

# Předléčení inhibitory P2Y<sub>12</sub> při akutním infarktu myokardu

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Podání clopidogrelu před transportem k přímé koronární angioplastice pro STEMI je podle observačních studií výhodnější než léčba nemocniční. Prasugrel má dnes nejsilnější data pro léčbu STEMI, avšak údaje o předhospitalizačním podání jsou nedostatečné. Ticagrelor podaný před transportem je srovnatelně účinný jako jeho podání při přímé PCI.

**Klíčová slova:** předléčení, akutní infarkt myokardu, prasugrel, ticagrelor.

## Pretreatment with P2Y<sub>12</sub> inhibitors for acute myocardial infarction

Clopidogrel treatment starting before transportation for primary PCI is better than in-hospital administration according to observational studies. Prasugrel is most potent contemporary drug for STEMI treatment, but data for prehospital administration are insufficient. Pre-hospital administration of ticagrelor is as effective as in-hospital treatment.

**Key words:** pretreatment, acute myocardial infarction, prasugrel, ticagrelor.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(4): 190–194

### Úvod

Éra protideštičkové léčby při akutním infarktu myokardu začala v devadesátých letech minulého století. Aspirin ve studii ISIS-2 dokázal snížit úmrtnost na akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) o celou čtvrtinu proti placebu, v absolutním vyjádření o 2,5 % (1). Aspirin je od té doby považován za nezbytnou součást léčby akutního infarktu myokardu a je podáván co nejdříve po stanovení diagnózy.

Úvodní období léčby STEMI přímou koronární angioplastikou se obešlo bez stentů a farmakologické zajištění pomocí aspirinu a nefrakcinovaného heparinu bylo jediné možné. Zavedení inhibice konečné fáze destičkové agregace pomocí inhibitorů GP IIb/IIIa bylo v éře před používáním koronárních stentů spojeno s významným zlepšením výsledků koronární angioplastiky (PCI). Došlo ke snížení 30denní mortality o jednu pětinu, rizika infarktu myokardu o jednu třetinu a to vše za cenu nárůstu vážných krvácivých komplikací o 40 % (2). Zavedení stentů do léčby akutního infarktu přímou koronární angioplastikou význam inhibitorů GP IIb/IIIa prakticky neutralizovalo (3). Posunutí podávání inhibitorů GP IIb/IIIa do doby transportu k PCI přineslo pouze nevýznamný trend ke zlepšení výsledků, avšak bylo spojeno s podstatným nárůstem krvácivých komplikací (4). Významný nárůst rizika krvácení při použití inhibitorů GP IIb/IIIa je důvodem jejich současného užívání pouze jako záchranné léčby v rizikových situacích během koronární angioplastiky (5). Použití reverzibilního inhibitoru GP IIb/IIIa s krátkým působením (tirofiban) před transportem k přímé PCI

nebylo spojeno s významným nárůstem krvácení, avšak prospěch pro pacienta byl prokazatelný pouze v hodnocení laboratorních (pokles elevací ST úseků) a nikoliv klinických ukazatelů (6). Čím dříve od začátku obtíží byl tirofiban podán, tím větší byl prospěch pro nemocného (7).

Zavedení koronárních stentů do léčby akutního infarktu myokardu s sebou přineslo rutinní užívání inhibitorů destičkového receptoru P2Y<sub>12</sub>. První generací tohoto druhu léčby byl ticlopidine, který byl záhy vytlačen lékem druhé generace clopidogrelem. Důvodem nástupu clopidogrelu byla jeho lepší snášenlivost pro menší počet nežádoucích účinků (8). Málo známá je však skutečnost, že v léčbě akutního infarktu myokardu se ticlopidine ukazoval jako účinnější lék (9). Variabilní a relativně slabý účinek clopidogrelu u nemocných se STEMI byl důvodem hledání dalších léků a vznikla tak třetí generace inhibitorů receptoru P2Y<sub>12</sub>.

### Nové inhibitory P2Y<sub>12</sub> při léčbě STEMI koronární angioplastikou

První lékem této skupiny byl prasugrel. Základní klinickou studií pro tento lék byla TRITON-TIMI 38 (10). Nasycovací dávka prasugrelu byla podávána u většiny nemocných po provedení diagnostické koronarografie, avšak u nemocných léčených pro akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI) mohl být tento lék podáván co nejdříve po randomizaci – tedy ještě před diagnostickou koronarografií. Prasugrel v celé studii byl účinnější clopidogrelu a vedl k významnému snížení rizika ischemických komplikací (relativní snížení o 19%, absolutní snížení o 2,2%,  $p < 0,001$ ).

Při léčbě prasugrelem došlo k významnému nárůstu vážných krvácivých komplikací (relativní nárůst o 32%, absolutní o 0,6%,  $p = 0,03$ ). Autoři studie však dokázali analyzovat skupiny nemocných, u kterých prasugrel nebyl přínosný (nevedl ke snížení rizika ischemie nebo zvyšoval riziko krvácení). Po studii TRITON-TIMI 38 tak je již prasugrel kontraindikován pro nemocné s anamnézou cévní příhody mozkové a je doporučeno užívat poloviční udržovací dávku pro nemocné s nízkou hmotností nebo pro nemocné starší 75 let.

Takto nastavené kontraindikace se ukázaly pro klinické použití léku jako zásadně přínosné. Při jejich respektování nejen došlo k odstranění rizika vážného krvácení, ale také významně narostl prospěch z léčby prasugrelem. Snížení rizika ischemických komplikací při použití prasugrelu podle současných kontraindikací dosahuje relativní hodnoty 26%, absolutní hodnota je 2,7% (8,3% vs. 11,0%,  $p < 0,0001$ ). Riziko závažného krvácení bez souvislosti s operací je přitom srovnatelné při léčbě prasugrelem i clopidogrelem (1,9% vs. 1,5%,  $p = 0,17$ ). Prasugrel, používaný v souladu se zjištěnými kontraindikacemi, má tak v současnosti nejvýraznější účinek pro snížení rizika ischemických komplikací při akutním koronárním syndromu a zároveň má velmi dobrý bezpečnostní profil (11).

Předem specifikovaná skupina nemocných se STEMI ve studii TRITON-TIMI 38 zahrnuje 3 534 pacientů, u kterých byl prasugrel v 27 % případů podán již před diagnostickou koronarografií, v 72 % potom během samotné PCI (12). Účinnost prasugrelu po 30 dnech léčby výrazně převyšovala účinnost clopidogrelu, bezpečnost obou léků byla zcela srovnatelná (tabulka 1).

**Tabulka 1.** Prasugrel vs. clopidogrel v léčbě STEMI, 30. den (TRITON-TIMI 38)

|                        | Prasugrel (n = 1 769) | Clopidogrel (n = 1 765) | HR (95 % CI)     |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| Úmrtí, AMI, CMP        | 115 (6,5 %)           | 166 (9,5 %)             | 0,68 (0,54–0,87) |
| Kardiovaskulární úmrtí | 25 (1,4 %)            | 41 (2,4 %)              | 0,61 (0,37–1,00) |
| Všechna úmrtí          | 28 (1,6 %)            | 45 (2,6 %)              | 0,62 (0,39–0,99) |
| AMI                    | 87 (4,9 %)            | 123 (7,0 %)             | 0,70 (0,53–0,92) |
| CMP                    | 7 (0,4 %)             | 16 (0,9 %)              | 0,43 (0,18–1,06) |
| Trombóza stentu        | 19 (1,2 %)            | 39 (2,4 %)              | 0,49 (0,19–0,84) |
| Závažné krvácení       | 17 (1,0 %)            | 23 (1,3 %)              | 0,74 (0,39–1,38) |

AMI – nefatální infarkt myokardu, CMP – nefatální cévní příhoda mozková, HR (95 % CI) – poměr rizik (95 % interval spolehlivosti), trombóza stentu – definite or probable dle ARC definice

**Tabulka 2.** Prasugrel vs. clopidogrel v léčbě STEMI, 15. měsíc (TRITON-TIMI 38)

|                        | Prasugrel (n = 1 769) | Clopidogrel (n = 1 765) | HR (95 % CI)     |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| Úmrtí, AMI, CMP        | 174 (10,0 %)          | 216 (12,4 %)            | 0,79 (0,65–0,97) |
| Kardiovaskulární úmrtí | 43 (2,4 %)            | 58 (3,4 %)              | 0,74 (0,50–1,09) |
| Všechna úmrtí          | 58 (3,3 %)            | 76 (4,3 %)              | 0,76 (0,54–1,07) |
| AMI                    | 119 (6,8 %)           | 157 (9,0 %)             | 0,75 (0,59–0,95) |
| CMP                    | 26 (1,6 %)            | 25 (1,5 %)              | 1,03 (0,60–1,79) |
| Trombóza stentu        | 26 (1,6 %)            | 45 (2,8 %)              | 0,58 (0,36–0,93) |
| Závažné krvácení       | 38 (2,4 %)            | 34 (2,1 %)              | 1,11 (0,70–1,77) |

AMI – nefatální infarkt myokardu, CMP – nefatální cévní příhoda mozková, HR (95 % CI) – poměr rizik (95 % interval spolehlivosti), trombóza stentu – definite or probable dle ARC definice

**Tabulka 3.** Ticagrelor vs. clopidogrel v léčbě STEMI, 12. měsíc (PLATO)

|                        | Ticagrelor (n = 3 752) | Clopidogrel (n = 3 792) | HR (95 % CI)     |
|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| Úmrtí, AMI, CMP        | 331 (9,4 %)            | 384 (10,8 %)            | 0,87 (0,75–1,01) |
| Kardiovaskulární úmrtí | 159 (4,5 %)            | 195 (5,5 %)             | 0,83 (0,67–1,02) |
| Všechna úmrtí          | 175 (5,0 %)            | 216 (6,1 %)             | 0,82 (0,67–1,00) |
| AMI                    | 159 (4,7 %)            | 201 (5,8 %)             | 0,80 (0,65–0,98) |
| CMP                    | 56 (1,7 %)             | 35 (1,0 %)              | 1,63 (1,07–2,48) |
| Trombóza stentu        | 73 (2,6 %)             | 101 (3,4 %)             | 0,74 (0,55–1,00) |
| Závažné krvácení       | 84 (2,5 %)             | 78 (2,2 %)              | 1,09 (0,80–1,48) |

AMI – nefatální infarkt myokardu, CMP – nefatální cévní příhoda mozková, HR (95 % CI) – poměr rizik (95 % interval spolehlivosti), trombóza stentu – definite or probable dle ARC definice

Klinická převaha prasugrelu nad clopidogrelem potom přetrvávala i dlouhodobě během 15 měsíců, avšak velikost této výhody se během dlouhodobého podávání již snižovala. Prasugrelem zde však byla ještě léčena řada nemocných (více než 10%), pro které je dnes dávka 10 mg kontraindikována a tato skutečnost výsledky dlouhodobého sledování významně ovlivnila. Analýza pacientů, léčených již v souladu s kontraindikacemi, prokazuje přetrvávající prospěch z léčby prasugrelem i v dlouhodobém sledování (13). Dlouhodobá léčba prasugrelem u nemocných se STEMI se z hlediska závažného krvácení ukázala stejně bezpečná jako léčba clopidogrelem (tabulka 2).

Druhým vyvinutým lékem se stal reverzibilní inhibitor receptoru P2Y<sub>12</sub> ticagrelor. Studie PLATO byla hlavním klinickým testem ticagreloru a prokázala jeho účinnost v léčbě akutního koronárního

syndromu (14). Relativní snížení rizika ischemických komplikací dosáhlo 16%, absolutní potom 1,9% ve srovnání s léčbou clopidogrelem ( $p < 0,001$ ). Souhrnný výskyt všech závažných krvácení byl srovnatelný, riziko závažného krvácení bez souvislosti s operací bylo při léčbě ticagrelem vyšší o 25% ( $p = 0,03$ ). V rámci studie bylo léčeno 7 544 nemocných se STEMI a výsledky ve 30. dnu léčby nevykazovaly významnějších rozdílů mezi ticagrelem a clopidogrelem, publikováno v písemné podobě potom bylo hodnocení po prvním roce léčby (15, 16). Léčba ticagrelem sice stále nevedla k významnému snížení kombinovaného primárního ukazatele, ale snižovala pravděpodobnost řady sekundárních ukazatelů a nezvyšovala riziko závažného krvácení. Překvapivým zjištěním se však ukázal významný nárůst cévních mozkových příhod u pacientů léčených ticagrelem (tabulka 3).

## Clopidogrel před zahájením přímé PCI

Clopidogrel k dosažení svého protideštičkového účinku vyžaduje dvoustupňovou metabolickou přeměnu. Doba potřebná k dosažení laboratorně průkazného potlačení agregace destiček činí v závislosti na dávce 2–6 hodin, doba potřebná k dosažení průkazného klinického efektu ve snížení ischemických komplikací po PCI pro akutní koronární syndrom je 6–15 hodin (17). Logickou se proto stává otázka, zda relativně krátká doba od podání clopidogrelu do zahájení přímé PCI vůbec umožní léčivu prokázat přínos pro léčbu STEMI.

Přínos clopidogrelu pro léčbu STEMI je jednoznačný, pokud iniciální léčbou je systémová trombolýza následovaná PCI v subakutní fázi. Ve studii TIMI 28 mělo podání clopidogrelu v době systémové trombolýzy výrazný přínos ve snížení ischemických komplikací proti clopidogrelu, který byl podáván až v době PCI 2.–8. den po infarktu. Pravděpodobnost úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody během hospitalizace byla o 46% nižší při časně zahájené léčbě clopidogrelem (3,6% vs. 6,2%,  $p = 0,008$ ), přičemž riziko krvácení bylo zcela srovnatelné (18).

Pokud je iniciální léčbou STEMI přímá koronární angioplastika, máme o předlčení clopidogrelem k dispozici převážně data z observačních studií. Jediná randomizovaná studie na toto téma (CIPAMI) měla jako primární ukazatel pouze angiografické parametry. Podání 600 mg clopidogrelu při době transportu 47 minut vedlo ke srovnatelné průchodnosti infarktové tepny před zahájením PCI. Byl však prokazatelný poměrně nápadný trend k lepším klinickým výsledkům při podání clopidogrelu před transportem. Při hodnocení výsledků podle skutečně podané léčby (as treated) byla pravděpodobnost úmrtí, infarktu myokardu nebo opakované revaskularizace 2,5% vs. 7,5% ( $P = 0,05$ ). Studie však byla pro pomalý náběh nemocných ukončena předčasně (19).

Podání 600 mg clopidogrelu nedokáže účinně potlačit destičkovou aktivitu, ani pokud transport trvá déle než 60 minut. Bez ohledu na typ laboratorní metody použité k hodnocení, drtivá většina nemocných má v době provádění primární angioplastiky vysokou reziduální aktivitu destiček (high residual platelet reactivity, HRPR). Přitom právě úroveň inhibice destičkové aktivity nejlépe koreluje s průchodností infarktové tepny před PCI, podle některých autorů i s výslednou perfuzí myokardu (20, 21). Proto je poměrně překvapivé, že podání clopidogrelu před transportem je spojeno s významně častější přítomností otevřené infarktové koronární tepny (34,3% vs. 25,8%, OR = 1,51, 95% CI 1,31–1,74,  $p < 0,0001$ ) (22). Stejně

**Tabulka 4.** Observační studie podání clopidogrelu před transportem k přímé PCI

|                                                                                               | Rakouská observační studie (23)                                                                                                                             | Švédská observační studie (24)                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Počet pacientů<br>(C před transportem/C při PCI)                                              | 5 955 (1 635 / 4 320)                                                                                                                                       | 13 847 (9 813 / 4 034)                                                                                                                                                                                          |
| Mortalita                                                                                     | Hospitalizační 3,4 % vs. 6,1 %, p = 0,048 OR=0,60 (95 % CI 0,35–0,99)                                                                                       | 30. den OR = 0,70 (95 % CI 0,57–0,85)<br>roční OR = 0,76 (95 % CI 0,64–0,90)                                                                                                                                    |
| Závažné krvácení                                                                              | 1,0 % vs. 0,8 %, p = 0,90                                                                                                                                   | 1,8 % vs. 2,5 %, p = ns                                                                                                                                                                                         |
| Opakovaný infarkt myokardu                                                                    | Hospitalizační<br>0,6 % vs. 1,4 %, p = 0,02                                                                                                                 | 30. den<br>OR = 1,00 (95 % CI 0,79–1,26)                                                                                                                                                                        |
| Ischemická CMP                                                                                | 0,7 % vs. 1,4 %, p = 0,05                                                                                                                                   | Není známo                                                                                                                                                                                                      |
| TIMI 0,1                                                                                      | Před PCI 75,2 % vs. 72,5 %, p = ns<br>Po PCI 4,9 % vs. 5,7 %, p = 0,01                                                                                      | Není známo                                                                                                                                                                                                      |
| Významné limitace, zvyhodňující skupinu nemocných s podáním C před transportem                | Celkový ischemický čas<br>Doba transportu<br>„Door-to-balloon“<br>Kardiogenní šok<br>8,4 % vs. 11,2 %, p < 0,01<br>Resuscitace<br>5,2 % vs. 9,6 %, p < 0,01 | LMWH před transportem<br>Kardiogenní šok<br>5,4 % vs. 8,7 %, p < 0,01<br>Srdeční selhání a předchozí infarkt myokardu dvakrát častější<br>Při propuštění častěji léčení statiny, ACEI, aspirinem, clopidogrelem |
| C – clopidogrel, PCI – koronární angioplastika, OR – poměr šancí, CMP – cévní mozková příhoda |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 |

překvapivá je i skutečnost, že pravděpodobnost mikrovaskulární obstrukce je podáním clopidogrelu před transportem snížena o 61 % (OR = 0,39, 95 % CI 0,22–0,71, p = 0,002) a její rozsah je poloviční (23).

Prospektivní sledování 383 nemocných v observační studii prokázalo významné snížení ischemických komplikací, pokud byl clopidogrel podán před transportem. Pravděpodobnost úmrtí, akutního koronárního syndromu, srdečního selhání nebo trombózy stentu byla o polovinu menší (21,7 % vs. 33,7 %, p = 0,008). Dávka 300 mg byla méně účinná než dávka 600 mg clopidogrelu (24). Podání clopidogrelu před PCI je zvláště výhodné pro nemocné s delší dobou transportu k PCI. Pokud doba od podání clopidogrelu do PCI je delší 60 minut, mají tito pacienti častěji otevřenou infarktovou tepnu při úvodní angiografii a mají méně opakovaných infarktů a trombóz stentu ve srovnání s nemocnými, kde je angioplastika prováděna do 60 minut od požití léku. Mortalita a pravděpodobnost krvácení byla v obou skupinách stejná (25).

Nejvíce údajů o podání clopidogrelu před transportem k přímé PCI pochází ze dvou velkých observačních studií, rakouské a švédské (26, 27). Obě studie prokázaly významné snížení mortality u nemocných, kterým byl podán clopidogrel již před transportem. Obě však mají limitace ve skutečnosti, že skupina nemocných léčených před transportem byla významně méně riziková a byla lépe léčena (tabulka 4).

### Nové inhibitory P2Y<sub>12</sub> před zahájením přímé PCI – farmakodynamické hodnocení

Oba v současnosti klinicky dostupné inhibitory destičkového receptoru P2Y<sub>12</sub>, prasugrel i ti-

cagrelor, mají velmi rychlý a silný nástup účinku. Ještě rychlejší efekt byl očekáván od nitrožilně podávaného cangreloru, avšak jeho uvedení do kliniky není v současnosti aktuální (28).

Studie RAPID srovnávala účinek prasugrelu a ticagreloru u nemocných, léčených primární PCI pro STEMI. Prasugrel vykazoval nevýznamně rychlejší a silnější nástup účinku ve 2. hodině po podání, významný rozdíl v účinnosti ve prospěch prasugrelu nastal teprve v 8. hodině po podání. Za 2 hodiny po zahájení léčby bylo prasugrelem účinně léčeno 56 % nemocných, ticagrelorem 40 % (p = 0,258). Klinické příhody byly v obou skupinách srovnatelné s výjimkou významně vyššího výskytu dušnosti a kontrastem indukované nefropatie u nemocných léčených ticagrelorem (0 % vs. 20 %, p = 0,018). Nejvýznamnějším faktorem, který omezoval dosažení účinné inhibice destiček, se ukázalo nitrožilní podání morfinu (29). Podobného výsledku při srovnávání obvyklých nasycovacích dávek dosáhli i jiní autoři (30).

Autoři studie RAPID na stejné velkému souboru při použití stejných laboratorních metod hodnocení provedli studii RAPID-2, kdy úvodní dávka ticagreloru byla zdvojnásobena (360 mg) s cílem dosáhnout stejně rychlého a silného nástupu účinku, jakým se prezentoval prasugrel v předchozí studii. Za hodinu po podání bylo účinně léčeno nevýznamně více nemocných prasugrelem (57 % vs. 44 %, p = 0,38), ve 2. hodině byl účinek již zcela srovnatelný (70 vs. 68 %, p = 0,91). Výskyt klinických příhod byl v této studii již srovnatelný, dušnost se vyskytovala při léčbě ticagrelorem pouze nevýznamně častěji (4 % vs. 16 %, p = 0,16). Intravenózní podání as-

pirinu dosáhlo účinné inhibice destičkové agre-gace po podání kyseliny arachidonové prakticky u všech nemocných (31).

Podání samotného ticagreloru před přímou PCI je méně účinné pro inhibici agregační odpovědi než podání kombinace ticagreloru s clopidogrelem. Během prvních 6 hodin po podání je clopidogrel s ticagrelorem významně účinnější než samotný ticagrelor a od 4. hodiny po podání kombinace dosahuje účinné inhibice u všech nemocných, zatímco samotný ticagrelor i za 6 hodin po podání dosahuje účinné inhibice pouze u dvou třetin pacientů (32). Farmakodynamická pozitivní interakce mezi clopidogrelem a ticagrelorem by vysvětlovala i pozorování ze studie PLATO, kdy klinická účinnost ticagreloru byla tím větší, čím více clopidogrelu bylo současně podáno (15). Na rozdíl od této interakce mezi clopidogrelem a ticagrelorem, podání prasugrelu vede ke stejně silné inhibici destičkové agre-gace bez ohledu na předchozí podání či nepodání clopidogrelu. Existuje dnes již rozsáhlá shoda, že inhibice agre-gační odpovědi trombocytů je po podání samotných 60 mg prasugrelu stejná jako po podání 600 mg clopidogrelu spolu se 60 mg prasugrelu (33–35). Vysvětlením je skutečnost, že oba léky patří mezi thienopyridiny a působí na stejný receptor trombocytu. Podání prasugrelu po předchozím podání clopidogrelu je tak dnes již považováno za možné a tato skutečnost se odrazila i v nových doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti pro revaskularizaci myokardu. Požadavek, aby byl pacient „clopidogrel-naive“ již dále není uváděn jako podmínka pro zahájení léčby prasugrelem (36). Přestože dávka 60 mg prasugrelu je dnes laboratorně nejúčinnějším a nejrychleji účinkujícím postupem, není v prvních dvou hodinách dosaženo účinné inhibice destičkové agre-gace u více než čtvrtiny nemocných. Dávka 100 mg prasugrelu je v tomto směru významně účinnější, zatím však bez ověření klinického přínosu takového postupu (37).

### Nové inhibitory P2Y<sub>12</sub> před zahájením přímé PCI – klinické hodnocení

Nové inhibitory P2Y<sub>12</sub> mají zřejmou farmakodynamickou výhodu ve srovnání s clopidogrelem. Odpovědí na otázku, zda se tato výhoda promítne i do výhody klinické, je zatím velmi málo.

Prasugrel v dávce 60 mg je při době 48 minut do provedení PCI významně lepší než 600 mg clopidogrelu z hlediska angiografic-

**Tabulka 5.** Ticagrelor před transportem nebo před přímou PCI pro STEMI, studie ATLANTIC

|                                               | Ticagrelor před transportem (n = 906) | Ticagrelor v nemocnici (n = 952) | OR (95 % CI)      |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Absence poklesu STE $\geq 70\%$ před PCI      | 86,8 %                                | 87,6 %                           | 0,93 (0,69–1,25)  |
| Absence TIMI3 průtoku v IRA před PCI          | 82,6 %                                | 83,1 %                           | 0,97 (0,75–1,25)  |
| Úmrtí, AMI, CMP, ST, urgentní revaskularizace | 41 (4,5 %)                            | 42 (4,4 %)                       | 1,03 (0,66–1,60)  |
| Celková mortalita                             | 30 (3,3 %)                            | 19 (2,0 %)                       | 1,68 (0,94–3,01)  |
| Trombóza stentu (definite/probable 30 dnů)    | 21 (2,3 %)                            | 20 (2,1 %)                       | 1,11 (0,60–2,05)  |
| CMP                                           | 4 (0,4 %)                             | 2 (0,2 %)                        | 2,11 (0,39–11,53) |
| Závažné krvácení (48 hodin)                   | 16 (1,8 %)                            | 15 (1,6 %)                       | p = 0,76          |

OR – poměr šancí, STE – elevace úseků ST, IRA – infarct related artery (infarktová tepna), AMI – akutní infarkt myokardu, CMP – cévní příhoda mozková, ST – trombóza stentu

kých parametrů perfuze myokardu po PCI (TIMI myocardial perfusion grade, TMPG  $\geq 2$  77 % vs. 49 %, p = 0,01). Pokles elevací ST úseku na EKG byl po PCI nevýznamně lepší při užití prasugrelu (87 % vs. 71 %, p = 0,1). I při léčbě prasugrelem měla polovina nemocných v době PCI neúčinně potlačenou destičkovou agregaci, jejíž stupeň přitom dobře koreloval s otevřením infarktové tepny ještě před zahájením PCI (38). Při průměrné době 34 minut od podání 600 mg clopidogrelu nebo 60 mg prasugrelu do PCI se ukázal prasugrel významně lepší pro koronární průtok před PCI (TIMI frame count 82 vs. 86, p = 0,04), množství koronárních trombů před PCI (6,3 % vs. 18,1 %, p = 0,04) a byl spojen s méně častou potřebou podání inhibitorů GP IIb/IIIa (29 % vs. 51 %, p = 0,02). Množství nemocných bylo relativně malé, a proto ostatní hodnotěné parametry (funkce levé komory, otevřená infarktová tepna před PCI) vykazovaly pouze nevýznamný trend ve prospěch prasugrelu (39).

Údaje o ticagreloru pro předléčení při léčbě STEMI koronární angioplastikou jsou založeny na podstatně větších souborech nemocných. Ve studii PLATO byla doba od podání léku do zahájení PCI v průměru 18 minut. Rozsah elevací ST úseků velmi dobře koreloval s rizikem úmrtí či infarktu myokardu v následujícím roce. Ústup elevací ST úseků po PCI byl však zcela srovnatelný při léčbě ticagrelorem i clopidogrelem bez ohledu na dobu trvání infarktu myokardu (40). Studie ATLANTIC použila pro hodnocení účinku předléčení samotným ticagrelorem jako primární ukazatel angiografické a elektrokardiografické parametry před zahájením PCI (normální průtok infarktovou koronární tepnou TIMI3 a pokles elevací ST úseků  $\geq 70\%$ ). Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce 5.

Podání 180 mg ticagreloru před transportem vedlo k časové výhodě 31 minut ve srovnání s podáním nemocničním. Pacienti zařazení do studie

měli velmi krátkou dobu mezi počátkem obtíží a stanovením diagnózy (73 minut), většina byla v klinicky dobrém stavu (Killip I – 90 % nemocných). Podání ticagreloru před transportem nevedlo ke zlepšené perfuzi koronární tepnou, ani k častějšímu ústupu ST elevací před zahájením PCI. Podstudie, hodnotící potlačení destičkové agregace metodou VASP (37 pacientů), neprokázala při časovém rozdílu 41 minut v podání ticagreloru před transportem a při PCI žádný statisticky významný rozdíl v antiagregačním účinku léku. Zajímavým nálezem je však skutečnost, že u pacientů bez podání morfinu byl ústup ST elevací významně častější (82 % vs. 88 %, p = 0,005). Rozdíl v klinických ukazatelích nebyl žádný. Prospěch ze snížení rizika trombózy stentu podle definice „definite“ je zcela neutralizován zvýšením výskytu trombózy stentu podle klinicky závažnější definice „probable“. Varující je rovněž výrazný trend k vyšší celkové mortalitě při předhospitalizačním podání ticagreloru, který jen těsně nedosáhl hranice statistické významnosti (41).

## Závěr

Inhibitory destičkového receptoru P2Y<sub>12</sub> se staly nedílnou součástí léčby akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI). Clopidogrel je historicky referenčním lékem v této indikaci. Jeho účinnost je nezpochybnitelná, pokud je úvodní léčbou STEMI systémová fibrinolyza. Při léčbě přímou koronární angioplastikou může být jeho efekt omezen pozdním nástupem a velmi variabilním účinkem. Observační studie naznačují, že podání clopidogrelu před transportem může být z klinického hlediska významně účinnější, než jeho podání při PCI.

Prasugrel podávaný v souladu se svými kontraindikacemi má dnes nejsilnější data pro léčbu STEMI z hlediska účinnosti i bezpečnosti, a to v akutní fázi i při dlouhodobém podávání.

Současné doporučené postupy ESC pro revaskularizaci myokardu umožňují podání prasugrelu i u nemocných, předlčených clopidogrelem. Data pro podání prasugrelu před transportem jsou v současnosti nedostatečná.

Ticagrelor je v akutní fázi STEMI z klinického hlediska srovnatelně účinný a bezpečný jako clopidogrel, při dlouhodobé léčbě potom vykazuje větší účinnost při srovnatelné bezpečnosti. Podání ticagreloru u nemocných předlčených clopidogrelem je možné, z farmakodynamického pohledu dokonce výhodné. Podání ticagreloru před transportem k PCI nepřináší žádnou laboratorní ani klinickou výhodu ve srovnání s podáním nemocničním, přičemž bezpečnost přednemocničního podání je nejistá.

## Literatura

1. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2(8607): 349–360.
2. Bosch XC, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD002130.doi: 10.1002/14651858.
3. Stone GW, Grines CL, Cox DA. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–966.
4. Montalescot G, Borentain M, Payot L. Early versus late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 362–366.
5. Steg G, James SK, Atar D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
6. Van't Hof AW, ten Berg JM, Heestermaars T. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 537–546.
7. Heestermaars T, van't Hof AW, ten Berg JM. The golden hour of prehospital reperfusion with triple antiplatelet therapy: a sub-analysis for the Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation 2 (On-TIME 2) trial early initiation of triple antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2010; 160: 1079–1084.
8. Moussa I, Oetgen M, Roubin G. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364–2366.
9. Lansky AJ, Tsuchiya Y, Brener M. Comparison between ticlopidine and clopidogrel in patients undergoing coronary stenting in acute myocardial infarction: results from the CADILLAC trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 917–924.
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
11. Wiviott SD, Desai N, Murphy SA. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol* 2011; 108: 905–911.
12. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.

13. Wilcox R, Iqbal K, Costigan T. An analysis of TRITON-TIMI 38, based on the 12 month recommended length of therapy in the European label for prasugrel. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2193–2205.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
15. Steg PG, James S, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010; 122: 2131–2141.
16. Armstrong PW, Siha H, Fu Y. ST-elevation acute coronary syndromes in the PLATO trial: insights from the ECG substudy. *Circulation* 2012; 125: 514–521.
17. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT. Early and sustained oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
18. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–1232.
19. Zeymer U, Arntz HR, Mark B. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospital to improve percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomised CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 305–312.
20. Ferreira JL, Homs S, Berdejo J. Clopidogrel pretreatment in primary percutaneous coronary intervention: prevalence of high on-treatment platelet reactivity and impact on preprocedural patency of the infarct-related artery. *Thromb Haemost* 2013; 110: 110–117.
21. Beigel R, Feffer P, Rosenberg N. Antiplatelet effect of thienopyridine pretreatment in patients undergoing primary percutaneous intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1551–1556.
22. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2008; 118: 1828–1836.
23. De Waha S, Eitel I, Desch S. Association of upstream clopidogrel administration and myocardial reperfusion assessed by cardiac imaging in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3: 110–117.
24. Fefer P, Hod H, Hammerman H. Usefulness of pretreatment with high-dose clopidogrel in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 514–518.
25. Larson DM, Duval S, Sharkey SS. Clopidogrel pretreatment in ST-elevation myocardial infarction patients transferred for percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010; 160: 202–207.
26. Dorler J, Edlinger M, Alber HF. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32: 2954–2961.
27. Koul S, Smith JG, Schersten F. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011; 32: 2989–2997.
28. Waite LH, Phan YL, Spinler SA. Cangrelor: a novel intravenous antiplatelet agent with questionable future. *Pharmacotherapy* 2014; Aug 13. doi: 10.1002/phar.1471. [Epub ahead of print.]
29. Parodi G, Valenti R, Bellandi B. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1601–1606.
30. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Gkizas V. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 797–804.
31. Parodi G, Bellandi B, Valenti R. Comparison of double (360 mg) ticagrelor loading dose with standard (60 mg) prasugrel loading dose in ST-elevation myocardial infarction patients: The Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs (RAPID) primary PCI 2 study. *Am Heart J* 2014; 167: 909–914.
32. Hibbert B, Maze R, Pourjabbar A. A comparative pharmacodynamic study of ticagrelor versus clopidogrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CAPITAL RELOAD study. *PLoS One* 2014; 9: e92078.
33. Nührenberg TG, Trenk D, Leggewie S. Clopidogrel pretreatment of patients with ST-elevation myocardial infarction does not affect platelet reactivity after subsequent prasugrel-loading: platelet reactivity in an observational study. *Platelets* 2013; 24: 549–553.
34. Lhermusier T, Lipinski MJ, Drenning D. Switching patients from clopidogrel to prasugrel in acute coronary syndrome: impact of the clopidogrel loading dose on platelet reactivity. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 365–372.
35. Diodati JG, Saucedo JF, Cardillo TE. Transferring from clopidogrel loading dose to prasugrel loading dose in acute coronary syndrome patients. *Thromb Haemost* 2014; 112: 311–322.
36. Windecker S, Kolh P, Alfonso F. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Euro Heart J* 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
37. Alexopoulos D, Makris G, Xanthopoulos I. Onset of antiplatelet action with high (100 mg) versus standard (60 mg) loading dose of prasugrel in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: pharmacodynamic study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 233–239.
38. Beigel R, Fefer P, Rosenberg N. Antiplatelet effect of thienopyridine (clopidogrel or prasugrel) pretreatment in patients undergoing primary percutaneous intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1551–1556.
39. Li Y, Tai B, Phua Q. Angiographic and platelet reactivity outcomes with prasugrel 60 mg pretreatment and clopidogrel 600 mg pretreatment in primary percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 499–505.
40. Armstrong PW, Siha H, Fu Y. ST-elevation acute coronary syndromes in the PLATO trial: insights from the ECG substudy. *Circulation* 2012; 125: 514–521.
41. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016–1027.

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2014  
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2014

---

**MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.**  
Kardiologické centrum Agel  
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice  
ivovarvarovsky@gmail.com

---