

Stosowanie prasugrelu w praktyce klinicznej

Deepak L. Bhatt, MD, MPH

Department of Cardiology, Veterans Affairs Boston Healthcare System, oraz Integrated Interventional Cardiovascular Program, Brigham and Women's Hospital i Veterans Affairs Boston Healthcare System – obie instytucje w Bostonie, Massachusetts, Stany Zjednoczone

N Engl J Med 2009; 361:940-942

Dziesiątego lipca 2009 roku, po 18 miesiącach analizie danych, Food and Drug Administration (FDA) zaaprobowała stosowanie leku z grupy pochodnych tienopirydyny, prasugrelu, u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Prasugrel jest najnowszym przedstawicielem grupy inhibitorów płytkowego receptora difosforanu adenozy (ADP), które zapobiegają początkowej aktywacji, a następnie agregacji płytek – wykorzystanie tego mechanizmu stało się ważnym postępowaniem w leczeniu chorób o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej [1]. Wcześniejsze zastosowanie innej pochodnej tienopirydyny, tiklopidyny, w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w celu zahamowania agregacji płytek ułatwiło upowszechnienie stentowania tętnic wieńcowych. Ze względu na możliwość wywołania poważnych działań niepożądanych, takich jak neutropenia, tiklopidyna została szybko wyparta przez klopidogrel, który jest bezpieczniejszy pod względem hematologicznym i wywołuje mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Wykazano, że monoterapia klopidogrelem jest nieco lepsza niż monoterapia kwasem acetylosalicylowym pod względem zapobiegania ponownym incydentom niedokrwinnym u pacjentów po niedawno przeżytym zawałe mięśnia sercowego, udarze niedokrwinnym mózgu lub z objawową chorobą tętnic obwodowych, ale ze względu na koszt klopidogrel nie zastąpił kwasu acetylosalicylowego, a jedynie stał się alternatywnym lekiem u pacjentów, którzy nie tolerują kwasu acetylosalicylowego. W próbach klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób z ostrymi zespołami wieńcowymi lub poddawanych stentowaniu tętnic wieńcowych wykazano, że 12-miesięczne skojarzone leczenie kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem miało przewagę nad podawaniem wyłącznie kwasu acetylosalicylowego.

Nowy przedstawiciel tej klasy, prasugrel, hamuje receptor ADP skuteczniej niż tiklopidyna i klopidogrel (rycina), głównie dlatego, że jest wydajniej metabolizowany, a więc więcej aktywnego metabolitu dociera do płytek. Prasugrel zapobiega więc aktywacji płytek w większym stopniu niż klopidogrel w obecnie stosowanych dawkach. Teoretycznie ten większy efekt *ex vivo* powinien prowadzić do większego zmniejszenia częstości występowania incydentów niedokrwiniennych, ale mógłby również być przyczyną większej częstości krwawień [2]. Słuszność obu tych hipotez potwierdzono w badaniu TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction; numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00097591) [3]. Co więcej, stosowanie leku w warunkach praktyki klinicznej może wiązać się z jeszcze większym ryzykiem krwawień, dlatego FDA zażądała, aby informacja o prasugrelu zawierała szczególne ostrzeżenie (black-box warning) dotyczące tego ryzyka.

W uczestniczącej w tym badaniu populacji 13 608 pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego, u których wykonywano PCI w trybie planowym, prasugrel istotnie zmniejszył ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego i zakrzepicy w stencie w porównaniu z klopidogrelem. Korzyść ta była szczególnie duża wśród chorych na cukrzycę lub osób z uniesieniem odcinka ST. Wydaje się, że leczenie przynosiło korzyści w ciągu całego 15-miesięcznego okresu trwania próby klinicznej.

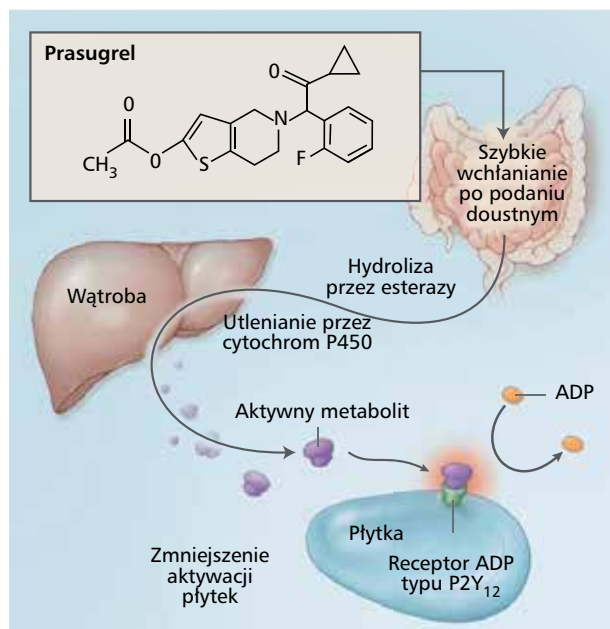
To badanie wydłuża właściwy standardowy czas podwójnego leczenia przeciwplatekowego po ostrym zespole wieńcowym (obecnie 12 miesięcy) do co najmniej 15 miesięcy. Niejasne pozostaje, czy po przeżytym ostrym zespole wieńcowym uzasadnione byłoby bezterminowe podwójne leczenie przeciwplatekowe. Należy rozważyć

kwestię kosztów oraz poważne ryzyko krwawień, ale takie długotrwałe podwójne leczenie przeciwplatekcyjne mogłoby być korzystne u pacjentów, którzy już wcześniej przeżyli ostry zespół wieńcowy. Przyszła dostępność generycznych preparatów kłopidogrelu i trwające próby kliniczne z użyciem innych leków przeciwplatekowych mogą spowodować, że takie leczenie stanie się znacznie bardziej dostępne.

Bez odpowiedzi pozostaje jednak wiele praktycznych pytań. Mimo iż w badaniu TRITON-TIMI 38 wykazano zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego i zakrzepicy w stencie, jednocześnie zwiększyła się częstość występowania poważnych incydentów krwotocznych, w tym nastąpił mały, ale istotny statystycznie wzrost częstości śmiertelnych krwawień (o mniej więcej 3 takie incydenty na 1000 leczonych). Wydaje się, że na występowanie poważnych krwawień narażone są zwłaszcza trzy grupy pacjentów: osoby w podeszłym wieku, pacjenci z niedowagą, a także pacjenci po przebytym udarze mózgu lub incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA). Mimo iż w badaniach z zastosowaniem kłopidogrelu stwierdzono, że choroba obejmująca wiele łożysk naczyniowych była czynnikiem predykcyjnym korzyści z podwójnego leczenia przeciwplatekowego, w małej podgrupie pacjentów po przebytym udarze mózgu lub epizodzie TIA, którzy uczestniczyli w badaniu TRITON-TIMI 38, prasugrel istotnie zwiększył częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych. Najlepiej jest więc unikać stosowania prasugrelu u takich osób.

W odniesieniu do osób w podeszłym wieku i z niedowagą dane farmakokinetyczne pozwalają sądzić, że u pacjentów w wieku co najmniej 75 lat, a także o masie ciała mniejszej niż 60 kg zmniejszenie dawki prasugrelu spowodowałoby prawdopodobnie ograniczenie ryzyka krwawienia. Zamiast zwykłej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg na dobę, u osób o masie ciała mniejszej niż 60 kg zaleca się dawkę 5 mg. Można mieć nadzieję, że nawet w mniejszych dawkach prasugrel wciąż może okazać się skuteczniejszy niż kłopidogrel, a potwierdzenia tej przewagi prasugrelu może dostarczyć trwająca próba kliniczna III fazy. Zasadniczo nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku 75 lub więcej lat, chociaż można rozważyć takie leczenie w przypadku dużego ryzyka związanego z cukrzycą lub uprzednio przebytym zawałem mięśnia sercowego.

Rozwiązanie polegające na stosowaniu mniejszej dawki prasugrelu jest atrakcyjne, na przykład u chorych z częstymi kłopotliwymi krwawieniami w czasie przyjmowania większej dawki. Także i w tym przypadku nie ma jednak dowodów, że skuteczność prasugrelu będzie zachowana, podobnie jak nie ma danych potwierdzających, że u pacjentów, u których w czasie stosowania standardowej dawki prasugrelu wystąpi krwawienie, bezpieczniejsze będzie zastąpienie tego leku kłopidogrelem. Pewną rolę mogłaby tu odgrywać przyłóżkowa ocena czynności płytek, a trwające próby kliniczne być może wyjaśnią, czy ustalanie dawki w zależności od wyników badań czynności płytek wpływa na częstość występowania incydentów niedokrwieniowych lub ryzyko krwawień.



RYCINA Mechanizm działania prasugrelu

Prasugrel jest prolekiem ulegającym szybkiemu i niemal całkowitemu wchłonięciu po doustnym podaniu dawki nasycającej. Następnie jest metabolizowany z wytworzeniem aktywnej postaci, która wiąże się nieodwracalnie z płytkowym receptorem difosforanu adenozyliny (ADP) typu P2Y₁₂ na cały czas życia płytek, hamując w ten sposób ich aktywację i zmniejszając agregację pobudzonych płytek. Przekształcenie prasugrelu w aktywny metabolit następuje w wyniku hydrolizy przez karboksylesterazy jelitowe, a następnie utleniania przez jelitowe i wątrobowe enzymy cytochromu P450. Prasugrel wywiera silniejsze działanie przeciwplatekcyjne niż kłopidogrel, ponieważ jest wydajniej metabolizowany. Niektóre różnice metabolizmu między prasugrelem a kłopidogrelem mogą wynikać z polimorfizmów genetycznych układu cytochromu P450.

U pacjentów uczestniczących w badaniu TRITON-TIMI 38 wykonywano PCI w trybie planowym. U niewielkiej liczby chorych przeprowadzono jednak następnie pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG). Wśród tych pacjentów częstość występowania poważnych krwawień w grupie otrzymującej prasugrel była ponad czterokrotnie większa niż w grupie kłopidogrelu (13,4 vs 3,2%). Kardiochirurdzy, którzy niechętnie operują chorych leczonych kłopidogrelem, stwierdzają prawdopodobnie, że prasugrel jest pod tym względem jeszcze bardziej problematyczny. Strategia podawania prasugrelu pacjentom z ostrymi zespołami wieńcowymi już w chwili przyjęcia do szpitala będzie postrzegana jako wątpliwa i dotychczas nie została zbadana, chociaż w trwającej próbie klinicznej porównuje się prasugrel z kłopidogrelem jako początkowe leczenie w ostrym zespole wieńcowym. Do czasu przeanalizowania takich danych wczesne leczenie prasugrelem, rozpoczynane bez określenia anatomii zmian w tętnicach wieńcowych podczas cewnikowania serca, nie powinno być rutynowym postępowaniem u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST. Stwierdzenie zwiększonej częstości występowania krwawień wśród osób poddawanych CABG stwarza również obawy o możliwość zwiększonego ryzyka krwawień w związku z operacjami innymi niż CABG, które mogłyby być wykonywane u otrzymujących prasugrel

w ciągu poprzedzających 7 dni. Ważne więc będzie gromadzenie danych w rejestrach w celu przeanalizowania częstości występowania krwawień poza starannie zdefiniowanymi populacjami uczestniczącymi w próbach klinicznych.

Niedawne obawy dotyczące ryzyka zakrzepicy u osób, którym wszczepia się stenty uwalniające lek, zwróciły uwagę kardiologów inwazyjnych [4], a część z nich bez wątplenia będzie chciała stosować prasugrel u chorych poddawanych złożonym zabiegom stentowania. W badaniu TRITON-TIMI 38 zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie o mniej więcej 50% dotyczyło zarówno stentów uwalniających lek, jak i niepowlekanych stentów metalowych. Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania wczesnej i późnej zakrzepicy w stencie. Pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi są jednak bardziej zagrożeni zakrzepicą w stencie (a także ogólnie ponownymi incydentami niedokrwieniami) niż ci, u których wykonuje się PCI w trybie planowym [5]. Nawet złożone PCI wiążą się ze znacznie mniejszym ryzykiem incydentów zakrzepowych w przyszłości, jeżeli u pacjenta nie występuje ostry zespół wieńcowy. Należy więc podchodzić ostrożnie do zalecania rutynowego stosowania prasugrelu po PCI wykonywanym w trybie planowym.

Wprowadzenie prasugrelu stanowi postępowanie w leczeniu przeciwplateletowym u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Badanie TRITON-TIMI 38 potwierdza zasadność stosowania tego leku u pacjentów z takimi zespołami, jeżeli wykonanie PCI jest bardzo prawdopodobne, na przykład w zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST lub po koronarografii u osób z zawalem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST. Należy unikać stosowania prasugrelu u osób w podeszłym wieku, z wyjątkiem sytuacji związanych z dużym ryzykiem ponownego incydentu niedokrwienego. Stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących u osób z niedowagą wydaje się uzasadnione, chociaż potrzebne

jest prospektywne potwierdzenie zasadności tej strategii. Rutynowe podawanie prasugrelu już w chwili przyjęcia do szpitala u pacjentów z zawalem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST wydaje się przedwczesne. Stosowanie prasugrelu jako początkowego leczenia u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi nie jest obecnie uzasadnione, ale kwestia ta jest przedmiotem badań. Mimo iż rutynowe stosowanie tego leku po złożonych planowych PCI jest atrakcyjne, takiego postępowania również należy prawdopodobnie unikać do czasu ukończenia dalszych badań.

Dr Bhatt zgłasza otrzymywanie honorariów za wykłady i konsultacje od wielu firm farmaceutycznych, w tym Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Sanofi-Aventis oraz Bristol-Myers Squibb, i przekazywanie ich niekomercyjnym organizacjom. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009; 361: 940-942. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007; 100: 1261-1275.
2. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition -- navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2078-2081.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
4. Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-eluting coronary stents -- promise and uncertainty. *N Engl J Med* 2007; 356: 1059-1060.
5. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet* 2008; 371: 2134-2143. [Erratum, *Lancet* 2008; 372: 536.]



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski
Samodzielna Pracownia Hemodynamiczna
Instytut Kardiologii, Warszawa-Anin*

PRASUGREL – NOWY LEK PRZECIWPŁYTKOWY WSPOMAGAJĄCY ZABIEGI PRZEZSKÓRNEJ ANGIOPLASTYKI WIENCOWEJ

Prasugrel jest już trzecią, po tiklopidynie i klopidoogrelu, tienopirydyną – lekiem hamującym agregację płytek w mechanizmie identycznym jak klopidoogrel (blokowanie receptora płytkowego P2Y₁₂). Jest, podobnie jak klopidoogrel, prolekiem, ponieważ jednak jego metabolizm wątrobowy jest szybszy niż klopidoogrelu, 50% zahamowa-

nie agregacji płytek osiąga się u większości (89%) pacjentów po godzinie od podania doustnej dawki nasycającej 60 mg. W ciągu 5 dni po zaprzestaniu podawania leku w dawce podtrzymującej 10 mg agregacja płytek krwi wraca do wartości wyjściowych. Prasugrel szybciej hamuje więc agregację płytek krwi w porównaniu do tiklopidyny i klopidoogrelu, co może być szczególnie przydatne w leczeniu pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi

poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI). Udowodniono to w randomizowanym wieloosrodkowym badaniu TRITON [1], w którym prasugrel porównywany z kłopidogrelem okazał się skuteczniejszy, zmniejszając częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) zarówno w całej badanej grupie chorych, jak i w podgrupach pacjentów ze STEMI oraz z niestabilną chorobą wieńcową i NSTEMI. Co ważne, wykazano istotną redukcję wczesnej i późnej zakrzepicy w stentach (metalowych i uwalniających leki) u pacjentów leczonych prasugrelem.

Z drugiej strony stosowaniu prasugrelu towarzyszyła zwiększona częstość występowania krwawień, w tym ocenianych jako ciężkie wg skali TIMI (niezwiązane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego). Zwiększony odsetek krwawień szczególnie często występował u osób w podeszłym wieku (≥ 75 roku życia), z niską masą ciała (< 60 kg) oraz po przebytych udarze mózgu lub epizodzie przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA). W tych grupach chorych prasugrel generalnie nie powinien być stosowany, jednak w przypadku pierwszych dwóch, tj. osób w podeszłym wieku i z niską masą ciała, jeżeli są obciążone czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca lub ostry zawał serca z uniesieniem ST (STEMI), podanie leku może być korzystne, jednak zaleca się redukcję dawki podtrzymującej do 5 mg na dobę. Zostało to ustalone wyłącznie na podstawie analizy farmakokinetycznej i farmakodynamicznej, brakuje nadal danych klinicznych potwierdzających tę hipotezę. Ogólnie, na każdy 1000 pacjentów włączonych do badania TRITON i przyjmujących prasugrel w porównaniu z kłopidogrelem u 22 osób mniej doszło do zawału serca, a u 5 osób więcej do ciężkiego krwawienia wg skali TIMI.

Osobnym problemem są operacje pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) u przyjmujących prasugrel – częstość krwawień związanych z operacją była istotnie większa w stosunku do leczenia kłopidogrelem, a różnica ta zniknęła dopiero po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu każdej ze stosowanych w badaniu tienopirydyny.

Stąd Deepak L. Bhatt zwraca uwagę na konieczność wykonania koronarografii przed podaniem dawki nasycającej prasugrelu u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym – z wyjątkiem chorych kierowanych do zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej z powodu

STEMI. Znajomość anatomii tętnic wieńcowych oraz lokalizacji i morfologii zmian miażdżycowych jest bowiem kluczowa dla kwalifikacji do określonego rodzaju leczenia inwazyjnego: PCI lub CABG, w tym ostatnim przypadku istotnie zwiększając narażenie pacjenta na poważne związane z operacją krwawienia po podaniu prasugrelu. Można też zastanawiać się nad możliwością zwiększenia odsetka krwawień po operacjach niekardiochirurgicznych.

Zmniejszenie o 50% częstości występowania zakrzepicy w stentach wydaje się szczególnie atrakcyjną stroną działania prasugrelu, jednak należy zgodzić się z autorem, że dowody na to pochodzą z badań z udziałem wyłącznie osób z ostrymi zespołami wieńcowymi. Natomiast u chorych poddawanych elektrywnym zabiegom PCI sprawa ta jest obecnie niewyjaśniona, chociaż trudno oprzeć się wrażeniu, niepopartemu w tej chwili danymi klinicznymi, że prasugrel może być lekiem przeciwplatekcyjnym z wyboru w przypadkach wykonywania zabiegów PCI *ad hoc*, tj. bezpośrednio po koronarografii u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak np. cukrzyca.

Kolejne randomizowane badania z prasugrelem, mające na celu wyjaśnienie tej i wielu innych wątpliwości, są w toku lub są planowane. Należy przede wszystkim wymienić:

1. TRILOGY ACS: prasugrel *vs* kłopidogrel u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST, leczonych pierwotnie zachowawczo;

2. TRIGGER-PCI: prasugrel *vs* kłopidogrel u pacjentów poddawanych planowej procedurze implantacji stentów uwalniających leki (DES) do tętnic wieńcowych;

3. CYPRESS: prasugrel *vs* kłopidogrel u pacjentów po implantacji stentów Cypher (DES) do tętnic wieńcowych, z oceną skuteczności i bezpieczeństwa różnego czasu trwania terapii przeciwplatekcyjnej (12 lub 30 miesięcy).

Wyniki powyższych badań prawdopodobnie zdefiniują nowe wskazania do zastosowania prasugrelu, przede wszystkim u osób poddawanych planowym zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej.

Piśmiennictwo:

1. Wiviott SD, Barunwald E, McCabe CH, et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007, 357: 2001-2015.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE – CO PRZYNIOSŁY OSTATNIE MIESIĄCE?

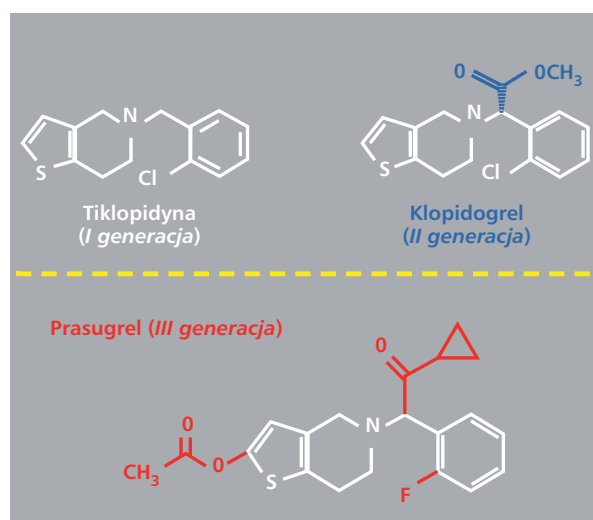
Deepak L. Bhatt, wybitny badacz leków przeciwplatek, osoba szczególnie zasłużona dla rozpropagowania i ustalenia miejsca kłopidogrelu we współczesnej terapii kardiologicznej, w krótkim tekście opublikowanym na łamach *New England Journal of Medicine* komentuje decyzję Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) o zaaprobowaniu nowej pochodnej tienopirydyny – prasugrelu do stosowania klinicznego w Stanach Zjednoczonych z dniem 10 lipca 2009 roku. Czytelnikowi polskiemu należy jest komentarz, że FDA podjęła decyzję pięć miesięcy po dopuszczeniu tego leku do stosowania we wszystkich 27 krajach – członkach Unii Europejskiej (luty 2009 r.). Leki te różnią się pomiędzy kontynentami tylko nazwą, nosząc handlowy znak: Effient (Stany Zjednoczone) lub Efient (Europa, w tym Polska).

Gdyby na rynek farmaceutyczny wchodziła tylko ta jedna (prasugrel) substancja z grupy antagonistów receptora P2Y₁₂, na dodatek de facto nie wiele różniącą się od swych starszych braci w grupie pod względem budowy chemicznej (wszystkie są pochodnymi tienopirydyny – tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel), zapewne sytuacja byłaby prostsza (ryc. 1). Tak prosta nie jest,

bowiem „do drzwi pukają” już kolejne leki z grupy antagonistów, działające na ten sam receptor, ale nie będące pochodnymi tienopirydyny. Są one bezpośrednimi antagonistami receptora, a ich działanie ma charakter odwracalny (ryc. 2)

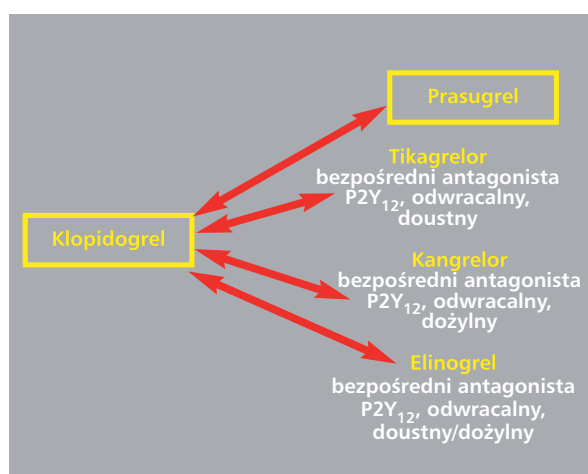
Rok 2009 przyniósł jak na razie nie tylko rejestrację prasugrelu na podstawie omówionych i przypomnianych przez Bhatta wyników badania TRITON-TIMI 38, ale również ogłoszenie we wrześniu tego roku, wyników 2 wielkich badań klinicznych (łącznie randomizujących blisko 44 000 pacjentów!) z tikagrelor (PLATO) oraz większą dawką kłopidogrelu (CURRENT OASIS 7).

Podsumowując ich wyniki w dużym uproszczeniu, TRITON-TIMI 30 wykazał większą skuteczność prasugrelu niż rutynowo stosowanego kłopidogrelu, przy istotnie większym ryzyku powikłań krwotocznych. Badanie CURRENT OASIS 7 wykazało przewagę zintensyfikowanego dawkowania kłopidogrelu (wszyscy leżeni inwazyjnie przyjmują dawkę nasycającą 600 mg, następnie przez tydzień dawkę 150 mg na dobę i do końca roku 75 mg na dobę) nad dawkowaniem klasycznym pod względem skuteczności, przy granicznym statystycznie wzroście liczby krwawień. Badanie PLATO wykazało wyższość tikagreloru nad klasycznym dawkowaniem kłopidogrelu pod względem skuteczności przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie krwawień. Już



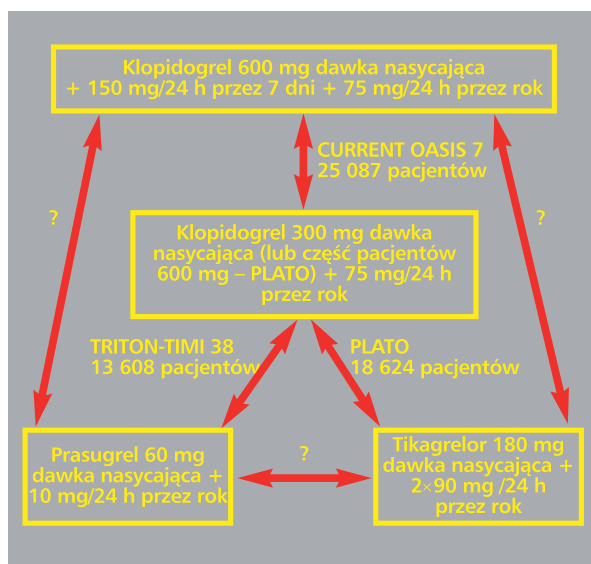
RYCINA 1

Budowa chemiczna trzech aktualnie zarejestrowanych leków z grupy antagonistów receptora P2Y₁₂, pochodnych tienopirydyny.



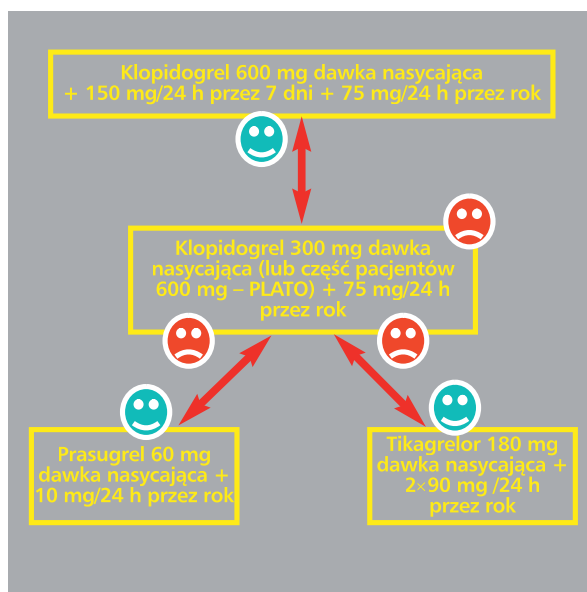
RYCINA 2

Konkurujące z kłopidogrelem nowe leki przeciwplatek z grupy antagonistów receptora P2Y₁₂; w ramach zaznaczono leki zarejestrowane; tikagrelor, kangrelor oraz elinogrel są aktualnie w trakcie badań przedrejestracyjnych.



RYCINA 3

Aktualnie zakończone badania nad nowymi lekami przeciwplatekcyjnymi (strzałki), jak i nową strategią dawkowania kłopidogrelu w ostrych zespołach wieńcowych; podano oceniane w nich schematy terapeutyczne w ramach, nazwę badań, liczbę zrandomizowanych chorych oraz zaznaczono znakami zapytania brakujące ogniwa porównań (brakujące badania – strzałki ze znakami zapytania), bez których ustalenie przyszłych schematów postępowania terapeutycznego będzie bardzo trudne; rycina autorska, Filipiak, 2009.



RYCINA 4

Rycina podsumowująca wyniki badań: TRITON-TIMI 38, PLATO oraz CURRENT-OASIS 7 (porównaj opisy do ryciny 3), na które uwzględniono tylko wyniki skuteczności stosowanej terapii w zakresie tzw. twardych punktów końcowych i ryzyka zakrzepicy w stencie. Wyniki lepsze dla danej strategii symbolizują „uśmiechnięte twarze”. „Twarze zasmucone” to wyniki gorsze w stosunku do strategii porównywanej. Rycina autorska, Filipiak, 2009.

te wyniki badań wymagają od nas przemyślenia i poukładania na mapie medycyny opartej na dowodach naukowych, co proponuję na swojej autorskiej rycinie. Widać z niej wyraźnie, że brakuje badań porównujących prasugrel i tikagrelor pomiędzy sobą, jak i z nową strategią podawania kłopidogrelu w większej dawce (ryc. 3).

Gdyby oprzeć się tylko na skuteczności testowanych schematów terapeutycznych, jedno jest pewne, co zilustrowano na rycinie 4, że do historii odchodzi klasyczny model stosowania kłopidogrelu z dawką nasycającą 300 mg i podawaniem przez rok 75 mg leku dziennie. Jak słusznie zauważa Bhatt, badanie TRITON-TIMI 38 podważa również dogmat 12-miesięcznego podwójnego leczenia, przesuwając tę granicę do co najmniej 15 miesięcy. Za rzadko mówią o tym polscy kardiolodzy i wykładowcy.

O tym, czy stosować będziemy prasugrel, tikagrelor (po jego rejestracji) czy duże dawki kłopidogrelu zadecydują kolejne analizy trzech przytoczonych przeze mnie badań, w tym zwłaszcza te dotyczące częstości występowania krwawień, ich odległych skutków i bezpieczeństwa przewlekłego stosowania tych leków. Osobiście sądzę, że wszystkie trzy strategie mają szansę na

znalezienie swojego miejsca w odpowiednich grupach chorych w przyszłości. O ile bowiem leku bardziej agresywnego potrzebować będą pacjenci z cukrzycą czy chorzy z większym ryzykiem zakrzepicy w stencie (prasugrel), u chorych z większym ryzykiem operacji w przyszłości (nie tylko kardiochirurgicznej) będziemy skłonni podawać leki potencjalnie szybko odwracalne (tikagrelor), a u chorych, o których anatomii drzewa wieńcowego nic nie wiemy, w transporcie przedszpitalnym, skłonni będziemy na razie stosować leki najdłużej obecne na rynku i zalecane w standardach postępowania (kłopidogrel 600 mg). Opracowanie odpowiednich przesłanek do hierarchizacji tych preparatów (nawet w formie opinii ekspertów, a nie zaleceń czy konsensusu) staje się zatem potrzebą chwili. Warto się już tym teraz zająć, do czego gorąco namawiam: byłego Przewodniczącego, Przewodniczącego i Przewodniczącego-Elekta Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Pozwolicie Państwo, że tym osobistym apelem skierowanym do Prof. Prof.: Adama Witkowskiego, Macieja Lesiaka i Dariusza Dudka, zakończę swój komentarz.