

# Dlhodobá liečba tikagrelorom v sekundárnej aterotrombotickej prevencii u chorých po prekonanom infarkte myokardu s renálnou insuficienciou (podľa údajov štúdie PEGASUS – TIMI 54)

J. Murín, R. Brnka

## Súhrn

Štúdia PEGASUS-TIMI 54 randomizovala pacientov s prekonaným infarktom myokardu na liečbu tikagrelorom (90 mg 2 × denne či 60 mg 2 × denne) plus aspirín 100 mg denne vs. na liečbu len aspirínom pri štandardnej ostatnej liečbe. Táto analýza sa dotýka zhodnotenia asociácie renálnej dysfunkcie chorých k ischemickým príhodám a k riziku ich krvácania. Spomedzi 20 898 pacientov v štúdii mala necelá štvrtina z nich (23 %) glomerulárnu filtráciu < 60 ml/min a tieto osoby mali vyšší výskyt „kardiovaskulárnej mortality – infarktov myokardu – cievnych mozgových príhod“ ako osoby s glomerulárnou filtráciou ≥ 61 ml/min, a to o 54 % (významne). Ale tikagrelor bol účinný pri redukcii týchto príhod v oboch podskupinách chorých (o 19 % pri renálnej dysfunkcii a o 12 % bez renálnej dysfunkcie). Aj krvácanie bolo vyššie u osôb s renálnou dysfunkciou, ale tikagrelor ho významne neovplyvnil.

## Kľúčové slová

infarkt myokardu – sekundárna prevencia po infarkte myokardu – renálna insuficiencia – tikagrelor – kardiovaskulárne príhody

## Summary

**Long-term treatment with ticagrelor in the secondary prevention of atherothrombosis in patients with myocardial infarction suffering from renal insufficiency (according to the PEGASUS - TIMI 54 study).** The PEGASUS-TIMI study randomised 54 patients with myocardial infarction for treatment with ticagrelor (90 mg 2× daily or 60 mg 2× daily) plus aspirin 100 mg daily versus aspirin only in combination with otherwise standard treatments. This analysis also covers the association of renal dysfunction with ischaemic episodes and with the risk of bleeding. Out of the 20,898 patients in the study, less than a quarter (23%) had a glomerular filtration rate of < 60 ml/min and these individuals had a 54% (i.e. significantly) higher incidence of “cardiovascular mortality – myocardial infarction – stroke” compared to individuals with a glomerular filtration rate of ≥ 61 ml/min. However, ticagrelor was effective in reducing these events in both subgroups of patients (by about 19% in patients with renal dysfunction and by 12% in patients without renal dysfunction). Bleeding was also higher in subjects with renal dysfunction, without being significantly affected by ticagrelor.

## Keywords

myocardial infarction – secondary prevention after myocardial infarction – kidney insufficiency – ticagrelor – cardiovascular events

## ÚVOD

V minulom roku sme referovali o klinickej štúdii PEGASUS-TIMI 54, v ktorej boli randomizovaní chorí s prekonaným infarktom myokardu k liečbe tikagrelorom (rameno s dávkou 90 mg dvakrát denne a rameno s dávkou 60 mg dvakrát denne) pri ostatnej štandardnej liečbe, včítane s liečbou aspirínom. Bolo v nej viac ako 21 000 pacientov s prekonaným infarktom myokardu (IM) v období 1 – 3 roky pred zaradením do tejto štúdie a chorí trpeli ešte

aspoň jedným ďalším rizikovým stavom z nasledovných: vek ≥ 65, diabetes mellitus na liečbe, ešte jeden spontánny IM v anamnéze, ≥ 2-cievne koronárne ochorenie alebo chronická renálna insuficiencia (glomerulárna filtrácia (GF) < 60 ml/min, podľa Cockcroft-Gaulta) [1,2].

## RENÁLNA INSUFICIENCIA A AKÚTNY INFARKT MYOKARDU

Asi tretina pacientov so STEMI (akútny IM s eleváciou ST segmentu) a viac ako

40 % chorých s non-STEMI (IM bez elevácie ST segmentu) trpí aj chronickou renálnou dysfunkciou [3]. Žijeme dobre, i preto pribúda segment starších (≥ 65 rokov) chorých, preto pribúda výskyt (i komplikácie) kardiovaskulárnych (KV) ochorení, ale i výskyt chronickej renálnej insuficiencie a v pozadí oboch stavov je i narastajúce množstvo diabetikov 2. typu [4,5].

Prítomnosť renálnej dysfunkcie u chorých s prekonaným IM zvyšuje prog-

nostické KV riziko postihnutých, a to úmerne zhoršeniu GF, t.j. renálnej funkcie [6]. Je to podmienené akceleráciou aterosklerózy, podporou zápalu v organe (i v cievach), nárastom oxidatívneho stresu a zvýšením aktivity pro-trombotického stavu [7]. Okrem toho je renálna dysfunkcia silným integrátorom viacerých KV rizikových faktorov/ochorení – t.j. hypertenzie (ťažšej), diabetu a vyššieho veku. Renálna dysfunkcia podporuje aj riziko krvácania (dysfunkciou trombocytov, čo vedie k poruche trombocytárnej aktivity, adhézie a agregácie) a uľahčuje aj predávkovanie anti-trombotickými látkami (často podávané chorým s akútnym koronárnym syndrómom) [8].

Pomer „benefit-riziko“ chronickej anti-trombotickej (antiagregačnej) liečby u chorých s preknaným IM a súčasne s renálnou dysfunkciou je preto zložitý. Niektorí autori na základe svojich skúseností zo štúdií predpokladajú, že intenzívnejšia antiagregačná inhibícia by mohla mať menší benefit u chorých s renálnou dysfunkciou [9,10], zatiaľ čo iní autori predpokladajú u týchto chorých rovnaký alebo dokonca vyšší benefit (oproti chorým bez renálnej dysfunkcie) [11–13].

Tikagrelor je reverzibilný orálny P2Y<sub>12</sub> receptorový antagonist, ktorý zabezpečuje silnejšiu a menej variabilnú receptorovú inhibíciu, než je inhibícia zabezpečovaná klopido-grelom. Tikagrelor významne redukoval „KV mortalitu, výskyt IM a náhlych cievnych príhod“ (tzv. kompozitný ukazovateľ príhod) v porovnaní s liečbou klopido-grelom u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom – jednak u chorých s renálnou dysfunkciou, ale aj bez nej, pričom redukcia absolútneho rizika bola vyššia u chorých s renálnou dysfunkciou [11].

V klinickej štúdií PEGASUS-TIMI 54 redukoval tikagrelor „kompozitný ukazovateľ príhod“ u stabilných pacientov s preknaným IM, ale súčasne zvyšoval výskyt prípadov (TIMI klasifikácia) veľkého krvácania, ale nie fatálneho a intrakraniálneho. A tak Magnani et al [14] zhodnotili asociáciu ischemických prí-

hod a krvácaných príhod u chorých podľa (ne)prítomnosti renálnej dysfunkcie pri liečbe tikagrelomom.

### AKO JE TO S TIKAGRELOM V ŠTÚDIÍ PEGASUS-TIMI, AK CHORÍ TRPIA RENÁLNOU DYSFUNKCIU

V tejto štúdií bolo zaradených 21 662 pacientov a vstupná hodnota kreatininémie bola dostupná u 20 898 chorých (t.j. u 99% zaradených). Rozdelenie pacientov podľa GF bolo nasledovné: 3251 chorých (15,6%) s GF > 90 ml/min, 12 798 (61,2%) s GF 60 – 89 ml/min, 3 536 (16,9%) s GF 45 – 59 ml/min a 1 313 chorých (6,3%) s GF < 45 ml/min; v podskupine GF ≥ 60 ml/min bolo 16 049 chorých, t.j. 76,8% a v podskupine s GF < 60 ml/min to bolo 4 849 chorých, t.j. 23,2%. Jednotlivé charakteristiky chorých sa menili podľa klesajúcej renálnej funkcie nasledovne:

1. vek stúpal (od 60 po 72 rokov) s poklesom GF;
2. zastúpenie žien stúpalo tiež (z 14,7% na 44,2%);
3. hypertenzia stúpala vo výskyte (z 75 na 90%), diabetes tiež (z 38 na 44%);
4. výskyt preknaných IM stúpala (z 15,5 na 22,5%), výskyt periférneho arteriálneho ochorenia tiež (z 5,5 na 10,1%), výskyt cievnych mozgových príhod tiež (z 0,3 na 1,1%), a podobne i výskyt srdcového zlyhávania (z 15 na 34,4%);
5. klesal výskyt fajčenia (z 26 na 9%), výskyt perkutánnej koronárnej intervencie (z 86 na 74,6%), ale stúpala výskyt koronárných by-passov (z 3,1 na 9%).

S vývojom renálnej insuficiencie klesal výskyt STEMI (IM s eleváciou ST segmentu) (z 56,4 na 45,1%) a stúpala výskyt non-STEMI (z 38 na 47,7%). Z hľadiska liečebného prístupu aspirín užívalo 99,9% chorých bez ohľadu na renálnu funkciu, betablokátor užívalo viac chorých s progresiou renálnej dysfunkcie (z 81 na 85,3%) a liečba ACE inhibítorom či sartanom bola v úrovni 80 – 81% chorých bez ohľadu na prítomnosť renálnej insuficiencie.

Vzťah vstupnej renálnej funkcie s ischemickým KV rizikom u chorých bol nasledovný:

Našla sa inverzná a stupňovitá asociácia medzi GF a „kompozitným výskytom KV príhod (KV mortalita, IM a cievna mozgová príhoda)“ v priebehu trojročného sledovania v placebovom ramene liečby, hlavne ak GF poklesla pod hodnotu 60 ml/min – trojročný výskyt v podskupine s GF ≥ 90 ml/min bol „len“ 6,5%, v podskupine s GF 60 – 89 ml/min to bolo „len“ 7,7%, ale v podskupine s GF 45 – 59 ml/min to bolo až 12,1% a v podskupine s GF < 45 ml/min dokonca až 19,1% (rozdiely významné, ak GF bola < 60 ml/min). Adjustované relatívne riziko (RR) oproti podskupine s GF ≥ 90 ml/min bolo v podskupine s GF 60 – 89 ml/min 1,13 (nevýznamne zvýšené o 13% pre výskyt už spomínaných KV príhod). V podskupine s GF 45 – 60 ml/min bolo RR 1,55 (významné zvýšenie o 55%) a v podskupine s GF < 45 ml/min malo RR hodnotu 2,16 (významné zvýšenie o 116%).

Vzťah vstupnej renálnej dysfunkcie k riziku (veľkého) krvácania bol podobný, ako tomu bolo vo vzťahu k výskytu KV príhod, t.j. s progresiou renálnej dysfunkcie narastal výskyt veľkých (podľa TIMI klasifikácie) krvácaní, ale aj malých a aj fatálnych a intrakraniálnych krvácaní. Výskyt veľkých krvácaní bol nasledovný: u GF ≥ 90 ml/min s trojročným výskytom 0,7%, u GF 60 – 89 ml/min s výskytom 1,1%, u GF 45 – 59 ml/min s 1,3% výskytom a u GF < 45 ml/min s 1,6% výskytom. V prípade fatálnych príhod to bol 0,4% výskyt (GF ≥ 90 ml/min), 0,5% výskyt (GF 60 – 89 ml/min), 0,9% výskyt (GF 45 – 59 ml/min) a 1,0% výskyt (GF < 45 ml/min). Adjustované relatívne riziko oproti podskupine s GF ≥ 90 ml/min bolo v hodnote 1,01 (podskupina s GF 60 – 89 ml/min), bolo s hodnotou 1,14 (podskupina s GF 45 – 60 ml/min), ale až s hodnotou 1,4 v podskupine s GF < 45 ml/min (všetko nevýznamné, asi pre nízky výskyt týchto príhod).

Redukcia relatívneho rizika pre výskyt „kompozitných KV príhod“ s pomocou tikagreloru bola podobná u chorých s renálnou dysfunkciou (GF < 60 ml/min, s RR 0,81) ako aj u chorých bez renálnej

dysfunkcie (GF  $\geq$  60 ml/min, s RR 0,88). Nakoľko je však riziko výskytu „kompozitných KV príhod“ u osôb s renálnou dysfunkciou oveľa vyššie (ako bez tejto dysfunkcie), tak je redukcia absolútneho KV rizika v priebehu troch rokov liečby štvornásobne vyššia u osôb s renálnou dysfunkciou (2,7 vs. 0,63 % u osôb bez renálnej dysfunkcie).

Relatívne riziko vo výskyte veľkého aj mierneho (TIMI klasifikácia) krvácania je podobné u osôb s renálnou dysfunkciou a bez nej pri liečbe tikagrelorom. Avšak absolútny vzostup krvácania je vyšší u osôb s GF < 60 ml/min (1,93 %) ako u osôb s GF  $\geq$  60 ml/min (0,68 %). Ale výskyt intrakraniálneho krvácania či fatálneho krvácania nebol významne zvýšený tikagrelorom bez ohľadu na renálnu funkciu.

Výskyt iných príhod (bezpečnostné kritériá): v placebovom ramene liečby bol výskyt nežiaducich renálnych príhod vyšší u chorých s GF < 60 ml/min (8,53 %) oproti chorým s GF  $\geq$  60 ml/min (1,23 %) (rozdiel významný). Tikagrelor však výskyt renálnych nežiaducich príhod nezvyšoval. V placebovom ramene liečby bol nevýznamný vzostup výskytu dyspnoe u chorých s GF < 60 ml/min (7,5 %) oproti tým s GF  $\geq$  60 ml/min (6,0 %). Tikagrelor (obe dávky) zvyšoval výskyt dyspnoe oproti placebovej liečbe, a to nezávisle na renálnej dysfunkcii. V oboch ramenách liečby (placebovom aj tikagrelorom) bolo predčasné prerušenie liečby vyššie u pacientov s GF < 60 ml/min oproti tým s GF  $\geq$  60 ml/min.

### ČO Z TEJTO ANALÝZY ŠTÚDIE PEGASUS-TIMI 54 VYPLÝVA PRE KLINICKÚ PRAX?

U stabilných pacientov s prekonaným IM spomínaná štúdia preukázala, že horšia renálna funkcia je nezávislým prediktorom výskytu „kompozitných KV príhod“. A redukcia týchto KV príhod liečbou tikagrelorom (relatívne riziko) je podobná, a teda je bez ovplyvnenia hodnotou renálnej funkcie. Keďže však pacienti s renálnou dysfunkciou majú vyššie KV (ischemické) riziko, tak touto liečbou

majú vyšší zisk, t.j. vyššiu redukciu absolútneho rizika. Osôb s prítomnou renálnou dysfunkciou po infarkte býva asi štvrtina (25 %).

PEGASUS-TIMI 54 štúdia preukázala, že výskyt „kompozitných KV príhod“ v priebehu troch rokov je asi 14 % u chorých s renálnou dysfunkciou, no a je to dvakrát viac ako u osôb s normálnou renálnou funkciou. Ale aj vzostup výskytu krvácaných príhod narastá s progresiou renálnej dysfunkcie. Dôležité je tu pripomenúť, že pri liečbe tikagrelorom nebol ani relatívny a ani absolútny vzostup intrakraniálneho krvácania či fatálneho krvácania v súvislosti s prítomnosťou renálnej dysfunkcie.

Redukcia relatívneho rizika vo výskyte „kompozitných KV príhod“ (v priebehu troch rokov) s pomocou tikagreloru je niečo vyššia u chorých s renálnou dysfunkciou (19 %) ako bez nej (12 %), ale rozdiel nebol štatisticky významný.

A tak tieto nálezy sú dôležité pre klinickú prax. Chorých s prekonaným IM je pomerne veľa, táto podskupina rastie vo výskyte, je významne KV riziková – ale dobrou správou pre nich je, že osoby profitujú z liečby tikagrelorom, dokonca aj chorí s renálnou dysfunkciou.

Práca bola podporená grantmi VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.

### Literatúra

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
2. Murín J. Liečebná stratégia sekundárnej prevencie po infarkte mozokardu (prínos štúdie PEGASUS-TIMI 54, bezpečnosť tikagreloru. *Súč klin prax* 2016; 1: 24–25.
3. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121(3): 357–365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865352.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038–2047.
5. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J* 2009; 158(1): 141–148. doi: 10.1016/j.ahj.2009.05.011.

6. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1285–1295.

7. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(1): 353–362.

8. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012; 125(21): 2649–2661. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084996.

9. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008; 155(4): 687–693. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.046.

10. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA Trial)). *Am J Cardiol* 2009; 103(10): 1359–1363. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342.

11. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122(11): 1056–1067. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.

12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999–3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.

13. Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guideline for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.

14. Magnani G, Storey RF, Steg PG et al. Efficacy of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016; 37(4): 400–408. doi: 10.1093/eurheartj/ehv482.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.  
MUDr. Robert Brnka, PhD.

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