

Jaká je optimální strategie předléčení STEMI pacientů P2Y₁₂ inhibitory v přednemocniční péči? Zkušenosti z Plzeňského kraje z let 2013–2014

Eva Dragounová¹, Kristýna Junková², Roman Sviták^{2,3}, Milan Hromádka¹, Vratislav Pechman¹, Ondřej Sirotek¹, Ivo Bernat¹, Richard Rokyta¹

¹Kardiologické odd., Komplexní kardiovaskulární centrum FN Plzeň, LF Plzeň, Univerzita Karlova

²Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje

³ARO Mulačovy nemocnice, Plzeň

Přednemocniční předléčení STEMI pacientů P2Y₁₂ inhibitory zůstává i v r. 2016 stále kontroverzní otázkou. Na podzim roku 2012 vypracovala Záchraná zdravotnická služba (ZZS) Plzeňského kraje ve spolupráci s Kardiologickým odd. FN Plzeň metodický list na základě doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu STEMI pacientů z r. 2012. V období 2013–2014 bylo v Plzeňském kraji ve vozech ZZS předléčeno P2Y₁₂ inhibitory téměř 50 % nemocných. Nejčastěji podaným P2Y₁₂ inhibitorem byl ticagrelor.

Klíčová slova: předléčení, STEMI, P2Y₁₂ inhibitor, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

What is the optimal strategy of prehospital pretreatment of STEMI patients with P2Y₁₂ inhibitors? Experience from Pilsner region in the years 2013–2014

Prehospital pretreatment of STEMI patients with P2Y₁₂ inhibitors remains a controversial issue also in year 2016. At the end of the year 2012, Pilsner emergency medical service in cooperation with Cardiology department, University hospital Pilsen prepared treatment protocol based on 2012 ESC guidelines for management of STEMI patients. During 2013–2014, pre-hospital P2Y₁₂ inhibitors were administered nearly in 50 % of STEMI patients. Ticagrelor was the most frequently used drug.

Key words: pretreatment, STEMI, P2Y₁₂ inhibitor, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

Úvod

Primární perkutánní intervence (pPCI) je v České republice dominantním způsobem léčby pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi (STEMI). Kromě co nejrychlejší provedené mechanické reperfuze infarktové tepny (minimalizace zpoždění) je pro optimální výsledek těchto nemocných důležité také správně načasované podání komplexní antitrombotické léčby. Farmakoterapie (předléčení) může být podána již ve voze záchranné služby nebo na katetizačním sále. Dle Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu STEMI pacientů

z r. 2012 bylo doporučeno v přednemocniční péči (PNP) podat léčbu antikoagulační (i.v. nefrakcionovaný heparin nebo i.v. enoxaparin) (1). Z hlediska antiagregační léčby tato guidelines doporučovala v PNP podat acetylsalicylovou kyselinu (ASA, perorálně 150–300 mg nebo intravenózně 80–150 mg) a P2Y₁₂ inhibitor (inhibitor receptoru ADP, preferenčně ticagrelor nebo prasugrel) co nejdříve po stanovení diagnózy (třída I, úroveň znalostí B). Otázka, kdy a jak STEMI pacienty P2Y₁₂ inhibitory předléčovat, zůstává ale i v roce 2016 stále kontroverzní (2).

V tomto článku prezentujeme reálné počty pacientů s pracovní diagnózou STEMI, kteří byli

předléčeni P2Y₁₂ inhibitorem ve voze záchranné služby Plzeňského kraje v období 2013–2014.

Metodika

Koncem roku 2012 vypracovala Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje (ZZSPK) ve spolupráci s Kardiologickým odd. Komplexního kardiovaskulárního centra (KKC) FN Plzeň metodický list (ML) „Akutní koronární syndrom v PNP“ zahrnující doporučenou strategii podávání protideštičkové léčby. V tomto ML jsou pro PNP podání u STEMI pacientů kromě i.v. heparinu a ASA již uvedeny všechny tři P2Y₁₂ inhibitory včetně jejich kontraindikací (tabulka 1). Preferenčně je

Tab. 1. Kontraindikace přednemocničního podání ticagreloru/prasugrelu dle metodického listu

	Kontraindikace
TICAGRELOR a PRASUGREL	hemoragická CMP v anamnéze, akutní krvácení, onemocnění jater, trvalá antikoagulační terapie (warfarin nebo NOAC)
PRASUGREL navíc	CMP/TIA v anamnéze, věk > 75 let, hmotnost < 60 kg

CMP – cévní mozková příhoda; NOAC – non-vitamin K orální antikoagulancia; TIA – tranzitorní ischemická ataka

Tab. 2. STEMI pacienti transportovaní ZS do PCI centra – charakteristika souboru

	Rok 2013	Rok 2014
počet (n)	265	294
muži/ženy (n)	190/75	197/97
věk (roky)	64 ± 12	65 ± 13
doba dojezdu PM (místo zásahu – PCI centrum, min)	25 ± 11	27 ± 12
doba dojezdu mimo PM (místo zásahu – PCI centrum, min)	46 ± 12	46 ± 12

ZS – záchranná služba; PM – okres Plzeň-město

Hodnoty uvedené jako průměr ± směrodatná odchylka

Tab. 3. Proporce podaných P2Y₁₂ inhibitorů v PNP v roce 2013 a 2014

	Rok 2013	Rok 2014
STEMI transportovaní ZS (n)	265	294
P2Y ₁₂ inhibitor v PNP (n, %)	123 (46,4 %)	135 (45,9 %)
PRASUGREL (n, %)	22 (17,9 %)	21 (15,6 %)
TICAGRELOR (n, %)	77 (62,6 %)	83 (61,5 %)
CLOPIDOGREL (n, %)	24 (19,5 %)	31 (22,9 %)

PNP – přednemocniční péče; ZS – záchranná služba

doporučeno v PNP podat prasugrel (60 mg, tj. 6 tbl) nebo ticagrelor (180 mg, tj. 2 tbl). V případě kontraindikace prasugrelu a/nebo ticagreloru je doporučeno podat clopidogrel v úvodní dávce 600 mg (8 tbl.) Vozy ZZSPK byly od konce roku 2012 vybaveny všemi třemi dostupnými P2Y₁₂ inhibitory. Pokud ZZSPK zasahuje u nemocného s pracovní diagnózou STEMI, je dle tohoto ML doporučeno podání jednoho ze tří inhibitorů ADP (s respektováním kontraindikací) již ve voze ZZS.

Výsledky

Prezentujeme výsledky za období 1. 1. 2013–31. 12. 2014. V roce 2013 transportovala ZZSPK do PCI centra KKC FN Plzeň 265 nemocných s pracovní diagnózou STEMI, v roce 2014 to pak bylo 294 nemocných. Základní charakteristiky souboru shrnuje tabulka 2. Inhibitor P2Y₁₂ receptorů byl v PNP podán v obou letech v necelé polovině případů. Proporce podání jednotlivých preparátů shrnuje tabulka 3.

Diskuze

Jak v roce 2013, tak v roce 2014 byl P2Y₁₂ inhibitor STEMI pacientům v Plzeňském kraji v přednemocniční péči (PNP) podán téměř v jedné polovině případů. Nejčastěji podaným P2Y₁₂ inhibitorem byl při dostupnosti všech tří léků ve vozech zdravotnické záchranné služby v obou letech ticagrelor.

Podnětem pro vznik našeho lokálního protokolu na podzim roku 2012 byla ESC guidelines pro diagnostiku a léčbu STEMI pacientů z r. 2012, která doporučovala podat P2Y₁₂ inhibitor co nejdříve po stanovení diagnózy s preferencí podání ticagreloru nebo prasugrelu oproti clopidogrelu (1). Naproti tomu, ESC guidelines pro revaskularizaci myokardu z roku 2014 doporučují podat P2Y₁₂ inhibitor již při prvním kontaktu se zdravotním personálem (FMC, first medical contact, třída I, úroveň doporučení B), ačkoliv tvrdá data pro tento postup v r. 2014 nebyla a nejsou k dispozici ani v r. 2016 (2, 3).

Cílem časného podání antitrombotické léčby je snížení rizika akutních ischemických komplikací a rekurentních aterotrombotických příhod (včetně trombózy ve stentu) při zachované bezpečnosti této léčby především z pohledu rizika klinicky významného krvácení (4). Maximální inhibice destiček při podání nových perorálních P2Y₁₂ inhibitorů by mělo být teoreticky dosaženo již za 30–60 min po podání. Tento čas je ale u STEMI pacientů delší. Ve studii RAPID bylo za 2 hodiny po podání bolusové dávky dosaženo efektivní inhibice destičkové aktivity pouze u 56 % STEMI pacientů předlčených prasugrelem a 40 % pacientů předlčených ticagrelem (nesignifikantní rozdíl mezi skupinami) a podobné výsledky byly pozorovány i ve studii Alexopoulos a spol. (5, 6).

Preference pro ticagrelor a prasugrel oproti clopidogrelu vycházejí z výsledků velkých ran-

domizovaných studií u pacientů s akutními koronárními syndromy (7, 8). Výsledky těchto studií ale neodpovídají na otázku, kdy a jak pacienty protideštičkovými léky předléčovat. Otázkou předlčení non-STEMI pacientů prasugrelem se zabývala studie ACCOAST (9). V rameni předlčeném prasugrelem byl pozorován signifikantně vyšší výskyt závažného krvácení.

Předlčení STEMI pacientů P2Y₁₂ inhibitory může proběhnout v přednemocniční péči, na katetrizačním sále před koronarografií, případně na oddělení urgentního příjmu nebo na kardiologické jednotce intenzivní péče (2). Jedinou dosud publikovanou velkou randomizovanou studií, která řešila otázku předlčení STEMI pacientů P2Y₁₂ inhibitorem, je studie ATLANTIC (10). Studie ATLANTIC porovnávala předlčení STEMI pacientů ticagrelem (buď v PNP, nebo na oddělení urgentního příjmu) oproti podání ticagreloru na katetrizačním sále. Do studie bylo zařazeno 1 862 pacientů a nebyly prokázány klinicky významné rozdíly mezi oběma rameny jak z hlediska účinnosti, tak z hlediska bezpečnosti (včetně výskytu krvácivých komplikací). V obou ramenech byla koronarografie ve 2/3 provedena radiálním přístupem. Časový rozdíl mezi podáním ticagreloru mezi 2 skupinami byl ale pouze 31 minut. V našem souboru byl tomuto času velmi blízký čas dojezdu ZS do PCI centra v případě výjezdových skupin Plzeň-město. Je možné shrnout, že výsledky studie ATLANTIC nejsou v rozporu s ESC guidelines pro myokardiální revaskularizaci z r. 2014, která doporučují podat STEMI pacientům P2Y₁₂ inhibitor již při prvním kontaktu se zdravotním personálem (3). Zajímavým vedlejším zjištěním studie ATLANTIC v rameni s předlčením byla interakce s podáním morfinu, který snižoval přínos předlčení. Stejná interakce s podáním morfinu byla pozorována i ve výše zmíněné studii RAPID (5).

Fournier a spol. srovnávali podání dvou nových P2Y₁₂ inhibitorů (ticagrelor a prasugrel) v PNP (11). Na rozdíl od našeho protokolu měli ale ve vozech ZZS k dispozici vždy pouze jeden z nových P2Y₁₂ inhibitorů + clopidogrel (v protokolu A ticagrelor + clopidogrel, v protokolu B prasugrel + clopidogrel). Do studie bylo zařazeno 133 STEMI pacientů indikovaných k urgentní koronarografii. Dle protokolu A bylo léčeno 83 nemocných a ticagrelor byl podán u 76 (6 nemocných mělo kontraindikace podání ticagreloru a u jednoho nemocného ticagrelor

podán nebyl, ačkoliv podán být mohl). Dle protokolu B bylo léčeno 50 nemocných a prasugrel byl podán 26 nemocným (17 nemocných mělo kontraindikace podání prasugrelu, 3 nemocní dostali prasugrel, ačkoliv měli kontraindikace, 7 nemocným mohl být prasugrel podán, ale učiněno tak nebylo). Fournier a spol. uvádějí, že přednemocniční protokol s ticagrelorem umožňuje podání nového antiagregancia větší populaci nemocných s nižším rizikem špatného užití oproti protokolu s prasugrelem. Výsledky francouzských autorů se podobají našim výsledkům z hlediska proporce podání P2Y₁₂ inhibitorů ve vozech ZZS.

Dle našeho protokolu bylo v letech 2013–2014 v PNP předléčeno P2Y₁₂ inhibitorem téměř 50 % pacientů. Naše data jsou pouze deskriptivní a další limitací je mj. fakt, že jsme systematicky nesledovali, proč P2Y₁₂ inhibitor ve voze ZZS podán nebyl. Na začátku roku 2013 to u řady lékařů v PNP byla obava nebo nezkušenost s podáním nových antiagregancií. V celém 2letém období pak tyto léky nebyly v PNP podány v případě kontraindikací nebo po konzultaci s PCI centrem při diagnostických pochybnostech nebo předpokladu randomizace pacienta do randomizovaných klinických studií v PCI centru vylučujících přednemocniční předléčení (zejména při krátkém dojezdovém času).

LITERATURA

1. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
2. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y₁₂ inhibitors in ACS patients: who, when, why and which agent? *Eur Heart J* 2016; 37: 1284–1295.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2541–2619.
4. Varvařovský I. Předléčení P2Y₁₂ inhibitory při akutním infarktu myokardu. *Interv Akut Kardiologie* 2014; 13(4): 190–194.
5. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1601–1606.
6. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Gkizas V, et al. Randomized

otázkou dále zůstává, jaký protokol pro PNP je optimální. Dle našeho protokolu má ZZS ve vozech k dispozici všechny 3 inhibitory ADP receptorů (ticagrelor, prasugrel a clopidogrel). Na základě výše uvedeného se zdá, že varianta pouze se dvěma léky (ticagrelor + clopidogrel) by také mohla být vyhovující. Lékaři ZZSPK preferovali ticagrelor před prasugrelem pro méně kontraindikací a pro jednodušší aplikaci (2 tbl vs. 6 tbl). Nový pohled na tuto problematiku by mohly přinést další studie srovnávající ticagrelor a prasugrel v léčbě STEMI pacientů. Nedávno publikovaná velká česká multicentrická randomizovaná studie PRAGUE-18 neprokázala rozdíl mezi ticagrelorem a prasugrelem u STEMI pacientů z hlediska primárního a sekundárního cíle, tj. účinnosti a bezpečnosti do 7, resp. 30 dnů po prodělaném STEMI (12). Studie PRAGUE-18 měla za cíl „head to head“ srovnání prasugrelu a ticagreloru v léčbě STEMI pacientů, ale neřešila otázku přednemocničního předléčení. Další studií, která porovnává „head to head“ ticagrelor s prasugrelem v léčbě pacientů s AKS (jak STEMI, tak non-STEMI) indikovaných k invazivní strategii (koronarografií) je německá multicentrická studie ISAR-REACT (ClinicalTrials.gov NCT01944800). V ní provedené studii jsme mezi předléčením ticagrelorem a prasugrelem u STEMI pacientů neprokázali signifikantní rozdíly z hlediska výskytu lokálních krvácivých komplikací (13).

- assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 797–804.
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: 283–293.
 8. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
 9. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: design and rationale for the ACCOAST study. *Am Heart J*. 2011; 161: 650–656.

Dalším protidestičkovým lékem, který by si v budoucnu mohl hledat místo v časně léčbě STEMI pacientů, je nitrožilně podávaný P2Y₁₂ inhibitor cangrelor, ale bude nutné provedení dalších klinických studií (2).

Závěr

Naše výsledky ukazují, že podání nových P2Y₁₂ inhibitorů v přednemocniční péči pacientům se STEMI je proveditelné. Nejčastěji podaným P2Y₁₂ inhibitorem v Plzeňském kraji v letech 2013–2014 byl ticagrelor. Otázkou zůstává, zda je optimální protokol se všemi třemi P2Y₁₂ inhibitory, nebo jen se dvěma. Pro obě varianty je prospěšné mít vypracovaný protokol regionální zdravotnické záchranné služby ve spolupráci se spádovým kardiocentrem. V Plzeňském kraji je metodický list z konce roku 2012 platný i v době publikování tohoto článku. Ve sporných případech (např. nejednoznačné EKG, sporná diagnóza) je vhodné, aby zasahující lékař zdravotnické záchranné služby ještě před podáním P2Y₁₂ inhibitoru konzultoval PCI centrum z místa zásahu, aby se předešlo neadekvátnímu předléčení antitrombotickou léčbou (14).

Tato práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806–FN Plzeň.

10. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. (ATLANTIC Investigators). Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1016–1027.
11. Fournier N, Toesca R, Bessereau J, et al. Ticagrelor or prasugrel for pre-hospital protocols in STEMI? *Int J Cardiol* 2013; 168: 4566–4567.
12. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multi-center Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016 Aug 30. pii: CIRCULATIONAHA. 116.024823. [Epub ahead of print]
13. Hromádka M, Bernat I, Seidlerová J, et al. Access-site bleeding and radial artery occlusion in transradial primary percutaneous coronary intervention: influence of adjunctive antiplatelet therapy. *Coron Artery Dis*. 2016; 27: 267–272.
14. Janka M. Novinky v přednemocniční péči u pacientů s AKS. *Interv Akut Kardiologie* 2014; 13: 171.