

# Kaks uut kardiovaskulaarravimit: kangreloor ja vorapaksaar

Alar Irs<sup>1,2,3</sup>

Euroopa Ravimiameti (*European Medicines Agency*, EMA) inimravimite komitee (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) soovitas anda müügiloo kahele uuele kardiovaskulaarravimile, mis on ette nähtud südame isheemiatõve haigetele.

## KANGRELOOR

Kangreloor (*Kengrexal*, *The Medicines Company UK*) on intravenoosne ravim, mis vähendab trombootiliste tüsistuste tõenäosust südame isheemiatõve puhul täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI). Ravim on ette nähtud kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappega haigetel, kes ei kasuta varasemast suukaudset P2Y<sub>12</sub> inhibiitorit ning kellel ei saa ravi suukaudse P2Y<sub>12</sub> inhibiitoriga alustada (nt patsient ei ole võimeline ravimit võtma või on tõenäoline, et invasiivse diagnostika järel otsustatakse aortokoronaarse šunteerimise kasuks).

Kangreloor on trombotsüütide P2Y<sub>12</sub> retseptorite pöörduva toimega blokaator, mis takistab trombotsüütide adenosiindifosfaadist indutseeritud aktivatsiooni ja agregatsiooni. Ravimi toime on kohene ja toime säilitamiseks on vaja ravimit manustada pideva infusioonina. Kangreloori pool-

väärtusaeg plasmas on 3–6 minutit ja infusiooni lõpetamisel taastub trombotsüütide funktsioon tunni jooksul, seetõttu tuleb infusiooni lõpul manustada küllastusannus suukaudset antiagreganti.

Ravimiga on korraldatud kolm suurt kliiniliste tulemusnäitajatega uuringut, kus seda võrreldi klopidogreeliga ning millest kahes esimeses – *Champion PCI* ja *Champion Platform* (1–4) – kasutati toime hindamiseks liittulemusnäitajat, mis hõlmas surma, müokardiinfarkti või isheemiast tingitud revaskulariseerimist 48 tunni jooksul. Need uuringud katkestati enneaegselt, kuna oli selge, et ravim ei vähenda valitud tulemusnäitaja esinemise tõenäosust. Oletati, et neutraalse tulemuse põhjuseks oli uuringukavand, mis ei võimaldanud eristada periprotseduurilise tekkega müokardiinfarkte sündmustest, mis olid käimas juba enne interventsiooni. Seda peeti silmas, kui kavandati kolmandat uuringut, mis oli CHMP positiivse soovituse aluseks.

*Champion Phoenix* (5) oli topelt-pime uuring, kus 11 145 plaanilise või erakorralise perkutaanse koro-

naarinterventsiooni patsienti juhuslikustati kas klopidogreeli (300 või 600 mg) või kangreloori infusiooni rühma (viimased said kangreloori vähemalt 2tunnise infusiooni ja selle lõpul klopidogreeli 600 mg küllastusannuse). Kõik patsiendid said ka atsetüülsalitsüülhapet.

Esmane tulemusnäitaja oli surma, müokardiinfarkti, isheemiast tingitud revaskulariseerimise ja stendi tromboosi esinemise sagedus 48 tunni jooksul. Müokardiinfarkti diagnoosimise kriteeriumeid täpsustati võrreldes varasemate uuringutega. Stenditromboosi hulka arvati ka protseduuriaegsed tromboosid.

Patsiendid olid valdavalt (71–73%) mehed, kelle keskmine vanus oli 64 aastat. Enamikul patsientidest (56%) oli stabiilne stenokardia, äge koronaarsündroom ilma ST-elevatsioonita esines 26%-l ja ST-elevatsiooniga müokardiinfarkt 18%-l uuringu patsientidest. PKI kestuse mediaan oli 17–18 minutit, 55–56% patsientidest said ravimit vabastava stendi ning 42–43% tavalise metallstendi, ainult ballooniangioplastika tehti 5%-l juhtudest.

Kangreloor on PKI puhul koos atsetüülsalitsüülhappega lühiajaliselt kasutatav parenteraalne trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, mille omapäraks on toime kiire möödumine, mis on kasulik juhtudel, kui patsient vajab pärgarterite aterosklerootilise kahjustuse kirurgilist ravi.

Kuna ravimit ei ole võrreldud klopidogreelist tõhusamate suukaudsete antiagregantide tikagreloori ja prasugreeliga, on tema kasutamisenäidustus piiratud juhtudega, kus suukaudseid ravimeid ei saa kasutada. Ravimit ei ole mõtet kasutada ka patsientidel, kes juba enne PKI-protseduuri on suukaudsel antiagregantravil klopidogreeli, tikagreloori või prasugreeliga.

<sup>1</sup> Ravimiamet,  
<sup>2</sup> TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool,  
<sup>3</sup> TÜ kardioloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Alar Irs,  
alar.irs@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:  
südame-veresoonehaigused, ravim,  
trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor

Esmase tulemusnäitaja sagedus oli kangreloori rühmas veidi väiksem kui ainult klopidogreeli saanud patsientidel (4,7% vs. 5,9%; šansside suhe 0,78%; 95% uv 0,66–0,93). Selle alusel on patsientide arv, keda tuleb ravida, et üks tulemusnäitajasse hõlmatud juhtum ära hoida (*number needed to treat*, NNT), 84 (95% uv 49–285). Erinevus rühmade vahel oli valdavalt troponiini dünaamika alusel diagnoositud müokardiinfarktide ning stenditromboosi esinemise sageduses. Tulemused olid ligikaudu sarnased nii ägeda koronaarsündroomi kui ka stabiilse stenokardia haigetel.

Raskete kõrvaltoimete sagedus oli mõlemas uuringurühmas 2,2%. Ravimi kõrvaltoimete hindamisel on olulisim veritsuste sagedus. Surmaga lõppenud, eluohtlike ja transfusiooni vajanud veritsuste sagedus oli uuringurühmades sarnane, veritsuste kogusagedus oli kangreloorirühmas suurem peamiselt väikeste veritsuste (ekhümoos, vähene verejooks, alla 5 cm hematoom) arvu suurenemise tõttu.

## VORAPAKSAAR

Vorapaksaar (*Zontivity, Merck Sharp & Dohme*) on müokardiinfarkti põdenud patsientidele mõeldud kord päevas suu kaudu manustatav ravim, mille krooniline kasutamine koos atsetüülsalitsüülhappega (ASA) vähendab ateroskleroosi tüsistuste esinemise tõenäosust.

Vorapaksaar on trombotsüütide PAR 1 (proteaasi aktiveeritav retseptor) selektiivne pöörduva toimega blokaator ning pidurdab seeläbi vereliistakute trombiinist ja trombiinireseptorite agonistpeptiidist (TRAP) indutseeritud agregatsiooni. Vorapaksaar ei mõjuta teiste agregatsiooni soodustavate vahendajate (ADP, kollageen jt) toimet.

Ravimi biosaadavus on ligi 100% ning toit seda ei mõjuta. Ravimi mõju trombotsüütide funktsioonile võib püsida 2 kuni 4 nädalat.

Ravim elimineerub CYP3A4 ja CYP2J2 vahendusel tekkivate

Vorapaksaar on PAR-1 antagonist, mis koos atsetüülsalitsüülhappega kasutatuna vähendab hiljuti müokardiinfarkti põdenud patsientidel kardiovaskulaarsurma, korduvat müokardiinfarkti, insulti ja erakorralist revaskulariseerimist hõlmava liittulemusnäitaja esinemise sagedust. Andmed ravimi kasu-riski suhte kohta pikema kui 2aastase kasutamise korral on piiratud.

Ravimit saab vajaduse korral kasutada kolmikantiagregantraviks klopidogreeli ja ASAg, ent mitte tikagreloori või prasugreeliga, sest sellise kombinatsiooni ohutuse kohta puuduvad andmed. Ravimit ei tohi kasutada insulti põdenud patsientidel intrakraniaalse hemorraagia ohu tõttu ning ravimi ohu-kasu suhte optimeerimiseks ei soovitata seda kasutada ka transitoorse ajuisheemia anamneesiga patsientidel.

metaboliitidena, seetõttu ei ole nende isoensüümide aktiivsust oluliselt mõjutavate ravimite kasutamine koos vorapaksaariga ohutu. Farmakodünaamilisest koostoimest johtuva veritsusriski tõttu ei ole ka antikoagulantide (varfariin, otsese toimega suukaudsed antikoagulantid) pidev kasutamine koos vorapaksaariga mõistlik. Heparinide kasutamisel vorapaksaari foonil tuleb olla ettevaatlik, veritsusrisk on suurenenud.

CHMP positiivse arvamuse aluseks oli juhuslikustatud uuring 26 449 patsiendil (6), kes olid põdenud müokardiinfarkti (2 nädalat kuni 12 kuud enne ravi alustamist) või insulti või kellel oli perifeersete arterite ateroskleroos. Patsientidele anti lisaks nende muule ravile vorapaksaari või platseebot, peaaegu kõik patsiendid said ka ASAd ning suur osa (78%) lisaks klopidogreeli.

Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsurma, müokardiinfarkti, insuldi ja erakorralise koronaarrevaskulariseerimise sagedus.

Patsientide vanuse mediaan oli 61 aastat, 75aastaseid ja vanemaid oli 11,4%. 76% patsientidest olid mehed. 24 kuu jälgimise järel katkestati uuringuravimi manustamine insuldianamneesiga patsientidel intrakraniaalse hemorraagia suure riski tõttu. Jälgimisaja

mediaan oli 30 kuud. Kaplani-Meyeri analüüsil oli esmase tulemusnäitaja sagedus 3 aasta jooksul 11,2% vorapaksaari- ja 12,4% platseeborühmas (riskide suhe 0,88; 95% uv 0,82–0,94). Alarühmaanalüüsil (n = 16 897) oli ravimist kõige enam kasu (ja veritsusrisk väiksem) patsientidel, kes olid põdenud müokardiinfarkti 2 nädalat kuni 12 kuud enne ravi alustamist ning kellel ei olnud anamneesis insuldi ega transitoorset ajuisheemiat (esmane tulemusnäitaja esines 8,5%-l vorapaksaarirühma ja 10,3%-l platseebot saanud patsientidest).

Kõrvaltoimete peamine erinevus uuringurühmades oli veritsuste sageduses: raskete veritsuste sagedus oli ülalkirjeldatud alarühmas vorapaksaari ja platseebo rühmas sarnane (1,2% ja 1,0%), keskmise raskusega veritsusi oli vorapaksaari saanutel rohkem (2,1% ja 1,2%).

Vorapaksaari on uuritud ka ägeda koronaarsündroomi (valdavalt ilma ST-elevatsioonita müokardiinfarkti) puhul, ent ravimist ei olnud kasu kardiovaskulaarsurma, müokardiinfarkti, erakorralist revaskulariseerimist ja korduvat, taashospitaliseerimist nõudvat isheemiat hõlmava liittulemusnäitaja sageduse vähendamisel, lisaks kaasnes ravimi kasutamisega neil patsientidel keskmise raskusega ja raske veritsuse riski suurenemine.

## SUMMARY

### Two new cardiovascular medicinal products: cangrelor and vorapaxar

Alar Irs<sup>1, 2, 3</sup>

The Committee for Human Medicinal Products (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) has recommended granting marketing authorisation for two new cardiovascular medicinal products, cangrelor and vorapaxar.

The positive opinion of the committee on the intravenous inhibitor of platelet aggregation cangrelor was based on the Champion Phoenix study in over 11 000 patients who underwent elec-

tive or emergency PCI. The study established a modest superiority of the new drug followed by oral clopidogrel over placebo followed by oral clopidogrel in a composite endpoint including death, myocardial infarction, stent thrombosis and revascularisation for ischaemia in 48 hours. The efficacy of the new drug in comparison with ticagrelor and prasugrel has not been established. The indication is limited to adult patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), who have not received an oral P2Y<sub>12</sub> inhibitor prior to the PCI procedure and in whom oral therapy with P2Y<sub>12</sub> inhibitors is not feasible or desirable.

The recommendation to grant marketing authorisation to vorapaxar, an antagonist of PAR-1, is based on a subgroup analysis of patients from TRA 2P-TIMI 50, a study which randomized 26 449 patients who had a history of myocardial infarction, ischaemic stroke, or peripheral arterial disease to receive vorapaxar or placebo. The study was discontinued in patients with a history of stroke due to increase in intracra-

nial haemorrhage and the company did not pursue the indication in peripheral arterial disease at this stage. Based on the favourable results in reducing the rate of a composite endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, and urgent coronary revascularization, vorapaxar was recommended to be authorised as co-administered with acetylsalicylic acid (ASA) and, where appropriate, clopidogrel, for reduction of atherothrombotic events in adult patients with a history of myocardial infarction. Its place in the already complex treatment regimens of secondary prevention patients remains to be established.

## KIRJANDUSU

1. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-41.
2. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-29.
3. Kastrati A, Ndrepepa G. Cangrelor — a champion lost in translation? *N Engl J Med* 2009;361:2382-4.
4. White HD, Chew DP, Dauerman HL, et al. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2012;163:182-90.
5. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
6. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366:1404-13.

<sup>1</sup> State Agency of Medicines, Tartu, Estonia;  
<sup>2</sup> Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia;  
<sup>3</sup> Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Alar Irs,  
alar.irs@ravimiamet.ee

**Keywords:**  
cardiovascular diseases, medicinal product,  
thrombocyte aggregation inhibitor