

Prasugrel – przegląd badań i miejsce w wytycznych leczenia ostrych zespołów wieńcowych

Prasugrel:
review of available data
and recommendations
according to guidelines

Zenon Huczek
I Klinika Kardiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Odpowiednie okołozabiegowe zahamowanie funkcji płytek krwi jest kluczowe dla dobrego rokowania po przezskórnych interwencjach w ostrych zespołach wieńcowych. Przez wiele lat „złotym standardem” leczenia przeciwplateletowego była kombinacja kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Prasugrel jest lekiem nowej generacji, pochodną tienopirydyny o uproszczonym metabolizmie i dzięki temu charakteryzuje się szybszym i silniejszym efektem przeciwplateletowym w porównaniu do kłopidogrelu. W niniejszej pracy omawiono główne właściwości prasugrelu, wyniki badań i wskazania do jego zastosowania na podstawie obowiązujących wytycznych.

Słowa kluczowe: płytki krwi, prasugrel, ostre zespoły wieńcowe

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (2), 21–25

ABSTRACT

Periprocedural antiplatelet therapy is a cornerstone of management in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. For many years therapy consisting of combination of aspirin and clopidogrel was perceived as gold standard. Prasugrel is a new-generation thienopyridine with simple metabolism and in effect with faster onset of action and more potent than clopidogrel. In the current review we present main features of prasugrel, results of its trials and indications in the light of recent European guidelines.

Key words: platelets, prasugrel, acute coronary syndromes
Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (2), 21–25

Wstęp

Podwójna terapia przeciwplateletowa (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) jest od wielu lat standardem okołozabiegowego i długoterminowego leczenia chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*). Udowodnione korzyści z udrożnienia czy poszerzenia tętnicy wieńcowej poprzez implantację stentu najprawdopodobniej nie miałyby miejsca bez odpowiedniego zahamowania funkcji płytek krwi, które ograniczają okołozabiegowe powikłania zakrzepowe, w szczególności zakrzepicę w stencie (ST, *stent thrombosis*) czy ponowny zawał serca. Przez wiele lat DAPT składał się z kombinacji kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid* — inhibitor cyklooksygenazy-1 odpowiedzialnej za produkcję tromboksanu A₂) i kłopidogrelu — leku z grupy tienopirydyn blokującego receptor P₂Y₁₂ na powierzchni płytki krwi odpowiedzialny za wiązanie ADP, silnego agonisty płytek i procesu krzepnięcia. Pomimo niezaprzeczalnych korzyści z zastosowania kłopidogrelu w połączeniu z ASA w dużych grupach pacjentów z ACS w przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i z randomizacją badaniach (np. *The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events [CURE]*, *The Clopidogrel in Unstable An-*

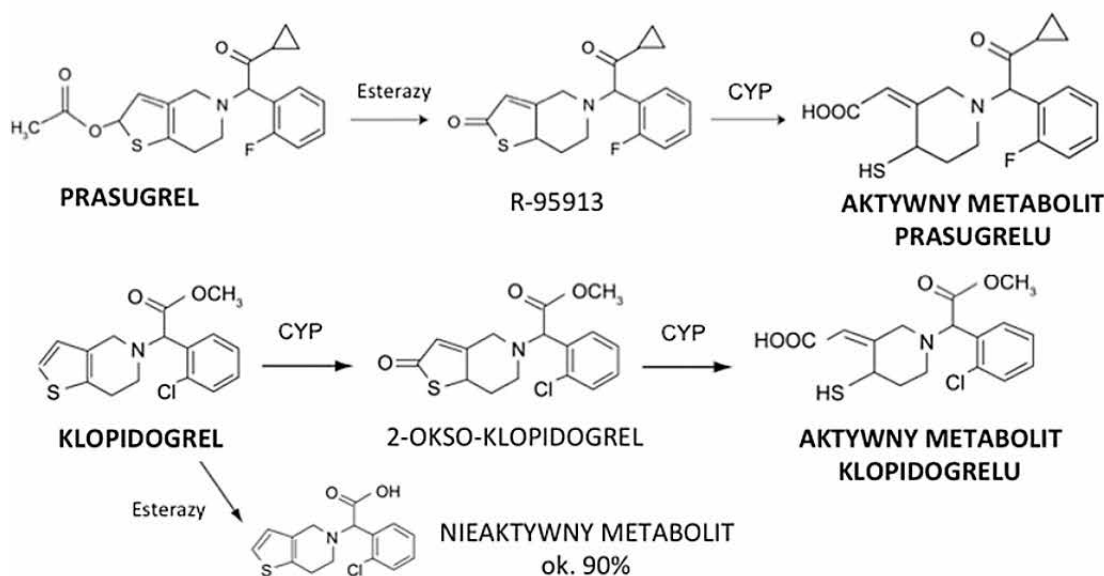
gina to Prevent Recurrent Events after Percutaneous Coronary Intervention [PCI-CURE], *The Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28* [CLARITY TIMI-28]), zastosowanie tego typu terapii posiada określone ograniczenia. Wśród głównych wad kłopidogrelu wymienia się: powolny czas działania leku (bardzo istotny w warunkach ACS) i dużą międzyosobniczą zmienność w odpowiedzi na lek (kiedyś nazywaną potocznie „opornością na kłopidogrel”) [1].

W porównaniu ze starszym kłopidogrelem, prasugrel należący do III generacji tienopirydyn charakteryzuje się prostszym i mniej zależnym od cytochromów CYP450 przekształceniem do aktywnego metabolitu (ryc. 1). Zasadniczą różnicą na korzyść prasugrelu jest stosunkowo mała zależność metabolizmu od konformacji podjednostki cytochromu CYP2C19, którego polimorfizm odpowiada za znaczną populacyjną „oporność na kłopidogrel” (ok. 30%), niereagującą także na stosowanie zwiększonych dawek leku. W efekcie, aktywny metabolit prasugrelu pojawia się we krwi już po 15 minutach i osiąga szczytowe stężenie już po 0,5 godzinie. Wallentin i wsp. [2] w badaniu 110 chorych z chorobą wieńcową wykazali, że dodanie prasugrelu do ASA jest związane z silniejszym i szybciej pojawiającym się działaniem hamującym funkcję płytek w porównaniu z kłopidogrelem. Ten szybki i silny efekt przeciwpłytkowy stanowi bezpośredni efekt wyższego stężenia aktywnego metabolitu. Metabolit prasugrelu niezwiązany z receptorem jest natomiast inaktywowany przez metylację i koniugację z cysteiną, a następnie wydalany z moczem.

Prasugrel — dowody skuteczności i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych

W opublikowanym w 2005 roku badaniu II fazy *The Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally — Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI 26* (JUMBO-TIMI 26) działanie prasugrelu analizowano w grupie 900 chorych poddanych planowym lub pilnym zabiegom PCI [3]. Porównywano 3 rodzaje dawkowania leku: niskie (40 mg/7,5 mg — odpowiednio dawka nasycająca i podtrzymująca), średnie (60 mg/10 mg) i wysokie (60 mg/15 mg) ze standardowym dawkowaniem kłopidogrelu (300 mg/75 mg). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była częstość występowania niezwiązanych z operacją kardiochirurgiczną krwawień (małych i dużych wg definicji TIMI). Krwawienia występowały z podobną częstością u pacjentów stosujących kłopidogrel (1,3%) w porównaniu z otrzymującymi prasugrel (1,7%, $p = 0,59$). Choć badanie nie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności, a jedynie bezpieczeństwa, obserwowano również trend w kierunku redukcji poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Te wyniki, potwierdzające wstępnie bezpieczeństwo i jednocześnie dające nadzieję na skuteczność w większej populacji, były punktem wyjścia do następnych prób klinicznych.

Kluczowym badaniem klinicznym dla prasugrelu i jego miejsca w obecnych wytycznych leczenia ACS było badanie *TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38* (TRITON TIMI-38) [4]. Populację badaną stanowiło 13 608 chorych z ACS bez i z uniesieniem odcinka ST, u których planowano wykonanie koronarografii i PCI. W przypadku ACS bez uniesienia ST lub STEMI (*ST elevation myocardial infarction*) powyżej



Rycina 1. Budowa chemiczna i schemat przekształceń metabolicznych prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem

12 godz. od początku objawów randomizacja odbywała się dopiero po wykonaniu koronarografii, a do badania nie mogli być włączani chorzy, którzy w trakcie transportu lub na izbie przyjęć otrzymali kłopidogrel. Porównywano dawkę nasycającą 60 mg prasugrelu z dawką nasycającą kłopidogrelu 300 mg i dawkę podtrzymującą 10 mg prasugrelu z dawką 75 mg kłopidogrelu. Autorzy badania zdecydowali się nie porównywać działania prasugrelu do zwiększonej dawki nasycającej kłopidogrelu 600 mg (obowiązująca do dziś) z uwagi na ówczesny brak przekonujących dowodów z dużych badań na bezpieczeństwo takiego dawkowania. Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym skuteczności było wystąpienie któregośkolwiek z elementów: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Krwawienia klasyfikowane w skali TIMI były punktem końcowym bezpieczeństwa terapii, a obserwację planowano na okres 15 miesięcy. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 61 lat, a 3/4 chorych stanowili mężczyźni. Podobnie, u prawie 3/4 pacjentów powodem przyjęcia do szpitala było ACS bez uniesienia ST średniego i wysokiego ryzyka według skali TIMI. Prawie 1/5 chorych miała w wywiadzie cukrzycę i 1/5 podawała przebyte zawału serca w przeszłości. W znakomitej większości przypadków dawka nasycająca leków przeciwplatekcyjnych podawana była już po rozpoczęciu PCI, którą wykonano u 99% chorych (u 95% z implantacją co najmniej 1 stentu).

W grupie chorych leczonych prasugrelem obserwowano rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego (wystąpienie któregośkolwiek z elementów: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) w porównaniu z otrzymującymi kłopidogrel (9,9% v. 12,1%, $p < 0,001$). Różnica ta wynikała głównie z redukcji częstości wystąpienia ponownego zawału serca podczas terapii prasugrelem (7,3 v. 9,5%). Warto podkreślić, że podawanie prasugrelu wiązało się z imponującą 52-procentową względną redukcją wystąpienia pewnej lub prawdopodobnej (według *Academic Research Consortium*) zakrzepicy w stencie (68 v. 142 przypadki, $p < 0,001$). Korzystny efekt prasugrelu na punkt końcowy skuteczności był widoczny zarówno w okresie ostrym do 3. dnia po ACS, jak i w okresie od 3. doby do końca obserwacji. Analiza częstości występowania powikłań krwotocznych wykazała natomiast, że silniejszy efekt przeciwplatekcyjny i skuteczność w redukcji powikłań niedokrwiennych mają swoją cenę. Główny punkt końcowy bezpieczeństwa, czyli niezwiązane z CABG (*coronary-artery bypass grafting*) duże krwawienia wystąpiły istotnie częściej w grupie prasugrelu (32-procentowy względny wzrost ryzyka), włączając w to krwawienia zagrażające życiu i te zakończone zgonem. Pomimo większej liczby krwawień w analizie

efektu klinicznego netto (*net clinical benefit*), na który składały się: zgon ze wszystkich przyczyn, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i duże krwawienia według TIMI, ciągle obserwowano przewagę prasugrelu (12,2% v. 13,9%, odpowiednio dla prasugrelu i kłopidogrelu, $p = 0,004$). Na podstawie dodatkowych analiz zidentyfikowano 3 podgrupy, u których powikłania krwotoczne powodowały brak skuteczności lub szkodę z zastosowania silnego blokera P_2Y_{12} . W przypadku chorych powyżej 75. roku życia i chorych z masą ciała poniżej 60 kg zastosowanie prasugrelu nie było skuteczne w kontekście efektu netto (HR [*hazard ratio*] 0,99 i HR 1,03, odpowiednio). Natomiast obecność w wywiadzie udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego była w badaniu związana nawet z efektem netto istotnie szkodliwym (23% prasugrel v. 16% kłopidogrel; HR 1,54, $p = 0,04$).

Cukrzyca i STEMI — szczególne korzyści z zastosowania prasugrelu

Na podstawie wyników głównego badania TRITON-TIMI 38 opublikowano 2 subanalizy wskazujące na grupy chorych z ACS szczególnie korzystające z zastosowania prasugrelu: chorzy z cukrzycą i ze STEMI przy przyjęciu. Wśród ponad 3000 chorych z cukrzycą obserwowano wyższą redukcję względną pierwotnego punktu końcowego (30%) w stosunku do tych bez cukrzycy (14%) [5]. Warto zauważyć, że w grupie z cukrzycą odnotowano aż 40-procentową redukcję ponownego MI. Co więcej, w przeciwieństwie do pacjentów bez cukrzycy gdzie obserwowano 43-procentowy istotny wzrost ryzyka krwawień, u chorych na cukrzycę ten wzrost był nieznaczny numerycznie i nieistotny statystycznie (6%). Użyte wyniki mogą przekonywać do stosowania prasugrelu u chorych z ACS i dodatkowo zwiększonym ryzykiem zakrzepowym — jakimi na pewno są chorzy na cukrzycę. Stosując prasugrel u tych pacjentów, nie trzeba się obawiać zwiększonego ryzyka krwawień w porównaniu ze zdecydowanie słabszym kłopidogrelem.

Druga subanaliza koncentrowała się na podgrupie tych chorych, którzy w momencie włączenia do badania mieli w zapisie EKG przetrwałe uniesienie odcinka ST [6]. Również u nich podanie prasugrelu okazało się szczególnie korzystne. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy u pacjentów ze STEMI leczonych prasugrelem wystąpił po 30 dniach 6,5% w porównaniu z 9,5% w grupie przyjmującej kłopidogrel (32-procentowa redukcja ryzyka) i różnica ta utrzymywała się do 15 miesięcy (10% v. 12,4%, 21-procentowa redukcja). Stosowana terapia silnym lekiem przeciwplatekcyjnym była w STEMI bezpieczna i nie powodowała wzrostu liczby dużych i zagrażających życiu krwawień. Jedynie krwawienia związane z CABG były częstsze w grupie otrzymującej prasugrel.

Prasugrel czy tikagrelor?

Dwa lata po opublikowaniu wyników badania TRITON-TIMI 38 pojawiły się rezultaty analogicznego badania w populacji chorych z ACS z zastosowaniem odwracalnego inhibitora receptora P_2Y_{12} niebędącego tienopirydyną — tikagreloru. W badaniu *PLATElet inhibition and patient Outcomes* (PLATO) również wykazano przewagę tikagreloru nad kłopidogrelem, jeśli chodzi o redukcję powikłań niedokrwiennych i śmiertelności, jednak bez istotnego zwiększenia dużych krwawień [7]. Przez wiele lat środowisko kardiologiczne nie dysponowało żadnymi danymi porównawczymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa obu leków. Dopiero po 7 latach opublikowano wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego głównie wśród pacjentów ze STEMI ($n = 1230$), gdzie terapia prasugrelem (60 mg/10 mg) i tikagrelem (180 mg/90 mg 2 × dziennie) była inicjowana przed zabiegiem PCI [8]. Wyniki analizy złożonego punktu końcowego: zgon, ponowny zawał serca, udar mózgu, pilna rewaskularyzacja lub poważne krwawienie wymagające przetoczenia krwi lub przedłużające hospitalizacje w okresie 7 dni od randomizacji były niemal identyczne w obu grupach (odpowiednio, 4,0% i 4,1%, dla prasugrelu i tikagreloru OR [odds ratio] 0,98; 95%CI, 0,55–1,73; $p = 0,939$). Wyniki rocznej obserwacji opublikowane w 2018 roku potwierdziły podobną przeciwniedokrwienną skuteczność obu leków (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowne zawał i udar: 6,6% v. 5,7%, $p = 0,503$, odpowiednio dla prasugrelu i tikagreloru) i co najważniejsze podobne bezpieczeństwo jeśli chodzi o jakiegokolwiek krwawienia (10,9% v. 11,1%) i te poważne (0,9% v. 0,7%) [9].

Prasugrel w wytycznych leczenia ACS

Prasugrel jest obecny w wytycznych leczenia ostrych zespołów wieńcowych od wielu lat, niezmiennie z najwyższą klasą wskazań zarówno dla zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), jak i zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*), również w ostatnich wytycznych rewaskularyzacji mięśnia sercowego [10] (tab. 1). W przypadku NSTEMI trzeba pamiętać o podaniu leku jedynie po wykonaniu koronarografii i podjęciu decyzji o zakwalifikowaniu chorego do PCI. Jest to związane ze zwiększeniem ryzyka krwawień w badaniu TRITON-TIMI 38 łącznym z CABG i negatywnymi wynikami przedszpitalnego podania prasugrelu w badaniu ACCOAST [11].

Podsumowanie

Rozwój technik inwazyjnych i skuteczne mechaniczne udrożnienie tętnicy wieńcowej w ACS wymaga efektywnej okołozabiegowej farmakoterapii przeciwplatekcyjnej, szczególnie w ostrym okresie ACS. Prasugrel będący nowoczesną tienopirydyną z przewidywalnym metabolizmem wątrobowym, dającym pewność zahamowania prozakrzepowej funkcji płytek krwi jest lekiem z wyboru w dużej populacji pacjentów obarczonych dużym wyjściowym ryzykiem zakrzepowym, szczególnie u chorych na cukrzycę i z ACS oraz u pacjentów ze STEMI w wyjściowym EKG. Umiejętnie zastosowany (z wyłączeniem chorych po incydentach mózgowo-naczyniowych i z ostrożnością u chorych > 75. roku życia oraz niską masą ciała < 60 kg), charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do słabszego kłopidogrelu i innych leków nowej generacji. Ponadto, w przeciwieństwie do głównego

Tabela 1. Prasugrel w ostatnich wytycznych dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego

Wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> dotyczące postępowania w rewaskularyzacji mięśnia sercowego, 2018	Klasa wskazań i poziom wiarygodności
NSTEMI	
Prasugrel (w połączeniu z aspiryną przez 12 miesięcy) u pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitora receptora P_2Y_{12} , u których zamierza się wykonać PCI (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.)	I B
Nie zaleca się wcześniejszego leczenia prasugrelem u pacjentów, u których nie jest znana anatomia zmian w tętnicach wieńcowych	III B
STEMI	
Zaleca się podanie przed PCI (lub najpóźniej w momencie PCI) silnego inhibitora receptora P_2Y_{12} (prasugrelu lub tikagreloru) bądź kłopidogrelu, jeżeli prasugrel lub tikagrelor są niedostępne lub przeciwwskazane, a następnie kontynuację tego leczenia przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia	I A

NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszkróna interwencja wieńcowa; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

konkurenta — tikagreloru — wymaga podawania jedynie raz dziennie i nie jest związany z zależnymi od adenozyiny działaniami niepożądanymi powodującym częstsze zaprzestanie terapii.

Piśmiennictwo

1. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 354–362, doi: [10.1056/NEJMoa0809171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809171), indexed in Pubmed: 19106084.
2. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008; 29(1): 21–30, doi: [10.1093/eurheartj/ehm545](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545), indexed in Pubmed: 18055486.
3. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation.* 2005; 111(25): 3366–3373, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815), indexed in Pubmed: 15967851.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2001–2015.
5. 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.
6. 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.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. 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.
8. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Investigators, 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.
9. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(4): 371–381, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008), indexed in Pubmed: 29154813.
10. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiologia Polska.* 2018; 76(12): 1585–1664, doi: [10.5603/kp.2018.0228](https://doi.org/10.5603/kp.2018.0228).
11. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013; 369(11): 999–1010, doi: [10.1056/NEJMoa1308075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308075), indexed in Pubmed: 23991622.

Adres do korespondencji:

Zenon Huczek
I Klinika Kardiologii WUM
e-mail: zenon.huczek@wum.edu.pl