

Opinia ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotycząca miejsca prasugrelu w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi

Marcin Barylski¹, Jacek Legutko², Maciej Lesiak³, Stanisław Bartuś⁴, Artur Mamczarz⁵, Beata Wożakowska-Kapłon^{6,7}, Marek Grygier³, Wojciech Wojakowski⁸, Adam Witkowski⁹

Recenzenci: Janina Stępińska¹⁰, Wiktor Kuliczkowski¹¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

³I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴Oddział Kliniczny Kardiologii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych, *Collegium Medicum* Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁵III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

⁷Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁸III Katedra Kardiologii oraz Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁹Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

¹⁰Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹¹Instytut Chorób Serca, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Jak cytować / How to cite:

Barylski M, Legutko J, Lesiak M, et al. An expert opinion of the Association of Cardiovascular Interventions and the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society related to the place of prasugrel in the prevention of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol Pol.* 2022; 80 (1), doi: 10.33963/KPa2022.0006

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med.
Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Plac Hallera 1,
90-647 Łódź,
e-mail: mbarylski3@wp.pl
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, 2021

STRESZCZENIE

Na podstawie wielu randomizowanych badań klinicznych można stwierdzić, że podwójna terapia przeciwplatekowa należy do jednej z najlepiej przebadanych metod leczenia w obszarze medycyny sercowo-naczyniowej. Od wielu lat preferowanymi inhibitorami receptora płytkowego P2Y₁₂ u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi są prasugrel i tikagrelor. Leki te umożliwiają osiągnięcie szybszego, silniejszego i bardziej stałego stopnia zahamowania płytek krwi i prowadzą do lepszych wyników klinicznych niż zastosowanie kłopidogrelu. Niniejszy dokument stanowi opinię grupy ekspertów będącą podsumowaniem najnowszej wiedzy dotyczącej leczenia przeciwplatekowego w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, ze szczególnym uwzględnieniem prasugrelu.

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, podwójna terapia przeciwplatekowa, prasugrel

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) stanowią najczęstszą przyczynę śmierci w skali globalnej, powodując 17,9 mln zgonów rocznie, co stanowi 31% wszystkich zgonów notowanych na świecie [1]. W Europie ponad 4 mln pacjentów umiera co roku z powodu CVD, co stanowi aż 45% wszystkich zgonów na Starym Kontynencie [2]. Spośród CVD to choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną śmierci i stanowi około 20% wszystkich zgonów odnotowywanych w Europie. Pomimo poprawy rokowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*), a zwłaszcza z ostrym zawałem serca (AMI, *acute myocardial infarction*), którą zanotowano w ostatnich latach, ta postać choroby niedokrwiennej serca wciąż jest obciążona wysokim ryzykiem zgonu.

W Polsce co roku na ACS zapada około 160 tys. osób, spośród których u około 41% rozpoznaje się niestabilną dławicę piersiową (UA, *unstable angina*), u około 28% zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*), a u 31% zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) [3]. Według raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 roku przezskórną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) przeprowadzono u 88,3% chorych ze STEMI, u 64,4% chorych z NSTEMI oraz u 47,8% chorych z UA. Łącznie było to 56 tys. PCI w zawał serca i 13,4 tys. PCI w niestabilnej dławicy piersiowej [4]. Dzięki wdrożeniu tych nowoczesnych metod leczenia udało się zmniejszyć całkowitą śmiertelność szpitalną do około 11% (6% u pacjentów leczonych inwazyjnie, 18%–24% u chorych leczonych zachowawczo), jednak nadal pozostaje wysoka śmiertelność w ciągu pierwszych 12 miesięcy od wystąpienia AMI, która sięga 19% [5].

Aktywacja i agregacja płytek krwi odgrywają kluczową rolę w patofizjologii ostrego zespołu wieńcowego, a stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), obejmującej skojarzenie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) z inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂, stanowi podstawę leczenia pacjentów z ACS. Podwójna terapia przeciwplatekowa nie tylko obniża ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie, ale również zmniejsza częstość występowania spontanicznego AMI [6].

Zasady stosowanego obecnie w Polsce leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ACS opierają się głównie na czterech dokumentach: wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania w STEMI z 2017 roku, uaktualnionego stanowiska ESC dotyczącego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej, przygotowanego we współpracy z Europejskim Towarzystwem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) z 2017 roku, wytycznych ESC i EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia ser-

cowego z 2018 roku oraz wytycznych ESC dotyczących postępowania w NSTEMI z 2020 roku [7–10]. Zaleca się w nich preferowanie silnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ (prasugrel, tikagrelor) w połączeniu z ASA nieprzerwanie przez 12 miesięcy, pod warunkiem że nie występują przeciwwskazania lub nadmierne ryzyko krwawienia (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). Niestety w Polsce w dalszym ciągu większość pacjentów z ACS otrzymuje DAPT opartą na kłopidogrelu i ASA. W analizie danych dotyczących leczenia przeciwplatekowego pacjentów ze STEMI włączonych do krajowego Ogólnopolskiego Rejestru Procedur Kardiologii Inwazyjnej (ORPKI) między wrześniem 2015 roku a sierpniem 2016 roku, obejmującej 19 437 chorych ze 122 ośrodków (natychmiastowa PCI w 94% przypadków), wykazano brak zastosowania tikagreloru lub prasugrelu w 31 ośrodkach. Dominującym inhibitorem P2Y₁₂ był kłopidogrel (69% chorych), z wysokim odsetkiem zastosowania w fazie przedszpitalnej (51,3%). Tikagrelor podano u 10,1% pacjentów (2,3% w fazie przedszpitalnej), a prasugrel u 1,1% chorych (0,4% w fazie przedszpitalnej). Okołożabiegowa konwersja z kłopidogrelu do silnego inhibitora receptora P2Y₁₂ również była rzadka (2% dla tikagreloru, 0,15% dla prasugrelu) [11]. Dlatego tak ważna jest potrzeba szerokiej dyskusji i edukacji, aby znacznie poprawić przestrzeganie zaleceń w zakresie stosowania doustnych leków przeciwplatekowych u chorych z ACS.

CHARAKTERYSTYKA INHIBITORÓW RECEPTORÓW PŁYTKOWYCH P2Y₁₂

W Polsce obecnie stosowane są jedynie doustne inhibitory receptora P2Y₁₂ — kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Zarejestrowanym, choć jeszcze niedostępnym lekiem należącym do tej grupy, jest kangrelor, przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Kłopidogrel i prasugrel są prolekami wymagającymi aktywacji w wątrobie, a ich aktywne metabolity nieodwracalnie blokują receptor P2Y₁₂. Natomiast tikagrelor i kangrelor są aktywnymi lekami, które bezpośrednio i odwracalnie blokują ten receptor. Charakterystykę kluczowych cech inhibitorów P2Y₁₂ przedstawiono w tabeli 1.

Kłopidogrel, choć ciągle jest najczęściej stosowanym inhibitorem P2Y₁₂ w terapii ACS w Polsce, według obowiązujących wytycznych u chorych leczonych PCI powinien stanowić jedynie alternatywę dla silnych inhibitorów P2Y₁₂ (prasugrel lub tikagrelor) i być stosowany, jeżeli powyższe leki są niedostępne, nietolerowane lub przeciwwskazane [7–10]. Wynika to z tego, że kłopidogrel w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z ACS poddawanych PCI okazał się mniej skuteczny zarówno od prasugrelu (badanie TRITON-TIMI 38 [*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*]), jak i od tikagreloru (badanie PLATO [*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*]), a ponadto cechuje go znaczna zmienność odpowiedzi farmakodynamicznej

Tabela 1. Porównanie inhibitorów receptora P2Y₁₂

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor
Grupa chemiczna	Tienopirydyna	Tienopirydyna	Cyklopentilo-triazolopiry-midyna	Analog ATP
Droga podania	Doustnie	Doustnie	Doustnie	Dożylnie
Wiązanie z receptorem P2Y ₁₂	Nieodwracalne	Nieodwracalne	Odwracalne	Odwracalne
Bioaktywacja	Tak (prolek, zależna od CYP, dwuetapowa)	Tak (prolek, zależna od CYP, jednoetapowa)	Nie	Nie
Dawka	Dawka nasycająca 300 lub 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg	Dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 (5) mg	Dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 2 x 90 (60) mg	30 µg/kg mc. w bolusie i.v., 4 µg/kg mc./min we wlewie i.v. w czasie PCI
Początek działania	Opóźniony: 2–6 h	Szybki: 0,5–4 h	Szybki: 0,5–2 h	Natychmiastowy: 2 min
Koniec działania	3–10 dni	5–10 dni	3–4 dni	0,5–1 h
Opóźnienie operacji	5 dni	7 dni	5 dni	Bez istotnego opóźnienia
Niewydolność nerek	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki
Dializy lub CrCl < 15 ml/min	Ograniczone dane	Ograniczone dane	Ograniczone dane	Ograniczone dane

Skróty: ATP, adenozynotrifosforan; CrCl (*creatinine clearance*), klirens kreatyniny; CYP, cytochrom P450; i.v. (*intravenously*), dożylnie; PCI (*percutaneous coronary intervention*), przeszłona interwencja wieńcowa

zależna od kilku czynników, również od polimorfizmów genetycznych [12, 13].

W porównaniu z klopidogrelem prasugrel umożliwia osiągnięcie szybszego, silniejszego i bardziej stałego stopnia zahamowania receptorów płytkowych P2Y₁₂. W badaniu TRITON-TIMI 38 porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i klopidogrelu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z ACS poddawanych PCI [12]. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Częstość pierwszorzędowego punktu końcowego była mniejsza u pacjentów leczonych prasugrelem niż klopidogrelem (9,9% vs 12,1%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,81; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,73–0,90; $P < 0,001$) i wynikała głównie ze zmniejszenia występowania zawałów serca (7,4% vs 9,7%; HR 0,76; 95% CI, 0,67–0,85; $P < 0,001$). Tych wyraźnych korzyści klinicznych nie stwierdzono jednak u osób w wieku 75 lat i starszych oraz u chorych z niską masą ciała (<60 kg) [12]. Częstość poważnych krwawień według definicji TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*), oraz śmiertelnych krwawień była większa wśród pacjentów stosujących prasugrel niż wśród przyjmujących klopidogrel (2,4% vs 1,8%; HR 1,32; 95% CI, 1,03–1,68; $P = 0,03$) [12].

W subanalizie pacjentów z NSTEMI i UA po wyłączeniu chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia pacjenci stosujący prasugrel odnieśli istotne korzyści pod względem występowania incydentów niedokrwiennych w stosunku do pacjentów przyjmujących klopidogrel (HR 0,82; 95% CI, 0,73–0,93; $P = 0,002$), bez istotnego zwiększenia ryzyka występowania poważnych powikłań krwotocznych (HR 1,11; 95% CI, 0,77–1,60; $P = 0,57$) [12]. Ponadto u pacjentów z cukrzycą i ACS prasugrel spowodował znaczne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (12,2% vs 17,0%; HR 0,7; 95% CI, 0,58–0,85; $P < 0,001$), bez istotnego zwiększenia

częstości powikłań krwotocznych (2,5% vs 2,6%; HR 1,06; 95% CI, 0,66–1,69; $P = 0,81$) — zarówno u osób leczonych insuliną, jak i nią nieleczonych [14]. U pacjentów ze STEMI zanotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z grupą leczoną klopidogrelem (1,1% vs 2,4%; HR 0,48; 95% CI, 0,36–0,64; $P < 0,001$) [15].

Z kolei w badaniu PLATO u pacjentów z ACS wykazano lepsze wyniki stosowania tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem w zakresie redukcji częstości występowania złożonego niedokrwiennego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu (9,8% vs 11,7%; $P < 0,001$) oraz zgonów z dowolnej przyczyny (4,5% vs 5,9%; $P < 0,001$) [13]. Jednocześnie nie odnotowano zwiększonego ryzyka poważnych krwawień u osób leczonych tikagrelem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi klopidogrel [13]. Szczegółowe dane dotyczące wpływu prasugrelu i tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem na poszczególne punkty końcowe w obu powyższych badaniach przedstawiono w tabeli 2.

Rodzaj terapii i czas stosowania DAPT u chorych z zespołami wieńcowymi zależy od sytuacji klinicznej (ostry bądź przewlekły zespół wieńcowy), strategii leczenia (zabiegowa bądź zachowawcza) oraz ryzyka krwawienia (wysokie bądź niskie ryzyko krwawienia). Te elementy determinują wybór leku przeciwplatekowego i okres podawania DAPT. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania terapii przeciwkrzepliwnej, to dodatkowo modyfikuje ona sposób leczenia przeciwplatekowego.

PORÓWNANIE PRASUGRELU Z TIKAGRELOREM

W badaniu PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze STEMI poddawanych PCI. Nie stwierdzono w nim istotnych statystycznie różnic między grupami pacjentów przyjmujących prasugrel lub tikagrelor [16]. Można zatem wnioskować na podstawie

Tabela 2. Skuteczność prasugrelu i tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem w zakresie wpływu na poszczególne punkty końcowe w badaniach TRITON-TIMI 38 oraz PLATO [12–15]

Punkt końcowy	Populacja	Prasugrel				Tikagrelor			
		Częstość zdarzenia (%) prasugrel vs kłopidogrel	ARR (%)	RRR (%)	NNT	Częstość zdarzenia (%) tikagrelor vs kłopidogrel	ARR (%)	RRR (%)	NNT
Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem)	Całkowita	9,9 vs 12,1 ^a	2,2	18	46	9,8 vs 11,7 ^a	1,9	16	53
	1. dzień–3. dzień	4,7 vs 5,6	0,9	16	112	Dane niedostępne			
	>3 dni	5,6 vs 6,9	1,3	19	77	Dane niedostępne			
	1. dzień–30. dzień	Dane niedostępne				4,8 vs 5,4 ^a	0,6	12	167
	>30 dni	Dane niedostępne				5,3 vs 6,6 ^a	1,3	20	77
	STEMI	10,0 vs 12,4	2,4	19	42	9,4 vs 10,8	1,4	13	71
	NSTEMI lub UA	9,9 vs 12,1	2,2	18	46	10,1 vs 12,3	2,2	18	46
	NSTEMI	Dane niedostępne				11,4 vs 13,9	2,5	17	40
	UA	Dane niedostępne				8,6 vs 9,1	0,5	5	200
	Cukrzyca	12,2 vs 17,0	4,8	28	21	14,1 vs 16,2	2,1	12	48
	Przeżyty udar/TIA	19,1 vs 14,4	–4,7	—	—	19,0 vs 20,8	1,8	8	56
	Wiek <65 lat	8,1 vs 10,6	2,5	24	40	7,2 vs 8,5	1,3	15	77
	Wiek ≥75 lat	17,2 vs 18,3	1,1	6	91	16,8 vs 18,3	1,5	8	67
	Masa ciała <60 kg	Dane niedostępne				13,1 vs 17,3	4,2	24	24
	CrCl <60 ml/min	15,1 vs 17,5	2,4	14	42	17,3 vs 22,0	4,7	21	22
2. zdarzenie		10,8 vs 15,4	4,6	30	22	Dane niedostępne			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Całkowita	2,1 vs 2,4	0,3	13	334	4,0 vs 5,1 ^a	1,1	21	91
Zgon z dowolnej przyczyny	Całkowita	3,0 vs 3,2	0,2	6	500	4,5 vs 5,9 ^a	1,4	23	72
Zawał serca niezakończony zgonem	Całkowita	7,3 vs 9,5 ^a	2,2	23	46	5,8 vs 6,9 ^a	1,1	16	91
Udar mózgu niezakończony zgonem	Całkowita	1,0 vs 1,0	0	0	—	1,5 vs 1,3	–0,2	—	—
Pilna TVR	Całkowita	2,5 vs 3,7 ^a	1,2	32	84	Dane niedostępne			
Zakrzepica w stencie	Całkowita (rozpoznanie pewne + prawdopodobne)	1,1 vs 2,4 ^a	1,3	54	77	2,2 vs 2,9 ^a	0,7	24	143
	Całkowita (rozpoznanie pewne)	Dane niedostępne				1,3 vs 1,9 ^a	0,6	33	167
	STEMI (rozpoznanie pewne)	1,1 vs 2,4	1,2	50	84	1,6 vs 2,4	0,8	33	125
	Cukrzyca (rozpoznanie pewne + prawdopodobne)	2,0 vs 3,6	1,6	44	63	Dane niedostępne			
	Cukrzyca (rozpoznanie pewne)	Dane niedostępne				1,6 vs 2,4	0,8	33	125

^aP <0,05

Skróty: ARR (absolute risk reduction), bezwzględne zmniejszenie ryzyka; CrCl (creatinine clearance), klirens kreatyniny; NNT (number needed to treat), liczba osób, które należy poddać interwencji, by zapobiec jednemu zdarzeniu; NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction), zawał serca bez uniesienia odcinka ST; RRR (relative risk reduction), względne zmniejszenie ryzyka; STEMI (ST-elevation myocardial infarction), zawał serca z uniesieniem odcinka ST; TIA (transient ischemic attack), przemijający atak niedokrwienny; TVR (target vessel revascularisation), ponowna rewaskularyzacja wcześniej leczonego naczynia; UA (unstable angina), niestabilna dławica piersiowa

tęgo badania, że prasugrel i tikagrelor cechują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania w badanej grupie pacjentów. Należy jednak podkreślić, że badanie to cechowała niska moc statystyczna, ponieważ ze względów finansowych u części chorych w trakcie obserwacji zmieniono silny inhibitor P2Y₁₂ na kłopidogrel. Ponadto badanie zakończono przedwcześnie z powodu braku różnic w występowaniu punktów końcowych.

W 2019 roku ogłoszono wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania IV fazy — ISAR-REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*). Porównano w nim skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród 4018 pacjentów z ACS poddanych PCI. Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca i udaru mózgu, które wystąpiły w ciągu roku od rozpoczęcia randomizacji [17].

Częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (6,9% vs 9,3%; HR 1,36; 95% CI, 1,09–1,70; P = 0,006) była istotnie mniejsza u pacjentów leczonych prasugrelem niż tikagrelem. Zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród chorych leczonych prasugrelem wynikało w głównej mierze z ograniczenia występowania zawałów serca (3,0% vs 4,8%; HR 1,63; 95% CI, 1,18–2,25), przy czym informację na temat

występowania zawałów serca (3,0% vs 4,8%; HR 1,63; 95% CI, 1,18–2,25), przy czym informację na temat

wystąpienia zawału uzyskiwano zazwyczaj na podstawie rozmów telefonicznych z pacjentem. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem występowania poważnych krwawień między obiema grupami: 4,8% vs 5,4%, odpowiednio w grupie prasugrelu i tikagreloru (HR 1,12; 95% CI, 0,83–1,51; $P = 0,46$) [17].

Zaskakujące dla wielu wyniki badania ISAR-REACT 5 odbiły się szerokim echem w świecie kardiologicznym, wywołując żywą dyskusję na temat protokołu badania, wykorzystanych metod badawczych, badanej populacji i sposobu przeprowadzenia tej próby klinicznej [18, 19].

Oponenty badania ISAR-REACT 5 podnoszą, że w badaniu tym porównywano różne strategie leczenia przeciwplatekowego, tylko częściowo pokrywające się z zaleceniami ESC. Wskazują również, że badanie miało charakter otwarty, przeprowadzono je tylko w dwóch krajach z nieproporcjonalną liczbą ośrodków rekrutacyjnych (21 ośrodków w Niemczech i 2 ośrodki we Włoszech), a stwierdzony niewielki odsetek pacjentów nieprzestrzegających zaleceń (0,9% w grupie prasugrelu i 0,4% w grupie tikagreloru) wydaje się niedoszacowany, ponieważ pacjenci byli kontrolowani głównie telefonicznie (83% kontaktów) lub na podstawie informacji korespondencyjnych (7%), a jedynie 10% badanych odbyło wizyty kontrolne w szpitalu lub w poradni. Zwracają także uwagę, że po zakończeniu fazy szpitalnej badania tikagrelor lub prasugrel przepisywał lekarz prowadzący, pacjent musiał wykupić lek we własnym zakresie i nie zgłoszono żadnej konkretnej metody oceny przestrzegania tych zaleceń.

Dodatkowo argumentowano, że wpływ na wyniki badania mogła mieć metoda analizy typu ITT (*intention-to-treat*), uwzględniająca wszystkich pacjentów w zależności od grupy, do której ich losowo przydzielono, niezależnie od tego, czy otrzymali interwencję, czy nie. W badaniu ISAR-REACT 5 aż 410 spośród 2012 (20,4%) oraz 410 z 2006 (20,4%) pacjentów, odpowiednio w grupie leczonej tikagrelorem i prasugrelem, wypisano ze szpitala bez przydzielonego w procesie randomizacji inhibitora receptora P2Y₁₂. Ponadto odpowiednio kolejnych 243 pacjentów z grupy przyjmującej tikagrelor i 199 z grupy przyjmującej prasugrel przerwało stosowanie zaleczonego leku przeciwplatekowego po wypisaniu ze szpitala. Kolejnych 19 i 18 pacjentów w każdej z grup utracono z dalszej obserwacji klinicznej. W konsekwencji do ostatecznej analizy włączono aż 1299 pacjentów, którzy nie byli leczeni przydzielonym lekiem.

Entuzjaści badania ISAR-REACT 5 wskazują, że otwarty charakter badania oraz przeprowadzanie kontrolnych wizyt w formie rozmów telefonicznych mogą w rzeczywistości stanowić jego siłę i świadczą o warunkach bliższych codziennej praktyce klinicznej. Wspomniana zaś metoda analizy typu ITT jest według nich powszechnie akceptowana i stosowana w próbach klinicznych, a odsetek pacjentów włączonych dzięki niej do badania był porównywalny w grupach leczonych prasugrelem i tikagrelorem.

Poglądy przeciwników i zwolenników badania ISAR-REACT 5 sprawiają, że niezbędna jest pogłębiona refleksja, a także dalsza dokładna walidacja uzyskanych wyników. Należy jednak podkreślić, że zostało ono przeprowadzone przez doświadczoną i bardzo renomowaną grupę badaczy, opublikowane na łamach najbardziej prestiżowego czasopisma medycznego na świecie i uwzględnione przy ustalaniu wytycznych ESC.

Bardzo dobre wyniki leczenia prasugrelem u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w przebiegu STEMI stwierdzono w badaniu rejestrowym wśród 89 tys. angielskich pacjentów leczonych w latach 2007–2014 prasugrelem, kłopidogrelem bądź tikagrelorem. W analizie śmiertelności 30-dniowej i 1-roczonej po zastosowaniu metody *propensity score matching* i metody wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano istotnie statystycznie najniższą śmiertelność 30-dniową i 1-roczną w populacji pacjentów leczonych prasugrelem w porównaniu z grupami leczonymi tikagrelorem i kłopidogrelem. Śmiertelność chorych otrzymujących tikagrelor i kłopidogrel była na podobnym poziomie [20].

Z kolei w najnowszej metaanalizie sieciowej Navarese i wsp. [21] z 2020 roku, obejmującej 52 816 pacjentów z 12 randomizowanych badań, porównano skuteczność i profil bezpieczeństwa prasugrelu, tikagreloru i kłopidogrelu w ACS, wykazując jednoznacznie, że wyniki badania ISAR-REACT 5 znacząco odbiegają od wyników pozostałych 11 badań włączonych do analizy i ze względu na istniejące ograniczenia w metodyce prowadzenia badania powinny być interpretowane z ostrożnością.

Autorzy metaanalizy wykazali, że w porównaniu z kłopidogrelem tikagrelor istotnie zmniejszał śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,82; 95% CI, 0,72–0,92) i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,83; 95% CI, 0,75–0,92), podczas gdy takiego wpływu na redukcję obydwu punktów końcowych nie stwierdzono dla prasugrelu (odpowiednio: HR 0,90; 95% CI, 0,80–1,01 oraz HR 0,92; 95% CI, 0,84–1,02). Porównanie obydwu silnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ nie wykazało istotnych różnic w zakresie wpływu na oba typy śmiertelności (HR 1,10; 95% CI, 0,94–1,29 oraz HR 1,12; 95% CI, 0,98–1,28) [21].

W porównaniu z kłopidogrelem prasugrel istotnie zmniejszał ryzyko zawału mięśnia sercowego (HR 0,81; 95% CI, 0,67–0,98), podczas gdy tikagrelor nie wpływał na redukcję tego ryzyka (HR 0,97; 95% CI, 0,78–1,22). Z kolei różnice w zakresie wpływu na ten punkt końcowy między prasugrelem i tikagrelorem nie były statystycznie istotne.

Zarówno tikagrelor, jak i prasugrel istotnie zmniejszały ryzyko zakrzepicy w stencie w porównaniu z kłopidogrelem, ale prasugrel wiązał się z istotnie niższym ryzykiem zakrzepicy w stencie niż tikagrelor (HR 0,68; 95% CI, 0,50–0,93). W zakresie wpływu na ryzyko krwawienia nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między prasugrelem i tikagrelorem (HR 0,99; 95% CI, 0,79–1,24) [21].

TERAPIA INHIBITORAMI RECEPTORÓW PŁYTKOWYCH P2Y₁₂ U CHORYCH Z OSTRYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM

Ocena ryzyka zakrzepicy w stencie

Większość przypadków zakrzepicy w stencie występuje w ciągu 30 dni od PCI (70%–80%). W porównaniu z restenozą w stencie zakrzepica jest zjawiskiem znacznie rzadziej występującym, jednakże wiąże się z bardzo poważnymi konsekwencjami rokowniczymi. Przy obecnej praktyce stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej i optymalizacji rozprężenia stentu za pomocą wysokociśnieniowej inflacji pod kontrolą obrazowania wewnątrznacyniowego znacznie zmniejszyła się częstość występowania zakrzepicy — do 0,7% w ciągu pierwszego roku i około 0,2%–0,6% w roku następnym. Wskaźnik ten jest niższy w przypadku planowej interwencji przezskórnej (0,3%–0,5%) w porównaniu z ostrym zespołem wieńcowym (3,4%).

Prezentacja kliniczna zakrzepicy w stencie to najczęściej świeży zawał serca z uniesieniem odcinka ST, dorzut zawału, a w przypadku zakrzepicy w stencie wszczepionym do pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jedyne go drożnego naczynia — najczęściej nagły zgon sercowy. Śmiertelność w STEMI, którego przyczyną jest zakrzepica w stencie, jest znacząco wyższa od tej spowodowanej zamknięciem naczynia *de novo* i może sięgać nawet 45%. Aż 20% pacjentów po przebytej zakrzepicy w stencie w trakcie dalszej obserwacji doświadcza kolejnego jej epizodu. Największe ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie dotyczy pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka klinicznymi, angiograficznymi oraz proceduralnymi (tab. 3) [10, 22].

Ocena ryzyka powikłań krwotocznych

Poważne krwawienia wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością w ACS, dlatego nowoczesne leczenie przeciwplatetowe musi być oparte na ocenie powikłań zarówno niedokrwien-

nych, jak i krwotocznych. Główne i mniejsze kryteria dużego ryzyka krwawienia w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej można ocenić według definicji *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk* (ARC-HBR), która powstała niedawno w celu zapewnienia jednolitej stratyfikacji ryzyka w badaniach klinicznych, w których ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność schematów stosowania leków u pacjentów poddanych PCI [23]. Zaproponowana skala ARC-HBR odzwierciedla pragmatyczne podejście, które uwzględnia najnowsze badania obejmujące pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, uprzednio wykluczanych z udziału w badaniach klinicznych dotyczących czasu trwania lub intensywności podwójnej terapii przeciwplateletowej (tab. 4) [10, 23].

Ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Dane na temat tego, kiedy należy rozpocząć podawanie inhibitora P2Y₁₂ u pacjentów ze STEMI, są ograniczone. Mimo że nie ma dowodów na kliniczne korzyści z wcześniejszego podania inhibitora P2Y₁₂, wczesne rozpoczęcie leczenia inhibitorem P2Y₁₂ podczas transportu pacjenta do ośrodka wykonującego pierwotną PCI pozostaje częstą praktyką w Europie i jest zgodne z danymi farmakokinetycznymi. Ponadto dostępne dane wskazują, że jak najwcześniejsze podanie leku można preferować w celu uzyskania wczesnej skuteczności leczenia, zwłaszcza w przypadku dużych opóźnień. Natomiast w przypadkach, w których rozpoznanie STEMI nie jest pewne, istnieje podejrzenie mechanicznych powikłań zawału serca lub rozwarstwienia aorty wstępującej lub gdy stwierdza się podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych, należy rozważyć opóźnienie podania inhibitora P2Y₁₂ do momentu poznania anatomii zmian w tętnicach wieńcowych [7]. W okresie okołozabiegowym (przed lub najpóźniej w momencie PCI) i pozabiegowym u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI preferowanymi inhibitorami receptorów

Tabela 3. Czynniki ryzyka zakrzepicy w stencie [10, 22]

Czynniki kliniczne	Czynniki angiograficzne	Czynniki związane z zabiegiem
Cukrzyca	Długa zmiana	Implantacja ≥3 stentów
Przewlekła choroba nerek	Mala średnica naczynia	Całkowita długość stentów >60 mm
Ostry zespół wieńcowy	≥3 zmiany	Złożona rewaskularyzacja w wywiadzie (pień lewej tętnicy wieńcowej, stentowanie bifurkacji z implantacją ≥2 stentów, przewlekle całkowite zamknięcie tętnicy, stentowanie ostatniego drożnego naczynia)
Palenie tytoniu	Pomost żylny	Niedopiętowanie stentu
Obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory		
Nowotwór złośliwy	Przewlekła niedrożność	Dyssekcja brzożna
Zaawansowany wiek	Bifurkacja	Małopozycja
Nadpłytkowość	Masywne zwapnienia	Pęknięcie przęsła stentu
Zakrzepica w stencie podczas leczenia przeciwplatekowego w wywiadzie	Pień lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalny odcinek LAD	Zachodzenie stentów na siebie
Przedwczesne przerwanie DAPT		Niecałkowite pokrycie zmiany stentem
Oporność na DAPT		Zmniejszony przepływ TIMI po zabiegu

Skróty: DAPT (*dual antiplatelet therapy*), podwójna terapia przeciwplateletowa; LAD (*left anterior descending*), tętnica przednia zstępująca; TIMI, *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

Tabela 4. Główne i mniejsze kryteria dużego ryzyka krwawienia w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej według *Academic Research Consortium for High Risk* (ryzyko krwawienia jest duże, jeśli są spełnione ≥ 1 kryterium główne lub 2 kryteria mniejsze) [23]

Główne	Mniejsze
Przewidywane stosowanie długoterminowej OAC ^a	Wiek ≥ 75 lat
Ciężka lub schyłkowa PChN (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Umiarkowana PChN (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²)
Hemoglobina < 11 g/dl	Hemoglobina 11–12,9 g/dl u mężczyzn lub 11–11,9 g/dl u kobiet
Samoistne krwawienie wymagające hospitalizacji i/lub przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 6 mies. albo kiedykolwiek, jeśli się powtarza	Samoistne krwawienie wymagające hospitalizacji i/lub przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 12 mies. niespełniające głównego kryterium
Umiarkowanego stopnia lub ciężka małopłytkowość ^b w wyjściowych badaniach (liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$)	Przewlekłe stosowanie doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub steroidów
Przewlekła skaza krwotoczna	Każdy udar niedokrwienny mózgu (przebyte kiedykolwiek) niespełniający głównego kryterium
Marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym	
Czynny nowotwór złośliwy ^c (z wyłączeniem nowotworu złośliwego skóry innego niż czerniak) w ciągu ostatnich 12 mies.	
Samoistne krwawienie śródczaszkowe (przebyte kiedykolwiek)	
Pourazowe krwawienie śródczaszkowe przebyte w ciągu ostatnich 12 mies.	
Obecność malformacji tętniczo-żylny wewnątrzczaszkowej	
Umiarkowany lub ciężki udar niedokrwienny mózgu ^d w ciągu ostatnich 6 mies.	
Niedawny poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz w ciągu 30 dni przed PCI	
Poważny, nieodraczalny zabieg chirurgiczny na DAPT	

^aWyklucza to stosowanie dawek działających ochronnie na naczynia; ^bwyjściowo stwierdzaną małopłytkowość definiuje się jako małopłytkowość przed PCI; ^cczynny nowotwór złośliwy definiuje się jako rozpoznany w ciągu ostatnich 12 mies. i/lub nadal wymagający leczenia (z uwzględnieniem zabiegu chirurgicznego, chemioterapii lub radioterapii);

^d > 5 pkt w skali ryzyka *National Institutes of Health Stroke Scale*

Skróty: DAPT (*dual antiplatelet therapy*), podwójna terapia przeciwplateletowa; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego; OAC (*oral anticoagulants*), doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie; PChN, przewlekła choroba nerek; PCI (*percutaneous coronary intervention*), przezskórna interwencja wieńcowa

płytkowych P2Y₁₂ są prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg 1 \times /dobę) oraz tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 \times /dobę). Leki te charakteryzują się szybszym początkiem działania, większą siłą działania oraz lepszymi klinicznymi wynikami leczenia niż kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 1 \times 75 mg/dobę), który stosuje się tylko wtedy, gdy powyższe leki są niedostępne, nietolerowane lub przeciwwskazane (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [7, 12, 13].

Leczenie prasugrelem bądź tikagrelorem w skojarzeniu z ASA powinno być prowadzone przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania lub nadmierne ryzyko krwawienia. Dawki inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂ u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI lub niepoddanych leczeniu reperfuzyjnemu to w przypadku prasugrelu dawka nasycająca 60 mg, a następnie dawka podtrzymująca 10 mg/dobę, w przypadku zaś tikagreloru dawka nasycająca to 180 mg, a następnie dawka podtrzymująca 90 mg 2 \times /dobę.

Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów po wcześniejszym udarze mózgu i/lub incydencie przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*) i zasadniczo nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych oraz u pacjentów z mniejszą masą ciała (< 60 kg), ponieważ w tych podgrupach chorych leczenie prasugrelem nie wiązało się z korzyścią kliniczną netto. Jeżeli u tych osób stosuje się prasugrel, to zaleca się mniejszą dawkę (5 mg) [24]. Prasugrelu oraz tikagreloru nie należy stosować u pacjentów po wcześniejszym udarze krwotocznym, u pacjentów otrzymujących doustne leki

przeciwkrzepliwie oraz u osób z chorobą wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [7].

Ostry zawał serca bez uniesienia odcinka ST

Wstępna terapia określa strategię, według której preparaty przeciwplateletowe podaje się przed koronarografią i w sytuacji, gdy anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana [25]. Chociaż przesłanki do takiego leczenia w NSTEMI mogą się wydawać oczywiste — uzyskanie dostatecznego zahamowania płytek w czasie wykonywania PCI — brakuje prowadzonych na szeroką skalę randomizowanych badań, których wyniki potwierdzałyby zasadność rutynowej strategii wstępnego leczenia kłopidogrelem lub silnymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ — prasugrelem i tikagrelorem [10]. W nawiązaniu do danych dotyczących wstępnego leczenia tikagrelorem wyniki wspomnianego wcześniej badania ISAR-REACT 5 pokazały wyższość strategii wyboru prasugrelu z odroczeniem nasycenia lekiem do czasu poznania anatomii tętnic wieńcowych u pacjentów z NSTEMI nad strategią wyboru tikagreloru zakładającą rutynowe wstępne nasycenie tym lekiem. Co istotne, w badaniu tym nie stwierdzono wyraźnej korzyści wynikającej ze strategii wstępnego podania leku (w tym przypadku tikagreloru) [17].

Opierając się na dostępnych dowodach, nie zaleca się rutynowego wstępnego podawania inhibitora receptora P2Y₁₂ u pacjentów z NSTEMI, nieznaną anatomią tętnic wieńcowych i zaplanowanym wczesnym postępowaniem inwazyjnym [17, 26]. W przypadku chorych kwalifikowanych do odroczonej strategii inwazyjnej można rozważyć początkowe leczenie inhibitorem receptora P2Y₁₂ w wy-

branych przypadkach i zależnie od ryzyka krwawienia u danego pacjenta. W związku brakiem danych wskazujących na korzystny efekt prasugrelu u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo wydaje się, że należy tu stosować tikagrelor [27].

Zalecany standard leczenia silnymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ (tikagrelorem lub prasugrelem) wiąże się z wyborem leków o szybkim początku działania, co umożliwi podanie ich dawek nasycających po wykonaniu diagnostycznej koronarografii i bezpośrednio przed PCI. Warto zaznaczyć, że rutynowa strategia początkowego nasycenia lekami może się okazać szkodliwa dla znaczącego odsetka pacjentów z rozpoznaniem innym niż NSTEMI (np. z rozwarstwieniem aorty lub powikłaniami krwotocznymi obejmującymi krwawienie wewnątrzczaszkowe) i może spowodować zwiększenie ryzyka krwawienia lub opóźnienie wykonania procedur u chorych kierowanych do CABG po diagnostycznej angiografii [10].

U pacjentów z NSTEMI zaleca się DAPT obejmujące ASA oraz silny inhibitor receptorów płytkowych P2Y₁₂ — prasugrel lub tikagrelor (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B) [10, 12, 13]. Kłopidogrel powinno się stosować tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor są niedostępne, nietolerowane lub przeciwwskazane, bądź u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwkrzepliwego [10, 28].

U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST zakwalifikowanych do zabiegu angioplastyki wieńcowej zgodnie w wytycznych należy rozważyć podanie prasugrelu preferencyjnie względem tikagreloru (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych B) [10, 17].

Rozpoczęcie leczenia inhibitorem P2Y₁₂ ustalono w wytycznych na podstawie przedziałów czasowych, w których dany lek oceniano w badaniach rejestracyjnych, to jest rozpoczęcie terapii tak szybko, jak to możliwe i bezpieczne w przypadku tikagreloru oraz kłopidogrelu lub po ustaleniu wskazań do wykonania PCI na podstawie anatomii tętnic wieńcowych w przypadku prasugrelu. Prasugrel podaje się w dawce nasycającej 60 mg, następnie 10 mg/dobę w połączeniu z ASA. U pacjentów z masą ciała mniejszą niż 60 kg zaleca się dawkę podtrzymującą 5 mg. U pacjentów w wieku ponad 75 lat zasadniczo nie zaleca się prasugrelu, ale jeżeli uzna się to za konieczne, to powinno się stosować dawkę 5 mg. Inhibitor receptorów płytkowych P2Y₁₂ zaleca się w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania lub nadmierne ryzyko krwawienia [8–10, 13, 14, 29].

TERAPIA INHIBITORAMI RECEPTORÓW PŁYTKOWYCH P2Y₁₂ U CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM

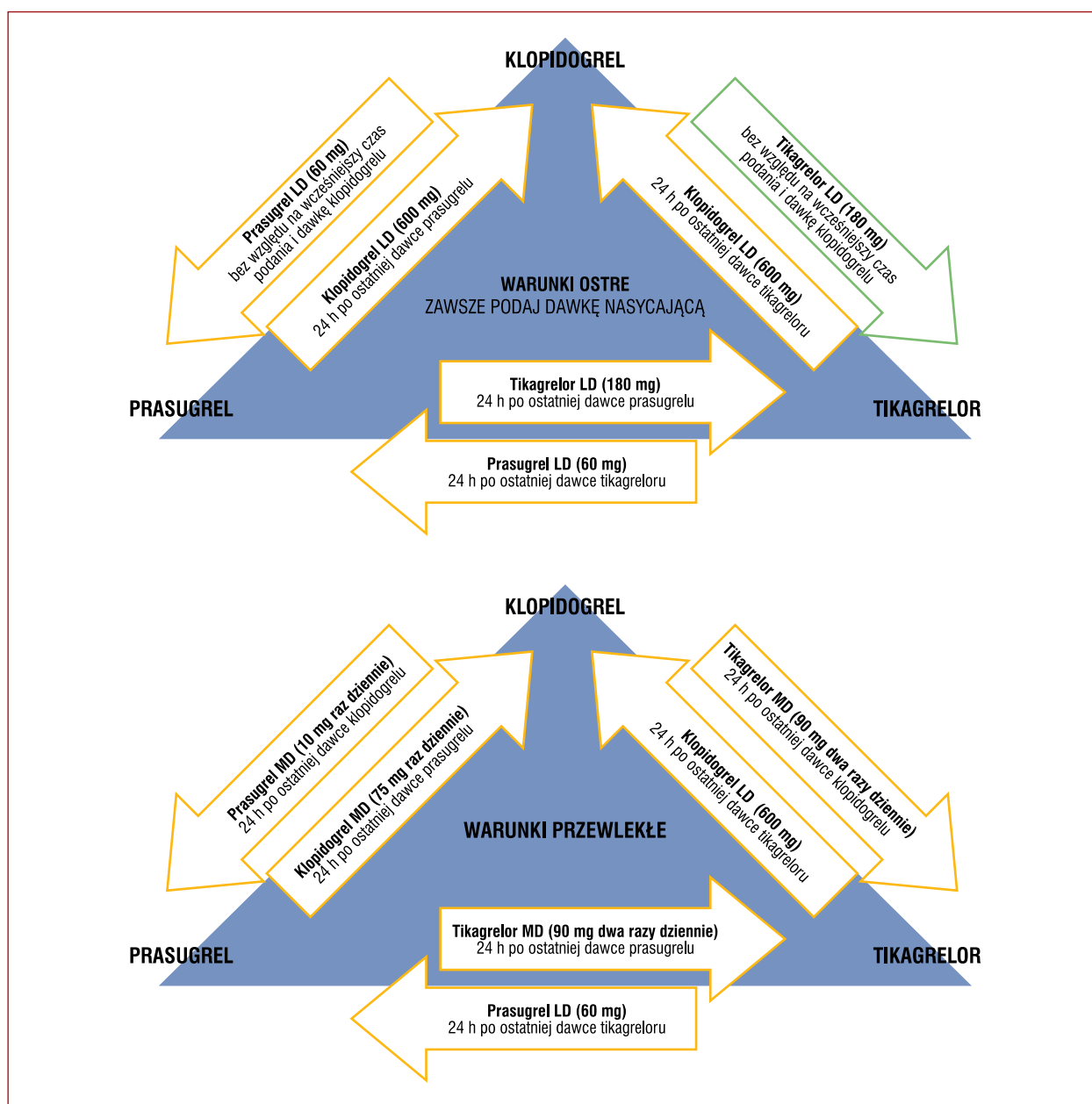
U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*) poddawanych planowej PCI zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę po przyjęciu dawki nasycającej (np. 600 mg lub >5 dni leczenia podtrzymującego) jako uzupełnienie ASA przez 6 miesięcy

po wszczępieniu stentu do tętnicy wieńcowej, niezależnie od rodzaju stentu, chyba że z powodu ryzyka lub wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu wskazane jest skrócenie leczenia (1–3 mies.) (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [8, 30]. Można rozważyć prasugrel lub tikagrelor, przynajmniej w ramach początkowego leczenia, w szczególnych przypadkach dużego ryzyka zakrzepicy w stencie lub w przypadkach, w których zakrzepica może wywołać poważne konsekwencje kliniczne (wszczepienie stentu do pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lub ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, suboptymalne wszczępienie stentu, łączna długość stentów >60 mm, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, wszczępienie dwóch stentów do rozgałęzienia tętnicy wieńcowej, otwarcie przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej, przebyta zakrzepica w stencie pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego), albo jeśli nie można zastosować DAPT z powodu nietolerancji ASA (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C) [30].

ZMIANA TERAPII MIĘDZY DOUSTNYMI INHIBITORAMI RECEPTORÓW PŁYTKOWYCH P2Y₁₂

W dokumencie „Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS” po raz pierwszy jednoznacznie określono możliwość i sposób zamiany leczenia między doustnymi inhibitorami receptorów płytkowych P2Y₁₂ [8]. Zmiana kłopidogrelu na tikagrelor jest jedyną zmianą między antagonistami P2Y₁₂, która została przeanalizowana w badaniu o odpowiedniej mocy do oceny klinicznego punktu końcowego. Badanie nie było specyficznie zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności zamiany kłopidogrelu na tikagrelor. W badaniu PLATO prawie 50% pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tikagrelor było wstępnie leczonych kłopidogrelem i w większości przyjmowało dawkę nasycającą 300–600 mg [13]. Nie zaobserwowano zmiany w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru przy wcześniejszym stosowaniu kłopidogrelu [31]. Z kolei w badaniu TRITON-TIMI 38 określono, że wcześniejsze przyjmowanie przez pacjentów antagonisty receptora P2Y₁₂ powinno stanowić kryterium wykluczenia z badania [12]. Dane rejestrowe przynoszą jednak uspokajające informacje w kwestii profilu bezpieczeństwa zamiany kłopidogrelu na prasugrel [32–34], jednak nie ma wyników pochodzących z randomizowanych badań o odpowiedniej mocy do oceny klinicznego punktu końcowego.

U pacjentów z ACS, którzy przyjmowali wcześniej kłopidogrel, zaleca się we wczesnym okresie po przyjęciu do szpitala zamianę kłopidogrelu na tikagrelor podany w dawce nasycającej 180 mg, bez względu na czas przyjęcia i dawkę nasycającą kłopidogrelu, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania tikagreloru (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych/nietolerancji leczenia



Rycina 1. Algorytm zmiany leczenia w obrębie grupy inhibitorów receptorów P2Y₁₂ w warunkach ostrych oraz przewlekłych [8]
Poszczególne kolory odnoszą się do klasy zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) (zielony — klasa I, pomarańczowy — klasa IIb). Zielona strzałka skierowana od klopidogrelu do tikagreloru określa jedyny algorytm zamiany leczenia, w odniesieniu do którego są dostępne dane z badań nad pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) w odniesieniu do innych algorytmów zamiany terapii. Za ostre warunki uznano zamianę leczenia w ramach hospitalizacji

Skróty: LD (*loading dose*), dawka nasycająca; MD (*maintenance dose*), dawka podtrzymująca

można rozważyć dodatkową zamianę w obrębie doustnych inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂ zgodnie z zaproponowanym poniżej algorytmem (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C) (ryc. 1) [8].

Należy zauważyć, że zamiana dokonywana w warunkach ostrych zawsze powinna przebiegać z podaniem dawki nasycającej. W sytuacji, kiedy następuje zamiana klopidogrelu na prasugrel bądź tikagrelor, podanie dawki

nasycającej odbywa się bez względu na wcześniejszy czas podania i dawkę klopidogrelu. W warunkach przewlekłych zamiana również jest możliwa, ale wówczas dawka nasycająca obowiązuje jedynie przy zamianie tikagreloru na prasugrel bądź na klopidogrel, zawsze jednak w warunkach przewlekłych obowiązuje zachowanie 24-godzinnego odstępu od podania ostatniej dawki wcześniej stosowanego inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂.

CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW, KTÓRZY MOGĄ ODNIEŚĆ NAJWIĘCEJ KORZYŚCI Z TERAPII PRASUGRELEM

Prasugrel należy stosować u odpowiednio dobranych chorych z rozpoznaniem ACS. Są to osoby, u których w wywiadzie nie występuje udar mózgu, TIA ani czynne patologiczne krwawienie. Należy również pamiętać o konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku 75 lat i starszych i/lub z masą ciała mniejszą niż 60 kg.

Prasugrel powinien być stosowany u pacjentów z ACS poddawanych pierwotnej lub odczonej PCI. W porównaniu z tikagrelorom powinien być preferowany u chorych z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy w stencie. W przypadku pacjentów z NSTEMI o wyborze inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂ należy zdecydować po wykonaniu koronarografii.

PODSUMOWANIE

Codzienna praktyka leczenia ACS w Polsce wskazuje, że obowiązujące od kilku lat wytyczne, w których wyraźnie zaleca się wybór prasugrelu bądź tikagreloru przed kłopidogrelem, nie są powszechnie stosowane. Polska jest nadal krajem „kłopidogrelowym”, co wynika przede wszystkim z braku refundacji dla preferowanych w wytycznych silnych inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂. Ponadto często zdarza się sytuacja zaniechania w kolejnych tygodniach czy miesiącach od ACS leczenia nowoczesnym inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂ włączonym w trakcie hospitalizacji właśnie ze względu na ograniczenia finansowe polskich pacjentów. Wydaje się, że obecnie jedynym wyjściem z tej sytuacji jest wprowadzenie do armamentarium leczenia przeciwplateletowego ACS leków generycznych, co nie tylko stworzy szansę na zmianę dotychczasowej strategii leczenia ACS, ale również na zmniejszenie wciąż zbyt dużej śmiertelności w ciągu roku od epizodu ACS.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: Honoraria wykładowe, udział w graniach doradczych i/lub badaniach klinicznych leków przeciwplateletowych następujących producentów: MB — Gedeon Richter, Sanofi; JL — AstraZeneca, Gedeon Richter; ML — AstraZeneca, Gedeon Richter; SB — AstraZeneca, Gedeon Richter, Sanofi; AM — Gedeon Richter; BWK — AstraZeneca, Gedeon Richter, Sanofi; MG — AstraZeneca, Gedeon Richter; WW — AstraZeneca; AW — AstraZeneca, Gedeon Richter, Sanofi.

Piśmiennictwo

1. Cardiovascular diseases (CVDs). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2696–2705, doi: 10.1093/eurheartj/ehv428, indexed in Pubmed: 26306399.
3. Poloński L, Gierlotka M, Zdrojewski T. Narodowa baza danych zawałów serca AMI-PL i Ogólnopolski rejestr ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015.

4. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Warszawa, kwiecień 2020.
5. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, et al. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009–2012 — nationwide AMI-PL database. *Kardiologia Pol.* 2015; 73(3): 142–158, doi: 10.5603/KP.a2014.0213, indexed in Pubmed: 25371307.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Writing Group Members, American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38–360, doi: 10.1161/CIR.0000000000000350, indexed in Pubmed: 26673558.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(2): 229–313, doi: 10.5603/kp.2018.0041, indexed in Pubmed: 29457615.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(12): 1217–1299, doi: 10.5603/kp.2017.0224, indexed in Pubmed: 29251754.
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(12): 1585–1664, doi: 10.5603/kp.2018.0228, indexed in Pubmed: 30566213.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. Wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST. Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Pol.* 2020; 78(Suppl. VI): 7–94.
11. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Contemporary use of P2Y₁₂ inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction referred to primary percutaneous coronary interventions in Poland: data from ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(1): 151–157, doi: 10.1007/s11239-017-1579-9, indexed in Pubmed: 29075924.
12. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: 10.1056/nejmoa0706482, indexed in Pubmed: 17982182.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: 10.1056/NEJMoa0904327, indexed in Pubmed: 19717846.
14. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008; 118(16): 1626–1636, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061, indexed in Pubmed: 18757948.
15. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9665): 723–731, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4, indexed in Pubmed: 19249633.
16. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016; 134(21): 1603–1612, doi: 10.1161/circulationaha.116.024823.
17. Schüpke S, Neumann FJ, Menicelli 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, indexed in Pubmed: 31475799.
18. Ostrowska M, Adamski P, Kubica J. ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną? *Folia Cardiologica*. 2019; 14(5): 483–487, doi: 10.5603/FC.a2019.0099.

19. 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/).
20. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683–1690, doi: [10.1136/heartjnl-2017-312366](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312366), indexed in Pubmed: [29437885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437885/).
21. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, et al. Comparative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: network meta-analysis of 52 816 patients from 12 randomized trials. *Circulation*. 2020; 142(2): 150–160, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786), indexed in Pubmed: [32468837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468837/).
22. Kuramitsu S, Sonoda S, Ando K, et al. Drug-eluting stent thrombosis: current and future perspectives. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021; 36(2): 158–168, doi: [10.1007/s12928-021-00754-x](https://doi.org/10.1007/s12928-021-00754-x), indexed in Pubmed: [33439454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439454/).
23. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019; 40(31): 2632–2653, doi: [10.1093/eurheartj/ehz372](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372), indexed in Pubmed: [31116395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116395/).
24. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367(14): 1297–1309, doi: [10.1056/NEJMoa1205512](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205512), indexed in Pubmed: [22920930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920930/).
25. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016; 37(16): 1284–1295, doi: [10.1093/eurheartj/ehv717](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv717), indexed in Pubmed: [26712838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712838/).
26. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Pre-treatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369(11): 999–1010, doi: [10.1056/NEJMoa1308075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308075), indexed in Pubmed: [23991622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991622/).
27. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(31): 2083–2093, doi: [10.1093/eurheartj/ehu160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160), indexed in Pubmed: [24727884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727884/).
28. Mehta S, Yusuf S, Peters R, 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(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/).
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 494–502, doi: [10.1056/NEJMoa010746](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746), indexed in Pubmed: [11519503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11519503/).
30. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych. *Kardiol Pol*. 2020; 78(Suppl. I): 10–87.
31. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375(9711): 283–293, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62191-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62191-7), indexed in Pubmed: [20079528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079528/).
32. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015; 4(6): 499–508, doi: [10.1177/2048872614564082](https://doi.org/10.1177/2048872614564082), indexed in Pubmed: [25515725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515725/).
33. Goldstein P, Grieco N, Ince H, et al. MULTIPRAC study investigators. Multinational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with Primary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel — the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015; 4(3): 220–229, doi: [10.1177/2048872614547449](https://doi.org/10.1177/2048872614547449), indexed in Pubmed: [25182465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182465/).
34. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Deftereos S, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*. 2014; 167(1): 68–76.e2, doi: [10.1016/j.ahj.2013.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.010), indexed in Pubmed: [24332144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332144/).