji podáván clopidogrel, v klinických studiích však svoji účinnost prokázaly i nové blokátory ADP receptoru prasugrel a ticagrelor.

Nejčastěji používaná kombinace kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu nepředstavuje optimum antitrombotické léčby. Vzhledem k tomu, že z řady důvodů může být duální antiagregační léčba v určitých klinických situacích neúčinná, je v současné době snaha o optimalizaci antitrombotické léčby (optimální dávkování stávajících antitrombotik, hledání nových účinnějších antitrombotik, včetně jejich optimálního dávkování a kombinací).

Nové směry antitrombotické léčby

Snahy o zlepšení antitrombotické léčby jsou v současné době vedeny následujícími směry:

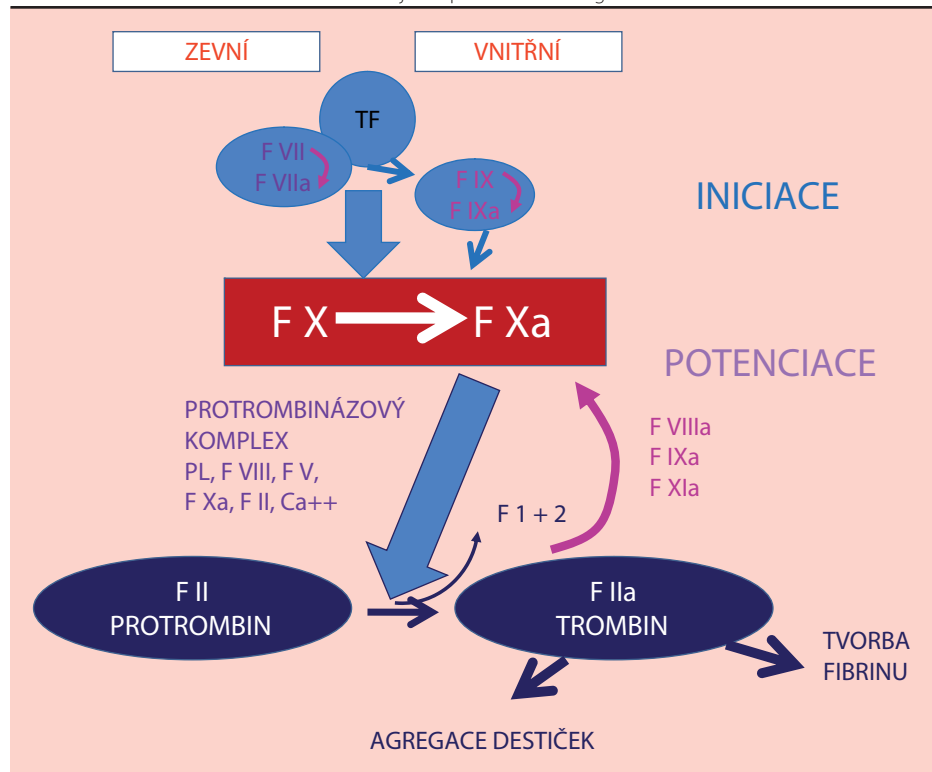
1. laboratorní stanovení účinnosti stávající antiagregační léčby kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem a korelace výsledků s klinickou účinností a hledání správného postupu u nemocných se zjištěnou laboratorní neúčinností stávající antiagregační léčby
2. průkaz účinnosti přidání inhibitorů destičkových GP IIb/IIIa receptorů ke stávající duální

- ní antiagregaci a průkaz účinnosti kombinace heparinu s inhibitory destičkových GP IIb/IIIa receptorů či srovnání této kombinace s podáním bivalirudinu
3. průkaz klinické účinnosti nových blokátorů destičkových receptorů pro adenosindifosfát (ADP) P2Y₁₂ – prasugrelu, ticagrelu, cangreloru (obrázek 2) nebo destičkových receptorů pro trombin
 4. průkaz klinické účinnosti přidání přímých či nepřímých inhibitorů faktoru Xa a IIa ke stávající antiagregační léčbě (obrázek 3) – ve studiích je zkoumán otomaxiban, rivaroxaban, apixaban, dabigatran
 5. probíhají základní výzkumy v oblasti dalších stupňů vzniku trombu (inhibice adheze destiček, inhibice účinku tkáňového faktoru)
 6. možnosti omezení nepříznivých důsledků antitrombotických léků – především krvácivých komplikací a hledání vztahu mezi laboratorními známkami nadměrné antitrombotické léčby a krvácivými komplikacemi

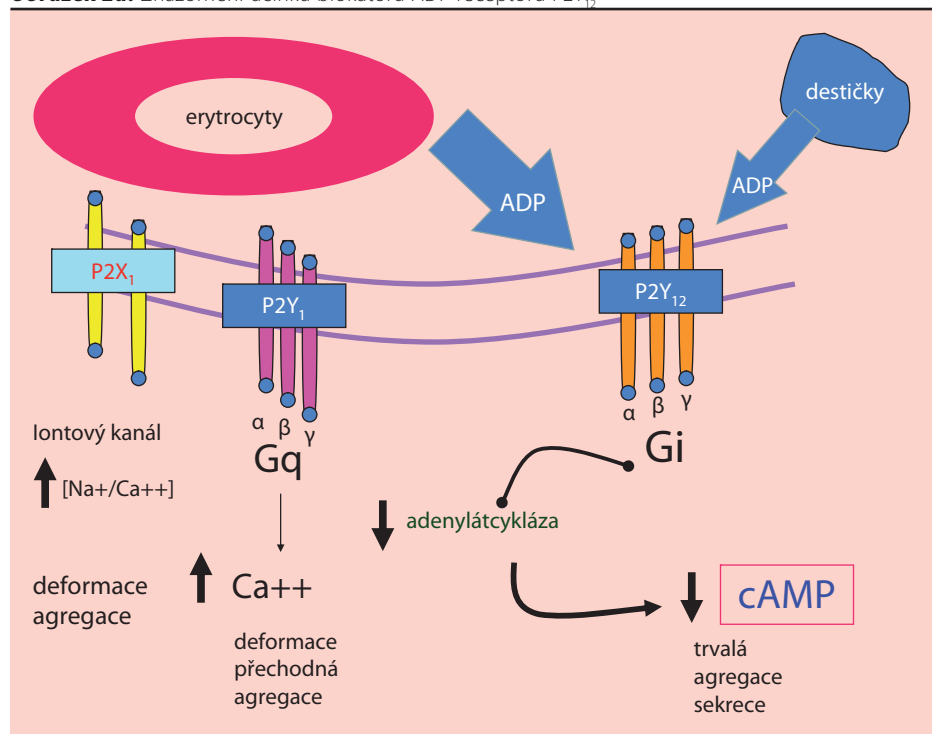
Kyselina acetylsalicylová je účinná v prevenci infarktu myokardu a úmrtí u nemocných se stabilní anginou pectoris, což pro dávku 75 mg prokázala studie SAPAT (2). Význam podání kyseliny acetylsalicylové u nemocných s akutním infarktem myokardu byl dokumentován již ve studii ISIS-2, kde podání kyseliny acetylsalicylové vedlo k poklesu mortality bez ohledu na to, zda byla podána do 4 hodin od vzniku akutního infarktu myokardu (AIM) nebo v období 5–24 hodin a navíc k poklesu mortality došlo při kombinaci s fibrinolýzou i bez fibrinolýzy (3). Patrono a Roccová uvádějí nejnižší prokazatelně účinné dávky pro stabilní anginu pectoris 75 mg, pro nestabilní anginu pectoris 75 mg, pro infarkt myokardu 160 mg (4). Na druhé straně vznik koronární trombózy je znám i u nemocných na antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou. U nemocných s akutním koronárním syndromem je častěji zjišťována neúčinná antiagregační léčba ve srovnání s nemocnými se stabilními formami ischemické srdeční choroby (5).

V poslední době se rychle hromadí důkazy pro to, že účinná antiagregační dávka musí být individuální (6). Tuto skutečnost potvrzuje i laboratorní měření účinnosti antiagregační léčby. Studie prokázaly vztah mezi laboratorně zjišťovanými parametry účinnosti protideštičkové léčby a vznikem klinických trombotických komplikací. Celá záležitost je však komplikována mimo jiné i v důsledku řady lékových interakcí

Obrázek 1. Schematické znázornění novějšího pohledu na koagulační kaskádu

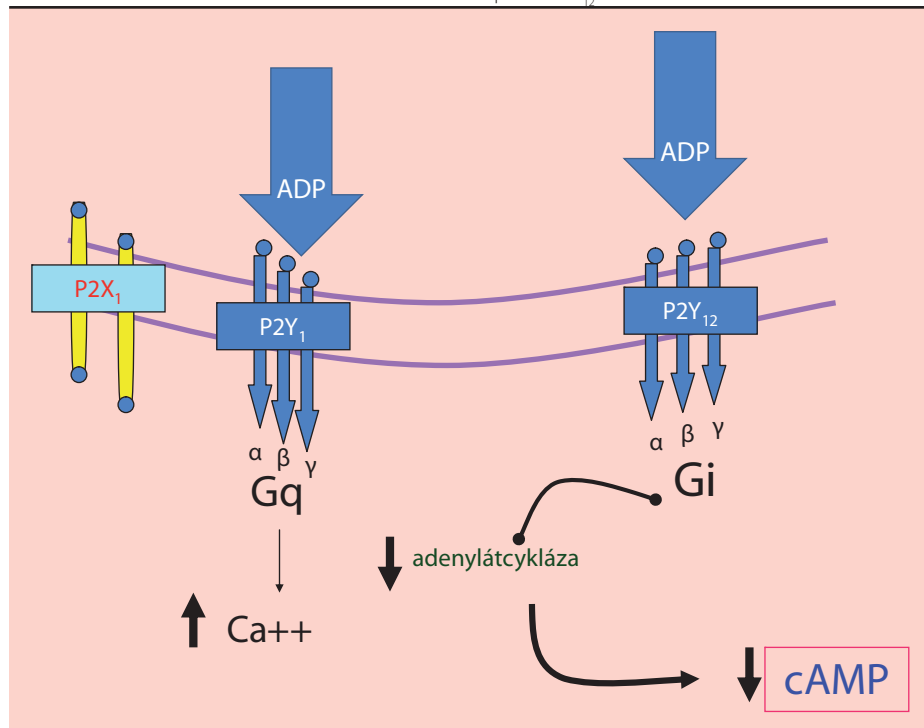
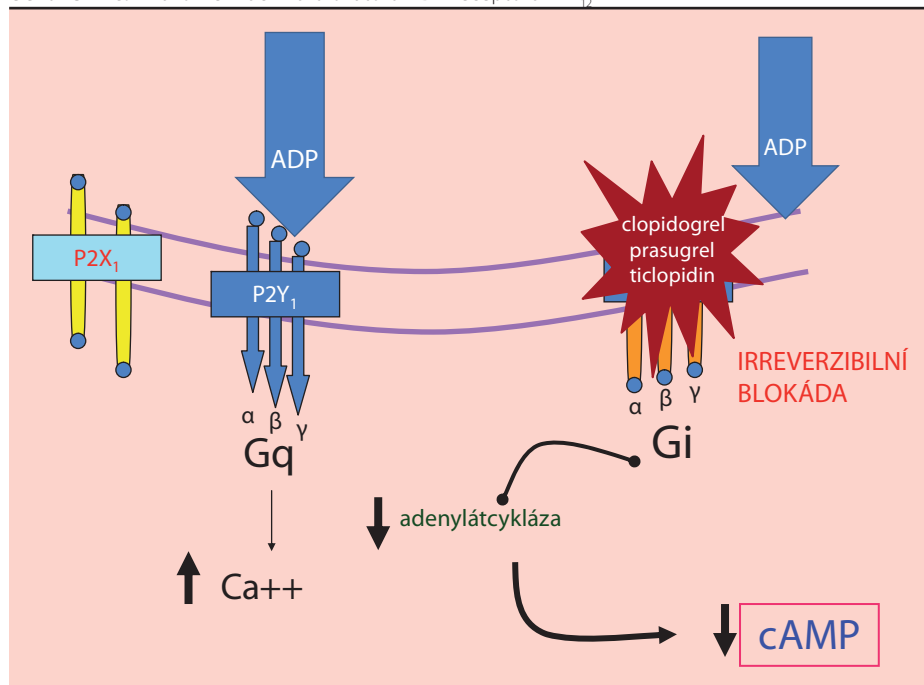


Obrázek 2a. Znázornění účinku blokátorů ADP receptoru P2Y₁₂



a navíc je nutné vzít do úvahy i compliance nemocných k protideštičkové léčbě a omezené možnosti jejího objektivního stanovení. Výhodnost rutinního laboratorního měření účinnosti antiagregační léčby však zatím není podloženo randomizovanou studií srovnávající paušální a individualizované dávkování léčby, i když takovéto studie probíhají (GRAVITAS, TRIGGER-PCI).

Po implantaci prostého kovového stentu je podle guidelines doporučována duální antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová a inhibitor ADP indukované agregace krevních destiček) po dobu 1 měsíce. Po implantaci lékového stentu by duální antiagregační léčba měla trvat alespoň 1 rok, podle posledních názorů alespoň 2 roky nebo i trvale pokud ji nemocný toleruje. U nemocných s akutním ko-

Obrázek 2b. Znáznornění účinku blokátorů ADP receptoru P2Y₁₂**Obrázek 2c.** Znáznornění účinku blokátorů ADP receptoru P2Y₁₂

ronárním syndromem jsou důkazy pro zlepšení prognózy při trvání duální antiagregační léčby po dobu 1 roku.

Vývoj antitrombotik nadále pokračuje rychlým tempem a proto byla nebo v současné době je ve studiích u nemocných s akutním koronárním syndromem (včetně STEMI) zkoumána celá řada nových léků a to: ze skupiny přímých inhibitorů faktoru Xa intravenózní otamixaban (studie SEPIA ACS), perorální rivaroxaban (studie ATLAS) a apixaban (studie APPRAISE-2), přímé inhibitory faktoru IIa bivaluridin (studie HORIZONS

AMI), lepirudin, perorální dabigatran (studie RE-DEEM) a nové thienopyridiny s irreverzibilní blokádou receptoru P2Y₁₂ – perorální prasugrel (studie TRITON TIMI 38, TRILOGY) a cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine s reverzibilní blokádou receptoru P2Y₁₂ ticagrelor (AZD6140 – studie PLATO). Vzhledem k nepříznivým výsledkům byl pozastaven vývoj intravenózního reverzibilního blokátoru receptoru P2Y₁₂ cangreloru kromě indikací s krátkodobým podáváním.

Pokud má nemocný anamnézu vředové choroby gastroduodenální, je často současně

s clopidogrelem podáván inhibitor protonové pumpy (PPI – např. omeprazol). Některé údaje naznačovaly, že tyto léky mohou snižovat účinky antiagregační léčby. Příčinou této interakce je skutečnost, že jak clopidogrel, tak většina léků ze skupiny PPI jsou metabolizovány stejnými izoenzymy systému cytochromu P450 (7). Údaje z velkých studií (PRINCIPLE-TIMI 44 – 201 pacientů, TRITON-TIMI 38 trial, 13 608 pacientů, analýza výsledků předčasně ukončené studie COGENTUS) však neprokázaly vyšší výskyt klinických endpointů u nemocných léčených duální antiagregací při současném podávání inhibitorů protonové pumpy (8). Různé preparáty ze skupiny PPI však nesterálně působí na cytochrom P450 (např. omeprazol vs lansoprazol vs pantoprazol). Vhodné je podávání clopidogrelu a PPI v odstupu větším 6–8 hodin, což může snížit jejich interakci na cytochromu P450.

Definice laboratorní nedostatečné odpovědi na protidestičkovou léčbu

Pro pochopení komplexnosti hodnocení funkce destiček a možnosti měření stupně jejich inhibice je nutné vyjít ze současných znalostí patofyziologie aktivace, adheze a agregace destiček. Destičky jsou aktivovány celou řadou podnětů s různou silou výsledné signalizace přes několik specifických receptorů (nejdůležitější jsou receptory pro tromboxan, ADP, kolagen, adrenalin, trombin), konečný krok vedoucí k agregaci je však jen jeden – externalizace IIb/IIIa receptoru a jeho navázání na vlákno fibrinogenu. Blokáda jedné cesty aktivace destiček proto nemusí nezbytně vést k laboratorním známkám snížené agregability a výskyt trombotické komplikace nemusí znamenat selhání protidestičkové léčby.

Proto byla navržena jako definice laboratorní nedostatečné odpovědi na určitou protidestičkovou léčbu průkaz neschopnosti protidestičkového léku inhibovat cíl svého působení (9). To znamená, že laboratorní známkou snížené odpovědi destiček na určitý protidestičkový lék je neschopnost tohoto léku zablokovat receptor, na který je tento lék specificky cílen. K laboratornímu posouzení blokády určitého receptoru tedy můžeme použít několik specifických testů (naproti tomu ke globálnímu posouzení výsledné inhibice funkce destiček kombinací protidestičkových léků jsou naše možnosti velmi omezené – jako jediný vhodný, ale v klinické praxi téměř nepoužívaný se jeví test stanovení krvácivosti (metoda podle Duke nebo invazivnější metoda dle Ivy). Ke stanovení laborator-

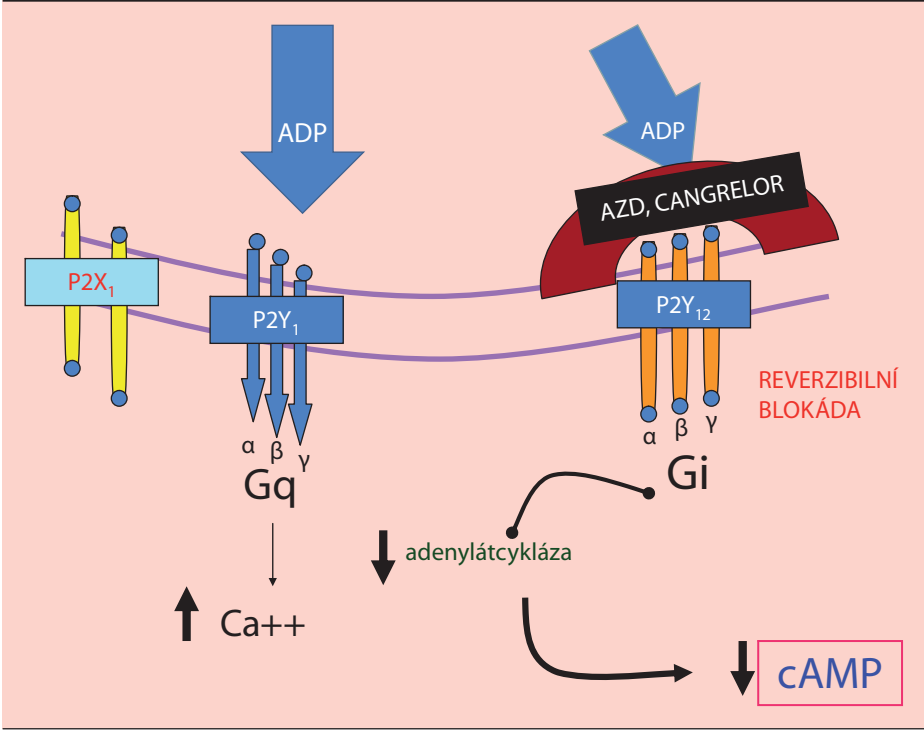
ních známek nedostatečné odpovědi destiček na určitý protideštičkový lék musíme tedy použít test, který detekuje reziduální aktivitu tohoto specifického receptoru. Pro stanovení reziduální aktivity receptoru při léčbě kyselinou acetylsalicylovou to bude tedy nedostatečně snížená aktivita cyklooxygenázy-1 (COX-1) a při léčbě clopidogrelem (případně jinými thienopyridiny) to předpokládá stanovení reziduální aktivity receptoru P2Y₁₂.

Možnosti laboratorního měření odpovědi na protideštičkovou léčbu

Protideštičkový účinek kyseliny acetylsalicylové je dán ireverzibilní acetylací určitých aminokyselinových sekvencí na enzymu COX-1 destiček, což znemožňuje vazbu tohoto enzymu na kyselinu arachidonovou a tak je zastavena tvorba tromboxanu A₂ a tím i znemožněna agregace destiček indukovaná prostřednictvím tromboxanu A₂ po celou dobu života této destičky (9). Pro laboratorní hodnocení protideštičkového efektu kyseliny acetylsalicylové je tudíž vhodné pouze stanovení reziduální aktivity COX-1 po podání tromboxanu, kyseliny arachidonové nebo jejich analog, naopak nejsou vhodné metody používající jako agonisty ADP, kolagen nebo adrenalin. Z prakticky používaných metod lze považovat za specifické pouze metody používající hodnocení agregace destiček po použití kyseliny arachidonové jako aktivátoru. Z uvedených teoretických důvodů jsou tedy za vhodné metody používané ke stanovení účinnosti léčby kyselinou acetylsalicylovou v současné době považovány: světelná agregometrie (LTA – light transmittance aggregometry) s použitím kyseliny arachidonové jako aktivátoru, trombelastografie a VerifyNow Aspirin assay – obě metody rovněž s kyselinou arachidonovou jako aktivátorem (9).

Gurbel se spolupracovníky našli v prospektivní studii u 125 nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční po dávkách kyseliny acetylsalicylové 81 mg, 162 mg a 325 mg velmi nízký výskyt laboratorně neúčinné inhibice COX-1 při použití COX-1 specifických metod, konkrétně od 0 % do 7 % (10). Oproti tomu u těchto nemocných při použití nespecifických metod založených na LTA po ADP nebo kolagenu, PFA 100 či měření vylučování tromboxanu B₂ byly nalezeny hodnoty laboratorní neúčinnosti antiagregace mezi 1 až 32 % (10). Pokud byl použit jako aktivátor kolagen, byl zjišťován útlum reziduální aktivity destiček závislý na dávce kyseliny acetylsalicylové (reziduální aktivita

Obrázek 2d. Znárodnění účinku blokátů ADP receptoru P2Y₁₂



Obrázek 3. Rozdělení nových antitrombotik zkoumaných v kardiologických indikacích

Nepřímé inhibitory Xa:
nízkomolekulární hepariny
pentasacharidy: fondaparinux, idraparinux
Přímé inhibitory Xa:
i. v.: otamixaban
p. o.: rivaroxaban, apixaban
Přímé inhibitory IIa:
hirudin, hirulog, bivaluridin, lepirudin
p. o.: dabigatran, (ximelagatran)
Inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂:
irreverzibilní: p. o.: clopidogrel, prasugrel, ticlopidin
reverzibilní: i. v.: cangrelor, po: ticagrel
Inhibitory destičkového receptoru IIb/IIIa:
irreverzibilní velká molekula: abciximab
reverzibilní malá molekula: eptifibatid, tirofiban, lamifiban

klesala se stoupající dávkou kyseliny acetylsalicylové (10). To by ukazovalo na dávce závislé účinky kyseliny acetylsalicylové na destičky, které nesouvisí s COX-1 inhibicí. Tyto účinky byly zvýrazněny u diabetiků (11). Pokud jde o clopidogrel, ten je rychle vstřebáván ze střeva a je konvertován isoenzymem jaterního cytochromu P450 na aktivní thiolový metabolit (na rozdíl od prasugrelu, který na rozdíl od clopidogrelu nemá dvoustupňovou metabolickou přeměnu, ale pouze jedno-
stupňovou nezávislou na cytochromu P450). Tento aktivní metabolit s krátkým poločasem se váže specificky a ireverzibilně na ADP receptor P2Y₁₂. K posouzení účinnosti clopidogrelu

je proto dnes doporučováno používat stanovení maximální agregace destiček po aktivaci ADP pomocí LTA jako zlatý standard, případně může být použita průtoková cytometrie, dále měření pevnosti ADP stimulovaného destičko-fibrinového trombu pomocí trombelastografie či VerifyNow P2Y₁₂ receptor assay s ADP jako agonistou agregace (9). Řadou pracovišť je používána i metoda VASP – založená na stanovení fosforylovaného vazodilátor-stimulovaného fosfoproteinu – specifického nitro-buněčného markeru reziduální aktivity receptoru P2Y₁₂. Naproti tomu PFA 100 a agregometrie plně krve přinášejí v tomto aspektu špatně reprodukovatelné výsledky (9).

Přetrvávající zvýšená reziduální aktivita destiček přes léčbu clopidogrelem může být v zásadě způsobena zhoršeným vstřebáváním nebo genetickými polymorfizmy izoenzymů jaterního cytochromu P450 nebo kompeticí o CYP450 izoenzymy s dalšími léky.

Závěr

Jak již bylo uvedeno, existují důkazy proto, že laboratorní průkaz nedostatečné inhibice destiček dobře koreluje s dalším klinickým výskytem trombotických komplikací (12). Co však chybí, jsou důkazy pro postup u nemocných s laboratorně prokázanou nedostatečnou účinností protideštičkové léčby – tedy se zvýšenou reziduální agregabilitou destiček. Ta je podle dosavadních údajů při podávání samotné kyseliny acetylsalicylové nízká (1–8 %) při hodnocení specifické inhibice cyklu kyseliny arachidonové, ale častější při hodnocení nespecificky vyvolané agregace destiček díky non-COX-1 účinku kyseliny acetylsalicylové (5–30 %). Daleko častější je laboratorní neúčinnost clopidogrelu s rovněž prokázanými prognosticky nepříznivými následky (13) v důsledku polymorfizmů CYP450 či při interakci s jinými léky ovlivňujícími tento receptor nebo vstřebávání clopidogrelu (13). Neúčinnost clopidogrelu může postihovat až 30 % léčených nemocných, při průkazu laboratorní neúčinnosti jsou zkoušenými postupy zvýšení dávky či nahrazení clopidogrelu prasugrelem, a i když

se tento postup jeví jako slibný, zatím však chybí v tomto směru rozsáhlejší data.

*Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR/9174–3
a Výzkumným záměrem MZO 00179906,
díleční úkol: 9809*

Literatura

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341–1381.
2. Juul Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) *Lancet* 1992; 340(8833): 1421–1425.
3. ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction *Lancet*. 1988; 2(8607): 349–360.
4. Patrono C, Rocca B. Aspirin: Promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): s25–32. Epub 2008 Jan 3.
5. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, Narin A. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2005; 207: 59–64.
6. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 261–263.
7. Gurbel PA, Tantry US. The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emer-

gence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7(suppl 4): 387–395.

8. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374(9694): 989–997.

9. Gurbel PA, Tantry US. Antiplatelet Resistance-Fact or Myth? *Amer Heart Hosp J* 2009; 7: 50–57. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71–86.

10. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, Gesheff T, Chaganti SK, Etherington A, Tantry US. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007; 115(25): 3156–3164.

11. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*. 2007; 56(12): 3014–3019.

12. Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2009; 14: 157–169.

13. 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. *European Heart Journal* 2008; 29(8): 992–1000.

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2009

Článek přijat k publikaci: 23. 11. 2009

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC., FACC.

1. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
vojacjan@fnhk.cz