

Zasady postępowania u pacjentów z dusznością i ostrym zespołem wieńcowym leczonych tikagrelorem

Duszność jest jednym z najczęstszych i najbardziej niepokojących objawów, a u jej podłoża może leżeć wiele przyczyn, takich jak choroba układu sercowo-naczyniowego, choroba płuc, choroby nerek lub wątroby, niedokrwistość, zaburzenia metaboliczne czy też leki. U znacznego odsetka pacjentów (co najmniej 25%) z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) duszność może wystąpić jako dominujący objaw. Co więcej, u tych chorych duszność może się pojawić w trakcie hospitalizacji lub w ciągu następnych tygodni wskutek rozwoju niewydolności serca, infekcji układu oddechowego, nawrotu niedokrwienia czy też jako działanie niepożądane stosowanych leków [1].

Jacek Bil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSW w Warszawie

ABSTRACT

Dyspnea is one of the most common and alarming symptoms. It can be caused by various factors such as cardiac, pulmonary, kidney or liver disease, anemia, metabolic disorders or drugs. In phase II studies ticagrelor was associated with dose-dependent dyspnea incidence ranging from 10% to 20%, whereas in the clopidogrel group this rate was 0–6.4%. In the majority of cases the ticagrelor-associated dyspnea is mild and it does not require ticagrelor discontinuation. In patients with ACS treated with ticagrelor and presenting with dyspnea it is recommended to postpone the decision about drug discontinuation in order to allow for spontaneous dyspnea improvement. Simultaneously, when drug switch is necessary it is recommended in case of patients with ACS to change ticagrelor on prasugrel rather than on clopidogrel.

Key words: ticagrelor, dyspnea, adenosine, acute coronary syndrome

STRESZCZENIE

Duszność jest jednym z najczęstszych i najbardziej niepokojących objawów, a u jej podłoża może leżeć wiele przyczyn, takich jak choroba układu sercowo-naczyniowego, choroba płuc, choroby nerek lub wątroby, niedokrwistość, zaburzenia metaboliczne czy też leki. W badaniach II fazy tikagrelor związany był z zależną od dawki częstością występowania duszności wahającą się w granicach 10–20%, podczas gdy w grupie kłopidogrelu odsetek ten wynosił 0–6,4%. W większości przypadków duszność związana ze stosowaniem tikagreloru ma charakter łagodny i nie stanowi wskazania do odstawienia leku. W przypadku pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) leczonych tikagrelorem i zgłaszających duszność, po wykluczeniu innych przyczyn, zaleca się odroczenie decyzji o przerwaniu terapii, aby umożliwić ewentualne samoistne zmniejszenie dolegliwości. Jednocześnie w przypadku konieczności zamiany tikagreloru na inny lek, u chorych z ACS zaleca się włączenie prasugrelu raczej niż kłopidogrelu.

Słowa kluczowe: tikagrelor, duszność, adenozylna, ostry zespół wieńcowy

Wstęp

W rejestrze *Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery* (PREMIER) w niewyselekcjonowanej populacji 1835 chorych po zawale serca oceniono występowanie duszności w ciągu 1 miesiąca od incydentu. W badanej populacji duszność występowała u 863 (47%) z nich, w tym u 340 (19%) charakteryzowała się umiarkowanym do znacznego wpływem na funkcjonowanie. Co więcej, stopień nasilenia duszności po pierwszym miesiącu korelował ze zwiększonym ryzykiem ponownej hospitalizacji oraz ryzykiem zgonu [2]. W badaniu *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines* (CRUSADE) zaobserwowano, że współcześnie około 25% pacjentów z NSTEMI-ACS w Stanach Zjednoczonych

zgłasza się z objawami niewydolności serca lub rozwija się u nich niewydolność serca w trakcie hospitalizacji [3]. Oprócz tego, w badaniu *PLATElet inhibition and patient Outcome* (PLATO) u ponad 20% włączonych pacjentów duszność występowała jeszcze przez epizodem ACS. Z kolei duszność w trakcie trwania badania częściej występowała u osób starszych, otyłych, palaczy tytoniu oraz pacjentów z wywiadem niewydolności serca, astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz choroby nerek [4].

Duszność a tikagrelor

Duszność jest bardzo częstym działaniem niepożądanym u osób stosujących tikagrelor (tab. 1). W badaniach II fazy tikagrelor związany był z zależną od dawki częstością występowania duszności wahającą się w zakresie 10–20%, podczas gdy w grupie kłopidogrelu odsetek ten wynosił 0–6,4%. Duszność związana z tikagrelorem generalnie opisywana jest jako nagły i niespodziewany brak powietrza lub niepełny wdech. Występowanie może być dość zmienne osobniczo, od krótkich epizodów trwających minuty i rozpoczynających się w ciągu pierwszego tygodnia stosowania do przedłużających się epizodów występujących w ciągu kilku tygodni. Większość zdarzeń opisywana jest jako łagodna [1].

W badaniu ONSET/OFFSET tylko 18% chorych oceniło epizody duszności jako umiarkowane (nie zanotowano epizodów o ciężkiej postaci). Jednocześnie tylko u trzech chorych (14%) stwierdzono utrzymujące się objawy i tylko trzech chorzy wymagali przerwania leczenia tikagrelorem z powodu duszności. Ogólnie, duszność związana z tikagrelorem nie wiąże się z obecnością świstów, orthopnoe, występowaniem napadowej duszności nocnej czy też ucisku/bólu w klatce piersiowej. Co więcej, przeważnie występuje w spoczynku, nie jest związana

z wysiłkiem oraz nie ogranicza w sposób istotny wydolności fizycznej [7].

Mechanizm indukowania duszności przez tikagrelor nie jest do końca poznany, jednak uważa się, że istotną rolę może odgrywać stymulacja włókien C nerwu błędnego w płucach powodowana wzrostem stężenia zewnątrzkomórkowej adenozynej wskutek zahamowania przez tikagrelor jej wstecznego wychwytu (blokada transportera ENT-1) lub też zahamowanie receptorów P2Y12 obecnych na włóknach C neuronów czuciowych [2].

Jak rozpoznać duszność związaną ze stosowaniem tikagreloru?

Należy pamiętać, że duszność może być wywołana szeregiem czynników klinicznych, takich jak zastój w krążeniu płucnym, niedokrwistość, współwystępujące zapalenie płuc czy też postępująca pierwotna choroba płuc. Dlatego też bardzo ważne jest, aby rozważyć wszystkie możliwości przed przypisaniem duszności do stosowanego leku. Jak zawsze kluczowe jest zebranie szczegółowego wywiadu oraz przeprowadzenie badania przedmiotowego. Ważne jest, aby zapytać pacjenta, czy identyczne objawy były obecne przed rozpoczęciem terapii tikagrelorem. Jeśli tak, to związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy tikagrelorem a dusznością jest mało prawdopodobny i należy szukać innej przyczyny. Następnie ważna jest analiza charakterystyki duszności, którą omówiono wcześniej.

Z kolei w badaniu przedmiotowym można stwierdzić cechy niewydolności serca lub istotnej choroby płuc, takiej jak skurcz oskrzeli, rozedma czy też zapalenie płuc. Podobnie w badaniach laboratoryjnych można potwierdzić niewydolność serca [np. wzrost stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B

Tabela 1. Częstość występowania duszności w poszczególnych badaniach z wykorzystaniem tikagreloru

Nazwa badania	Liczba chorych	Dawka tikagreloru	Odsetek duszności u osób stosujących tikagrelor (%)	Odsetek duszności u osób stosujących kłopidogrel (%)
DISPERSE [5]	200	50 mg 2 ×/d.	10	0
		100 mg 2 ×/d.	10	
		200 mg 2 ×/d.	16	
		400 mg 2 ×/d.	20	
DISPERSE-2 [6]	990	90 mg 2 ×/d.	10,5	6,4
		180 mg 2 ×/d.	15,8	
ONSET/OFFSET [7]	123	90 mg 2 ×/d.	38,6	9,3
RESPOND [8]	98	90 mg 2 ×/d.	13	4
PLATO [4]	18 624	90 mg 2 ×/d.	13,8	7,8
PEGASUS [9]	21 162	90 mg 2 ×/d.	18,93	6,38*
		60 mg 2 ×/d.	15,84	

*v. placebo

(NT pro-BNP)], niedokrwistość czy też niewydolność oddechową. Ważne są także badania obrazowe, takie jak RTG klatki piersiowej, echo serca czy też spirometria [1].

W badaniu PLATO pomimo większego odsetka duszności w grupie chorych stosujących tikagrelor nie stwierdzono różnic w parametrach jakości życia pomiędzy grupami (tikagrelor v. kłopidogrel). Ponadto potwierdzono, że tikagrelor nie indukuje żadnych niekorzystnych zmian w funkcji serca i płuc.

Kiedy rozważyć odstawienie tikagreloru?

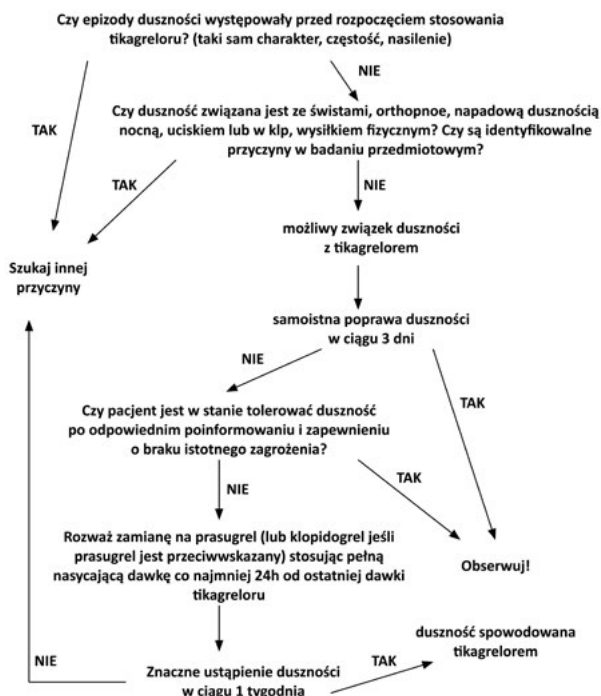
W przypadku pacjentów z ACS leczonych tikagrelorem i zgłaszających typową duszność związaną z lekiem, po wykluczeniu innych przyczyn duszności, zaleca się odroczenie decyzji o przerwaniu terapii, aby umożliwić ewentualne samoistne zmniejszenie dolegliwości. W wielu przypadkach duszność związana ze stosowaniem tikagreloru jest przejściowa i trwa kilka godzin do kilku dni. Tym samym, jeśli stan kliniczny pozwala, można poczekać 3–4 dni, obserwując chorego, aby odpowiedzieć na pytanie, czy duszność jest przejściowa, czy też się utrzymuje. W tym czasie mogą także ujawnić się inne potencjalne przyczyny duszności. Istotnie mniejszy odsetek śmiertelności w grupie chorych z dusznością leczonych tikagrelorem w porównaniu z pacjentami z dusznością leczonych kłopidogrelem obserwowany w badaniu PLATO był taki sam jak u pacjentów w korespondujących grupach, ale bez duszności. Warto także zwrócić uwagę, że pacjenci wysokiego ryzyka, tacy jak zgłaszający duszność, muszą być leczeni przy pomocy najefektywniejszej farmakoterapii. Tym samym, w przypadku chorych z dusznością, którzy są w stanie ją tolerować, wydaje się, że rozsądne jest kontynuowanie terapii tikagrelorem, co zapewnia chorym optymalną terapię w ramach prewencji wtórnej. Na rycinie 1 przedstawiono szczegółowy algorytm postępowania [1].

Jednocześnie w przypadku konieczności zamiany tikagreloru na inny lek u chorych z ACS zaleca się włączenie prasugrelu raczej niż kłopidogrelu. Na podstawie wyników badania *Switching AntiPlatelet-2* (SWAP2) rozsądne wydaje się rozpoczęcie leczenia prasugrelem (dawka nasycająca) co najmniej 24 godziny po zażyciu ostatniej dawki tikagreloru [10].

Podsumowanie

W przypadku postępowania z chorym, u którego podejrzewa się duszność wynikającą ze stosowania tikagreloru, należy pamiętać o następujących kwestiach:

- w przypadku chorych, u których duszność występuje po raz pierwszy, kluczowe jest zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe;



Rycina 1. Algorytm postępowania u pacjentów stosujących tikagrelor i zgłaszających występowanie duszności (na podstawie [1])

- ocena przyczyn duszności może być utrudniona u chorych z ACS leczonych tikagrelorem;
- duszność jest bardzo częstym działaniem niepożądanym tikagreloru (> 10%), jednak prawdziwa konieczność przerwania terapii występuje rzadko;
- pacjenci z ACS i dusznością stanowią grupę wysokiego ryzyka i powinno się u nich stosować najefektywniejsze schematy farmakoterapii;
- w każdym przypadku konieczne jest wyważenie ryzyka zdarzeń niepożądanych i korzyści stosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Parodi G., Storey R.F. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2015; 4: 555–560.
2. Arnold S.V., Spertus J.A., Jones P.G., Xiao L., Cohen D.J. The impact of dyspnea on health-related quality of life in patients with coronary artery disease: results from the PREMIER registry. *Am. Heart J.* 2009; 157: 1042–1049 e1041.
3. Roe M.T., Chen A.Y., Riba A.L. i wsp. Impact of congestive heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology* 2006; 97: 1707–1712.
4. Storey R.F., Becker R.C., Harrington R.A. i wsp. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2945–2953.
5. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., Sandset P.M., Wickens M., Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis:

- a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1038–1047.
6. Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. i wsp. Investigators D-: Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1844–1851.
 7. Storey R.F., Bliden K.P., Patil S.B. i wsp. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 185–193.
 8. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. i wsp. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188–1199.
 9. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. i wsp. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1791–1800.
 10. Angiolillo D.J., Curzen N., Gurbel P. i wsp. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: Results of the SWAP-2 Study (Switching Anti Platelet-2). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1500–1509.