

# Klopidogreeliresistenssi – lääkevasteen arviointi ja kliininen merkitys

Klopidogreeli estää irreversiibelisti P2Y<sub>12</sub>-ADP-reseptorin välityksellä verihitaleiden aktivaatiota. Tämä aihiolääke aktivoituu CYP450-järjestelmän kautta. Aktiivisen lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja siten lääkevaikutus vaihtelevat suuresti yksilöittäin. Osa vaihtelusta selittyy geneettisillä syillä, mutta myös lääkeaineinteraktiot saattavat vaikuttaa vasteeseen. Jopa 30 %:lla potilaista saavutettu teho on oletettua vähäisempi. Heikkoon lääkevasteeseen liittyy suurentunut kardiovaskulaaritapahtumien riski. Klopidogreeliresistenssin mittaaminen laboratoriotutkimuksin on haasteellista. Useita menetelmiä on kehitetty, ja niitä on tulossa myös kliiniseen käyttöön. Tutkimustietoa klopidogreeliresistentin potilaan muista hoitovaihtoehtoista on toistaiseksi niukasti. Uusia verihitaleiden estäjiä on kehitetty, ja niistä prasugreelilla on jo myyntilupa. Tehokkaampaan antitromboottiseen hoitoon liittyy kuitenkin lisääntynyt verenvuotovaara. Lähivuosina sepelvaltimotautipotilaan verihitaleisiin vaikuttava lääkitys määritetään todennäköisesti yksilöllisesti vastetta mitaten.

**Sepelvaltimotauti** on monitekijäinen sairaus, jonka hyvässä sekundaaripreventiossa pyritään vaikuttamaan useisiin riskitekijöihin, mm. veren hyytymistäipumukseen. Verihitaleiden toimintaa estävät lääkkeet ovat keskeisiä erityisesti akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ja pallolaajennustoimenpiteiden jälkeen. Pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon (ASA) ja klopidogreelin yhdistelmä on vakiinnuttanut asemansa jokaisen tällaisen potilaan lääkityksenä. Klopidogreelin lisääminen ASAn

rinnalle vähentää sydäninfarkteja 25 % ja kardiovaskulaarikuolemia 20 %. (Antitrombotic Trialists' Collaboration 2002). Kuitenkin yhdistelmähoidosta huolimatta 15 % potilaista joutuu akuuttia tapahtumaa seuraavan vuoden aikana uudelleen sairaalahoitoon kardiovaskulaariongelmiin vuoksi (Steg ym. 2007).

Todellinen ASA-resistenssi on harvinainen. Asiaa on vastikään käsitelty tässä lehdessä (Mustonen 2010). Klopidogreeliresistenssi on sen sijaan todellinen ja merkittävä ongelma. Kaikilla potilailla rutiinimaisesti käytetty lääkeannos (latausannos 300–600 mg ja ylläpitoannos 75 mg kerran vuorokaudessa) ei aina johda riittävään lääkevasteeseen. Erityisen suuri merkitys asialla on stenttipotilaille, joilla huonosta lääkevasteesta, verihitaleiden erityisen voimakkaasta aktivaatiosta tai mekaanisesta syystä aiheutuva stenttitromboosi voi johtaa sydäninfarktiin tai jopa äkkikuolemaan. Klopidogreeliresistenssin määrittäminen on haasteellista, eikä hyvää tapaa mitata lääkkeen vaikutusta ole ollut käytettävissä. Uusia vaihtoehtoisia lääkkeitä on tullut ja tulossa markkinoille, mutta tutkimustietoon perustuvaa kliinistä näyttöä tehottomaksi epäillyn klopidogreelihoidon muuttamisen tueksi on toistaiseksi niukasti.

## Verihitaleiden aktivaatio

Verihitaleiden aktivaatio on valtimotukoksen synnyssä keskeinen tapahtuma. Repeytyneet endoteeli paljastaa rakenteita, jotka johtavat verihitaleiden aktivaatioon, aggregaatioon ja lopulta veritulpan syntyyn. Verihitale voi aktivoitua useita eri reittejä, joiden yhteisenä päätapahtumana on GPIIb/IIIa-reseptorin konformaatiomuutos aktiiviseen muotoon-

sa. Trombosyyttien aktivaation välittäjinä toimivat mm. adenosiinidifosfaatti (ADP), tromboksaani A<sub>2</sub>, trombiini, kollageeni ja adrenaliini (KUVA). ASAlla pyritään estämään tromboksaanireittiä ja klopidogreelilla ADP:n vaikutusta. Yhden tai kahden aktivaatioreitin estämisen ei voida olettaa johtavan trombosyyttien toiminnan täydelliseen estoon. Toisaalta trombosyyttien toiminnan hyvin tehokas esto johtaa verenvuotoherkkyyden lisääntymiseen. Lääkityksessä on aina kyse optimaalisen tasapainon löytämisestä tukos- ja vuotovaaran kesken.

### Klopidogreelin metabolia ja vaikutusmekanismi

Klopidogreeli on toisen sukupolven tienopyridiini, joka sitoutuu selektiivisesti ja irreversiibelisti verihitaleen pinnan P2Y<sub>12</sub>-ADP-reseptoriin ja estää siten ADP:n verihitaletta aktivoivaa vaikutusta. Klopidogreelimolekyylillä on inaktiivinen, ja vain sen aktiivinen metaboliitti tuottaa lääkevaikutuksen. Lääkkeen hyötyosuus on pieni; suurin osa aihiolääkkeestä muuttuu esteraasireaktion kautta inaktiiviseksi metaboliitiksi. Vain 15 % muuntuu aktiiviseksi lääkeaineeksi CYP450-entsyymijärjestelmän kautta. Erityisesti isoentsyymien 3A4, 3A5, 2B6 ja 2C19 on mainittu olevan tässä tärkeitä. Tämä aktivaatioreitti on kaksiportainen, mikä lisää herkkyyttä geneettisen polymorfismin vaikutukselle (Quinn ja Fitzgerald 1999, Ernest ym. 2008).

Klopidogreelistä on tulossa markkinoille geneerisiä valmisteita, joiden biologinen samanarvoisuus on osoitettu asianmukaisesti mutta joiden kliinisestä vaikutuksesta ei ole etenevää näyttöä. Osa valmisteista on eri suoloja kuin alkuperäinen klopidogreelivetyysulfatti (Ashraf ym. 2005, Kim ym. 2009).

### Klopidogreeliresistenssin määritelmä ja esiintyvyys

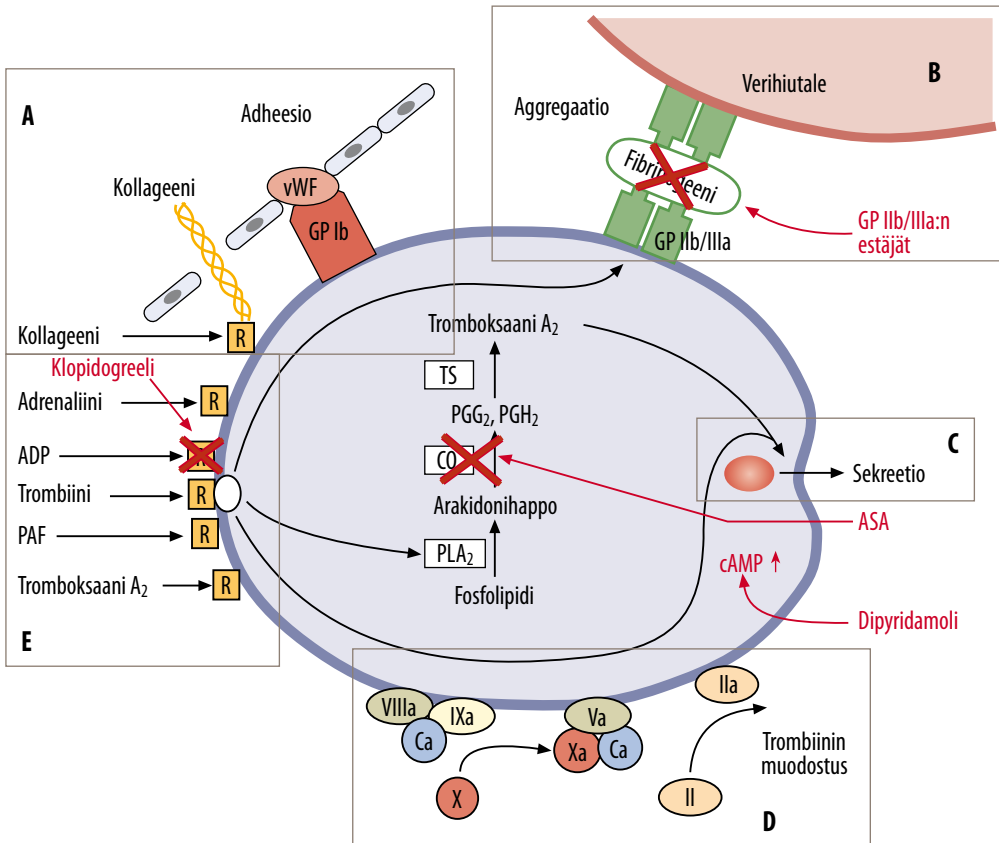
Klopidogreeliresistenssille on kirjallisuudessa esitetty lukuisia eri määritelmiä. Ilmiö voidaan jakaa farmakokineettiseen resistenssiin

elimistössä on riittämätön) ja farmakodynaamiseen resistenssiin (aktiivinen lääkeaine ei riittävästä pitoisuudesta huolimatta vaikuta farmakologiseen kohteeseensa, kuten reseptoriin tai entsyymiin tms.). Kliinisellä resistenssillä tarkoitetaan tromboottista tapahtumaa klopidogreelihoidon aikana. Käsite ei ole tässä yhteydessä mielekäs, sillä monitekiäisen sairauden lääkehoidon yhteydessä olisi epärealistista odottaa, että mikään yksittäinen lääkeaine pystyisi ehkäisemään taudin kaikki komplikaatiot. Laboratorioresistenssi puolestaan viittaa in vitro -määrityksissä todettuun heikentyneeseen lääkevaikutukseen.

Klopidogreeliresistenssistä puhuttaessa tulisi eurooppalaisen kardiologiseen tromboosiin perehtyneen ryhmän mukaan puhua vain laboratorioresistenssistä (Kuliczkowski ym. 2009). Klopidogreelivasteen mittaamiseen ei kuitenkaan ole yhteisesti hyväksyttyä ja standardoitua menetelmää. Tästä syystä klopidogreeliresistenssin esiintyvyydeksi on kirjallisuudessa esitetty hyvin vaihtelevia lukuja (5–44 %). Meta-analyysin perusteella ilmiön arveltiin koskevan peräti joka viidettä pallolajennuspotilasta (Snoep ym. 2007).

### Klopidogreelivasteen mittaaminen

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin mittaaminen on menetelmällisesti vaikeaa ja soveltuu vain tutkimuskäyttöön. Verihitaleiden ADP-välitteistä aktivaatiota, johon klopidogreelin vaikutus kohdistuu, voidaan arvioida toiminnallisin kokein. Menetelmiä on lukuisia, ja tässä käsittelemme vain aiheen kannalta keskeisiä. Klopidogreelin biokemiallista vastetta voidaan myös arvioida mittaamalla suoraan spesifisiä P2Y<sub>12</sub>-reseptorivälitteisiä solunsisäisiä vasteita. Tuloksia tulkittaessa on hyvä muistaa, että lääkevaste noudattaa normaalijakaumaa eikä tutkittavia voi yksinkertaisesti luokitella joko ”normaaleihin” tai ”poikkeaviin”. Kullekin menetelmälle on kuitenkin määritetty erilaisissa potilasaineistoissa raja-arvoja, jotka liittyvät huonompaan kliiniseen ennusteeseen. On myös osoitettu, että käytettäessä suurempaa latausannosta (600 mg vs 300 mg) tai suurempaa ylläpitoannosta



**KUVA.** Kaavakuva verihiiutaleaktivaatiosta (Heikkilä ym. 2008). Verihiiutale tarttuu endoteelin alta paljastuvaan kollageeniin kollageenireseptorien ja von Willebrandin tekijään (vWF) GP Ib -reseptorin (GP Ib (IX)) avulla (A). Tämän tarttumisen seurauksena alkaa verihiiutaleen sisäinen tapahtumaketju, joka johtaa verihiiutaleen muodonmuutokseen, GP IIb/IIIa -reseptorien konformaatiomuutokseen ja aggregaatioon (B). Samanaikaisesti granuloiden sisältö vapautuu (C) ja hyytymistekijäkomplekseja muodostuu negatiivisesti varautuneelle fosfolipidipinnalle, jolloin trombiinin tuotanto tehostuu ja fibriniä alkaa syntyä (D). Verihiiutaleiden aktivaatiota voivat kiihdyttää omien reseptoriensa välityksellä useat verenkierrossa liukoisina olevat tekijät, kuten ADP (P2Y<sub>12</sub>-reseptori), trombiini (PAR1-reseptori), adrenaliini, verihiiutaleita aktivoiva tekijä (platelet activating factor, PAF) ja tromboksani A<sub>2</sub> (E). Kuvassa näkyvät myös verihiiutaleiden estäjien vaikutuskohdat.

(150 mg vs 75 mg), jää huonon lääkevästeen omaavien potilaiden määrä vähäisemmäksi (Neubauer ym. 2008). Tämä viittaa siihen, ettei nykyään rutiinikäytössä oleva kaikille sama annostelu aina ole riittävä.

Klopidogreelivastetta arvioitaessa verihiiutaleiden toiminnan mittaamisen kultainen standardi on optiseen transmissioon perustuva aggregometria, jossa verihiiutaleiden aktivaatio runsaasti verihiiutaleita sisältävässä plasmassa aiheutetaan lisäämällä ADP:tä. Menetelmä vaatii erityisosaamista ja on hidas ja kallis eikä siten sovellu rutiinikäyttöön. Tutkimusrapor-

teissa aggregaation mittaaminen vaihtelee suuresti mm. käytetyn agonistin pitoisuuden suhteen. Tutkimuksen toistettavuus on myös huono. Tästä syystä tulosten vertaaminen keskenään on lähes mahdotonta eikä mitään raja-arvoa poikkeavalle, huonoon kliiniseen ennusteeseen liittyvälle tulokselle ole voitu määrittää (Ben-Dor ym. 2009, Bonello ym. 2009). Aggregometriamenetelmän vieritestisovellus on Multiplate analyzer -aggregometri. Tällä menetelmällä on vastikään yhdessä tutkimuksessa osoitettu yhteys verihiiutaleiden heikon eston ja akuutin stenttitromboosin vä-

lillä (Sibbing ym. 2009). Laitteen käyttö vaatii oman kokemuksemme mukaan kohtalaisesti perehtymistä ja määritys vie aikaa, joten se sopii paremmin laboratoriotutkimukseen kuin todelliseksi vieritestilaitteeksi.

VerifyNow-menetelmä perustuu samaan ADP:n aiheuttamaan aggregaatioon kuin edellä kuvattu menetelmä, mutta reaktio mitataan vieritestilaitteella kokoverestä. Määritys on nopea. Lähes 700:n akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavan pallolaajennuksella hoidetun potilaan aineistossa tulos  $\geq 240$  PRU oli kardiovaskulaarikuoleman ja sydäninfarktin itsenäinen riskitekijä vuoden seurannassa (Marcucci ym. 2009). Pienessä elektiiiviseen pallolaajennukseen tulevien potilaiden aineistossa ROC-analyysillä (receiver operating characteristic) saatiin puolestaan lääkeainestentin asennuksen jälkeen suurentuneen kardiovaskulaaritaantumien riskin raja-arvoksi  $\geq 235$  PRU (Price ym. 2008). Löydökset täytyy kuitenkin vielä vahvistaa suurissa etenevissä aineistoissa ennen menetelmän ottamista kliiniseen rutiinikäyttöön.

Klopidogreelin biokemiallista vaikutusta voidaan arvioida virtaussytometrialla mittaamalla tietyn verihitaleen sisäisen proteiinin fosforylaatiota (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP). Menetelmä mittaa suoraan P2Y<sub>12</sub>-reseptorin estoa, sillä normaalisti reseptorin aktivoituminen ADP:n stimuloimana johtaa solunsisäisen syklisten AMP:n määrän vähenemiseen ja VASP:n fosforylaation estymiseen. Jos klopidogreelivaikutus on olemassa, on VASP fosforyloituneessa muodossaan (VASP-P). Yleisimmin tulos ilmoitetaan suhdelukuna PRI (platelet reactivity index). Mitä pienempi suhdeluku, sitä suurempi on lääkevaikutus (Schwarz ym. 1999). Myös VASP:lle on esitetty eri tutkimuksissa erilaisia raja-arvoja ja suuren PRI:n on osoitettu ennustavan sekä stentitrombooseja että uusintainfarkteja (Barragan ym. 2003, Blindt ym. 2007, Frere ym. 2007). Vaste katsotaan hyväksi, jos tulos on alle 50 %. Arvon ollessa yli 70 % on lääkevaikutus selvästi normaalia heikompi. Toisaalta yhden tutkimuksen valossa näyttäisi siltä, että kovin pieneen PRI:hin saattaa liittyä suurentunut vuotoriski (Cuisset ym. 2009).

VASP-fosforylaatiomenetelmä on Suomessa käytössä Suomen Punaisen Ristin Veripalvelussa. Sitä voidaan erityistapauksissa käyttää kliinisten ongelmatilanteiden arvioinnissa.

## Puutteellisen klopidogreelivasteen syyt

Ehdottomasti tärkein heikentyneen klopidogreelivasteen syy on potilaan huono hoito-ominaisuus. Eri aineistoissa jopa kolmannes potilaista on laiminlyönyt säännöllisen lääkeytyksen (Melloni ym. 2009). Kliinikko ei voikaan turhaan korostaa lääkkeenoton tärkeyttä potilaan kanssa keskustellessaan. **TAULUKOSSA** on esitetty mahdolliset laboratorioresistenssiä aiheuttavat tekijät.

Erityisesti CYP2C19\*2-alleelin kantajilla klopidogreelin metabolia on heikentynyt, ja heillä kardiovaskulaaristen haittatapahtumien vaara on suurempi kuin CYP2C19\*1-alleelin kantajilla (Mega ym. 2009, Simon ym. 2009). CYP450-järjestelmään liittyvät lääkeaineinteraktiot ovat olleet viime aikoina esillä.

Lipofiliisten statiinien (atorvastatiini, simvastatiini) heikentävää vaikutusta klopidogreelin tehoon ei ole voitu vahvistaa suurissa potilasaineistoissa (Saw ym. 2007). Näyttö protonipumpun estäjien (PPI) – erityisesti omepratsolin – epäedullisesta vaikutuksesta klopidogreelin metaboliaan rekisteriaineistoissa on ristiriitaista. Suuressa etenevässä materiaalissa (TRITON-TIMI 38) 13 608 akuuttia sepelvaltimotautipotilasta satunnaistettiin saamaan joko prasugreelia tai klopidogreelia. Heistä 4 529 (33 %) käytti PPI-lääkettä satunnaistamisen aikaan, mutta tällä lääkityksellä ei ollut vaikutusta kliiniseen ennusteeseen kummassakaan ryhmässä (O'Donoghue ym. 2009). Kuitenkin sekä FDA että EMA ovat toistaiseksi kehottaneet varovaisuuteen klopidogreelin ja PPI-lääkkeiden yhteiskäytössä.

## Verihiutaleiden lisääntynyt aktivaatio tehokkaasta klopidogreelihoidosta huolimatta

Tienopyridiinit estävät ADP-välitteistä verihitaleaktivaatiota mutta eivät vaikuta muihin

aktivaatiostimulusiin, kuten kollageeniin, trombiiniin ja adrenaliiniin. Jos verihiutaleiden aktivaatio jää suureksi lääkehoidosta huolimatta, liittyy tilanteeseen selvästi lisääntynyt kardiovaskulaaritapahtumien riski (Cuisset ym. 2006). Joissakin kliinisissä tilanteissa verihiutaleet ovat hyperreaktiivisia. Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, akuutti koronaarisyndrooma, dyslipidemia ja lihavuus.

## Pitääkö hoitoa muuttaa, jos klopidogreelivaste on heikentynyt?

Näyttöä heikentyneen klopidogreelivasteen (laboratorioresistenssi) merkityksestä huonomman kardiovaskulaariennusteen kannalta on kertynyt kohtalaisen paljon. Sen sijaan tutkimustietoon perustuvaa näyttöä hoidon muuttamisesta tavalla tai toisella on toistaiseksi käytettävissä hyvin niukasti. Kaikki vaihtoehdot perustuvat hypoteeseihin, jotka tulee testata etenevissä, satunnaistetuissa tutkimuksissa. Meneillään on useita tutkimuksia, jotka valmistuessaan antavat lisätietoa asiasta. Joka tapauksessa on syytä varmistaa, että muut sepelvaltimotautien riskitekijät ovat hyvässä hoitotasapainossa. Seuraavia menettelytapoja on kuitenkin esitetty, mutta korostettakoon, että tietoa niiden kliinisestä tehosta tai turvallisuudesta ei ole käytettävissä.

**Annoksen suurentaminen.** Klopidogreelin latausannos 600 mg on selvästi tehokkaampi kuin 300 mg, eikä siihen näyttäisi liittyvän merkittävästi suurempaa vuotoaaraa (Cuisset ym. 2006). Suurempi latausannos on jo hyvin laajalti käytössä ennen pallolaajennusta. Pienessä tutkimuksessa klopidogreelin latausannosta suurennettiin VASP-vasteen perusteella tarvittaessa jopa 2,4 g:aan. Kun annos määritettiin tällä tavoin, kardiovaskulaaritapahtumia näytti esiintyvän vähemmän kuin standardihoitoryhmässä. Myöskään vuotokomplikaatioita ei ollut enempää suuren annoksen ryhmässä (Bonello ym. 2008). Ylläpitoannoksen suurentaminen 150 mg:aan on yksi vaihtoehto, jonka tehosta tai turvallisuudesta ei ole tietoa. CURRENT-OASIS 7 -tutkimuksessa verrattiin suurempaa klopidogreeli-

**TAULUKKO.** Kirjallisuudessa esitettyjä heikentyneen klopidogreelivasteen mahdollisia mekanismeja (De Miguel ym. 2008).

Pienentynyt hyötyosuus (bioavailability)
Hoitomyyntävyysongelmat
Riittämätön annos
Huono imeytyminen
Lääkeaineinteraktiot (CYP450)
Geneettiset syyt
P2Y <sub>12</sub> -reseptorin polymorfiat
CYP450-polymorfiat, erityisesti 2C19*2
Glykoproteiini Ia -polymorfiat
Glykoproteiini IIb/IIIa -polymorfiat
Lisääntynyt ADP-eritys
P2Y <sub>12</sub> -reseptorien lisääntynyt määrä
Verihiutaleiden lisääntynyt aktiivisuus
Akuutti sepelvaltimotautikohtaus
Diabetes, insuliiniresistenssi
Lihavuus
Nopeutunut verihiutaletuotanto
P2Y <sub>12</sub> -reseptorista riippumattomien aktivaatioreittien lisääntynyt aktiivisuus
Trombiini
Tromboksaani A2
Kollageeni
Adrenaliini

annosta (300–600 mg:n latausannos, 75 mg:n ylläpitoannos viikon ajan) vakioannokseen ja todettiin suurempaan annokseen liittyvän vähemmän kardiovaskulaaritapahtumia (Mehta ym. 2009). Löydös saattaa kuitenkin selittyä pelkästään suuremmalla latausannoksella, ja lyhyen aikaa käytetyn suuremman ylläpitoannoksen merkitys jää arvailun varaan.

**Lääkkeen vaihto.** Markkinoille on tullut (prasugreeli) ja tulossa kilpailevia valmisteita (mm. tikagrelori). Prasugreeli on uuden sukupolven suun kautta otettava tienopyridiiniyhymän P2Y<sub>12</sub>-reseptorin irreversiibeli antagonisti, jonka metaboliassa on vähemmän yksilöllistä vaihtelua. TRITON-TIMI 38 -tutkimuksessa prasugreelin (60 mg:n latausannos, 10 mg:n ylläpitoannos) tehoa verrattiin klopidogreeliin (300 mg:n latausannos, 75 mg:n ylläpitoannos) ST-nousuinfarktin ja ei-ST-nousuinfarktin saaneilla. Prasugreeliryhmässä esiintyi selvästi vähemmän sydäninfarkteja, 1025

## YDINASIAI

- ▶▶ Klopidoogreeliresistenssi on ongelma, jolla on merkitystä potilaan ennusteeseen.
- ▶▶ Kliiniseen rutiinikäyttöön soveltuvia menetelmiä klopidoogreelivasteen mittaamiseksi ei ole vielä tarjolla.
- ▶▶ Jos klopidoogreelivaste on todettu huonoksi, muita hoitovaihtoehtoja on olemassa ja kehitteillä, mutta lääkityksen muuttamisen tueksi on vain niukasti tutkimustietoa.
- ▶▶ Antitromboottisen hoidon tehostamiseen liittyy aina lisääntynyt verenvuotoriski.

aivohalvauksia ja sydänkuolemia kuin vertailuryhmässä, mutta hintana oli merkittävästi suurempi vakavien verenvuotojen vaara. Vuotovaara korostui erityisesti pienipainoisilla (alle 60 kg), iäkkäillä (yli 75 v) ja aiemmin aivohalvauksen tai TIA:n sairastaneilla. Aivan erityisesti tulee huomata ohitusleikkaukseen liittyvä vuotoriski, joka on nelinkertainen klopidoogreelia saaneisiin verrattuna (Wiviott ym. 2007). Tikagrelori on suun kautta otettava ei-tienopyridiiniiryhmän P2Y<sub>12</sub>-reseptorin reversiibeli salpaaja, jonka puoliintumisaika on 7–8 tuntia. Se on sellaisenaan aktiivinen lääkeaine eikä vaadi metaboloitumista vaikutuksen aikaansaamiseksi. PLATO-tutkimuksessa verrattiin tikagreloria (latausannos 180 mg ja ylläpitoannos 90 mg × 2) klopidoogreeliin (300 mg:n latausannos, 75 mg:n ylläpitoannos) akuuttia koronaarisyndroomaa potevilla, joista 72 %:lle tehtiin pallolaajennus. Seuranta-aika oli vajaa vuosi. Kuten prasugreelia käytävillä, tutkimuslääkeryhmässä esiintyi selvästi vähemmän sydäninfarkteja, aivohalvauksia ja sydänkuolemia kuin vertailuryhmässä, mutta hintana oli merkittävästi suurempi vakavien, ohitusleikkaukseen liittymättömien verenvuotojen vaara. Olisi ollut odotuksenmukaista, että reversiibeliä tikagreloria käytävillä myös ohitusleikkaukseen olisi liittynyt vähemmän vuotokomplikaatioita

kuin irreversiibeliä klopidoogreelia käyttäneillä, mutta tässä suhteessa ryhmät eivät eronneet toisistaan (Wallentin ym. 2009).

Näiden uusien lääkeaineiden rooli käytännön potilastyössä on vielä avoin. Niiden yleistyntä käyttöä tulee alkuvuosina rajoittamaan myös selvästi korkeampi hinta klopidoogreeliin verrattuna.

Silostatsoli lisää verihituleiden syklistä AMP:tä ja tehostaa tällä mekanismilla klopidoogreelin tehoa. OPTIMUS-2-tutkimuksessa silostatsolin lisääminen ASAn ja klopidoogreelin oheen tehosti ADP-välitteisen verihituleiden aktivaation estoa ja vähensi stenttitrombooseja (Biondi-Zoccai ym. 2008). Lääke ei ole Suomessa saatavilla.

## Lopuksi

Sepelvaltimotaudin tunnetut riskitekijät hyperlipidemia, hypertonia ja hyperglykemia ovat helposti mitattavissa, ja vastetta lääkehoidon voidaan näiltä osin hyvin arvioida. Verihituleiden toiminnan mittaaminen on sen sijaan ongelmallista, ja verihituleisiin vaikuttavien lääkkeiden vaikutusta on vaikea arvioida. Klopidoogreelivasteen tiedetään kuitenkin olevan yksilöllinen, ja heikentyneellä vasteella on myös kliinistä merkitystä. Tarvitsemme kiipeästi tutkimustietoa eri mittausmenetelmien kliinisestä merkityksestä. Tulevaisuudessa käytettävissä on todennäköisesti tutkimuspaneeli, jonka avulla verihituleisiin vaikuttava lääkitys pyritään räätälöimään potilaskohtaisesti. Hyytymiseen vaikuttavan lääkityksen kääntöpuolena on aina verenvuotoriski. Vanha totuus on, että tehokas veritulpan estäjä on myös tehokas verenvuodon aiheuttaja. Tämä asia on syytä pitää mielessä erityisesti uusien, entistäkin tehokkaampien lääkkeiden yhteydessä. Hienoa olisi, jos voisimme laboratoriokokein määrittää verihituleiden tehokkaan mutta turvallisen eston tason. Tällaista tietoa ei kuitenkaan vielä ole käytettävissä. ■

**MARJA PUURUNEN, LKT, erikoislääkäri**

**PIRJO MUSTONEN, LT, erikoislääkäri**

SPR Veripalvelu  
Kivihaantie 7  
00310 Helsinki



## KIRJALLISUUTTA

- Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis on randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Ashraf T, Ahmed M, Talpur MS, ym. Competency profile of locally manufactured clopidogrel Lowplat and foreign manufactured clopidogrel Plavix in patients of suspected ischemic heart disease (CLAP-IHD). *J Pak Med Assoc* 2005;55:443–8.
- Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, ym. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:295–302.
- Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol* 2009;104:227–33.
- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Anselmino M, ym. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008;155:1081–89.
- Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, ym. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost* 2007;98:1329–34.
- Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, ym. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1404–11.
- Bonello L, De Labriolle A, Scheinowitz M, ym. Emergence of the concept of platelet reactivity monitoring of response to thienopyridines. *Heart* 2009;95:1214–9.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, ym. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1339–45.
- Cuisset T, Cayla G, Frere C, ym. Predictive value of post-treatment platelet reactivity for occurrence of post-discharge bleeding after non-ST elevation acute coronary syndrome. Shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment? *Euro-intervention* 2009;5:325–9.
- DeMiguel A, Ibanez B, Badimon JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008;100:196–203.
- Ernest CS, Small DS, Rohatagi S, ym. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2008;35:593–618.
- Frere C, Cuisset T, Quilici J, ym. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007;98:838–43.
- Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Hui-kuri H, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. *Kardiologia. 2., uudistettu painos.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008.
- Kim SD, Kang W, Lee HW, ym. Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther* 2009;31:793–803.
- Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, ym. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426–35.
- Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, ym. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119:237–42.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, ym. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, ym. CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080–8.
- Melloni C, Alexander KP, Ou FS, ym. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104:175–81.
- Mustonen P. ASA ei aina tehoa, mutta vika ei yleensä ole lääkkeessä. *Duodecim* 2010;5:468–9.
- Neubauer H, Lask S, Engelhardt A, ym. How to optimise clopidogrel therapy? Reducing the low-response incidence by aggregometry guided therapy modification. *Thromb Haemost* 2008;99:357–62.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, ym. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–97.
- Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, ym. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992–1000.
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667–72.
- Saw J, Brennan DM, Steinhilb SR, ym. CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:291–5.
- Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometric analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets. *Thromb Haemost* 1999;82:1145–52.
- Sibbing D, Braun S, Morath T, ym. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849–56.
- Simon T, Verstruyt C, Mary-Krause M, ym. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenmoob JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–31.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, ym. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–206.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, ym. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, ym. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.

### **SIDONNAISUUDET**

**MARJA PUURUNEN:** Osallistunut ulkomaisiin kongresseihin lääkealan yritysten tukemana (Bayer, Orion). Toiminut yrityksen asiantuntijana (Sanofi-Aventis).

**PIRJO MUSTONEN:** Toistuvia luentoja eri terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen koulutuksissa (Novartis Finland Oy, Sanofi-Aventis Oy, Sanquin Oy).

### **Summary**

#### **Clopidogrel resistance – assessment of drug response and clinical significance**

Clopidogrel inhibits platelet action through the P2Y<sub>12</sub>-ADP receptor in an irreversible manner. Plasma levels of the active drug and thus the drug effect exhibit large individual variation. Part of the variation is explained by genetic reasons, but drug interactions may also have an effect on the response. The obtained efficacy is lower than anticipated in as many as 30% of the patients. The poor drug response is associated with an increased risk of cardiovascular events. Measurement of clopidogrel resistance with laboratory studies is challenging. Several methods have been developed and are becoming available for clinical use.