

Tikagrelor — więcej, powszechniej, wcześniej...

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Więcej, powszechniej, wcześniej

— tytuł niniejszego komentarza ma wskazywać na oczywistą potrzebę coraz częstszego stosowania tikagreloru w Polsce (nadal jesteśmy, wbrew europejskim wytycznym, „krajem klopidogrelowym”, jeżeli chodzi o ostre zespoły wieńcowe), bardziej powszechną świadomość odrębności działań farmakologicznych tego leku

(nie tylko preparat przeciwplatek, ale bardzo interesujący związek o działaniu pleiotropowym, zwłaszcza w kontekście adenozynowych mechanizmów farmakodynamicznych), a także możliwość jak najwcześniejszego podania tego leku pacjentowi z bólem w klatce piersiowej, już na etapie leczenia przedszpitalnego.

Ta ostatnia możliwość jest poparta m.in. bardzo ważnym stanowiskiem polskich ekspertów, zarówno kardiologów, jak i specjalistów medycyny ratunkowej, opracowanym w tym roku przez zespół pod kierunkiem prof. Jacka Kubicy [1]. Co prawda nazwisko Pana Profesora przechodzi już do annałów światowej medycyny jako odkrywca pewnych problemów związanych z tikagrelorem (niekorzystna interakcja z morfiną u chorych z zawałem serca), a więc głównego autora badania IMPRESSION [2], ale — jak wiemy — interakcja ta dotyczy nie tylko tikagreloru, ale również prasugrelu i klopidogrelu.

W przywołanym dokumencie przeznaczonym dla ratownictwa medycznego pada ważne stwierdzenie: „(...) **wciąż powszechnie stosowany w naszym kraju klopidogrel nie jest antagonistą receptora P2Y12 pierwszego wyboru u pacjentów z ACS. U tych chorych w wytycznych ESC rekomenduje się użycie tikagreloru lub prasugrelu jako preferowanych antagonistów receptora P2Y12. W przeciwieństwie do prasugrelu, tikagrelor jest zalecany u wszystkich chorych ze STEMI i NSTEMI-ACS, niezależnie od strategii leczenia, także u osób leczonych zachowawczo i tych, u których zastosowano wcześniej klopidogrel**”. To istotna informacja, zwłaszcza w kontekście przytoczonych nowych regulacji ministerialnych, według których ratownik medyczny może podać pacjentowi w karetce klopidogrel lub tikagrelor. Czytelnik niniejszego suplementu może się zapoznać nie tylko z samym dokumentem — stanowiskiem ekspertów, ale

i wspierającymi go komentarzami — aktualnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii — prof. Jarosława Kaźmierczaka oraz znakomitego kardiologa inwazyjnego, wielce zasłużonego dla rozpropagowywania wczesnego podawania klopidogrelu w Polsce — prof. Stefana Grajka. Profesor Grajek idzie w swoim komentarzu dalej, poszerzając nawet ramy opracowanego dokumentu i udowadnia, że jeszcze częściej, powszechniej i wcześniej należy podawać tikagrelor łącznie z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w przypadku ostrych zespołów wieńcowych.

Należy dodać, że podobny do polskiego dokument ukazał się ostatnio również we Włoszech, co dowodzi, jak ważna jest szeroka implementacja nowych leków przeciwplatekowych do codziennych strategii postępowania zespołów ratownictwa medycznego w przypadku chorych z ostrym zespołem wieńcowym [3].

Jak wygląda aktualne stosowanie nowych leków przeciwplatekowych w ostrych zespołach wieńcowych w wybranych krajach europejskich? W opublikowanej w czerwcu 2017 roku interesującej analizie 4 austriackich ośrodków kardiologii inwazyjnej w prospektywny sposób obserwowano stosowanie różnych antagonistów receptora P2Y12. Obserwacja dotyczyła 808 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddanych leczeniu inwazyjnemu, hospitalizowanych pomiędzy styczniem a czerwcem 2015 roku [4]. W grupie tej u 416 (51,5%) osób rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), a u 392 (48,5%) — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). Średni wiek chorych wynosił $65,7 \pm 12,4$ roku, a 240 (30,9%) osób stanowiły kobiety. Śmiertelność wewnątrzszpitalna była równa 3,5%. Przy wypisie, na co zwracają uwagę autorzy, aż 212 osób (27,2% wszystkich pacjentów) otrzymało klopidogrel, 260 (32,2%) osób — prasugrel, a 297 (36,8%) chorych — tikagrelor, jedynie 11 (1,4%) osób nie otrzymało żadnego antagonisty P2Y12. Szukając przyczyn tak częstego (jak podkreślają autorzy!) przyjmowania klopidogrelu, ze zgrozą zauważano, że 117 pacjentów z grupy, która otrzymała klopidogrel (55,2%), nie miało istotnych przeciwskażeń do stosowania silniejszego, lepszego antagonisty P2Y12. W analizie regresji logitowej czynnikiem zwiększającym szansę otrzymania klopidogrelu, a nie nowszego antagonisty P2Y12, była diagnoza NSTEMI-ACS, wywiad obturacyjnej choroby płuc i starszy wiek.

Daleko nam do Austrii 2015 roku, jeżeli chodzi o stosowanie tikagreloru, prawda? Może bliżej do kraju o nieco gorszej sytuacji ekonomicznej z grupy starych państw Unii Europejskiej — a więc do Hiszpanii 2015 roku? Zobaczmy...

To właśnie Hiszpanie opublikowali miesiąc przed Austriakami wyniki podobnego rejestru z lat 2013–2015, badając wykorzystanie nowych leków przeciwplatek (prasugrel, tikagrelor) w rzeczywistej praktyce terapii ostrych zespołów wieńcowych [5]. Wieloośrodkowy, retrospektywny rejestr był częścią badania ARIAM-Andalusia, w którym skupiono się na wewnątrzszpitalnych zdarzeniach sercowo-naczyniowych i krwawieniach wśród chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi leczonymi kłopidogrelem lub nowymi lekami. W rejestrze zastosowano analizę logitową uzyskanych danych, jak również oceniono wystąpienie punktów końcowych metodą *propensity score*, aby wyeliminować wpływ zmiennych zakłócających.

Rejestr objął łącznie 2906 pacjentów: 55% otrzymało kłopidogrel, a 45% — nowy lek przeciwplatekowy. U blisko 60% chorych stwierdzono STEMI. Częstość stosowania nowych leków przeciwplatekowych, a nie kłopidogrelu, rosła sukcesywnie w latach 2013–2015. Pacjenci, którzy otrzymywali kłopidogrel, byli starsi, częściej dotyczyły ich schorzenia współwystępujące. Śmiertelność całkowita, ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu oraz zakrzepica w stencie występowała rzadziej u osób leczonych nowymi lekami przeciwplatekowymi (2% vs. 9%; $p < 0,0001$; 0,1% vs. 0,5%; $p = 0,025$; 0,07% vs. 0,5%; $p = 0,025$, odpowiednio). Obie grupy nie różniły się w zakresie ryzyka krwawień (3% vs. 4%; $p = \text{NS}$). Po użyciu modelu *propensity score* nadal stosowanie nowych leków przeciwplatekowych, a nie kłopidogrelu, wiązało się ze spadkiem śmiertelności (iloraz szans [OR] 0,37; 95% przedział ufności [CI] 0,13–0,60; $p < 0,0001$) bez wzrostu ryzyka krwawień (OR 1,07; 95% CI 0,18–2,37; $p = 0,094$). Podsumowując, autorzy hiszpańscy stwierdzają, że nadal zbyt często stosuje się w ich kraju kłopidogrel, mimo że nie stanowi już większości przepisywanych leków z grupy antagonistów P2Y₁₂. Pozostawmy to bez komentarza i życzymy dużo zdrowia dysydentom polskiego systemu refundacji leków.

Profesor Stefan Grajek w swoim komentarzu podkreślał potrzebę innego spojrzenia na badanie ATLANTIC, które może być podstawą promowania wczesnego, przedszpitalnego podawania tikagreloru. W sukurs jego słowom przychodzi również najnowsza, bo z czerwca tego roku, kolejna publikacja współautorów badania ATLANTIC. Dotyczy ona tym razem tylko francuskich pacjentów uczestniczących w tym badaniu [6].

Populacja tych chorych obejmowała 660 osób (35,4% wszystkich badanych), a porównano ją z 1202 uczestnikami badania ATLANTIC z pozostałych 12 krajów. Jak pamiętamy, w badaniu porównywano wpływ przedszpitalnego podawania dawki nasycającej tikagreloru na stopień reperfuzji ($\geq 70\%$ rezolucja uniesienia odcinka ST) i przepływ wieńcowy oceniany w skali *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI). Inne punkty końcowe określono jako „złożony punkt

niedokrwienne” (zgon/zawał serca/udar mózgu/potrzeba natychmiastowej rewaskularyzacji/pewna zakrzepica w stencie). Różnice w czasie podania dawki nasycającej tikagreloru (przedszpitalnie lub wewnątrzszpitalnie) wyniosły zaledwie 30–40 minut. Francuscy pacjenci byli młodsi (średni wiek 58,7 vs. 61,9 roku; $p < 0,0001$), częściej stosowano u nich dostęp od tętnicy promieniowej (89,9% vs. 54,8%; $p < 0,0001$), częściej otrzymywali też przedszpitalnie inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa (14,1% vs. 3,1%; $p < 0,0001$) oraz dożylną dawkę enoksaparyny (57,3% vs. 10,1%; $p < 0,0001$). Co prawda, we Francji, podobnie jak w innych krajach, pierwszorzędowy punkt końcowy nie różnił się pomiędzy randomizowanymi grupami, ale tzw. złożony punkt niedokrwienne był nieco niższy we Francji (3,3% vs. 5,1%; $p = 0,07$). Odnotowywano też mniejszą śmiertelność (1,4% vs. 3,3%; $p = 0,01$) i niższe ryzyko krwawień ocenianych w skali krwawień PLATO (1,8% vs. 3,2%; $p = 0,07$). Wydaje się więc, że w tej populacji przedszpitalne stosowanie dawki nasycającej tikagreloru było bardzo bezpieczne.

Na koniec, nie byłbym redaktorem naczelnym „Kardiologii Polskiej”, gdybym nie zacytował bardzo interesującej pracy, która dotyczy poniekąd tikagreloru, a ukaże się już niedługo drukiem na łamach naszego pisma [7]. Autorzy chińscy przeprowadzili proste badanie skuteczności/bezpieczeństwa podwójnej lub potrójnej terapii przeciwplatekowej w grupie wymagającej szczególnie optymalnego leczenia przeciwplatekowego — wśród pacjentów ze STEMI i towarzyszącą cukrzycą, poddawanych leczeniu inwazyjnemu. W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, kontrolowanym placebo, 285 chorych podzielili na trzy grupy: w grupie A (85 osób) pacjenci otrzymali ASA i kłopidogrel, w grupie B (87 osób) — ASA, kłopidogrel i tirofiban, a w grupie C (86 osób) — ASA, tikagrelor i tirofiban. W porównaniu z grupą A, mierzony bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej przepływ w skali TIMI (TIMI 3) w grupach B i C wzrósł istotnie statystycznie (TIMI 3 w grupach A, B, C wyniósł odpowiednio 74%, 91% i 98%, a oceniany TMPG 3 będący jeszcze lepszym indykatorem przepływu wieńcowego na poziomie mikrokrążenia w grupach A, B, C wyniósł odpowiednio 59%, 86% i 97%). Tikagrelor okazał się bardziej efektywny niż kłopidogrel, chociaż najmniejsze ryzyko krwawień charakteryzowało grupę B. Stosowanie tikagreloru wiązało się z mniejszym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, w wielu nowych publikacjach podkreśla się rolę wczesnego podawania tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych. Wczesne wdrożenie tikagreloru w postępowaniu przedszpitalnym w Polsce być może wreszcie spowoduje szersze, powszechniejsze i szybsze stosowanie tego leku w praktyce leczenia ostrych zespołów wieńcowych.

Konflikt interesów: honoraria wykładowe i uczestnictwo w komitetach doradczych następujących producentów leków przeciwplatekowych: Adamed, AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Krka, Pfizer, Sanofi

Piśmiennictwo

1. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiol Pol.* 2017; 75(4): 399–408. doi: 10.5603/KP.a2017.0057.
2. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(3): 245–252.
3. De Luca L, Colivicchi F, Gulizia MM, et al. Clinical pathways and management of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS): a Consensus Document from the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society of Cardiology (SIC), Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU) and Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE). *Eur Heart J Suppl.* 2017; May 19 (Suppl. D): D130–D150.
4. Tscharre M, Egger F, Machata M, et al. Contemporary use of P2Y12-inhibitors in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in Austria: A prospective, multi-centre registry. *PLoS One.* 2017; Jun 20; 12(6): e0179349.
5. Almendro-Delia M, García-Alcántara Á, de la Torre-Prados MV, et al. Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a “Real World” Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; May 30. pii: S1885-5857(17)30270-0.
6. Cayla G, Lapostolle F, Ecollan P, et al. Pre-hospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction in the French ATLANTIC population. *Int J Cardiol.* 2017; Jun 9. pii: S0167-5273(17)30698-8.
7. Liu Y, Liu H, Hao Y, et al. Short-term efficacy and safety of three different antiplatelet regimens in diabetic patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized study. *Kardiol Pol.* 2017; Jun 14. (Ahead of print). doi: 10.5603/KP.a2017.0116.