

# Stanovisko panelu expertů odborných společností k použití tikagreloru v léčbě akutních koronárních syndromů u nemocných se sníženou renální funkcí

**Panel expertů odborných společností** (Česká internistická společnost ČLS JEP, Česká kardiologická společnost, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP)

## Úvod

U pacientů se všemi formami akutních koronárních syndromů (AKS) je snížení renálních funkcí spojeno nejen s horší prognózou, ale i se zvýšeným rizikem krvácení, což může pozměnit poměr rizik a přínosu antiagregační léčby. I mírná a středně těžká dysfunkce ledvin (chronic kidney disease – CKD) zvyšuje riziko výskytu infarktu myokardu a úmrtí u všech forem AKS [1,2]. I když nejsou mechanismy vyššího výskytu příhod u CKD dosud plně objasněny, jako možné faktory byly popsány akcelerace aterosklerózy, vyšší oxidační stres, zánět a zvýšená agregace krevních destiček stejně jako nedostatečné užívání doporučených léků, např. antitrombotik, i invazivních výkonů [3].

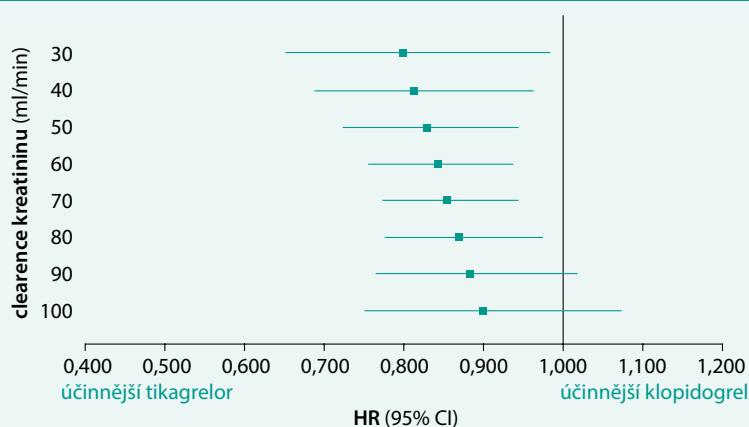
## Výsledky studie PLATO

Ve studii PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) snížil tikagrelor v porovnání s klopido-grelem výskyt primárního kombinovaného sledovaného parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody) po 12 měsících při podobné incidenci závažného krvácení. Přibližně čtvrtina populace ve studii vyhovovala obecné definici CKD [4,5]

s hodnotou glomerulární filtrace < 60 ml/min (1 ml/s), což lze vysvětlit skutečností, že ve studii PLATO neexistovala žádná vylučovací kritéria pro zařazení ve smyslu renální dysfunkce s výjimkou nutnosti dialýzy [6].

Nejdůležitějším nálezem z předložené subanalýzy výsledků těchto CKD pacientů je skutečnost, že nezávisle na renální funkci snížil tikagrelor v porovnání s klopido-grelem incidenci ischemických příhod a mortalitu, a to bez významného zvýšení incidence závažného nebo fatálního krvácení. U CKD skupiny byl zaznamenán absolutní pokles v primárním kombinovaném sledovaném parametru v obou léčených větvích, nicméně tikagrelor snižoval tento parametr o 4,7 % více než klopido-grel; u pacientů s normálními renálními funkcemi byl tento rozdíl jen 1 %. Snížení incidence primárního kombinovaného sledovaného parametru tikagrelorem u pacientů s CKD bylo dáno zejména snížením mortality s absolutním poklesem o 4 % za rok u pacientů s CKD v porovnání s 0,5 % za rok u pacientů s normálními renálními funkcemi. Zajímavé je, že se tento trend s pokročilostí CKD nesnižoval, naopak nemocní s velmi těžkou renální dysfunkcí z léčby profitovali nejvíce. Tento vztah může odrážet účinnější snížení výskytu ischemic-

**Graf. Výsledky HR s 95% CI pro primární kompozitní cíl, kterým byla úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, při srovnání účinnosti tikagreloru a klopido-grelu při rozdílných hraničních hodnotách (cut points) CrCl. Upraveno podle [7]**



CI – interval spolehlivosti (confidence interval) CrCl – clearance kreatininu HR – poměr rizik (hazard ratio)

kých příhod s vyšší a stabilní mírou inhibice krevních destiček tikagrelorem u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod s minimálním dopadem na výskyt nadměrného krvácení (graf a tab). Tikagrelorem vyvolaná inhibice zpětného vychytávání adenosinu erytrocyty může případně zlepšovat perfuzi myokardu, což je účinek u pacientů s poruchou renálních funkcí snad ještě důležitější [6]. Dušnost a komorové pauzy jako potenciální adenosinem zprostředkované nežádoucí účinky tikagreloru, se vyskytly s nízkou frekvencí a při poklesu renálních funkcí se jejich výskyt nezvyšoval [7].

### Výsledky studií CREDO a CURE

Významný přínos tikagreloru oproti klopidoogrelu u pacientů s CKD kontrastuje s absencí přínosu klopidoogrelu v porovnání s placebem. Ve studii CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) snížil klopidoogrel oproti placebu souhrn výskytu úmrtí, infarktu myokardu a cévních mozkových příhod u pacientů s normálními renálními funkcemi; u pacientů s mírnou nebo středně těžkou renální dysfunkcí však byla pozorována opačná tendence s absolutním zvýšením počtu příhod [8]. Ve studii CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) byl rovněž popsán mírný absolutní i relativní pokles výskytu primárního ischemického sledovaného parametru ve skupině s klopidoogrelem oproti placebu u pacientů s renální dysfunkcí v porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi, i když interakce nebyla statisticky významná [9].

### Stanovisko Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Na podkladě předložených dat a dalších analýz rozhodl Státní ústav pro kontrolu léčiv o přiznání dalšího zvýšení úhrady pro léčivý přípravek Brilique 90 mg s vyko-  
natelností k 1. 2. 2017 takto:

„Přípravek, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou, je hrazen v prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (akutní koronární syndrom bez ST elevace, akutní infarkt myokardu s ST elevací) a se sníženou funkcí ledvin, definovanou jako clearance kreatininu pod 60 ml/min (1 ml/s). Tikagrelor je hrazen až po dobu 12 měsíců, pokud není dříve ukončení léčby klinicky indikováno.“ [10].

Zásadním a jediným parametrem pro získání zvýšené úhrady je tedy hodnota clearance kreatininu.

### Způsoby stanovení glomerulární filtrace

Aby tedy bylo možné zvýšenou úhradu aplikovat, je nutné u všech pacientů stanovit hodnotu glomerulární filtrace (GF). Samotné vyšetření hodnoty sérového kreatininu nestačí, jelikož ten nemusí přesně vypovídat o úrovni GF a může být zkreslen řadou faktorů (velká svalová hmota, malnutrice, pohlaví, věk atd). V současné době měříme GF pomocí clearance endogenního kreatininu anebo vylučováním exogenního markeru filtrací (např. inulin). Všechny metody pro clearance jsou dosti složité, hlavním limitujícím faktorem je správný sběr moči po dobu 24 hod. Proto je v klinické praxi GF nejčastěji odhadována (eGF) ze sérové koncentrace kreatininu, popřípadě sérové koncentrace cystatinu C [11].

K odhadu GF lze použít několik vzorců, přičemž základem všech je hodnota sérového kreatininu. Dále většina z nich zahrnuje věk pacienta a jeho pohlaví, případně hmotnost či rasu. Dlouho používaná formule podle Cockcrofta a Gaulta se již dnes nedoporučuje. V posledních letech se celosvětově nejvíce používal pro výpočet vzorec eGF vypracovaný na podkladě velké multicentrické studie, která sledovala vliv příjmu bílko-

**Tab. Srovnání výsledků léčby tikagrelorem a klopidoogrelem u pacientů s CKD s hodnotami při normálních renálních funkcích – odhad podle MDRD. Upraveno podle [7]**

		celkově		tikagrelor		klopidogrel			
hodnoty CrCl (ml/min)	randomizace	n	%/rok	n	%/rok	n	%/rok	HR (95% CI)	p pro interakci
výsledky primárního cíle: úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP									
celkově	15 202	1 538	10,8	703	9,8	835	11,7	0,84 (0,76–0,93)	0,03
< 60	2 562	457	19,4	189	16,4	268	22,4	0,71 (0,59–0,86)	
≥ 60	12 640	1 081	9,1	514	8,5	567	9,6	0,90 (0,80–1,02)	
všechny příčiny úmrtí									
celkově	15 202	728	5,2	321	4,5	407	5,8	0,79 (0,68–0,92)	0,02
< 60	2 562	282	12,3	109	9,6	173	14,9	0,64 (0,50–0,81)	
≥ 60	12 640	446	3,8	212	3,5	234	4,0	0,91 (0,75–1,09)	
závažné krvácení (definované v PLATO)									
celkově	15 202	1 518	11,1	781	11,5	737	10,7	1,07 (0,97–1,19)	0,98
< 60	2 562	319	14,3	161	14,5	158	14,2	1,08 (0,87–1,34)	
≥ 60	12 640	1 199	10,5	620	10,9	579	10,1	1,08 (0,96–1,20)	

vin v potravě na rychlost progresu renálních onemocnění (MDRD rovnice byla použita pro odhad eGF i ve studii PLATO). MDRD studie ovšem zahrnovala pouze pacienty s pokročilejším chronickým onemocněním ledvin a měla i další nevýhody. Proto byla stejnými autory snaha vytvořit rovnici novou, která bude použitelná pro výpočet eGF i u zdravé populace. Výsledkem byla v roce 2009 rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

### Doporučené stanovení glomerulární filtrace – CKD-EPI

Rovnice CKD-EPI poskytuje výsledky nejbližší reálné GF a je doporučeno ji v současnosti preferovat před rovnicí MDRD [11]. Odhad GF ze sérové koncentrace kreatininu

provádějí laboratoře na vyžádání zdarma a hodnota vám tedy přijde s příslušnými laboratorními výsledky testovaných krevních vzorků. Stanovení tohoto parametru tedy nepředstavuje žádné další finanční náklady (záležitost nastavení softwaru) pro indikujícího lékaře.

### Stanovisko panelu expertů

Panel expertů odborných společností pro nefrologii, interní medicínu, kardiologii a klinickou biochemii se na svém zasedání dne 26. 4. 2017 shodl na tom, že výsledky studie PLATO vyžadují vydání následujících doporučení, která mají sloužit při rozhodování o indikaci léčiva tikagrelor a která jsou podkladem pro uplatnění dalšího zvýšení úhrady pro přípravek Brilique 90 mg.

### Stanovisko k použití tikagreloru v léčbě AKS u nemocných se sníženou renální funkcí

- U všech pacientů s AKS indikovaných k léčbě tikagrelorem **vyšetřit hodnotu sérového kreatininu a stanovit eGF** (ideálně podle vzorce CKD EPI; možné ale i jiné)
- Toto **vyšetření** je vhodné provést v období, ve kterém je již nemocný ve stabilizovaném stavu (ideálně před dimisí) nebo kdykoli při podezření na zhoršení renálních funkcí
- Je-li hodnota eGF < 60 ml/min (1 ml/s), je možné vést léčbu tikagrelorem v režimu další zvýšené úhrady bez doplatku pacienta (eGF zde zhruba odpovídá clearance endogenního kreatininu)
- Kontrolní vyšetření sérového kreatininu a stanovení eGF je vhodné provést po 1 a 12 měsících od zahájení léčby, jelikož terapie tikagrelorem může být spojena s poklesem GF:
  - pokles eGF  $\pm 10\%$  proti vstupní hodnotě lze akceptovat (odpovídá datům ze studie PLATO)
  - při poklesu eGF o více než 20 % je vhodné další dodatečné vyšetření k odhalení příčiny jejího poklesu

### Literatura

1. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1285–1295. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa041365>>.
2. Best PJ, Lennon R, Ting HH et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7): 1113–1119. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/S0735-1097\(02\)01745-X](http://doi:10.1016/S0735-1097(02)01745-X)>.
3. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8): 1587–1592. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacc.2004.06.072>>.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-S266. Dostupné z WWW: <[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(02\)70089-9/pdf](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(02)70089-9/pdf)>.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089–2100. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>>.
6. James S, Akerblom A, Cannon CP et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral p2y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157(4): 599–605. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>>.
7. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial.

*Circulation* 2010; 122(11): 1056–1067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796>>.

8. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events during Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008; 155(4): 687–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.046>>.

9. Keltai M, Tonelli M, Mann JF et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(2): 312–318. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1097/01.hjr.0000220582.19516.a6>>.

10. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Jednání výboru pro humánní léčivé přípravky (CMHP) 14.-17. prosince 2015. Informace dostupné z WWW: <[http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=brilique&data%5Bcode%5D=&data%5Batic\\_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bchbox%5D%5B%5D=brill-yes&data%5Bchbox%5D%5B%5D=brill-no&data%5Bchbox%5D%5B%5D=brill-def&data%5Bwith\\_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=brilique&data%5Bcode%5D=&data%5Batic_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bchbox%5D%5B%5D=brill-yes&data%5Bchbox%5D%5B%5D=brill-no&data%5Bchbox%5D%5B%5D=brill-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20)> NEBO <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/12/news\\_detail\\_002445.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1\\_002445.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detailhttp://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002445.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1_002445.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)>.

11. Zima T, Racek J, Tesař V et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(3): 138–152. Dostupné z WWW: <[http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2014/2014-3/KBM\\_3\\_2014\\_Dop-ledviny-139.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2014/2014-3/KBM_3_2014_Dop-ledviny-139.pdf)>.

Za Českou internistickou společnost  
České lékařské společnosti J. E. Purkyně  
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM  
[www.interna-cz.eu](http://www.interna-cz.eu)

Za Českou kardiologickou společnost, z.s.,  
prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA,  
MUDr. Hana Skalická, CSc.,  
doc. MUDr. Martin Mates, CSc., FESC  
[www.kardio-cz.cz](http://www.kardio-cz.cz)

Za Českou nefrologickou společnost, o.s.,  
prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.  
[www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz)

Za Českou společnost klinické biochemie  
České lékařské společnosti J. E. Purkyně  
prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.  
[www.cskb.cz](http://www.cskb.cz)

*Doručeno do redakce 6. 6. 2017*

Srdečně Vás zveme na III. Česko – Slovenskou lipidovou akademii,  
kteou pořádá společnost Fileno pod odbornou záštitou ČSAT, ČIS a SAA.

**ČESKO-SLOVENSKÁ  
LIPIDOVÁ AKADEMIE**

**20. – 21. 10. 2017  
Hotel Galant  
Mikulov**

**I. OZNÁMENÍ**

**Tematické okruhy**

- Možnosti snižování LDL-cholesterolu:  
od diety po injekce.
- Role HDL cholesterolu  
a jeho modifikace z hlediska  
kardiovaskulárního rizika.
- Které markery aterosklerózy  
vyšetřovat a kdy?
- Remnantní lipoproteiny  
a kardiovaskulární riziko.
- Nežádoucí účinky při léčbě  
hypolipidemiky a jejich řešení.
- Co naši praxi přinesly poslední velké  
klinické studie?
- Interaktivní kazuistiky.

**registrace & info  
[www.csipa.cz](http://www.csipa.cz)**

Odborná garance akce:  
Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

pod odbornou záštitou