

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

Na początku mojego komentarza do doskonale napisanego artykułu Zenona Huczka [1] muszę się przyznać, że nie paliłem się do niego. Po lekturze oryginalnego doniesienia [2] pochodzącego z grupy A. Kastratego, podobnie jak spora większość moich Kolegów, byłem sceptykiem w stosunku do prezentowanych danych, a już edytorial autorstwa H. Jneid [3] wzbudził we mnie nie tylko ogromne zdziwienie, ale wręcz oburzył. Postaram się wytłumaczyć powody mojej reakcji.

Otóż w badaniu ISAR-REACT 5:

- Dwudziestu trzem ośrodkom, rekrutującym przez 55 miesięcy udało się włączyć jedynie 4018 pacjentów, co daje średnio 73 pacjentów włączanych do badania miesięcznie, tym samym średnio jeden ośrodek włączał do badania 3 pacjentów miesięcznie (mając prawdopodobnie w tym czasie około 30–60 pacjentów z OZW).

- Około 1/3 pacjentów nie przyjmowała leku wynikającego z randomizacji (!). Do tego przyjęto, że > 99% pacjentów wykupuje i przyjmuje zalecony lek bez rzeczywistej kontroli tego faktu (!).

- Wizyty kontrolne wykonywano głównie (83%) telefoniczne (7% listownie, 10% osobiście), a badany lek był wykupywany przez pacjentów we własnym zakresie na podstawie wystawionej w szpitalu recepty.

- W zakresie stosowania badanych leków (*compliance*) wynik był zaskakująco wysoki. W badaniu ISAR-REACT 5 dla prasugrelu: 99,1% i dla tikagreloru: 99,6%, w porównaniu z badaniem PLATO, gdzie lek był dostarczany pacjentom, niespełna 82,8% (!).

- Aż 37 pacjentów utracono z obserwacji, a bezwzględna różnica w częstości wystąpienia głównego punktu końcowego wynosiła 47 zdarzeń.

I do tego wszystkiego niezbyt znany człowiek na podstawie wyników badania z takimi zarzutami i wątpliwościami pozwala sobie formułować opinię sugerującą zmianę obowiązujących rekomendacji (!?). Zadawałem sobie pytanie: jak to możliwe?

Postanowiłem do tego podejść chłodno i racjonalnie. W pierwszym kroku cofnąłem się do publikacji, która słusznie uchodzi za decydującą, jeśli chodzi o obecne miejsce prasugrelu w praktyce klinicznej, czyli Triton TIMI 38 [4]. Badanie wypadło naprawdę dobrze dla prasugrelu w stosunku do klopidoogrelu (a pośrednio i do tikagreloru). Należy podkreślić, że doc. Huczka dobrze to zaprezentował w swoim tekście. I w tym miejscu mała dygresja. To oczywiście moje prywatne zdanie, ale źle się stało, że przy braku porozumienia producenta oryginalnego prasugrelu z Ministrem Zdrowia wycofał się on praktycznie z naszego rynku. Siłą rzeczy musieliśmy sobie radzić bez tego leku.

Robert J. Gil

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

Dobrze że firma oryginalna produkująca tikagrelor nie „obrazila się” na naszą rzeczywistość i poświęciła wiele na rzecz edukacji kadr lekarskich i propagowanie klinicznej przydatności nowoczesnego inhibitora P2Y12. W przypadku prasugrelu brak praktyki klinicznej oraz mniejsza aktywność na rynku badań klinicznych zaowocowały mniejszym zainteresowaniem tym lekiem oraz przekonaniem o większej skłonności do powikłań krwotocznych.

A jak to wygląda na podstawie dostępnych w piśmiennictwie specjalistycznym pozycji? Okazuje się, że można znaleźć wśród nich ciekawe informacje o prasugrelu. I tak w metaanalizie z 2017 roku [5] autorzy konkludują, iż: u chorych z OZW zarówno tikagrelor, jak i prasugrel prezentują podobne rezultaty, jeśli chodzi o wyniki odległe (*similar cardiovascular outcomes*) oraz powikłania krwotoczne. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy oboma lekami. Oczekiwano jednak na wyniki trwających badań uwzględniających również efekty odległe, zakładając, że na ich podstawie będzie możliwe ostateczne ustalenie roli klinicznej obu tak zwanych nowych leków przeciwplatekcyjnych.

Również wyniki badania REDUCE-MVI [6] nie wykazały wyższości tikagreloru nad prasugrelem u chorych ze STEMI na podstawie oceny prewencji uszkodzenia mikrokrążenia w obszarze związanym w zawałem, a objawiającej się porównywalną wielkością zawału w ocenianą miesiąc po zawałe.

Wydaje się, że Almendro-Delia [7] w swojej pracy jasno wykazał, że prasugrel oraz tikagrelor są coraz szerzej stosowane w praktyce klinicznej, szczególnie u chorych z niskim ryzykiem powikłań niedokrwienych oraz krwotocznych. W porównaniu z kłopidogrelem oba te leki redukują śmiertelność oraz główne punkty końcowe bez istotnego wzrostu odsetka krwawień, potwierdzając wyniki badań klinicznych z randomizacją w „realnym świecie”.

Nie ma co ukrywać, że badanie ISAR-REACT 5 pokazuje wyższość prasugrelu nad tikagrelorem. Akceptując taki wynik badania (bez koncentrowania się na ograniczeniach metodologicznych), należy zadać sobie pytanie, w jakim mechanizmie do tego doszło. W badaniu z randomizacją Schnorbus i wsp. [8] wykazali, że w porównaniu z tikagrelorem oraz kłopidogrelem zastosowanie prasugrelu u chorych z OZW podlegających stentowaniu wiąże się z poprawą funkcji śródbłonna, silniejszym zablokowaniem płytek krwi oraz redukcją stężenia interleukiny IL-6. A przecież wszystkie te znaleziska mogą mieć prognostyczne implikacje. Co ciekawe, ten efekt zanikał u chorych otrzymujących wymienione leki bezpośrednio po stentowaniu (!). Stąd płynnie wniosek o konieczności stosowaniu ich przed zabiegami PCI. A może po prostu o takim wyniku zdecydowało, jak pisze w swoich konkluzjach doc. Zenon Huczek, „zachowanie ostrożności

w dawkowaniu prasugrelu (dawka nasycająca po decyzji o wykonaniu PCI w OZW bez uniesienia ST, redukcja dawki podtrzymującej u chorych wysokiego ryzyka krwawień, wyłączenie chorych po incydentach mózgowych)” przekładające się na „większą skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z tikagrelorem”.

Uważam, że daleko nam jeszcze do drastycznych zmian w wytycznych ESC/AHA/ACC. Zgadzam się z opinią profesorów Kubicy i Jaguszewskiego [9], konkludujących w ich edytoriale, że badanie ISAR-REACT 5 zamiast dostarczyć oczekiwanych odpowiedzi, raczej je mnoży.

Podsumowując, uważam, że o prasugrelu nie powinniśmy zapominać. Na pewno należy o nim pamiętać w przypadkach działań niepożądanych tikagreloru, czy podnoszonym temacie oporności na kłopidogrel, zwłaszcza że stał się dostępny na naszym rynku. Co do jego potencjalnych przewag nad tikagrelorem z całą pewnością potrzebujemy mniej kontrowersyjnych badań, pokazujących miejsce prasugrelu w leczeniu chorych z OZW z uwzględnieniem tych spostrzeżeń związanych z badaniem ISAR-REACT 5.

### Piśmiennictwo:

1. Huczek Z. Podwójna terapia przeciwplatekcyjna w zawałe serca leczonym PCI — miejsce prasugrelu po badaniu ISAR-REACT 5. *Kardiologia Inwazyjna* 2020; 15 (1).
2. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: [31475799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/).
3. Jneid H. Ticagrelor or prasugrel in acute coronary syndromes — the winner takes it all? *N Engl J Med*. 381; 16 *nejm.org* October 17, 2019 [editorial].
4. 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.
5. Bundhun PK, Shi JX, Huang F. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017; 18(1): 80, doi: [10.1186/s40360-017-0189-7](https://doi.org/10.1186/s40360-017-0189-7), indexed in Pubmed: [29233189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233189/).
6. van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW, Janssens GN, et al. Evaluation of Microvascular Injury in Revascularized Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Ticagrelor Versus Prasugrel. *Circulation*. 2019; 139(5): 636–646, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035931](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035931), indexed in Pubmed: [30586720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586720/).
7. Almendro-Delia M, García-Alcántara Á, de la Torre-Prados MV, et al. Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a „Real World” Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70(11): 952–959, doi: [10.1016/j.rec.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28576388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576388/).
8. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function

in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehz917](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz917), indexed in Pubmed: [31899473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899473/).

9. Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 — What have we learned? *Cardiol J.* 2019; 26(5): 427–428, doi: [10.5603/CJ.a2019.0090](https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0090), indexed in Pubmed: [31536136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536136/).

---

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil  
Klinika Kardiologii Inwazyjnej  
CMKPw Warszawie  
Centralny Szpital Kliniczny  
MSWiA w Warszawie  
e-mail: [scorpirg@gmail.com](mailto:scorpirg@gmail.com)