

Studie PLATO – zrození ideální protideštičkové léčby?

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Pardubice

Ticagrelor, přímý a reverzibilní inhibitor destičkového receptoru P2Y₁₂, prokázal ve srovnání s clopidogrelem vyšší účinnost v prevenci ischemických příhod u nemocných s akutním koronárním syndromem. Poprvé v historii, kombinovaná protideštičková léčba vedla ke snížení celkové mortality. Léčebného úspěchu bylo dosaženo bez zvýšení celkového počtu vážných krvácení, avšak léčba ticagrelorem byla spojena s vyšším počtem spontánně vzniklých krvácivých příhod.

Klíčová slova: ticagrelor, clopidogrel, duální protideštičková léčba.

The PLATO study – the birth of an ideal antiplatelet therapy?

Ticagrelor, direct reversible inhibitor P2Y₁₂ platelet receptor, significantly reduced the rate of death from vascular causes, myocardial infarction and stroke in patients with acute coronary syndromes. First in the history of clinical trials, dual antiplatelet therapy reduced the all-cause mortality. This treatment success was reached without an increase in the rate of overall major bleeding, but with an increase in the rate of non-procedure-related bleeding in patients treated with ticagrelor.

Key words: ticagrelor, clopidogrel, dual antiplatelet therapy.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(5): 271–272

Úvod

Titulek v úvodu článku může působit bulvárním dojmem, ale studie PLATO se skutečně stala v řadě studií protideštičkové léčby výjimečnou. Poprvé totiž kombinovaná protideštičková léčba při léčbě akutního koronárního syndromu vedla ke snížení celkové úmrtnosti nemocných. Došlo tak k naplnění teoretického předpokladu, podle kterého lék se silnějším protideštičkovým účinkem než jaký vykazuje clopidogrel, avšak reverzibilního charakteru, povede k dalšímu snížení příhod ischemických bez většího rizika příhod krvácivých. Naplnění tohoto ideálu však nebylo zcela dokonalé a stojí za podrobnější rozběr.

Studovaným lékem byl ticagrelor, který je přímým (nepotřebuje k dosažení účinku metabolické přeměny v jaterním systému cytochromu P450) a reverzibilním inhibitorem destičkového receptoru P2Y₁₂. Působí tedy omezení destičkové agregace vyvolané ADP, podobně jako řada léčiv thienopyridinové řady (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel).

Studie PLATO byla dvojitě zaslepená a náhodně určovala 18 624 nemocných k léčbě clopidogrelem nebo ticagrelorem. Zařazování byli nemocní s akutním koronárním syndromem s elevacemi (STEMI, 38 %) nebo bez elevací ST segmentu EKG (43 % NSTEMI, 16 % nestabilní angina). Podobně jako v jiných studiích, neodráželo věkové složení zařazených nemocných reálný věk běžné populace pacientů s akutním koronárním syndromem (pouze 15 % pacientů bylo

starších 75 let, zatímco podle registrů CRUSADE nebo NRM je skutečné zastoupení takových nemocných více než třetinové). Riziko pacientů se STEMI bylo poměrně nízké (pouze 0,7 % nemocných hodnoceno ve třídě Killip > 2), naopak profil nemocných s NSTEMI byl vysoce rizikový (pozitivní troponin 80 %, TIMI rizikové skóre ≥ 5 u 20 % pacientů). Vylučujícím kritériem pro zařazení byla potřeba antikoagulační léčby, riziko bradykardie a léčba preparáty s významným vlivem na cytochrom P450 3A.

Ticagrelor byl podáván v úvodní dávce 180 mg a poté 2 × 90 mg denně. Clopidogrel byl podáván v úvodní dávce 300 mg a poté 75 mg denně. Pokud byl nemocný léčen clopidogrelem již před vstupem do studie (46 % pacientů), byla podávána pouze udržovací dávka 75 mg. Ostatní antitrombotická léčba nemocných byla zcela srovnatelná a odpovídala běžné praxi (heparin nebo LMWH více než 50 % nemocných, inhibitory GP IIb/IIIa 26 %, aspirin 94 %). Převaha nemocných byla léčena časně invazivním způsobem (koronarografie během hospitalizace u 81 % pacientů, PCI 61 %, chirurgická revaskularizace 4,5 %). Drtivá většina koronárních angioplastik byla provedena s implantací stentu, kdy v poměru přibližně 2 : 1 převažovaly stenty kovové nad lékovými. Doba do zahájení PCI byla velmi krátká a činila u STEMI v průměru pouze 15 minut, u NSTEMI necelé 4 hodiny od podání studijní léčby. V případě nutnosti chirurgické léčby bylo doporučeno clopidogrel vysadit 5 dnů a ticagrelor 24–72 hodin před výkonem.

Primárním sledovaným ukazatelem byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu (AMI) a cévní příhody mozkové (CMP). Definice jednotlivých ukazatelů byly obvyklé, pro definici trombózy stentu bylo užito obvyklých kritérií ARC. Pro definici krvácení však bylo ve studii použito originální hodnocení, které bylo přísnější než obvyklá TIMI kritéria, a více klinicky zaměřené. Za závažné krvácení bylo považováno krvácení fatální, intrakraniální, intraperikardiální, intraokulární se ztrátou zraku a dále hypovolemický šok nebo vážná hypotenze s potřebou léčby vazopresory či s potřebou chirurgické intervence. Za závažné krvácení bylo dále považováno takové, kdy došlo k poklesu hemoglobinu o více než 30 g/l nebo k potřebě podání transfuze více než 2 jednotek erytrocytů.

Ve studii byla prokázána významně lepší účinnost kombinované léčby aspirin + ticagrelor, která proti kontrolní léčbě aspirin + clopidogrel snížila riziko ischemické příhody o 1,9 % (relativní snížení o 16 %). Snížení rizika bylo prokazatelné i pro jednotlivé ukazatele s výjimkou cévních mozkových příhod. Poprvé v historii byla účinnější kombinovaná protideštičková léčba snížena i celková mortalita nemocných (tabulka 1).

Léčba ticagrelorem měla stejný přínos pro nemocné léčené invazivně i pro nemocné léčené konzervativním způsobem. Významný pokles rizika ischemických příhod byl prokazatelný nejen v prvních 30 dnech po koronární

příhodě, ale dále narůstal mezi 31–360. dnem hodnocení (HR = 0,80, 95 %CI 0,70–0,91). Pozoruhodný byl rovněž přínos ticagreloru pro snížení rizika trombózy stentu, i když nedosáhl relativní účinnosti prasugrelu ve studii TIMI 38. Pravděpodobnost trombózy stentu byla při léčbě ticagrelorem nižší o 33 % (HR = 0,67, 95 %CI 0,50–0,91).

Závažné krvácení bylo při léčbě clopidogrelem i ticagrelorem stejně pravděpodobné. Díky reverzibilnímu charakteru účinku měli nemocní léčení ticagrelorem trend k nižšímu výskytu krvácení při kardiochirurgické operaci. Avšak spontánní závažné krvácení bylo o významných 19 % častější při léčbě ticagrelorem. Podobně jako v případě prasugrelu, je i léčba ticagrelorem spojena s několikanásobně vyšším výskytem fatálních intrakraniálních krvácení. Přestože je tato příhoda v léčené populaci velmi vzácná, její fatální dopad nutí k podobné opatrnosti při indikaci léčby v potenciálně ohrožených skupinách pacientů, které identifikovala studie TIMI 38 (nemocní s anamnézou prodělané CMP, věk nad 75 let, nízká tělesná hmotnost). Poučný je rovněž graf časového průběhu vážných krvácení při kombinované protidestičkové léčbě. Největší riziko krvácení je přítomno v prvním měsíci léčby, kdy dosahuje 6 %. Avšak i poté je kombinovaná léčba spojena s trvale narůstající pravděpodobností závažného krvácení a její velikost činí přibližně 0,5 % za měsíc. Znovu se tak vrací otázka po stanovení doby skutečně nezbytné délky duální protidestičkové léčby po prodělaném akutním koronárním syndromu.

Nežádoucí účinky ticagreloru jsou do určité míry specifické. Léčba je spojena s vyšší pravděpodobností vzniku dušnosti než léčba clopidogrelem (13,8 % vs. 7,8 %, $p > 0,001$). Tento symptom potom vedl k trvalému ukončení léčby u 0,9 % nemocných. Ticagrelor je analogem ATP, jehož metabolickou přeměnou vzniká adenosin a ten je ze vzniku dušnosti obviňován. Z preklinických studií rovněž přichází jistá obava z bradykardi-
zujícího účinku ticagreloru. V prvním týdnu byl

Tabulka 1. Ischemické příhody během 12 měsíců ve studii PLATO

	ticagrelor (n = 9 333)	clopidogrel (n = 9 291)	HR (95 %CI)
úmrtí z kardiovaskulární příčiny, AMI, CMP	9,8 %	11,7 %	0,84 (0,77–0,92)
celková mortalita	4,5 %	5,9 %	0,78 (0,69–0,89)
kardiovaskulární mortalita	4,0 %	5,1 %	0,79 (0,69–0,91)
AMI	5,8 %	6,9 %	0,84 (0,75–0,95)
CMP	1,5 %	1,3 %	1,17 (0,91–1,52)
HR (95 %CI) – poměr šancí, 95 % interval spolehlivosti; AMI – akutní infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda			

Tabulka 2. Krvácivé příhody během 12 měsíců ve studii PLATO

	ticagrelor (n = 9 333)	clopidogrel (n = 9 291)	HR (95 %CI)
závažné krvácení	11,6 %	11,2 %	1,04 (0,95–1,13)
non-CABG related	4,5 %	3,8 %	1,19 (1,02–1,38)
CABG related	7,4 %	7,9 %	0,95 (0,85–1,06)
fatální intrakraniální krvácení	0,1 %	0,01 %	P = 0,02
Non-CABG related = vážné krvácení nesouvisející s kardiochirurgickou operací; CABG related = vážné krvácení v souvislosti s kardiochirurgickou operací			

skutečně pozorován vyšší výskyt R-R intervalů na EKG delších 3 sekund (5,8 % vs. 3,6 %, $p = 0,01$), avšak tento vliv již nebyl prokazatelný ve 30. dnu. Zjištěná skutečnost potom neměla žádný klinický dopad – pravděpodobnost synkopy, převodní poruchy nebo potřeby zavedení kardiostimulátoru byla v obou skupinách nemocných zcela srovnatelná. Podávání ticagreloru je rovněž spojeno se zvýšením hodnot kreatininu a kyseliny močové, avšak po skončení léčby se tyto parametry vracejí k původním hodnotám. Ve studii není popisován žádný vliv ticagreloru na průběh krvetvorby. Riziko onkologického onemocnění během léčby ticagrelorem není zvýšené.

Závěr

Ticagrelor prokázal při dlouhodobé léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem větší účinnost a srovnatelnou bezpečnost při porovnání s clopidogrelem. Jako první lék vedl ke snížení celkové mortality nemocných při kombinované protidestičkové léčbě v této indikaci. Jeho reverzibilní účinek může být výhodou

v případě rizika krvácení, ale bude klást v běžné praxi vyšší nároky na dodržování léčebného režimu. Léky s vlivem na jaterní cytochrom P450 by neměly měnit účinnost ticagreloru. Specifický charakter nežádoucích účinků ticagreloru naopak omezí jeho použití u nemocných se symptomy dušnosti a v případě rizika bradykardie.

Studie PLATO je dobrou zprávou pro další výzkum protidestičkové léčby. Ukázalo se, že zvýšení účinnosti léčby nemusí být nutně spojeno s vyšším rizikem krvácení.

Literatura

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–1057.

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.
Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@kardio-troll.cz