

Studie PRODIGY – konečně víme, jak léčit clopidogrelem po koronární angioplastice

Ivo Varvařovský¹, Tomáš Janota²

¹Kardiologické centrum Agel, Pardubice

²III. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice 1. LF UK, Praha

Studie PRODIGY je první randomizovanou prospektivní studií, která porovnává krátkodobou (6 měsíců) a dlouhodobou (24 měsíců) duální protidestičkovou léčbu po implantaci koronárního stentu. Ochrana nemocných před ischemickými komplikacemi je při obou typech léčby srovnatelná. Dlouhodobá duální protidestičková léčba vede k významně většímu počtu závažných krvácivých komplikací a toto riziko narůstá s dobou trvání léčby. Zjištěné skutečnosti jsou závažné a měly by vést k úpravě doporučených postupů pro léčbu nemocných po implantaci koronárního stentu.

Klíčová slova: clopidogrel, lékové stenty, duální protidestičková léčba.

The PRODIGY study: at last we know how to treat with clopidogrel after coronary angioplasty

The PRODIGY study is the first randomized prospective study to compare short-term (6 months) and long-term (24 months) dual antiplatelet therapy after coronary stent implantation. Prevention of ischaemic complications in patients is comparable in both types of treatment. Long-term dual antiplatelet therapy results in a significantly higher rate of severe bleeding complications and this risk increases with the duration of treatment. The facts revealed are serious and should lead to modifications of the guidelines for the treatment of patients after coronary stent implantation.

Key words: clopidogrel, drug-eluting stents, dual antiplatelet therapy.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(5–6): 254–255

Duální protidestičková léčba přinesla významné zlepšení osudu nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu (AKS) a po implantaci koronárního stentu. Byla považována za léčbu velmi bezpečnou, a proto byla doba jejího podávání přijímána za prakticky neomezenou – zvláště když retrospektivní studie a registry naznačovaly, že nemocní po implantaci lékových stentů první generace mohou mít prospěch z prodloužení léčby daleko za původně doporučených 6. měsíc od koronární angioplastiky. Patofyziologie nestabilního plátu však mluví o tom, že při dobré kontrole rizikových faktorů se koronární léze stává postupně lézí stabilní. Podobně existuje určitá doba, kdy hojivé procesy pokryjí značnou (nebo celou) část implantovaného koronárního stentu. V obou případech je aktivita krevních destiček nejvyšší v době těsně po koronárním infarktu (ať již v podobě akutního infarktu či koronární angioplastiky) a postupem času klesá. A nakonec, zatím každé posunutí rovnováhy hemostatického systému směrem k nižší srážlivosti vedlo v historii kardiologie k většímu či menšímu riziku krvácivých příhod, s větším či menším dopadem na celkovou morbiditu i mortalitu nemocných.

S velkou pozorností proto byly na sjezdu Evropské kardiologické společnosti v Paříži 30. srpna 2011 přijaty výsledky studie PRODIGY. Za autory přednesl studii M. Valgimigli z ital-

ského univerzitního pracoviště ve Ferraře. Studie proběhla na tomto a dvou sousedících pracovištích. Jednalo se o první randomizovanou zaslepenou prospektivní studii, která hodnotila krátkodobou a dlouhodobou duální protidestičkovou léčbu (DAPT) clopidogrelem a acetylosalicylovou kyselinou po implantaci koronárního stentu u neselektované populace nemocných přicházejících k urgentní ketatizaci při AKS (2, 3) i při neurgentních výkonech (1, 3). Do studie byli zařazeni nemocní, kterým byl implantován stent. Nemocní byli rovnoměrně randomizováni k implantaci kovového stentu 3. generace nebo lékového stentu starší i novější generace s paclitaxelem, everolimem nebo zotarolimemv poměru 1:1 : 1:1. Randomizace ke krátkodobé (6 měsíců) nebo dlouhodobé (24 měsíců) duální protidestičkové léčbě probíhala 30 dnů od implantace stentu. Doba randomizace byla zvolena tak, aby byly minimalizovány vlivy spojené s vlastní angioplastikou a ve výsledku tak mohl být hodnocen samotný vliv délky DAPT na osud nemocných.

Ke krátkodobé DAPT bylo randomizováno 983 nemocných, ke dlouhodobé potom 987. Dostupnost údajů o nemocných k datu ukončení studie byla obdivuhodných 99,6%. Vysokou disciplínou se vyznačovali nemocní v režimu dlouhodobé DAPT, kdy v 6. měsíci užívalo léčbu 98,8% a na konci studie stále ještě 94,7% paci-

entů. Méně disciplinovaní byli pacienti s krátkodobou léčbou, kteří v 6. měsíci užívali DAT pouze v 83,1 % případů. Častěji byl vysazován nemocnými clopidogrel než aspirin.

Přestože nemocní s krátkodobou DAPT vykazovali menší spolehlivost v užívání léčby, měli riziko ischemických příhod zcela srovnatelné s dlouhodobě léčenými pacienty s vysokou compliance k léčbě. Pravděpodobnost úmrtí, infarktu myokardu a mozkové příhody byla během dvou let při krátkodobé DAPT 10,0%, při dlouhodobé DAT 10,1 % (vyjádřeno poměrem šancí HR = 0,98, 95 % CI 0,74–1,29, p = 0,91). Riziko celkové mortality bylo zcela srovnatelné a činilo 6,6% v obou skupinách. Pokud bylo hodnoceno období od 6. měsíce dále (tedy doba, kdy jedna skupina byla léčena aspirinem, zatímco druhá DAPT), byl výskyt ischemických příhod paradoxně nevýznamně vyšší ve skupině dlouhodobé DAPT (6,4% vs 7,2 %, HR = 0,89; 95 % CI 0,64–1,25, p = 0,53).

Hodnocení krvácivých příhod bylo vedeno podle nové klasifikace krvácení (Bleeding Academic Research Consortium, BARC). Tato klasifikace je v současnosti prosazována jako jednotná a měla by umožnit hodnocení výsledků různých studií navzájem. Stupeň 1 nevyžaduje žádnou léčbu, ve 2. stupni je léčba či hospitalizace potřebná. Pokles hemoglobinu 30–50 g/l spojený s krvácením je hodnocen

jako typ krvácení 3a. Krvácení spojené s poklesem hemoglobinu větším 50 g/l, tamponáda nebo krvácení vyžadující oběhovou podporu či chirurgickou intervenci jsou potom označeny jako typ 3b. Typem 3c je krvácení mozkové nebo intraokulární. Za 4. stupeň je považováno krvácení při aortokoronárním bypassu, stupněm 5 je potom krvácení fatální. Závažným zjištěním studie PRODIGY je skutečnost, že vážná krvácení (BARC typ 2, 3, 5) byla dlouhodobou duální léčbou zvýšena více než dvojnásobně (3,5 % vs 7,4 %, HR = 0,46, 95 % CI = 0,10–0,69, p = 0,00018). Nejzávažnější typy krvácení (fatální, mozkové, operaci vyžadující) byly rovněž dvojnásobně častější (1,9 % vs 3,4 %, p = 0,037). Riziko krvácení narůstalo lineárně v čase.

Studie jednoznačně potvrdila, že DAPT acetylosalicylovou kyselinou a clopidogrelem významně zvyšuje množství poměrně závažných krvácivých komplikací. Čím déle je léčba užívána, tím větší je riziko krvácení. Delší užívání DAPT než 6 měsíců po koronární angioplastice s implantací stentu přitom nepřináší zlepšení životní prognózy ani snížení kardiiovaskulárních problémů.

Lékové stenty mají v současnosti velmi dobrý bezpečnostní profil a jejich užívání při koronární angioplastice znovu v posledních letech narůstá. Znalosti, získané díky studii PRODIGY nám umožní lépe využít vynikajících vlastností duální protidestičkové léčby bez zbytečného ohrožení nemocných prodlužováním léčby clopidogrelem. Tato skutečnost může opět posunout

proměnlivou hranici mezi indikací chirurgické a perkutánní revaskularizace více ve prospěch metody méně invazivní.

Literatura

1. Valgimigli M. Prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study. ESC Congress 2011, Hot Line III, 30. 8. 2011, Paris.
2. White HD. Do we need another bleeding definition? What does the Bleeding Academic Research Consortium definition have to offer? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 275–278.
3. Wijns W, Kolh P, Danchin N. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardiologické centrum Agel
Kyjevská 44, 532 23 Pardubice
ivovarvarovsky@kardio-troll.cz
