

TICAGRELOR A STUDIE PLATO

J. Špinar, J. Vítovec

Souhrn

Ticagrelor je orální, reverzibilní, přímý inhibitor receptoru pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂ a má rychlejší nástup účinku a více vyjádřenou antiagregační aktivitu než clopidogrel. Byl zkoušen ve velké multicentrické studii PLATO (180 mg úvodní dávka, 90 mg 2krát denně udržovací dávka) proti clopidogrelu (300–600 mg úvodní dávka, 75 mg udržovací dávka) u 18 624 nemocných s akutním koronárním syndromem s ST elevací i bez ní. Po 12 měsících se kombinovaný cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu či cévní mozková příhoda vyskytly u 9,8 % nemocných léčených ticagrelorem vs 11,7 % u nemocných léčených clopidogrelem ($p < 0,001$). Samotný infarkt myokardu se vyskytl u 5,8 % nemocných léčených ticagrelorem vs 6,9 % nemocných léčených clopidogrelem ($p = 0,005$), úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo 4,0 % vs 5,1 % ($p = 0,001$) a cévní mozková příhoda 1,5 % vs 1,3 % ($p = 0,22$). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu velkých krvácení (11,6 % vs 11,2 %, $p = 0,43$).

Klíčová slova

ticagrelor – PLATO – antiagregace – infarkt myokardu

Abstract

Ticagrelor and PLATO study. Ticagrelor is an oral, reversible, direct P2Y₁₂ adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist with faster onset of action and more pronounced antiplatelet activity than clopidogrel. It was tested in a large multicentric PLATO study (180 mg loading dose, 90 mg twice daily maintenance dose) against clopidogrel (300–600 mg loading dose, 75 mg maintenance dose) in 18,624 patients with acute coronary syndrome with or without ST elevations. After 12 months, composite of cardiovascular death, heart attack and stroke occurred in 9.8% patients treated with ticagrelor compared to 11.7% of patients on clopidogrel ($p < 0.001$). Heart attack alone occurred in 5.8% of patients on ticagrelor compared to 6.9% of patients on clopidogrel ($p = 0.005$), cardiovascular death occurred in 4.0% vs. 5.1% ($p = 0.001$) and stroke in 1.5% vs. 1.3% ($p = 0.22$). No difference was observed in the incidence of large bleeding (11.6% vs. 11.2%, $p = 0.43$).

Keywords

ticagrelor – PLATO – antiaggregation – myocardial infarction

Ticagrelor je blokátorem trombocytárního receptoru pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂, a byl testován v klinické studii **PLATO: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms** [1–3].

Současná doporučení po akutním infarktu myokardu doporučují až 12měsíční užívání duální antiagregační léčby – kyselina acetylsalicylová + clopidogrel. Do studie PLATO bylo zařazeno 18 624 ne-

mocných po akutním infarktu myokardu, kteří byli randomizováni na clopidogrel (300–600 mg úvodní dávka, 75 mg udržovací dávka) a ticagrelor (180 mg úvodní dávka, 90 mg 2krát denně udržovací dávka) a bylo doporučeno, aby současně užívali kyselinu acetylsalicylovou. Studie probíhala v 862 centrech ve 43 zemích a nábor byl zahájen v říjnu 2006 a ukončen v červnu 2009. Nemocní byli sledováni do února 2009. Randomizace probíhala do 24 hod od akutního koronárního syndromu, medián podání léku od vzniku bolesti na hrudi byl 11,3 hod. Permanentní ukončení léčby během dvojité slepé fáze bylo 23,4 % u nemocných léčených ticagrelorem a 21,5 % u nemocných léčených clopidogrelem. Průměrná doba užívání léčby byla 277 dní (od 179 do 365 dní). Studie se zúčastnila i Česká republika, národním koordinátorem byl prof. Špinar a nejvíce pacientů v České republice bylo randomizováno ve Fakultní nemocnici Brno. Vstupní charakteristiku souboru ukazuje tab. 1. Doprovodnou léčbu za hospitalizace ukazuje tab. 2.

Koronární angiografie za hospitalizace byla provedena u 7 599 (81,4 %) nemocných léčených ticagrelorem a u 7 571 (81,5 %) nemocných léčených clopidogrelem.

Tab. 1. Charakteristika nemocných ve studii PLATO.

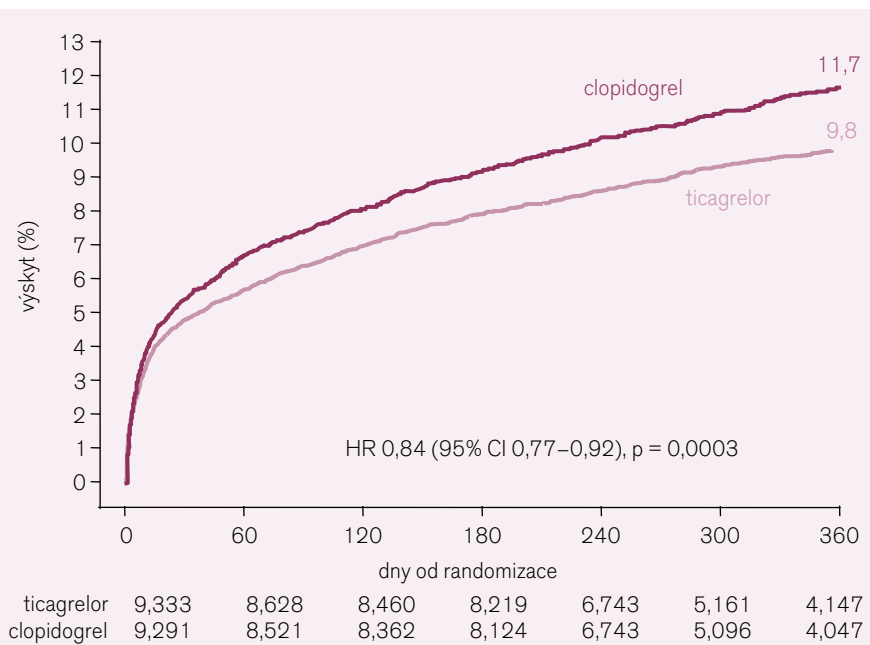
| Parametr | Ticagrelor (n = 9 333) | Clopidogrel (n = 9 291) |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|
| průměrný věk (roky) | 62,0 | 62,0 |
| % žen | 28,4 | 28,3 |
| % kuřáků | 36,0 | 35,7 |
| % s hypertenzí | 65,8 | 65,1 |
| % s dyslipidemií | 46,6 | 46,7 |
| % s diabetem | 24,9 | 25,1 |
| anamnéza infarktu myokardu (%) | 12,6 | 13,1 |
| anamnéza PTCA (%) | 13,6 | 13,1 |
| anamnéza CABG (%) | 5,7 | 6,2 |
| anamnéza srdečního selhání (%) | 5,5 | 5,8 |

PTCA – angioplastika, CABG – aorto-koronární bypass

Tab. 2. Doprovodná léčba za hospitalizace ve studii PLATO.

| Medikace (%) | Ticagrelor (n = 9 333) | Clopidogrel (n = 9 291) |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| PTCA | 60,9 | 61,1 |
| CABG | 4,3 | 4,7 |
| kyseliny acetylsalicylová | 97,4 | 97,5 |
| nitráty | 76,9 | 76,3 |
| betablokátory | 89,3 | 89,7 |
| ACE inhibitory | 76,0 | 75,2 |
| sartany | 12,2 | 12,1 |
| statiny | 89,7 | 89,2 |

PTCA – angioplastika, CABG – aorto-koronární bypass



Obr. 1. Primární složený cíl (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) ve studii PLATO.

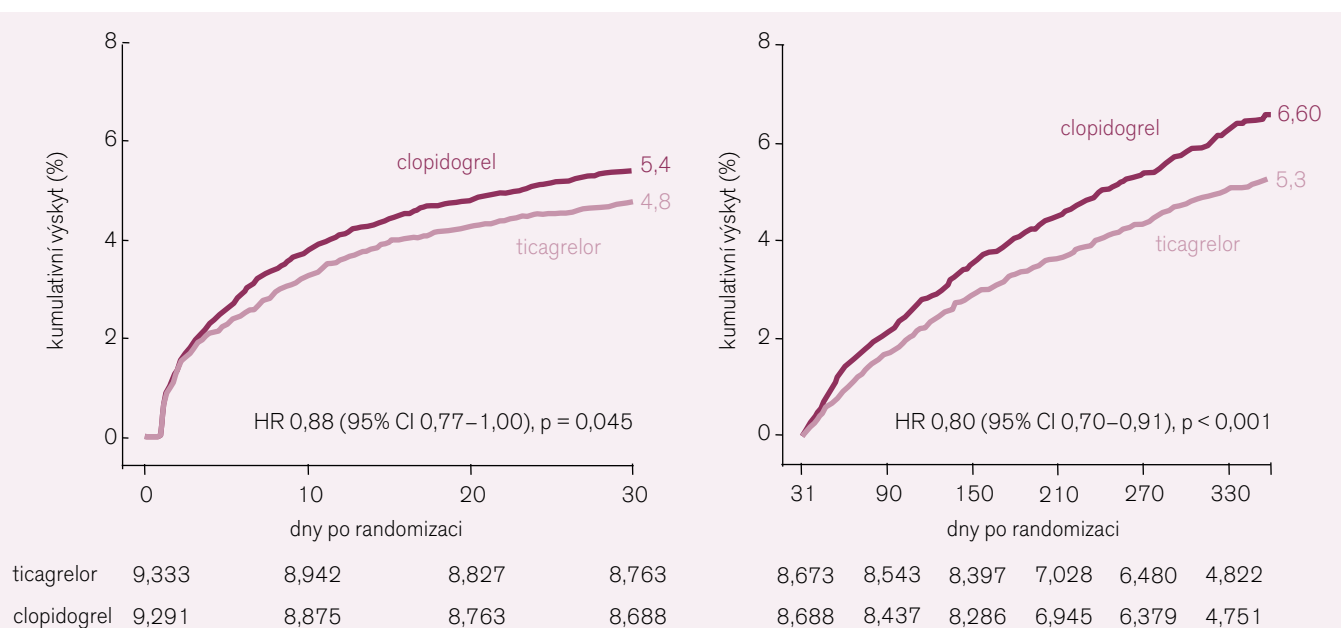
Primární cíl – kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu ukazuje obr. 1.

Primární cíl v čase ukazuje obr. 2. Z obrázku je patrné, že rozdíl byl pozorován již během prvních 30 dní (p = 0,45) a že se zvýraznil od 30 do 360 dne (p < 0,001).

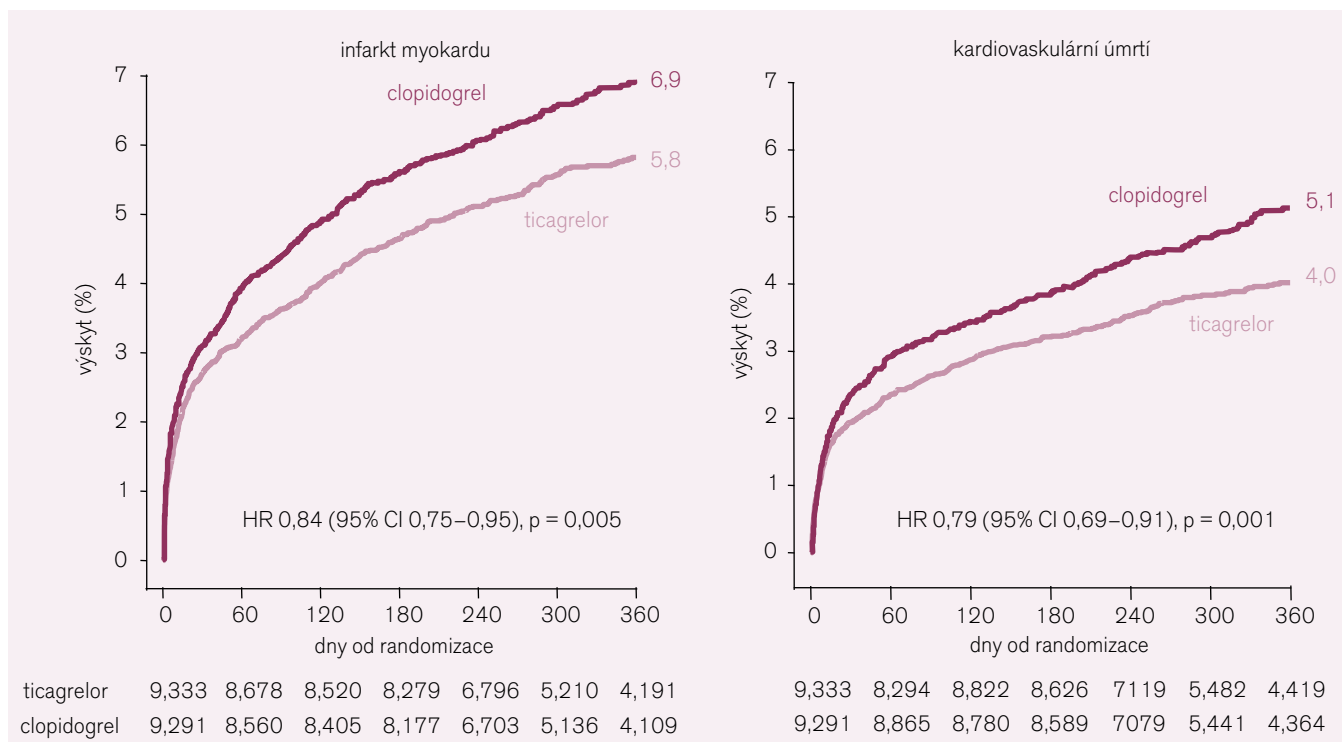
Sekundární cíle – infarkt myokardu a kardiovaskulární úmrtí samostatně ukazuje obr. 3. Oba parametry byly vysoce statisticky významné, pro infarkt myokardu p = 0,005, pro kardiovaskulární úmrtí p = 0,001.

Některé vedlejší nálezy jako trombózu ve stentu, dušnost a malignity ukazuje tab. 3. Trombóza ve stentu byla významně méně přítomna u nemocných léčených ticagrelorem, naopak vyšší výskyt dušnosti u nemocných léčených ticagrelorem doposud nemá jasné vysvětlení [4,5].

Primární bezpečnostní cíl – velké krvácení – ukazuje obr. 4. Je patrné, že v obou léčených větvích nebyl rozdíl.



Obr. 2. Primární složený cíl (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) ve studii PLATO v čase.



Obr. 3. Sekundární cíle ve studii PLATO.

Souhrn primárních a sekundárních cílů podává tab. 4.

Výsledky studie PLATO můžeme shrnout do následujících bodů:

1. Při léčbě 1 000 nemocných s akutním infarktem myokardu ticagrelor oproti clopidogrelu zabrání:
 - 14 úmrtím,

- 11 infarktům myokardu,
- 7 trombózám ve stentu.

2. Ticagrelor oproti clopidogrelu má statisticky významně nižší celkovou i kardiovaskulární mortalitu.
3. Ticagrelor nezvyšuje velké ani malé krvácení.
4. Zvýšený výskyt dušnosti nebyl vysvětlen, plicní funkce nebyly po ticagreloru horší než po clopidogrelu.

Americká Food and Drug Administration (FDA) schválila 20. června 2011 Brilintu (ticagrelor) pro léčbu akutních koronárních syndromů [6].

Na studii PLATO volně navazuje studie PEGASUS-TIMI 54, která má za cíl objasnit, zda má smysl dlouhodobé podávání duální antiagregace kyseliny acetyl-

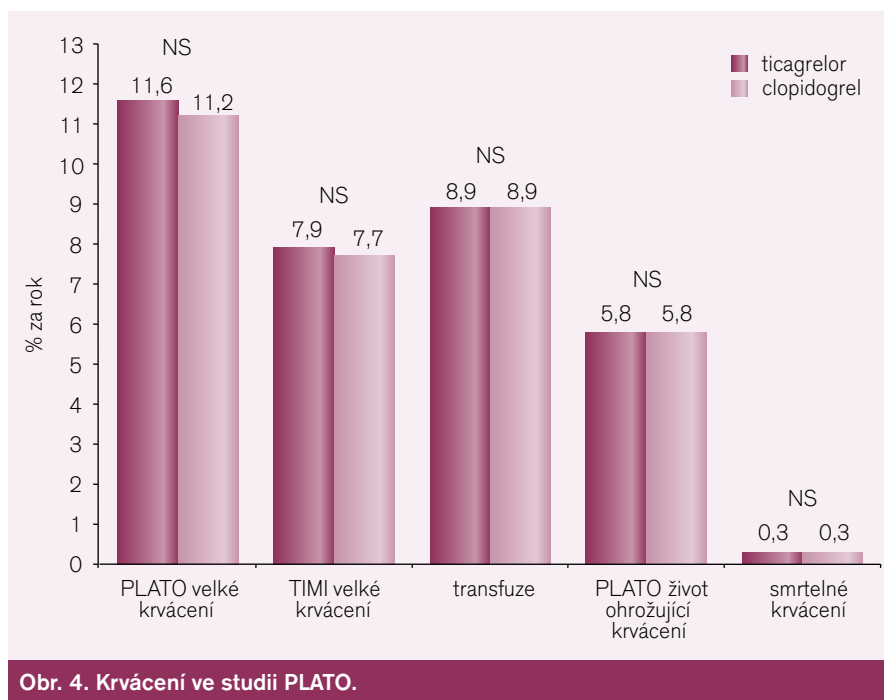
Tab. 3. Vedlejší nálezy ve studii PLATO.

| Parametr | Ticagrelor | Clopidogrel | p |
|---------------------|------------|-------------|---------|
| trombóza stentu (%) | | | |
| jasná | 1,3 | 1,9 | 0,009 |
| pravděpodobná | 2,1 | 2,8 | 0,02 |
| možná | 2,8 | 3,6 | 0,01 |
| dušnost (%) | | | |
| jakákoli | 13,8 | 7,8 | < 0,001 |
| s vysazením léčby | 0,9 | 0,1 | < 0,001 |
| malignita (%) | | | |
| jakákoli | 1,4 | 1,7 | 0,17 |
| maligní | 1,2 | 1,3 | 0,69 |
| benigní | 0,2 | 0,4 | 0,02 |

Tab. 4. Hlavní výsledky studie PLATO.

| Parametr | Ticagrelor (n = 9 333) | Clopidogrel (n = 9 291) | p |
|------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| primární cíl | | | |
| KV úmrtí, IM, CMP | 864 (9,8 %) | 1 014 (11,7 %) | < 0,001 |
| všechna úmrtí, IM, CMP | 901 (10,2 %) | 1 065 (12,3 %) | < 0,001 |
| infarkt myokardu | 504 (6,8 %) | 593 (6,9 %) | 0,005 |
| KV úmrtí | 353 (4,0 %) | 442 (5,1 %) | 0,001 |
| CMP | 125 (1,5 %) | 106 (1,3 %) | 0,22 |
| všechna úmrtí | 399 (4,5 %) | 506 (5,9 %) | < 0,001 |

IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, CMP – cévní mozková příhoda



salicylové s clopidogrelem či ticagrelorem. Randomizováni jsou tentokrát nemocní s chronickou ischemickou chorobou sr-

deční (1–3 roky po infarktu myokardu) a studie se opět aktivně účastní i Česká republika.

Literatura

1. Valentin L, Becker RC, Budaj A et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
2. Bultas J. Ticagrelor. *Remedia* 2011; 21: 116–125.
3. Špinar J, Vítovec J. Komu zvoní hrana. *Kardiol Rev* 2009; 11: 197–199.
4. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Characterization of dyspnea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; v tisku.
5. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patients Outcomes Pulmonary Function Substudy). *Am J Cardiol* 2011; 108: 1542–1546.
6. U.S. Food and Drug Administration. Brilinta™ Prescribing Information. <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/label/2011/022433s000lbl.pdf>.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹ Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice a LF MU Brno

² I. interní kardiologická klinika FN U sv. Anny a LF MU Brno

jspinar@fnbrno.cz

www.ambitmedia.cz