

Inne niż powikłania krwotoczne poważne działania uboczne obserwowano podobnie często w obu grupach (odpowiednio u 22,5 i u 22,8%; $p=0,52$) i były one przyczyną zaprzestania leczenia odpowiednio u 4,7 i 5,0% chorych ($p=0,37$). Ciężką trombocytopenię rozpoznano u 17 (0,3%) chorych leczonych prasugrelem i u 18 (0,3%) leczonych kłopidogrelem ($p=0,37$).

Analiza uwzględniająca dwa podstawowe punkty końcowe oceniające skuteczność i powikłania, a więc zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem MI lub udar oraz duże w skali TIMI krwawienia, wykazała kliniczny zysk netto u chorych leczonych prasugrelem (12,2%) w porównaniu z leczonymi kłopidogrelem (13,9%); HR 0,87; 95% CI 0,79–0,95; $p=0,004$. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem krwotoków wewnątrzczaszkowych lub powikłań krwotocznych związanych z procedurami inwazyjnymi) lub zgon z powodu powikłań krwotocznych wystąpił odpowiednio u 142 (2,2%) i 151 (2,4%) chorych (HR 0,94; 95% CI 0,75–1,18; $p=0,59$).

Dodatkowe analizy wyodrębniły 3 grupy chorych, które nie odniosły korzyści z leczenia prasugrelem. I tak,

w grupie chorych z wywiadem przebitego udaru mózgu lub epizodu przemijającego niedokrwienia, leczeni prasugrelem w porównaniu z leczonymi kłopidogrelem mieli gorszy kliniczny zysk netto, przede wszystkim z powodu częstszych powikłań krwotocznych (HR 1,54; 95% CI 1,02–2,32; $p=0,04$). Korzystnych efektów leczenia prasugrelem w porównaniu z kłopidogrelem nie wykazano także u chorych w wieku ≥ 75 lat (HR 0,99; 95% CI 0,81–1,21; $p=0,92$) i u chorych z masą ciała < 60 kg (HR 1,03; 95% CI 0,69–1,53; $p=0,89$). W obu tych grupach również obserwowano częstsze powikłania krwotoczne.

Wnioski

W podsumowaniu autorzy badania stwierdzają, że u chorych z ACS kierowanych do postępowania interwencyjnego leczenie prasugrelem w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem związane było z istotnie rzadszym występowaniem niepożądanych incydentów niedokrwienych, przy jednocześnie podwyższonym ryzyku dużych powikłań krwotocznych, w tym zakończonych zgonem. Nie obserwowano natomiast istotnej różnicy między grupami w śmiertelności ogólnej.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa



Historia klinicznego stosowania antagonistów difosforanu adenozy (ADP), będących pochodnymi tienopirydyny, nie jest zbyt długa i sięga drugiej połowy XX wieku. Niewątpliwie to kardiologowie inwazyjni najwcześniej docenili siłę i efektywność pierwszego przedstawiciela tej grupy leków, tj. tiklopidyny. To właśnie ten lek wchodził w skład pierwszej wersji tzw. podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (PTP), na którą składały się pochodne kwasu acetylosalicylowego (ASA) oraz tienopirydyny. Nie ma wątpliwości, iż był to prawdziwy przełom w kardiologii. Trudno się zresztą dziwić, skoro dzięki „przestawieniu się” z doustnych antykoagulantów na PTP nie dość, że w zasadzie skończyły się problemy z miejscowymi powikłaniami (krwiaki oraz tętniaki rzekome wy-

magające zaopatrzenia chirurgicznego), to jeszcze znacząco spadła liczba przypadków zakrzepicy w stencie, powikłania o bardzo wysokiej śmiertelności.

Doświadczenia kliniczne dość szybko wykazały, iż tiklopidyna nie jest lekiem idealnym. Wystarczy wspomnieć tutaj o jej działaniach niepożądanych, takich jak upośledzenie funkcji szpiku (u 2,4% chorych występuje neutropenia), przewodu pokarmowego (m.in. nudności, biegunka, zapalenie jelit) czy reakcje skórne (wysypka lub pokrzywka). Wprowadzona do praktyki klinicznej następną pochodną tienopirydyny (tj. kłopidogrel) nie tylko była pozbawiona tych najcięższych działań niepożądanych, ale jeszcze działała szybciej (2 lub 6 godz. vs 3–5 dni, odpowiednio kłopidogrel 300/600 mg vs tiklopidyna 2 × 250 mg). W efekcie uzyskano możliwość przewlekłego stosowania antagonisty ADP u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) bez wysokiego ryzyka powikłań przypisanych tiklopidynie. Nie-

jako następstwem tego było wykazanie bardzo korzystnego działania kłopidogrelu u tych chorych, co przejawiało się istotną redukcją występowania poważnych epizodów sercowo-naczyniowych.

Kłopidogrel wyparł tiklopidynę (najlepiej świadczy o tym brak tego drugiego leku w zaleceniach ESC), jednak wiadomo, że nie jest on lekiem działającym jednakowo u wszystkich (z powodu tzw. oporności, przejawiającej się nieskutecznością pełnego blokowania agregacji płytek krwi), a poza tym potrzebny jest czas na rozwinięcie jego w pełni efektywnego działania. Na szczęście można ten czas skrócić, zwiększając dawkę początkową (ang. *loading dose*) – z 300 do 600 mg, a przez zwiększanie dawki dobowej (do 150 mg) można próbować przełamywać oporność. Niestety, te działania nie usuwają całkowicie słabych stron kłopidogrelu, dlatego trwa poszukiwanie nowych leków, bliższych idealnemu profilowi leku przeciwplatekowego.

Wcześniejsze badania dawały podstawy, by wierzyć, że prasugrel – nowa pochodna tienopirydynowa – jest w swoim działaniu szybszy i silniejszy, a tym samym skuteczniejszy w zapobieganiu poważnym niepożądanym epizodom sercowym (MACE). Badanie TRITON-TIMI 38 w swoich założeniach miało to potwierdzić na odpowiednio licznej (ponad 13 tys.) i reprezentatywnej grupie chorych (pełna gama ACS: STEMI, NSTEMI i niestabilna choroba wieńcowa).

Analiza danych uzyskanych w tym badaniu dowodzi, iż protokół zabiegu rewaskularyzacyjnego (PCI) w ACS był prawidłowy – 94% chorych otrzymało stenty (w tym 47% minimum jeden uwalniający lek). Niejakie zdziwienie budzi jednak poddawanie chorych zabiegom PCI bez oczekiwania na efekt szczytowy podawanych leków przeciwplatekowych. Wyniki badania TRITON-TIMI 38 są bardzo ciekawe, a ich interpretacja daje wiele do myślenia.

Pierwotny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zagonem, udar niezakończony zgonem) wystąpił rzadziej w grupie chorych leczonych prasugrelem. Jednak dokładna analiza danych dowodzi, że przy jednostkowym podejściu istotność statystyczna dotyczy jedynie zawałów niezakończonych zgonem. Jednocześnie warto zauważyć, iż znaczące klinicznie sytuacje, takie jak pilna rewaskularyzacja naczyń odpowiedzialnego za ACS oraz zakrzepica w stencie, zdarzały się istotnie rzadziej w grupie leczonej prasugrelem niż w grupie przyjmującej kłopidogrel.

Przytoczone wyniki pozwalają oczekiwać większej klinicznej efektywności terapii prasugrelem. Niestety, jak to w życiu bywa, badanie TRITON-TIMI 38 wykazało, iż stosowanie „silniejszego” przeciwplatekowo leku wiąże się z występowaniem powikłań istotnych z klinicznego punktu widzenia.

Drobiazgowa analiza częstości powikłań krwotocznych jest niekorzystna dla prasugrelu. I tak, w grupie chorych leczonych tym lekiem znacząco częściej miały miejsce epizody dużych krwawień niezwiązanych z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (2,4 vs 1,8%), w tym istotne: spontaniczne oraz zagrażające życiu.

Bardzo szczegółowa analiza wyników badania TRITON-TIMI 38 umożliwia wyróżnienie trzech grup chorych szczególnie zagrożonych wystąpieniem powikłań krwotocznych. Należą do nich chorzy:

- z przebyłym udarem albo z przejściowym niedokrwieniem mózgu,
- w wieku >75 lat,
- z wagą <60 kg.

Pozostali chorzy odnieśli istotnie większą korzyść z terapii prasugrelem w porównaniu z kłopidogrelem.

Niewątpliwie wszystkie wymienione spostrzeżenia są bardzo ważne i moim zdaniem wybór optymalnej terapii przeciwplatekowej u konkretnego chorego powinien być poprzedzony stosowną analizą kliniczną. Wiele wskazuje, iż prasugrel raczej nie zastąpi całkowicie kłopidogrelu, ale może wzmocnić efektywność dotychczas stosowanego leczenia przeciwplatekowego.

Podsumowując badanie TRITON-TIMI 38, należy stwierdzić, iż terapia prasugrelem daje lepszą inhibicję agregacji płytek, a tym samym zmniejsza liczbę epizodów niedokrwiennych. Jednak ten efekt wiąże się ze zwiększonym odsetkiem powikłań krwotocznych.

Piśmiennictwo

1. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
2. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1655-71.
3. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. 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: 624-9.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. 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: 527-33.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.