

За резидуалния сърдечно-съдов риск след ОКС и тикагрелор – неумолимите факти в цифри

Проф. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Острият коронарен синдром (ОКС) е сборен термин от няколко клинични състояния, включващи нестабилна ангина пекторис (НАП), миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) и миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI). В основата им е патологичен процес на тромбоза, в резултат на руптура на атеросклеротична плака в коронарните артерии. Общоприет стандарт в съвременното лечение на ОКС е използването на двойната анти-тромбоцитна терапия. Въпреки доказаните ползи от най-често прилаганата до момента комбинация ацетилсалицилова киселина (ASA) и клопидогрел, се наблюдават и редица ограничения, които доведоха до разработване и одобрение на нови терапевтични подходи с цел редукция на съществуващия остатъчен риск от сърдечно-съдови събития.

ОКС е най-честата причина за смърт в развитите страни. В Европа над 700 000 пациенти годишно умират от ОКС. Смъртността (до 6 месеца и до 5 година) е най-висока при NSTEMI, по-ниска при STEMI и най-ниска при нестабилната ангина, като по-голямата част от смъртните инциденти настъпват след дехоспитализацията, което показва значението на ефективната вторична профилактика (фиг. 1).¹

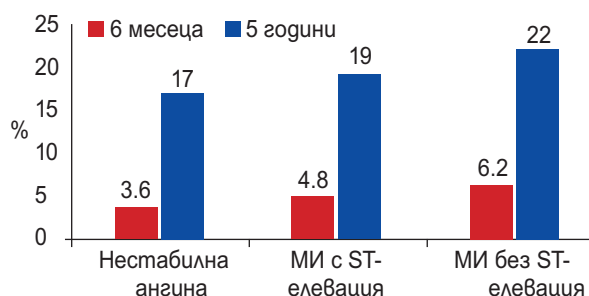
В световен мащаб средно 15% от пациентите с установена атеросклеротична болест претърпяват големи сърдечно-съдови събития през първата година на проследяване.² Установено е, че настъпват в линейна зависимост с времето.³ Това поражда необходимостта от подобряване както на цялостния подход при лечението на пациентите с ОКС, така и на конкретните терапии. Особено

внимание се обръща върху ограниченията от ползата на клопидогрел като основна анти-тромбоцитна терапия и на необходимостта за постигане на по-ефективна P2Y12 инхибиция.

Ефикасността на клопидогрел се ограничава от бавната и вариабилна трансформация на прекурсора в активен метаболит, което рефлектира върху степента на инхибиране на тромбоцитната агрегация, и в крайна сметка води до повишен риск за развитие на кръвоизлив, тромбоза на стента и инфаркт на миокарда (ИМ) при пациентите с лош отговор към лечението⁴⁻⁶ с медикамента.

Различията в отговора към лечението с клопидогрел се обясняват донякъде и с генетична вариабилност на метаболизиращите го ензими. Една от госта оспорваните стратегии, целящи повишаване на ефикасността му, е използване на по-висока натоварващата доза.⁷

През последните години в употреба бяха въведени два нови анти-тромбоцитни медикамента – прасугрел и тикагрелор, които изглеждат са с по-висока ефикасност, по-бърз ефект и по-предвидимо



Фиг. 1. Смъртност на 6 месеца и на 5 година при различни форми на ОКС

инхибиране на тромбоцитния P2Y12 рецептор.⁸ Специално внимание заслужава наученото от клинично проучване във фаза III – Проучване за оценка на инхибирането на тромбоцитната агрегация и резултатите при пациентите (The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes, PLATO), сравняващо ефикасността и безопасността на тикагрелор с тези на клопидогрел. Една от целите е също така и оценката на потенциалната роля на тикагрелор в клиничната практика за лечение на ОКС.

Фармакодинамично тикагрелор, за разлика от клопидогрел, е обратим и директен P2Y12-рецепторен инхибитор, който не се нуждае от метаболитно активиране и който постига по-бързо, по-високостепенно и по-предвидимо инхибиране на тромбоцитната агрегация.⁹ DISPERSE-2, проучване във фаза II, сравнява две дози тикагрелор – 90 и 180 mg два пъти дневно, с клопидогрел в доза 75 mg, като между различните дози не се установява разлика по отношение на честотите на поява на кръвоизливи.¹⁰ В допълнение, при по-високата доза тикагрелор се установяват белези на повишен риск за развитие на брадикардия, камерни паузи и диспнея, поради което в PLATO, което оценява дали тикагрелор превъзхожда клопидогрел за профилактиката на сърдечно-съдови инциденти при всички пациенти с ОКС, е избрана дозировката от 90 mg два пъти дневно.

Дизайнът на проучването PLATO е описан в публикация на James S. и колектив.¹¹ Подходящи за включване в изследването са били пациенти, хоспитализирани за ОКС с или без ST-елевация и с начало на симптомите в рамките на предшестващите 24 часа. И в двете терапевтични групи се допуска предшестващо лечение с клопидогрел. При ОКС без ST-елевация се изисква пациентът да покрива поне 2 от следните критерии: промени на ST-сегмента, говорещи за исхемия; положителен биомаркер за миокардна некроза; един от следните показатели за повишен риск: възраст над 60 години; преживян миокарден инфаркт (МИ) или лечение чрез аортокоронарен байпас (АКБ); атеросклеротична болест на сърцето; анамнеза за инсулт, преходна исхемична атака, стеноза на каротидната артерия или мозъчно-съдова реваascularизация; захарен диабет; периферно-съдова болест; или хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min). За пациенти с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) се изисква да покриват два включващи критерия: персистираща ST-елевация от поне 0.1 mV в поне две съседни отвеждания или новопоявил се ляв бедрен блок (ЛББ); и намерение за осъществяване на първична перкутанна ко-

ронарна интервенция (ПКИ). Главните изключващи критерии са: каквото и да е противопоказание за приложение на клопидогрел, фибринолитична терапия по-малко от 24 часа преди рандомизирането, необходимост от перорална антикоагулантна терапия, повишен риск за развитие на брадикардия и съпътстващо лечение с мощен инхибитор или индуктор на CYP3A.

Пациентите са рандомизирани да получават тикагрелор или клопидогрел чрез двойно-сляп модел в продължение на 12 месеца. Тикагрелор се прилага като натоварваща доза от 180 mg, след което лечението продължава с 90 mg два пъти дневно. Онези пациенти, рандомизирани да получават клопидогрел, за които е известно, че не са получили натоварваща доза и които не са приемали клопидогрел в продължение на поне 5 дни преди рандомизирането, получават натоварваща доза от 300 mg, след което лечението продължава с доза 75 mg два пъти дневно. Останалите пациенти продължават приема на клопидогрел по формата на проучван медикамент в еднократна поддържаща доза от 75 mg дневно. Пациентите, насочени за ПКИ след рандомизирането, са получавали в допълнение проучван медикамент сляпо (300 mg клопидогрел по преценка на изследователя и 90 mg тикагрелор, ако са изминали над 24 часа от рандомизирането). Освен в случай на непоносимост, всички пациенти са получавали ацетилсалицилова киселина (ASA) в доза 75–100 mg дневно. При пациентите, неприемалите преди това ASA, предпочитаната натоварваща доза е 325 mg; 325 mg е била и допустимата дневна доза в продължение на 6 месеца след стентирание.

Изходни характеристики

Приемните диагнози са равномерно разпределени между пациентите, приемащи тикагрелор и клопидогрел: МИ със ST-елевация – 37.5–38.0%; инфаркт на миокарда без ST-елевация (NSTEMI) – 42.9–42.5%; и нестабилна ангина – 16.6–16.8%.¹² Стойностите на тропонина са били повишени изходно при 85.3% от пациентите на тикагрелор и при 86.1% от пациентите на клопидогрел. И в двете групи сходен процент пациенти са били с анамнеза за предшестващ инфаркт на миокарда и ПКИ (20.4–13.6% в групата на тикагрелор и 20.7–13.1% в групата на клопидогрел). При изходната хоспитализация първична инвазивна терапевтична стратегия е била планирана при 72.1% от пациентите на тикагрелор и при 71.9% от пациентите на клопидогрел. По време на изходната хоспитализация при 60.9–61.1% е извършена ПКИ, а при 4.3–4.7% е направена сърдечна операция.

Ефикасност

Средната продължителност на лечение с проучвания медикамент е била 277 дни. Първичният показател за ефикасност включва сбор от сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда и инсулт.¹² На 12 месец той е бил по-нисък в групата на тикагрелор, в сравнение с групата на клопидогрел [9.8 срещу 11.7%; относителен риск (HR) 0.84; 95% доверителен интервал (CI), 0.77–0.92; $p < 0.001$]. Разликата се дължи на редуцията на случаите на сърдечно-съдова смърт и инфаркт на миокарда, без намаляване на случаите на развитие на инсулт. Редуцията се наблюдава още след краткосрочно лечение (30 дни) и се увеличава в хода на едногодишното лечение. В PLATO е установена и значима редукция на сърдечно-съдовата смъртност (4.5 срещу 5.9%; $p < 0.001$).

При лекуваните с ПКИ пациенти, получили какъвто и да е стент по време на проучването, приемът на тикагрелор води до намаляване на честотата на дефинитивна тромбоза на стента (1.3 срещу 1.9%; $P = 0.009$).

МИ със ST-елевация/ МИ без ST-елевация

Според подгрупов анализ при 7544 пациенти с МИ със ST-елевация/ЛББ, ефектът на тикагрелор върху първичния показател е в съответствие с този в основното проучване (10.8 срещу 9.4%; относителен риск 0.87; 95% CI 0.75–1.01; $p = 0.07$).¹³ Тикагрелор не повлиява честотата на поява на кръвоизлив.

Инвазивна/неинвазивна стратегия

Резултатите от два предварително зададени анализа при пациенти, планирани за инвазивно ($n = 13\,408$) и неинвазивно ($n = 5216$) лечение, са в съответствие с цялостните резултати от PLATO. В групата пациенти, планирани за инвазивно лечение, се наблюдава редукция на риска за първичния показател, съчетаващ сърдечно-съдова смърт/МИ/инсулт (9.0 срещу 10.7%, относителен риск 0.84, 95% CI 0.75–0.94; $p = 0.0025$).

Също така при пациентите, планирани за неинвазивна терапевтична стратегия, се установява значима редукция на показателя сърдечно-съдова смърт/МИ/инсулт (12.0 срещу 14.3%; относителен риск 0.85, 95% CI 0.73–1.00; $p = 0.04$) и по-ниска смъртност независимо от причината (6.1 срещу 8.2%; 0.75, 0.61–0.93; $p = 0.01$) за тикагрелор в сравнение с клопидогрел, което говори за голяма полза, независимо от предвидената терапевтична стратегия.^{14, 15}

Диабет и бъбречна функция

Пациентите с ОКС и захарен диабет съставляват добре известна високорискова група. Подгрупов анализ при тези пациенти показва сходен ефект от приложението на тикагрелор без увеличаване на честотата на значимите кръвоизливи.¹⁶

При пациентите с ОКС нарушената бъбречна функция също е свързана с по-лоша прогноза и по-висок риск за развитие на кръвоизлив. При пациентите с хронично бъбречно заболяване, дефинирано като креатининов клирънс под 60 ml/min ($n = 3237$), в сравнение с клопидогрел, тикагрелор намалява значимо риска за първичния проследяван показател – от 22.0% на 17.3% (относителен риск 0.77; 95% CI 0.65–0.90), като редуцията на абсолютния риск е по-голяма, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция ($n = 11\,965$): 7.9 срещу 8.9% (относителен риск 0.90; 95% CI, 0.79–1.02). Между двете групи няма разлика по отношение на честотата на значимите кръвоизливи, но при употреба на тикагрелор се установява по-голям брой несвързани с процедурата кръвоизливи.¹⁷

Аорто-коронарен байпас

По отношение на хеморагичните усложнения клинично значима подгрупа оформят пациентите, при които се налага АКБ по спешност.¹⁸ Направен беше подгрупов анализ при пациенти, които след рандомизирането се насочват за АКБ, като последният прием на проучвания медикамент е по-малко от 7 дни преди операцията ($n = 1261$). Протоколът препоръчва тикагрелор/плацебо да се спира 24–72 ч. предоперативно, а клопидогрел/плацебо да се спира 5 дни предоперативно.

На 12 месец относителната редукция на съставния първичен проследяван показател е в съответствие с резултатите от основното проучване. Изненадващото е, че общата смъртност намалява значително (от 9.7 на 4.7%; относителен риск: 0.49; 95% CI: 0.32–0.77; $p < 0.01$), а сърдечно-съдовата смъртност – от 7.9% на 4.1%; относителен риск: 0.52; 95% CI: 0.32–0.85; $p < 0.01$. Обаче по отношение на свързаните с аорто-коронарния байпас значими кръвоизливи не се установява разлика между рандомизираните медикаменти. Основната причина за по-високата смъртност сред лекуваните с клопидогрел пациенти след АКБ е по-големият брой смъртни случаи от сърдечно-съдови, хеморагични и инфекциозни усложнения.¹⁹

Генетика

Известно е, че генотиповете на CYP2C19 и

ABCB1 повлияват ефекта на клопидогрел. В подпроучване при 10 285 пациента беше изследвано влиянието на тези генотипове върху резултатите.²¹ ДНК-пробите бяха генотипизирани за свързани със загуба на функция или с потенциране на функцията алели на CYP2C19, както и за единичния нуклеотиден полиморфизъм на ABCB1 3435C→T. Независимо от CYP2C19-генотипа, на 12 месец първичният показател е с по-ниска честота при пациентите на лечение с тикагрелор, отколкото при пациентите на лечение с клопидогрел: 8.6 срещу 11.2% (относителен риск 0.77, 95% CI 0.60–0.99, $p=0.038$) при пациентите със свързан със загуба на функция алел; и 8.8 срещу 10.0% (0.86, 0.74–1.01, $p=0.0608$) при пациентите без свързан със загуба на функция алел (взаимодействие $P=0.46$). По отношение на ABCB1-генотипа, във всички групи в зависимост от генотипа честотите на компонентите на първичния показател са също по-ниски в групата на лечение с тикагрелор, отколкото в групата на лечение с клопидогрел (взаимодействие $p=0.39$; 8.8 срещу 11.9%; 0.71, 0.55–0.92 за генотипа с висока експресия). В резюме, тикагрелор е по-ефикасно средство за лечение на ОКС от клопидогрел, без значение от полиморфизма по отношение на CYP2C19 и ABCB1. Така, чрез използване на тикагрелор вместо клопидогрел, се елиминира необходимостта от генетично изследване.²¹

Безопасност

Като цяло групите на лечение с тикагрелор и клопидогрел не се различават значимо по отношение на честотите на значимите кръвоизливи според дефиницията на PLATO (11.6 срещу 11.2%; $p=0.43$).¹² Липсва разлика и по отношение на значимите кръвоизливи според критериите на TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (7.9 срещу 7.2%; $p=0.56$) и GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) (2.9 срещу 3.1%; $p=0.22$), както и по отношение на фаталните или животозастрашаващите кръвоизливи (5.8 срещу 5.8%; $p=0.70$).²³ В допълнение, не е наблюдавана разлика в свързаните с АКБ значими кръвоизливи и необходимостта от трансфузии на еритроцитна маса. По отношение на значимите кръвоизливи или комбинирания показател, включващ незначими плюс значими кръвоизливи, липсват значими взаимодействия между терапиите и показателите възраст поне 75 години, тегло пог 60 kg, регион, хронично бъбречно заболяване, креатининов клирънс пог 60 ml/min, ASA в доза наг 325 mg в деня на рандомизиране, прием на клопидогрел преди рандомизирането и натоварваща доза клопидогрел. Установи се обаче значимо по-висока честота на несвързаните с АКБ значими кръво-

изливи (4.5 срещу 3.8%; $p=0.02$) и несвързаните с процедурата значими кръвоизливи (3.1 срещу 2.3%; $P=0.005$) съответно за тикагрелор и клопидогрел.²³

Оценката на нежеланите лекарствени реакции отбелязва развитието на диспнея, предимно лека или умерено тежка, която обичайно се развива през първите 4 седмици и обичайно е била преходна. Диспнеята е била по-честа при лекуваните с тикагрелор пациенти (13.8% срещу 7.8%). Тя е била причина за спиране на лечението при малко пациенти (съответно 0.9% за тикагрелор срещу 0.1% за клопидогрел).

Трябва да се подчертае трайно по-голямата редукция по отношение на първичния показател за ефикасност и на който и да е от показателите за ефикасност при лечение с тикагрелор в сравнение с клопидогрел, независимо от съобщенията за диспнея.²⁴

Отделно подпроучване за белодробната функция не показва отрицателни ефекти нито върху показателите за обструкция, нито върху показателите за рестрикция.²⁵ Смята се, че развитието на диспнея се дължи на повишаването на концентрацията на аденозин поради инхибирането на обратния му захват от червените кръвни клетки от тикагрелор.²⁶

В клинично проучване във фаза II (DISPERSE-2) изследователите отбелязват връзка между приема на тикагрелор и наличието на повишен риск за развитие на брадиаритмия и камерни паузи с продължителност поне 3 секунди, предимно със синоатриален произход и с асимптомно протичане. Ето защо, за по-нататъшна оценка на тези резултати, беше проведено проспективно непрекъснато ЕКГ-подпроучване на PLATO, включващо 2 908 пациенти. Повишена честота на камерните паузи е наблюдавана главно след първата седмица (5.8% за тикагрелор срещу 3.6% за клопидогрел), но на 30 ден честотата на камерните паузи намалява до съответно 2.1% срещу 1.7%. В резюме може да се каже, че лечението няма ефект върху клинични параметри като синкоп, аритмия или асистолия и няма повишена необходимост за имплантиране на пейсмейкър.²⁷

Съотношение цена-ефикасност

Предварително уточнен поданализ сравнява съотношението цена-ефикасност на тикагрелор с това на клопидогрел.²⁸ Той показва, че в сравнение с клопидогрел, редукцията на клиничните инциденти при прием на тикагрелор е свързана с вторична редукция на използваните ресурси, която от своя

страна води до редукация на медицинските разходи (изчислена) от \$977 в САЩ и \$678 в Швеция. Престои да се уточни дали тази редукация на медицинските разходи може да компенсират напълно по-високата цена на тикагрелор в сравнение с клопидогрел. Намалената смъртност, в допълнение към установяваните при по-обширно икономическо моделиране намалени медицински разходи, може да доведе до благоприятно съотношение цена-ефикасност дори в сравнение с генеричен клопидогрел, какъвто от над година се предлага в много страни.

Заклучение

В резюме, при пациенти с остър коронарен синдром с/без ST-елевация лечението с тикагрелор, в сравнение с клопидогрел, води до значима реду-

кция на смъртността по съдови причини, инфаркт на миокарда или инсулт без повишаване на честотата на значимите кръвоизливи, но при увеличаване на честотата на несвързаните с процедури кръвоизливи.

Клиничната полза от приложението на тикагрелор може да се дължи на по-бързия му и изразен ефект в резултат на обратимото инхибиране на P2Y₁₂ рецептора без предварително метаболитно активиране. В резултат на това тикагрелор се приема като новия стандарт в лечението на пациентите с ОКС. Всъщност, в последните препоръки на Европейското гружество по кардиология тикагрелор се препоръчва като средство на избор в съответстваща терапия с ниски дози ASA при всички ОКС пациенти.

Книгопис

1. British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. www.heartstats.org
2. McDermott M. The international pandemic of chronic cardiovascular disease. *JAMA* 2007; 297:1253–5.
3. Steg G, Bhatt D, Wilson P, D'Agostino R, Ohman E, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297:1197–206.
4. Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. 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; 30:426–435.
5. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:1166–1173.
6. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110:1202–1208.
7. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009; 27:259–274
8. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009; 27:259–274
9. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120:2577–2585.
10. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1844–1851.
11. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ 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; 157:599–605.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–1057.
13. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122:2131–2141.
14. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375:283–293.
15. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342:d3527.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.