

Zastosowanie prasugrelu w ostrych zespołach wieńcowych

Prasugrel therapy in acute coronary syndromes

Monika Czaja-Ziółkowska

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Oddział Chorób Serca i Naczyń
Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze

STRESZCZENIE

Silne inhibitory receptora P2Y₁₂, czyli prasugrel i tikagrelor, są lekami pierwszego rzutu u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. W randomizowanych badaniach wykazano większą skuteczność i bezpieczeństwo tych leków w porównaniu z kłopidogrelem. Natomiast w badaniu ISAR-REACT 5, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu i tikagreloru, dowiedziono wyższej skuteczności prasugrelu, bez istotnych różnic pod względem ryzyka krwawienia między tymi lekami.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 240–243

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, prasugrel

ABSTRACT

Potent P2Y₁₂ receptor inhibitors, i.e. prasugrel and ticagrelor, are first-line drugs in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Randomized trials have shown superior efficacy and safety of these drugs compared to clopidogrel. The ISAR-REACT 5 study comparing the efficacy and safety of prasugrel

vs. ticagrelor demonstrated a higher efficacy of prasugrel, without significant differences in the risk of bleeding between these drugs.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 240–243

Key words: acute coronary syndromes, prasugrel

WPROWADZENIE

Stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletkowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) stanowi podstawę leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndromes*) poprzez istotne obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowych. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), dotyczących re-waskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów z ACS zarówno bez, jak i z uniesieniem odcinka ST, zaleca się stosowanie w skojarzeniu z kwasem acetylosali-cylowym silnych inhibitorów receptora P2Y₁₂, czyli prasugrelu bądź tikagreloru (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B dla pacjentów z zawałem serca bez uniesieniem odcinka ST, poziom wiarygodności danych A dla pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST) [1]. W tej grupie pacjentów wykazano przewagę działania prasugrelu i tikagreloru nad działaniem kłopidogrelu [2, 3]. Silne inhibitory receptora P2Y₁₂ nie są zalecane w przypadku potrójnej terapii przeciwzakrzepowej (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych C) [1]. Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tikagreloru i prasugrelu w przypadku pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka

Adres do korespondencji:

lek. Monika Czaja-Ziółkowska
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Chorób Serca i Naczyń
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
e-mail: monikaaczaja@gmail.com

ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) leczonych trombolitycznie [1]. W przewlekłych zespołach wieńcowych można rozważyć stosowanie prasugrelu lub tikagreloru łącznie z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej, w przypadku gdy istnieje wysokie ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych (m.in. zakrzepica w stencie w wywiadach lub podczas stenotowania pnia lewej tętnicy wieńcowej) (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C) [1].

FARMAKOKINETYKA PRASUGRELU

Prasugrel to lek przeciwplatekowany o silniejszym działaniu niż kłopidogrel [2]. To prolek i nieodwracalny antagonist receptorów P2Y₁₂ [4]. Poprzez blokowanie cząsteczki difosforanu adenozy (ADP, *adenosine diphosphate*) dostępu do receptora hamuje aktywację i agregację płytek krwi [4]. Lek ten jest przekształcany w aktywny metabolit w wątrobie, głównie za pomocą izoenzymów CYP3A4 i CYP2B9. Aktywny metabolit prasugrelu powstaje szybciej i w wyższych stężeniach niż w przypadku kłopidogrelu. Prasugrel cechuje się mniejszą zmiennością osobniczą pod względem stopnia i czasu trwania działania przeciwplatekowego i znacznie rzadszym występowaniem oporności niż kłopidogrel [2, 5]. Jego dawka nasycająca wynosi 60 mg, a standardowa dawka podtrzymująca — 10 mg. Dawkę podtrzymującą prasugrelu należy zredukować do 5 mg u pacjentów w wieku co najmniej 75 lat lub z masą ciała mniejszą niż 60 kg. Wystarczy go stosować raz na dobę. Efekt antyagregacyjny dawki nasycającej pojawia się po 15–30 min od zażycia, a maksymalne działanie występuje w ciągu 2–4 godzin po przyjęciu leku [6]. Przewidywany średni czas powrotu funkcji płytek w przypadku stosowania prasugrelu jest najdłuższy w porównaniu z pozostałymi inhibitorami receptorów P2Y₁₂ i wynosi co najmniej 7 dni [7]. Głównymi działaniami niepożądanymi prasugrelu są krwawienia, występujące częściej niż w przypadku kłopidogrelu [6, 8]. Zarówno leki zwiększające, jak i hamujące aktywność izoenzymu CYP3A nie wpływają na działanie prasugrelu [6]. Także inhibitory pompy protonowej nie wpływają na skuteczność działania prasugrelu [6]. Skuteczność doustnie podanego prasugrelu może być zmniejszona u pacjentów, którym podano morfinę [9].

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PRASUGRELU W BADANIACH KLINICZNYCH

W badaniu TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i kłopidogrelu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z ACS poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [2]. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Częstość pierwszorzędowego punktu końcowego była mniejsza u pacjentów leczonych prasugrelem niż kłopidogrelem (9,9% vs. 12,1%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,81; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,73–0,90; $p < 0,001$) i wynikała głównie ze zmniejszenia występowania zawałów serca (7,4% vs. 9,7%; HR 0,76; 95% CI 0,67–0,85; $p < 0,001$). Częstość poważnych krwawień według definicji TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*), oraz śmiertelnych krwawień była większa wśród pacjentów stosujących prasugrel niż wśród przyjmujących kłopidogrel (2,4% vs. 1,8; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $p = 0,03$). W subanalizie pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) i z niestabilną dławicą piersiową (UA, *unstable angina*), po wyłączeniu chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, pacjenci stosujący prasugrel odnieśli istotne korzyści pod względem występowania incydentów niedokrwiennych w stosunku do pacjentów przyjmujących kłopidogrel (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $p = 0,002$), bez istotnego zwiększenia ryzyka występowania poważnych powikłań krwotocznych (HR 1,11; 95% CI 0,77–1,60; $p = 0,57$) [10]. Ponadto u pacjentów z cukrzycą i ACS prasugrel spowodował znaczne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (12,2% vs. 17%; HR 0,7; 95% CI 0,58–0,85; $p < 0,001$), bez istotnego zwiększenia częstości powikłań krwotocznych (2,5% vs. 2,6%; HR 1,06; 95% CI 0,66–1,69; $p = 0,81$) — zarówno u osób leczonych insuliną, jak i nią nieleczonych [11]. U pacjentów ze STEMI zanotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zakrze-

picy w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z grupą leczoną kłopidogrelem (1,1% vs. 2,4%; HR 0,48; 95% CI 0,36–0,64; $p < 0,001$) [12].

W badaniu PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze STEMI poddawanych PCI. Nie stwierdzono w nim istotnych statystycznie różnic między grupami pacjentów przyjmujących prasugrel lub tikagrelor [13]. Można zatem wnioskować na podstawie tego badania, że prasugrel i tikagrelor cechują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania w badanej grupie pacjentów. Należy jednak podkreślić, że badanie to cechowała niska moc statystyczna, ponieważ ze względów finansowych u części chorych w trakcie obserwacji zmieniono silny inhibitor P2Y₁₂ na kłopidogrel.

Z kolei w badaniu ISAR-REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno wśród pacjentów ze STEMI, jak i z NSTEMI i UA poddawanych PCI [14]. Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca i udaru mózgu, które wystąpiły w ciągu roku od rozpoczęcia randomizacji. Częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (6,9% vs. 9,3%; HR 1,36; 95% CI 1,09–1,70; $p = 0,006$), jak i osobno zgonu (3,7% vs. 4,5%; HR 1,23; 95% CI 0,91–1,68) i zawału serca (3,0 vs. 4,8%; HR 1,63; 95% CI 1,1–2,25) była istotnie mniejsza u pacjentów leczonych prasugrelem niż tikagrelorem. Zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród chorych leczonych prasugrelem wynikało w głównej mierze z ograniczenia występowania zawałów serca (3,0 vs. 4,8%; HR 1,63; 95% CI 1,18–2,25). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem występowania poważnych krwawień między obiema grupami (4,8% vs. 5,4%; HR 1,12; 95% CI 0,83–1,51; $p = 0,46$). Należy podkreślić, że badanie to było randomizowane, wielośrodkowe, ale nie przeprowadzono go metodą ślepej próby.

OGRANICZENIA STOSOWANIA PRASUGRELU

Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów z niedokrwiennym i krwotocznym udarem mózgu

lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*) w wywiadzie. Ponadto u pacjentów w wieku co najmniej 75 lat lub z masą ciała mniejszą niż 60 kg lek ten trzeba stosować ostrożnie i jego dawkę podtrzymującą należy ograniczyć do 5 mg [2, 15].

Prasugrel można zastosować u pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST, u których planuje się wykonanie PCI i którzy uprzednio nie otrzymywali inhibitora receptora P2Y₁₂, u których znana jest anatomia tętnic wieńcowych [1].

Prasugrel nie jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z ACS leczonych zachowawczo bądź leczonych operacyjnie i nie stosuje się go rutynowo w przewlekłych zespołach wieńcowych [1].

PIŚMIENNICTWO

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019; 20(7): 1–61, doi: [10.1714/3203.31801](https://doi.org/10.1714/3203.31801), indexed in Pubmed: [31379378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379378/).
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/nejmoa0706482](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482), indexed in Pubmed: [17982182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982182/).
3. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/nejmoa0904327](https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
4. Wijeyeratne YD, Heptinstall S. Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(4): 647–657, doi: [10.1111/j.1365-2125.2011.03999.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03999.x), indexed in Pubmed: [21518389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21518389/).
5. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007; 153(1): 66.e9–66.16, doi: [10.1016/j.ahj.2006.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.010), indexed in Pubmed: [17174640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174640/).
6. Kei AA, Florentin M, Mikhailidis DP, et al. Review: antiplatelet drugs: what comes next? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17(1): 9–26, doi: [10.1177/1076029610385222](https://doi.org/10.1177/1076029610385222), indexed in Pubmed: [21078606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078606/).
7. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35(35): 2383–2431, doi: [10.1093/eurheartj/ehu282](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282), indexed in Pubmed: [25086026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086026/).
8. Yeung J, Holinstat M. Newer agents in antiplatelet therapy: a review. *J Blood Med*. 2012; 3: 33–42, doi: [10.2147/JBM.S25421](https://doi.org/10.2147/JBM.S25421), indexed in Pubmed: [22792011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792011/).
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prasugrel-mylan-epar-product-information_pl.pdf (18.11.2019).
10. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-

- elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3(4): 363–372, doi: [10.1177/2048872614534078](https://doi.org/10.1177/2048872614534078), indexed in Pubmed: [24818952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818952/).
11. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. 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 38. *Circulation*. 2008; 118(16): 1626–1636, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061), indexed in Pubmed: [18757948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757948/).
 12. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9665): 723–731, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60441-4), indexed in Pubmed: [19249633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249633/).
 13. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823), indexed in Pubmed: [27576777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576777/).
 14. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial Investigators. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy — design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014; 7(1): 91–100, doi: [10.1007/s12265-013-9527-3](https://doi.org/10.1007/s12265-013-9527-3), indexed in Pubmed: [24371012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24371012/).
 15. Erlinge D, Ten Berg J, Foley D, et al. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(20): 2032–2040, doi: [10.1016/j.jacc.2012.08.964](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.964), indexed in Pubmed: [23083774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083774/).