

ANTIPLATELET DRUGS IN ACUTE CORONARY SYNDROME ⁶**Assoc. Prof. Ognyan Sherbanov, MD, PhD**

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities,

University of Ruse, Bulgaria

Phone: +359 889 232 744

E-mail: osherbanov@uni-ruse.bg

Abstract: Coronary artery disease (CAD) is a widespread disease with a very high mortality rate. Acute coronary syndrome (ACS) is the most significant manifestation of the disease. ACS is primarily caused by thrombosis in one of the coronary arteries. This is mainly as a result of pathological activation of platelets. Therefore, the use of antiplatelet agents is the cornerstone in the treatment of the disease. For decades, Acetylsalicylic acid (ASA, Aspirin) was the only proven antiplatelet agent, which reduced the incidence of reinfarction and mortality rate after ACS. With the development of the medical and interventional treatment of ACS, it became clear that there is a strong need for additional antiplatelet drugs. The latter, combined with ASA, have to reduce the incidence of thrombotic complications. Among those drugs are the inhibitors of P2Y₁₂-receptor in the platelet whose foundation leads to the scientifically proven long-term use of the so-called dual antiplatelet therapy (DAPT). Clopidogrel was the first to receive approval, followed by Ticagrelor and Prasugrel. The latter have shown their superiority in clinical trials versus Clopidogrel in their antithrombotic effect. Their prolonged use along ASA further reduces the incidence of cardiovascular mortality, new myocardial infarction and stroke in patients with ACS. Cangrelor also belongs to the P2Y₁₂ inhibitors group, but unlike the previous ones is administered only intravenously and has strict use indications. Another group of drugs with a proven antiplatelet effect is the so-called platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor inhibitors (GP IIb / IIIa inhibitors). They have an extremely potent antiplatelet effect and are only administered intravenously in patients with an extremely high risk of thrombosis, usually in interventional procedures. The main serious side effect of antiplatelet agents is hemorrhagic complications whose risk is further accelerated by the use of DAPT. The use of different combinations of antiplatelet drugs in patients with ACS and the duration of their use is strictly individual. It is determined by each patient's profile, clinical manifestation, comorbidities with their appropriate therapies, and last but not least, a careful balance between the risk of thrombotic and hemorrhagic complications in the course of treatment.

Keywords: Acute Coronary Syndrome, Antiplatelet Agents, Complications, Dual Antiplatelet Therapy

JEL Codes: L10, L11

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронарната болест (КБ) е широко разпространено заболяване с много висока смъртност (в някои страни се използва терминът исхемична болест на сърцето). Острият коронарен синдром (ОКС) е най-значимата изява на болестта, като над 4 милиона нови случая годишно се диагностицират в световен мащаб, (American Heart Association, 2009). Клиничната изява на ОКС може да варира значително. Едни от пациентите могат да са хемодинамично стабилни, без гръдна болка и ЕКГ- промени по време на първоначалния преглед. Други - да са хемодинамично нестабилни, варираща от леки прояви на остра левостранна сърдечна недостатъчност до разгърнат белодробен оток или кардиогенен шок. Във всеки един момент, независимо от състоянието на хемодинамиката, може да се изяви сърдечен арест, резултат на електрическа нестабилност на миокарда, породена от исхемия, (Collet JP et al, 2020).

ИЗЛОЖЕНИЕ

В основата на ОКС стои тромбозата, настъпваща в някои от коронарните артерии, резултат основно на патологична активация на тромбоцитите. Именно затова, приложението на антиагрегантни (антитромбоцитни агенти) се явява крайъгълен камък в лечението на болестта. Годици наред Ацетилсалициловата киселина (АСК, Acetylsalicylic acid) е бил единственият доказан антитромбоцитен агент (инхибитор на тромбоксан А₂ в тромбоцита),

⁶ The research paper was presented on November 13, 2020 at the Medical and Clinical Diagnostic Activities Section of the 2020 Online Scientific Conference co-organized by University of Ruse and Union of Scientists - Ruse. Its original title in Bulgarian is: „АНТИАГРЕГАНТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ“.

редуциращ честотата на реинфарктите и смъртността след ОКС. Обичайно се лечението започва с натоварваща доза на медикамента от 150 до 300 мг еднократно, последвани от поддържаща доза 75 до 100 мг/дн – обичайно вечер, след храна.

С напредване на медицината и интервенционалното лечение на острия коронарен синдром се появява нужда от допълнителна антиагрегантна терапия, която прилагана заедно с АСК да намали честотата на пери- и постпроцедурните тромботични усложнения.

В края на 90-те години на 20 век, одобрение за медицинско проложение получава Clopidogrel (инхибитор на P2Y₁₂-рецептора в тромбоцита) и тогава за пръв път започва научно обосновано приложение на т.нар. двойна антиагрегантна терапия при ОКС, (Valgimigli M et al, 2018).

Обичайно се използва натоварваща доза от 300 до 600 мг приети еднократно (таблетки от 75мг), последвани от 75мг/дн за продължителен период от време- обичайно 1 година. В течение на годините се установяват някои недостатъци на Clopidogrel, като сравнително бавно настъпващ инхибиращ тромбоцитите ефект (начало на действие - от 2 до 6 часа), вариабилност на отговора (някои пациенти не отговарят адекватно на терапията), лекарствени взаимодействия, намаляващи антитромбоцитната активност на медикамента (при съчетаване с някои инхибитори на протонната помпа или с дихидропиридинови калциеви антагонисти). Това води до търсене и разработване на нови медикаменти, които доказано превъзхождат Clopidogrel и в комбинация с АСК при продължителна употреба, допълнително редуцират честотата на сърдечно-съдовата смъртност, реинфарктите и инсултите при пациенти с преживян ОКС. По своя механизъм на действие те също са блокери на P2Y₁₂-рецепторите в тромбоцитите. В България към момента приложение намират пероралните форми на Ticagrelor (таблетки от 60 мг и 90 мг) и Prasugrel (таблетки от 10 мг), (Aradi D et al, 2015).

Prasugrel, например, е сравнен спрямо Clopidogrel (и двата, използвани в комбинация с АСК) в проучването TRITON-TIMI 38 (проследяване на пациентите от 6 до 15 месеца) и е показал, че води до редукция на кумулативния показател (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозъчен инсулт) с 2,2% в абсолютни стойности (от 12,1% до 9.9%), което се изразява в 19% редукция на относителния риск от такива инциденти за периода на проследяване, (Wiviott SD et al, 2007).

Стандартно се използва натоварваща доза от 60 мг, последвана от поддържаща доза 10 мг/дневно. На свой ред Ticagrelor в проучването PLATO е показал, че приложението му в комбинация с АСК в рамките на 1 година след ОКС спрямо Clopidogrel (също комбиниран с АСК) води до редукция на същият кумулативния показател (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозъчен инсулт) с 1,9% в абсолютни стойности (от 11,7% на 9,8%), което се изразява в 16% редукция на относителния риск от такива инциденти за година, (Wallentin L et al, 2009). При този медикамент натоварващата доза е от 180 мг (приети еднократно), последвани от поддържаща доза 2x90 мг/дневно.

Доказаното превъзходство на Ticagrelor и Prasugrel спрямо Clopidogrel по отношение редукция на последващи тромботични инциденти при пациенти след ОКС води и до факта, че същите са фаворизирани за употреба в последните ръководства за лечение на пациенти с ОКС на Европейското дружество по кардиология. Тези ръководства препоръчват Clopidogrel да се използва само когато другите два медикамента не са налични или са противопоказани за употреба, (Valgimigli M et al, 2018; Collet JP et al, 2020).

Важно е да се знае, че Clopidogrel или Ticagrelor, в комбинация с АСК, могат да се използват при лечение на пациенти с ОКС, независимо от терапевтичния подход- чисто консервативен или в комбинация с инвазивна процедура и имплантация на интракоронарни стентове. За разлика от тях Prasugrel се използва само при пациенти, подложени на инвазивни перкутанни интервенции, като в тези случаи показва дори превъзходство по отношение кумулативния риск от последващи смърт, миокарден инфаркт или инсулт спрямо Ticagrelor, (Wiviott SD et al, 2007).

Cangelor също спада към тази група, но се прилага само венозно. Сравнен е с Clopidogrel или плацебо при стентирани пациенти в три големи рандомизирани клинични проучвания (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM, CHAMPION-PHOENIX) и е показал значително

превъзходство в резултатите, (Steg PG et al, 2013). Фактът, че се прилага само венозно и има бързо настъпващ и бързо изчерпващ се ефект (в рамките на няколко минути), го прави подходящ при много специфични индикации. Една от тях е в периперативния период при пациенти с КБ, подложени на насърдечни операции, нуждаещи се от временно периперативно прекъсване на двойната антиагрегантна терапия за различен период от време, (Nedeva T et al, 2015).

Съществува и една допълнителна група медикаменти с доказан антиагрегантен ефект-нар. инхибитори на гликопротеин П₂/П₃а рецептора на тромбоцитите (GP П₂/П₃а-инхибитори). Те притежават изключително мощен антитромбоцитен ефект, прилагат се само венозно, като допълнение към стандартната двойна антиагрегантна терапия, при пациенти с много висок риск от тромбоза, обичайно при интервенционални процедури. Към тази група медикаменти спадат Abciximab, Eptifibatide и Tirofiban.

Доказаните ползи от продължителната (до 1 година след инцидента) двойна антиагрегантна терапия при пациентите с ОКС, определя и нуждата от проучване на потенциалната полза от допълнително удължаване на комбинираната терапия и след края на първата година. На този етап сигурни доказателства за ползите от подобна комбинация са налице само за Ticagrelor, който в проучването REGASUS - TIMI 54 е сравнен спрямо Clopidogrel (и при двата медикамента в комбинация с АСК) при пациенти, приемали двойна антиагрегантна терапия 1 година след ОКС, при които е налице висок персистиращ риск от нов тромботичен инцидент. В това проучване Ticagrelor е използван в по-ниска поддържаща доза (2x60 мг/ дневно) продължително време (до 3 години) и отново е показал 16% редуция на относителния риск (1,27% редуция на абсолютния риск – от 9,94% до 7,77%) от смърт, миокарден инфаркт или инсулт спрямо Clopidogrel, (Bonaca MP et al, 2015).

Съвсем очаквано, приложението на антиагреганти (особено на двойна антиагрегантна терапия) води до повишен риск от кървене при пациентите, част от които могат да бъдат и фатални. Но този риск се преценява като премерен такъв и многократно по-нисък спрямо риска от тромботично усложнение и той не може да обезсърчава лекарите в използване на антиагрегантни комбинации след ОКС с оглед неоспоримите ползи от приложението им, (Ndrepera G et al, 2008; Aradi D et al, 2015).

Единствените сигурни противопоказания за приложение на горепосочените двойни антиагрегантни комбинации са анамнеза за вътречерепно кървене или активно кървене в момента. Prasugrel, като доказано по-мощен антиагрегант спрямо Ticagrelor и Clopidogrel, крие и по – висок риск от хеморагични усложнения. Именно поради потенциално повишен хеморагичен риск, същият трябва внимателно да се прилага при пациенти с ниско телесно тегло (<60 кг) или напреднала възраст (≥75 години), като в тези случаи се препоръчва използване на по-ниска поддържаща доза от 5 мг/дневно. Поради същата причина, този медикамент е противопоказан при пациенти, преживяли всякаква форма на мозъчен инсулт. С цел профилактика на гастроинтестинално кървене при използване на антиагреганти (особено на двойна антиагрегантна терапия), може да бъдат прилагани инхибитори на протонната помпа в стомашната лигавица, като следва да се избягват комбинации на Clopidogrel с Omeprazol или Esomeprazol, заради потенциални лекарствени взаимодействия, намаляващи антиагрегантната активност на Clopidogrel.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дългогодишните наблюдения на пациенти с остър коронарен синдром са показали, че потока е изключително разнообразна група. Всеки пациент има собствен профил и риск не само за последващи тромбоемболични, но същото така и за хеморагични усложнения. По този начин назначаването на медикаментозна терапия при всеки отделен пациент трябва да се базира на оценка на профила и индивидуалните особености на пациента, за постигане на баланс между риска от тромботични и риска от хеморагични усложнения в хода на терапията.

REFERENCES

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics, (2008 update). Available at: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1200082005246HS_Stats%202008.final.pdf. Accessed 24 July 2009.

Aradi D, Kirtane A, et al., (2015). Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015; 36:1762-1771.

Bonaca MP, Brat DL et al., (2015). Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791-1800.

Collet JP, Thiele H, et al., (2020). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2020) 00, 1-79; doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.

Ndrepepa G, Berger PB, et al., (2008). Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:690-697.

Steg PG, Bhatt DL, et al., (2013). Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013; 382:1981-1992.

Valgimigli M, Bueno H, et al., (2017). ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39:213-260.

Wallentin L, Becker RC, et al., (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.

Wiviott SD, Braunwald E, et al., (2015). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.

T. Nedeva, O. Sherbanov, (2015). Antithrombotic Therapy in the Perioperative Period in Non-cardiac Surgery, *Proceedings of the University of Ruse*, Vol. 54, book 8.3, p. 203-209, ISSN 1311-3321, (*Оригинално заглавие: Т. Недева, О. Шербанов. (2015), Антитромбозна терапия в периперативния период при несърдечна хирургия, Научни трудове на Русенски Университет Vol. 54, book 8.3, p. 203-209, ISSN 1311-3321*).