

Komentarz do artykułu: „Prasugrel – przegląd badań i miejsce w wytycznych leczenia ostrych zespołów wieńcowych” Z. Huczka

Jestem przekonany, że umożliwienie klinicznego stosowania takiego leku, jakim jest prasugrel, doceni każdy, kto leczy chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW). Przecież wszyscy wiemy, że możliwość zastosowania jednego z dwóch leków jest zawsze korzystniejsza niż brak alternatywy. Ktoś mógłby powiedzieć, że skoro do niedawna radzono sobie, nie mając takiej, nie ma potrzeby zwracania sobie głowy nowym lekiem... Nic bardziej błędnego. Jak dowodzi historia kardiologii inwazyjnej, gdybyśmy zatrzymali się na tak zwanych „starych, sprawdzonych lekach przeciwplatekcyjnych”, jej wyniki i rozwój nie miałyby miejsca. A chodzi o tysiące uratowanych ludzkich żyć.

Tak się dobrze składa, że całkiem niedawno obchodziliśmy 40. rocznicę wykonania u człowieka pierwszego zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI [*percutaneous coronary intervention*], A. Gruentzig, 1977). Z tej okazji powstało wiele prezentacji pokazujących przede wszystkim rozwój narzędzi niezbędnych do przeprowadzenia PCI (prowadniki, balony, stenty *etc.*), natomiast o farmakoterapii wspomniano nadzwyczaj rzadko. A przecież przez długie lata brak wystandaryzowanej terapii przeciwplatekowej oraz przeciwkrzepliwiej był przystawioną piętą achillesową kardiologii inwazyjnej. Warto mieć świadomość, jak to wyglądało naprawdę.

Już Gruentzig stosował preparaty kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*), jednak zarówno on, jak i reszta ówczesnych kardiologów interwencyjnych czuli, że to może być za mało. Stosunkowo szybko zaczęto dołączać w różnych konstelacjach preparaty antagonistów witaminy K, co było powodem dużego odsetka miejscowych powikłań krwotocznych (trzeba podkreślić też fakt stosowania w tamtym czasie urządzeń kompatybilnych z koszulkami 8-9F). Wprowadzenie tak zwanych „nowych leków przeciwplatekcyjnych” słusznie uznano za kamień milowy w kardiologii interwencyjnej. Dość powiedzieć, że w opublikowanych w 1994 roku tak ważnych dla kardiologii inwazyjnej badaniach jak BENESTENT czy STRESS (POBA v. STENT nieleukowy) pacjenci przyjmowali jeszcze wymienione leki przeciwkrzepliwie. O podwójnym, zalecanym jako standard leczeniu przeciwplatekowym (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), gdzie obok preparatów ASA pojawia się tiklopidyna (pochodna tienopirydyny), zaczęto mówić po ogłoszeniu wyników badania FANTASTIC (1998). Takie leczenie chorych po implantacji stentów dramatycznie zmniejszyło nie tylko miejscowe powikłania krwotoczne, ale i odsetek ich zakrzepic. Stosunkowo szybko okazało się jednak, że lek ten ma wiele niepożądanych działań, przede wszystkim negatywny wpływ na układ

Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

białokrwińkowy (agranulocytoza, neutropenia), co było impulsem do poszukiwania jej zamienników. Wyniki badania Caprie opublikowane w 1996 roku dawały nadzieję, że taką rolę spełni kłopidogrel, jednak dopiero wyniki badania CURE oraz CURE-PCI (2001) zadecydowały o konieczności zastąpienia tiklopidyny przez kłopidogrel. Jednak i tutaj szybko okazało się, że kłopidogrel jest co prawda lepszy od tiklopidyny, ale nie jest lekiem idealnym. Stałym punktem okazała się tak zwana „oporność na lek”. Stwierdzono, że wpływ kłopidogrelu na hamowanie agregacji płytek pod wpływem ADP wykazuje znaczną zmienność międzyosobniczą: od hamowania poniżej 10% aż do prawie całkowitej inhibicji. Nie wnikając w mechanizmy, problemem okazała się praktycznie nieprzewidywalność odpowiedzi na ten lek u indywidualnego chorego. Powodowało to niekorzystne następstwa braku skutecznego leczenia u coraz to większej grupy chorych poddawanych implantacji stentów (w tym lekowych). To w ewidentny sposób przyspieszyło prace nad kolejnymi, tak zwanymi „nowymi lekami przeciwplatekowymi”, do których w tamtym okresie zaliczono prasugrel i tikagrelor. Niewątpliwie ogłoszone we wrześniu 2006 roku podczas kongresu *European Society of Cardiology* (ESC) w Barcelonie wyniki badań sugerujących skłonność DES (drug eluting stent) do zakrzepic (od ostrych poprzez podostre do późnych i bardzo późnych) zwiększyło środki na wymienione badania i już rok później pojawiły się wyniki badania TRITON TIMI 38, gdzie wykazano przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem u chorych z OZW. Dwa lata później, czyli w 2009 roku opublikowane zostało badanie o podobnej konstrukcji — PLATO, w którym dla odmiany kłopidogrel przegrał z tikagrelorem.

Od opublikowania tego ostatniego mija właśnie 10 lat (!), a w Polsce oba leki, czyli prasugrel oraz tikagrelor, wciąż pozostają bez refundacji i noszą nazwę „nowe leki przeciwplatekowe” (!?). A przecież sukcesywnie po pierwszych badaniach wykonywano kolejne jasno potwierdzające ich przewagę nad kłopidogrelem oraz określające czas trwania terapii. Poważne towarzystwa naukowe, jak ESC oraz American Heart Association (AHA) i *American College of Cardiology* (ACC) nie miały żadnego problemu z wprowadzeniem ich do swoich oficjalnych rekomendacji, a w naszym kraju nie może dojść do wynikającej z nich refundacji (!?). Ciężko to wytłumaczyć, dlatego możliwość stosowania tego drugiego z rekomendowanych leków zbliża do leczenia naszych chorych w sposób powszechnie przyjęty za prawidłowy. Należy przy tym pamiętać, że nie dotyczy to tylko chorych z OZW, ale i tych ze stabilną chorobą wieńcową, gdzie z jakiś względów leczenie kłopidogrelem nie było skuteczne (zakrzepica w stencie), a stosowne przeciwwskazania uniemożliwiają włączenie czy też utrzymanie leczenia tikagrelorem.

Trzeba przyznać, że opracowanie przygotowane przez Zenona Huczka spełnia wszystkie cechy pozycji piśmienniczej przybliżające ocenę leku, jakim jest prasugrel. Nie ma najmniejszej potrzeby powtarzać w komentarzu wszystkich owych „prawd objawionych”. Za to w pełni należy się zgodzić ze stwierdzeniami zawartymi w podsumowaniu pracy: „Prasugrel będący nowoczesną tienopirydyną z przewidywalnym metabolizmem wątrobowym, dającym pewność zahamowania prozakrzepowej funkcji płytek krwi jest lekiem z wyboru w dużej populacji pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem zakrzepowym, szczególnie u chorych z ACS i cukrzycą oraz u pacjentów z STEMI w wyjściowym EKG. Umiejętnie zastosowany (z wyłączeniem chorych po incydentach mózgowo-naczyniowych i z ostrożnością u chorych > 75. roku życia i niską masą ciała < 60 kg), charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do słabszego kłopidogrelu i innych leków nowej generacji. Ponadto, w przeciwieństwie do głównego konkurenta — tikagreloru — wymaga podawanie jedynie raz dziennie i nie jest związany z zależnymi od adenozyliny działaniami niepożądanymi powodującym częstsze zaprzestanie terapii”.

Polecane piśmiennictwo

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331(8): 489–495, doi: [10.1056/NEJM199408253310801](https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310801), indexed in Pubmed: [8041413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8041413/).
2. Schatz RA. Insights from the STRESS trial. STent REStenosis Study. *J Interv Cardiol*. 1994; 7(6): 575–580, indexed in Pubmed: [10155206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10155206/).
3. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998; 98(16): 1597–1603, doi: [10.1161/01.cir.98.16.1597](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.16.1597), indexed in Pubmed: [9778323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9778323/).
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–1339, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3), indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
5. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000; 102(6): 624–629, doi: [10.1161/01.cir.102.6.624](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.6.624), indexed in Pubmed: [10931801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931801/).
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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(9281): 527–533, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4), indexed in Pubmed: [11520521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520521/).

7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007(357): 2001–2015.
8. Shimada YJ, Bansilal S, Wiviott SD, et al. PLATO Investigators, PLATO study group, PLATO Study Group, PLATO investigators, PLATO Investigators. 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/).
9. Huczek Z. Prasugrel — przegląd badań i miejsce w wytycznych leczenia ostrych zespołów wieńcowych. *Kardiologia Inwazyjna.* 2019; 14(2): 21–25.

Adres do korespondencji:

Robert J. Gil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CMKP
CSK MSWiA w Warszawie
e-mail: scorpirg@gmail.com