

Cangrelor (KENGREXAL®) – nový starý známý

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Cangrelor je jediným nitrožilním inhibítozem destičkového receptoru P2Y₁₂ s klinicky prokázanou účinností pro snížení ischemických komplikací PCI. Přehledný článek popisuje jeho farmakologii, klinické studie a empirické indikace jeho použití.

Klíčová slova: cangrelor, trombóza stentu, PCI.

Cangrelor (KENGREXAL®): a new old acquaintance

Cangrelor is the only intravenous platelet P2Y₁₂ receptor inhibitor with proven clinical efficacy for the reduction of PCI – related ischemic complications. Cangrelor pharmacology, clinical studies, and off-label indications are discussed in this review article.

Key words: cangrelor, stent thrombosis, PCI.

Úvod

Se značným zpožděním za světem se v současné době do České republiky dostává lék cangrelor (Kengrexal®). Registrační studie léku byly publikovány v letech 2009–2013 a od té doby je stále jediným intravenózním inhibítozem destičkového receptoru P2Y₁₂, který je dostupný pro řešení rizikových situací při koronárních angioplastikách. Dle doporučení je cangrelor indikován ke snížení výskytu kardiiovaskulárních trombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHs), kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) a kteří nebyli léčeni perorálně podávaným inhibítozem P2Y₁₂ před provedením PCI, nebo u kterých není léčba perorálně podávaným inhibítozem P2Y₁₂ možná nebo vhodná. Dominantním místem jeho použití je tedy prostor katetrizačního sálu a následně koronární jednotky nebo anesteziologicko-resuscitační péče.

Farmakologie cangreloru

Cangrelor je přímý antagonist destičkových receptorů P2Y₁₂ (podobně jako ticagrelor), který tímto způsobem blokuje aktivaci a agregaci krevních destiček vyvolanou adenosindifosfá-

tem (ADP). Bolusové podání s následnou infuzí (bolus 30 µg/kg + infuze v dávce 4 µg/kg/min) vede k inhibici trombocytů během dvou minut. Protideštičkový účinek je zachován po celou dobu trvání infuze a tuto skutečnost lze ověřit běžně dostupnými testy pro monitoraci P2Y₁₂ inhibitorů (VASP-P, Multiplate, VerifyNow). Bez ohledu na dávku se aktivita destiček plně obnovuje do jedné hodiny.

Cangrelor se silně váže na plazmatické proteiny. Odbourává se však defosforylací poměrně rychle, jeho poločas je proto po ukončení infuze pouze 3–6 minut. Přibližně polovina léku se vylučuje ledvinami, při snížené funkci ledvin ale není potřeba žádná úprava dávky. Stejně tak lze dávkování ponechat standardní bez ohledu na funkci jater. Na rozdíl od ticagreloru nebyla prokázána žádná významná farmakologická interakce s léky, které jsou metabolizovány jaterními enzymy.

Protože je cangrelor kompetitivní látkou k ADP při soutěži o receptor P2Y₁₂, může podobně jako ticagrelor vyvolávat dušnost jako svůj nejčastější nežádoucí účinek. Výskyt však je udáván pouze v jednotkách procent, tíže příznaků nebývá dramatická a obtíže zpravidla odezní v průběhu dvou hodin po ukončení infuze.

Navazující léčba inhibitory P2Y₁₂

Cangrelor je zpravidla podáván několik hodin od zahájení PCI a po jeho ukončení je potřeba přejít na léčbu perorálními inhibitory P2Y₁₂.

V registračních studiích byl v drtivé převaze podáván v různém časovém okamžiku clopidogrel. Jeho podávání v nasycovací dávce se doporučuje až po skončení infuze cangreloru, protože je popisován snížený inhibiční účinek v případě souběžného podání clopidogrelu a cangreloru. Tato obava bude pravděpodobně zbytečná, protože po podání nasycovací dávky trvá několik hodin (2–6 hodin, případně déle dle oběhového stavu pacienta), než jsou v krvi prokazatelné antiagregačně účinné metabolity clopidogrelu. Je proto obtížně představitelné, že by se v té době ještě tyto metabolity mohly setkat s receptorem P2Y₁₂, který je stále obsazený cangrelorem. V každém případě je skutečností, že použití clopidogrelu ponechává po skončení infuze cangreloru na několik hodin krevní destičku zvýšeně aktivní.

Prasugrel byl zprvu podáván rovněž po ukončení infuze cangreloru. Při takovém postupu však vznikl interval přibližně jedné hodiny

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., ivovarvarovsky@gmail.com
Kardiologické centrum Agel, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

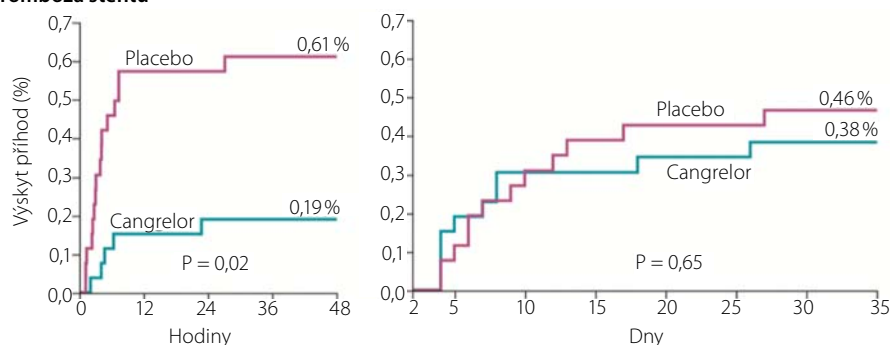
Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(1): 63–66

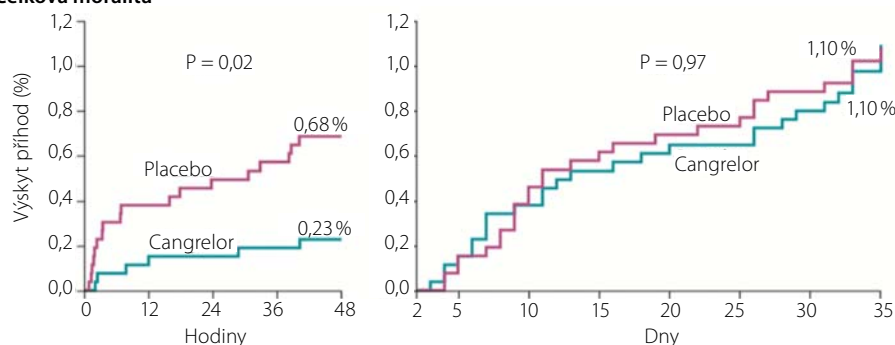
Tab. 1. Výsledky studie CHAMPION PCI

	Cangrelor n = 3 889	Clopidogrel n = 3 865	Odds ratio (95 % CI)
Úmrtí, IM, IDR	290 (7,5 %)	276 (7,1 %)	1,05 (0,88–1,24)
IM	278 (7,1 %)	256 (6,6 %)	1,09 (0,91–1,29)
Trombóza stentu	7 (0,2 %)	11 (0,3 %)	0,63 (0,25–1,63)
Závažné krvácení (klasifikace ACUITY)	158 (3,6 %)	126 (2,9 %)	1,26 (0,99–1,60)

IM – infarkt myokardu; IDR – ischemia-driven revascularization, ischemií vyvolaná revaskularizace

Obr. 1. Výskyt trombózy stentu ve studii CHAMPION PLATFORM

Trombóza stentu

Obr. 2. Celková mortalita ve studii CHAMPION PLATFORM

Celková mortalita

Tab. 2. Výsledky studie CHAMPION PLATFORM

	Cangrelor n = 2 654	Placebo n = 2 641	Odds ratio (95 % CI)
Úmrtí, IM, IDR	185 (7,0 %)	210 (8,0 %)	0,87 (0,71–1,07)
IM	177 (6,7 %)	191 (7,2 %)	0,92 (0,74–1,13)
Trombóza stentu	5 (0,2 %)	16 (0,6 %)	0,31 (0,11–0,85)
Celková mortalita	6 (0,2 %)	18 (0,7 %)	0,33 (0,13–0,83)
Závažné krvácení (klasifikace ACUITY)	147 (5,5 %)	93 (3,5 %)	1,61 (1,23–2,10)

IM – infarkt myokardu; IDR – ischemia-driven revascularization, ischemií vyvolaná revaskularizace

po skončení infuze, kdy byla prokazatelná zvýšená reaktivita trombocytů. Podávání prasugrelu již během infuze cangreloru dokázalo tuto periodu eliminovat, a tak se dnes doporučuje podání nasycovací dávky prasugrelu minimálně 30 minut před ukončením infuze. Při obvyklé 2–4 hodinové infuzi cangreloru lze podat prasugrel v dávce 60 mg již na počátku infuze.

Ticagrelor je sice podobně jako cangrelor přímým kompetitivním inhibitorem receptoru P2Y₁₂, ale jeho použití je nejvíce univerzální. ADP vazebné místo receptoru P2Y₁₂ je totiž odlišné od

vazebného místa ticagreloru, proto si tyto dva léky vzájemně nevadí. Zároveň má ticagrelor relativně dlouhý poločas přítomnosti v krvi (6–12 hodin), a proto dokáže zajistit hladký přechod z infuze cangreloru na perorální léčbu bez periody zvýšené aktivity trombocytů. Ticagrelor lze podat kdykoliv v průběhu jakkoliv dlouhé infuze cangreloru v obvyklé nasycovací dávce (1).

Klinické studie

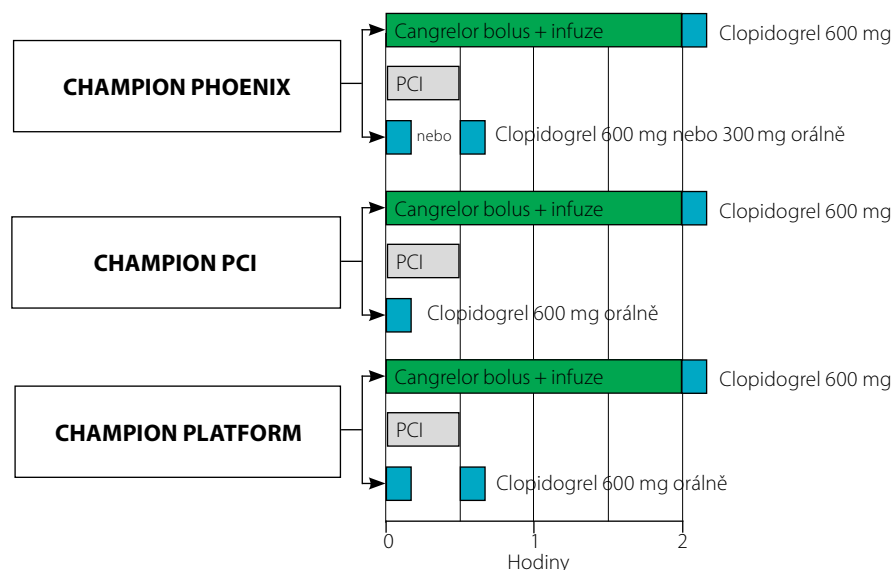
První registrační studii cangreloru byla **CHAMPION PCI**, ve které byla protidestič-

ková léčba zahajována 30 minut před PCI (600 mg clopidogrelu nebo dvouhodinová infuze cangreloru). Zařazeno bylo 8 877 nemocných s převahou pacientů, kteří byli léčeni pro akutní koronární syndrom (50 % NSTEMI, 25 % nestabilní angina pectoris, 10 % STEMI, 15 % stabilní angina pectoris). Léčba cangrelorem byla z hlediska výskytu primárního ukazatele i z hlediska dalších ischemických příhod srovnatelná s léčbou clopidogrelem. Cangrelor vykazoval statisticky nevýznamný trend k vyššímu výskytu závažných krvácení, nezávažná krvácení byla potom zvýšena o jednu pětinu (2) (tabulka 1).

Studie **CHAMPION PLATFORM** byla uspořádána tak, že cangrelor nebo placebo byly podávány od počátku PCI, clopidogrel 600 mg byl potom podáván až po výkonu. Složení populace bylo potom posunuto ještě více ve prospěch nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseku, stabilní nemocní tvořili pouze 5 % všech nemocných. Pacienti léčeni cangrelorem měli významně nižší celkovou mortalitu a byl pozorován významně nižší výskyt trombózy stentu během prvních 48 hodin od PCI. Po 30 dnech byl však výskyt těchto příhod zcela srovnatelný a primární ukazatel studie (úmrtí, infarkt myokardu, ischemií vyvolaná revaskularizace) nebyl při léčbě cangrelorem významně ovlivněn (obrázky 1, 2). Výskyt krvácivých příhod podle kritérií studie byl významně vyšší při léčbě cangrelorem. Nezávažná krvácení byla zvýšena o jednu třetinu, závažná potom o dvě třetiny (3) (tabulka 2).

První dvě velké studie s cangrelorem nenaplnily zcela očekávání, ale naznačily potenciál cangreloru pro snížení výskytu vážných ischemických komplikací v časném období po PCI (úmrtí, trombóza stentu). Průkaz většího efektu cangreloru byl však metodicky obtížný v populaci probíhajícího akutního koronárního syndromu, kde bylo obtížné odlišit infarkt probíhající již před vstupem do studie a infarkt vznikající v souvislosti s PCI. Studie **CHAMPION PHOENIX** byla proto uspořádána s cílem definitivně zhodnotit skutečný potenciál cangreloru pro snížení ischemických příhod a zároveň stanovit riziko krvácení v celé populaci nemocných s ICHS, kteří přicházejí k elektivní i k urgentní PCI. Zásadním momentem bylo, že v této studii – na rozdíl od předchozích – byla použita univerzální definice akutního infarktu myokardu (obrázek 3).

Obr. 3. Uspořádání všech studií CHAMPION



Tab. 3. Výsledky studie CHAMPION PHOENIX

	Cangrelor n = 5 472	Clopidogrel n = 5 470	Odds ratio (95 % CI)
Úmrtí, IM, IDR, ST	257 (4,7 %)	322 (5,9 %)	0,78 (0,66–0,93)
IM	207 (3,8 %)	255 (4,7 %)	0,80 (0,67–0,97)
Trombóza stentu (ST)	46 (0,8 %)	74 (1,4 %)	0,62 (0,43–0,90)
Závažné krvácení (klasifikace GUSTO)	9 (0,2 %)	6 (0,1 %)	1,50 (0,53–4,22)

IM – infarkt myokardu; IDR – ischemia-driven revascularization, ischemií vyvolaná revaskularizace; ST – trombóza stentu

Tab. 4. Metaanalýza studií s cangrelorem při koronární angioplastice

	48 hodin Cangrelor vs. Clopidogrel OR (95 % CI)	30 dnů Cangrelor vs. Clopidogrel OR (95 % CI)
Úmrtí, IM, IDR, ST	0,81 (0,71–0,91)	0,87 (0,78–0,97)
Celková mortalita	0,73 (0,47–1,15)	0,97 (0,76–1,23)
Infarkt myokardu	0,85 (0,74–0,97)	0,85 (0,74–0,97)
Trombóza stentu	0,59 (0,43–0,80)	0,69 (0,54–0,88)
Závažné krvácení (GUSTO)	1,22 (0,70–2,11)	-
Závažné krvácení (TIMI)	1,14 (0,69–1,90)	-
Závažné krvácení (ACUITY)	1,53 (1,34–1,76)	-

IM – infarkt myokardu; IDR – ischemia-driven revascularization, ischemií vyvolaná revaskularizace; ST – trombóza stentu

Zařazeno bylo celkem 11 145 nemocných se stabilní anginou pectoris (57 %), akutním koronárním syndromem bez ST elevací (25 %) a s akutním infarktem myokardu (STEMI, 18 %). Cangrelor byl podáván před zahájení PCI a poté nejméně dvě hodiny s následnou nasycovací dávkou 600 mg clopidogrelu. Kontrolní skupina byla léčena clopidogrelem před PCI nebo po PCI v dávce 300–600 mg podle volby operátora. Primárním ukazatelem účinnosti byla kombinace úmrtí, infarktu myokardu, ischemií vyvolané revaskularizace a trombózy stentu během 48 hodin od PCI. Ukazatelem bezpečnosti byl výskyt krvácení dle klasifikace GUSTO (4) (tabulka 3).

Cangrelor snížil výskyt všech ischemických příhod během 48 hodin po PCI o významných 22 %. Nebyla ovlivněna celková mortalita, redukce byla způsobena snížením rizika akutní trombózy stentu o 38 % a snížením rizika infarktu myokardu o 20 %. Drtivá většina infarktů myokardu byla periprocedurální příhody (typ 4a dle univerzální definice). Podle použitých kritérií studie bylo riziko závažného krvácení při použití cangreloru srovnatelné s rizikem krvácení při léčbě clopidogrelem. Čistý klinický benefit (kombinace rizika ischemie a krvácení) tak vychází statisticky významně příznivě ve prospěch použití cangreloru (4,8 % vs. 6,0 %, OR=0,80; 95 % CI 0,68–0,94). Podání clopidogrelu před nebo po PCI nehrálo

ve výsledku žádnou roli, cangrelor byl účinnější v obou případech. Z analýzy podskupin se ukázal výrazně velký prospěch z léčby cangrelorem pro nemocné s extrakoronární aterosklerózou (redukce rizika ischemických příhod o 64 %, $p=0,003$).

Metaanalýza všech tří registračních studií cangreloru prokazuje významný přínos této léčby během PCI ve srovnání s clopidogrelem. Je sníženo riziko všech ischemických příhod, riziko trombózy stentu a riziko infarktu myokardu jak během prvních 48 hodin, tak během prvních 30 dnů od PCI (5) (tabulka 4).

Další možnosti využití cangreloru

Dvě vlastnosti zásadně odlišují cangrelor od ostatních inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂: **možnost nitrožilního podání** a velmi krátká doba do nástupu i do ukončení jeho farmakologického účinku. První vlastnost nabízí použití u nemocných, kteří nejsou schopni perorálního příjmu (pacienti s poruchou vědomí) nebo u kterých je nástup účinku perorálních léků velmi opožděn nebo zcela neefektivní (akutní infarkt myokardu, šokové stavy, podání opiátů). Tyto situace musíme zatím řešit empiricky, protože kvalitní data pro posouzení účinnosti a bezpečnosti léčby v těchto situacích zatím nemáme. Účinnost a bezpečnost cangreloru při léčbě nemocných s akutním infarktem myokardu a kardiogenním šokem řeší v současnosti česká multicentrická randomizovaná studie DAPT-SHOCK-AMI (NCT03551964, prof. MUDr. Zuzana Moťovská, Ph.D.) nebo slovinská Cangrelor in Comatose Survivors of OHCA Undergoing Primary PCI (NCT04005729, Marko Noc MD, Ph.D.).

Více údajů máme pro klinické situace, které využívají **rychlého nástupu i odeznění účinku** cangreloru. Jde o skupinu nemocných s vysokým ischemickým i vysokým krvácivým rizikem, kdy cangrelor umožňuje rychlé ukončení antiagregačního účinku v případě vzniku krvácení nebo v případě nutnosti velkého operačního výkonu („bridging“). Ve studii **BRIDGE** byli nemocní při čekání na chirurgickou revaskularizaci myokardu po vysazení thienopyridinu léčení infuzí cangreloru (0,75 µg/kg/min) nebo placebem. Doporučená doba operace po vysazení thienopyridinu byla pět dnů pro clopidogrel a sedm dnů pro prasugrel. Infuze cangreloru nebo placebo byla podávána minimálně dva dny

a ukončena byla vždy 1–6 hodin před operací. Nemocní léčení cangrelorem měli významně častěji účinně potlačenou destičkovou agregaci během čekání na operaci (98,8 % vs. 19,0 %, $RR=5,2$; 95 % CI 3,3–8,1) podle testu VerifyNow, riziko krvácení při operaci bylo potom zcela srovnatelné (11,8 % vs. 10,4 %, $p=0,76$). Efekt thienopyridinu odezníval v průměru třetí den (v 99 % byl vysazeným lékem clopidogrel) a nebyl pozorován žádný rozdíl v ischemických příhodách během čekání na operaci (2,8 % vs. 4,0 %, $p=ns$). Přínos studie lze shledávat v průkazu možnosti několikadenní infuze cangrelorem a v určení optimálního dávkovacího schématu pro tento způsob použití (6).

Cangrelor a ostatní antitrombotika

Cangrelor byl ve studiích CHAMPION podáván vždy spolu s kyselinou acetylsalicylovou a s antikoagulačním lékem (převážně nefrakcionovaným heparinem, méně často bivalirudinem). Srovnávacím lékem ke cangreloru byl vždy clopidogrel a nemáme tedy dostatek validních dat pro srovnání klinické účinnosti cangreloru vůči ticagreloru nebo prasugrelu.

Dosud jediná studie testovala cangrelor proti vysoce účinným inhibitorům $P2Y_{12}$. Ve studii

CANTIC byla porovnávána účinnost **cangreloru a ticagreloru** na potlačení agregace destiček při měření metodami VerifyNow a VASP-P. Celkem 50 pacientů se STEMI, kteří byli léčeni primární PCI, dostalo na počátku rozdrčené tablety 180 mg ticagreloru. Zároveň byla zahájena infuze cangreloru nebo placeba. Cangrelor dosáhl účinného potlačení agregace destiček již po pěti minutách a po celou dobu trvání infuze byla destičková agregace omezena významně více než při podání samotného ticagreloru. Dostatečného potlačení destičkové agregace bylo při použití ticagreloru dosaženo až po dvou hodinách od podání. Po ukončení infuze byly hodnoty potlačení destičkové agregace srovnatelné, a tím byla potvrzena farmakologická kompatibilita ticagreloru a cangreloru. Studie nebyla dostatečně velká pro hodnocení klinických ukazatelů (7).

Kombinace cangreloru s inhibitory GP IIb/IIIa byla ve studiích CHAMPION dovolena pouze jako záchranná indikace při ischemických komplikacích výkonu. Podání GP IIb/IIIa bylo vyvážené u pacientů s oběma typy léčby (cangrelor vs. clopidogrel) a dovolilo analýzu vlivu této kombinace na klinický průběh PCI. Ukazuje se, že cangrelor dokázal redukovat výskyt ischemických příhod bez zvýšení krvácení

stejným způsobem při léčbě GP IIb/IIIa jako bez této léčby. Naopak ale přidání GP IIb/IIIa nesnížilo výskyt ischemických komplikací, ale pouze zvýšilo výskyt vážných krvácení. Použití inhibitorů GP IIb/IIIa bychom se tedy měli snažit vyhnout a při volbě mezi těmito dvěma léky by přednost měl dostat cangrelor (8).

Závěr

Cangrelor je vysoce účinný protideštičkový lék s rychlým nástupem účinku a s jeho rychlým odezněním po ukončení infuze. Používá se společně s kyselinou acetylsalicylovou a heparinem při koronární angioplastice ke snížení výskytu periprocedurálního infarktu myokardu a trombózy stentu. Hladký přechod na dlouhodobou inhibici $P2Y_{12}$ receptoru perorálními léky je zajišťován podáním ticagreloru nebo prasugrelu během infuze cangreloru. Doporučované podání clopidogrelu po skončení infuze cangreloru může být hlavním důvodem vzniku několika-hodinového období zvýšené agregace destiček po PCI. Současné podání inhibitorů GP IIb/IIIa během infuze cangreloru se nedoporučuje. Alternativní možnosti použití (dlouhodobé podávání u nemocných v kritickém stavu, přemostovací terapie do operace) jsou v současnosti empirickými indikacemi.

LITERATURA

1. Angiolillo DJ. International expert consensus on switching platelet $P2Y_{12}$ receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017; 136: 1955–1975.
2. Harrington RA, Stone GW, McNulty S. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–2329.
3. Bhatt DL, Lincoff MA, Gibson MC. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–2341.

4. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303–1313.
5. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013; 382: 1981–1992.
6. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac sur-

7. Franchi F, Rollini F, Rivas A. Platelet inhibition with cangrelor and crushed ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019; 139: 1661–1670.
8. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW. Cangrelor with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 176–185.