



## Kasuistika | Case report

# Nasýcovacia dávka prasugrelu u diabetikov s akútnym STEMI – vždy dostatočne účinná? Pozorovanie v dvoch prípadoch a prehľad súčasných znalostí

(Prasugrel loading dose in diabetic patients with acute STEMI – Always sufficiently effective? Observation in two cases and review of current knowledge)

Matej Samoša<sup>a</sup>, Marián Fedor<sup>b</sup>, František Kovář<sup>a</sup>, Lukáš Duraj<sup>b</sup>, Jana Fedorová<sup>c</sup>, Peter Galajda<sup>a</sup>, Ján Staško<sup>b</sup>, Tomáš Bolek<sup>a</sup>, Peter Kubisz<sup>b</sup>, Marián Mokán<sup>a</sup>

<sup>a</sup> I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovenská republika

<sup>b</sup> Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovenská republika

<sup>c</sup> HemoMedica – Centrum trombózy a hemostázy, Martin, Slovenská republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 23. 10. 2013

Přepřevzat: 27. 11. 2013

Přiját: 1. 12. 2013

Dostupný online: 5. 3. 2014

## Klíčové slova:

Akútne makrovaskulárne komplikácie

Antiagregačná liečba

Klopidoagrelová rezistencia

Rezistencia na prasugrel

## SÚHRN

Aktivácia a následná agregácia trombocytov hrá kľúčovú úlohu pri vzniku arteriálnej trombózy, a je teda hlavným terapeutickým cieľom v liečbe akútnych koronárnych syndrómov. Duálna antiagregačná liečba kyselinou acetylsalicylovou a antagonistom receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP tvorí v súčasnosti základ farmakologickej liečby akútneho infarktu myokardu s eleváciami segmentu ST (STEMI). Existuje však široká variabilita vo farmakodynamickej odpovedi na klopidoagrel, ktorý je najpoužívanším antagonistom receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP. Vysoká reaktivita trombocytov po podaní klopidoagrelu je spojená so zvýšeným rizikom trombózy stentu a poukazuje na vhodnosť laboratórneho monitorovania antiagregačnej liečby v klinickej praxi. Laboratórne monitorovanie antiagregačnej liečby pomocou *ex vivo* testov funkcie trombocytov môže pomôcť identifikovať jedincov so slabou antiagregačnou odpoveďou. V súčasnosti tiež existuje narastajúce množstvo informácií o nedostatočnej antiagregačnej odpovedi na klopidoagrel, ktorá je špecificky spojená s inzulínovou rezistenciou a diabetes mellitus. Prasugrel, nový, potentný antagonist receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP, dosahuje rýchlejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s klopidoagrelom. Liečba prasugrelom bola opakovane popísaná ako efektívna metóda na preklenutie klopidoagrelovej rezistencie, pričom rezistencia na prasugrel nebola doteraz spoľahlivo popísaná. V práci popisujeme dva prípady pacientov s diabetes mellitus 2. typu v štádiu orgánových komplikácií, u ktorých 60mg nasýcovacia dávka prasugrelu nedosiahla dostatočnú antiagregačnú odpoveď po 60 minútach od jeho podania. Antiagregačná odpoveď bola meraná pomocou optickej agregometrie a stanovenia fosforylácie proteínu VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein).

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

The activation and subsequent platelet aggregation plays a key role in the formation of arterial thrombosis and therefore is the key therapeutic target in the treatment of acute coronary syndromes. Dual antiplatelet

Adresa: MUDr. Matej Samoša, I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika, e-mail: [matej.samos@gmail.com](mailto:matej.samos@gmail.com)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.12.003

**Keywords:**

Acute macrovascular complications  
Antiplatelet therapy  
Clopidogrel resistance  
Prasugrel resistance

therapy containing aspirin and P2Y<sub>12</sub> ADP receptor antagonist forms currently the basis in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) pharmacological treatment. Nevertheless, there is a wide variability in pharmacodynamic response to administration of clopidogrel, the most frequently used P2Y<sub>12</sub> ADP receptor antagonist. High platelet reactivity after clopidogrel administration is associated with increased risk of stent thrombosis and points to the suitability of laboratory monitoring of antiplatelet therapy efficacy in clinical practice. Laboratory monitoring of antiplatelet therapy by *ex vivo* platelet function tests may help to identify individuals with poor antiplatelet response. Recently, there is a growing number of data reporting a failure in antiplatelet response following clopidogrel administration, which is specifically associated with insulin resistance and diabetes mellitus. Prasugrel, a new, potent P2Y<sub>12</sub> ADP receptor antagonist, provides faster and more consistent inhibition of platelet function compared with clopidogrel. Prasugrel therapy was repeatedly described as an effective method to overcome clopidogrel resistance and prasugrel resistance has not yet been reliably described. We report two cases of patients with diabetes mellitus type 2 at the stage of organ complications, in whom a prasugrel loading dose of 60 mg did not reach adequate antiplatelet response in 60 minutes after prasugrel administration. The antiplatelet response was measured by light transmission aggregometry and by VASP protein phosphorylation assessment.

## Úvod

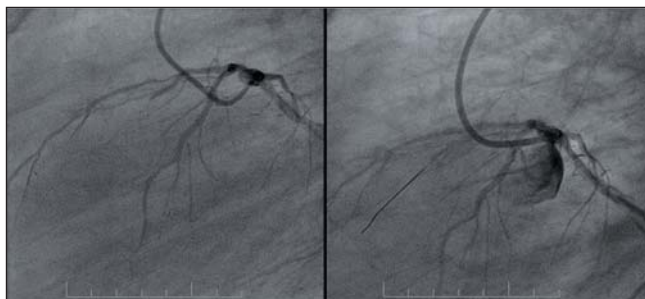
Aktivácia a následná agregácia trombocytov hrá kľúčovú úlohu pri vzniku arteriálnej trombózy, a je teda hlavným terapeutickým cieľom v liečbe akútnych koronárnych syndrómov (AKS). Duálna antiagregačná liečba kyselinou acetylsalicylovou a antagonistom receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP tvorí v súčasnosti základ farmakologickej liečby akútneho infarktu myokardu s eleváciami segmentu ST (STEMI). Súčasná intervencia na viacerých komplementárnych dráhach aktivácie a agregácie trombocytov je nevyhnutná na zabezpečenie efektívnej liečby a prevencie koronárnej trombózy. Zavedenie antagonistov receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP do klinickej praxe znamenalo významný pokrok v liečbe AKS. Tienopyridín klopido-grel podávaný v štúdií CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) signifikantne znížil u pacientov s AKS výskyt srdcovej smrti a nefatálneho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení len samotnou kyselinou acetylsalicylovou [1]. Nasýcovacia dávka 600 mg klopido-grelu dosahuje rýchlejší nástup účinku a má väčší inhibičný účinok na trombocyty ako nasýcovacia dávka 300 mg [2,3]. Napriek tomu existuje široká variabilita vo farmakodynamickej odpovedi na podanie klopido-grelu, ktorá je spojená s viacerými faktormi, vrátane genotypových polymorfizmov [4]. Vysoká reaktivita trombocytov po podaní klopido-grelu je pritom asociovaná so zvýšeným rizikom trombózy stentu a ďalších ischemických príhod [5,6]. Vysoká variabilita antiagregačnej odpovede na podaný klopido-grel poukazuje na vhodnosť laboratórneho monitorovania účinnosti antiagregačnej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Laboratórne monitorovanie antiagregačnej liečby pomocou *ex vivo* funkcie trombocytov môže pomôcť identifikovať jedincov so slabou antiagregačnou odpoveďou [7]. Vysoká reaktivita trombocytov po podaní klopido-grelu je tiež hlavným dôvodom zavedenia nových antagonistov receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP s výhodnejším farmakodynamickým profilom do klinickej praxe [8].

Diabetes mellitus je silný, nezávislý rizikový faktor akútneho STEMI. Diabetes mellitus (DM) zhoršuje priebeh AKS a zvyšuje riziko vzniku jeho komplikácií vrátane kardiogénneho šoku a úmrtia [9]. Hlavnými faktormi zodpovednými za horšiu prognózu diabetikov s AKS sú

difúzne koronárne postihnutie [10,11], diabetická kardiomyopatia, porucha autonómneho nervového systému, znížená schopnosť tvorby kolaterálnej cirkulácie [12] a metabolické poruchy spôsobujúce neefektívnu a zvýšenú spotrebu kyslíka srdcovým svalom počas ischemie a zvýšenej záťaže [13]. K zvýšenému riziku budúcich trombotických príhod u diabetikov s AKS však môže prispievať aj abnormálna funkcia trombocytov a poruchy hemokoagulácie. Napriek tomu, že niekoľko veľkých randomizovaných štúdií preukázalo účinnosť klopido-grelu v liečbe AKS, narastá počet údajov o poruche antiagregačnej odpovede po podaní klopido-grelu, ktorá je špecificky spojená s inzulínovou rezistenciou a DM [14,15]. Táto nedostatočná antiagregačná odpoveď môže prispieť k horšej prognóze akútneho infarktu myokardu u pacientov s diabetes mellitus. Hore uvedené správy vychádzajú jednak z *ex vivo* testovania reaktivity trombocytov počas liečby klopido-grelom, ako aj zo sub-analýzy klinických štúdií u jedincov s DM, ktoré konzistentne preukázali horší klinický priebeh a zvýšenú incidenciu trombózy stentu u pacientov s DM [16–20]. Reaktivita trombocytov na liečbe klopido-grelom > 50 % je spojená s vyšším rizikom ischemických príhod po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) [17].

Prasugrel je nový, potentný antagonista receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP. Prasugrel dosahuje konzistentnejšiu inhibíciu receptora P2Y<sub>12</sub> pre ADP a má nižšiu interindividuálnu variabilitu účinnosti v porovnaní s klopido-grelom. Prínos liečby prasugrelom sa zdá byť najväčší u pacientov s diabetes mellitus [21]. Podľa SPC (súhrn charakteristických vlastností lieku) dosahuje nasýcovacia dávka 60 mg prasugrelu plný antiagregačný účinok po 15 minútach pri stimulácii 5  $\mu\text{mol/l}$  adenosindifosfátom (ADP) a po 30 minútach po stimulácii 20  $\mu\text{mol/l}$  ADP. Liečba prasugrelom bola opakovane popísaná ako efektívna metóda na preklenutie rezistencie na klopido-grel [22,23], pričom až na veľmi zriedkavé kazuistické správy inkompletnej antiagregačnej odpovede na podaný prasugrel [24] rezistencia na prasugrel ešte nebola spoľahlivo popísaná.

V článku popisujeme dva prípady pacientov s diabetes mellitus 2. typu v štádiu orgánových komplikácií, u ktorých nasýcovacia dávka 60 mg prasugrelu nedosiahla adekvátnu antiagregačnú odpoveď ani po 60 minútach od jej podania. Antiagregačná odpoveď bola stanovená optickou agregometriou (10  $\mu\text{mol/l}$  ADP) a stanovením fosforylácie proteínu VASP pomocou prietokovej cytometrie.



Obr. 1 – Urgentná koronarografia zobrazujúca kritickú stenózu strednej časti RIA a koronarografia po pPCI RIA s implantáciou BMS. BMS – kovový intrakoronárny stent; pPCI – primárna perkutánná koronárna intervencia; RIA – ramus interventricularis anterior ľavej koronárnej artérie.

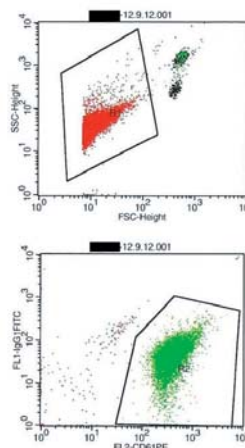
## Popisy prípadov

### Prípad číslo 1

63-ročný obézny (výška 184 cm, váha 105 kg, BMI 31) pacient s diabetes mellitus 2. typu ( $HbA_{1c}$  5,6 %) na konvenčnej inzulinoterapii inzulínovým analógom, s permanentnou fibriláciou predsiení, bol prijatý na interné oddelenie za účelom realizácie urgentnej koronarografie pre akútny STEMI prednej steny s dobou ischemie dve hodiny. Urgentná koronarografia odhalila kritickú stenózu strednej časti ramus interventricularis anterior ľavej koronárnej artérie (RIA). Následne bola u pacienta realizovaná primárna perkutánná koronárna intervencia (pPCI) na RIA s implantáciou kovového intrakoronárneho stentu (bare metal stent – BMS) s dobrým angiografickým efektom (obr. 1).

Po zhotovení diagnostického EKG v prednemocničnej fázi (11.35) bol pacient okamžite liečený 60 mg nasýcovačou dávkou prasugrelu spolu s nasýcovačou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (400 mg) a 10 000 IU nefrakcionovaného heparínu intravenózne. Po príchode na katetizačnú sálu, jednu hodinu po podaní nasýcovačej dávky antagonistu receptorov ADP (12.36), bola u pacienta odobraná prvá vzorka krvi na stanovenie účinnosti antiagregačnej liečby. Táto vzorka bola spracovaná štandardnými preanalytickými metódami a okamžite vyšetrená pomocou optickej agregometrie (light transmission aggregometry – LTA) s použitím induktora ADP s koncentráciou 10  $\mu$ mol/l a pomocou stanovenia fosforylácie proteínu VASP prietokovou cytometriou do jednej hodiny od jej odobratia. Prvé vyšetrenie pomocou LTA ako aj stanovenia fosforylácie proteínu VASP preukázalo nedostatočnú účinnosť nasýcovačej dávky prasugrelu – agregabilita trombocytov po indukcii ADP 57 % (referenčná hodnota < 50 %), fosforylácia proteínu VASP 72 % (referenčná hodnota < 50 %) (obr. 2).

Druhý odber krvi bol u pacienta uskutočnený na druhý deň po diagnostickom a terapeutickom výkone. Druhá vzorka krvi bola odobraná jednu hodinu po podaní prvej udržiavacej dávky prasugrelu (10 mg), 19,5 hodiny od podania nasýcovačej dávky prasugrelu. Vzorka bola vyšetrená hore uvedenými preanalytickými a analytickými metódami pomocou LTA a stanovenia fosforylácie proteínu VASP. Účinnosť antiagregačnej liečby bola už pri druhom meraní dostatočná: agregabilita trombocytov po indukcii ADP 17 %, fosforylácia proteínu VASP 17 %.



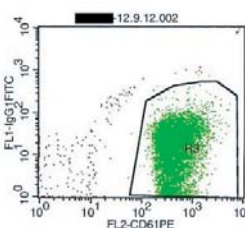
72 %

#### Region Statistics

File: 12.9.12.001  
Sample ID: 01  
Tube: T1  
Acquisition Date: 13-Sep-12  
Gated Events: 8 951  
X Parameter: FL2-H FL2-CD61PE (Log)

Log Data Units: Linear Values  
Patient ID:  
Panel: cVAP  
Gate: G1  
Total Events: 10 000  
Y Parameter: FL1-H FL1-IgG1FITC (Log)

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean	Px, Py
R1	8 951	100.00	89.51	443.22	371.73	55.58	39.03	1, 2
R2	8 762	97.89	87.62	448.12	397.80	50.57	39.41	4, 3
R3	8 740	97.64	87.40	447.91	398.25	50.51	39.60	4, 3
R4	8 781	98.10	87.81	447.74	397.45	50.43	39.06	4, 3

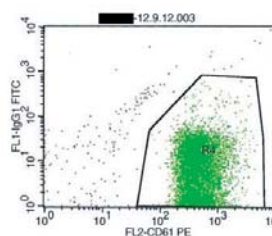


#### Region Statistics

File: 12.9.12.002  
Sample ID: 01  
Tube: T2  
Acquisition Date: 13-Sep-12  
Gated Events: 8 835  
X Parameter: FL2-H FL2-CD61PE (Log)

Log Data Units: Linear Values  
Patient ID:  
Panel: cVAP  
Gate: G1  
Total Events: 10 000  
Y Parameter: FL1-H FL1-IgG1FITC (Log)

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean	Px, Py
R1	8 835	100.0	88.35	541.01	427.64	26.21	10.93	1, 2
R2	8 379	94.84	83.79	556.43	472.27	21.94	11.73	4, 3
R3	8 115	91.85	81.15	560.54	474.22	22.24	12.65	4, 3
R4	8 652	97.93	86.52	546.93	463.84	21.09	10.82	4, 3



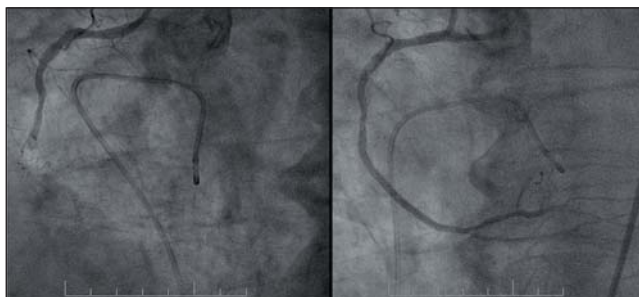
#### Region Statistics

File: 12.9.12.003  
Sample ID: 01  
Tube: T3  
Acquisition Date: 13-Sep-12  
Gated Events: 8 794  
X Parameter: FL2-H FL2-CD61PE (Log)

Log Data Units: Linear Values  
Patient ID:  
Panel: cVAP  
Gate: G1  
Total Events: 10 000  
Y Parameter: FL1-H FL1-IgG1FITC (Log)

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean	Px, Py
R1	8 794	100.00	87.94	553.45	443.28	16.39	4.62	1, 2
R2	7 971	90.64	79.71	583.89	495.69	12.08	5.06	4, 3
R3	7 194	81.81	71.94	599.11	503.15	12.73	5.98	4, 3
R4	8 637	98.21	86.37	560.05	472.96	11.20	4.46	4, 3

Obr. 2 – Protokol stanovenia fosforylácie proteínu VASP u diabetika s nedostatočnou antiagregačnou odpoveďou po nasýcovačej dávke prasugrelu



Obr. 3 – Urgentná koronarografia zobrazujúca akútny uzáver RCA a koronarografia po pPCI RCA s implantáciou dvoch BMS. BMS – kovový intrakoronárny stent; pPCI – primárna perkutánna koronárna intervencia; RCA – pravá koronárna artéria.

Okrem ľahkých známk ľavostranného srdcového zlyhávania (vlhké fenomény do 1/3 pľúcnych polí a intolerancia vodorovnej polohy) zvládnutých parenterálnym podaním diuretika, nevznikli v ďalšom priebehu hospitalizácie pacienta žiadne ďalšie závažné komplikácie a pacient bol po zahájení rehabilitácie prepustený do ambulantnej starostlivosti v dobrom celkovom stave. Trombóza stentu v tomto prípade nevznikla.

### Prípad číslo 2

68-ročný obézny (výška 168 cm, váha 98 kg, BMI 35) pacient s diabetes mellitus 2. typu v štádiu orgánových komplikácií ( $HbA_{1c}$  7,0 %), s dĺžkou trvania ochorenia 30 rokov, na liečbe metforminom a intenzifikovaným inzulínovým režimom, bol prijatý na interné oddelenie za účelom realizácie urgentnej koronarografie pre akútny STEMI spodnej steny s AV blokádu III. stupňa a dobou ischémie 3,5 hodiny. Urgentná koronarografia odhalila viacnásobné postihnutie s akútnym uzáverom pravej koronárnej artérie (RCA). Ihneď po zavedení elektródy na dočasnú kardiostimuláciu bola u pacienta realizovaná pPCI na RCA s implantáciou dvoch BMS. Koronárnou intervenciou bol dosiahnutý dobrý angiografický efekt (obr. 3).

Okamžite po zhotovení diagnostického EKG v prednemocničnej fáze (10.12) bola pacientovi podaná nasýcovacia dávka 60 mg prasugrelu spolu s nasýcovacou dávkou kyseliny acetylsalicylovej a 10 000 IU nefrakcionovaného heparínu interavenózne. Po príchode na katetrizačnú sálu, jednu hodinu po podaní nasýcovacej dávky antagonistu ADP receptorov (11.16), bola u pacienta odobraná prvá vzorka krvi za účelom stanovenia účinnosti antiagregačnej liečby. Vyšetrenie prvej vzorky krvi pomocou LTA a stanovenia fosforylácie VASP trombocytov preukázalo nedostatočnú účinnosť nasýcovacej dávky prasugrelu – agregabilita trombocytov po indukcií ADP 54 % (referenčná hodnota < 50 %), fosforylácia VASP 84 % (referenčná hodnota < 50 %).

Druhé vyšetrenie účinnosti antiagregačnej liečby realizované jednu hodinu po podaní prvej udržiavacej dávky prasugrelu a 20 hodín od podania nasýcovacej dávky prasugrelu preukázalo u pacienta už dostatočnú antiagregačnú odpoveď na liečbu prasugrelom: agregabilita trombocytov po indukcií ADP 19 %, fosforylácia VASP 22 %.

Počas ďalšieho priebehu hospitalizácie bola dosiahnutá progresívna úprava AV vedenia s následným ukončením dočasnej kardiostimulácie a pacient bol po celý čas hemodynamicky stabilný, bez známk srdcového zlyhávania. Po zahájení rehabilitácie bol pacient v dobrom celkovom stave

prepustený do ambulantnej starostlivosti. Ani v tomto prípade nevznikla trombóza stentu po pPCI koronárnej lézie.

## Diskusia a prehľad literatúry

### *Duálna antiagregačná liečba, rezistencia na antiagregačnú liečbu a jej význam v klinickej praxi*

Duálna antiagregačná liečba významne zlepšuje výsledky liečby akútneho STEMI, a znižuje tak krátkodobú, ako aj dlhodobú mortalitu pacientov s akútnym STEMI [25]. Klopido-grel podávaný v štúdií CURE u pacientov s AKS významne znížil výskyt srdcovej smrti a nefatálneho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení len samotnou kyselinou acetylsalicylovou [1]. Variabilita farmakodynamickej odpovede/rezistencia na klopido-grel je v súčasnosti široko diskutovaným problémom v klinickej praxi. Vysoká reaktivita trombocytov po podaní klopido-grelu je asociovaná so zvýšeným rizikom vzniku trombózy stentu a ďalších ischemických príhod [5,6]. Variabilita antiagregačnej odpovede je spojená s viacerými faktormi, ako je variabilita v absorpcii klopido-grelu, variabilita vzniku aktívnych metabolitov alebo variabilita v schopnosti blokovať receptor P2Y<sub>12</sub> [4]. Tieto faktory môžu byť podmienené genetickými polymorfizmami, ale aj viacerými environmentálnymi faktormi, ako sú rôzne liekové interakcie na úrovni CYP P450 2C19 a 3A4 alebo na úrovni glykoproteínu P [4,26,27]. Variabilita antiagregačnej odpovede na klopido-grel však môže byť asociovaná aj s inými, v súčasnosti nie celkom známymi faktormi. Recentne stúpa množstvo informácií o poruche antiagregačnej odpovede po podaní klopido-grelu, ktorá je špecificky spojená s inzulínovou rezistenciou a diabetes mellitus [14,15].

### *Diabetes mellitus, akútny STEMI a klopido-grelová rezistencia u diabetických pacientov*

Diabetes mellitus je silný, nezávislý rizikový faktor akútneho STEMI [9]. Jedným z možných vysvetlení horšej prognózy diabetikov s akútnym STEMI môže byť aj nižšia účinnosť liečby v prípade prítomnosti tohto metabolického ochorenia. Niekoľko recentne publikovaných štúdií preukázalo horší klinický priebeh a zvýšenú incidenciu trombózy stentu u pacientov s diabetes mellitus [16–20]. Diabetici liečení klopido-grelom majú významne vyššiu agregabilitu trombocytov po stimulácii ADP a v skupine diabetických pacientov možno tiež nájsť významne vyšší počet non-respondérov na podanie klopido-grelu [19]. Reaktivita trombocytov > 50 % je pritom asociovaná so zvýšeným rizikom vzniku ischemických príhod po PCI [17]. Pacienti s diabetes mellitus majú nižší prínos liečby klopido-grelom, čo bolo konzistentne potvrdené výsledkami viacerých randomizovaných štúdií s klopido-grelom [1,28–30]. Napriek uvedenému zostáva mechanizmus klopido-grelovej rezistencie u diabetikov nejasný. Erlinge a spol. [15] preukázali významne vyššiu incidenciu nedostatočnej antiagregačnej odpovede v skupine pacientov liečených klopido-grelom v porovnaní so skupinou liečenou prasugrelom. Pacienti s diabetes mellitus boli častejšie zastúpení v skupine s nedostatočnou odpoveďou trombocytov na klopido-grel. Je pritom zaujímavé, že v tejto štúdií trombocyty diabetikov s nedostatočnou antiagregačnou odpoveďou na klopido-grel reagovali dobre na *ex vivo* podanie aktívneho metabolitu klopido-grelu. Toto pozorovanie na-



značuje nízku úroveň rezistencie na receptore P2Y<sub>12</sub> pre ADP trombocytov a podporuje potenciálnu interakciu medzi DM a farmakokinetickými procesmi metabolizmu klopido­gre­lu. Vysoká variabilita antiagregačnej odpovede na podanie klopido­gre­lu podporuje snahu identifikovať jedincov so slabou odpoveďou pomocou laboratórnych metód [7] a je jedným z dôvodov zavedenia nových antagonistov receptorov P2Y<sub>12</sub> pre ADP s výhodnejším farmakodynamickým profilom do klinickej praxe [8].

### **Prasugrel a prasugrelová rezistencia u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom**

Prasugrel je nový, potentný, ireverzibilný, tienopyridínový antagonist receptoru P2Y<sub>12</sub> pre ADP, ktorý dosahuje rýchlejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s klopido­gre­lom [21]. Odpoveď na prasugrel nie je ovplyvnená inhibítor­mi CYP 2C19, stratou funkcie génu CYP 2C19 alebo zníženou funkciou glykoproteínu P [31]. Štúdia TRITON-TIMI 38 [21], ktorá porovnávala prasugrel a klopido­gre­lu u pacientov s AKS bez predchádzajúcej liečby antagonistom receptorov pre ADP preukázala, že prasugrel signifikantne znížil incidenciu kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa (srdcová smrť, nefatálny IM, cievna mozgová príhoda), riziko vzniku IM a riziko vzniku trombózy stentu. Prínos liečby prasugrelom bol najsignifikantnejší v skupine diabetických pacientov, u ktorých liečba prasugrelom signifikantne znížila riziko vzniku ischemických príhod, vrátane rizika rekurentného IM a rizika vzniku trombózy stentu, a to bez zvýšenia rizika vzniku závažných krvávacích komplikácií. Liečba prasugrelom bola opakovane popísaná ako efektívna metóda na prekonanie klopido­gre­lovej rezistencie [22,23]. Silvano a spol. popísali raritný prípad kombinovanej rezistencie na prasugrel a klopido­gre­lu u nediabetického pacienta s akútnym STEMI v dôsledku trombózy stentu [24]. Nasýcovacia dávka prasugrelu však v tomto prípade nebola podaná a pacient bol liečený len udržiavacou dávkou prasugrelu. Abnormálny metabolizmus antiagregačných liekov v dôsledku redukovanej aktivity CYP P450, hlavného enzymatického komplexu zodpovedného za tvorbu aktívnych metabolitov tienopyridínových antagonistov [32–34], bol v tomto prípade považovaný za najpravdepodobnejší mechanizmus vzniku liekovej rezistencie. Redukovaná aktivita enzymatického komplexu CYP P450 v dôsledku genetickej variability CYP P450 2C19 a 3A4 bola následne verifikovaná pomocou genetických vyšetrení [24]. Okrem tohto zriedkavého prípadu nedostatočnej antiagregačnej odpovede na prasugrel nebola doteraz prasugrelová rezistencia spoľahlivo popísaná. V práci popisujeme nedostatočnú účinnosť nasýcovacej dávky prasugrelu u dvoch pacientov s diabetes mellitus 2. typu prijatých pre akútny STEMI, ktorá bola verifikovaná pomocou dvoch nezávislých laboratórnych metód. Príčina tejto nedostatočnej účinnosti zostáva v súčasnosti nejasná, s najväčšou pravdepodobnosťou však nebola spôsobená krátkym časovým intervalom od podania lieku po vyšetrenie vzorky krvi. Prasugrel dosahuje plnú antiagregačnú odpoveď za 30 minút od jeho podania, pričom vyšetrenie účinnosti prasugrelu bolo uskutočnené v oboch prípadoch viac ako hodinu po podaní nasýcovacej dávky prasugrelu. Variabilita aktivity CYP P450 3A4 môže tiež ovplyvniť rýchlosť nástupu antiagregačnej aktivity tienopyridínových antagonistov [33,34]; farmakokinetické interakcie na tejto úrovni však nie sú u našich pacientov pravdepodobné. Ani

jeden z prezentovaných pacientov nebol súčasne liečený silnými induktormi či silnými inhibítormi enzýmov CYP P450 3A4. Napriek tomu, že vyšetrenie polymorfizmov CYP P450 nebolo u našich pacientov uskutočnené, a teda vplyv vrodenej nízkej aktivity CYP P450 na nedostatočnú antiagregačnú odpoveď nemôže byť úplne vylúčený, nepovažujeme súčasný výskyt polymorfizmov CYP P450 s nízkou metabolickou aktivitou u oboch pacientov za pravdepodobný. Diabetes mellitus samotný je u našich pacientov najskôr príčinou nekompletnej antiagregačnej odpovede na podaný prasugrel. Presný mechanizmus, ktorým diabetes ovplyvňuje aktivitu tienopyridínových antagonistov, je v súčasnosti neznámy. Erlinge a spol. [15] upozornili na fakt, že trombocyty diabetikov so slabou antiagregačnou odpoveďou na klopido­gre­lu reagovali dostatočne na ex vivo podanie aktívneho metabolitu klopido­gre­lu. Toto pozorovanie predpokladá nízku úroveň rezistencie na receptore P2Y<sub>12</sub> pre ADP u jedincov s DM a podporuje potenciálnu interakciu diabetu s farmakokinetickými procesmi metabolizmu klopido­gre­lu. Či diabetes rovnako ovplyvňuje farmakokinetické procesy metabolizmu prasugrelu alebo je nedostatočná účinnosť prasugrelu u diabetikov spôsobená iným mechanizmom, zostáva nejasné a na objasnenie tohto problému budú potrebné ďalšie štúdie. Napriek tomu, že u našich pacientov nebola pozorovaná trombóza stentu, vysoká reaktivita trombocytov na liečbu prasugrelom môže byť klinicky dôležitá a môže prispievať k horšej prognóze diabetikov s AKS. Obezita je tiež spojená s nedostatočnou antiagregačnou odpoveďou, čo bolo dokumentované vo viacerých štúdiách [35,36]. Oba prezentovaní pacienti mali obezitu, a teda vplyv obezity na nedostatočnú antiagregačnú odpoveď nemôže byť tiež kompletne vylúčený. Nedostatočná antiagregačná odpoveď však môže byť pozorovaná aj u diabetikov s normálnym BMI [37]. Na objasnenie vplyvu samotnej obezity na antiagregačnú odpoveď u pacientov s DM bude potrebná realizácia štúdie porovnávajúcej antiagregačnú odpoveď u obéznych diabetikov a obéznych jedincov bez DM.

Prezentované prípady diabetikov spolu s výsledkami recentne publikovaných štúdií [35,38] naznačujú, že reálna prevalencia nedostatočnej antiagregačnej odpovede po podaní prasugrelu môže byť vyššia, než sa tradične predpokladá. Ideálne načasovanie vyšetrenia účinnosti antiagregačnej liečby u pacientov s AKS zostáva kontroverzné. Prasugrel dosahuje plnú antiagregačnú odpoveď za 30–45 minút od podania nasýcovacej dávky (údaje podľa SPC prasugrelu). V skutočnosti však údaje obsiahnuté v SPC tohto lieku neboli získané v skupine pacientov s AKS. Je teda možné, že v tejto špecifickej skupine pacientov nemožno údaje zahrnuté v SPC prasugrelu plne aplikovať. Bonello a spol. [38] poukázali na fakt, že viac ako 25 % pacientov s AKS nedosiahlo efektívnu antiagregačnú odpoveď ani po 6–12 hodinách od podania nasýcovacej dávky prasugrelu. Napriek tomuto faktu majú pacienti s AKS vysoké riziko trombózy stentu hneď po jeho implantácii. Účinná antiagregačná liečba efektívne znižuje riziko trombózy stentu. Na druhej strane vysoká reaktivita trombocytov na antiagregačnej liečbe bola opakovane asociovaná s rizikom trombotických príhod po PCI. Existuje tiež rozdiel v čase vrcholovej inhibície funkcie trombocytov po podaní antagonistu receptorov ADP medzi pacientmi s DM a nediabetickými pacientmi [15]. Efektívna antiagregačná liečba by mala byť u pacientov

s AKS zahájená hneď, ako je to možné, s cieľom zabrániť budúcim trombotickým príhodám. Optimalizácia účinnosti antiagregačnej liečby teda zostáva dôležitým cieľom v starostlivosti o pacientov s akútnym STEMI.

V súčasnosti existujú len limitované údaje o účinnosti antiagregačnej liečby u pacientov s vyšším štádiom chronického ochorenia obličiek. Dember a spol. [39] preukázali, že liečba klopido-grelom (nasýcovacia dávka 300 mg nasledovaná 75 mg denne) podávaná pacientom v terminálnom štádiu chronického ochorenia obličiek signifikantne znížila frekvenciu skorej trombózy nových artériovenózných fistúl. Účinnosť antiagregačnej liečby nebola v tejto štúdii testovaná. Skutočnosť, či ochorenie obličiek ovplyvňuje antiagregačnú odpoveď, zostáva neobjasnená. Prevalencia chronického ochorenia obličiek je u pacientov s DM vysoká. Je tiež známe, že ochorenie obličiek môže ovplyvniť odpoveď na podávané lieky (interferencia s farmakokinetickými a farmakodynamickými procesmi). Prezentovaní pacienti však netrpeli závažnejším ochorením obličiek (t.j. štádium 3 a vyššie, signifikantné ochorenie obličiek bolo vylúčené vyšetrením clearance kreatinínu), a teda vplyv konkomitantného ochorenia obličiek na nedostatočnú antiagregačnú odpoveď prasugrelu nie je u našich pacientov pravdepodobný.

## Záver

Naše prípady pacientov naznačujú, že nedostatočná účinnosť antiagregačnej liečby môže byť jedným z faktorov prispievajúcich k horšej prognóze akútneho STEMI u diabetických pacientov. Nedostatočná účinnosť antiagregačnej liečby môže byť u pacientov s diabetes mellitus pozorovaná aj pri použití nových antiagregačných liekov (ako je prasugrel). Nedostatočná účinnosť prasugrelu sa zdá byť najviac vyznačená v prvých hodinách po podaní jeho nasýcovacej dávky. Je teda otázne, či neboli lepšie výsledky štúdií s antagonistami glykoproteínových (GP) IIb/IIIa receptorov u diabetických pacientov [40] aspoň čiastočne dosiahnuté v dôsledku prekonania nedostatočnej účinnosti duálnej antiagregačnej liečby v prvých hodinách od jej podania. Naše výsledky poukazujú na fakt, že dlhšie podávanie prasugrelu dosahuje adekvátnu antiagregačnú odpoveď aj u pacientov s diabetes mellitus a teda, že pacienti s diabetes mellitus majú najvyššie riziko vzniku trombózy stentu v dôsledku nedostatočne účinnej antiagregačnej liečby najmä v prvých hodinách po implantácii stentu. Toto riziko môže byť znížené antagonistami GP IIb/IIIa receptorov, ktoré zabezpečia dostatočnú antiagregačnú aktivitu do času plného dosiahnutia antiagregačnej účinnosti antagonistov ADP receptorov, čím môžu vylepšiť celkové výsledky liečby diabetikov s akútnym STEMI. Na verifikovanie tejto hypotézy bude však nevyhnutná realizácia randomizovanej štúdie, ktorá overí výhody pridania antagonistov GP IIb/IIIa receptorov k duálnej antiagregačnej liečbe vočasnej nemocničnej fáze liečby pacientov s diabetes mellitus prijatých pre akútny STEMI.

Naše prípady poukazujú na klinickú výhodnosť monitorovania účinnosti antiagregačnej liečby, ktoré môže byť vhodné nielen u pacientov s diabetes mellitus. Podľa našej skúsenosti je stanovenie fosforylácie proteínu VASP senzitívnejšie pre detekciu účinnosti podania antagonistu

receptora ADP než LTA. Optická agregometria je však dostupnejšia v klinickej praxi a aj naše prípady ukazujú, že LTA je pravdepodobne dostatočne senzitívna na monitorovanie účinnosti antiagregačnej liečby antagonistom receptorov ADP. LTA sa zdá byť laboratórnou metódou dobre použiteľnou v bežnej klinickej praxi. Monitorovanie účinnosti antiagregačnej liečby pomocou *ex vivo* testov funkcie trombocytov môže významne pomôcť pri identifikácii pacientov s jej nedostatočnou účinnosťou a tak umožniť včasné zahájenie efektívnych opatrení s cieľom individualizácie antiagregačnej liečby u pacientov s jej nedostatočnou účinnosťou. Zavedenie rutinného laboratórneho monitorovania účinnosti antiagregačnej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom v blízkej budúcnosti by teda malo byť prinajmenšom zvážené.

## Prehlásenie autorov o možnom stretnutí záujmov

Autori práce nemajú konflikt záujmu.

## Financovanie

Výskum bol podporený projektom APVV (Agentúra pre vedu a výskum) 0222-11, projektom CEPV II (ITMS 26220120036), ktorý je spolufinancovaný zdrojmi Európskej komisie, výskumným projektom Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2012–2015 a organizáciou Young Heart Science.

## Prehlásenie autorov o publikačnej etike

Výskum bol realizovaný podľa štandardných etických pravidiel a jeho realizácia bola schválená lokálnou Etickou komisiou (Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave).

## Informovaný súhlas

Pacienti súhlasili s účasťou vo výskume a podpísali informovaný súhlas pred zaradením do štúdie.

## Podakovanie

Autori by radi poďakovali pani Mgr. E. Venényovej a pani B. Tvarožnej za odbery a pani M. Mandovej za stanovenie fosforylácie VASP trombocytov.

## Literatúra

- [1] S. Yusuf, F. Zhao, S.R. Mehta, et al., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation, *New England Journal of Medicine* 345 (2001) 494–502.
- [2] G. Montalescot, G. Sideris, C. Meuleman, et al., A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial, *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006) 931–938.
- [3] J.D. Snoop, M.M. Hovens, J.C. Eikenboom, et al., Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis, *American Heart Journal* 154 (2007) 221–231.
- [4] D. Taubert, N. von Beckerath, G. Grimberg, et al., Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 80 (2006) 486–501.
- [5] T. Geisler, H. Langer, M. Wydymus, et al., Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation, *European Heart Journal* 27 (2006) 2420–2425.

- [6] D. Trenk, W. Hochholzer, M.F. Fromm, et al., Cytochrome P450 2C19 681G. A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents, *Journal of the American College of Cardiology* 51 (2008) 1925–1934.
- [7] N. Breet, J. van Werkum, H. Bouman, et al., Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation, *Journal of the American Medical Association* 303 (2010) 754–762.
- [8] P.A. Grubel, U.S. Tantry, Clopidogrel resistance?, *Thrombosis Research* 120 (2007) 311–321.
- [9] D.R. Holmes Jr, P.B. Berger, J.S. Hochman, et al., Cardiogenic shock in patients with acute ischaemic syndromes with and without ST-segment elevation, *Circulation* 100 (1999) 2067–2073.
- [10] G.I. Barbash, H.D. White, M. Modan, et al., Significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic agents, *Journal of the American College of Cardiology* 22 (1993) 707–713.
- [11] G. Zuanetti, R. Latini, A.P. Maggioni, et al., Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study, *Journal of the American College of Cardiology* 22 (1993) 1788–1794.
- [12] A. Abaci, A. Oguzhan, S. Kahraman, et al., Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels, *Circulation* 99 (1999) 2239–2242.
- [13] K. Malmberg, D.K. McGuire, Diabetes and acute myocardial infarction: the role of insulin therapy, *American Heart Journal* 138 (1999) 318–386.
- [14] D.J. Angiolillo, P. Capranzano, B. Desai, et al., Impact of P2Y<sub>12</sub> inhibitory effects induced by clopidogrel on platelet procoagulant activity in type 2 diabetes mellitus patients, *Thrombosis Research* 124 (2009) 318–322.
- [15] D. Erlinge, C. Varenhorst, O.O. Braun, et al., Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1968–1977.
- [16] T. Cuisset, C. Frere, J. Quilici, et al., High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4 (2006) 542–549.
- [17] P.A. Gurbel, K.P. Bliden, K. Guyer, et al., Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 1820–1826.
- [18] S. Matetzky, B. Shenkman, V. Guetta, et al., Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction, *Circulation* 109 (2004) 3171–3175.
- [19] D.J. Angiolillo, E. Bernardo, M. Sabaté, et al., Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease, *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007) 1541–1547.
- [20] I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni, et al., Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents, *Journal of the American Medical Association* 293 (2005) 2126–2130.
- [21] S.D. Wiviott, E. Braunwald, D.J. Angiolillo, et al., Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, *Circulation* 118 (2008) 1626–1636.
- [22] M. Rai, R.L. Seip, A. Gupta, et al., CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in a patient with clopidogrel resistance, *Connecticut Medicine* 76 (2012) 267–272.
- [23] D. Alexopoulos, G. Dimitropoulos, P. Davlouros, et al., Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19\*2 genotyping, *JACC: Cardiovascular Interventions* 4 (2011) 403–410.
- [24] M. Silvano, C.F. Zambon, G. De Rosa, et al., A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 31 (2011) 233–234.
- [25] J.C. Trost, R.A. Lange, Treatment of acute coronary syndrome: part 2: ST-segment elevation myocardial infarction, *Critical Care Medicine* 40 (2012) 1939–1945.
- [26] M.L. O'Donoghue, E. Braunwald, E.M. Antman, 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* 374 (2009) 989–997.
- [27] N.S. Abraham, M.A. Hlatky, E.M. Antman, et al., ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, *Circulation* 122 (2010) 2619–2633.
- [28] D.L. Bhatt, S.P. Marso, A.T. Hirsch, et al., Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus, *American Journal of Cardiology* 90 (2002) 625–628.
- [29] S.R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann, et al., Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial, *Journal of the American Medical Association* 288 (2002) 2411–2420.
- [30] S.R. Mehta, J.F. Tanguay, J.W. Eikelboom, et al., Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial, *Lancet* 376 (2010) 1233–1243.
- [31] D.S. Small, N.A. Farid, C.D. Payne, et al., Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel, *Journal of Clinical Pharmacology* 48 (2008) 475–484.
- [32] K.J. Ellis, G.A. Stouffer, H.L. McLeod, et al., Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations, *Pharmacogenomics* 10 (2009) 1799–1817.
- [33] P.M. Ho, T.M. Maddox, L. Wang, et al., Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome, *Journal of the American Medical Association* 301 (2009) 937–944.
- [34] T.A. Clarke, L.A. Waskell, The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin, *Drug Metabolism and Disposition* 31 (2003) 53–59.
- [35] G. Cayla, T. Cuisset, J. Silvain, et al., Prasugrel monitoring and bleeding in real world patients, *American Journal of Cardiology* 111 (2013) 38–44.
- [36] D. Erlinge, J. Ten Berg, D. Foley, et al. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 2032–2040.
- [37] D.J. Angiolillo, E. Bernardo, C. Ramirez, et al., Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment, *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006) 298–304.
- [38] L. Bonello, M. Pansieri, J. Mancini, et al., High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 467–473.
- [39] L.M. Dember, G.J. Beck, M. Allon, et al., Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial, *Journal of the American Medical Association* 299 (2008) 2164–2171.
- [40] M. Roffi, D.P. Chew, D. Mukherjee, et al., Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy, *European Heart Journal* 23 (2002) 1441–1448.

*Z anglického originálu online verzie článku preložil autor.*