

Komentarz. Zaskakująca ewolucja preferencji leczenia przeciwplatekowego z perspektywy przełomu 2017 i 2018 roku

Commentary. A surprising evolution of antiplatelet preferences from the turn of 2017 and 2018

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W komentowanym artykule dokonano fachowej analizy najnowszych doniesień dotyczących klopidogrelu. Artykuł pióra Prezesa Elekta Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest z pewnością wart przeczytania i głębszej refleksji. Przypomniano w nim, że klopidogrel, mimo wejścia na rynek nowszych pochodnych w swojej grupie (prasugrel, tikagrelor, kangrelor), nadal ma najszersze wskazania terapeutyczne i jest stosowany zarówno u osób z takim rozpoznaniem, jak ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, choroba tętnic obwodowych, choroba wieńcowa wymagająca rewaskularyzacji, jak i w wielu sytuacjach implantowanych nowoczesnych urządzeń, w tym terapii po implantacji przeszłonkowej zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*). Jeszcze kilka lat temu wydawało się, że rola klopidogrelu się zmniejsza, wobec wzrostu znaczenia tikagreloru i prasugrelu w ostrych zespołach wieńcowych i po nich. Wydaje się jednak, że najnowsze dane, a zwłaszcza wyniki badań klinicznych opublikowanych w 2017 roku,

wskazują, że do lamusa historii szybciej przejdzie kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), zwłaszcza ten sprzedawany w Polsce w dawkach 75 mg (najczęściej przepisywany preparat — Acard[®]), a nie klopidogrel. Jak udowodniłbym tak postawioną tezę i dlaczego pozycja klopidogrelu na przełomie lat 2017/2018 wzrosła, a ASA 75 mg spadła, postaram się udowodnić w pięciu punktach poniżej.

Po pierwsze, pozycja klopidogrelu uległa wzmocnieniu po publikacji nowych wytycznych dotyczących leczenia chorób naczyń obwodowych i wad serca w 2017 roku. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących choroby naczyń obwodowych po raz pierwszy zasygnalizowano, choć na razie w klasie IIb, wyższość klopidogrelu nad ASA. To niesłychane wydarzenie, bowiem w większości przypadków po zakończonym leczeniu podwójnym (ASA + klopidogrel) w wytycznych sugeruje się podawanie jednego leku przeciwplatekowego — ASA lub klopidogrelu (do decyzji lekarza). Jaką decyzję podejmie lekarz, jeżeli równocześnie przedstawia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

mu się zalecenie dotyczące preferowania kłopidogrelu nad ASA w tych samych wytycznych? A rzecz będzie dotyczyć szerokiej grupy pacjentów po rewaskularyzacji naczyń różnych łożysk, pacjentów z chorobą naczyń obwodowych kończyn czy naczyń szyjnych. Dlaczego to zalecenie pojawia się dopiero po 20 latach od przeprowadzenia badania *head-to-head* (bezpośrednie prospektywne porównanie obu substancji), a więc badania CAPRIE z 1996 roku?

Przypomnijmy, że w badaniu tym kłopidogrel obniżał ryzyko zawału serca o 20% w stosunku do ASA w grupie osób z różną lokalizacją miażdżycy. Jednak ograniczenie występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) było już mniej wyraźne (9%), a na dodatek lek (kłopidogrel w 1996 r.) był wtedy mało przebadany, drogi; przegrywał „farmakoekonomiczne starcie” ze starym, stuletnim ASA wytwarzanym przez przemysł generyczny — tanim i dostępnym bez recepty. Zauważmy, że dopiero teraz, gdy dostępność kłopidogrelu jest zdecydowanie większa, a ceny preparatu niższe, zaczynamy powracać do wyników badania CAPRIE, co uczynili eksperci wytycznych leczenia chorób obwodowych naczyń w Europie w 2017 roku.

Również w wytycznych poświęconych wadom serca wielokrotnie na lekarza przerzucono decyzję dotyczącą leczenia ASA lub kłopidogrelem. Przykładowo, gdy chory ze sztuczną zastawką jest poddawany angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia/ryzyko niedokrwienia, po zastosowaniu potrójnej terapii przez miesiąc albo okres do 6 miesięcy, dalej leczymy pacjenta już tylko do roku starym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym pod kontrolą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) oraz ASA lub kłopidogrelem. Jeszcze bardziej interesująco wygląda zalecenie dotyczące podgrupy osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem, którym możemy od początku implantacji stentu podawać tylko lek przeciwkrzepliwym i kłopidogrel (ASA przegrał i tym razem — nie łączymy ASA ze starym lekiem przeciwkrzepliwym). To nowe zalecenie przypomniano na rycinie 1.

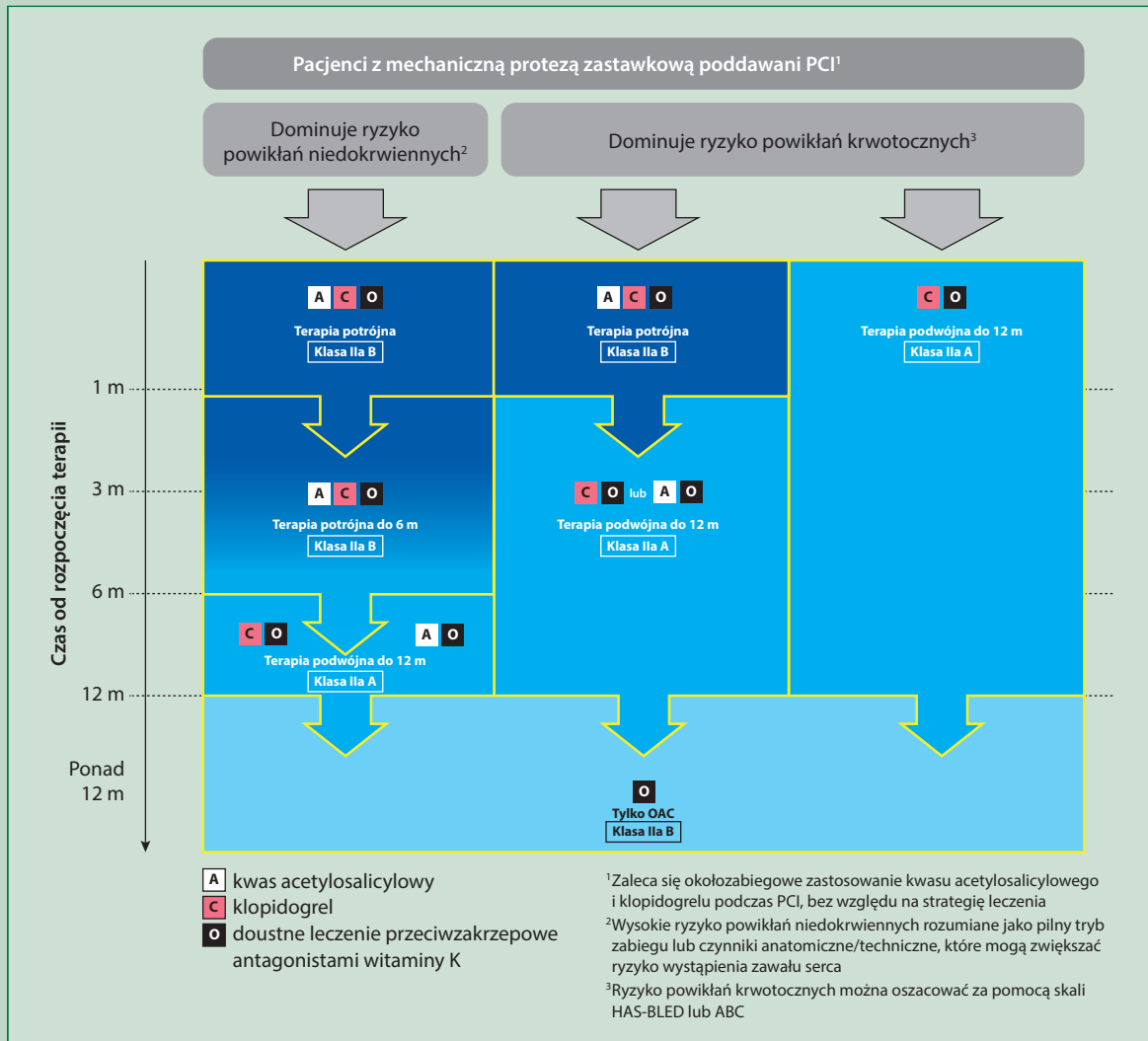
W innym miejscu wytycznych wprowadzono nowe zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatek-

go po wszczępieniu TAVI. W całkowicie nowym zaleceniu klasy IIa napisano: „należy rozważyć podwójną terapię przeciwplatekową w okresie pierwszych 3–6 miesięcy po TAVI, z następczą dożywną terapią jednym lekiem przeciwplatekowym, u chorych niewymagających antykoagulacji”, a w klasie IIb rozwinęto to zalecenie, pisząc: „można rozważyć pojedynczą terapię przeciwplatekową po TAVI w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia”. Zwróćmy uwagę na to, że taki zapis znowu umożliwi wybór między ASA a kłopidogrelem i w wielu ośrodkach wybiera się preferencyjnie właśnie ten drugi lek — chociażby ze względu na to, że pacjenci Ci mają mocno zaawansowane zmiany miażdżycowe w innych łożyskach, co w zaleceniach dotyczących chorób naczyń obwodowych implikuje potrzebę preferowania kłopidogrelu.

Po drugie, pozycja kłopidogrelu uległa wzmocnieniu po publikacji kilku nowych badań, w których potwierdzono i ugruntowano szczególne miejsce tego leku na firmamencie *evidence-based medicine* (EBM). To nie tylko omówione w artykule wybrane, starsze czy młodsze, badania, takie jak TOPIC czy CHANGE DAPT, decydują o szczególnym miejscu kłopidogrelu. Jest on nadal najlepiej i najgruntowniej przebadanym doustnym lekiem przeciwplatekowym, jaki kiedykolwiek stosowano. Warto to przemyśleć, porównując jedną z pierwszych rycin, jakie znalazły się w tegorocznych wytycznych dotyczących podwójnego leczenia przeciwplatekowego również opublikowanych przez ESC w 2017 roku (ryc. 2).

Po trzecie, mimo niewątpliwej wyższości tika-greloru nad kłopidogrelem u chorych po ostrych zespołach wieńcowych (potwierdzonej m.in. w tegorocznych wytycznych dotyczącymi leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST), nadal to kłopidogrel jest lekiem częściej stosowanym. Zastanawiając się nad tym fenomenem, należy wskazać wiele aspektów porównań tych substancji — nie tylko ekonomiczny, co pozwoliłem sobie uczynić na autorskim porównaniu poniżej (ryc. 3).

Po czwarte, kłopidogrel w farmakoterapii sercowo-naczyniowej zyskiwał zawsze szczególnie wtedy, gdy malała rola pierwszego z dawnych leków przeciwplatekowych — ASA. Zmalała ona w 2017 roku po publikacji (śmiem twierdzić najważniejszego badania klinicznego ubiegłego roku) badania

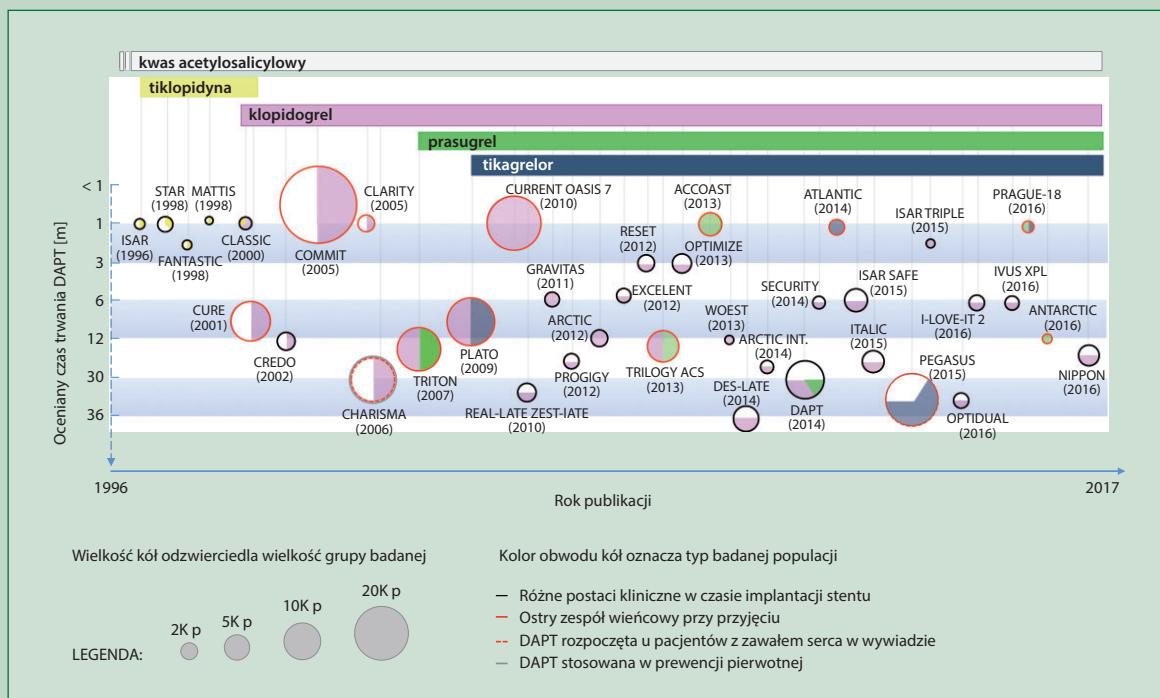


Rycina 1. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową poddawanych angioplastyce wieńcowej według wytycznych *European Society of Cardiology* z 2017 roku (przedrukowano za zgodą z *Kardiol. Pol.* 2018; 76, 1: 41); PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłona angioplastyka wieńcowa; HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal function, Abnormal liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs and alcohol*) — nadciśnienie tętnicze (1 pkt.), nieprawidłowa funkcja nerek (1 pkt.), nieprawidłowa funkcja wątroby (1 pkt.), udar mózgu (1 pkt.), predyspozycja do krwawień (1 pkt.), niestabilne wartości INR (1 pkt.), podeszły wiek (1 pkt.), leki i alkohol (1 pkt.)

COMPASS. To silny cios zadany ASA, zwłaszcza w dawce 75 mg.

Jak pamiętamy, w ogłoszonym w sierpniu 2017 roku badaniu COMPASS udowodniono, że dodanie riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg/dobę do 100 mg ASA jest lepsze niż 100 mg ASA podawanego w podstawowym, zdawałoby się dawniej, wskazaniu klinicznym — miażdżycy naczyń — w dużej grupie pozostających w stabilnym stanie chorych z szerokim spektrum miażdżycy naczyń. W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu 27 395 osób ze stabilną formą miażdżycowej choroby naczyń

(stabilna choroba wieńcowa lub miażdżycy innego łożyska naczyniowego) poddano randomizacji do otrzymywania riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg/dobę z ASA w dawce 100 mg/dobę lub samego riwaroksabanu (2 × 5 mg/d.), lub samego ASA w dawce 100 mg/dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym były zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, udary mózgu i zawały serca. Badanie przerwano przedwcześnie ze względu na istotną przewagę leczenia skojarzonego riwaroksabanem i ASA nad pozostałymi grupami randomizacji po średnim okresie 23 miesięcy. Pierwszorzędowny punkt końcowy



Rycina 2. Historia badań nad kwasem acetylosalicylowym i nowszymi lekami przeciwplateletowymi w chorobie wieńcowej — porównaj wielkość różowych pól korelujących z liczbą pacjentów poddanych randomizacji do danego programu klinicznego; wykres według wytycznych *European Society of Cardiology* z 2017 roku (przedrukowano za zgodą z *Kardiol. Pol.* 2017; 75, 12: 1223); DAPT (dual anti-platelet therapy) — podwójna terapia przeciwplateletowa

wystąpił rzadziej u chorych leczonych riwaroksabanem z ASA niż w grupie poddanej monoterapii ASA (379 pacjentów [4,1%] *v.* 496 pacjentów [5,4%]; ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] 0,76; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] CI 0,66–0,86; $p < 0,001$), choć duże zdarzenia krwotoczne wystąpiły częściej w tej grupie (288 pacjentów [3,1%] *v.* 170 pacjentów [1,9%]; HR 1,70; 95% CI 1,40–2,05; $p < 0,001$). Nie odnotowano jednak różnic w zakresie najważniejszych krwawień (krwawienie wewnętrzczaszkowe lub krwawienia prowadzące do zgonu), a i samo występowanie dużych krwawień dotyczyło zaledwie 3,1% pacjentów (3 osoby/100 tak leczonych *v.* 2 osoby/100 leczonych w grupie poddanej monoterapii ASA). W badaniu odnotowano łącznie 313 zgonów (3,4%) w grupie leczonej riwaroksabanem z ASA w stosunku do 378 zgonów (4,1%) w grupie leczonej samym ASA (HR 0,82; 95% CI 0,71–0,96; $p = 0,01$). Pierwszorzędowy punkt końcowy nie różnił się w grupie leczonej ASA w porównaniu z grupą poddaną monoterapii riwaroksabanem, chociaż duże krwawienia występowały częściej w tej grupie niż

u chorych poddanych monoterapii ASA (również u 3 osób/100 leczonych). Wnioski, które autorzy badania przedstawili w jednocześnie ogłoszonej publikacji w „*New England Journal of Medicine*”, są następujące: „U pacjentów ze stabilną chorobą o podłożu miażdżycowym riwaroksaban w dawce 2 razy 2,5 mg/dobę z ASA w dawce 100 mg/dobę wpływał korzystniej na rokowanie sercowo-naczyniowe, przy większym odsetku dużych krwawień, niż leczenie samym ASA w dawce 100 mg/dobę”.

Warto się zastanowić nad implikacjami tych obserwacji. Kardiologów w zakresie leczenia choroby wieńcowej obowiązują wprawdzie jeszcze wytyczne ESC z 2013 roku, oparte na monoterapii ASA, ale w kontekście badania COMPASS można dziś powiedzieć, że leczenie ASA w monoterapii tych chorych jest najgorszą opcją leczenia spośród grup porównywanych w badaniu COMPASS. Jeżeli w szerokiej grupie stabilnej choroby wieńcowej w kolejnych wytycznych zostanie zaproponowane lepsze leczenie, to będzie to podawanie riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg ze 100 mg ASA. W tym kontekście

A Spojrzenie na antagonistów receptora P2Y ₁₂				
	klopidogrel	prasugrel	tikagrelor	kangrelor
Blokada receptora	☹️	☹️	😊	😊
Prolek	☹️	☹️	😊	😊
Częstość podawania na dobę	😊	😊	☹️	☹️
Początek działania	☹️	😐	😐	😊
Koniec działania po odstawieniu	☹️	☹️	😐	😊
Koszty terapii	😊	☹️	😐	☹️
Dostępność w Polsce	😊	☹️	😊	☹️

B Spojrzenie na antagonistów receptora P2Y ₁₂				
	klopidogrel	prasugrel	tikagrelor	kangrelor
Blokada receptora	☹️		😊	
Prolek	☹️		😊	
Częstość podawania na dobę	😊		☹️	
Początek działania	☹️		😐	
Koniec działania po odstawieniu	☹️		😐	
Koszty terapii	😊		😐	
Dostępność w Polsce	😊		😊	
Dla kogo?	OZW, stabilna choroba wieńcowa, PCI, PAD, udar mózgu	OZW z PCI	OZW Stan po zawale serca	Angioplastyka wieńcowa

Rycina 3A, B. Autorskie porównanie najbardziej optymalnych (uśmiechnięte zielone twarze), średnich (białe neutralne twarze) i najmniej optymalnych (nieuśmiechnięte czerwone twarze) cech czterech leków z grupy antagonistów receptora P2Y₁₂ (pierwszy ranking) oraz dwóch realnie dostępnych w Polsce — klopidogrelu z tikagrelorem. Koncepcja autorska, slajdy wykładowe z konferencji „Postępy leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplateletowego”, Warszawa, 2017, prof. Krzysztof J. Filipiak; w porównaniu uwzględniono: typ blokady receptora (preferowana odwracalna nad nieodwracalną), kwestię metabolizmu leku (istnienie proleku lub nie), łatwość podawania doustnego raz/dobę, szybkość działania po podaniu (najszybsza w przypadku podawanego dożylnie kangreloru), możliwość operowania chorych szybko po odstawieniu leku, koszty terapii, dostępność w Polsce; na rycinie B przedstawiono już tylko dwa leki dostępne w Polsce, ukazując zasadnicze różnice wskazań do ich stosowania; OZW — ostry zespół wieńcowy; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokrotna angioplastyka wieńcowa; PAD (*peripheral artery disease*) — choroba naczyń obwodowych

stosowanie w Polsce jako farmakoterapii dominującej w tym wskazaniu preparatów o dawkowaniu 75 mg (najpopularniejszy — Acard® 75 mg) wydaje się już szczególnie anachroniczne.

Po piąte — choć nie dotyczy to już bezpośrednio klopidogrelu, ale jest zgodne z moim rozumowaniem z poprzedniego punktu — jeszcze jedno wydarzenie sprzed miesiąca (listopad 2017 r.) osłabia pozycję ASA na korzyść leków antagonizujących P2Y₁₂. Kolejny cios dla ASA przyszedł z dziedziny, wydawałoby

się, nieobfitującej w nowoczesne badania farmakologiczne — z **kardiochirurgii**. W zaprezentowanym na kongresie *American Heart Association* badaniu DACAB (*Efficacy and safety of a dual ticagrelor plus aspirin antiplatelet strategy after coronary artery bypass grafting*) 500 pacjentów po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego objęto randomizacją do trzech grup otrzymujących: ASA w dawce 100 mg łącznie z tikagrelorem w dawce 2 razy 90 mg/dobę lub tikagrelorem w dawce 2 razy 90 mg/dobę, lub ASA w dawce 100 mg/

/dobę. Badaną grupę stanowili 60-latkowie operowani z powodu niestabilnej lub stabilnej dławicy, z zaburzeniami lipidowymi (72–75%), nadciśnieniem tętniczym (72–76%), cukrzycą (40–45%), po przebytych zawałach serca (26–26%) w trzech grupach randomizacji. Większości chorych przyznano 23–32 punktów w skali SYNTAX; wykonywano średnio blisko cztery zespolenia, oceniając łącznie 1460 żylnych pomostów. W badaniu drożności pomostów po roku stwierdzono najlepszy wynik w grupie leczonej ASA w dawce 100 mg z tikagrelorom (88,7% drożności), następnie w grupie leczonej tikagrelorom (82,8%), najgorzej zaś wypadło leczenie samym ASA, co przecież stanowi aktualny standard leczenia (76,5%). Również w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu)

najgorzej rokowali pacjenci leczeni ASA (5,4%) w porównaniu z leczonymi tikagrelorom (2,4%) lub ASA stosowanym łącznie z tikagrelorom (1,8%).

Czy ktoś z Państwa ma jeszcze wątpliwości co do zasadności tezy, którą postawiłem na początku niniejszego komentarza? Czyż nie był to zły rok dla ASA (zwłaszcza ASA w dawkach innych niż 100 mg), a dobry rok dla kłopidogrelu, czy — szerzej — dla grupy doustnych leków przeciwplatek antagonyzujących P2Y₁₂ i nowych leków przeciwkrzepliwych kosztem staromodnego ASA?

Zaskakująca ewolucja preferencji leczenia przeciwplatekowego z perspektywy przełomu lat 2017 i 2018 stała się faktem, Q. E. A. D.

Piśmiennictwo u autora komentarza