

ÁNO

Predstavujú ticagrelor a prasugrel alternatívu v protidoštičkovej liečbe ischemických CMP?

Are ticagrelor and prasugrel an alternative in the antiplatelet treatment of ischemic stroke? **YES**

V dnešnej dobe je bežný pohľad na farmakoterapiu pacienta optikou medicíny založenej na terapeutických postupoch podľa aktuálnych guidelines. V tom prípade je možné na otázku témy kontroverzie odpovedať takmer jednoznačným NIE. Ak sa však budeme na problém pozerat' modernejším pohľadom tzv. personalizovanej medicíny, zistíme, že existujú potenciálne indikácie použitia ticagreloru (TICA) či dokonca prasugrelu (PRASU). PRASU má prekonanie tranzitórnej ischemickej ataky (TIA) či ischemickej CMP (iCMP) uvedenú v kontraindikáciach. Tzv. guidelineový prístup k pacientovi po prekonanej TIA, iCMP ako aj k pacientom, ktorí majú implantovaný karotický či intrakraniálny stent, indikuje ako prvotnú liečbu kyselinou acetylosalicylovou (ASA) a/alebo klopidogrelom (CLOPI). Tento postup používame každodenne napriek tomu, že z literatúry ako aj z klinických či laboratórných (vrátane genetických) skúseností dnes už vieme [1,2], že prevalencia rezistencie alebo nízkej rezponzibility je pomerne vysoká. Takýto prístup znamená pre rezistentného pacienta rovnaké alebo takmer rovnaké riziko recidívy, event. trombózy stentu v porovnaní s užívaním placebo a navyše predstavuje vyššie riziko komplikácií, predovšetkým krvácania. Ak použijeme princípy personalizovanej medicíny, pacientovi pred použitím liečby zrealizujeme testy na rezistenciu ASA a/alebo CLOPI či doplníme aj genetické testovanie v prípade CLOPI. A tu nastáva otázka, ako postupovať v prípade potvrdenej rezistencie. Jednou z možností je dávku liečiva zvýšiť a pacienta následne opätovne otestovať. Avšak aj tento postup častokrát vedie k pozitívnemu testu rezistencie. Podobnú

otázku si môžeme položiť aj v prípade evidentného klinického zlyhania liečby, v prípade, že jednoznačne vylúčime noncompliance pacienta.

Zaujímavou alternatívou sa v tomto svetle javí TICA. Výsledky klinickej štúdie SOCRATES nepotvrdili vyššiu účinnosť TICA v porovnaní s ASA v prevencii recidívy TIA a iCMP, pričom výskyt komplikácií bol porovnateľný [3]. Výsledky tejto klinickej štúdie je možné interpretovať aj takým spôsobom, že pokiaľ máme dôkaz rezistencie na ASA a CLOPI, tak TICA prichádza do úvahy ako liek, ktorý je rovnako účinný (nebola preukázaná non-inferiorita v porovnaní s ASA). Navyše rezistencia na TICA je dokumentovaná len v ojedinelých prípadoch. Uvedený postup je už v limitovanej miere zavedený v Slovenskej republike, kde pri dokázanej rezistencii na CLOPI v prípade implantácie karotického či intrakraniálneho stentu indikujeme podávanie TICA + ASA, pričom takáto liečba je podmienená žiadosťou o výnimku. Zatiaľ môžeme konštatovať, že naše praktické skúsenosti sú dobré. Podstatne komplikovanejšia situácia je pri indikácii PRASU. Jeho účinnosť a bezpečnosť v prevencii aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom alebo infarktomyokardu s eleváciou ST segmentu, ktorí podstúpili primárnu alebo oneskorenú perkutánnu koronárnu intervenciu, bola overená klinickou štúdiou TRITON-TIMI-38 [4]. Pri skúmaní bezpečnostného profilu bolo v skupine pacientov s anamnézou TIA alebo iCMP zistené signifikantne vyššie riziko krvácania v porovnaní s duálnou liečbou ASA + CLOPI. Údaje o účinnosti a bezpečnosti monoterapie PRASU v sekundárnej prevencii iCMP sú značne limitované. Podľa výsledkov klinickej štúdie PRASTRO-I PRASU nespĺňal podmienky non-inferiority v porovnaní s CLOPI v prevencii infarktu myokardu, iCMP a smrti z vaskulárných príčin [5]. Detailnejšia analýza výsledkov však poukázala na fakt, že



doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
Neurologická klinika
JLF UK a UNM
Martin
Slovensko

pacienti s aterosklerózou magistralných mozgových artérií by mohli mať z liečby PRASU benefit. Uvedený fakt je však potrebné overiť cieľenými klinickými štúdiami. Na rozdiel od TICA je malá časť pacientov rezistentných na CLOPI rezistentná aj na PRASU. Záverom je možné konštatovať, že na základe princípov medicíny založenej na dôkazoch a princípov personalizovanej medicíny má liečba TICA už v dnešnej dobe svoje miesto v prevencii TIA a iCMP ako alternatíva liečby ASA či CLOPI. Hoci existujú indicie výhodného použitia PRASU u selektovanej skupiny pacientov, liečba PRASU z dôvodu chýbania údajov z cieľených klinických štúdií takéto miesto zatiaľ nemá.

Literatura

1. Kubica A, Kozinski M, Grezsk G et al. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32(4): 459–466. doi: 10.1007/s11239-011-0611-8.
2. Kastrati A. New anti-platelet agents: the end of resistance? *Thromb Res* 2012; 130 (Suppl 1): S53–S55. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.275.
3. Johnston CB, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 35–43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
5. Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *Lancet Neurol* 2019; 18(3): 238–247. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30449-6.