

# Leczenie przeciwplateletowe u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i towarzyszącą cukrzycą

## Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome

Lech Poloński<sup>1</sup>, Marcin Osuch<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>2</sup>Oddział Kardiologii w Sosnowcu — Grupa Scanmed, Polska Grupa Medyczna

### STRESZCZENIE

W Polsce rocznie na zawał serca choruje około 80 000 pacjentów. Dane z rejestru PL-ACS wskazują, że co 3.–4. pacjent z zawałem serca ma cukrzycę. Przez ostatnie 10 lat liczba osób z tą chorobą stale się zwiększa. Cukrzyca jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Przyspieszony rozwój miażdżycy i większe niż w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego w cukrzycy są skutkiem działania wielu czynników: dysfunkcji śródbłonna, zwiększonej proliferacji komórek po uszkodzeniu tętnicy, skłonności do odwrotnej przebudowy tętnic, upośledzonej aktywności fibrynolitycznej osocza, nadreaktywności płytek krwi. Z powodu szczególnej roli nadreaktywności płytek krwi i nadmiernej agregacji w patogenezie zawału serca leczenie oparte na skutecznej terapii przeciwplateletowej powinno być zalecane u chorych na cukrzycę i po zawale serca. W niniejszej pracy porównano i zróżnicowano trzy preparaty antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub>. Pacjenci chorzy na cukrzycę i z ostrymi zespołami wieńcowymi uzyskują szczególne ko-

rzyści wynikające z zablokowania plateletowego receptora P2Y<sub>12</sub>. Nie istnieją dowody wskazujące na korzyść kliniczną z zastosowania jednego z trzech dostępnych inhibitorów P2Y<sub>12</sub> (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) w tej grupie chorych. Skuteczność i profil bezpieczeństwa zarówno prasugrelu, jak i tikagreloru są co najmniej takie same jak klopidogrelu. Częstość występowania oporności na klopidogrel w grupie chorych na cukrzycę szacowany jest na 38–44%. Z powodu ryzyka zakrzepicy tętnic wieńcowych zablokowanie funkcji płytek przez leki przeciwplateletowe P2Y<sub>12</sub> decyduje o poprawie rokowania chorych na cukrzycę z zawałem serca. Wobec udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa oraz prawdopodobnej redukcji liczby *non-responders* terapia prasugrelem i tikagrelorem powinna być szczególnie brana pod uwagę u chorych z cukrzycą i zawałem serca.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 399–405*

**Słowa kluczowe:** *ostre zespoły wieńcowe/  
/farmakoterapia, cukrzyca, płytki krwi/  
/farmakoterapia, leki przeciwplateletowe*

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Osuch  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze  
e-mail: mosuch@mp.pl

**ABSTRACT**

The incidence of acute myocardial infarction (AMI) in the Polish population is approximately 80 000 per year. Data from PL-ACS Registry, indicate that the rate of diabetic patients among patients hospitalized with AMI is 25%, with an increasing trend over last decade. Diabetes mellitus is recognized as a risk factor of cardiovascular disease. The increased progression of atherothrombosis and greater than in the general population risk of acute coronary syndrome in diabetic patients are due to many factors: endothelial dysfunction, higher cellular proliferation after arterial injury, tendency for arterial negative remodeling, decreased plasma fibrinolytic activity, increased platelet reactivity. Due to crucial role of increased platelet reactivity and hyperaggregation in pathogenesis of AMI, treatment based on effective antiplatelet therapy should be recommended in diabetic patients with AMI. This review compares and contrasts three P2Y<sub>12</sub> antagonists. Diabetic patients with acute coronary syndromes

derive particular benefits from platelet P2Y<sub>12</sub> receptor inhibition. So far, there is no evidence clearly showing clinical benefit from the administration one of the three P2Y<sub>12</sub> inhibitors (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) in this group of patients. The efficacy and safety profile of both prasugrel and ticagrelor are at least the same as clopidogrel. The prevalence of clopidogrel resistance in diabetic patients is estimated at 38–44%. Because of coronary artery risk thrombosis, inhibition of platelet function by P2Y<sub>12</sub> antiplatelet therapy improves the clinical outcome for diabetic patients with AMI. Due to proven efficacy and safety profile and probably reduction in the number of “non-responders”, prasugrel and ticagrelor therapy should be strongly considered in diabetic patients with AMI.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 399–405*

**Key words:** acute coronary syndrome/drug therapy, diabetes mellitus, blood platelets/drug effects, platelet aggregation inhibitors

**WPROWADZENIE**

W Polsce rocznie na zawał serca (z uniesieniem odcinka ST [STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*] oraz bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI, *non ST-segment elevation myocardial infarction*]) choruje około 80 000 pacjentów [1]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ta grupa chorych powinna być przez 12 miesięcy leczona dwoma lekami przeciwplatetkowymi — kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) oraz tikagrelor lub prasugrelem, a jeżeli są one niedostępne — kłopidogrelem [2, 3]. Populacja chorych na zawał serca, zwłaszcza na NSTEMI, jest populacją bardzo obciążoną. Częstymi i poważnymi chorobami w tej grupie są współistniejące cukrzyca, niewydolność nerek oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). W rejestrze PL-ACS chorzy na cukrzycę w 2004 roku stanowili 27% chorych z NSTEMI, a w 2014 roku już 32%. W STEMI było to, odpowiednio: 22% i 25%.

Zakładając, że kłopidogrelu, tikagreloru i prasugrelu są w pełni dostępne, autorzy chcieliby w niniejszej pracy podjąć próbę odpowiedzi na pytanie, który z tych leków przeciwplatetkowych zastosować u chorego z cukrzycą i czym się kierować w wyborze.

**CUKRZYCA**

Dane z rejestru PL-ACS wskazują, że co 3.–4. pacjent z zawałem serca choruje na cukrzycę [4]. Przez ostatnie 10 lat liczba tych chorych stale rośnie. Cukrzyca jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Przyspieszony rozwój miażdżycy i większe niż w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) w tej chorobie są skutkiem działania wielu czynników:

- dysfunkcji śródbłonna, a w konsekwencji — względnego obniżenia wrażliwości tkanek na tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), obniżonej produkcji NO, upośledzonego transportu NO z miejsca produkcji do miejsca działania, zwiększonej produkcji śródbłonkowych czynników wazokonstrykcyjnych, zwiększonej degradacji NO przed wywołaniem efektu biologicznego;
- zwiększonej proliferacji komórek i macierzy po uszkodzeniu tętnicy (wyższe ryzyko restenozy po przezskórnej interwencji wieńcowej [PCI, *percutaneous coronary intervention*]);
- zwiększonej skłonności do odwrotnej przebudowy tętnic;
- upośledzonej aktywności fibrynolitycznej osocza z tendencją do powstawania zakrzepów;

- nadreaktywności płytek krwi, które u osób chorych na cukrzycę są większe, mają większą liczbę wewnątrzkomórkowych ziarnistości i struktur, występuje w nich więcej receptorów glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) i wykazują większą gotowość do agregacji *in vitro*.

Płytki krwi odgrywają istotną rolę w procesie aterogenezy i związanych z nią powikłań zakrzepowych [5]. Na skutek działania wielu czynników w cukrzycy płytki mają zmienioną morfologię, są pobudzone i wykazują skłonność do adhezji, aktywacji i agregacji. Wśród przyczyn powodujących „nadpobudliwość” płytek wymienia się:

- hiperglikemię;
- oporność na insulinę;
- zaburzenia metaboliczne i nieprawidłowości komórkowe [6].

Hiperglikemia doprowadza do dysfunkcji śródbłonna przez nasilenie stresu oksydacyjnego, ograniczoną dostępność tlenu azotu i tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end-products*). Aktywność procesów glikacji jest proporcjonalna do stopnia hiperglikemii i czasu jej trwania. Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), będące miarą wyrównania cukrzycy, jest predyktorem zgonu [7]. U chorych na cukrzycę rośnie stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA, *asymmetric dimethyl-L-arginine*), endogennego inhibitora naczyniowej syntazy NO, co w połączeniu z nasilonym wytwarzaniem substancji kurczących naczynia, głównie endoteliny 1, powoduje przewagę czynników konstrykcyjnych. Ponadto hiperglikemia stymuluje nasiloną ekspresję płytkowej selektyny P, cząsteczki odpowiedzialnej za adhezję. Efekt ten jest proporcjonalny do stężenia glukozy na czczo. W procesie aktywacji istotną rolę odgrywa obniżenie przepuszczalności błony komórkowej płytek, co jest wywołane glikacją protein na ich powierzchni, osmotycznym efektem glukozy i aktywacją kinazy C, białka mediującego aktywację płytek. Dodanie do płytek krwi *in vitro* glukozy powoduje aktywację na ich powierzchni GP IIb/IIIa i zwiększone uwalnianie selektyny P [8]. Należy podkreślić, że nie jest znane optymalne stężenie glukozy, a intensywne insulinoterapia u chorych na cukrzycę w badaniu ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) spowodowała wręcz wzrost śmiertelności [9]. Z kolei istnieją mocne przesłanki kliniczne, aby przyjąć, że stężenie glukozy determinuje rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe chorych z ACS, także niechorujących na cukrzycę [10, 11].

## NIEDOBÓR INSULINY I OPORNOŚĆ NA INSULINĘ

Podstawowymi mechanizmami patogenetycznymi w cukrzycy typu 2 są oporność na insulinę i jej najczęściej względny niedobór prowadzący do dysfunkcji płytek [12]. Konsekwencjami są nadmierne uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych oraz aktywacja kinazy białkowej C. Ten mechanizm, obok hiperglikemii, powoduje zwiększone wytwarzanie wolnych rodników i hamowanie syntazy tlenu azotu [13]. Uszkodzony śródbłonek nie zapobiega migracji leukocytów do ściany tętnic, a wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych (cząsteczek adhezji komórkowej naczyń śródbłonna [VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*] cząsteczek adhezji międzykomórkowej [ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*], selektyn E i P) przyspiesza ten proces rozpoczynający powstawanie blaszki miażdżycowej. Blaszka szybko staje się niestabilna z powodu wzmoczonej produkcji metaloproteinaz w cukrzycy oraz dużej aktywności cytokin [13].

Omówione patologie — szczególnie hiperglikemia, upośledzone wytwarzanie NO, wzrost stężenia wolnych rodników i zaburzona homeostaza wapnia w płytkach — powodują zmiany kształtu płytek i co ważniejsze — zmianę ich funkcji. W cukrzycy dochodzi do wzrostu ekspresji receptora GP IIb/IIIa na powierzchni płytek, co nasila procesy agregacyjne, uwalnianie tromboksanu A<sub>2</sub> zaś sprzyja powstawaniu zakrzepów. Dożylnie podanie leków blokujących receptor GP IIb/IIIa redukuje śmiertelność 30-dniową u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS, *non-ST elevation acute coronary syndrome*) obciążonych cukrzycą [14]. W otyłości, która często współistnieje z opornością na insulinę, stwierdza się także wzrost liczby płytek krwi, wzrost średniej objętości płytki i wysokie stężenie leptyny w surowicy. Zmiany te mają znaczenie prognostyczne [15–17]. Podobnie wyższy stosunek liczby płytek do liczby limfocytów (PLR, *platelet-to-lymphocyte ratio*) jest wskaźnikiem prognostycznym w STEMI [18]. Podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) koreluje z gorszą odpowiedzią na kłopidogrel [19].

## KŁOPIDOGREL

Istnieją liczne dowody na synergistyczne działanie ASA i kłopidogrelu. Oba leki działają na zasadzie odmiennych, niezależnych od siebie mechanizmów. Kwas acetylosalicylowy blokuje aktywację płytek wywołowaną przez tromboksan, kłopidogrel natomiast zapobiega aktywacji płytek stymulowanej przez adenozynodifosforan

(ADP, *adenosine diphosphate*). W dużym, randomizowanym badaniu CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) wykazano po 12 miesiącach leczenia skuteczność połączenia obu leków u chorych z NSTEMI-ACS [20]. Pierwotny punkt końcowy (niezakończony zgonem zawału serca, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) został zredukowany o 20%: z 11,4% w grupie przyjmującej placebo do 9,3% w grupie leczonej kłopidogrelem, przy wysokiej znamienności statystycznej tego wyniku ( $p < 0,001$ ). W badanej populacji prawie 23% osób chorowało na cukrzycę. Złożony punkt końcowy został istotnie zredukowany w grupie leczonej kłopidogrelem tylko u pacjentów bez cukrzycy (9,9% v. 7,9%); u chorych na cukrzycę efekt kłopidogrelu był nieznamienisty statystycznie (16,7% placebo i 14,2% kłopidogrel). Podobnie w podgrupie osób poddanych interwencji (PCI CURE, *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) podanie kłopidogrelu nie spowodowało redukcji punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca) u chorych na cukrzycę (16,5% placebo v. 12,9% kłopidogrel; ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,77 [0,48–1,22]), natomiast u chorych bez cukrzycy korzystny efekt kłopidogrelu był znamienisty statystycznie (11,7% v. 7,9%; RR 0,66 [0,50–0,87]) [21].

W badaniu CURRENT-OASIS 7 (*Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes*) duże dawki kłopidogrelu (600 mg dawka nasycająca, następnie 150 mg/d. przez 7 dni i przewlekle 75 mg/d.) istotnie zredukowały częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar) w ciągu 30 dni (3,9% v. 4,5%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,85;  $p = 0,036$ ) i ryzyko zakrzepicy w stencie (0,7% v. 1,3%; HR 0,54;  $p = 0,0001$ ) u pacjentów poddawanych PCI ( $n = 17\,232$ ). U chorych na cukrzycę wysokie dawki leków przeciwplatek nie miały wpływu na częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (4,9% v. 5,6%; HR 0,89; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,66–1,15;  $p = 0,434$ ) [22, 23].

## PRASUGREL

Prasugrel jest prolekiem ulegającym szybkiemu metabolizmowi do aktywnego metabolitu hamującego aktywność i agregację płytek krwi przez trwałe wiązanie z receptorem P2Y<sub>12</sub> na płytkach krwi. Efekt prasugrelu w niewielkim stopniu zależy od czynników genetycznych i zewnętrznych, na przykład interakcji lekowych.

W badaniu TRITON TIMI 38 porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kłopidogrelu i prasugrelu w grupie 13 608 pacjentów z rozpoznaniem ACS poddawanych PCI. Obserwacja trwała średnio 14,5 miesiąca. Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem) wystąpił rzadziej u pacjentów leczonych prasugrelem niż kłopidogrelem (9,4% v. 11,5%; HR 0,812; 95% CI 0,732; 0,902;  $p < 0,001$ ). Korzyści wystąpiły już po 3 dniach leczenia i utrzymywały się do końca badania. Były spowodowane głównie redukcją liczby zawałów niezakończonych zgonem (7,0% v. 9,1%; HR 0,757; 95% CI 0,672; 0,853). Prasugrel był bardziej skuteczny w NSTEMI-ACS (pierwszorzędowy punkt końcowy 9,3% v. 11,2%; HR 0,820; 95% CI 0,726; 0,927;  $p = 0,002$ ) niż w STEMI (9,8% v. 12,2%; HR 0,793; 95% CI 0,649; 0,969;  $p = 0,019$ ). Korzyści wynikające ze stosowania prasugrelu były największe u chorych poniżej 65. roku życia. U pacjentów starszych niż 75 lat leczenie prasugrelem nie dawało korzyści w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem. Większą korzyść z leczenia prasugrelem odnosili chorzy na cukrzycę ( $n = 3146$ ) niż pacjenci bez cukrzycy ( $n = 10\,462$ ), także ci powyżej 75. roku życia. Podanie prasugrelu spowodowało redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie bez cukrzycy 9,2% w porównaniu z 10,6% (redukcja ryzyka o 14%), a w grupie chorych na cukrzycę 12,2% w porównaniu z 17,0% (redukcja ryzyka 30%) [24, 25]. Leczenie prasugrelem zwiększało ryzyko dużych krwawień (wg skali TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*]) u pacjentów bez cukrzycy (1,6% v. 2,4%; HR 1,43;  $p = 0,02$ ), natomiast u chorych z cukrzycą ryzyko było takie samo w obu grupach (kłopidogrel 2,6%; prasugrel 2,5%; HR 1,06;  $p = 0,81$ ). Uzyskane wyniki wskazują, że mocniejszy lek przeciwplatekowy, jakim jest prasugrel, ma przewagę nad kłopidogrelem u pacjentów z ACS i chorych na cukrzycę. Szczególną korzyść z leczenia prasugrelem odnosili chorzy leczeni insuliną (redukcja ryzyka o 36% v. 24% w grupie osób nieleczonych insuliną) [25].

## TIKAGRELOR

Związek ten należy do nowej grupy leków przeciwplatekowych — pochodnych cyklopentyltriazolopiryimidyny. Jest bezpośrednim i odwracalnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub>. Hamuje płytki krwi znacznie mocniej niż kłopidogrel [26]. Przydatność tego leku u chorych z ACS testowano w badaniu PLATO (*Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) [27]. W badaniu tym 18 624



pacjentów z ACS randomizowano do leczenia tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, a następnie 2 ×/d. 90 mg) lub do leczenia kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg lub 600 mg, a następnie 75 mg/d.). U większości chorych rozpoznano NSTEMI (n = 7955) lub STEMI (n = 7026), u pozostałych niestabilną chorobę wieńcową (UA, *unstable angina*) (n = 3112). Mediana obserwacji wynosiła 277 dni. Pierwszorządowy złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn naczyniowych, zawał serca lub udar) wystąpił u 9,8% pacjentów leczonych tikagrelor i u 11,7% pacjentów przyjmujących kłopidogrel (HR 0,84; 95-proc. CI 0,77–0,92; p < 0,001). Liczba zawałów zmniejszyła się z 6,9% (kłopidogrel) do 5,8% (tikagrelor) (p = 0,005), podobnie zgony z przyczyn naczyniowych zostały zredukowane z 5,1% do 4,0% (p = 0,001), jak również zgony z każdej przyczyny 5,9% w porównaniu z 4,5% (p < 0,001). Częstość występowania udarów była podobna w obu grupach (p = 0,22). Korzystne efekty kliniczne zostały osiągnięte bez wzrostu częstości dużych krwawień (p = 0,43). Nie wykazano także różnic w częstości ciężkich krwawień (wg kryteriów TIMI). W grupie leczonej tikagrelor obserwowano częściej ciężkie krwawienia niezwiązane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (4,5% v. 3,8%; p = 0,03) i krwawienia wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem (0,1% v. 0,01%; p = 0,02).

W badaniu PLATO uczestniczyło 4662 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, wśród nich 1036 było leczonych insuliną [28]. U 15 150 chorych analizowano dodatkowo stężenie HbA<sub>1c</sub>. Zarówno cukrzyca, jak i stężenie HbA<sub>1c</sub> wyższe niż 6% okazały się czynnikami pogarszającymi rokowanie w całej grupie. Podobnie jak w całej badanej populacji, u chorych na cukrzycę otrzymujących tikagrelor rzadziej występował pierwszorządowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar) 14,1% w porównaniu z 16,2%, ale wynik ten nie był statystycznie istotny. Leczenie tikagrelor spowodowało także w grupie osób chorych na cukrzycę nieznamienną statystycznie redukcję zgonów z każdej przyczyny i redukcję częstości występowania zakrzepicy w stencie przy podobnym ryzyku krwawień jak w grupie leczonej kłopidogrel. Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny glikowanej nie mniejszym niż 6% leczeni tikagrelor odnieśli korzyść w postaci istotnej statystycznie redukcji częstości występowania pierwszorządowego punktu końcowego o 2,8% (redukcja względna o 20%), zgonów z każdej przyczyny o 1,8% (redukcja względna o 22%) przy podobnej jak w grupie leczonej kłopidogrel częstości ciężkich powikłań krwotocznych definiowanych według skali PLATO.

## PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PRASUGRELU I TIKAGRELORU U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Alexopoulos i wsp. [29] w prospektywnym, jednośrodkowym badaniu porównali u 30 pacjentów z ACS i chorych na cukrzycę reaktywność płytek po podaniu 90 mg tikagreloru 2 razy/dobę i 10 mg prasugrelu raz/dobę. W konkluzji autorzy stwierdzili, że tikagrelor powoduje mocniejsze zablokowanie płytek krwi niż prasugrel, jednocześnie dodali, że kliniczne znaczenie tej laboratoryjnej obserwacji wymaga dalszych badań. Dotychczas nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne tikagreloru i prasugrelu. Analiza wyników uzyskanych w populacji chorych na cukrzycę w badaniach TRITON TIMI-38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) oraz PLATO pozwala na stwierdzenie, że żaden z tych leków nie wykazał statystycznie istotnej przewagi pod względem częstości występowania pierwotnego punktu końcowego. Trend w kierunku poprawy rokowania stwierdzono po leczeniu prasugrelor, a redukcja liczby zawałów serca (33%) osiągnęła znamienność statystyczną. Nie było różnic w częstości występowania zakrzepicy w stencie (prawdopodobnej/pewnej) oraz dużych krwawień według klasyfikacji TIMI [RR 0,94 (95% CI 0,59–1,51)] [30]. U chorych na cukrzycę podanie prasugrelu w badaniu TRITON TIMI-38 spowodowało redukcję pierwszorządowego punktu końcowego o 4,8% (17% v. 12,2%); podanie tikagreloru w badaniu PLATO spowodowało redukcję pierwszorządowego punktu końcowego o 2,1% (16,2% v. 14,1%). Oba leki w grupie osób chorych na cukrzycę nie zwiększyły częstości krwawień [25, 28].

W wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) dotyczących postępowania w STEMI stwierdza się: „u pacjentów z cukrzycą korzyści ze stosowania silnych doustnych inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub> (prasugrelu i tikagreloru) w porównaniu z kłopidogrel są takie same lub nawet większe” [2]. W zaleceniach dotyczących postępowania w NSTEMI-ACS, że nowsze inhibitory P2Y<sub>12</sub> — prasugrel i tikagrelor — są lepsze niż kłopidogrel u pacjentów chorych na cukrzycę i z ACS [3].

## PODSUMOWANIE

U chorych na cukrzycę dochodzi do przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym. Wśród pacjentów z ACS prawie 30% ma cukrzycę.

Jednym z ważnych czynników decydujących o rokowaniu osób z ACS i chorych na cukrzycę są nadreaktywne płytki krwi wykazujące skłonność do adhezji i agregacji. Zasadne jest więc wdrożenie takiego postępowania, które ograniczy ryzyko powikłań zakrzepowych, szczególnie często występujących u chorych leczonych inwazyjnie. Najstarszym lekiem przeciwplatekowym jest ASA. Efekty kliniczne tego leku stosowanego w prewencji pierwotnej wyraźnie zależą od stosowanego dodatkowego leczenia. Analizy wykonywane przed 2000 rokiem wskazują na korzyści ze stosowania ASA (RR 0,67; 95% CI 0,56–0,81;  $p < 0,001$ ), a po tym roku, kiedy powszechnie zaczęto stosować statyny, leki blokujące enzym konwertujący angiotensynę, ASA okazał się nieskuteczny (RR 0,98; 95% CI 0,84–1,14) [31]. Skuteczność ASA w prewencji pierwotnej jest mniejsza u pacjentów chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy [32]. Zgodnie ze stanowiskiem amerykańskich towarzystw (*American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation*) podanie małych dawek ASA (75–162 mg/d.) w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę jest zasadne u osób dorosłych obciążonych podwyższonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (10-letnie ryzyko  $> 10\%$ ), bez zwiększonego ryzyka krwawienia. Do tej grupy można zaliczyć mężczyzn powyżej 50. roku życia i kobiety powyżej 60. roku życia, obciążonych dodatkowym jednym czynnikiem ryzyka spośród następujących: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obciążający wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego, albuminuria [33]. W prewencji wtórnej stosowanie ASA w dawkach 75–162 mg/dobę jest powszechnie akceptowaną metodą postępowania, także u chorych na cukrzycę [34]. Dołączenie kłopidogrelu do ASA podniosło skuteczność leczenia pacjentów z ACS, ale nie chorych na cukrzycę [20]. Kolejne nowe leki blokujące receptor P2Y<sub>12</sub> — prasugrel i tikagrelor — dodane do ASA okazały się skuteczniejsze od połączenia ASA z kłopidogrelem. Pośrednie porównanie obu tych leków (tikagreloru i prasugrelu) u pacjentów z ACS i chorych na cukrzycę pozwala na stwierdzenie, że są one równoważne, jeżeli chodzi o występowanie pierwszorzędnego punktu końcowego u osób całej badanej grupy, jak i u pacjentów poddanych PCI — z podobną częstością wystąpiły zakrzepica w stencie i duże krwawienia. Prasugrel skuteczniej redukuje częstość występowania zawałów serca. U chorych leczonych insuliną oba leki zredukowały pierwotny punkt końcowy, ale prasugrel miał lepsze wyniki (22,2% v. 14,3%) niż tikagrelor (22,8% v. 17,7%) [30].

Obecnie nie ma dostatecznych danych, aby wskazać, który z nowych leków przeciwplatekowych powinien być preferowany u pacjentów z ACS i chorych na cukrzycę. Panuje zgodna opinia, że tikagrelor i prasugrel podane tym chorym „przynoszą korzyści takie same lub nawet większe niż kłopidogrel” (cytuując wytyczne). Zastanawiając się nad wyborem leku przeciwplatekowego, należy pamiętać, że zależnie od metody badania 38–44% pacjentów chorych na cukrzycę nie odpowiada na kłopidogrel. Odsetek ten wśród osób bez cukrzycy wynosi 8–17% [35]. To grupa obciążona wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, dlatego powinno się preferować dwa nowe leki, których działanie jest mocniejsze i bardziej przewidywalne, a odsetek chorych niereagujących (*non-responders*) najpewniej znacznie niższy niż po kłopidogrelu. Z klinicznego punktu widzenia bardzo korzystne może być u pacjentów z ACS i chorych na cukrzycę pleiotropowe działanie tikagreloru zależne od adenozyiny, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu tego leku [36–38]. Ten problem wymaga jednak dalszych badań.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### PIŚMIENNICTWO

- Gierlotka M., Zdrojewski T., Wojtyński B. i wsp. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009–2012 — nationwide AMI-PL database. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 142–158.
- Steg G., James S.K., Atar D. i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2012; 70 (supl. VI): S255–S318.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. i wsp. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 267–315.
- Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003–2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 1109–1118.
- Jennings L.K. Role of platelets in atherothrombosis. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103 (supl. 3): 4A–10A.
- Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798–813.
- Marso S.P. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 40: 652–661.
- Watala C., Boncer M., Golański J. i wsp. Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes. *Eur. J. Haematol.* 1998; 61: 319–326.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Gąsior M., Pres D., Stasik-Pres G. i wsp. Effect of blood glucose levels on prognosis in acute myocardial infarction in patients with and without

- diabetes, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol. J.* 2008; 15: 422–430.
11. Pres D., Gašior M., Strojek K. i wsp. Blood glucose level on admission determines in-hospital and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 743–751.
  12. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 528–530.
  13. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
  14. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–2771.
  15. Muscari A., De Pascalis S., Cenni A. i wsp. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 1079–1084.
  16. Sugiyama C., Ishizawa M., Kajita K. i wsp. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets* 2007; 18: 128–134.
  17. Lekston A., Hudzik B., Hawranek M. i wsp. Prognostic significance of mean platelet volume in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Diabetes Complications* 2014; 28: 652–657.
  18. Hudzik B., Szkodziński J., Gorol J. i wsp. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark. Med.* 2015; 9: 199–207.
  19. Sibbing D., von Beckerath O., Schömig A., Kastrati A., von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 203–205.
  20. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. i wsp. 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.
  21. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. i wsp. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
  22. Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. i wsp. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 930–942.
  23. Mehta S.R., Tanguay J.W., Eikelboom J.W. i wsp. 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: 1233–1243.
  24. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
  25. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. i wsp. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–1636.
  26. Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B. i wsp. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1456–1462.
  27. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
  28. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H. i wsp. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 3006–3016.
  29. Alexopoulos D.A., Xanthopoulou I., Mavronasiou E. i wsp. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2211–2216.
  30. Rossington J.A., Brown O.I., Hoye A. Systematic review and meta-analysis of optimal P2Y12 blockade in dual antiplatelet therapy for patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Open Heart* 2016; 3: e000296.
  31. Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R. i wsp. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 209–216.
  32. Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M. i wsp. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 319–327.
  33. Pignone M., Alberts M.J., Coldwell J.A. i wsp. American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010; 33: 1395–1402.
  34. American Diabetes. Standards of medical care in diabetes: 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (supl. 1): S14–S80.
  35. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. i wsp. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430–2435.
  36. Grzesk G., Kozinski M., Navarese E.P. i wsp. Ticagrelor, but not clopidogrel and prasugrel, prevents ADP-induced vascular smooth muscle cell contraction: a placebo-controlled study in rats. *Thromb. Res.* 2012; 130: 65–69.
  37. Torngren K., Ohman J., Salmi H., Larsson J., Erlinge D. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome. *Cardiol.* 2013; 124: 252–258.
  38. Alexopoulos D., Moulias A., Koutsogiannis N. i wsp. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. An exploratory study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: 277–283.