

List do „Kardiologii Polskiej” w sprawie „optymalnego leczenia zawału serca”

Letter to “Kardiologia Polska” concerning ‘optimal treatment of myocardial infarction’

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

We wrześniowym numerze „Kardiologii Polskiej” grupa ekspertów zaproponowała nowy model optymalnego leczenia chorych z zawałem serca [1]. W istocie propozycja ta sprowadza się do rekomendacji nowych leków przeciwplatek (prasugrel, tikagrelor) zamiast kłopidogrelu. Przesłanki do przyjęcia takiego stanowiska są dla wszystkich oczywiste i nie wymagają komentarza. U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS), w łącznej populacji, nowe leki przeciwplatekowe w porównaniu z kłopidogrelem są istotnie statystycznie lepsze. W badaniu TRITON-TIMI 38 bezwzględna redukcja pierwszorzędowego punktu końcowego wyniosła w całej populacji badania 2,2%, co daje oszacowany wskaźnik NNT (*number needed to treat*) równy 45 [2]. W badaniu PLATO odpowiednia redukcja liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła 1,9%; uzyskano także znamiennej redukcję całkowitej liczby zgonów o 1,4% [3]. Stosowanie nowych leków w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest bardziej efektywne — w obu badaniach zaobserwowano znamiennej redukcję śmiertelności całkowitej. Przemawia to za powszechniejszym stosowaniem nowych leków przeciwplatekowych u chorych ze STEMI. Właśnie dla tej grupy pacjentów proponowany jest przez ekspertów Model B, tj. **alternatywne** stosowanie prasugrelu lub tikagreloru zamiast kłopidogrelu, przy całkowitym odrzuceniu tego leku. I właśnie to mnie niepokoi z następujących powodów.

1. Wiele lat poświęcono na to, aby kłopidogrel stał się lekiem powszechnie stosowanym w fazie przedszpitalnej. Aktualnie mamy w Polsce duże doświadczenie w jego wykorzystywaniu u chorych z ACS (praktycznie jest stosowany we wszystkich regionach kraju).

2. Kłopidogrel to lek skuteczny już w fazie przedszpitalnej. Na podstawie wyników badania CLARITY-TIMI 28 wiadomo, że podawany pacjentom w karetce pogotowia (dawka 300 mg), w porównaniu z grupą chorych otrzymujących lek w szpitalu, powodował zarówno istotnie szybszą (90 i 180 min) normalizację odcinka ST w zapisie EKG, jak i rzadszą obecność

całkowitej okluzji naczyń odpowiedzialnego za zawał, stwierdzaną w badaniu koronarograficznym przed przezskórną interwencją wieńcową [4]. U pacjentów z ACS wyniki kilkudziesięciu badań potwierdziły kliniczną przydatność uderzeniowych dawek leku (300 lub 600 mg) podawanych w trakcie transportu do pracowni hemodynamicznej.

3. Opisana powyżej skuteczność kliniczna kłopidogrelu niewiele kosztuje. Dla dawki 600 mg (8 tabletek) — przy aktualnie zróżnicowanych cenach leku w zależności od refundacji — cena wynosi 8–16 złotych. Za tak niewielką cenę zyskuje się stosunkowo znaczne korzyści kliniczne. Trudno nie brać pod uwagę tego argumentu ekonomicznego.

4. Kłopidogrel w dawkach uderzeniowych praktycznie nie powodował działań niepożądanych, a jego skłonność do wywoływania powikłań krwotocznych jest spośród 3 omawianych leków najmniejsza.

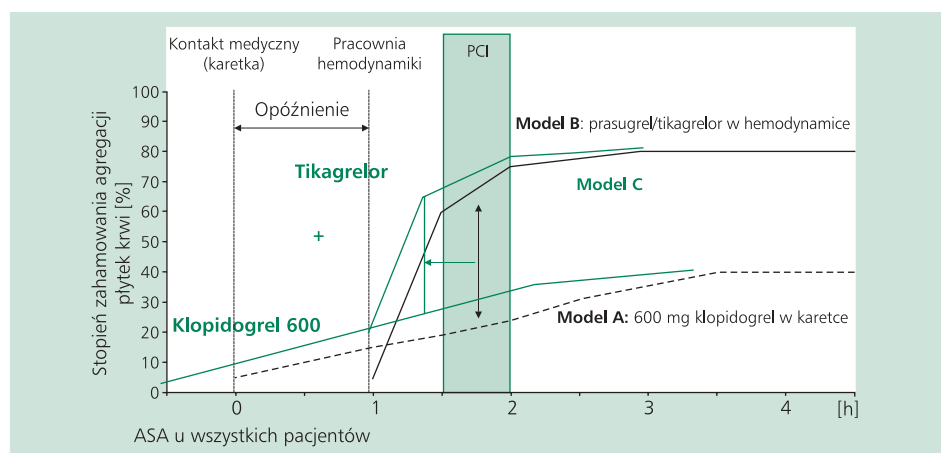
Trudno jednak odrzucić oczywisty wniosek, że kłopidogrel w porównaniu z prasugrelem czy tikagrelem charakteryzuje — mierzona redukcją śmiertelności i innych powikłań sercowo-naczyniowych — najmniejsza skuteczność kliniczna. Nie odrzucając tego faktu, ale i uwzględniając pewne korzyści wynikające z stosowania kłopidogrelu, proponuję nadal jego podawanie w fazie przedszpitalnej, a w szpitalu (pracowni hemodynamicznej) zmianę na leczenie tikagrelem — **model C**. Za takim rozwiązaniem przemawiają poniższe argumenty.

1. Wykorzystuje się mniejsze, ale jednak istotne działanie kłopidogrelu w fazie przedszpitalnej. Trzeba zwrócić uwagę, że relacje czasowe w tej fazie w rzeczywistości odbiegają (znamy wszyscy czasy opóźnień w Polsce — Rejestr ACS-PL) od prezentacji przedstawionej na rycinie 3 zamieszczonej w omawianej pracy. Ponadto na podstawie doświadczeń wielkopolskich wiadomo, że około 1/4–1/3 chorych z ACS jest transportowana do szpitala z poradni kardiologicznej, poradni lekarza rodzinnego lub innej placówki służby zdrowia, takiej jak np. izba przyjęć szpitala nieposiadającego pracowni hemodyna-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, e-mail: stefan.grajek@skpp.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Hipotetyczne krzywe przedstawiające stopień zahamowania agregacji płytek krwi w odpowiedzi na terapię przeciwplateletową w Modelu C v. Modelu B; ASA — kwas acetylosalicylowy; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa

micznej. Wieloletnia edukacja spowodowała, że chorzy ze STEMI otrzymują dawkę uderzeniową kłopidogrelu jeszcze **przed** przybyciem karetki pogotowia. U tych pacjentów czas działania leku jest więc dłuższy, co umożliwia wzrost odsetka płytek z zablokowanym receptorem P2Y₁₂. Wiadomo jednak, że nawet w 4. godzinie od podania kłopidogrelu (maksymalne działanie leku) odsetek ten jest mniejszy od efektu wywołanego tikagrelorom czy prasugrelem. Właśnie dlatego należy dołożyć drugi lek — tikagrelor — **potęgując** efekt antyagregacyjny kłopidogrelu (ryc. 1).

2. Dlaczego tikagrelor? W badaniu PLATO 46% chorych zrandomizowanych do grupy tikagreloru było uprzednio leczonych kłopidogrelem [3]. W grupie tej nie zaobserwowano wzrostu liczby powikłań krwotocznych związanych z zamianą kłopidogrelu na tikagrelor. Zmiana z leczenia kłopidogrelem w fazie przedszpitalnej na terapię tikagrelorom w szpitalu jest zatem bezpieczna. Ponadto podanie tikagreloru może nastąpić jeszcze przed wykonaniem koronarografii, co w przypadku prasugrelu budzi wiele zastrzeżeń i nie jest rekomendowane.

3. Postępowanie takie jest zgodne z ostatnimi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego leczenia ACS bez uniesienia odcinka ST z 2011 roku, które uwzględniając powyższe spostrzeżenia, rekomendują możliwość stosowania tikagreloru po uprzednim leczeniu kłopidogrelem — poziom I B [5].

4. Zmiana na tikagrelor i jego kontynuowanie jego stosowania (kłopidogrel należy odstawić) jest znacznie bezpieczniejsze dla chorych, u których w trakcie pobytu szpitalnego należy wykonać zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego lub inny zabieg chirurgiczny. W rekomendacjach europejskich zarówno kłopidogrel, jak i tikagrelor należy odstawić 5 dni przed zabiegiem, natomiast prasugrel — 7 dni. Najnowsze doniesienia wskazują jednak, że u pacjentów leczonych tikagrelorom operacje pomostowania (jak i inne zabiegi w trybie nagłym) można przeprowadzić bezpiecznie już po 3 dobach [6, 7]. Argument ten dotyczy bardziej chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (są oni częściej

operowani w trakcie pobytu szpitalnego) niż STEMI, jednak nie ma rzetelnych danych o wykonywaniu różnorodnych zabiegów operacyjnych u chorych z STEMI w Polsce. Skojarzone leczenie kłopidogrelem (jednorazowa dawka), a następnie tikagrelorom wydaje się bezpieczniejsze i bardziej przyjazne zarówno dla chorego, jak i dla chirurga.

Niewykluczone jest, że w niedalekiej przyszłości cena tikagreloru znacznie się obniży i będzie mógł być podawany jako jedyny lek w fazie przedszpitalnej — w karetki pogotowia lub jeszcze przed jej przybyciem. W modelu zaproponowanym przez ekspertów sugeruje się stosowanie tikagreloru lub prasugrelu alternatywnie do kłopidogrelu, nie wskazując jednoznacznie na wybór jednego z nich. Nie dysponujemy danymi o stosowaniu prasugrelu w fazie przedszpitalnej, jak również o możliwości jego wykorzystania u osób wcześniej leczonych kłopidogrelem. Brak takich danych nie wyklucza jednak możliwości podawania prasugrelu w podobnych sytuacjach klinicznych (opisanych powyżej) w przyszłości. Obecnie trzeba czekać na nowe randomizowane badania kliniczne, które odpowiedzą na pytanie o możliwość stosowania prasugrelu po uprzednim leczeniu kłopidogrelem.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Dudek D, Filipiak KJ, Stępińska J et al. Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplateletowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*, 2011; 69: 986–994.
2. 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.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
4. Verheugt F, Montalescot G, Sabatine M et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis*, 2007; 23: 173–179.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2011; 23: 2999–3054.
6. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 672–684.
7. Gurbel P, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009; 120: 2577–2585.