

# Komentarz do artykułu: „Leczenie antyagregacyjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym — zalecenia dla zespołów ratownictwa medycznego. Stanowisko ekspertów”

Prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet im. K. Marcinkowskiego, Poznań



Podzielał opinie zawarte w aktualnych zaleceniach dla zespołów ratownictwa medycznego. Moje uwagi przede wszystkim dotyczą strategii postępowania u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). W opracowanych wytycznych preferuje się stosowanie podwójnej terapii

przeciwplatekowej (DAPT) w fazie przedszpitalnej jedynie u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka (koronarografia do 2 h). Chorzy ci stanowią jednak niewielki odsetek osób z NSTEMI. A co z pozostałymi pacjentami? Jak się wydaje, autorzy opracowania „niemo” założyli, że czas do wykonania koronarografii od 2 do 72 godzin (rekomenacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ESC]) przy stabilnym obrazie klinicznym pozwala zweryfikować poprawność rozpoznania, konieczność diagnostyki inwazyjnej i dokonanie wyboru optymalnej strategii terapeutycznej. Realizacja takiego postępowania sugeruje zatem powstrzymanie się od stosowania DAPT w fazie przedszpitalnej, kwestionując tym samym jej patofizjologiczne założenia. Takim zaleceniem kieruje przede wszystkim obawa przed spontanicznymi powikłaniami krwotocznymi — szczególnie przy niewłaściwym rozpoznaniu NSTEMI — i/lub w następstwie konieczności wykonania pilnego pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Opinie kontestujące u chorych z NSTEMI zasadność stosowania DAPT w fazie przedszpitalnej pojawiły się po opublikowaniu wyników badania ACCOAST [1], jednak w badaniu tym brak istotnej skuteczności klinicznej (*efficacy*) i wzrost powikłań krwotocznych (*safety*) dotyczył prasugrelu — nie zaś tikagreloru. W badaniu PLATO u pacjentów z NSTEMI tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem istotnie redukował częstość występowania złożonego punktu końcowego (9,7% vs. 11,8%; RR 0,83; 0,71–0,96), a średni czas od podania leku do koronarografii wynosił ok. 4 godziny [2]. Dlaczego zatem nie stosować tikagreloru w szerszej populacji

chorych z NSTEMI? Dlaczego mamy się ograniczać jedynie do grupy bardzo wysokiego ryzyka, tym bardziej że wg rejestru PL-ACS czas od rozpoznania NSTEMI do koronarografii wynosi ok. 12 godzin! [3]? Podważenie zaś patofizjologicznego uzasadnienia dla fazy przedszpitalnej u chorych z NSTEMI jest niesłuszne. Co prawda, STEMI od NSTEMI różni się formowaniem i lokalizacją obszaru martwicy, to jednak 1/3 chorych z NSTEMI prezentuje martwicę pełnościenną, podobnie jak 1/3 chorych z STEMI ma cechy rozsiaanej martwicy podwierzdzowej lub śródściennej [4, 5]. W obu typach zawału obserwuje się wzrost aktywności płytek. Ponadto w klasycznych już pracach wykazano całkowite zamknięcie naczyń odpowiedzialnego za zawał u 25–40% pacjentów z NSTEMI [6]. Liczba pękniętych blaszek oraz ich morfologia w obrębie łożyska wieńcowego są w obu zawałach podobne, co więcej, w NSTEMI częściej występuje zakrzep „biały” (płytkowy) na zerodowanych blaszkach [7–9]. Dodatkowo rozległość zmian miażdżycowych w obrębie tętnic wieńcowych w NSTEMI jest znacznie większa. Z patofizjologicznego punktu widzenia intensywne leczenie przeciwplatekowe jest wskazane w obu typach zawału niezależnie od obrazu klinicznego. Często podnoszonym argumentem uzasadniającym rezygnację ze stosowania tikagreloru w fazie przedszpitalnej jest krótki czas transportu i „nieostry” początek dolegliwości bólowych. Jakkolwiek średni czas transportu w Polsce jest krótki i wynosi ok. 30 min, to o rozległości zawału, a tym samym jego obrazie klinicznym, decyduje całkowity czas niedokrwienia (*total ischaemic time*). Czas ten — od początku wystąpienia bólu — orientacyjnie można ustalić na podstawie wywiadu. Co ciekawe, krótki czas transportu nie jest argumentem za niestosowaniem DAPT w fazie przedszpitalnej w STEMI, obowiązuje bowiem obligatoryjna konieczność wykonania pierwotnej angioplastyki. Brak tak silnego imperatywu dla chorych z NSTEMI/UA, a także „lęk po ACCOAST” powoduje rzadsze stosowanie DAPT w fazie przedszpitalnej. Obawa przed powikłaniami krwotocznymi jest jednak mało

uzasadniona. W badaniu ATLANTIC tikagrelor podawany w fazie przedszpitalnej u chorych ze STEMI nie spowodował istotnego wzrostu powikłań krwotocznych w porównaniu z pacjentami leczonymi wewnątrzszpitalnie, chociaż ok. 35% osób w obu grupach otrzymało inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa przed koronarografią [10]. Czy zatem obawa przed koniecznością wykonania pilnego CABG ogranicza stosowanie DAPT w fazie przedszpitalnej? Według rejestru AMI-PL tylko ok. 4% chorych z NSTEMI jest operowanych w trakcie pobytu w szpitalu, a 1–1,5% w ciągu pierwszych 24–48 godzin — są to więc odsetki znikome. Ponadto dane z rejestru SWEDEHEART wskazują, że chorych leczonych tikagrelorem można bez narażenia na duże powikłania operować już po 72 godzinach [11]. W cytowanych w aktualnie opracowanych rekomendacjach wytycznych ESC (NSTEMI 2015) zaleca się leczenie antagonistami P2Y12 niezależnie od wyboru strategii — inwazyjnej czy zachowawczej. Skuteczność tej ostatniej potwierdziły wyniki badania CURE [12], a obecnie PLATO [13]. Brak istotnych zmian w koronarografii również nie uzasadnia niechęci do stosowania DAPT w fazie przedszpitalnej. Wydaje się, że po badaniu ACCOAST zasadniczym czynnikiem ograniczającym stosowanie DAPT przed koronarografią jest niepewność dotycząca poprawności rozpoznania NSTEMI. Do zdiagnozowania zawału serca niezbędne są 2 spośród 3 wymaganych objawów: ból, zmiany niedokrwiennie w zapisie elektrokardiograficznym i wzrost stężenia enzymów martwiczych. Dla zespołów pierwszego kontaktu brak możliwości oznaczenia troponin może stanowić pewien problem; dla szpitali bez pracowni hemodynamicznej informacja o podwyższonych stężeniach enzymów martwiczych powinna być bezwzględnie wskazaniem do podania tikagreloru na oddziale SOR lub w trakcie transportu przez zespół ratownictwa medycznego do najbliższej pracowni hemodynamicznej. Na zaproponowanym schemacie (przedstawionym w komentowanym artykule na rycinie 1) droga między szpitalami bez i z pracownią hemodynamiczną powinna być zaznaczona dodatkową strzałką. Czy zatem dla chorych z NSTEMI strategia „immediately after first medical contact” może zostać znacznie ograniczona? Należy powrócić do zapomnianej już skali TIMI RISK SCORE dla NSTEMI/UA, wprowadzając niewielkie zmiany interpretacyjne, przy niezmięnionej liczbie punktów [14]. Spośród siedmiu ocenianych równoważnych cech (po 1 punkcie) tylko jedna (enzymy martwicze) jest dla zespołów wyjazdowych niemożliwa do oceny. Pozostałe sześć ustala się na podstawie wywiadu. Jak wykazali Budaj i wsp. [15], u chorych z NSTEMI wartości od 5 do 7 punktów stwierdza się u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, dla których złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy, zawał i udar) wystąpił w okresie 14 dni — u 20,7% z grupy placebo i u 15,9% leczonych klopidogrelem ( $p < 0,04$ , NNT = 21!). Wprowadzenie przez zespoły ratownictwa do rutynowej oceny (po odpowiednim szkoleniu) prostej skali

ryzyka umocniłoby przekonanie o sensowności stosowania DAPT w fazie przedszpitalnej i znacznie zwiększyłoby liczbę chorych z NSTEMI korzystających z działania tikagreloru. Należy dążyć do upowszechnienia tej strategii poprzez wpisanie jej do dokumentów Ministerstwa Zdrowia regulujących zasady postępowania zespołów ratowniczych. Powtórzmy raz jeszcze — obawy po badaniu ACCOAST wzbudza prasugrel, nie zaś tikagrelor. U pacjentów z NSTEMI stosowanie tikagreloru w fazie przedszpitalnej jest w pełni uzasadnione i konieczne.

**Konflikt interesów:** honoraria za udział w Komitecie doradczym AstraZeneca

### Piśmiennictwo

1. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2013; 369: 999–1010.
2. Cannon CH, Harrington R, James S, et al. Comparison with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375: 283–293.
3. Gąsior M, Gierlotka M, Polonski L. PL-ACS. Prezentacja na Kongresie PTK Poznań 2016.
4. Savage R, Wagner G, Ideker R, et al. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1977; 55: 279–285.
5. Moon J, De Arenza D, Elkington A et al. The pathologic basis of q-wave and non-q wave myocardial infarction. *Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 554–560.
6. DeWood M, Stifter W, Simpson C, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1986; 315: 417–423.
7. Kusama I, Hini K, Kosuge M, et al. Impact of plaque rupture on infarct size ST-elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1230–1237.
8. Fuki K, Kobayashi Y, Mintz G, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques. *Circulation*. 2003; 108: 2473–2478.
9. Takano M, Inami S, Ishibashi F et al. Angiographic follow-up of coronary ruptured plaques in non-culprit lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 653–658.
10. Montalescot G, van't Hof AW, Bolognese L, et al. Effect of pre-hospital ticagrelor during the first 24-h after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. The ATLANTIC-H<sup>2</sup> analysis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016; 9: 646–656.
11. Hansson E, Jideus L, Aberg B et al. Coronary artery by-pass grafting-related bleeding complication in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016; 37: 189–197.
12. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med*. 2001; 345: 494–502.
13. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes *N Eng J Med*. 2009; 361: 1045–1057 (Supplementary Appendix).
14. Antman E, Cohen R, Bernik P, et al. The TIMI-risk score for unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284: 835–842.
15. Budaj A, Yusuf S, Mehta S, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002; 106: 1622–1626.