

Skuteczność i bezpieczeństwo nowego leku przeciwplatekowego — worapaksaru: TRA 2P-TIMI 50

Summary of the article:

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1404–1413

Łukasz Januszkiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Worapaksar jest nowym, kompetetywnym i selektywnym antagonistą receptora PAR-1, który jest receptorem dla trombin znajdującym się na płytkach krwi. W prezentowanym badaniu *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2P)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 50* sprawdzono skuteczność i bezpieczeństwo worapaksaru w redukcji powikłań zakrzepowych z pacjentów z rozpoznaną miażdżycą poddanych terapii standardowej. Oceniono, czy intensyfikacja leczenia przeciwplatekowego w postaci dodania nowego środka farmakologicznego u osób z przebyłym zawałem serca (MI), udarem mózgu lub przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych może przynieść korzyści.

Badanie TRA 2P-TIMI 50 przeprowadzono w 1032 ośrodkach w 32 krajach. Do badania włączono chorych z przebyłym MI lub udarem niedokrwionym w ciągu ostatnich 2 tygodni–12 miesięcy lub przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych objawiającym się chromaniem przestankowym, ze wskaźnikiem kostka–ramię < 0,85 lub przebyłą rewaskularyzacją z powodu niedokrwienia kończyny dolnej. Wykluczono pacjentów, u których zaplanowano zabieg rewaskularyzacyjny; osoby ze skłonnością do krwawień, przebyłym ostatnio krwawieniem patologicznym, wymagającym leczenia warfaryną lub aktywną chorobą wątroby lub pęcherzyka żółciowego.

Chorych losowo włączano do grupy przyjmującej worapaksar w dawce 2,5 mg/d. lub do grupy stosującej placebo, dopasowując grupy pod względem rozpoznania i podawania tienopirydyn przez lekarza prowadzącego. Badanie przerywano, jeśli pacjent wymagał leczenia za pomocą preparatu będącego inhibitorem cytochromu CYP3A4 lub warfaryny w połączeniu z tienopirydyną. Mediana okresu obserwacji wyniosła 24 miesiące. Po tym czasie z powodu wzrostu występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych w grupie osób z udarem przyjmujących worapaksar wstrzymano podawanie tego leku zarówno w tej, jak i pozostałych grupach chorych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udaru i nawrotu niedokrwienia wymagającego pilnej rewaskularyzacji wieńcowej. Drugorzędownym punktem końcowym było połączenie zgonu sercowo-naczyniowego, MI i udaru. Bezpieczeństwo określono na podstawie krwawień ocenionych jako umiarkowane do ciężkich wg kryteriów GUSTO i skali TIMI. Do grupy przyjmującej worapaksar losowo włączono 13 225 pa-

cientów, a do grupy stosującej placebo — 13 244 chorych; 2/3 pacjentów włączono z powodu MI, 18% z powodu udaru, a 14% z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Wyjściowo pochodne tienopirydyny stosowało większość osób przyjętych z powodu MI i zdecydowana mniejszość zakwalifikowana z powodu innych rozpoznań. Mediana okresu obserwacji wyniosła 30 miesięcy (IQR 24–36).

Po 3 latach pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił u 1028 (9,3%) pacjentów z grupy worapaksaru i 1176 (10,5%) z grupy placebo (HR 0,87; 95% CI 0,80–0,94; $p < 0,001$). Drugorzędowny punkt końcowy stwierdzono częściej w grupie placebo: 1417 (12,4%) chorych w porównaniu z 1259 (11,2%) pacjentami przyjmującymi worapaksar (HR 0,88; 95% CI 0,82–0,95; $p = 0,001$). Wskaźnik występowania MI lub zgonu sercowo-naczyniowego wahał się od 7,3% u chorych stosujących worapaksar do 8,2% u osób przyjmujących placebo ($p = 0,002$). Wśród pacjentów bez wywiadu udaru pierwszorzędowny punkt końcowy stwierdzono u 8,3% leczonych worapaksarem i u 9,6% otrzymujących placebo (HR 0,84; 95% CI 0,76–0,93; $p < 0,001$).

Poważne lub umiarkowane krwawienie (wg kryteriów GUSTO) wystąpiło u 438 (4,2%) pacjentów z grupy worapaksaru i u 267 (2,5%) osób z grupy placebo (HR 1,66; 95% CI 1,43–1,93; $p < 0,001$). Wskaźniki istotnych krwawień wg TIMI nie zależały od operacji pomostowania aortalno-wieńcowego i były wyższe w grupie worapaksaru w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,001$). Krwotok wewnątrzczaszkowy wystąpił u 102 (1,0%) pacjentów z grupy worapaksaru i u 53 (0,5%) osób z grupy placebo (HR 1,94; 95% CI 1,39–2,70; $p < 0,001$). Nie stwierdzono znamienych różnic w występowaniu śmiertelnych krwotoków (0,3% w grupie worapaksaru v. 0,2% w grupie placebo; $p = 0,19$). Wśród osób z wywiadem udaru mózgu wskaźnik krwotoków wewnątrzczaszkowych wyniósł w grupie worapaksaru 2,4% w porównaniu z 0,9% w grupie placebo ($p < 0,001$). U osób bez udaru w wywiadzie wskaźniki te wyniosły odpowiednio: 0,6% i 0,4% ($p = 0,049$).

Podsumowując, dodanie worapaksaru do standardowej terapii zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udaru wśród pacjentów ze stabilną chorobą o podłożu miażdżycowym. Korzyści te są najbardziej widoczne wśród osób po MI. Worapaksar zwiększa jednak ryzyko umiarkowanych i ciężkich powikłań krwotocznych, w tym krwotoku wewnątrzczaszkowego, który częściej stwierdzano u pacjentów po udarze mózgu.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Adres do korespondencji:

stud. med. Łukasz Januszkiewicz, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, e-mail: lukasz.jan.januszkiewicz@gmail.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne