

Stanowisko ACC i AHA w sprawie wydanego przez FDA ostrzeżenia o uwarunkowanej genetycznie oporności na klopidogrel

OPIS

FDA (Food and Drug Administration) wydała niedawno ostrzeżenie [tzw. *boxed warning* w charakterystyce produktu leczniczego – przyp. red.] o istnieniu grupy pacjentów, u których klopidogrel metabolizowany jest nieefektywnie, przez co nie odnoszą oni pełnej korzyści z jego zastosowania. Zwrócono w nim uwagę, że najczęstszy polimorfizm odpowiadający za zmniejszone przekształcanie klopidogrelu w aktywne metabolity można wykryć, przeprowadzając testy genetyczne genu dla wątrobowego izoenzymu CYP2C19. Stwierdzono także, że u pacjentów słabo metabolizujących klopidogrel powinno się zastosować większą dawkę leku lub rozważyć podanie innych leków antyagregacyjnych.

W odpowiedzi na powyższe ostrzeżenie ACC (American College of Cardiology) i AHA (American Heart Association) opracowały wspólne stanowisko, przedstawiając dane dotyczące metabolizmu klopidogrelu, jego wpływu na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych oraz sposobów oznaczania sprawności tego procesu. W tekście zawarto również praktyczne wskazówki dotyczące rozpoznawania oporności na klopidogrel i postępowania w razie jej podejrzenia lub stwierdzenia.

Wytworzenie aktywnej formy klopidogrelu wymaga przemian chemicznych zachodzących z udziałem rozmaitych białek enzymatycznych, szczególnie układu enzymów związanych z cytochromem P450 (układu CYP). Opisywane zaburzenia metabolizmu klopidogrelu dotyczą głównie genu kodującego białko CYP2C19. W większości przypadków za niefunkcjonalne (tj. kodujące nieaktywne białko enzymatyczne) allele odpowiada polimorfizm CYP2C19*2. Osoby, u których występują dwa nieprawidłowe allele, czyli z homozygotycznym układem (2-14% populacji), uznawane są za słabo metabolizujące lek (*poor metabolizers*) – wytwarzanie aktywnego metabolitu klopidogrelu jest w tej grupie zmniejszone o 46-55%. U ok. 30% osób jest obecny jeden niefunkcjonalny allele, co oznacza pośredni metabolizm leku – wytwarzanie aktywnego metabolitu jest zmniejszone o 26-31%.

W jednym z badań podanie klopidogrelu osobom z 0, 1 i 2 niefunkcjonalnymi allelami CYP2C19*2 powodowało zmniejszenie zależnej od ADP agregacji płytek odpowiednio do 41%, 47% i 65% wartości wyjściowych.

Należy zwrócić uwagę, że polimorfizmy genu CYP2C19 odpowiadają tylko za blisko 12% obserwowanej zmienności w skuteczności klopidogrelu. Istotną rolę odgrywają również inne czynniki, takie jak: polimorfizm genu ABCB1 (odpowiedzialnego za jelitowe wchłanianie leku), genu CYP2B6 (odpowiedzialnego za przekształcanie klopidogrelu do aktywnego metabolitu), wiek, indeks masy ciała, współistnienie cukrzycy, dyslipidemii oraz inne, nieznane dotąd mechanizmy. Istnieją dane naukowe wskazujące na częstsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z polimorfizmem CYP2C19*2. Z drugiej strony pozytywna wartość predykcyjna dla polimorfizmu CYP2C19 względem niekorzystnych zdarzeń klinicznych jest niska i wynosi 12-20% (wśród chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych placebo wieńcowej).

Możliwe jest wykrywanie powyższych zaburzeń genetycznych, jednak podkreśla się wysoki koszt oraz niezadowalającą swoistość i powtarzalność dostępnych testów. W ostrej fazie choroby szybkie wykonanie tych badań jest często niemożliwe. W odniesieniu do występowania powikłań sercowo-naczyniowych nie ma także danych wykazujących korzyść z postępowania opartego na wyniku genotypowania w kierunku oporności na klopidogrel. Alternatywą dla badań genetycznych jest ocena fenotypu – określanie aktywności płytek krwi. Autorzy stanowiska podkreślają niedostatek danych naukowych pozwalających na jej rutynowe oznaczanie. W pierwszej kolejności prawdopodobieństwo występowania oporności na klopidogrel należy oszacować na podstawie danych klinicznych. Wykonywanie dalszych badań można rozważyć u pacjentów z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (np. poddawanych placebo wieńcowej w zaawansowanej chorobie wieńcowej, z cukrzycą, z niewydolnością nerek).

Wśród metod postępowania w oporności na klopidogrel wymieniono:

- zastosowanie innego leku antyagregacyjnego – prazugrelu (nie stwierdzono korelacji między polimorfizmami genów CYP a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych) lub tykagreloru (nie wymaga biotransformacji);

- zwiększenie dawki kłopidogrelu (zarówno wysycającej z 300 mg do 600 mg, jak i podtrzymującej z 75 mg do 150 mg) – w badaniu CURRENT OASIS-7 zastosowanie zwiększonych dawek redukowało częstość powikłań sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych plastyce wieńcowej (z jednoczesnym wzrostem ryzyka krwawień);
- dołączenie cylostazolu [lek niedostępny w Polsce – przyp. red.] do kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu.

Autorzy przypominają również, że wysycanie kłopidogrelem u pacjentów stale przyjmujących lek ma sens tylko w przypadku ostrego zespołu wieńcowego (badanie ARMYDA-4 RELOAD). W toku są liczne badania kliniczne, które powinny ustalić rolę genetycznych i fenotypowych testów oporności na kłopidogrel w praktyce klinicznej.

Opracowano na podstawie:

Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA „Boxed Warning”. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J An Coll Cardiol* 2010;56:321-41

lek. Piotr Niewiński, Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław



Komentarz:

prof. dr hab. med. Janina Stępińska
Klinika Intensywnej
Terapii Kardiologicznej
Instytutu Kardiologii, Warszawa

Indywidualizacja leczenia antyagregacyjnego – konieczność, ale czy realna?

W ostatnim czasie FDA trzykrotnie zatwierdziła nowe charakterystyki produktu leczniczego dotyczące kłopidogrelu, zawierające informacje o skuteczności jego działania antyagregacyjnego. Tak częste zmiany spowodowały, że przewodniczący American College of Cardiology – Ralph G. Brindis, i American Heart Association – Clyde W. Yancy, powołali grupę ekspertów w celu wyjaśnienia ich przyczyn.

Kłopidogrel jest prolekiem aktywowanym przez enzymy związane z cytochromem P450 (układ CYP). O tym, że pacjenci odnośzą różne korzyści ze stosowania tego leku, wiadomo od początku jego stosowania. Od dawna znany jest też problem oporności na kłopidogrel czy też odmienności w reakcji na ten lek.¹ Obecnie wiadomo, że zmienność wynika z polimorfizmu genu CYP2C19. Istnieje wiele form polimorficznych tego genu, ale trzy z nich mają największe znaczenie: CYP2C19*1 jest związany z prawidłową reakcją na kłopidogrel, a CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są allelami odpowiadającymi za jego mniej sprawny metabolizm. Zjawisko oporności płytek krwi na leczenie występuje, zależnie od przyjętej definicji, u 5-45% leczonych; prawdziwa oporność występuje u 5-10% pacjentów, a zjawisko słabej lub niewłaściwej reakcji u ok. 25% pacjentów.^{2,3}

Pozostałe formy polimorficzne zdarzają się rzadko, ale gdy więcej niż jeden allel nie funkcjonuje prawidłowo, pacjent może nie odnosić korzyści z leczenia. U pacjentów z upośledzoną z powodu dysfunkcyjnych alleli aktywnością CYP2C19 nie jest osiągalna pełna zakładana skuteczność kłopidogrelu, czego skutkiem

jest większa liczba powikłań po ostrych zespołach wieńcowych i po pierwotnej angioplastyce niż u pacjentów z prawidłową czynnością tego genu. Takiej sytuacji dotyczą ostrzeżenia, które umieszczono w zatwierdzonej ostatnio przez FDA charakterystyce produktu leczniczego.

Od kilku lat toczy się dyskusja, czy zalecać genotypowanie przed rozpoczęciem leczenia kłopidogrelem. Zalecenia takiego nie umieszczono w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej kłopidogrelu podczas jej pierwszej weryfikacji na początku 2009 r. W maju dodano informację o istnieniu grupy pacjentów słabiej metabolizujących kłopidogrel (*poor metabolizers*), co wiąże się ze słabszą reakcją na ten lek, jednak nie określono dla niej dawek. Następnie na ulotce zamieszczono zalecenie, aby unikać stosowania kłopidogrelu u pacjentów słabo odpowiadających na leczenie kłopidogrelem (*poor responders*) oraz nie łączyć tego leku z omeprazolem. Kolejną zmianą była informacja dla pacjentów o dostępności testów umożliwiających identyfikację osób słabo reagujących na leczenie, a także informacja dla lekarzy o konieczności rozważenia alternatywnej metody leczenia u tych osób.

Alternatywą dla pacjentów słabo reagujących na kłopidogrel może być zwiększenie jego dawki lub zastosowanie innego leku. Przeprowadzono kilka badań dotyczących działania antyagregacyjnego większych dawek wysycających lub podtrzymujących kłopidogrelu; większość potwierdza lepsze działanie większych dawek, co nie znaczy, że *ex vivo* jest to działanie optymalne.^{4,5} Żadne z tych badań nie opierało się wyłącznie na genotypowaniu, dlatego przeprowadzono kolejne badanie, w którym 40 zdrowych ochotników przydzielono na podstawie genotypowania i zależnie od stopnia hamowania agregacji do jednej z czterech grup. Głównym celem badania była ocena zahamowania agregacji w grupie pacjentów słabo reagujących na kłopidogrel (*poor responders*), w której zastosowano większe dawki leków – dawkę nasycającą 600 mg i podtrzymującą 150 mg. Zahamowanie agregacji (oceniające za pomocą ADP) było większe niż przy dawkach standardowych w tej samej grupie, jednak gorsze niż przy leczeniu standardowym u osób prawidłowo reagujących na kłopidogrel (*extensive responders*).

Alternatywą dla zwiększonych dawek kłopidogrelu jest stosowanie innych leków antyagregacyjnych lub dołożenie leku z innej

grupy. Zarejestrowano dwa leki, które w badaniach porównywano z klopidogrelem – prazugrel i tykagrelor. Standardowe dawki prazugrelu (dawka nasycająca 60 mg i dawka podtrzymująca 10 mg) hamują agregację w większym stopniu niż nawet 600 mg i 150 mg klopidogrelu, a osób słabo reagujących na leczenie prazugrelem jest bardzo niewiele. Lepszy efekt antyagregacyjny wiąże się z większym ryzykiem krwawień, dlatego lek jest przeciwwskazany u osób po przebytym udarze/TIA i u pacjentów >75. r.ż. U osób o masie ciała <60 kg zaleca się stosowanie mniejszej dawki podtrzymującej – 5 mg.

Zarejestrowany już po opublikowaniu omawianego dokumentu tykagrelor również hamuje agregację płytek krwi u pacjentów opornych na inne leki antyagregacyjne (*non-responders*), nie jest prolekiem i nie wymaga aktywacji. Istotnie redukuje liczbę zgonów z powodów naczyniowych i zawałów mięśnia sercowego, ale nie wpływa na liczbę udarów; nie zwiększa także liczby powikłań krwotocznych. W grupie leczonej inwazyjnie tykagrelor redukuje liczbę wszystkich zgonów, zgonów z powodów sercowo-naczyniowych, a także liczbę zawałów mięśnia sercowego i częstość występowania zakrzepicy w stencie, bez zwiększania liczby krwawień.

Innym obiecującym lekiem, który przeszedł badania II fazy, jest elinogrel. Nie zapominajmy również o antagonistach receptorów GP IIb/IIIa, które stosuje się przede wszystkim w ostrym okresie leczenia. Lekiem, który może być dodawany do dwóch leków antyagregacyjnych, jest cylostazol, stosowany już w chorobie naczyń obwodowych, ale dopiero badany w ostrych zespołach wieńcowych.

FDA nie zaleca jednoznacznie wykonywania testów genetycznych, lecz jedynie o nich informuje. Lekarz jest zobowiązany do podjęcia decyzji, czy wykonać test i jakie leczenie zastosować. Problem indywidualizacji terapii na podstawie genotypowania powinien zostać rozwiązany za pomocą prospektywnych badań z randomizacją; obecnie prowadzonych jest kilka takich badań. Autorzy przypominają, że polimorfizm genu CYP2C19 odpowiada tylko za 12% zmienności reakcji na klopidogrel, dlatego przewidywanie powikłań nie może opierać się na jednym teście, ale na ocenie wszystkich czynników ryzyka.

Nowe informacje FDA dotyczące charakterystyki klopidogrelu były szeroko komentowane w czasie kongresu European Society of Cardiology (ESC) we wrześniu tego roku w Sztokholmie.

Piśmiennictwo:

1. Muller I, Besta F, Schulz C i wsp. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective stent replacement. *Thromb Haemost* 2003;345:494-502.
2. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064-3067.
3. Feffer P, Hod H., Matetzky S. Clopidogrel resistance. The cardiologist's perspective. *Platelets* 2007;18:175-181.
4. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C i wsp. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patient with non-ST segment elevation ACS: the ALBION study. *JACC* 2006;48:931-938.
5. L'Allier P, Ducrocq G, Pranno N i wsp. Clopidogrel 600 mg double loading dose achieves stronger platelets inhibition than conventional regimens: result from the PREPAIR randomized study. *JACC* 2008;51:1916-1919.