

נוגדי טסיות ומה שביניהם – תפיסה עכשווית ועדכונים

ד"ר רואי בייגל, ד"ר שלומי מטצקי

היחידה לטיפול נמרץ לב, מרכז הלב ע"ש לבייב, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

ת

חלה כלילית וסיבוכיה התרומבוטיים הינם מהסיבות העיקריות לתחלואה ותמותה בעולם המערבי. לטסיות תפקיד חשוב בהתפתחות התהליך הטררשי וסיבוכיו התרומבוטיים, ובראשם אירוע כלילי חד (ACS). בהתאם לכך, טיפולים בנוגדי טסיות הם מעמודי התווך של הטיפול באירועי לב חדים ושל מניעת אירועים שניוניים לאחר מכן. נכון להיום יש 2 קבוצות של תרופות נוגדות טסיות פומיות המאושרות לטיפול בחולים הסובלים מ-ACS ו/או למניעה של אירועים כליליים חוזרים בחולים אלו:

אספירין:

אספירין היא התרופה הוותיקה מבין כל התרופות המעכבות את צימות הטסיות. היא פועלת על-ידי עיכוב האנזים COX-1, הגורם לעיכוב ביצירת תרומבוקסאן A2 על-ידי הטסיות ולהפחתת צימות הטסיות המתווכת על-ידי אנזים זה. אפקט זה של אספירין הוא בלתי הפיך היות שהטסיות הן תא חסר גרעין ועל כן אינן מסוגלות לייצר מחדש COX-1. נכון להיום, אספירין היא עדיין תרופת הבחירה למניעה שניונית של אירועים איסכמיים בקרב חולים הסובלים ממחלה טררשתית מוכחת. היעילות של נטילה מוקדמת של אספירין בקרב חולים הסובלים מ-ACS הודגמה במחקרים רבים.

נוגדי הקולטן ל-ADP:

קבוצת תרופות זו משפיעה על הקולטן ל-ADP שעל הטסיות וכך מעכבת את שפעול הטסיות ואת צימותן. לקבוצה זו משתייכות תרופות ממשפחת התיאנופירידינים, המעכבות את הקולטן ל-ADP בצורה לא ישירה ובלתי הפיכה. קלופידוגרל היא תרופה ותיקה, הנפוצה ביותר מבין התיאנופירידינים. קלופידוגרל הינה PRODRUG הדורשת מטבוליזם כבדי על-ידי ציטוכרום P-450 על מנת לעבור שפעול למטבוליט הפעיל שלה, המעכב בצורה בלתי הפיכה את הקולטן ל-ADP. מחקר ה-CURE [1] שפורסם בשנת 2001 וכלל 12,562 חולים שסבלו אירוע כלילי חד הדגים לראשונה כי מתן קלופידוגרל (מנת העמסה של 300 מ"ג ואחריה מנת אחזקה של 75 מ"ג באופן קבוע למשך עד שנה) בשילוב עם אספירין גורם להפחתה יחסית של 20% בשילוב של אוטם לב, שבץ מוחי ומוות לבבי בהשוואה למתן אספירין בלבד (11.4% לעומת 9.3%, $P < 0.001$). תוצאותיו החיוביות של מחקר זה, וכן של תתי-אנליזות שלו ושל מחקרים נוספים שבחנו את השימוש בקלופידוגרל בקרב מגוון חולי ACS ו/או חולים העוברים התערבות מלעורית הובילו את האיגוד הקרדיולוגי האירופאי (ESC) להעניק התוויה מדרגה IA למתן קלופידוגרל לחולי ACS ולכאלו העוברים התערבויות מלעוריות.

למרות השימוש ההולך וגדל בקלופידוגרל, עדיין מתרחשים לא מעט אירועים קרדיווסקולאריים חוזרים ובמקביל הצטברו הוכחות

המצביעות על כמה מגבלות של השימוש בתרופה. בראש ובראשונה נצפתה שונות גבוהה בתגובתם של מטופלים שונים לטיפול – בקרב עד 30% נראתה תגובה תת-מיטבית (עמידות) לאפקט שלה בבדיקות מעבדה שונות. בקרב חולי סוכרת, המאופיינים בשפעול טסיות בולט, שיעור זה אף האמיר ל-40%. מחקרים רבים שפורסמו במהלך העשור האחרון הראו כי עמידות לקלופידוגרל קשורה בפרוגנוזה רעה יותר ובסיכון מוגבר לפיתוח אירועים איסכמיים חוזרים [2,3]. נוסף לכך, לקלופידוגרל התחלת אפקט נוגד טסיות מושהית יחסית, והשפעתו מגיעה לשיאה רק לאחר כ-8 שעות ממתן מנת העמסה פומית של 300 מ"ג, ולאחר שעתיים

"פרסוגרל וטיקגורל ניצבות כיום בקו הטיפול הראשון לחולי ACS, בעוד שקלופידוגרל משמשת כחלופה לחולים אשר אינם יכולים ליטול תרופות אלו. נוסף לכך, תרופות יעילות יותר נמצאות עדיין בשלבי פיתוח מתקדמים וייתכן כי בעתיד יהיו אפשרויות נוספות לטיפול"

ויותר ממתן מנת העמסה של 600 מ"ג. כתוצאה מכך, בשנת 2010 הוספה לתרופה הערת אזהרה ולפיה ייתכן שמטופלים שנראית אצלם תגובה מופחתת לקלופידוגרל (Poor Metabolizers) אינם מוגנים היטב מפני אירועים איסכמיים תרומבוטיים. לפיכך על הרופאים לשקול שינוי של המינון או חלופות לטיפול זה. מחקרים

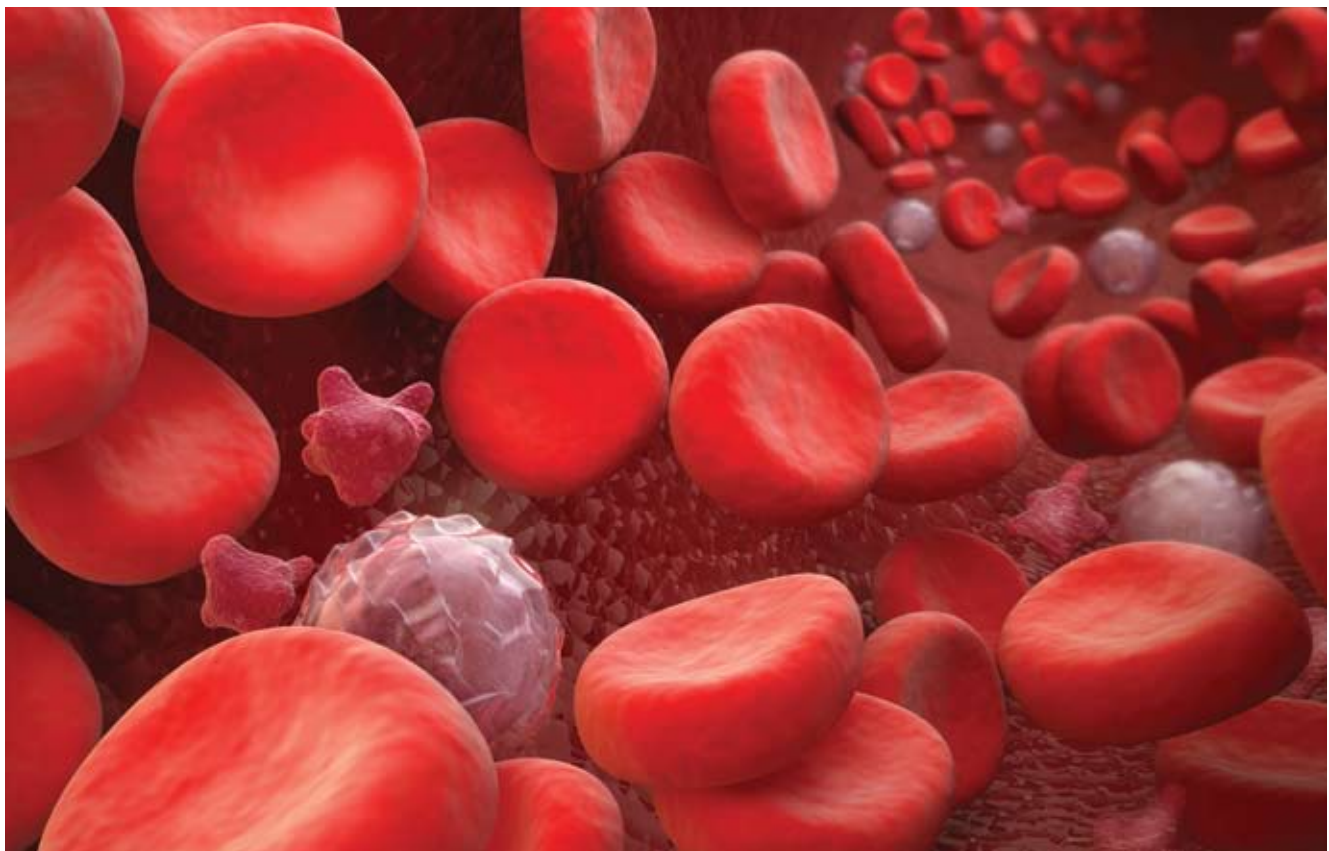
אחדים בחנו דרכים להתגבר על תופעת העמידות לקלופידוגרל על-ידי העלאת מינון התרופה. הגדול מביניהם היה מחקר ה-CURRENT/OASIS-7 [4] שכלל כ-25,000 חולים שלקו באירוע כלילי חד והיו מועמדים לטיפול פולשני מוקדם. במחקר נבדק שימוש במינון כפול של קלופידוגרל (מנת העמסה של 600 מ"ג ומנת אחזקה של 150 מ"ג) למשך שבוע בהשוואה לטיפול סטנדרטי (מנת העמסה של 300 מ"ג ומנת אחזקה של 75 מ"ג). הטיפול במינון המוגבר בהשוואה למינון הסטנדרטי לא גרם להפחתה משמעותית בתוצאות העיקריות – תמותה קרדיווסקולארית, אוטם שריר הלב או אירוע מוחי. יש לציין כי בתתי-קבוצה של חולים אשר הופנו להתערבות מלעורית, המינון המוגבר של קלופידוגרל גרם לירידה משמעותית סטטיסטית בשיעורי הפקקת בתומכן, אולם הוביל לעלייה באירועי דמם [5]. מחקר ה-GRAVITAS [6] בדק את ההשפעה שיש להכפלת המינון של קלופידוגרל על חולים לאחר התערבות מלעורית אשר נמצאו עמידים לתרופה. בקרב 2,214 מטופלים עם "עמידות" מעבדתית שנכללו במחקר 12-24 שעות אחר התערבות מלעורית, נמצא כי למרות ירידה יחסית של 22% בעמידות המעבדתית בקרב קבוצת המינון המוגבר, לא היה שיפור בתוצאות הקליניות בקבוצה זו במעקב של

וכי בקרב מטופלים לאחר אירוע של TIA או שבץ מוחי אף היה יתרון לקלופידוגרל. היתרון של פרסוגרל על פני קלופידוגרל הודגם בשורה ארוכה של תת־קבוצות, ללא תלות משמעותית בגיל, במין, בטיפול או אי־טיפול במעכבי GpIIb/IIIa, בסוג האוטם ובסוכרת. בכמה תת־אוכלוסיות היה לפרסוגרל יתרון בולט: קבוצת החולים הסובלים מאוטם מסוג STEMI וחולי סוכרת. בקבוצת חולי ה־STEMI טיפול בפרסוגרל הפחית את שיעור התוצאות המשולבות בכ־20% בהשוואה לקלופידוגרל, בדומה לכלל אוכלוסיית המחקר, אך ללא עלייה בשיעור הדימומים החמורים. בקרב חולי סוכרת נראתה הפחתה בהיארעות של סיבוכים איסכמיים בשיעור של כ־30% וגם בקבוצה זאת ללא עלייה בשיעור הדימומים. מחקר ה־OPTIMUS [8] הראה כי מתן פרסוגרל (במנת העמסה של 60 מ"ג ומנת אחזקה של 10 מ"ג) לחולי סוכרת הביא לדיכוי טסיות משמעותי יותר מאשר מתן קלופידוגרל (במנת העמסה של 600 מ"ג לעומת מנת אחזקה של 150 מ"ג). פרסוגרל אושרה לאחרונה לשימוש בארה"ב ובאירופה בקרב חולים העוברים PCI במהלך ACS, ובעקבות מחקר זה קיבלה התרופה התוויה מסוג IB בהנחיית ה־AHA למתן מוקדם ככל האפשר בחולי STEMI המופנים לצנתור ראשוני. בישראל פרסוגרל אושר לשימוש בחולי אוטם שריר הלב מסוג STEMI.

תרופה חדשה נוספת היא טיקגלור. כמו קודמותיה, גם תרופה זו היא מעכבת של קולטן P2Y12. טיקגלור משתייכת למשפחת הציקלופנטיל־טריאזולופירימידינים ובניגוד לקודמותיה היא מעכבת הפיכה ואינה דורשת שפעול כבדי, כך שפעולתה על הקולטן ל־ADP היא ישירה. בשונה מהתיאנופירידינים, טיקגלור אינה מונעת קישור של ADP לקולטן אלא מונעת את הפעלתו. מחקר ה־ONSET OFFSET [9] הדגים כי מתן מנת העמסה של 180 מ"ג טיקגלור גורם

כחצי שנה. תוצאות אלו, אשר הראו כי שינוי במינון מביא לדיכוי יעיל יותר של הטסיות, אולם לא מתורגם לתוצאות קליניות טובות יותר, הצריך מציאת חלופות טובות יותר לטיפול.

תרופה נוספת וחדשה יותר ממשפחת התיאנופירידינים היא פרסוגרל, אשר כמו קלופידוגרל ניתנת פומית במנת העמסה (60 מ"ג) ומנת אחזקה חד יומית קבועה (10 מ"ג). גם פרסוגרל היא PRODRUG ומצריכה מטבוליזם כבדי על־ידי ציטוכרום P-450 על מנת להופכה למטבוליט פעיל המעכב בצורה בלתי הפיכה את הקולטן ל־ADP. תהליך השפעול של פרסוגרל יעיל יותר מזה של קלופידוגרל, ומתחיל למעשה כבר במעי באמצעות אנזים (אסטרזאה) הגורם להרס של עד 85% מהקלופידוגרל. כתוצאה מכך כמות המטבוליט הפעיל הנוצרת בעקבות מתן פרסוגרל גדולה במידה ניכרת מזו הנוצרת במתן קלופידוגרל. מבחינה פרמקודינמית פרסוגרל מתחילה לפעול מהר יותר מקלופידוגרל וגורמת לעיכוב טסיות בולט יותר ואחיד יותר מקלופידוגרל. מחקר ה־TRITON TIMI [7] 38 אשר כלל 13,608 חולי ACS שהופנו להתערבות מלעורית, השווה בין מתן קלופידוגרל (מנת העמסה של 300 מ"ג ומנת אחזקה של 75 מ"ג) לבין פרסוגרל (מנת העמסה של 60 מ"ג ומנת אחזקה של 10 מ"ג). במחקר זה נצפתה ירידה משמעותית בשילוב של מוות קרדיוסקולארי, אוטם לב או שבץ בקרב החולים שטופלו בפרסוגרל (12.1% לעומת 9.9%, $P=0.0004$). כמו כן נצפתה ירידה של כ־50% בהיארעות של פקקת בתומכן במהלך תקופת מעקב של 15 חודשים. במקביל נראתה עלייה בשכיחותם של אירועי דמם חמורים בקבוצת הפרסוגרל (2.4% לעומת 1.8%, $P=0.03$). יש לציין כי בכמה תת־אוכלוסיות (מטופלים מעל גיל 75 ומטופלים במשקל גוף נמוך מ־60 ק"ג) לא נמצא יתרון לפרסוגרל לעומת קלופידוגרל



שעל הטסיות הולך וגדל, ויעילותן של התרופות החדשות האלו רבה יותר ויציבה יותר מזו של קלופידוגרל. השימוש בתרופות החדשות כרוך במספר קטן יותר של סיבוכים איסכמיים בקרב חולי ACS, אולם לעתים כרוך גם בשכיחות רבה יותר של אירועי דמם. פרסוגרל וטיקגרלור ניצבות כיום בקו הטיפול הראשון לחולי ACS, בעוד שקלופידוגרל משמשת כחלופה לחולים אשר אינם יכולים ליטול תרופות אלו. נוסף לכך, תרופות יעילות יותר נמצאות עדיין בשלבי פיתוח מתקדמים וייתכן כי בעתיד יהיו אפשרויות נוספות לטיפול.

ביבליוגרפיה

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
2. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:3171-5.
3. Angiolillo DJ, Costa MA, Shoemaker SB, et al. Functional effect of high clopidogrel maintenance dosing in patients with inadequate platelet inhibition on standard dose treatment. *Am J Cardiol.* 2008;101:440-5.
4. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:930-942.
5. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-Dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet.* 2010;376:1233-43.
6. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305:1097-105.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
8. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J.* 2011; 32:838-846.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120:2577-85.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
11. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011;124:544-554.
12. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) TRIAL. *BMJ.* 2011;342: d3527.

לדיכוי מהיר יותר ויעיל יותר של הטסיות לעומת מנת העמסה של קלופידוגרל 600 מ"ג. בהשוואה לקלופידוגרל, טיקגרלור (לפחות בבדיקות מעבדה) מדגימה OFFSET טיפולי (חזרה של תפקוד טסיות לנורמה לאחר הפסקת טיפול) מהיר יותר, דבר אשר תיאורטית עשוי להיות יתרון עבור חולים המופנים לניתוחים או כאלה שיש להם סיכון גבוה יותר לאירוע דמם. מחקר ה-PLATO [10] אשר כלל 18,624 חולי ACS, השווה בין מתן טיקגרלור (מנת העמסה של 180 מ"ג ומנת אחזקה של 90 מ"ג פעמיים ביממה) למתן קלופידוגרל (מנת העמסה של 300 עד 600 מ"ג ומנת אחזקה של 75 מ"ג). בשונה ממחקר ה-TRITON/TIMI 38, ב-PLATO נכללו חולים הסובלים מאירוע כלילי חד, ולא משנה אם הללו עברו התערבות כלילית או לא ו/או אם הם טופלו במעבכי P2Y12 טרם ההכללה במחקר. במחקר זה נצפתה ירידה משמעותית בתוצאה הכללית המשולבת של מוות קרדיווסקולארי, אוטם לב או שבץ מוחי בקבוצת הטיקגרלור, עם ירידה יחסית של 17% (10.2% לעומת 12.3% P=0.0001). כמו כן נצפתה ירידה בהיארעות אירועי פקקת בתומכן בתת-הקבוצה של החולים שעברו התערבות מלעורית במהלך תקופת מעקב של 6-12 חודשים. אחד הממצאים הבולטים בעבודה היה הפחתה משמעותית בתמותה הקרדיווסקולארית וכן ירידה בתמותה הכללית בקבוצת הטיקגרלור. לא נצפתה עלייה בשכיחות הכוללת של דימומים חמורים, אך נמצאה עלייה משמעותית בשכיחות הדימומים החמורים שאינם קשורים לניתוחי מעקפים (4.5% לעומת 3.8% P=0.03). תופעות לוואי אשר היו שכיחות יותר בקרב המטופלים בטיקגרלור היו תלונות על קשיים בנשימה, הפסקות חדריות של יותר מ-3 שניות בבדיקת הולטר מוקדמת אחרי תחילת הטיפול ועלייה בערכי קראטינין וחומצה אורית בבדיקת מעבדה. בעקבות תוצאות מחקר זה אושרה התרופה לשימוש באירופה ולאחרונה גם בארה"ב. במחקר שפורסם לאחרונה נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית בתועלת בהתאם לפיזור הגיאוגרפי של המטופלים בטיקגרלור. בקרב החולים בצפון אמריקה לא ניתן היה להצביע על יתרון לטיקגרלור לעומת קלופידוגרל. תת-אנליזה של מחקר ה-PLATO [11] שבחנה את הסיבה להבדלים אלו, מצאה כי אלו שנהנו פחות מהטיפול בטיקגרלור טופלו במינוני אספירין גבוהים יותר. חשוב לציין כי עד לאחרונה הקווים המנחים האמריקאיים צידדו במתן אספירין במינון של 325 מ"ג למשך חודש לפחות לאחר אירוע כלילי חד (הנחיה שלאחרונה עודכנה למינון של 75-162 מ"ג) וזאת בניגוד לעמדה האירופאית שמצדדת במתן מינון של 75-100 מ"ג אספירין באופן קבוע. נתון זה מסביר את ההבדלים במינוני האספירין לפי חלוקה גיאוגרפית בתת-אוקלוסיות המחקר, וייתכן כי הבדלים אלו קשורים לכך שטיקגרלור לא היה יעיל יותר מקלופידוגרל בצפון אמריקה. עוד תת-אנליזה של מחקר ה-PLATO בחנה את היעילות של טיקגרלור לעומת קלופידוגרל בחולים שלא הופנו להתערבות מלעורית [12]. בעבודה זו השתתפו 3,143 מטופלים שלא עברו התערבות פולשנית כלשהיא, ונמצא כי אלו שטופלו בטיקגרלור סבלו פחות מהתוצאות המשולבות (מוות קרדיווסקולארי, אוטם לב או שבץ מוחי) לעומת אלו שטופלו בקלופידוגרל (12% לעומת 14.3% P=0.04), וכן נמצאו אצלם שיעורי תמותה נמוכים יותר (6.1% לעומת 8.2% P=0.01) ללא עלייה משמעותית באירועי דמם.

סיכום

האפשרויות העומדות בפנינו כיום לטיפול בחולים הסובלים מ-ACS הולכות ומתרבות. מגוון התרופות המעכבות את הקולטן P2Y12