

Порівняння ефективності клопідогрелю та тикагрелору або прасугрелу в літніх пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST

У сучасних настановах зазначено, що тикагрелор або прасугрел є рекомендованими препаратами для потужного інгібування функції тромбоцитів у пацієнтів після гострого коронарного синдрому (ГКС). Однак даних щодо оптимального пригнічення агрегації тромбоцитів при використанні цих препаратів у літніх хворих замало. М. Gimbel et al. провели дослідження POPular AGE з метою вивчення ефективності й безпеки клопідогрелю порівняно з тикагрелором або прасугрелом у пацієнтів старшої вікової категорії з ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST). Представляємо до вашої уваги огляд отриманих результатів, опублікованих у виданні Lancet (2020; 395: 1374-1381).

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ), що включає ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та інгібітор P2Y₁₂-рецепторів, відіграє важливу роль у профілактиці рецидивів тромботичних ускладнень у пацієнтів із ГКСбпST. У наявних настановах йдеться про необхідність застосування потужніших інгібіторів P2Y₁₂, тикагрелору або прасугрелу порівняно із клопідогрелем в осіб із ГКС, якщо немає значущого ризику кровотечі (Roffi et al., 2016; Valgimigli et al., 2018). Ця рекомендація ґрунтується на результатах випробувань TRITON-TIMI 38 і PLATO, в яких було показано перевагу прасугрелу й тикагрелору над клопідогрелем у зменшенні випадків серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту (Wiviott et al., 2007; Wallentin et al., 2009). З віком пацієнти мають вищий ризик розвитку кровотечі і тромботичних подій, що ускладнює оптимальний вибір антитромбоцитарної терапії (Piccolo et al., 2017; Chandrasekhar et al., 2020).

Проте у дослідженні TRITON-TIMI 38 не було виявлено клінічної користі при застосуванні прасугрелу в підгрупі літніх пацієнтів (≥75 років) через вищу частоту кровотеч. Тому призначення цього препарату пацієнтам даної вікової категорії не рекомендоване, або лише з коригуванням дози. Хоча ефект тикагрелору в дослідженні PLATO не було визначено залежним від віку, кровотечі, пов'язані з його використанням (зокрема фатальні), були частішими, особливо у літніх хворих, ніж при лікуванні клопідогрелем (Husted et al., 2012). З огляду на ці дані, перевага тикагрелору в пацієнтів даної підгрупи видається суперечливою. Тому М. Gimbel et al. (2020) мали на меті визначити оптимальний інгібітор P2Y₁₂ для призначення особам віком ≥70 років із ГКСбпST шляхом аналізу ефективності й безпеки клопідогрелю порівняно з тикагрелором або прасугрелом.

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та характеристики учасників

POPular AGE – відкрите рандомізоване контрольоване клінічне випробування, проведене у 12 клініках Нідерландів з 10 червня 2013 р. по 17 жовтня 2018 р. (Qaderdan et al., 2015). Загалом 1002 пацієнти віком ≥70 років із ГКСбпST рандомним чином розподілили на групи у співвідношенні 1:1 для отримання клопідогрелю, тикагрелору або прасугрелу на додачу до стандартного лікування (Thygesen et al., 2012). Дані учасників обох груп були добре збалансовані за базовими характеристиками. Середній вік хворих становив 77 років (чоловіки – 64%, жінки – 36%), у 36% мало місце порушення функції нирок, визначене як орієнтовна швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м². Інгібітор P2Y₁₂ отримували 98% пацієнтів після включення у дослідження та до моменту рандомізації.

Основними критеріями виключення були протипоказання до одного з інгібіторів P2Y₁₂, наявність ГКСбпST під час застосування ПАТ, клінічно значуща кількість тромбоцитів або рівень гемоглобіну поза нормального діапазону значень, серйозні операції протягом 90 днів до рандомізації, кардіогенний шок або очікувана тривалість життя <1 року на момент відбору. Протокол випробування був затверджений етичним комітетом з акредитації клінічних досліджень. Усі пацієнти надали письмову згоду на участь у дослідженні. Лікування було відкритим: і пацієнти, і лікарі знали про призначену стратегію терапії.

Терапевтичні заходи

Після включення у дослідження та перед рандомізацією пацієнтам було призначено інгібітор P2Y₁₂ згідно з місцевим протоколом. У хворих, що не отримували інгібітор P2Y₁₂ до рандомізації, застосовували навантажувальну дозу клопідогрелю 300/600 мг або тикагрелору 180 мг, або прасугрелу 60 мг, а потім підтримувальну дозу впродовж 12 місяців (75 мг/добу клопідогрелю, 90 мг тикагрелору двічі на день або 10 мг/добу прасугрелу). Пацієнти, які отримували прасугрел, приймали підтримувальну дозу 5 мг/добу за наявності таких критеріїв, як вік ≥75 років чи маса тіла <60 кг. Учасникам, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), прасугрел не призначали. На додачу, 475 (95%) із 502 пацієнтів, рандомізованих для призначення тикагрелору або прасугрелу, отримували тикагрелор, тому далі йтиме мова лише про групу тикагрелору.

Попереднє лікування інгібітором P2Y₁₂ перед коронарографією також виконували на розсуд лікаря. Додаткову антитромботичну терапію проводили відповідно до місцевих стандартів. У підгрупі пацієнтів було взято зразок крові для вивчення поліморфізму гена CYP2C19 після завершення дослідження. Впродовж одного року спостереження науковці аналізували медичні

картки пацієнтів та, за потреби, медичні записи лікарів загальної практики щодо клінічних наслідків та несприятливих ефектів терапії. З метою підвищення точності даних хворі мали заповнити анкету через місяць та рік після поступлення до лікарні, відповівши на запитання щодо дотримання режиму лікування, повторних госпіталізацій і кровотеч.

Клінічні наслідки

Проведене дослідження передбачало два основні клінічні результати. Першим первинним наслідком був розвиток кровотечі, визначеної як велика або незначна кровотеча згідно з критеріями випробування PLATO, що потребувала медичного втручання (Wallentin et al., 2009). Другий первинний наслідок полягав в оцінюванні чистої клінічної користі (ЧКК) з огляду на смерть через загальні причини, інфаркт міокарда, інсульт та велику чи незначну кровотечу за PLATO (Thygesen et al., 2012). Вторинні результати включали окремі компоненти при аналізі ЧКК з урахуванням летальності через серцево-судинні події, тромбоз стента, невідкладної реваскуляризації, нестабільної стенокардії та ТІА (Cutlip et al., 2007).

Статистичний аналіз

Згідно із проведенням аналізом, частота кровотечі як первинний результат становила 17% у групі тикагрелору або прасугрелу та 10% – клопідогрелю (Dewilde et al., 2013). Відповідно до оцінки ЧКК, показник склав 36% серед пацієнтів, що отримували тикагрелор чи прасугрел, та 30,8% – клопідогрель. Первинний аналіз безпеки та ЧКК був зроблений на підставі оцінки даних залежно від призначеного лікування (ІТТ-аналізу), що ґрунтувалася на визначенні часу до настання події від рандомізації до першого випадку. Аналіз за протоколом включав усіх пацієнтів, які приймали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Вторинні наслідки оцінювали на основі ІТТ-аналізу. Були використані тест Каплана – Мейєра та логарифмічний ранговий тест

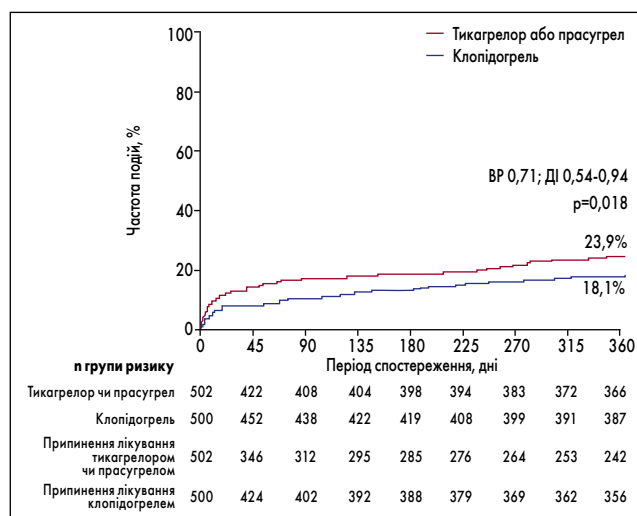


Рис. 1. Крива Каплана – Мейєра для первинних наслідків щодо розвитку кровотеч

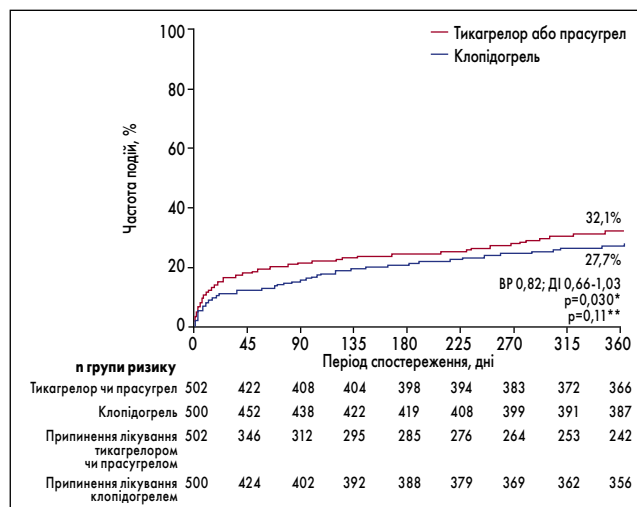


Рис. 2. Крива Каплана – Мейєра для первинної ЧКК
Примітки: * Значення p для не меншої ефективності, ** значення p для клінічної переваги.

для перевірки значущих відмінностей у результатах при застосуванні клопідогрелю та тикагрелору або прасугрелу. Відносний ризик (ВР) та 95% довірчий інтервал (ДІ) визначали за допомогою регресії Кокса. Усі тести були двосторонніми; значення $p < 0,05$ слугували для відображення статистичної значущості.

Результати дослідження

Загалом 891 із 1002 пацієнтів виконали коронарографію, з них 460 із 891 після рандомізації. Після виписки 845 із 986 хворих призначили АСК, а 184 із 993 приймали пероральний антикоагулянт на додаток до інгібітора P2Y₁₂. Під час наступного спостереження передчасно припинили використовувати досліджуваний засіб або перейшли на інший 238 із 502 учасників групи тикагрелору порівняно з 112 із 500 пацієнтів – клопідогрелю. Основними причинами завершення лікування тикагрелором або переключення на інший препарат були задишка, супутнє використання не-вітамін-К-залежних пероральних антикоагулянтів і кровотеча, а клопідогрелем – перегляд діагнозу, кровотеча та перенесене аортокоронарне шунтування (АКШ).

Із 78 пацієнтів групи клопідогрелю, яким проводили АКШ під час перебування у стаціонарі, 56 виписали із продовженням застосування клопідогрелю (через рік спостереження 52 хворих досі приймали препарат). Із 87 учасників групи тикагрелору 49 осіб після перенесеного АКШ виписали із продовженням використання тикагрелору (через рік спостереження 35 хворих досі приймали препарат). Середня тривалість впливу досліджуваного засобу в групі клопідогрелю та тикагрелору становила 365 та 324 дні відповідно.

При оцінюванні первинного результату кровотечі згідно з критеріями PLATO через 12 місяців лікування були значно рідшими у групі клопідогрелю (у 18%), ніж тикагрелору (у 24%) (рис. 1). Сукупна ЧКК з огляду на смерть через загальні причини, інфаркт міокарда, інсульт та велику чи незначну кровотечу за PLATO через 12 місяців спостерігалася у 28% пацієнтів, які отримували клопідогрель, порівняно з 32% – тикагрелор (рис. 2). Окрім того, частота великих та фатальних кровотеч, не пов'язана з АКШ, була значно нижчою у групі клопідогрелю, ніж тикагрелору.

Обговорення

Було продемонстровано, що лікування клопідогрелем асоційоване зі значно нижчою частотою кровотеч порівняно з тикагрелором при оцінці сукупного основного результату терапії, а також щодо великих/фатальних кровотеч, що не корелювали з АКШ. Ці переваги клопідогрелю не були врівноважені збільшенням числа тромботичних подій чи зниженням загальної ЧКК.

Варто підкреслити, що важливо зважувати переваги потужнішої антитромбоцитарної терапії та пов'язану з нею ймовірність кровотечі. Проведене дослідження показало, що даний ризик можна значно знизити шляхом використання клопідогрелю замість тикагрелору в літніх пацієнтів. Також слід зауважити, що виживаність хворих, які отримували тикагрелор, була кращою порівняно із такими на клопідогрелі, однак дослідники не змогли виявити міжгрупові статистичні відмінності щодо смерті через загальні причини.

Прихильність пацієнтів до лікування тикагрелором була значно нижчою, ніж клопідогрелем. Лише 53% учасників продовжували приймати потужніші інгібітори P2Y₁₂ порівняно із 78% на клопідогрелі протягом 12 місяців спостереження. Основними причинами припинення терапії були кровотечі, інші побічні ефекти (переважно задишка) та потреба у використанні пероральних антикоагулянтів. Тож у зв'язку із цим більшість пацієнтів перейшли на клопідогрель згідно з місцевим протоколом лікування.

Серед ключових обмежень випробування слід відмітити відкритий дизайн, оскільки обізнаність щодо розподілу лікування могла вплинути на прийняття рішення стосовно терапії після рандомізації. Також мала місце значна частка пацієнтів, що вибули з дослідження; однак це було більшою мірою пов'язано із труднощами проведення рандомізованих контрольованих випробувань за участю літніх пацієнтів.

Висновки

POPular AGE – наймасштабніше завершене рандомізоване дослідження, присвячене застосуванню антитромбоцитарної терапії у літніх хворих на ГКСбпST, в якому були отримані сприятливі результати лікування клопідогрелем порівняно з тикагрелором. Ці дані потребують підтвердження у майбутніх випробуваннях, щоб оновити рекомендації щодо антитромбоцитарної терапії у цієї когорти пацієнтів. Таким чином, у літніх хворих, особливо з підвищеним ризиком розвитку кровотеч, клопідогрель може бути стратегією першої лінії. Адаптація використання препарату пов'язане з меншою кількістю кровотеч без підвищення показників сукупної кінцевої точки, що включає смерть через загальні причини, інфаркт міокарда, інсульт та кровотечі.

Підготувала **Олена Коробка**

КОПЛАВІКС®

таблетки, вкриті оболонкою, клопідогрель 75 мг / ацетилсаліцилова кислота 75 мг

Тривала прихильність до подвійної антитромбоцитарної терапії — ключовий фактор зниження ризику атеротромботичних подій^{2, 3}



Інформація про препарат КОПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою. Склад. Діючі речовини: клопідогрель, кислота ацетилсаліцилова; 1 таблетка містить клопідогрель гідросульфату у вигляді основи 75 мг та кислоти ацетилсаліцилової 75 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C30. Показання. Профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у разі: гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у хворих, яким було проведено стентування під час червоного коронарного втручання; гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболізу. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини; тяжка печінкова недостатність; гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив; підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи; пацієнти з існуючим мастоцитозом, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання); тяжка ниркова недостатність; гострі пептичні виразки; геморагічний діатез; серцева недостатність тяжкого ступеня; одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату в дозах 15 мг/тиждень і більше (у зв'язку з підвищенням гематологічної токсичності метотрексату відбувається зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми); III триместр вагітності. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Дорослим та людям літнього віку препарат Коплавікс® призначають 1 раз на добу. Препарат Коплавікс® застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та АСК як окремими препаратами. Побічні реакції. Часті побічні реакції, що виникали під час монотерапії клопідогрелем, монотерапії АСК або при застосуванні клопідогрелю у комбінації з АСК під час клінічних досліджень, або повідомлення щодо яких надходили спонтанно: гематоми, носова кровотеча, шлунково-киш-

ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ:

зменшення кількості та кратності прийому таблеток^{2, 4}

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ

пацієнтів до лікування^{2, 4}

кові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія, поява синців, кровотеча в місці проколювання. Застосування у період вагітності або годування груддю. Дані щодо клінічного застосування препарату Коплавікс® під час вагітності відсутні. Препарат Коплавікс® не слід застосовувати протягом I та II триместрів вагітності, крім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування клопідогрелем/АСК. Через наявність у складі препарату Коплавікс® АСК його застосування протягом III триместру вагітності протипоказане. Під час застосування препарату Коплавікс® слід припинити годування груддю. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Коплавікс® дітям (віком до 18 років) не встановлені. Не рекомендується призначати препарат Коплавікс® цій групі пацієнтів. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КОПЛАВІКС®, таблетки, вкриті оболонкою; РП № UA/11680/01/02, наказ №973 від 15.09.2016.
2. Bollati M., Gaita F., Anselmino M. Vascular Health and Risk Management, 2011; 7: 23–30. 3. Lim S. et al. Clin Drug Invest. 2015; 35: 833–842. 4. Deharo P. et al. International Journal of Cardiology, 2014; 172: e1–e2.