

GLOBAL LEADERS – naznačení cesty k účinnější antitrombotické léčbě?

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Studie GLOBAL LEADERS neprokázala vyšší účinnost krátké a intenzivní duální protidestičkové léčby následované monoterapií ticagrelor po implantaci koronárního stentu ve srovnání s léčbou konvenční. Výsledky studie ukazují možné cesty dalšího výzkumu.

Klíčová slova: ticagrelor, duální protidestičková léčba, koronární angioplastika.

GLOBAL LEADERS – paving the way for better antithrombotic treatment?

The GLOBAL LEADERS trial failed to show superiority of short and intensive dual antiplatelet therapy followed by ticagrelor monotherapy over convention dual antiplatelet treatment after percutaneous coronary angioplasty. The results of this study could lay foundations for the next research.

Key words: ticagrelor, dual antiplatelet therapy, coronary angioplasty.

Duální protidestičková léčba (DAPT) po implantaci koronárního stentu je zlatým standardem, který zajišťuje velmi spolehlivě bezpečné provedení koronární intervence. Během dvou desetiletí existence tohoto léčebného postupu se měnila pouze délka této léčby při použití lékových stentů (DES) a její intenzita při léčbě akutního koronárního syndromu (AKS). Limitujícími faktory DAPT jsou stále na jedné straně krvácivé komplikace, na straně druhé nedokonalá ochrana proti trombotickým příhodám.

Studie GLOBAL LEADERS (NCT01813435) měla ambiciózní cíl překonat tyto nedostatky dlouhodobé DAPT tím, že ji nahradí intenzivnější protidestičkovou monoterapií. Kontrolní skupina nemocných byla léčena po implantaci moderního DES (biolimus) obvyklou konvenční DAPT po dobu 12 měsíců (stabilní pacienti clopidogrelem, nemocní s AKS ticagrelor) a poté léčba přešla na standardní monoterapii aspirinem. V experimentální větvi byli nemocní léčeni pouze jeden měsíc kombinací aspirin + ticagrelor, poté přešli na dlouhodo-

bou monoterapii ticagrelor. Hodnocení výsledků léčby bylo prováděno na konci druhého roku léčby.

Randomizováno bylo v letech 2013–2015 celkem 15 968 nemocných (130 nemocnic, 18 zemí). Primárním hodnoceným ukazatelem byl výskyt úmrtí nebo infarktu myokardu během 730 dnů léčby, bezpečnostním ukazatelem bylo klinicky závažné krvácení (BARC 3–5). Léčba byla vedena otevřeným způsobem, kdy studijní tým znal obsah podávané léčby.

Monoterapie ticagrelor ukazuje trend k vyšší antiischemické účinnosti ve srovnání se současnou standardní DAPT, ale po dvou letech jen těsně nedosahuje formální hranice statistické významnosti. Bezpečnost obou postupů z hlediska vážného krvácení je potom zcela srovnatelná.

Je zajímavé, že pokud by byla studie ukončena po 12 měsících léčby, byla by superiorita monoterapie ticagrelor prokazatelná. Po 12 měsících léčby však byla léčba ticagrelor velmi často

Tab. 1. Ischemické příhody ve studii GLOBAL LEADERS

	Experimentální (DAPT 1 m, ticagrelor 23 m) n = 7 980	Standardní (DAPT 12 m, aspirin 12 m) n = 7 988	RR (95 % CI)	p
Úmrtí	224 (2,81 %)	253 (3,17 %)	0,88 (0,74–1,06)	0,182
Infarkt myokardu	248 (3,11 %)	250 (3,13 %)	1,00 (0,84–1,19)	0,98
Q-infarkt myokardu	83 (1,04 %)	103 (1,29 %)	0,80 (0,60–1,07)	0,14
Primární kombinovaný ukazatel (úmrtí + Q-IM)	304 (3,81 %)	349 (4,37 %)	0,87 (0,75–1,01)	0,073
CMP	80 (1,00 %)	82 (1,03 %)	0,98 (0,72–1,33)	0,90
Kombinovaný ukazatel úmrtí, Q-IM, CMP	362 (4,54 %)	416 (5,21 %)	0,87 (0,76–1,00)	0,056

RR – risk ratio; Q-IM – infarkt myokardu s novým Q-kmitem; CMP – cévní mozková příhoda

Tab. 2. Krvácivé příhody ve studii GLOBAL LEADERS

	Experimentální (DAPT 1 m, ticagrelor 23 m) n = 7 980	Standardní (DAPT 12 m, aspirin 12 m) n = 7 988	RR (95 % CI)	p
BARC 3 nebo 5	163 (2,04 %)	169 (2,12 %)	0,97 (0,78–1,20)	0,77
BARC 5	22 (0,28 %)	24 (0,30 %)	0,92 (0,52–1,64)	0,78
BARC 3	150 (1,88 %)	159 (1,99 %)	0,95 (0,76–1,18)	0,63
BARC 3c	35 (0,44 %)	25 (0,31 %)	1,41 (0,84–2,35)	0,19
BARC 3b	53 (0,66 %)	74 (0,93 %)	0,72 (0,51–1,02)	0,065

BARC – klasifikace krvácení dle Bleeding Academic Research Consortium; BARC 3a – pokles hemoglobinu (Hb) 30–50 g/L nebo transfúze; 3b – pokles Hb $\geq$ 50 g/L nebo tamponáda nebo potřeba léčebné intervence (chirurgie, vasopresory); 3c – intracerebrální nebo intraokulární krvácení, BARC 5 – fatální krvácení

ukončována pro skutečnou či předpokládanou souvislost s nežádoucími účinky a tato skutečnost mohla vést ke ztrátě dosažené vyšší účinnosti.

Nabízí se tím dvě možné cesty. V první variantě můžeme zkrátit duální protideštičkovou léčbu na jeden měsíc při použití ticagreloru, pokračovat potom monoterapií bez aspirinu a tuto ukončit po jednom roce – tím

bychom udrželi prospěch z léčby ticagrelorem a k udržovací a dobře snášené léčbě aspirinem bychom tak předali více žijících nemocných. Druhou možností by mohlo být zvolení léku z thienopyridinové řady – prasugrelu, který dušnost nemá ve spektru nežádoucích účinků, a tím by jeho dlouhodobá snášenlivost mohla být lepší. Oba tyto návrhy jsou však zatím

pouhou spekulací, kterou bude potřeba ověřit randomizovanou a nejlépe zaslepenou studií.

Závěr

Studie GLOBAL LEADERS neprokázala statisticky vyšší účinnost jednoměsíční intenzivní DAPT (aspirin + ticagrelor) s následnou monoterapií ticagrelorem, ve srovnání s konvenční 12měsíční DAPT po implantaci moderního lékového stentu (1). Získané poznatky otevírají cestu pro další studium monoterapie novými inhibitory P2Y₁₂ v sekundární prevenci po implantaci stentu, ale v současné době nezdůvodňují změnu doporučených postupů. Implantace lékového stentu je tak v současné době následována podle rizika krvácení 3–6měsíční léčbou aspirin + clopidogrel v případě stabilní anginy pectoris, 6–12měsíční léčbou aspirin + ticagrelor nebo prasugrel v případě akutního koronárního syndromu (2).

LITERATURA

1. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed

by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet 2018; 392: 940–949.

2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2018; Aug 25.