

Порівняння ефекту клопідогрелю та тікагрелору в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця після черезшкірного коронарного втручання

Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є широко застосовуваною процедурою у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) і вважається безпечною. За останнє десятиліття частота асоційованих із ЧКВ тромбозу стенту, інфаркту міокарда (ІМ) із зубцем Q, інсульту та смерті значно знизилася, і наразі вони є рідкісними перипроцедурними ускладненнями. Однак сьогодні все частіше реєструють міонекроз, пов'язаний із ЧКВ, що може вплинути на довгостроковий прогноз пацієнтів. Сучасними стандартними методами лікування при плановому ЧКВ вважаються клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота. J. Silvain et al. провели дослідження ALPHEUS із метою вивчити, чи має тікагрелор переваги порівняно із клопідогрелем у зменшенні перипроцедурного некрозу міокарда у хворих на стабільну ІХС, які перенесли планову ЧКВ високого ризику. Отримані результати доступні в онлайн-версії матеріалу за посиланням [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32236-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4).

Перипроцедурний міонекроз нерідко є безсимптомним, однак може затримати виписку пацієнтів з лікарні та асоціюватися з підвищеним ризиком серйозних кардіальних побічних явищ у майбутньому, включно зі смертю. Оклюзія бічних гілок, сповільнення коронарного току та емболізація є потенційними механізмами атеротромботичних ускладнень, тому необхідне призначення ефективної антитромбоцитарної терапії. Інгібітори рецепторів P2Y₁₂ прасугрел та тікагрелор показали перевагу в осіб із гострим коронарним синдромом при ЧКВ завдяки потужнішому та швидшому початку дії порівняно із клопідогрелем, однак корелюють з вищим ризиком кровотечі. Також прасугрел і тікагрелор не були належним чином досліджені при виконанні планового ЧКВ (Wiviott et al., 2007; Gurbel et al., 2009). Тож стандартом лікування на сьогодні лишається клопідогрель.

У контексті пошуку нових доказів J. Silvain et al. (2020) провели дослідження ALPHEUS, в якому вивчали ефект клопідогрелю або тікагрелору щодо зменшення ішемічних подій, зокрема перипроцедурного некрозу міокарда, у стабільних пацієнтів з ІХС, які перенесли планове ЧКВ.

Матеріали й методи дослідження Когорта учасників та розподіл за групами

Рандомізоване відкрите дослідження ALPHEUS III фази було проведене у 49 лікарнях Франції та Чехії з січня 2017 по травень 2020 рр. Загалом 1910 пацієнтів випадковим чином розподілили (1:1) для отримання клопідогрелю (n=954) та тікагрелору (n=956). Було виключено 12 та 15 осіб із групи клопідогрелю й тікагрелору відповідно. Вихідні характеристики хворих виявилися зіставними в обох групах (Silvain et al., 2020).

У випробування були включені пацієнти зі стабільною ІХС, визначені як ті, що мають вихідний рівень серцевого тропоніну нижче верхньої граничної норми або меншу концентрацію у разі помірно позитивної реакції на тропонін (у межах сірої зони, специфічної для кожного аналізу на високочутливий тропонін, або нижчу за трикратну верхню межу нормальних лабораторних значень), якщо вони мали показання для проведення ЧКВ та принаймні одну характеристику високого ризику. Також у дослідження були залучені хворі, які отримували стабільне лікування клопідогрелем (підтримувальна доза впродовж >5 днів). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Первинна кінцева точка базувалася на вимірюванні тропоніну після ЧКВ. Введення навантажувальної дози досліджуваного препарату відбувалося після проведення ангіограми та перед ЧКВ, яке могло бути поетапним (відстрочене ЧКВ протягом 24 год після застосування навантажувальної дози) або відразу після рандомізації (ЧКВ протягом 3 год після ангіограми). Пацієнти отримували навантажувальну дозу клопідогрелю 300–600 мг та 75 мг щодня протягом 30 днів або тікагрелору 180 мг перед ЧКВ та 90 мг двічі на день після процедури протягом 30 днів. Тривалість спостереження становила 30 днів після ЧКВ. Після цього вибір терапії лишився на розсуд лікаря.

Додаткове фармакодинамічне дослідження (Bio-ALPHEUS) було проведене у п'яти центрах-учасниках. Рівень інгібування рецепторів P2Y₁₂ аналізували сліпим методом у центральній лабораторії ACTION (Париж, Франція). Зразки відбирали на вихідному рівні, через 4 год після використання навантажувальної дози та наступного дня після ЧКВ. Інгібування тромбоцитів оцінювали за допомогою вазодилататор-стимульованого фосфопротеїну, вимірюваного шляхом радіоімунного методу ELISA (Silvain et al., 2016).

Клінічні наслідки

Первинним результатом був ІМ, пов'язаний із ЧКВ (тип 4a/4b), або серйозне пошкодження міокарда протягом 48 год після процедури (чи при виписці з лікарні). Вторинні наслідки включали комбіновану кінцеву точку, як-то смерть, ІМ (усіх типів), інсульт і транзиторна ішемічна атака, або смерть та ІМ (типи 1, 4 і 5), або смерть, ІМ (типи 1, 4 і 5), серйозне ураження міокарда, термінова ревазуляризація та рецидивна ішемія, що потребувала катетеризації.

Первинним результатом безпеки була велика кровотеча, оцінена за критеріями Академічного дослідницького консорціуму із кровотеч (BARC) як 3 або 5 балів. Вторинні показники безпеки включали незначні або малі кровотечі, що не потребували медичної допомоги (1 чи 2 бали за BARC), та будь-які кровотечі (1–5 балів за BARC) (Thygesen et al., 2012; Thygesen et al., 2018).

Ризик кровотечі оцінювали за шкалою подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) та шкалою PARIS (Baber et al., 2016; Yeh et al., 2016). Окрім вихідного

рівня, серцевий тропонін вимірювали через 6 і 24 год після ЧКВ або при виписці, а пікові значення враховували при аналізі результатів. Клінічні наслідки оцінювали через 48 год і 30 днів.

Статистичний аналіз

Первинний аналіз включав усі події, які спостерігалися в когорті учасників, що застосовували призначене лікування (ІТТ-популяція), зокрема в усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію, ЧКВ та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Аналіз безпеки включав усіх хворих, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Первинний результат оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Попередній аналіз варіацій терапевтичного ефекту проводили з використанням моделей логістичної регресії відповідно до термінів лікування, підгруп хворих та впливу на них методів терапії. Аналіз чутливості виконували для первинних та вторинних кінцевих точок шляхом застосування багатовимірних змішаних логістичних моделей. Клінічні результати за допомогою методу Каплана – Мейєра оцінювали протягом 30 днів після використання першої дози. Для аналізу статистичних даних застосовували програмне забезпечення SAS версії 9.4.

Результати дослідження

На початку спостереження показники електрокардіограми були у нормі в 70% пацієнтів, а вихідний негативний результат серцевого тропоніну мав місце у 93%. Після процедури ЧКВ кількість хворих із ≥ 3 ознаками високого ризику становила 66%. Ризик кровотечі був однаковим в обох

досліджуваних групах при оцінці за шкалою ПАТТ та трохи відрізнявся за шкалою PARIS (дещо нижчий у групі тікагрелору) (Baber et al., 2016; Yeh et al., 2016).

Радіальний доступ використовували у 95% хворих, >99% з 3207 імплантованих стентів були з лікарським покриттям. Навантажувальну дозу клопідогрелю ≥ 600 мг застосовували 67% із 942 пацієнтів. ЧКВ *ad hoc* загалом проводили у 53% осіб, відстрочене ЧКВ – в середньому через 1–9 днів, без різниці між групами клопідогрелю та тікагрелору. Основні результати сліпого додаткового дослідження у 167 пацієнтів показали, що P2Y₁₂-опосередкована реактивність тромбоцитів була значно нижчою при застосуванні тікагрелору, ніж клопідогрелю.

Через 48 год первинний результат у вигляді комбінованої кінцевої точки ефективності, що складалася з перипроцедурного ІМ та серйозного пошкодження міокарда, спостерігався у 36% пацієнтів групи клопідогрелю та 35% – тікагрелору. Основний вторинний результат, що включав перипроцедурний ІМ та будь-яку форму пошкодження міокарда, був зіставним в обох групах. Окрім того, при 30-денному спостереженні була відсутня значна різниця між групами щодо всіх вторинних наслідків ефективності (рис. А). При аналізі чутливості з використанням змішаних моделей логістичної регресії первинний та основний вторинний результати були подібними. Через 30 днів частота серйозних ускладнень для клінічної кінцевої точки була низькою у всій досліджуваній популяції.

Первинні показники безпеки були рідкісними і подібними в обох групах через 30 днів. Частота незначних кровотеч не відрізнялася між групами через 48 год, але була вищою у групі тікагрелору порівняно із клопідогрелем через 30 днів, як і будь-яких кровотеч (таблиця, рис. Б). Інші несприятливі явища, особливо задишка, були поширенішими при застосуванні тікагрелору (11%), ніж клопідогрелю (<1%) і призвели до частішої відміни досліджуваного препарату (2 та <1% відповідно).

Висновки

Результати проведеного дослідження підтверджують безпеку планового ЧКВ в осіб зі стабільною ІХС із низьким рівнем ускладнень. Перипроцедурний міонекроз у хворих був частим, як, зокрема, в інших останніх випробуваннях, де використовували високу чутливість визначення пошкодження міокарда, ІМ та тропоніну як біомаркера, але міг бути пов'язаний із механічними, а не тромботичними причинами (Park et al., 2014). Основний вторинний результат включав усі ступені пошкодження міокарда. Різниця між досліджуваними методами лікування, незалежно від ступеня тяжкості постпроцедурного міонекрозу, не виявлено.

Незважаючи на вищий рівень інгібування тромбоцитів, тікагрелор не перевершував клопідогрель у зменшенні перипроцедурного ІМ або пошкодження міокарда протягом 48 год після планового ЧКВ високого ризику у стабільних коронарних хворих. Потужніший інгібувальний ефект тікагрелору на тромбоцити спричиняв посилення незначних кровотеч через 30 днів.

Таким чином, результати дослідження ALPHEUS підтримують використання клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти як стандарту лікування при плановому ЧКВ, а також відкривають нові можливості для пошуку й оцінки інших стратегій зниження перипроцедурного міонекрозу після ревазуляризації міокарда.

Підготувала Олена Коробка



Таблиця. Показники безпеки через 48 год та 30 днів у досліджуваних групах				
	Клопідогрель (n=942)	Тікагрелор (n=941)	ВР (95% ДІ)	Значення p
Через 48 год				
Великі кровотечі (3–5 балів за BARC)	0	1 (<1%)	–	0,50*
Незначні кровотечі або малі кровотечі, що не потребували медичної допомоги (1–2 бали за BARC)	50 (5%)	63 (7%)	1,28 (0,87–1,88)	0,20
Будь-які кровотечі (1–5 балів за BARC)	50 (5%)	64 (7%)	1,30 (0,89–1,91)	0,17
Через 30 днів				
Великі кровотечі (3–5 балів за BARC)	2 (<1%)	5 (1%)	2,51 (0,49–13,0)	0,29*
Незначні кровотечі або малі кровотечі, що не потребували медичної допомоги (1–2 бали за BARC)	71 (8%)	105 (11%)	1,54 (1,12–2,11)	0,0070
Будь-які кровотечі (1–5 балів за BARC)	73 (8%)	110 (12%)	1,58 (1,15–2,15)	0,0039

Примітки: ВР – відносний ризик. Дані представлені як n (%), якщо не вказано інше. * Точне середнє значення p.

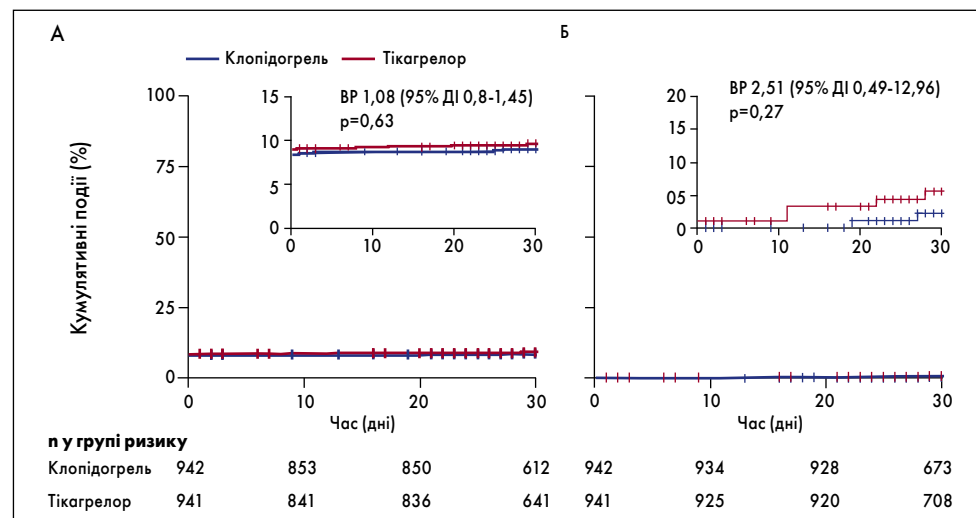


Рисунок. Криві Каплана – Мейєра щодо смерті, ІМ, інсульту або транзиторної ішемічної атаки (А) та великої кровотечі (Б) через 30 днів лікування клопідогрелем чи тікагрелором в осіб зі стабільною ІХС після планового ЧКВ

Примітки: ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

Плавікс®
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати прийимні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антиагреганти. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

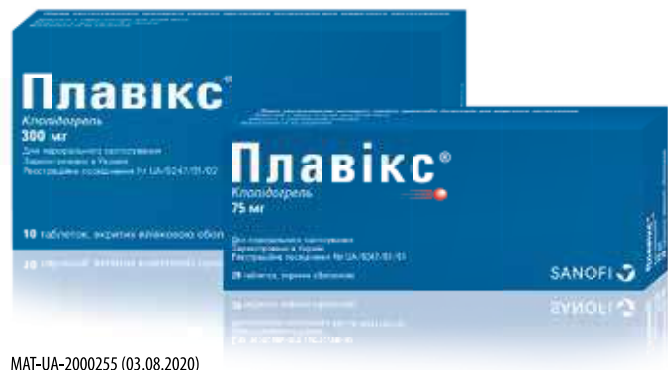
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та хворі літнього віку.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. **Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.** Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати прийимні чотири тижні. **Пацієнтам з фібриляцією передсердь** клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережений захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)