

# Wczesne leczenie tikagrelorem (przed koronarografią) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym: zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) i niestabilną dusznicą bolesną (UA)

## Early treatment with ticagrelor (before coronarography) in patients with acute coronary syndrome: non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI-ACS) and unstable angina (UA)

Stefan Grajek, Anna Ołasińska  
I Klinika Kardiologii UM w Poznaniu

### STRESZCZENIE

W fazie przedszpitalnej u chorych z rozpoznaniem NSTEMI-ACS/UA tikagrelor jest lekiem z wyboru skuteczniejszym od klopidogrelu. W przeciwieństwie do prasugrelu jego zastosowanie nie wymaga znajomości zmian w tętnicach wieńcowych i jest rekomendowane u pacjentów leczonych zarówno interwencyjnie, jak i zachowawczo. Nadto może być podawany chorym leczonym uprzednio klopidogrelem w dawkach podtrzymujących 75 mg/dobę, a także uderzeniowych 300/600 mg/dobę. W żadnej z tych sytuacji prasugrel nie jest zalecany. Co więcej, w przeciwieństwie do prasugrelu po zastosowaniu tikagreloru w fazie przedszpitalnej zarówno u chorych w NSTEMI, jak i STEMI w okresie 30 dni nie obserwuje się niekorzystnego fenomenu polegającego na istotnym wzroście powikłań krwotocznych (*safety*) przy braku redukcji powikłań niedokrwiennych (*efficacy*). Efekt ten („trauma po ACCOAST”) — mimo że dotyczył prasugrelu — został przytoczony jako argument kwestionujący u chorych z ACS znaczenie farmakoterapii w fazie przedszpitalnej. W pracy omówiono patofizjologiczne i kliniczne przesłanki potwierdzające zasadność stosowania tikagreloru w fazie przedszpitalnej. U chorych z NSTEMI-ACS kolejną przeszkodą utrudniającą stosowanie tikagreloru przed koronarografią są obawy przed niewłaściwym rozpoznaniem. W warunkach przedszpitalnych wynika to przede wszystkim z braku możliwości oznaczenia troponin, jakkolwiek nie są one niezbędne do poprawnego rozpoznania. Można je bowiem ustalić, opierając się na dostępnym zapisie ekg, wywiadzie i badaniu fizykalnym. Zebrane dane pozwalają na oszacowanie ryzyka w skali TIMI Risk Score (Antman) i podjęcie decyzji terapeutycznej w przypadku chorych z NSTEMI-ACS. Skala powinna być wprowadzona we wszystkich karetkach pogotowia oraz na oddziałach SOR, szczególnie w tych szpitalach, w których nie ma pracowni hemodynamicznej. Inne przyczyny opóźniające wczesne podawanie tikagreloru to inercja terapeutyczna i/lub opieszałość decyzyjna. Istotnym czynnikiem ograniczającym stosowanie leku jest brak dostatecznej wiedzy o jego właściwościach. Dane z rejestrów wskazują, że w poszczególnych ośrodkach tikagrelor stosowano w 5–100%, nadto częściej w ośrodkach akademickich i w szpitalach z pracownią hemodynamiczną. Konieczna jest zatem nieustanna edukacja zarówno lekarzy, jak i pozostałego personelu medycznego.

**Słowa kluczowe:** NSTEMI-ACS/UA, leczenie przedszpitalne, tikagrelor, powikłania krwawienia, TIMI RISK Score  
Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (3): 3–12

### ABSTRACT

Ticagrelor is a treatment of choice more effective than clopidogrel in the pre-hospital phase of NSTEMI-ACS/UA. Unlike prasugrel, its use does not require knowledge of coronary anatomy and is recommended in patients treated both with coronary intervention and conservatively. Moreover, it can be given to patients treated previously with clopidogrel in maintenance doses 75 mg/day as well as loading doses 300/600 mg. In none of these situations prasugrel is recommended. Moreover, with the use of ticagrelor, in contrast to prasugrel, adverse phenomenon involving a significant increase in hemorrhagic complications (*safety*) in the absence of reduction of ischemic complications (*efficacy*) is not observed within 30 days in the pre-hospital

phase in both NSTEMI and STEMI patients. This effect (“trauma after ACCOAST”) — although it concerned prasugrel — was quoted as an argument challenging the importance of pharmacotherapy in the prehospital phase in patients with ACS. The paper discusses the pathophysiological and clinical premises that support the use of ticagrelor in the prehospital phase. In patients with NSTEMI-ACS concerns of misdiagnosis stand as another obstacle impeding the use of ticagrelor before coronary angiography. In prehospital circumstances that is primarily due to the inability to assess troponin level, although they are not necessary for proper diagnosis. This can be determined by assessment of the available ECG tracing, anamnesis and physical examination. The collected data allow the estimation of risk in the TIMI scale Risk Score (Antman) and therapeutic decision-making for patients with NSTEMI-ACS. The scale should be introduced in all ambulances and hospital emergency units, especially in hospitals without cath-lab. Other causes that delay the early administration of ticagrelor are therapeutic inertia and/or tardiness in decision-making. An important factor limiting the use of drug is lack of sufficient knowledge of its properties. Data from registers indicate that in individual centres ticagrelor was used in 5–100%, more often in academic centres and in hospitals with a cath-lab. Thus, it is necessary to continually educate practitioners and other medical staff.

**Key words:** NSTEMI-ACS/UA, prehospital treatment, ticagrelor, bleeding complication, TIMI RISK Score

Kardiologia Inwazyjna 2018; 13 (3): 3–12

W ubiegłym roku ukazało się obszerne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące zasad leczenia antyagregacyjnego dedykowane zespołom ratownictwa medycznego [1]. Jednoznacznie zalecano stosowanie leczenia antyagregacyjnego w fazie przedszpitalnej u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) oraz u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*) bardzo wysokiego ryzyka. Rekomendacje dla chorych NSTEMI-ACS wysokiego i umiarkowanego ryzyka były mniej pryncypialne? Zalecano jedynie transport tych chorych do szpitala z 24-godzinnym dyżurem hemodynamicznym, bez konieczności wdrożenia leczenia przeciwplatekowego w fazie przedszpitalnej. W komentarzu do stanowiska przedstawiłem opinię, podkreślając konieczność szerszego stosowania terapii przeciwplatekowej w fazie przedszpitalnej u chorych z NSTEMI-ACS również w grupie wysokiego i umiarkowanego ryzyka [2]. Pomimo wielu racjonalnych argumentów nadal stosowanie tego typu leczenia w Polsce jest zdecydowanie niedostateczne, by nie powiedzieć — znikome, nawet u chorych ze STEMI [3], u których zasadność wczesnego (przed koronarografią) leczenia przeciwplatekowego jest powszechniej akceptowana [4, 5]. Z kolei patofizjologiczne przesłanki zdają się dostarczać więcej argumentów na rzecz konieczności leczenia przeciwplatekowego w przypadku zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-eleva-*

*tion myocardial infarction*) niż w STEMI. U chorych z NSTEMI przemawia za tym z reguły większa liczba zmienionych naczyń wieńcowych i większa liczba pękniętych (erodujących) blaszek miażdżycowych (*non-culprit lesion*) z konstytuującym się na ich powierzchni „białym zakrzepem płytkowym” wrażliwym na działanie leków antyagregacyjnych [6–8]. Rozsiany, ogniskowy charakter martwicy w NSTEMI jest spowodowany licznymi mikrozatorami płytkowymi. W STEMI całkowita okluzja (ok. 80% chorych) naczyń [9] powoduje powstanie „zakrzepu czerwonego”, bardziej wrażliwego na działanie fibrynolizy i/lub mechaniczne udrożnienie. W NSTEMI-ACS całkowitą okluzję obserwuje się u około 40% pacjentów [9].

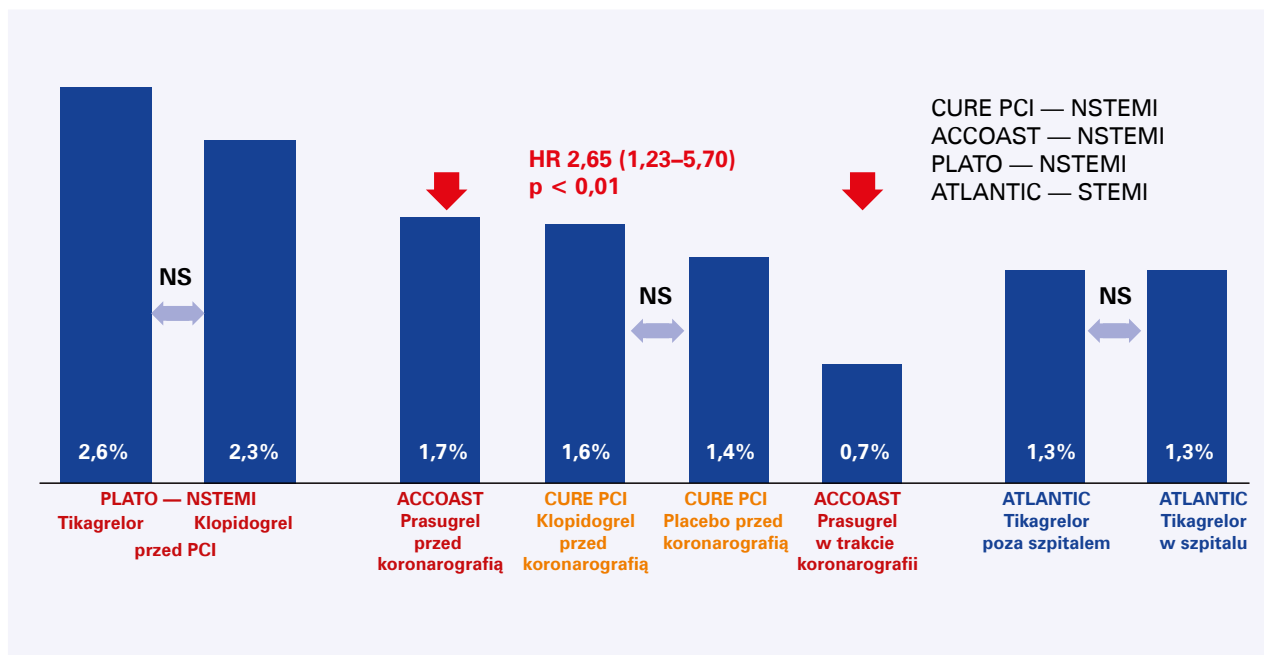
### Dane z badań randomizowanych: skuteczność i bezpieczeństwo

W badaniu *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) (n = 18 758) tikagrelor u chorych z ACS (STEMI, NSTEMI-ACS) niezależnie od strategii leczenia w porównaniu z kłopidogrelem istotnie redukował śmiertelność całkowitą, sercowo-naczyniową i powikłania sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiac event*). Chorym ze STEMI i NSTEMI-ACS tikagrelor lub kłopidogrel podawano przed koronarografią odpowiednio 15 minut lub 4 godziny [10]. Spośród chorych z ACS planowanych do zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) (n = 13 408) tikagrelor — podobnie jak w całej populacji PLATO — redukował śmiertelność całkowitą, sercowo-naczyniową i MACE [11]. Wyniki były nieco lepsze w podgrupie NSTEMI niż STEMI oraz w sytuacji, gdy PCI wykonano do 12 godzin od randomizacji. Lindholm D. i wsp. [12] przedstawili osobną subanalizę obejmującą tylko chorych z NSTEMI-ACS (n = 11 090) leczonych interwencyjnie lub zachowawczo. Potwierdzili oni istotność wyników prezentowanych w poprzednich pracach. Dlaczego zatem, mimo racjonalnych — jak się zdaje — przesłanek patofizjologicznych i korzystnych ocen klinicznych wdrażanie wczesnego leczenia antyagregacyjnego nowymi i skuteczniejszymi w porównaniu z kłopidogrelem lekami P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (tikagrelor, prasugrel) u chorych z NSTEMI-ACS jest stosowane tak rzadko? Zasadność pytania wzmacnia przekonanie, iż w ostatnich latach w Polsce uderzeniowe dawki kłopidogrelu (300/600 mg) były w fazie przedszpitalnej u chorych zarówno ze STEMI, jak i NSTEMI-ACS dość powszechnie stosowane. Wydaje się, że obawy przed stosowaniem wczesnego (faza przedszpitalna), przed koronarografią, leczenia przeciwplatekowego u chorych z NSTEMI-ACS pojawiły się po badaniu ACCOAST [13]. W badaniu tym w grupie wczesnego leczenia 4,4 godziny przed wykonaniem koronarografii podawano prasugrel w dawce 30 mg, a następnie dodatkowe 30 mg po koronarografii i podjęciu decyzji o wykonaniu PCI. Grupa kontrolna otrzymywała

placebo na 4,2 godziny przed koronarografią, a po decyzji wykonania PCI podawano pełną dawkę prasugrelu (60 mg). W istocie zatem obie grupy różniły się tylko sposobem podawania dawki uderzeniowej leku (*loading dose*). Po koronarografii i kwalifikacji do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) w grupie wcześniej leczonych nie dodawano pozostałej dawki 30 mg prasugrelu, w grupie placebo zaś rezygnowano ze stosowania leku w ogóle. U chorych po PCI prasugrel podawano w dawce podtrzymującej 10 mg. W okresie 30 dni obserwacji wcześniejsze — o 4 godziny — podanie połowy uderzeniowej dawki prasugrelu nie skutkowało redukcją powikłań niedokrwiennych, natomiast zaobserwowano istotną różnicę w częstości występowania powikłań krwotocznych. U leczonych PCI duże powikłania krwotoczne w skali *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) obserwowano u 1,7% pacjentów z wczesnym (przed koronarografią) podaniem połowy dawki prasugrelu i u 0,7% u chorych otrzymujących pełną dawkę leku po koronarografii ( $p < 0,02$ ) [10]. Na rycinie 1 zestawiono odsetki powikłań krwotocznych (TIMI-major) zarejestrowanych podczas 30-dniowej obserwacji w badaniach ACCOAST, CURE, PLATO, ATLANTIC, w których stosowano leczenie przeciwplatekcyjne przed koronarografią lub PCI [13–15]. W badaniu ACCOAST istota różnica na niekorzyść grupy leczonej przed koronarografią wynika z zaskakująco niskiego odsetka powikłań krwotocznych u leczonych prasugrelem w jednorazowej dawce po koronarografii. Odsetek ten jest nawet o połowę niższy od wartości oszacowanych w grupie placebo (kwas acetylosalicylowy) w badaniu CURE i wyraźnie

odstaje od pozostałych wskaźników u chorych z ACS leczonych inwazyjnie. Może to sugerować, że nie wszystkie czynniki ryzyka powikłań krwotocznych w obu ramionach badania ACCOAST były wystarczająco zrównoważone i podgrupa ta jest niereprezentatywna. W badaniu ATLANTIC (chorzy ze STEMI) nie obserwowano różnicy w powikłaniach krwotocznych (TIMI-major) między chorymi otrzymującymi dawkę uderzeniową tikagreloru (180 mg) w fazie przedszpitalnej i w szpitalu: 1,3% vs 1,3%. (ryc. 1). Po prezentacji badania ACCOAST wielu kardiologów mogło wnioskować, że skoro przy wczesnym (przed koronarografią) podaniu  $P_2Y_{12}$  u chorych z NSTEMI-ACS nie uzyskano korzyści klinicznych (*efficacy*), to więcej powikłań krwotocznych (*safety*) wyklucza ten sposób leczenia. Jak widać na rycinie 1, różnica powikłań krwotocznych w badaniu ACCOAST **nie wynika** z nadwyzwyczajnego ich wzrostu po leczeniu prasugrelem dawce  $2 \times 30$  mg (1,7%). Odsetek ten mieści się w zakresie wartości obserwowanych dla całej grupy  $P_2Y_{12}$  stosowanych w dawkach uderzeniowych przed koronarografią: klopidoogrel: 1,6–2,3%, tikagrelor: 1,3–2,6% czy kwas acetylosalicylowy: 1,4%. Jak już wspomniano, zaskakuje natomiast niski odsetek powikłań krwotocznych (0,7%) u chorych leczonych prasugrelem w jednorazowej dawce 60 mg. Różnica ta — niezależnie od interpretacji — nabiera znaczenia w sytuacji, gdy zmiana sposobu dawkowania prasugrelu nie przyniosła spodziewanych efektów klinicznych (*efficacy*).

W badaniu ATLANTIC [15] u chorych ze STEMI porównywano efektywność uderzeniowej dawki tikagreloru (180 mg) podawanej w fazie przedszpitalnej

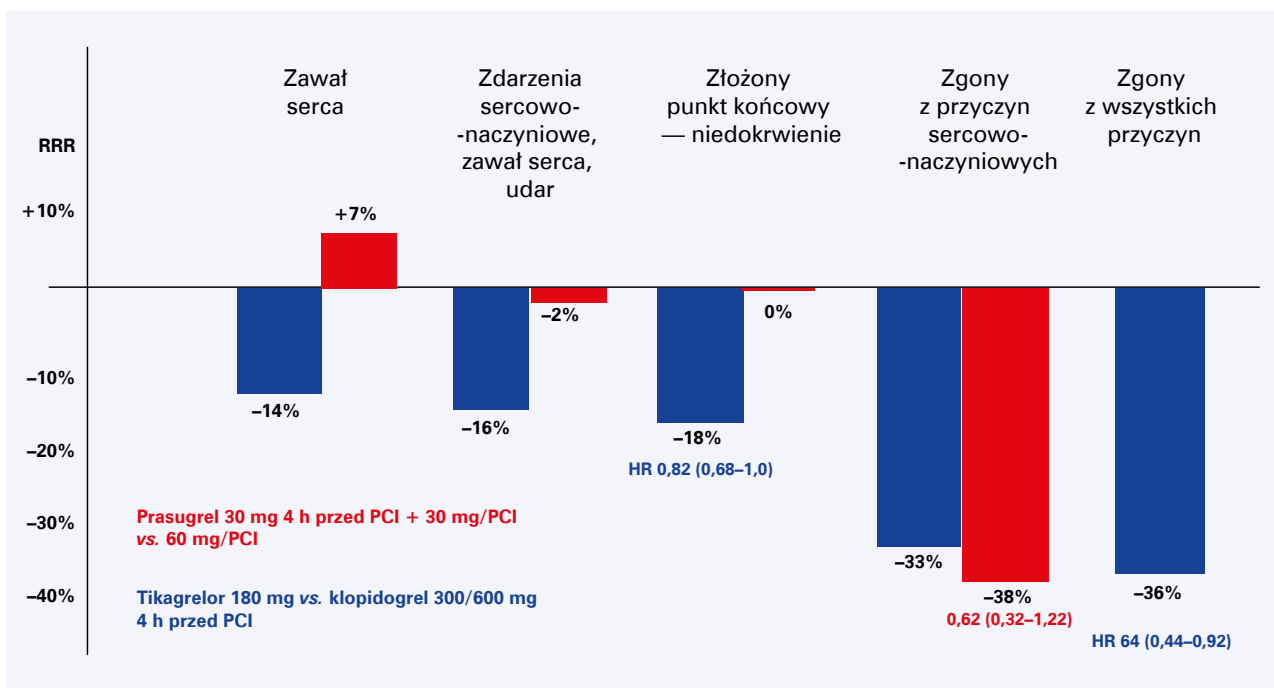


**Rycina 1.** Powikłania krwotoczne w 30-dniowej obserwacji (TIMI-major) niezwiązane i związane z CABG u chorych leczonych PCI w badaniach ACCOAST, ATLANTIC, CURE i PLATO. CABG (*coronary artery bypass grafting*) — zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszczepna interwencja wieńcowa; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

i w szpitalu bezpośrednio przed wykonaniem PCI. Z powodu zaskakująco szybkiego transportu różnica w czasie podania leku między obu ramionami wynosiła zaledwie 31 minut, a jednak zdołano uchwycić korzystne działanie tikagreloru. Jakkolwiek nie uzyskano istotnej poprawy wskaźników reperfuzji (normalizacja odcinka ST przed PCI i/lub ocena przepływu w skali TIMI) przed PCI — pierwszorzędowy punkt końcowy — to jednak redukcja (>70%) odcinka ST po PCI była częstsza u chorych leczonych już w fazie przedszpitalnej: 42,5% vs 47,5% ( $p < 0,05\%$ ). Co ciekawe, elektrokardiograficzne wskaźniki reperfuzji przed PCI były istotnie lepsze dla grupy przedszpitalnej, gdy chorym nie podawano morfiny! Nadto u pacjentów leczonych w fazie przedszpitalnej w obserwacji 30-dniowej stwierdzono również istotnie rzadsze występowanie zakrzepicy w stencie: 0,2% vs 1,2% ( $p < 0,02$ ). Co więcej, w analizie *post hoc*, w której oceniano pierwsze 24 godziny zawału, wykazano, że złożony punkt końcowy obejmujący: zgon, nowy zawał serca, pilną rewaskularyzację, zakrzepicę w stencie i ratunkowe użycie dożylnych antagonistów IIb/IIIa był istotnie niższy w grupie fazy przedszpitalnej vs leczenie szpitalne: 10,4% vs 13,7% ( $p < 0,039$ ) [16]. Wyniki wykonanych u części pacjentów badań farmakokinetycznych ujawniły w grupie leczonej tikagrelorem w fazie przedszpitalnej w okresie od 1 do 6 godzin po wykonaniu PCI większą blokadę aktywności płytek. Co prawda, wskaźniki reperfuzji przed PCI (główny punkt końcowy) nie były lepsze w grupie przedszpitalnej, jednak zarówno istotna redukcja zakrzepicy w stencie, jak i istotnie mniejsza w pierwszej dobie liczba nowych zawałów niezwiązanych z zakrzepicą w stencie (pękanie dodatkowych

blaszek; *non-culprit lesion*) są wspólnymi zdarzeniami niedokrwiennymi dla wszystkich chorych z ACS (leczonych PCI). Warto przypomnieć, że tym korzystnym efektem klinicznym tikagreloru nie towarzyszył wzrost powikłań krwotocznych (ryc. 1). W badaniach ACCOAST i ATLANTIC w obu ramionach stosowano ten sam lek i tylko w przypadku tikagreloru strategia wczesnego podawania przyniosła w 30-dniowej obserwacji uchwytne korzyści kliniczne. Oba badania dotyczą nieco odmiennych populacji chorych, jakkolwiek w obu stosowano pilną PCI.

W subanalizie badania PLATO u chorych z NSTEMI-ACS leczonych pilną PCI w obserwacji 30-dniowej tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem okazał się skuteczniejszy [12]. Uderzeniowe dawki tikagreloru (180 mg) i kłopidogrelu (300–600 mg) podawano chorym około 4 godziny przed PCI, podobnie jak w badaniu ACCOAST. Na rycinie 2 zestawiono wartości względnej redukcji ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) oszacowane dla poszczególnych punktów końcowych w obu badaniach. W badaniu PLATO złożony punkt końcowy zawierający: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, ostre niedokrwienie, udar, przejściowe niedokrwienie mózgu, epizody zatorowe był o 18% zredukowany w grupie tikagreloru vs kłopidogrel współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,82 (0,68–1,00). Nadto zgon sercowo-naczyniowy był zredukowany o 33% HR = 0,67 (0,43–1,02), a zgony całkowite o 36% HR = 0,64 (0,44–0,92) u leczonych tikagrelorem w porównaniu z leczonymi kłopidogrelem [12]. Wobec wyraźnych korzyści klinicznych niewielki i nieistotny wzrost (0,3%) powikłań krwotocznych (ryc. 1) nie stanowi



**Rycina 2.** 30-dniowa obserwacja u chorych z NSTEMI-ACS leczonych PCI; PLATO vs ACCOAST. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. NSTEMI-ACS (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokrotna interwencja wieńcowa. Na podstawie: [12, 13]

dostatecznego argumentu na rzecz rezygnacji z podawania tikagreloru przed koronarografią — w fazie przedszpitalnej. Zapis rekomendacji dotyczących leczenia przeciwplatekowego tikagrelorami brzmi: „U pacjentów z NSTEMI-ACS poddawanych leczeniu inwazyjnemu **należy jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania** rozważyć zastosowanie tikagreloru w dawce...” — Ila [5].

Podsumowując: wątpliwości co do wczesnego stosowania nowych P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> przed koronarografią dotyczą prasugrelu, nie zaś tikagreloru. Co więcej, z badania PLATO wiadomo, że tikagrelor można stosować u pacjentów uprzednio leczonych kłopidogrelem niezależnie od dawki leku. Przyzwolenie to nie dotyczy prasugrelu. Wobec tych argumentów w aktualnych wytycznych jednoznacznie rekomenduje się jak najszybsze podawanie tikagreloru, podkreślając zakaz stosowania prasugrelu bez znajomości anatomii tętnic wieńcowych (IIIb), co u chorych z NSTEMI-ACS praktycznie eliminuje prasugrel z wczesnego (przed koronarografią) stosowania [5, 17].

### Wczesne leczenie przeciwplatekowe a CABG

U chorych z chorobą niedokrwinną serca obawy przed powikłaniami krwotocznymi niezwiązanymi z CABG (*non-CABG related bleeding*) dotyczą wszystkich leków przeciwkrzepliwych i zawsze należy rozważyć relację między bezpieczeństwem ich stosowania a korzyściami oferowanymi choremu. U pacjentów z NSTEMI-ACS podawanie tikagreloru jest korzystną opcją terapeutyczną, niepokój zaś mogą wzbudzać zastrzeżenia (zgłaszane również przez kardiochirurgów) dotyczące powikłań krwotocznych podczas rewaskularyzacji chirurgicznej (*CABG-related bleeding*). W cytowanych badaniach pomostowanie tętnic wieńcowych wykonano u 8–12% pacjentów [12, 18]. W grupie pacjentów z NSTEMI-ACS z badania PLATO w pierwszych 10 dniach obserwacji CABG wykonano u 5,3% leczonych tikagrelorami i u 5,5% leczonych kłopidogrelem [12]. W badaniu ACCOAST w pierwszych 3 dniach CABG wykonano u 2,6% całej populacji badanych, a między 3. a 7. dniem u kolejnych 2,6% [18]. Odsetki te są wyższe od oszacowań w naszym kraju. Dane z Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL (*Acute Myocardial Infraction in Poland*) wskazują, że CABG wykonuje się w trakcie pobytu szpitalnego u około 4% chorych z NSTEMI-ACS, przy czym odsetek ten nie przekracza 1,5 dla zabiegów wykonywanych w pierwszych 48 godzinach [19]. Jest to więc zbyt mała liczba chorych, aby stanowić przeciwwagę dla pozostałych odnoszących korzyści ze stosowania tikagreloru w fazie przedszpitalnej. W Polsce wysoki odsetek (> 95%) chorych z NSTEMI-ACS leczonych metodą rewaskularyzacji zakwalifikowanych do PCI dowodzi, że CABG wykonuje się u pacjentów

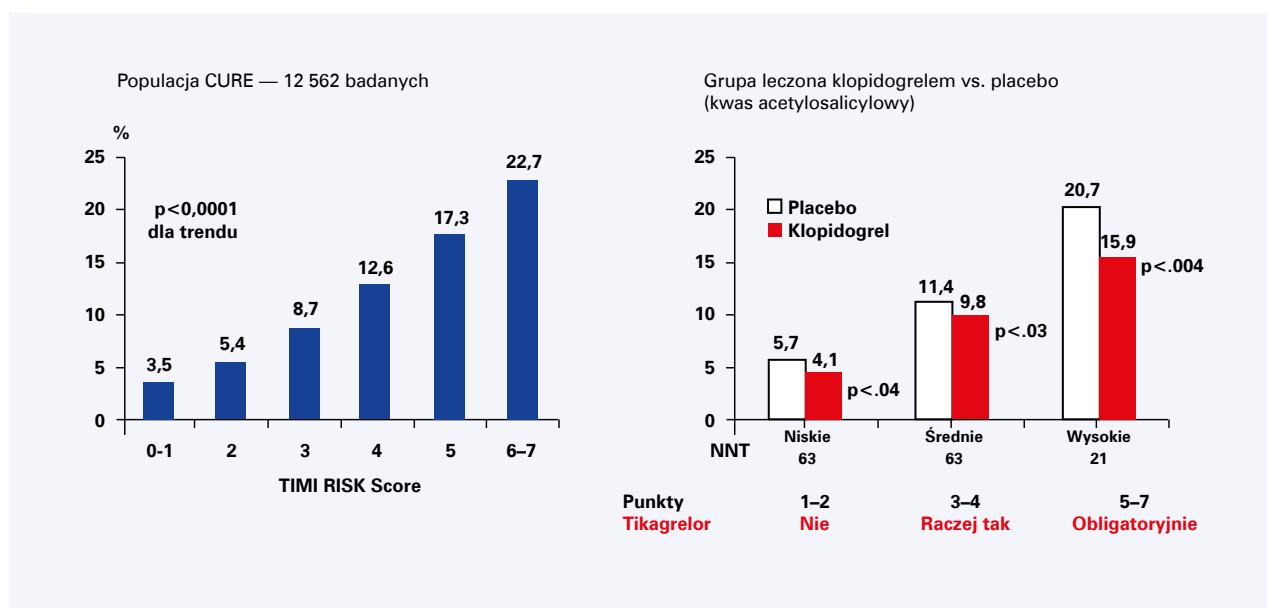
z bardzo zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych (pień i/lub choroba trzech naczyń), w ciężkim stanie, wymagających pilnego zabiegu (do 24 h), co już *per se* zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Protokół badania ACCOAST umożliwił wstępną kwalifikację chorych do PCI lub CABG i połowa operowanych chorych (157/304) otrzymała wcześniej przed koronarografią 30 mg prasugrelu. W tej diagnostycznie uprzywilejowanej sytuacji Dudek i wsp. [18] wykazali, że wczesny zabieg CABG (> 3 dni) zwiększał ryzyko powikłań krwotocznych i niedokrwienych, ale pozostawał bez istotnego wpływu na 30-dniową śmiertelność. Połowa dawki prasugrelu nie była również niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności i powikłań krwotocznych obserwowanych w okresie 30-dniowej obserwacji. Uzależnianie włączenia leczenia przeciwplatekowego od znajomości topografii zmian w tętnicach wieńcowych u części chorych być może pozwoli zmniejszyć odsetek okołozabiegowych powikłań krwotocznych. Nie rozwiąże to jednak problemu, ponieważ wielu pacjentów z NSTEMI-ACS (do 20%) w trakcie pobytu szpitalnego przed wykonaniem CABG było leczonych PCI z odpowiednim wsparciem leków przeciwplatekowych [20]. Na skutek powikłań i/lub nieskuteczności zabiegu chorzy musieli być w trybie pilnym operowani [20, 22]. W badaniu PLATO 1226 chorych z ACS przebyło CABG w okresie tygodnia od ostatniej dawki leku tikagrelor/kłopidogrel. W okresie od 1. do 5. dnia od ostatniej dawki leczenia tikagrelorami w porównaniu z kłopidogrelem mieli o 70% mniejszy wskaźnik ryzyka zgonu HR = 0,29 (0,16–0,55). Od 6. doby ryzyko zgonu w obu grupach było podobne [20, 22]. W pogłębionej analizie wykazano, że przyczyną tej znaczącej różnicy była istotna redukcja powikłań krwotocznych i zapalnych (unikalny efekt plejotropowy) u leczonych tikagrelorami [21]. Oceny te dowodzą, że dla chorych z NSTEMI-ACS i koniecznością wykonania pilnego pomostowania aortalno-wieńcowego tikagrelor jest bezpieczniejszym lekiem w porównaniu z powszechnie stosowanym kłopidogrelem. W rejestrze skandynawskim obejmującym 2204 chorych z ACS i pilnie wykonywanym CABG do 3. doby incydenty dużych krwawień nie różniły grup chorych leczonych tikagrelorami lub kłopidogrelem, ale po 72 godzinach od zabiegu krwawienia u tych pierwszych były istotnie mniejsze [22]. Szczegółowa analiza ryzyka okołozabiegowych powikłań krwotocznych wykazała istotny wpływ **wielu** dodatkowych czynników klinicznych: cukrzyca, niewydolności nerek, niskiej frakcji wyrzutowej, wartości wskaźnika *EURO Score*, obrazu morfologicznego krwi i parametrów koagulologicznych, wpływu stosowanych leków przeciwkrzepliwych, parametrów technicznych operacji pomostowania, liczby dni, które upłynęły od ostatniej dawki leku przeciwplatekowego do wykonania zabiegu [22]. Paradoksalnie u chorych z dużymi powikłaniami krwotocznymi w porównaniu

z chorymi bez dużych powikłań krwotocznych użycie tikagreloru było istotnie mniejsze: 48,7% vs 57,8% ( $p < 0,002$ ). Co więcej, w grupie leczonych tikagrelorem zarówno objętość utraconej krwi, jak i przetoczonych preparatów krwiozastępczych była istotnie mniejsza w porównaniu z pacjentami leczonymi kłopidogrelem [22]. Czy jednak obawa przed okołozabiegowymi powikłaniami krwotocznymi ograniczy wczesne stosowanie  $P_2Y_{12}$ ? Ryzyko powikłań krwotocznych, wzrost liczby transfuzji oraz dłuższy pobyt operowanych w szpitalu są udokumentowane [23], jednak nie stwierdzono istotnego wpływu na śmiertelność 30-dniową. Najgorsze rezultaty obserwowano przy konieczności wykonania CABG w pierwszych 72 godzinach od ostatniej dawki  $P_2Y_{12}$ . Możliwość wykonania zabiegu po tym okresie wyraźnie poprawia rokowanie. Nadto wiele zmiennych klinicznych i okołoperacyjnych wpływa na rezultaty zabiegu [18, 22–25]. Bez wątpliwości rodzaj  $P_2Y_{12}$  również ma wpływ na powikłania krwotoczne i śmiertelność okołoperacyjną [20, 21]. Spośród tej grupy leków tikagrelor wydaje się najbezpieczniejszy. Ostatnie wytyczne [5] wyraźnie podkreślają przewagę tego leku nad pozostałymi  $P_2Y_{12}$  w sytuacjach konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Przy leczeniu tikagrelorem zabieg operacyjny można wykonać już po 3 dobach, kłopidogrelem — po 5 dniach, a prasugrelem — po 7 dobach od odstawienia leku. W Polsce wysoki odsetek chorych z NSTEMI/ACS skutecznie leczonych PCI (*culprit lesion*) umożliwia dalszą planową rewaskularyzację przezskórną i/lub chirurgiczną. Badanie ACCOAST dotknęło jednak problemu celowości strategii farmakoterapii przedszpitalnej wobec możliwych powikłań u chorych z NSTEMI/ACS. Jak się wydaje, ten „kamyczek poruszy lawinę” prac na ten temat. Czy jednak wobec złożoności problemu uda się zaprojektować i zrealizować randomizowane badanie, które dostarczy jednoznacznych odpowiedzi — pozostaje nadal sprawą otwartą [23–25].

### Poprawność rozpoznania NSTEMI/ACS

W dyskusji na ten temat zakłada się wysokie prawdopodobieństwo poprawnego rozpoznania NSTEMI/ACS, co wyraźnie podkreślono w wytycznych „U pacjentów z NSTEMI/ACS poddawanych leczeniu inwazyjnemu należy jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania rozważyć zastosowanie tikagreloru w dawce...” — IIa [5]. Oprócz obaw o powikłania krwotoczne związane z możliwością pilnego wykonania CABG najczęściej podnoszonym argumentem przeciwko podawaniu tikagreloru w fazie przedszpitalnej jest niepewność co do poprawności rozpoznania NSTEMI/ACS. Spośród sercowych przyczyn wymagających różnicowania z NSTEMI/UA (UA, *unstable angina* — dławica piersiowa) tylko przełomy nadciśnieniowe z współistniejącymi powikłaniami naczyniowymi (udar, tętniak rozwarstwiający aorty)

mogą wzbudzać obawy (niebezpieczne zastosowanie leku), ale — podobnie jak inne pozasercowe przyczyny bólu w klatce piersiowej — mogą być one wykluczone przy dobrze zebranych wywiadzie i rzetelnym badaniu fizykalnym [17]. Oczywiście, mając wątpliwości, zawsze można zrezygnować z wczesnego podania tikagreloru. Przy diagnostyce zespołów bólowych w klatce piersiowej poza szpitalem najczęściej chodzi o brak możliwości oznaczenia markerów martwicy (troponin). Czy jednak bez nich nie jest możliwe rozpoznać z dużym prawdopodobieństwem NSTEMI/UA? Poprawna diagnoza wymaga przynajmniej 2 spośród 3 składowych niezbędnych do rozpoznania: zmian w zapisie ekg (szczególnie ich dynamiki), zespołu odpowiednich informacji klinicznych i dodatnich markerów martwicy. Oczywiście, brak możliwości oznaczenia troponin sprawia, że 2 pozostałe elementy muszą być spełnione. Utrudnia to, ale nie uniemożliwia uzyskania wysokiego prawdopodobieństwa poprawnego rozpoznania. Zapis ekg i jego interpretacja są powszechnie znane i nie wymagają komentarza. Natomiast jest on konieczny w przypadku nieco enigmatycznego zwrotu „zespół odpowiednich informacji klinicznych”. Chodzi tu o nieco zapomnianą skalę *TIMI Risk Score* [26] wymienioną obok skali *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) w obowiązujących wytycznych [17]. W przeciwieństwie do tej ostatniej skala TIMI jest prosta i nie wymaga dodatkowych (poza markerami martwicy) danych laboratoryjnych. Może ona stanowić cenną wskazówkę dla lekarzy SOR (szczególnie w szpitalach bez pracowni hemodynamicznej), ratowników medycznych, wszystkich, którzy mają pierwszy kontakt z chorym z bólami w klatce piersiowej i mogą podjąć decyzję o wdrożeniu leczenia przed koronarografią. Na rycinie 3 przedstawiono nieco zmodyfikowaną prezentację z pracy Budaja i wsp. [27] przedstawiającą zastosowanie skali *TIMI Risk Score* w populacji badania CURE. Skala TIMI obejmuje 7 zmiennych, za które przyznaje się po 1 punkcie (maksymalnie można uzyskać 7 punktów): wiek poniżej 65 lat, 3 lub więcej czynników ryzyka choroby niedokrwiennej, uprzednio rozpoznawana choroba niedokrwiennej, zażywanie kwasu acetylosalicylowego przynajmniej w ostatnich 7 dniach („ból na aspirynie”), ciężka dławica piersiowa (2 lub więcej epizodów bólowych w ostatnich 24 h), zmiany w zakresie odcinka ST przekraczające 0,5 mm, dodatnie markery martwicy. Zakładając brak możliwości oznaczenia markerów martwicy (–1), maksymalna wartość może wynieść 6 punktów. Oszacowana suma 5–6 punktów upoważnia do obowiązkowego podania leku, 3–4 punkty — do decyzji osoby przeprowadzającej badanie (dla ratownika medycznego możliwość konsultacji telefonicznej z ośrodkiem dyżurnym), przy wyniku 1–2 punkty należy się wstrzymać od podania leku. W badaniu PLATO kwalifikowano chorych do grupy NSTEMI/ACS [12],



**Rycina 3.** Częstość występowania punktu **złożonego** końcowego w zależności od wartości TIMI RISK Score. Na podstawie: Budaj i wsp. *Circulation* 2002; 106: 1622–1626. TIMI Risk Score — skala ryzyka *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

gdym spełniali 2 z 3 kryteriów: zmiany w ekg, wzrost markerów martwicy lub kryteriów klinicznych nieco zmodyfikowanej (unowocześnionej) skali Antmana [26] stanowiącej podstawę do oszacowania wskaźnika ryzyka w skali TIMI [12]. Dane rejestru AMI-PL wskazują, że około 70–74% chorych z NSTEMI-ACS jest leczonych PCI, a mediana czasu od rozpoznania do koronarografii wynosi około 12 godzin (do PCI 12,5 h) [19]. Z badań farmakokinetycznych wiadomo, że jest to wystarczająco długi czas, by ujawniło się pełne działanie tikagreloru.

## Podsumowanie

Powstaje zatem pytanie: dlaczego tak niewielu chorych z rozpoznaniem NSTEMI-ACS otrzymuje tikagrelor przed koronarografią? Na tę zaskakującą sytuację wpływa wiele przyczyn.

### 1. Trauma po ACCOAST

Obawy związane z zwiększonym ryzykiem możliwych powikłań krwotocznych u chorych z ewentualną koniecznością przeprowadzenia CABG omówiono w pierwszej części artykułu. Jak wynika z obszernej dyskusji, argument ten w przypadku tikagreloru jest nadmiernie eksponowany. Tym bardziej że...

### 2. Inercja terapeutyczna

Zgodnie z wytycznymi po rozpoznaniu NSTEMI-ACS stabilny obraz hemodynamiczny i elektryczny przy braku utrzymujących się dolegliwości bólowych pozwala na wykonanie koronarografii w okresie 24–72 godzin pobytu w szpitalu. Nadal na wielu oddziałach kardiologicznych u chorych z rozpoznaniem NSTEMI-ACS w oczekiwaniu na koronarografię zleca się mniej efektywny klopidogrel.

### 3. Imperatyw troponin

Z kolei na oddziałach SOR szpitali bez pracowni hemodynamicznej rozpoznanie i decyzja o leczeniu tikagrelorem mogłaby być wcześniej ustalona na podstawie zapisów ekg i obrazu klinicznego (skala ryzyka TIMI). Z reguły jednak decyzję o wdrożeniu leczenia tikagrelorem się odwołuje, czekając na dodatni wynik markerów martwicy. Dopiero po ich uzyskaniu chorzy transportem pośrednim — nadal nie otrzymując leku — przewożeni są do szpitali z pracownią hemodynamiczną. Tylko chorzy bardzo wysokiego ryzyka (niestabilni hemodynamicznie i/lub elektrycznie, z utrzymującymi się bólami), podobnie jak pacjenci ze STEMI, docierają do pracowni hemodynamicznych w krótszym czasie. Dla tej nielicznej podgrupy pacjentów w rekomendacjach PTK dla zespołów ratownictwa medycznego obligatoryjnie zaleca się podawanie tikagreloru [1], a przeciw pozostałym chorym; wysokiego i średniego ryzyka, powinni również rozpocząć leczenie przed koronarografią — jest na to czas

### 4. Opieszałość decyzyjna

Ujemne markery martwicy przy zmianach ekg i odpowiednich objawach klinicznych są podstawą rozpoznania (po wykluczeniu przyczyn pozasercowych) niestabilnej duszniczy bolesnej (UA) i hospitalizacji na oddziałach kardiologiczno-internistycznych. Z reguły chorzy ci są leczeni kwasem acetylosalicylowym i/lub klopidogrelem. Pogorszenie stanu klinicznego i/lub wzrost stężenia troponin uruchamia pilny transport do pracowni hemodynamicznej w celu wykonania opóźnionej koronarografii/PCI. Rokowanie odległe u tych chorych jest gorsze niż u pacjentów zakwalifikowanych do badań inwazyjnych między 24. a 48. godziną [28, 29]. Nie mam danych, ilu chorych z UA

na oddziałach kardiologiczno-internistycznych jest leczonych tikagrelor, nie ma jednak wątpliwości, że jest to liczba zbyt mała. Co więcej, u chorych z NSTEMI-ACS zarówno wyniki badania PLATO [10], jak i odrębnych subanaliz [12, 30], wykazują istotną redukcję śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej i MACE w podgrupie pacjentów leczonych zachowawczo. W obowiązujących wytycznych rekomenduje się niezależnie od wyboru strategii terapeutycznej leczenie tikagrelor i przestrzega przed podawaniem prasugrelu [5, 17, 31].

### 5. Niedostatek szkoleń

Istnieje wyraźny deficyt wiedzy na temat patogenezы NSTEMI-ACS i możliwych strategii terapeutycznych szczególnie wśród lekarzy niekardiologów. Istotne znaczenie ma edukacja ratowników medycznych. Ratownicy (podobnie jak lekarze pracujący na SOR) powinni zostać przeszkoleni w sprawnym posługiwaniu się skalą TIMI *Risk Score*. Konsultując zapis ekg z najbliższym ośrodkiem kardiologicznym, powinni się rutynowo posługiwać skalą, podając wartość punktową, która ułatwia podjęcie decyzji terapeutycznej (ryc. 3). Ratownicy często podkreślają obawy przed powikłaniami krwotocznymi po podaniu leku, jednak są one przesadzone. Podanie tikagreloru jest obligatoryjnym nakazem przekazania chorego do szpitala, czas transportu zaś jest zbyt krótki, by w jego trakcie ujawniło się współistniejące potencjalne źródło krwawienia. Zaskakujące powikłania krwotoczne pojawiają się po kilku godzinach na oddziale szpitalnym i są fenomenem wspólnym dla wszystkich leków przeciwkrzepliwych stosowanych w leczeniu ACS. W Wielkopolsce od 2005/2006 roku powszechnie rekomendowany jest w fazie przedszpitalnej kłopidogrel w dawce 300/600 mg. Do dzisiaj strategia ta jest szeroko stosowana i nie zarejestrowano powikłań krwotoczných w czasie transportu do szpitala. Warto przypomnieć, że w badaniu ATLANTIC nie stwierdzono istotnych różnic w powikłaniach krwotoczných między chorymi otrzymującymi tikagrelor w fazie przedszpitalnej i w szpitalu [15]. Ostatecznie w podjęciu decyzji pomaga skala TIMI *Risk Score*, do której – dla bezpieczeństwa chorego – można dołożyć zastrzeżenia o niepodawaniu leku w przypadku obecności powikłań krwotoczných w ostatnich 6 miesiącach

Z rejestru amerykańskiego (TRIUMPH) wynika, że zaledwie 22% chorych z NSTEMI-ACS otrzymuje tikagrelor w fazie przedszpitalnej. Strategia ta była jednak w poszczególnych ośrodkach stosowana w 5–100%, co wyraźnie wskazuje na zróżnicowany poziom akceptacji (informacji) dla tego leczenia [25]. W rejestrze szwedzkim 44% chorych z rozpoznany ACS leczonych jest tikagrelor, spośród nich około 55% stanowią pacjenci z NSTEMI-ACS, przy czym znakomita większość otrzymuje lek w fazie

przedszpitalnej [32]. Ponadprzeciętne odsetki leczonych tikagrelor w fazie przedszpitalnej obserwowano w ośrodkach akademickich i szpitalach dysponujących pracownią hemodynamiczną [32]. Obserwacje te wyraźnie wskazują na nieustanną potrzebę edukacji o właściwościach tikagreloru. W najnowszych rekomendacjach dla ratowników medycznych z 2018 roku [33] zaleca się już podawanie tikagreloru jak najwcześniej przed koronarografią u chorych z NSTEMI-ACS nie tylko bardzo wysokiego ryzyka, ale również wysokiego i umiarkowanego.

### Piśmiennictwo

1. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Leczenie antyagregacyjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym — zalecenia dla zespołów ratownictwa medycznego. Stanowisko ekspertów. *Kardiol Pol.* 2017; 75(supl V): 47–56.
2. Grajek S. Komentarz do artykułu: „Leczenie antyagregacyjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym — zalecenia dla zespołów ratownictwa medycznego. Stanowisko ekspertów”. *Kardiol Pol.* 2017; 75(supl V): 60–61.
3. 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](https://doi.org/10.1007/s11239-017-1579-9), indexed in Pubmed: [29075924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075924/).
4. 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]. *Kardiol Pol.* 2018; 76(2): 229–313, doi: [10.5603/KP.2018.0041](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0041), indexed in Pubmed: [29457615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29457615/).
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. *Kardiol Pol.* 2017; 75(12): 1217–1299, doi: [10.5603/kp.2017.0224](https://doi.org/10.5603/kp.2017.0224).
6. Kusama I, Hibi K, Kosuge M, et al. Impact of plaque rupture on infarct size in ST-segment elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(13): 1230–1237, doi: [10.1016/j.jacc.2007.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.004), indexed in Pubmed: [17888839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888839/).
7. Fuki K, Kobayashi Y, Mintz G, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 108(20): 2473–2478, doi: [10.1161/01.CIR.0000097121.95451.39](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097121.95451.39), indexed in Pubmed: [14610010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14610010/).
8. Takano M, Inami S, Ishibashi F, et al. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(5): 652–658, doi: [10.1016/j.jacc.2004.09.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.077), indexed in Pubmed: [15734606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734606/).
9. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1986; 315(7): 417–423, doi: [10.1056/NEJM198608143150703](https://doi.org/10.1056/NEJM198608143150703), indexed in Pubmed: [3736619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3736619/).
10. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/nejmoa0904327](https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327).



11. 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/).
12. 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/).
13. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment 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/).
14. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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, indexed in Pubmed: [11520521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520521/).
15. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 1016–1027, doi: [10.1056/NEJMoa1407024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024), indexed in Pubmed: [25175921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25175921/).
16. 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-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H<sup>24</sup> Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(7): 646–656, doi: [10.1016/j.jcin.2015.12.024](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.12.024), indexed in Pubmed: [26952907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952907/).
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiol Pol*. 2015; 73(12): 1207–1294, doi: [10.5603/kp.2015.0243](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0243).
18. Dudek D, Dziewierz A, Widimsky P, et al. ACCOAST Investigators. Impact of prasugrel pretreatment and timing of coronary artery bypass grafting on clinical outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: From the A Comparison of Prasugrel at PCI or Time of Diagnosis of Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST) study. *Am Heart J*. 2015; 170(5): 1025–1032.e2, doi: [10.1016/j.ahj.2015.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.017), indexed in Pubmed: [26542513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542513/).
19. Gierlotka M, Poloński L, Zdrojewski W, et al. Trendy w leczeniu i rokowaniu chorych z NSTEMI i STEMI w Polsce w latach 2009- 2013. *Kongres PTK*. 2016.
20. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6): 672–684, doi: [10.1016/j.jacc.2010.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029), indexed in Pubmed: [21194870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194870/).
21. Varenhorst C, Alström U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(17): 1623–1630, doi: [10.1016/j.jacc.2012.07.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.021), indexed in Pubmed: [23021325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021325/).
22. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016; 37(2): 189–197, doi: [10.1093/eurheartj/ehv381](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv381), indexed in Pubmed: [26330426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330426/).
23. Badri M, Abdelbaky A, Li S, et al. Precatheterization Use of P2Y Inhibitors in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Early Cardiac Catheterization and In-Hospital Coronary Artery Bypass Grafting: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9), doi: [10.1161/JAHA.117.006508](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006508), indexed in Pubmed: [28939715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939715/).
24. Lowenstern A, Newby LK. To Pretreat or Not to Pretreat (With Oral P2Y12 Antagonists)? That is the Question. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9), doi: [10.1161/JAHA.117.007288](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007288), indexed in Pubmed: [28939720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939720/).
25. Shafiq A, Valle J, Jang JS, et al. Variation in Practice Regarding Pretreatment With Dual Antiplatelet Therapy for Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(6), doi: [10.1161/JAHA.116.003576](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003576), indexed in Pubmed: [27287700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287700/).
26. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284(7): 835–842, indexed in Pubmed: [10938172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938172/).
27. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002; 106(13): 1622–1626, indexed in Pubmed: [12270853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270853/).
28. Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, et al. GRACE Investigators. Delay to angiography and outcomes following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009; 95(3): 211–215, doi: [10.1136/hrt.2008.149922](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.149922), indexed in Pubmed: [18801782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801782/).
29. Montalesot G, Dabbus O, Lim M, et al. Relation of timing of cardiac catheterization to outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris enrolled in the multinational global registry of acute coronary events. *Am J Cardiol*. 2005; 95(12): 1397–1405, doi: [10.1016/j.amjcard.2005.02.004](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.02.004), indexed in Pubmed: [15950559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950559/).
30. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011; 342: d3527, doi: [10.1136/bmj.d3527](https://doi.org/10.1136/bmj.d3527), indexed in Pubmed: [21685437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685437/).
31. 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/).
32. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016; 2(1): 5–12, doi: [10.1093/ehjcvp/pvv034](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv034), indexed in Pubmed: [27533056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533056/).
33. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint. *Cardiol J*. 2018, doi: [10.5603/CJ.a2018.0042](https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0042), indexed in Pubmed: [29671864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671864/).

# Komentarz

Jestem głęboko przekonany, że należę do licznej grupy czytelników lubiących czytać opracowania profesora Stefana Grajka, dotyczące skuteczności farmakoterapii u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Lektura artykułu poświęconego wczesnemu zastosowaniu tikagreloru u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS) tylko mnie utwierdziła w powyższym sądzie.

Z przedstawianymi argumentami oraz sformułowanymi na koniec wnioskami, mogącymi przełożyć się na skuteczniejszy niż dotychczas efekt leczenia chorych z OZW — nie sposób polemizować. Właściwie nie pozostaje mi nic innego jak przyznać prof. S. Grajkowi rację, jednak zanim to zrobię, chciałbym przypomnieć czasy początków kardiologii interwencyjnej (regionalne programy przezskórnego leczenia OZW) w Polsce, ponieważ widzę spore podobieństwo do ówczesnych problemów z szerokim zastosowaniem nowego leku przeciwplatekowego, jakim był w tamtym czasie klopidogrel (po ogłoszeniu wyników badania CURE i PCI-CURE).

Faktem jest, że korzystaliśmy wtedy z dobrodziejstwa podwójnej terapii przeciwplatekowej, w skład której wchodziła tiklopidyna oraz kwas acetylosalicylowy. Zestaw ten miał się w naszym kraju dobrze, głównie z powodu przystępnej ceny i braku refundacji dla klopidogrelu. Z drugiej strony, trudno było nie zdawać sobie sprawy z zalet, jakie reprezentował ten ostatni lek w stosunku do tiklopidyny. Nie jest żadną tajemnicą, że staraliśmy się radzić sobie w zadziwiający kolegów z zagranicy sposób. Dzisiaj niewielu z nas pamięta bardzo popularny sposób „na zakładkę”, to znaczy stosowanie obok preparatu kwasu acetylosalicylowego w pierwszym tygodniu (a bywało nawet krócej!) klopidogrelu, a następnie powrót do przewlekłego (w przypadku stentów BMS jednoczesnego, a DES rocznego) stosowania tiklopidyny. Trzeba było utraty praw licencyjnych przez firmę Sanofi oraz pojawienia się generyków oryginalnego klopidogrelu, abyśmy zapomnieli o tiklopidynie.

Dzisiaj sytuację mamy bardzo podobną. Okrzyknięte przełomowymi wśród doustnych leków przeciwplatekowych tikagrelor oraz prasugrel od blisko dziesięciu lat nadal są w Polsce nazywane nowymi lekami przeciwplatekowymi. Pomimo wielu prób i zabiegów ze strony producentów tych leków (przy zaangażowaniu ekspertów PTK) refundacji nadal nie ma. W kolejnych natomiast rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego są one jednoznacznie wskazywane jako leki pierwszego zastosowania w przypadku chorych z OZW. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że świadomość wyższych kosztów leczenia z wykorzystaniem prasugrelu i tikagreloru leży u podłoża wielu decyzji terapeutycznych podejmowanych przez polskich lekarzy. W efekcie świadomość ograniczeń finansowych tak podmiotów

medycznych („szalony” pęd w kierunku dobrego wyniku finansowego przy zaniżonych wycenach), jak i samych pacjentów „racjonalizuje” wybór wielu leków, czego najlepszym obrazem jest decyzja w kwestii: „klopidogrel czy nowy przeciwplateletowy”. W tym kontekście tym bardziej należy docenić wysiłki producenta tikagreloru, który w przeciwieństwie do producenta prasugrelu nie ustaje w staraniach nie tylko popularyzowania stosowania swego leku, ale i ułatwiania jego zakupu.

Zgadzam się ze wszystkimi faktami przedstawionymi w pierwszej części artykułu i nie mam wątpliwości, że rozpoczynając terapię tikagrelorem u chorych z NSTEMI-ACS (na który składają się: zawał serca bez uniesienia ST — NSTEMI oraz niestabilna dusznica bolesna — UA) jeszcze przed wykonaniem koronarografii możemy istotnie poprawić ich rokowanie i o tym przede wszystkim powinniśmy, my lekarze, pamiętać. Nie powinniśmy brać na swoje barki decyzji, które muszą podjąć decydenci służby zdrowia, jak i sami chorzy i ich rodziny.

Warto nie zapominać o samokształceniu, które powinno uświadamiać nam, że:

■ *w edukacji pracowników medycznych dotyczącej ostrych zespołów wieńcowych należy zwrócić szczególną uwagę na mechanizmy związane z ich wystąpieniem, w tym roli obrazowania wewnętrznego (IVUS, OCT), co z pewnością ułatwi decyzję zastosowania leków przeciwplateletowych u chorych z NSTEMI-ACS, stosowanie tikagreloru przed znajomością anatomii naczyń wieńcowych nie zwiększa istotnie odsetka powikłań krwotocznych w taki sposób leczonych chorych z NSTEMI-ACS, a poprawia rokowanie chorych w stosunku do tych leczonych klopidogrelem,*

■ *w trakcie stosowania tikagreloru należy pamiętać o niekorzystnym wpływie morfiny (ogromną zasługę w tej kwestii posiada profesor J. Kubica i jego Zespół),*

■ *dopuszczalne w rekomendacjach ESC opóźnienie pPCI u chorych z NSTEMI-ACS do 24-72h (z wysokim i pośrednim ryzykiem) nie usprawiedliwia stosowania klopidogrelu zamiast tikagreloru w oczekiwaniu na koronarografię, ale należy pamiętać, iż jeśli tak przygotowany chory trafia na zabieg pPCI, należy przejść na leczenie tikagrelorem*

■ *dla przyspieszenia postawienia rozpoznania NSTEMI-ACS, korzystna byłaby szeroka dostępność testów wysokoczułej troponiny (przede wszystkim tak zwane „półilościowe przy łóżku chorego”), ale nie należy zapominać o możliwości rozpoznania wyżej wymienionej jednostki chorobowej w oparciu o stosowne skale stratyfikujące, co jest szczególnie ważne w przypadku UA, przy ograniczonym dostępie do internetu skala GRACE jako bardziej rozbudowana, jednoznacznie przegrywa z dużo prostszą, lecz*

*nieco zapomnianą skalą Antmana (TIMI Risk Score), dlatego warto wrócić do jej nauki.*

## Piśmiennictwo

1. Grajek S, Ołasińska A. Wczesne leczenie tikagrelorem /przed koronarografią /u chorych z Ostрым Zespołem Wieńcowym: zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) i niestabilną dusznicą bolesną (UA). *Kardiologia Inwazyjna*. 2018; 13(3): 3–12.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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/).
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, 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, indexed in Pubmed: [11520521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520521/).
4. Fuki K, Kobayashi Y, Mintz G, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques. *Circulation*. 2003; 108: 2473–78.
5. Takashi K, Yasushi I, Takashi T, et al. Optical Coherence Tomography Imaging in Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 312978: 7, doi: [10.4061/2011/312978](https://doi.org/10.4061/2011/312978).
6. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/nejmoa0904327](https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327).
7. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. 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/).
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiologia Polska*. 2015; 73(12): 1207–1294, doi: [10.5603/kp.2015.0243](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0243).
9. Gierlotka M, Poloński L, Zdrojewski W, et al. Trendy w leczeniu i rokowaniu chorych z NSTEMI i STEMI w Polsce w latach 2009- 2013. *Kongres PTK*. ; 2016.
10. Lowenstern A, Newby LK. To Pretreat or Not to Pretreat (With Oral P2Y12 Antagonists)? That is the Question. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9), doi: [10.1161/JAHA.117.007288](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007288), indexed in Pubmed: [28939720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939720/).
11. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284(7): 835–842, indexed in Pubmed: [10938172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938172/).
12. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint. *Cardiology Journal*. 2018; 25(3): 291–300, doi: [10.5603/cj.a2018.0042](https://doi.org/10.5603/cj.a2018.0042).
13. 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. *European Heart Journal*. 2015; 37(3): 245–252, doi: [10.1093/eurheartj/ehv547](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv547).