

L. Victor Serebruany, Dan Atar

Исследование PLATO: вы верите в чудо?

Недавно опубликованы результаты многонационального рандомизированного двойного слепого в параллельных группах клинического исследования III фазы PLATO (PLATelet Inhibition and Clinical Outcomes), которое было посвящено сравнению эффективности антиагреганта тикагрелора (препарат Брилинта® компании AstraZeneca) и клопидогреля.

Пациентов (n=18 624) с умеренным и высоким риском возникновения острого коронарного синдрома (ОКС), подвергшихся инвазивным вмешательствам на сердце, рандомизировали в группу терапии тикагрелором (нагрузочная доза 180 мг, затем по 90 мг дважды в сутки) или клопидогрелем (нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг один раз в сутки) в течение 6-12 мес. Первичной конечной точкой было возникновение первого события (смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт), которое произошло у получавших клопидогрель в 11,7% случаев vs 9,8% пациентов в группе терапии тикагрелором, что является доказательством высокодостоверного превосходства тикагрелора (относительный риск (ОР)=0,84; доверительный интервал (ДИ) 0,77-0,92, p<0,001). Сортировка компонентов комбинированной конечной точки показала, что разница в пользу тикагрелора была обусловлена уменьшением частоты сосудистой смерти (p<0,001) и ИМ (p<0,005), но не инсульта (p=0,22). При применении тикагрелора чаще возникали фатальные внутричерепные кровотечения (11 vs 1, p=0,02), но общее количество смертельных кровотечений было меньше (20 vs 23).

Очевидно, что результаты PLATO еще будут проходить тщательное изучение и проверку в ходе оценки препарата регуляторными органами, однако сегодня уже уместны некоторые выводы.

Смертность

При применении тикагрелора было дополнительно спасено 107 жизней в сравнении с клопидогрелем (399 vs 506), что является высокодостоверным абсолютным снижением смертности (ОР=0,78; ДИ 0,69-0,89, p<0,001). Это исключительное преимущество, установленное в крупном контролируемом рандомизированном исследовании, выводит тикагрелор в лидеры группы антитромбоцитарных средств. Схожее с продемонстрированным в PLATO абсолютное снижение смертности наблюдалось в исследовании COMMIT, в котором были дополнительно спасены 119 жизней при применении клопидогреля у пациентов с острым ИМ. Однако размер выборки в COMMIT был в три раза больше, чем в PLATO, также исключалось применение клопидогреля ранее, но самое главное – сокращение смертности при применении тикагрелора в PLATO было достигнуто в сравнении с клопидогрелем, а в COMMIT группа контроля получала плацебо. Таким образом, даже при очень осторожной оценке эффект снижения смертности в PLATO был как минимум в 3 раза более выраженным, чем в COMMIT. Единственным из исследований, посвященных антитромбоцитарным препаратам, в котором продемонстрировано значительное абсолютное снижение смертности, является сравнимое с PLATO по размеру выборки клиническое испытание ISIS-2 с ацетилсалициловой кислотой, но сопоставить их результаты практически невозможно в силу ряда причин. Во-первых, ISIS-2 было проведено около четверти века назад. Во-вторых, в нем проводилось сравнение с плацебо. Ацетилсалициловая кислота позволила сохранить 212 жизней (804 vs 1016 случаев смерти в группе плацебо). Наконец, снижение смертности в PLATO (107 смертей) численно превосходит эффект профилактики ИМ (89 событий), что является рекордным достижением. Столь впечатляющее влияние на смертность в случае подтверждения станет решающим доводом в пользу тикагрелора, делающим благоприятным соотношение польза/риск. Таким образом, значительное снижение сосудистой и общей смертности при применении тикагрелора является совершенно неожиданным

достижением, которое стало краеугольным камнем для одобрения препарата регуляторными органами и применения его в клинической практике.

Снижение частоты ИМ

Сокращение частоты ИМ в PLATO также впечатляет. Во-первых, абсолютная разница между группами сравнения свидетельствует в пользу тикагрелора. Во-вторых, внимания заслуживает тот факт, что при установлении диагноза ИМ использовали реалистичное и четкое универсальное определение острого ИМ, практически исключаящее гипердиагностику ИМ на основании любого повышения уровня ферментов и почти каждого эпизода ишемии. Безусловно, в свете современной тенденции к снижению частоты ИМ в целом, сокращение количества случаев ИМ с 6,9% в группе клопидогреля до 5,8% в группе тикагрелора, особенно к концу исследования, представляет собой огромное достижение.

Инсульт

Результаты PLATO согласуются с данными других исследований, в которых антиагреганты не смогли продемонстрировать преимущества в популяции высокого риска. По-видимому, для улучшения исходов и предотвращения геморрагических событий у пациентов, перенесших ишемический инсульт, необходимо более мягкое воздействие на агрегацию тромбоцитов. Результаты PLATO также свидетельствуют в пользу гипотезы, что природа церебро- и кардиоваскулярных тромботических окклюзий может полностью различаться по патогенезу и, следовательно, стратегиям оптимальной профилактики.

Временные параметры

Сроки наступления эффекта в PLATO свидетельствуют о необходимости длительной терапии. В отличие от некоторых других препаратов эффект тикагрелора был несколько отсрочен, развивался медленно, но последовательно нарастал на протяжении всего исследования. Максимальный эффект отмечался в конце наблюдения, что служит подтверждением необходимости длительной терапии. Необходимо отметить, что в PLATO разрешалось как применение клопидогреля до включения в исследование, так и адекватная нагрузочная его доза, поэтому эффект тикагрелора не удалось выявить в полной мере, что может свидетельствовать о дополнительных преимуществах комбинированного применения при острых состояниях ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa внутривенно и бивалирудина.

Инвазивные вмешательства на сердце

В когорте пациентов, подвергшихся вмешательствам на сердце, показано небольшое преимущество тикагрелора перед клопидогрелем. Это легко объяснить: действие тикагрелора является обратимым, и он может быть отменен в случае возникновения потребности в проведении неотложного аортокоронарного шунтирования (АКШ). Отмечена тенденция к сокращению частоты кровотечений, связанных с АКШ, при применении тикагрелора. Кардиохирургические вмешательства, как правило, приводят к неудовлетворительным результатам у пациентов, получающих клопидогрель, поэтому тикагрелор может стать альтернативой этому препарату.

Злокачественные новообразования

Частота случаев рака в PLATO была ниже при применении тикагрелора (n=132; 1,4%) в сравнении с клопидогрелем (n=155; 1,7%). Это чрезвычайно важный результат, поскольку данный вопрос находится под

пристальным вниманием регуляторных органов в связи с неожиданным увеличением частоты рака при применении других антитромбоцитарных средств. По данным испытаний CAPRIE и CHARISMA Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США не выявило доказательств того, что клопидогрель способствует возникновению рака, поэтому результаты PLATO в отношении тикагрелора служат весомым аргументом для регуляторных органов.

Побочные явления

Среди побочных эффектов, связанных с применением тикагрелора, чаще отмечали одышку (известная по предыдущим исследованиям с AZD6140 и, вероятно, вызванная транзиторным бронхоспазмом) (ОР=1,84; ДИ 1,68-2,02, p<0,001), затем эпизоды асистолии желудочков (p<0,01), а также выявленное при лабораторных исследованиях повышение уровня мочевины и креатинина (p<0,001 для обоих). Важно отметить, что уровень как креатинина, так и мочевины возвращался к исходным значениям после прекращения приема тикагрелора, что свидетельствует о нарушении метаболизма пуриновых оснований.

Механизмы действия

Механизмы, ответственные за достигнутые в PLATO результаты, в частности в отношении смертности, пока не ясны. Нельзя сказать, что такие выдающиеся результаты были ожидаемыми, поскольку в исследовании II фазы DISPERSE не было получено оснований для столь выраженного эффекта. По сути, объединенные данные исследований DISPERSE и DISPERSE-II свидетельствовали о снижении частоты ИМ с 4,3% при применении клопидогреля до 2,4% при приеме тикагрелора, но в остальном сосудистые исходы при терапии клопидогрелем выглядели лучше, в частности была ниже частота тяжелой рецидивирующей ишемии (2,1% в группе тикагрелора vs 0,9% в группе клопидогреля), рецидивирующей ишемии (3,3% vs 2,8%) и, самое важное, смертности (1,95% vs 1,2% соответственно). Механистическим объяснением эффекта тикагрелора, наблюдавшегося в PLATO, является его прямое влияние на аденозиновые рецепторы. В дополнение к обратимому подавлению функции тромбоцитов аденозин участвует в многочисленных биологических процессах, включая кардиопротекцию при реперфузионных повреждениях, апоптоз, регенерацию миоцитов, улучшение сократительной функции миокарда и поддержание электрической стабильности. Хотя тикагрелор не является аналогом АТФ и не может привести к избыточной выработке аденозина, изменения его метаболизма имеет решающее значение для понимания результатов PLATO. Потенциальные механизмы действия тикагрелора, опосредованные изменением метаболизма аденозина, которые могут повлиять на сосудистые исходы, тромбоциты и связанные с ними побочные эффекты, представлены на рисунке.

Не только тромбоциты

На основании анализа современных исследований невозможно объяснить преимущества тикагрелора более быстрым и мощным по сравнению с клопидогрелем подавлением функции тромбоцитов. Отсутствие долгосрочных преимуществ и снижение частоты смертности в исследовании TRITON, а также идентичные показатели смертности в исследовании CURRENT явно свидетельствуют в пользу гипотезы, что возникновение резистентности при применении клопидогреля вызывает ухудшение сосудистых исходов. Будучи пиридином по химической структуре, тикагрелор отличается от тиенопиридинов (тиклопидин, клопидогрель и празугрель) обратимостью блокады P2Y12, проявляя свойства прямых антитромбоцитарных средств, и не зависит от сложного метаболизма в печени. Тикагрелор является препаратом нового класса, и, вероятно, блокада АДФ-рецепторов не является самым важным его свойством.

Скорее всего, механизм его действия комплексный, связан с изменением привычной модуляции аденозиновых пуриновых рецепторов крови, что потенциально улучшает сократительную способность миокарда и сосудистый тонус, оказывает прямую защиту кардиомиоцитов. Рецепторы аденозина A1, A2A, A2B и A3 модулируют разнонаправленные физиологические функции. Этим можно объяснить некоторые проаритмические эффекты в начале применения препарата, а также профилактику желудочковых тахикардий и внезапной смерти к окончанию исследования. Поскольку в PLATO тикагрелор отличался больше профилактикой смерти, чем ИМ, возможно, целесообразно сосредоточить дальнейшие исследования на возможностях в предотвращении фатальной желудочковой тахикардии и внезапной смерти, а также других аритмий и сердечной недостаточности, а не только на тромботической окклюзии.

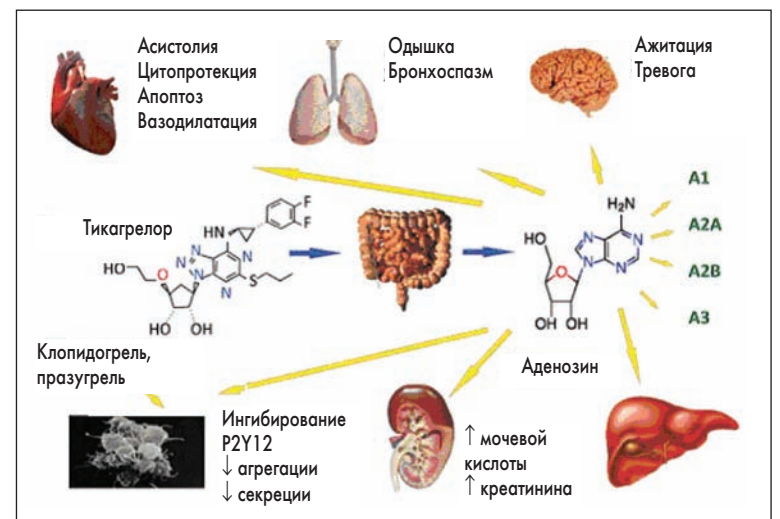


Рис. Механизм действия тикагрелора и тиенопиридинов. Воздействие тикагрелора на органы и системы, обусловленное повышением уровня аденозина: на сердце, легкие и головной мозг (вверху); кишечник (в центре); тромбоциты, почки и печень (внизу). A1, A2A, A2B и A3 – рецепторы аденозина, потенциально принимающие участие в указанных процессах

Выводы

Результаты PLATO показали выраженные преимущества тикагрелора перед клопидогрелем у больных с ОКС. Препарат может существенно изменить существующую практику пероральной антитромбоцитарной терапии, особенно у пациентов высокого риска. Польза применения тикагрелора, в частности установленное абсолютное снижение смертности, преимущества в профилактике ИМ и повышение эффекта препарата со временем, превосходит риск выявленных побочных эффектов.

Статья напечатана в сокращении. Оригинал опубликован European Heart Journal (2010) 31, 764-767.

Перевод с англ. Олега Мазуренко