

Liečebná stratégia sekundárnej prevencie po infarkte myokardu (prínos štúdie PEGASUS-TIMI 54, bezpečnosť tikagreloru)

J. Murín

V minulom čísle sme prezentovali klinickú štúdiu PEGASUS-TIMI 54, ktorá priniesla veľmi zaujímavé výsledky [1]. A v novembri na americkom kardiologickom kongrese (AHA) 2015 v Orlande prezentoval dr. Bonaca ďalšie analýzy [2]. A práve tieto tu predstavujeme. Ide o záležitosti bezpečnosti dlhodobej liečby tikagrelorom po prekonanom akútnom koronárnom syndróme – **Long-Term Tolerability of Ticagrelor for Secondary Prevention: Insights from PEGASUS Trial.**

V štúdiu PEGASUS-TIMI 54 sa preukázal efekt pridania tikagreloru k aspirínu (vs. rameno liečby len s aspirínom) pri redukcii kardiovaskulárnych (KV) príhod po primárnej perkutánnej koronárnej intervencii (PKI) u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (bolo tam > 21 000 pacientov). Ďalej štúdia prešetrovala užitočnosť tejto duálnej antiagregačnej liečby i po prvom roku. Guideliny hovoria zatiaľ, že duálna antiagregačná liečba je indikovaná po PKI so stentom len po dobu jedného roka, ale štúdia PEGASUS-TIMI 54 preukázala benefit tejto dvojitej liečby i po prvom roku, teda v dlhšom časovom meradle.

V tomto zdení autori analyzovali prerušenie liečby v čase a tiež príčiny prerušenia liečby. Obvykle to boli nežiaduce účinky liečby. Do troch rokov prerušilo liečbu 20 % placebových osôb, 32 % osôb liečených tikagrelorom v dávke 90 mg/denne a 29 % v dávke 60 mg tikagreloru denne. V prvom roku boli prerušenia liečby vyjadrené relatívnym rizikom (RR) voči placebo nasledovné:

RR 1,57 pre 60mg dávku tikagreloru a RR 1,91 pre 90mg dávku. No a v 2 – 3 roku boli riziká RR nižšie: RR 1,12 pre 60 mg dávku a RR 1,18 pre dávku 90 mg. Teda ak pacient vydržal na liečbe tikagrelorom prvý rok, tak už relatívne málo pacientov liečbu neskôr opustilo.

Aké boli dôvody prerušenia liečby duálnej antiagregácie? Asi 19 % chorých prerušilo liečbu tikagrelorom v dávke 90 mg/denne, asi 16,4 % chorých prerušilo liečbu tikagrelorom v dávke 60 mg/denne a 8,9 % chorých s placebovou liečbou ju tiež prerušilo. U dávky 90 mg tikagreloru to bolo v 7,8 % pre krvácanie a u 6,5 % chorých pre dyspnoe. Pre dyspnoe bolo prerušenie liečby nasledovné: na ôsmy deň užívania u 90 mg/denne dávky tikagreloru, na 11. deň u dávky 60 mg/denne a až na 52. deň u placebo. Pre krvácanie sa liečba prerušila na 86. deň (dávka 90 mg), na 156. deň (dávka 60 mg) a na 344. deň (placebo). U dávky 90 mg tikagreloru bolo dyspnoe pociťované ako malé u 85 % zaradených a u krvácania išlo tiež poväčšine len o malé krvácanie.

Autor prednášky pripomenul tiež redukcii KV príhod liečbou tikagrelorom po dobu troch rokov. Výskyt KV príhod bol 6,8 % pri dávke 60 mg denne, bol 6,6 % pri dávke 90 mg denne, ale až 8,4 % pri placebovej liečbe. Takže tikagrelor redukoval KV príhody voči placebovej liečbe (t. j. liečbe len aspirínom) o 20 %, čo je obrovský benefit.

Záverom možno zhrnúť tieto skutočnosti nasledovne. Liečba tikagrelorom

spolu s aspirínom predčila v efekte liečby redukcii KV príhod liečbu samotným aspirínom.

Problémom je prerušenie kombinovanej antiagregačnej liečby v praxi, hlavne v prvom roku po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu – 19 % chorých, liečených vyššou dávkou a 16 % chorých, liečených nižšou dávkou tikagreloru. V druhom a treťom roku od prekonania akútneho koronárneho syndrómu býva prerušenie liečby už malé a dotýka sa asi 2 – 3 % chorých. Dôvodmi prerušenia bývajú nežiaduce účinky liečby, hlavne dyspnoe a krvácanie. Obe tieto príhody sú však vo svojej intenzite len mierne.

Je vhodné pridať sem i podstatné informácie z ďalšej prednášky na uvedenom kongrese, ktoré tiež poukazujú na duálnu antiagregačnú liečbu po prekonanom akútnom infarkte myokardu. Dr. Yeh prezentoval štúdiu DAPT (duálna antiagregačná liečba, thienopyridín plus aspirín u pacientov po akútnom koronárnom syndróme) [3]. Tito pacienti s akútnym koronárnym syndrómom sú dnes liečení pomocou koronárnej intervencie (PKI), obvykle obdržia stent a následne je u nich potrebná duálna antiagregačná liečba po dobu jedného roka, možno i v dlhšom režime ako jeden rok. Štúdia testovala užitočnosť tejto liečby a jej bezpečnosť i ďalej po uplynutí jedného roka od implantácie stentu. Liečba bráni retrombóze v stente, ale má i preventívny efekt pre iné KV ischemické príhody. Problémom býva obvykle krvácanie u niektorých pacientov, pričom

krvácenie – ak je veľké – zhoršuje dlhodobú prognózu chorých.

V štúdií DAPT bol vek chorých 62 rokov v priemere, 26 % chorých boli ženy, BMI bol v priemere 30, diabetom trpelo 40 % chorých, hypertenziou 73 % chorých a srdcovým zlyhávaním asi 10 % pacientov. Autori vyvinuli DAPT skóre pre odhad výskytu hemoragických príhod pri duálnej antiagregačnej liečbe. Použili analógiu skóre CHADS2 u predsieňovej fibrilácie. V DAPT skóre zohľadňovali nasledovné rizikové faktory bezpečnosti tejto duálnej antiagregačnej liečby: vek, predošlú PKI alebo preknaný infarkt, diameter stentu, prítomný infarkt pri prijatí, fajčenie a diabetes mellitus. Tieto faktory dovoľovali vytvoriť

skórovací systém od skóre 1 do skóre 4. A preukázali nasledovné skutočnosti – u nízkeho DAPT skóre (< 2,0) nebol rozdiel v benefite duálnej antiagregačnej liečby vs. liečby len aspirínom, ale u vysokého DAPT skóre ($\geq 2,0$) však benefit duálnej antiagregačnej liečby jasne prevyšoval liečebný efekt samotného aspirínu. Ale cenou liečby bol i nárast krvácania.

Autor v závere zdôraznil, že po prvom roku liečby duálnou antiagregačnou liečbou je potrebné u pacientov po akútnom koronárnom syndróme, liečených PKI, analyzovať DAPT skóre. U podskupiny chorých so skóre $\geq 2,0$, t. j. s vysokým skóre, je vhodné v duálnej antiagregačnej liečbe ďalej pokračovať i po

prvom roku tejto liečby. Zdá sa teda, že táto liečba prináša benefit aj v dlhodobom liečebnom režime.

Literatúra

1. Murín J. Liečebná stratégia sekundárnej prevencie po infarkte myokardu. *Súč Klin Pr* 2015; 1: 15–18.
2. Bonaca P. Long-term tolerability of ticagrelor in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *Breaking clinical trials*. Orlando: American Heart Congress 2015.
3. Yeh RW. DAPT (dual antiplatelet study in patients with acute coronary syndrome). *Breaking clinical trials*. Orlando: American Heart Congress 2015.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com