

Porównanie leczenia prasugrelem i kłopidogrelem u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Commentary to the article:

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromem. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.

Cezary Sosnowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2008; 66: 222–225

Skojarzone leczenie antyagregacyjne kwasem acetylosalicylowym (ASA) z kłopidogrelem poprawia doraźne i odległe rokowanie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) oraz u chorych leczonych przezskórnymi interwencjami wieńcowymi (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Skuteczność tych leków, zwłaszcza kłopidogrelu, w hamowaniu agregacji płytek może być u niektórych chorych niewystarczająca, gdyż wrażliwość płytek na nie jest osobniczo zmienna. Może to być jedną z przyczyn nawrotnych epizodów aterosklerozy pomimo skojarzonego leczenia przeciwplatekowego. Nową pochodną tienopirydynową znajdującą się w III fazie badań jest prasugrel, którego aktywny metabolit jest antagonistą receptora płytkowego P2Y₁₂. Hamuje on szybciej i skuteczniej niż kłopidogrel agregację płytek zależną od ADP u zdrowych ochotników oraz u osób z chorobą wieńcową, w tym leczonych PCI. Badania II fazy przeprowadzone wśród chorych leczonych PCI planowo lub ze wskazań nagłych wykazały, że stosowanie prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem związane było z tendencją do rzadszego występowania niepożądanych incydentów niedokrwiennych.

Badanie TRITON-TIMI 38 było międzynarodowym badaniem III fazy, zaprojektowanym dla porównania skuteczności leczenia prasugrelem i kłopidogrelem u chorych z ACS kierowanych do PCI. W 30 krajach do badania włączono 13 608 chorych z ACS – 10 074 z niestabilną chorobą wieńcową z pośrednim do wysokiego ryzykiem zawału serca (ang. *myocardial infarction*, MI) lub z MI bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI) i 3534 chorych z MI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-elevation*

myocardial infarction, STEMI), u których zaplanowano PCI. Chorzy byli losowo przydzielani do leczenia kłopidogrelem lub prasugrelem. Randomizacji dokonywano przed rozpoczęciem PCI. Leki podawano w schemacie podwójnie ślepej próby. Dawka nasycająca (60 mg prasugrelu lub 300 mg kłopidogrelu) była podawana w czasie od 24 godz. przed planowanym zabiegiem PCI do najpóźniej 1 godz. po opuszczeniu przez chorego pracowni hemodynamicznej. Sposób leczenia interwencyjnego (tylko tętnica odpowiedzialna za ACS czy całkowita rewaskularyzacja), rodzaj użytego sprzętu, w tym rodzaj stentu/ów (konwencjonalny czy uwalniający lek antyproliferacyjny) oraz dodatkowe leczenie okołozabiegowe pozostawały w gestii operatora. Dawka podtrzymująca prasugrelu wynosiła 10 mg, kłopidogrelu 75 mg. Ponadto chorzy otrzymywali obowiązkowo ASA (zalecana dawka 75–162 mg na dobę). Czas obserwacji wynosił 6–15 mies.

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem MI lub niezakończonego zgonem udaru mózgu. Dodatkowo wyodrębniono dwa drugorzędowe punkty końcowe. Pierwszy złożony był ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończonego zgonem lub ponownej rewaskularyzacji z przyczyn nagłych w obrębie tętnicy odpowiedzialnej za zawał; drugi ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem MI, niezakończonego zgonem udaru mózgu lub ponownej hospitalizacji z powodu nawrotu niedokrwienia mięśnia serca. Bezpieczeństwo terapii przeciwplatekowej oceniano przede wszystkim na podstawie analizy częstości powikłań krwotocznych.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Cezary Sosnowski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks: +48 22 844 06 18, e-mail: Cezary.7400177@pharmanet.com.pl

Wyniki

Prasugrel otrzymało 6813 chorych, kłopidogrel 6795. Grupy te wyjściowo nie różniły się istotnie między sobą. Mediana czasu leczenia wyniosła 14,5 mies.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 643 (9,9%) leczonych prasugrelem i u 781 (12,1%) chorych leczonych kłopidogrelem [wskaźnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem wyniósł 0,81; 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI) 0,73–0,90; $p < 0,001$]. W grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z kłopidogrelem obserwowano przede wszystkim mniejszą częstość ponownych MI, w tym MI zakończonych zgonem, oraz ponownych pilnych rewaskularyzacji tętnicy odpowiedzialnej za zawał (Tabela I). U chorych otrzymujących prasugrel rzadziej także dochodziło do zakrzepicy w stencie, zarówno po implantacji tylko klasycznych („gotych”, niepokrytych lekiem) stentów (HR 0,52; 95% CI 0,35–0,77; $p < 0,001$), jak i po implantacji co najmniej jednego stentu uwalniającego lek antymitotyczny (HR 0,43; 95% CI 0,28–0,66; $p < 0,001$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości udarów mózgu lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale nieopreżonych nawrotnym MI. Wyższosc terapii prasugrelem w zapobieganiu wystąpieniu pierwszorzędowego punktu końcowego była istotna już po 3 dniach leczenia (odpowiednio 4,7 i 5,6%, HR 0,82; 95% CI 0,71–0,96; $p = 0,01$) i utrzymała się do końca obserwacji. Ryzyko wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego było niższe w grupie prasugrelu niezależnie od rodzaju ACS

i wyniosło u chorych z niestabilną chorobą wieńcową lub NSTEMI 0,82 (95% CI 0,73–0,93; $p = 0,002$) i 0,79 (95% CI 0,65–0,97; $p = 0,02$) u chorych ze STEMI. Częstość MI zakończonych zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych była niższa w grupie chorych leczonych prasugrelem (odpowiednio 0,4 vs 0,7%, HR 0,58; 95% CI 0,36–0,93; $p = 0,02$). Nie obserwowano istotnych różnic w częstości udarów mózgu lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych nieopreżonych ponownym MI (Tabela I).

Prasugrel okazał się również skuteczniejszy od kłopidogrelu w obniżaniu częstości pierwszorzędowego punktu końcowego w większości zdefiniowanych podgrup, np. w zależności od współistnienia cukrzycy lub leczenia inhibitorami receptora płytkowego GP IIb/IIIa (Tabela II).

Obniżeniu częstości występowania niekorzystnych zdarzeń niedokrwiennych w grupie leczonej prasugrelem towarzyszył jednak wzrost ryzyka powikłań krwotocznych. I tak, duże powikłania krwotoczne niezwiązane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym obserwowano u 2,4% chorych w grupie prasugrelu i u 1,8% w grupie kłopidogrelu (HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $p = 0,03$). Również krwotoki zagrażające życiu częściej występowały u chorych leczonych prasugrelem (1,4 vs 0,9%; HR 1,52; 95% CI 1,08–2,13; $p = 0,01$), z czego odpowiednio u 0,4 i 0,1% chorych były przyczyną zgonu ($p = 0,002$). Do najczęstszych powikłań krwotocznych zagrażających życiu należały krwawienia z przewodu pokarmowego, wewnątrzczaszkowe, z miejsc nakłucia tętnicy i pozaotrzewnowe. Dokładną analizę częstości powikłań krwotocznych przedstawiono w Tabeli III.

Tabela I. Częstość występowania punktów końcowych w ciągu 15 mies. obserwacji w grupie badanej

Punkt końcowy	Liczba chorych			p
	grupa prasugrelu n=6813	grupa kłopidogrelu n=6795	HR oraz 95% CI dla prasugrelu	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem MI lub niezakończony zgonem udar mózgu	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,81 (0,73–0,90)	<0,001
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	133 (2,1%)	150 (2,4%)	0,89 (0,70–1,12)	0,31
niezakończony zgonem MI	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67–0,85)	<0,001
niezakończony zgonem udar mózgu	61 (1,0%)	60 (1,0%)	1,02 (0,71–1,45)	0,93
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	188 (3,0%)	197 (3,2%)	0,95 (0,78–1,16)	0,64
Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem MI lub ponowna pilna rewaskularyzacja naczynia odpowiedzialnego za zawał	652 (10,0%)	798 (12,3%)	0,81 (0,73–0,89)	<0,001
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem MI lub niezakończony zgonem udar mózgu	692 (10,7%)	822 (12,7%)	0,83 (0,75–0,92)	<0,001
Ponowna pilna rewaskularyzacja naczynia odpowiedzialnego za MI	156 (2,5%)	233 (3,7%)	0,66 (0,54–0,81)	<0,001
Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem MI, niezakończony zgonem udar mózgu lub ponowna hospitalizacja z powodu niedokrwienia	797 (12,3%)	938 (14,6%)	0,84 (0,76–0,92)	<0,001
Zakrzepica w stencie	68 (1,1%)	142 (2,4%)	0,48 (0,36–0,64)	<0,001

MI – zawał serca

Tabela II. Częstość występowania punktów końcowych w badanej grupie chorych w ciągu 15 mies. obserwacji

Charakterystyka wyjściowa	Liczba chorych	Grupa prasugrelu [%]	Grupa kłopidogrelu [%]	Redukcja ryzyka [%]
Niestabilna choroba wieńcowa lub zawał serca bez uniesienia odcinka ST	10074	9,9	12,1	18
Zawał serca z uniesieniem odcinka ST	3534	10,0	12,4	21
Płeć				
męska	10085	9,5	11,9	21
żeńską	3523	11,0	12,6	12*
Wiek				
<65 lat	8322	8,1	10,6	25
65–74 lat	3477	10,7	12,3	14*
≥75 lat	1809	17,2	18,3	6*
Cukrzyca				
nie	10462	9,2	10,6	14
tak	3146	12,2	17,0	30
Rodzaj implantowanego stentu				
tylko klasyczne („gole”)	6461	10,0	12,2	20
co najmniej 1 stent uwalniający lek antyproliferacyjny (DES)	6383	9,4	11,6	18
Inhibitor receptora płytkowego GP IIb/IIIa				
tak	7414	10,4	12,9	21
nie	6194	9,3	11,0	16
Klirens kreatyniny				
<60 ml/min	1490	15,1	17,5	14*
≥60 ml/min	11890	9,0	11,1	20

* nieistotne statystycznie

Tabela III. Powikłania krwotoczne (wg definicji *Thrombolysis In Myocardial Infarction* – TIMI) w ciągu 15 mies. obserwacji

Punkt końcowy	Liczba chorych			p
	grupa prasugrelu n=6813	grupa kłopidogrelu n=6795	HR oraz 95% CI dla prasugrelu	
Duże powikłania krwotoczne niezwiązane z CABG* (podstawowy końcowy punkt bezpieczeństwa)	146 (2,4%)	111 (1,8%)	1,32 (1,03–1,68)	0,03
związane z procedurą zabiegu inwazyjnego	45 (0,7%)	38 (0,6%)	1,18 (0,77–1,82)	0,45
samoistne	92 (1,6%)	61 (1,1%)	1,51 (1,09–2,08)	0,01
pourazowe	9 (0,2%)	12 (0,2%)	0,75 (0,32–1,78)	0,52
zagrożające życiu	85 (1,4%)	56 (0,9%)	1,52 (1,08–2,13)	0,01
związane z procedurą zabiegu inwazyjnego	28 (0,5%)	18 (0,3%)	1,55 (0,86–2,81)	0,14
samoistne	50 (0,9%)	28 (0,5%)	1,78 (1,12–2,83)	0,01
pourazowe	7 (0,1%)	10 (0,2%)	0,70 (0,27–1,84)	0,47
zakończone zgonem	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58–11,11)	0,002
niezakończone zgonem	64 (1,1%)	51 (0,9%)	1,25 (0,87–1,81)	0,23
wewnątrzczaszkowe	19 (0,3%)	17 (0,3%)	1,12 (0,58–2,15)	0,74
Duże lub małe powikłania krwotoczne*	303 (5,0%)	231 (3,8%)	1,31 (1,11–1,56)	0,002
Powikłania krwotoczne wymagające przetoczenia krwi pełnej lub masy erytrocytarnej	244 (4,0%)	182 (3,0%)	1,34 (1,11–1,63)	<0,001
Duże powikłania krwotoczne związane z CABG*#	24 (13,4%)	6 (3,2%)	4,73 (1,90–11,82)	<0,001

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe

* wg definicji *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI)

tylko wśród chorych leczonych CABG, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę prasugrelu lub kłopidogrelu przed operacją (odpowiednio n=179 i n=189)

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 znacznie 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-