

Studie CHAMPION PLATFORM

Stanislav Šimek

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Mezinárodní randomizovaná studie CHAMPION-PLATFORM testuje použití nového intravenózního inhibitoru destičkových ADP receptorů – cangreloru v situaci ad-hoc PCI. Ačkoli výskyt primárního sledovaného ukazatele (kombinace smrti, IM a opakované revaskularizace) nebyl podáním cangreloru významně ovlivněn, 30denní mortalita a výskyt trombózy stentu byly v aktivně léčené skupině významně nižší. Potvrdí-li roční sledování pacientů v této studii příznivý vliv cangreloru na prognózu nemocných, má tento preparát dobrý potenciál stát se standardní protideštičkovou léčbou během koronárních intervencí.

Klíčová slova: cangrelor, ad-hoc PCI, antiagregační léčba.

CHAMPION-PLATFORM trial

The international randomized CHAMPION-PLATFORM trial investigated the use of cangrelor, a novel intravenous inhibitor of the platelet ADP receptor, in patients requiring PCI. Although the occurrence of the primary endpoint (a composite of death, myocardial infarction, or revascularization) was not significantly affected by administering cangrelor, the 30-day mortality and the rate of stent thrombosis were significantly lower in the actively treated group. If the beneficial effect on patient prognosis is confirmed during one-year follow-up of patients of this trial and in subsequent research, cangrelor may become standard treatment during coronary interventions.

Key words: cangrelor, ad-hoc PCI, antiplatelet therapy.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(3): 158–159

Mezinárodní randomizovaná studie CHAMPION PLATFORM testovala použití prvního intravenózního inhibitoru destičkových ADP (P2Y₁₂) receptorů – cangreloru při perkutánních koronárních intervencích (PCI). Svým antiagregačním působením je cangrelor podobný standardně užívanému clopidogrelu, ale nástup účinku po intravenózním podání je téměř okamžitý. Na rozdíl od clopidogrelu je cangrelor reverzibilním antagonistou P2Y₁₂ receptorů, což spolu s krátkým poločasem kolem 5–9 minut umožňuje rychlý návrat normální funkce destiček za 20 až 60 minut po vysazení. Účinek cangreloru je navíc podle provedených měření méně variabilní (1).

Zavedení duální protideštičkové léčby s užitím tienopyridinů dramaticky snížilo riziko trombotických komplikací PCI a výrazně zlepšilo výsledky koronárních intervencí. Přesto existuje několik důvodů, proč hledat nové lepší způsoby antiagregační léčby pacientů podstupujících PCI. Jaké jsou nevýhody současné praxe?

1. Nástup účinku clopidogrelu trvá několik hodin. Je prokázáno, že pro optimální antiagregační působení clopidogrelu během PCI je nezbytné jeho včasné podání. V případě užití nasycovací dávky 300 mg je nutno clopidogrel podat nejméně 15 hodin před intervencí, v případě dávky 600 mg nutno podat alespoň 2 hodiny před intervencí. V běžné kardiologické praxi se však celosvětově většina PCI provádí neplánovaně, tzv.

ad-hoc, ihned po koronární angiografii. Proto více než 60 % pacientů dostává clopidogrel až během PCI nebo po PCI a optimální inhibice krevních destiček během intervence u nich není dosaženo.

2. Po vysazení clopidogrelu se funkce krevních destiček vrací k normě po cca 5 dnech. To přináší zvýšené riziko krvácení u pacientů indikovaných k časně revaskularizaci myokardu bypassem.
3. Účinek clopidogrelu na reaktivitu destiček je do jisté míry variabilní, tj. u některých pacientů není dosaženo dostatečné inhibice destiček ani po výše uvedených časových intervalech.

Vlastnosti cangreloru (rychlý nástup/ústup účinku a nízká variabilita působení) vytvářejí předpoklad pro překonání těchto současných problémů antiagregační léčby během PCI. Studie CHAMPION měla tento předpoklad potvrdit.

Do globální studie CHAMPION-PLATFORM bylo celkem zařazeno 5 362 nemocných s koronární nemocí indikovaných k PCI ve 24 zemích. Narozdíl od předchozí verze CHAMPION-PCI nebyli zařazováni nemocní se STEMI a nemocní, kteří již užívali tienopyridin. Randomizace probíhala na katetrizačním sále po provedení koronární angiografie. Polovina zařazených pacientů byla zaslepeně léčena infuzí cangreloru aplikovanou během PCI a po PCI tak, že minimální délka infuze byla 2 h. Po zastavení infuze bylo podáno 600 mg clopidogrelu p.o. Druhá polovina paci-

entů dostávala pouze clopidogrel 600 mg p.o. bezprostředně po intervenci. U obou skupin následovala standardní protideštičková léčba clopidogrelem 75 mg/den.

Primárním sledovaným ukazatelem studie byl výskyt kombinace smrti, infarktu a vynucené reintervence během 48 h po PCI. Druhotnými sledovanými parametry byly trombóza stentu, výskyt kardiovaskulárních příhod do 30. dne a roční mortalita. Zařazený soubor se průměrným věkem 63 let, zastoupením 30 % diabetiků, 74 % hypertoniků a 24 % pacientů po prodělaném infarktu neodlišoval od podobných skupin pacientů s koronární nemocí. Více než polovina zařazených mělo NSTEMI, jen 5 % pacientů mělo stabilní anginu pectoris. Průměrný čas od přijetí do nemocnice k provedení PCI byl 7 hodin. Lékové stenty byly v obou skupinách použity u 39 % pacientů.

Výskyt primárního sledovaného ukazatele (smrt/infarkt/revaskularizace do 48 h) byl ve skupině léčené cangrelorem nižší – 7 % versus 8 %, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,17$). Také během 30 dnů se výskyt kombinace smrti/infarktu/revaskularizace v obou skupinách významně nelišil (8 % vs. 9 %, $p = 0,25$). Vzhledem k těmto výsledkům je studie považována za negativní. Trombóza stentu se však v prvních 48 hodinách vyskytla významně méně často ve skupině léčené cangrelorem (0,2 % vs. 0,6 %, $p = 0,02$), což se odrazilo i ve významně nižším výskytu stenttrombózy během 30 dnů (0,6 % vs. 1,1 %, $p = 0,025$).

Navíc byla u nemocných léčených cangrelorem pozorována významně nižší celková mortalita během 48 hodin (0,2 % vs. 0,7 %, $p = 0,02$) i během 30 dnů (1,3 % vs. 1,8 %, $p = 0,01$). Celkový výskyt krvácivých komplikací, hlavně hematomů v místě cévního přístupu, byl ve skupině léčené cangrelorem významně vyšší 17,4 % vs. 12,7 % ($p = 0,01$), výskyt závažného krvácení s nutností podání transfuzí se však významně nelišil.

Při hodnocení podskupin se ukázalo, že u nemocných, kteří měli před randomizací negativní troponin, cangrelor snížil výskyt primárního cílového ukazatele (smrt, IM, revaskularizace) ze 7,1 % na 4,6 %, $p = 0,03$. Celkově negativní výsledek studie tedy mohl být způsoben pouze tím, že u nemocných, kteří přišli na katetrizační sál s již zvýšenými kardiocifickými enzymy, nebylo možné dostatečně přesně určit vznik periprocedurálního infarktu. Ve většině případů totiž byla k dispozici pouze jedna hodnota kardiomarkerů (CKMB mass) před intervencí. Posoudit dynamiku hodnot kardioenzymů, respektive posoudit jejich znovuvýšení bylo proto velmi obtížné.

Dalším faktorem, který mohl výsledek studie negativně ovlivnit, bylo podání clopidogrelu

v aktivně léčené skupině až po ukončení infuze s cangrelorem. Tím vznikl po ukončení infuze určitý hiatus antiagregační léčby, kdy cangrelor přestal působit cca za půl hodiny a clopidogrel ještě neúčinkoval. Pravděpodobně by bývalo bylo lepší podat clopidogrel ještě během infuze cangreloru, čímž by se účinek obou preparátů překryl.

Závěrem

Studie CHAMPION PLATFORM je vzhledem ke zvolenému primárnímu cílovému ukazateli negativní. Ukázalo se však, že cangrelor intravenózně podávaný během PCI pacientům, kteří nebyli předléčeni clopidogrelem, významně snižuje riziko trombózy stentu a významně snižuje 30denní mortalitu. Ve skupině nemocných, kde bylo možné přesně delegovat rozvoj periprocedurálních infarktů, cangrelor snížil významně dokonce i primární cílový ukazatel.

Studie ukázala, že se globálně výrazně zkracuje doba mezi přijetím akutních pacientů do nemocnice a intervencí, a že možnost identifikace periprocedurálních infarktů se tím stává velmi obtížnou. Vyšší výskyt krvácivých komplikací, hlavně hematomů v tříslech, se u účinné

antiagregační léčby očekává a v případě cangreloru nijak nevybočuje. Cangrelor bude pravděpodobně další možností, jak ještě více zlepšit výsledky pacientů léčených koronárními intervencemi. S dalším hodnocením cangreloru nutno vyčkat na výsledky ročního sledování studie CHAMPION PLATFORM a na výsledky studií, které budou jistě následovat (2, 3).

Literatura

1. Storey RF, Sanderson HM, White AE, et al. The central role of the P (2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity. *Br J Haematol* 2000; 110: 925–934.
2. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–2341.
3. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–2329.

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2010

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2010

MUDr. Stanislav Šimek, Ph.D.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
ssimek@lf1.cuni.cz
