

TRITON-TIMI 38: BLÍŽÍ SE DOSAŽENÍ HRANICE „ROZPUSTITELNOSTI“ PACIENTA?

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Pracoviště invazivní kardiologie Kardio-Troll, Krajská nemocnice, Pardubice

Stále agresivnější protideštičková léčba dokáže dále snižovat výskyt ischemických komplikací aterosklerózy, avšak za cenu podstatného nárůstu vážných krvácivých komplikací. Studie TRITON-TIMI 38 potvrdila tuto skutečnost pro prasugrel, navíc však ukázala mimořádnou účinnost tohoto léku pro snížení rizika trombózy stentu. Určení skupin nemocných s vysokým rizikem krvácení je největším přínosem studie a umožní daleko efektivnější používání léku v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: prasugrel, krvácení, trombóza stentu.

TRITON-TIMI 38: TO DISSOLVE THE PATIENT – ARE WE APPROACHING TO THE GOAL?

More and more aggressive antiplatelet treatment can decrease the prevalence of ischemic complications of atherosclerosis however at the cost of an increase of serious bleeding complications. Study TRITON-TIMI 38 confirmed the reality for prasugrel, but in the same time it showed an exceptional efficacy of these medications in decreasing of stent thrombosis. The selection of patient groups with increased risk of bleeding is the greatest contribution of the study and enables much more effective use of the medication in every day clinical practice.

Key words: prasugrel, bleeding, stent thrombosis.

Interv Akut Kardiolog 2007; 6(5–6): 203–204

Fibrinolytická léčba dominovala léčbě akutního infarktu myokardu v 90. letech minulého století. Procenta úspěšné otevření koronárních tepen se díky novým fibrinolytikům utěšeně zvyšovala, až dosáhla určité hranice. Další zvyšování účinnosti fibrinolytika potom již nevedlo k otevírání uzavřených koronárních cév, ale k podstatnému zvyšování vážných krvácivých komplikací. Tato skutečnost byla vtipně glosována jedním ze zastánců fibrinolytické léčby: „Zdá se, že bude existovat určitá hranice, za kterou již nelze rozpustit koronární trombus bez současného rozpuštění pacienta!“

Poškození výstelky koronární cévy (ať už vyvolané nestabilitou sklerotického plátu, koronární angioplastikou nebo endarterektomií) je spojeno s rizikem úmrtí a infarktu myokardu. Velmi vysoká účinnost protideštičkové léčby v omezení rizika těchto nežádoucích příhod byla provázena velmi příznivým bezpečnostním profilem. Aspirin byl ve studii ISIS-2 stejně účinný v léčbě akutního infarktu myokardu jako streptokináza, přitom však jeho bezpečnost byla zcela srovnatelná s podáváním placeba. Čím účinněji omezíme tvorbu destičkového trombu, tím lépe budeme léčit akutní koronární příhody – taková představa vedla k vývoji celých nových skupin léků, které zasahují různé funkce krevních destiček. Takové léky a jejich kombinace jsou intenzivně testovány v nových a nových klinických studiích. Trochu mimo pozornost však donedávna krácela skutečnost, že historie fibrinolytické léčby se začíná opakovat a s mírně narůstající účinností protideštičkové léčby začínáme výrazně ztrácet její oceňovanou bezpečnost.

Prasugrel je novým lékem thienopyridinové řady, který po metabolické přeměně vede k ireverzibilní vazbě na purinový receptor P2Y₁₂. Ve srovnání s clopidogrelem vede k rychlejšímu potlačení destičkové agregace, kterého je navíc dosaženo s větší předpověditelností i s větší intenzitou. Může tedy být postavena pracovní hypotéza, podle které lék s rychlejším a spolehlivějším nástupem protideštičkového účinku bude i lékem klinicky účinnějším. Testování této hypotézy se věnovala studie TRITON-TIMI 38.

Studie se svým rozsahem řadí mezi studie velké – zařazeno bylo 13 608 nemocných s akutním koronárním syndromem (10 074 NSTEMI, 3 534 STEMI). Studie byla zaměřena na nemocné léčené koronární angioplastikou a tedy by-

lo nutné nejprve znát koronární anatomii, poté až byla podávána studijní léčba (úvodní dávka prasugrel 60 mg vs clopidogrel 300 mg, udržovací léčba prasugrel 10 mg vs. clopidogrel 75 mg po dobu 6–18 měsíců). Podmínkou zařazení nemocných s NSTEMI byla jejich příslušnost ke skupině nemocných s vysokým rizikem (protrahovaná stenokardie delší 10 minut, TIMI rizikové skóre větší než 3, přítomnost depresí ST úseků nebo zvýšený troponin). Koronární angioplastika byla u 99 % nemocných prováděna v době randomizace a nemocní tedy obdrželi první dávku thienopyridinového preparátu v bezprostřední časové návaznosti na výkon. Angioplastika byla doplněna v 94 % implantací stentu, přičemž 47 %

Tabulka 1. Ischemické příhody ve studii TRITON-TIMI 38 v 15. měsíci

	Prasugrel (n = 6 813)	Clopidogrel (n = 6 795)	RR (95% CI)
Kardiovaskulární úmrtí, AMI, CMP	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,81 (0,73–0,90)
AMI	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67–0,85)
CMP	61 (1,0%)	60 (1,0%)	1,02 (0,71–1,45)
Trombóza stentu	68 (1,1%)	142 (2,4%)	0,48 (0,36–0,63)

RR (95% CI) – relativní riziko, 95% interval spolehlivosti

AMI – nefatální akutní infarkt myokardu

CMP – nefatální cévní příhoda mozková

Tabulka 2. Krvácivé příhody ve studii TRITON-TIMI 38 v 15. měsíci

Krvácení	Prasugrel (n = 6 741)	Clopidogrel (n = 6 716)	RR (95% CI)
Závažné (TIMI major bleeding)	146 (2,4%)	111 (1,8%)	1,32 (1,03–1,68)
Závažné + nežávažné (major + minor bleeding)	303 (5,0%)	231 (3,8%)	1,31 (1,11–1,56)
Smrtelné (fatal)	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58–11,11)
Při kardiokirurgické operaci (CABG-related)	24 (13,4%)	6 (3,2%)	4,73 (1,90–11,82)

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Pracoviště invazivní kardiologie Kardio-Troll, Krajská nemocnice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

e-mail: ivovarvarovsky@kardio-troll.cz

nemocných obdrželo stent lékový. Srovnání účinnosti a bezpečnosti prasugrelu a clopidogrelu je shrnuto v tabulkách 1, 2.

Prasugrel tedy snižuje pravděpodobnost výskytu primárního klinického ukazu-tele (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, CMP) o 19 % a takového výsledku ve srovnání s clopidogrelem dosáhne především díky snížení rizika nefatálního infarktu myokardu o 24 %. Výskyt nefatálního infarktu myokardu byl ve studii poměrně vysoký – na této skutečnosti se podílelo jak zařazování nemocných s vysoce rizikovou koronární příhodou, tak pečlivé pátrání po výskytu periprocedurálního infarktu myokardu. Obdivuhodné a klinicky velmi cenné je především snížení rizika potenciálně maligní komplikace- trombózy stentu – o vysoce významných 52 %. Zdá se, že pracovní hypotéza o vyšší klinické účinnosti léku s rychlejším a silnějším potlačením destičkové agregační odpovědi může být prohlášena za pravdivou.

Pohled na výskyt krvácivých komplikací však budí rozpaky. Snížení rizika ischemických komplikací je dosaženo za cenu podstatného zvýšení krvácivých komplikací. Obzvláště nepříjemná je skutečnost, že zásadně je zvýšeno riziko nejzávažnějších krvácivých komplikací – pravděpodobnost krvácení při kardi-ochirurgickém výkonu a pravděpodobnost smrtícího krvácení je při léčbě prasugrelem více než čtyřnásobná!

Oporu pro podávání prasugrelu by nám opět mohla přinést statistika čistého klinického přínosu, která hodnotí celkový přínos i riziko léčby společně. Potom pravděpodobnost úmrtí, infarktu myokardu, CMP a závažného krvácení je nižší při léčbě prasugrelem (RR = 0,87, 95% CI 0,79–0,95). Přesto každému z nás, kdo se pohybuje více u lůžka nemocného než ve společnosti statistiků, zůstane v duši nepříjemný pocit. Pravidlo „primum non nocere“ je stále prvním pravidlem při péči o nemocného a lék s vyšší účinností a menší bezpečností nám vždy v případě krvácivé komplikace ztíží pohled do očí pacienta. Pokud by autoři studie skončili práci v tomto okamžiku, byl by prasugrel sice statisticky lepším léčivem než clopidogrel, ale zůstala by pro praxi pochybnost o jeho bezpečné použitelnosti.

Autoři studie však prokázali svůj dobrý smysl pro klinickou práci a provedli z praktického hlediska důležitou analýzu. Snažili se určit nemocné, kteří z léčby mají prospěch a odlišit je od nemocných, kteří naopak mají z léčby prasugrelem škodu. Ukázalo se, že nemocní s anamnézou prodělané cévní příhody mozkové mají při léčbě prasugrelem pravděpodobnost ischemických a krvácivých komplikací výrazně vyšší, než pokud by byli léčeni clopidogrelem (RR = 1,54, 95% CI 1,02–2,32). Dále bylo zjištěno, že nemocní starší 75 let a nemocní s hmotností menší než 60 kilogramů nemají z léčby prasugrelem žádný další prospěch (riziko

ischemických a krvácivých příhod je srovnatelné s clopidogrelem). Přítomnost pacienta k jedné z těchto rizikových skupin významně zvyšovala riziko krvácení. Pokud u nemocného nebyl zjištěn žádný z těchto rizikových faktorů, potom bylo riziko vážných krvácivých komplikací srovnatelné při léčbě prasugrelem i clopidogrelem. Takoví pacienti potom měli celkový klinický prospěch z prasugrelu největší (RR = 0,74, 95% CI 0,66–0,84).

Důležité je rovněž zjištění úlohy času pro riziko krvácení. Pravděpodobnost život ohrožujícího krvácení byla v prvních třech dnech (tedy v období koronární angioplastiky) srovnatelná pro clopidogrel i prasugrel (RR = 1,38, 95% CI 0,79–2,41). V dalším období však riziko život ohrožujícího krvácení bylo o významných 60 % vyšší pro nemocné léčené prasugrelem (RR = 1,60, 95% CI 1,05–2,44).

Studie TRITON-TIMI 38 je tedy velmi cennou studií z řady důvodů:

1. účinnější potlačení ADP vyvolané agregace destiček je spojeno s významným omezením rizika ischemických příhod u nemocných po prodělané akutní koronární příhodě
2. rychlejší nástup protideštičkového účinku je zásadní pro snížení rizika trombózy stentu
3. při léčbě účinnějším protideštičkovým lékem vážné krvácivé komplikace v čase přesvědčivě narůstají
4. a především ukázala potřebu rizikové stratifikace nemocných při rozhodování o indikaci k dlouhodobé léčbě thienopyridinovými preparáty.

Zbývá si už pouze přát, aby po studii TRITON-TIMI 38 jsme byli svědky uvážlivého indikování thienopyridinové léčby v sekundární prevenci aterosklerózy. A aby bylo méně zděšených výkřiků: „Probůh, oni Vám nedoporučili (doplňte jméno jakéhokoliv thienopyridinového léku) na 9–12 měsíců. Vždyť jste prodělal NSTEMI!“

Vývoj inhibitorů destičkového purinového receptoru P2Y₁₂ je v současnosti velmi rychlý. Vedle celé řady nepřímých a ireverzibilních inhibitorů, které potřebují k dosažení svého účinku metabolickou přeměnu v játrech (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel) se objevují léky s přímým a reverzibilním účinkem po perorálním podání (AZD 6140) či léky schopné rychlého účinku díky nitrožilnímu způsobu aplikace (cangrelor). Cílovou skupinou nemocných budou pacienti s vysokým rizikem arteriální trombózy (STEMI, NSTEMI, PCI), léčba stabilních nemocných se naopak ukázala jako nevýhodná (studie CHARISMA). Který z léků se stane králem této lékové skupiny ukáže čas, prasugrel se však prozatím stává pro tuto roli žhavým kandidátem.

Literatura

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–2015.