

# Optymalna terapia przeciwplateletowa i przeciwzakrzepowa u pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST

Optimal antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with ST elevation myocardial infarction

Marek Koziński<sup>1</sup>, Grzegorz Grześk<sup>1, 2</sup>, Jacek Kubica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

## WSTĘP

Z dużym zainteresowaniem przeczytaliśmy opublikowane we wrześniowym numerze *Kardiologii Polskiej* stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące optymalnego modelu leczenia doustnymi lekami przeciwplateletowymi u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [1]. Jego autorzy podjęli cenną inicjatywę przeniesienia na polski grunt wyników wielośrodkowych badań klinicznych [2, 3] i wytycznych międzynarodowych towarzystw naukowych [4, 5]. W dokumencie poruszono także, choć w mniejszym zakresie, kwestie leczenia inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) i terapii przeciwzakrzepowej. W naszej ocenie niektóre przedstawione w dokumencie zagadnienia wymagają bardziej szczegółowego omówienia, a część rekomendacji wzbudza kontrowersje.

## NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE — CZY ZAWSZE ODRACZAĆ ROZPOCZĘCIE TERAPII?

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), preferowanymi doustnymi lekami przeciwplateletowymi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) są prasugrel i tikagrelor [4, 6]. Rekomendacje te oparto na wynikach badań TRITON-TIMI 38 [2] i PLATO [3] (tab. 1).

Należy podkreślić, że do badania TRITON-TIMI 38 włączano pacjentów z OZW, u których planowano wykonanie angioplastyki wieńcowej [2]. W przypadku chorych ze STEMI, u których minęło do 12 h od początku objawów, zakwalifikowanych do pierwotnej angioplastyki wieńcowej, znajomość

anatomii naczyń wieńcowych nie była konieczna przed randomizacją [9]. Niestety, w dostępnych publikacjach dotyczących badania nie sprecyzowano, jaki odsetek pacjentów ze STEMI był włączony do próby przed koronarografią [2, 7]. Wiadomo tylko, że ok. 1/3 osób ze STEMI w badaniu TRITON-TIMI 38 otrzymało prasugrel co najmniej 1 h przed angioplastyką wieńcową.

Natomiast badanie PLATO obejmowało szeroką populację chorych z OZW, w tym pacjentów leczonych zachowawczo [3]. U 28% uczestników tego badania (n = 5216) w chwili randomizacji planowano strategię zachowawczą. W przypadku chorych, u których planowano strategię inwazyjną, nie było konieczności poznania anatomii tętnic wieńcowych przed włączeniem do próby klinicznej. Rekrutacja do badania musiała nastąpić w ciągu 24 h od początku ostatniego epizodu niedokrwiennego, ale przed angioplastyką wieńcową.

Ostatecznie w badaniach TRITON-TIMI 38 i PLATO angioplastyce wieńcowej poddano odpowiednio 99,0 i 64,3% pacjentów [2, 3]. Wcześniejsza terapia kłopidogrelem wykluczała z udziału w badaniu TRITON-TIMI 38 [2], natomiast w badaniu PLATO pacjenci mogli być przed randomizacją leczeni kłopidogrelem [3]. W efekcie 46% osób w badaniu PLATO otrzymało kłopidogrel przed randomizacją. W grupie tikagreloru odpowiednio 20,6% i 13,7% pacjentów otrzymało dawkę nasycającą kłopidogrelu 300–375 mg i 600–675 mg [3]. Wcześniejsza terapia kłopidogrelem w badaniu PLATO okazała się bezpieczna i nie wpływała istotnie na skuteczność tikagreloru.

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Koziński, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz, tel: +48 52 585 40 23, e-mail: marekkoziński@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Porównanie charakterystyki pacjentów i wyników badań TRITON-TIMI 38 i PLATO z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów ze STEMI [2, 3, 7, 8]

	Ogólne wyniki badania TRITON-TIMI 38		Subanaliza pacjentów ze STEMI w badaniu TRITON-TIMI 38		Ogólne wyniki badania PLATO		Subanaliza pacjentów ze STEMI lub nowym LBBB w badaniu PLATO	
	Prasugrel (n = 6813)	Klopidogrel (n = 6795)	Prasugrel (n = 1769)	Klopidogrel (n = 1765)	Tikagrelor (n = 9333)	Klopidogrel (n = 9291)	Tikagrelor (n = 3752)	Klopidogrel (n = 3792)
	<b>Charakterystyka pacjentów</b>							
Mediana wieku [lata]	61,0	61,0	58,0	59,0	62,0	62,0	59,0	59,0
Cukrzyca [%]	23,0	23,0	19,0	19,0	24,9	25,1	19,0	21,5
Przetrwale uniesienie odcinka ST [%]	26,0	26,0	100	100	37,5	37,8	91,0	89,9
PCI w ciągu 24 h po randomizacji w całej populacji/pierwotna PCI w populacji STEMI [%]	99,0	99,0	69,0	69,0	48,9	48,9	72,1	72,1
PCI podczas hospitalizacji związanej z włączeniem do badania [%]	99,0	99,0	97,0	97,0	60,9	61,1	81,6	81,7
CABG podczas hospitalizacji związanej z włączeniem do badania [%]	1,0	1,0	nd	nd	4,3	4,7	2,1	2,7
CABG w czasie trwania badania [%]	2,5	2,5	3,6	4,1	10,0	10,4	nd	nd
Mediana czasu od początku objawów do PCI [h]	nd	nd	6,8	5,9	nd	nd	5,4	5,5
Zastosowanie dawki nasycającej co najmniej 600 mg klopidogrelu do 24 h przed randomizacją [%]	0	0	0	0	13,7	19,6	35,3	35,8
Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa w czasie PCI [%]	54,0	55,0	62,0	64,0	26,4	26,8	35,8	37,2
Mediana czasu trwania leczenia	14,5 miesiąca		15,2 miesiąca		277 dni		280 dni	
			<b>Wyniki</b>					
Pierwszorzędowy punkt końcowy: oceniane łącznie zgony sercowo-naczyniowe, zawały serca i udary mózgu [HR (95% CI)]	0,81 (0,73–0,90)		0,79 (0,65–0,97)		0,84 (0,77–0,92)		0,87 (0,75–1,01)	
Zawały serca [HR (95% CI)]	0,76 (0,67–0,85)		0,75 (0,59–0,95)		0,84 (0,75–0,95)		0,80 (0,65–0,98)	
Udary mózgu [HR (95% CI)]	1,02 (0,71–1,45)		1,03 (0,60–1,79)		1,17 (0,91–1,52)		1,63 (1,07–2,48)	
Śmiertelność sercowo-naczyniowa [HR (95% CI)]	0,89 (0,70–1,12)		0,74 (0,50–1,09)		0,79 (0,69–0,91)		0,83 (0,67–1,02)	
Śmiertelność całkowita [HR (95% CI)]	0,95 (0,78–1,16)		0,76 (0,54–1,07)		0,78 (0,69–0,89)		0,82 (0,67–1,00)	
Pewna lub prawdopodobna zakrzepica w stencie [HR (95% CI)]	0,48 (0,36–0,64)		0,58 (0,36–0,93)		0,75 (0,59–0,95)		0,74 (0,55–1,00)	
Poważne krwawienia# ogółem [HR (95% CI)]	1,45 (1,15–1,85)*		1,40 (0,90–2,15)*		1,04 (0,95–1,13)		0,98 (0,83–1,14)	
Poważne krwawienia niezwiązane z CABG# [HR (95% CI)]	1,32 (1,03–1,68)		1,11 (0,70–1,77)		1,19 (1,02–1,38)		1,06 (0,84–1,35)	
Poważne krwawienia związane z CABG# [HR (95% CI)]	4,73 (1,90–11,82)*		8,19 (1,76–38,18)*		0,95 (0,85–1,06)		0,90 (0,73–1,10)	

CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CI — przedział ufności; HR — hazard względny; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; nd — dane niedostępne; PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; STEMI — ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST; \*iloraz szans i 95% przedział ufności; #poważne krwawienia wg definicji badania w badaniu PLATO i wg definicji TIMI w badaniu TRITON-TIMI 38

W badaniu TRITON-TIMI 38 na redukcję zdarzeń niedokrwienych związanych z terapią prasugrelem wpływały głównie: zmniejszenie ryzyka zawału serca i redukcja występowania zakrzepicy w stencie [2]. Niestety, w grupie prasugrelu w porównaniu z leczeniem klopidogrelem obserwowano istotny wzrost występowania poważnych krwawień wg skali TIMI, niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), oraz znamienne zwiększenie częstości krwawień zagrażających życiu. Istotny wzrost ryzyka krwawień wystąpił u pacjentów leczonych kardiochirurgicznie [13,4 v. 3,2%; hazard względny (HR) 4,73; 95% przedział ufności (CI) 1,90–11,82;  $p < 0,001$ ], choć osoby poddane CABG stanowiły tylko 2,7% uczestników badania TRITON-TIMI 38. Dodatkowo subanaliza pacjentów ze STEMI włączonych do TRITON-TIMI 38 wykazała w 30-dniowej obserwacji u chorych przydzielonych do terapii prasugrelem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi klopidogrel znamiennej redukcję ocenianych osobno śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej, bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień niezwiązanych z CABG [7], choć różnice w zakresie zgonów nie były istotne statystycznie na końcu trwania badania (tab. 1). Warto wspomnieć, że analiza *post hoc* ujawniła większe korzyści z terapii prasugrelem niż z leczenia klopidogrelem w redukcji zdarzeń niedokrwienych jedynie u pacjentów z zawałem serca ściany przedniej.

Z kolei w badaniu PLATO korzyści z terapii tikagrelor w porównaniu z leczeniem klopidogrelem opierały się na redukcji ryzyka zawału serca, zmniejszeniu śmiertelności sercowo-naczyniowej i śmiertelności całkowitej [3]. Tikagrelor skutecznie zapobiegał występowaniu zdarzeń niedokrwienych już po 30 dniach terapii, a korzyści z jego stosowania narastały w kolejnych miesiącach leczenia. Dodatkowo tikagrelor w stosunku do klopidogrelu istotnie redukował występowanie zakrzepicy w stencie, przy czym względna redukcja ryzyka była niższa od obserwowanej w przypadku porównania prasugrelu i klopidogrelu w badaniu TRITON-TIMI 38 [2, 3].

Jak wspomniano, prasugrel silnie zwiększał ryzyko poważnych krwawień w skali TIMI u pacjentów poddanych CABG [2]. Niemniej w dużych rejestrach zaledwie 0,3–4,0% osób było poddawanych CABG w trakcie hospitalizacji z powodu STEMI [10, 11]. Ponadto w subanalizie badania TRITON-TIMI 38 dotyczącej chorych poddanych CABG nie obserwowano wzrostu śmiertelności u pacjentów leczonych prasugrelem w porównaniu z osobami otrzymującymi klopidogrel w przypadku operacji bez wcześniejszego odstawienia pochodnej tienopirydyny, a wśród pacjentów operowanych co najmniej 1 dobę po zaprzestaniu stosowania leku stwierdzono mniejszą śmiertelność u chorych wstępnie leczonych prasugrelem [12]. Dodatkowo w całej populacji badania TRITON-TIMI 38 istotne korzyści z terapii prasugrelem pod względem (ocenianych jako pojedyncze punkty końcowe) zawałów serca, epizodów zakrzepicy w stencie i konieczności ponownej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia w stosun-

ku do terapii klopidogrelem stwierdzono już w 3. dobie, co może wskazywać na korzyści z wczesnego włączenia leczenia [13]. Szczególnie w przypadku zawału serca separację krwawych obserwowano już w 1. dobie po włączeniu terapii prasugrelem.

Wydaje się, że fakt osiągnięcia maksymalnego stężenia aktywnego metabolitu prasugrelu w osoczu po ok. 30 min od podania dawki nasycającej leku może być dodatkowym argumentem uzasadniającym podanie leku u pacjentów ze STEMI i czasem trwania objawów do 12 h przy pierwszym kontakcie z pomocą medyczną, aby osiągnąć maksymalny efekt przeciwpłytkowy w czasie pierwotnej angioplastyki wieńcowej. W aktualnie funkcjonującym w Holandii modelu leczenia STEMI pacjenci zakwalifikowani do pierwotnej angioplastyki wieńcowej otrzymują dawkę nasycającą prasugrelu już w karetce pogotowia lub w izbie przyjęć. Także w amerykańskich wytycznych na temat STEMI zaleca się możliwie najszybsze podanie dawki nasycającej prasugrelu pacjentom, u których planuje się pierwotną angioplastykę wieńcową (klasa zalecenia I, poziom dowodów B) [5].

Również odraczanie rozpoczęcia leczenia tikagrelor w pacjentów kierowanych do pierwotnej angioplastyki wieńcowej wydaje się, w naszej opinii, nieuzasadnione. Podanie tikagreloru przed koronarografią było zgodne z protokołem badania PLATO, choć nie są dostępne dane, ile pacjentów ze STEMI w badaniu PLATO otrzymało dawkę nasycającą leku badanego przed koronarografią, a ile po koronarografii, a przed angioplastyką [8]. Subanaliza osób ze STEMI wykazała korzyści z terapii tikagrelor zbieżne z obserwowanymi w całej populacji badania PLATO (tab. 1). Należy także wspomnieć o subanalizie badania PLATO dotyczącej chorych poddanych CABG [14]. W całej populacji badania PLATO 1899 pacjentów zostało poddanych CABG. Protokół badania PLATO rekomendował, o ile to możliwe, odstawienie tikagreloru i klopidogrelu odpowiednio na 48–72 h i 5 dni przed CABG [15]. Subanaliza pacjentów poddanych CABG do 7 dni od ostawienia badanego leku ( $n = 1261$ ) ujawniła istotną redukcję śmiertelności całkowitej (9,7 v. 4,7%; HR 0,49; 95% CI 0,32–0,77;  $p < 0,01$ ) i sercowo-naczyniowej (7,9 v. 4,1%; HR 0,52; 95% CI 0,32–0,85;  $p < 0,01$ ) u chorych leczonych tikagrelor w porównaniu z pacjentami otrzymującymi klopidogrel, bez istotnych różnic pod względem występowania zawałów serca i udarów mózgu oraz ryzyka poważnych krwawień [14].

Nasze zdziwienie budzi też rekomendacja stosowania prasugrelu u pacjentów z nawrotem niedokrwienia w czasie terapii klopidogrelem, biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci wcześniej leczeni klopidogrelem byli wykluczeni z badania TRITON-TIMI 38. Wyniki subanalizy badania TRITON-TIMI 38 porównującej pacjentów, którzy doświadczyli niezakończonożnego zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowego w trakcie trwania próby klinicznej, ze względu na oczywiste ograniczenia metodologiczne nie uzasadniają, w naszej opinii, takiego stanowiska [16].

## CZY NA PEWNO NIE MA JUŻ MIEJSCA DLA KLOPIDOGRELU?

Przedstawione wyniki badań TRITON-TIMI 38 i PLATO wskazują na zmierzch epoki klopidogrelu w farmakoterapii pacjentów z OZW. Są one zgodne z wynikami przeprowadzonej przez nas metaanalizy randomizowanych badań klinicznych, porównującej nowe schematy leczenia przeciwplatekowego ze standardową terapią klopidogrelem u pacjentów z OZW [17]. Zastosowanie nowych schematów leczenia przeciwplatekowego prowadziło do redukcji śmiertelności całkowitej (iloraz szans (OR) 0,87; 95% CI 0,79–0,95;  $p = 0,002$ ) i zmniejszenia ryzyka ponownego zawału serca (OR 0,80; 95% CI 0,74–0,87;  $p < 0,0001$ ) oraz potwierdzonej angiograficznie zakrzepicy w stencie (OR 0,52; 95% CI 0,43–0,63;  $p < 0,0001$ ). Korzyści pod względem redukcji śmiertelności i występowania zawału serca wynikały z badań z użyciem prasugrelu lub tikagreloru, które nie zwiększały ryzyka poważnych krwawień wg skali TIMI (OR 1,06; 95% CI 0,96–1,17;  $p = 0,25$ ).

Niemniej, z uwagi na zróżnicowanie pacjentów z OZW oraz odmienne właściwości dostępnych antagonistów płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub>, jesteśmy zwolennikami indywidualizacji terapii przeciwplatekowej. Ponadto uwarunkowania ekonomiczne spowodują, że zapewne jeszcze przez kilka lat znacząca część pacjentów będzie miała ograniczony dostęp do nowych leków przeciwplatekowych.

W naszej opinii, przynajmniej u części chorych ze STEMI leczonych interwencyjnie, należy rozważyć zwiększenie dawki podtrzymującej klopidogrelu do 150 mg do 7. doby hospitalizacji. We wcześniej zaplanowanej analizie pacjentów z OZW poddanych angioplastyce wieńcowej w badaniu CURRENT OASIS 7 terapia z użyciem wyższych dawek klopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca do 7. doby — 150 mg, dawka podtrzymująca od 8. doby — 75 mg) w porównaniu ze standardowymi dawkami klopidogrelu (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg) wiązała się w 30-dniowej obserwacji ze znamieną redukcją ryzyka ocenianych łącznie zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu o 14% oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka zawału serca i potwierdzonej angiograficznie zakrzepicy w stencie odpowiednio o 21% i 46% [18]. W grupie wyższych dawek klopidogrelu zaobserwowano większą częstość małych krwawień i poważnych krwawień wg skali CURRENT, bez różnic w występowaniu poważnych krwawień wg skali TIMI, krwawień zakończonych zgonem i krwawień wewnątrzczaszkowych. W ostatnio ogłoszonych wytycznych dotyczących OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST dawka podtrzymująca 150 mg klopidogrelu przez pierwsze 7 dni jest zalecana u pacjentów bez zwiększonego ryzyka krwawień poddanych angioplastyce wieńcowej (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) [6].

Interesującą przesłankę uzasadniającą celowość indywidualizacji terapii przeciwplatekowej można znaleźć w części genetycznej badania TRITON-TIMI 38 [19]. Gen kodujący

enzym CYP2C19 zbadano u prawie 1,5 tysiąca pacjentów leczonych klopidogrelem. Spośród nich 395 (27,1%) osób było nosicielami zmutowanego allelu CYP2C19\*2. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) było znacznie wyższe u nosicieli zmutowanego allelu w porównaniu z pozostałymi uczestnikami badania (12,1% v. 8,0%; HR 1,53; 95% CI 1,07–2,19;  $p = 0,01$ ). Wyniki uzyskane u chorych leczonych klopidogrelem, którzy nie byli nosicielami dysfunkcyjnego allelu, były podobne do uzyskanych wśród leczonych prasugrelem [2, 19]. Z kolei należy zaznaczyć, że korzyści z terapii tikagrelemem w porównaniu z klopidogrelem w badaniu PLATO były niezależne od zmienności genów kodujących enzymy przekształcające klopidogrel do aktywnego metabolitu i glikoproteinę P uczestniczącą w jelitowym wchłanianiu klopidogrelu [20]. Obecnie są dostępne testy pozwalające łatwo określać genotyp CYP2C19, jednak badania dotyczące ich wiarygodności, specyficzności i powtarzalności są ograniczone. Z naszych badań wynika, że występowanie allelu CYP2C19\*2 w populacji polskiej jest zbliżona do częstości obserwowanej w badaniu TRITON-TIMI 38 [19, 21].

Aktualnie dane na temat bezpieczeństwa skojarzonej terapii nowymi lekami przeciwplatekowymi i doustnymi antykoagulantami są nieliczne. Dlatego u pacjentów ze wskazaniami do leczenia warfaryną i inhibitorem płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub> klopidogrel pozostaje lekiem z wyboru.

## ABCIXIMAB W STEMI

### — DOŻYLNIE CZY DOWIEŃCOWO?

Wytyczne ESC zalecają zastosowanie abciximabu u pacjentów ze STEMI i obecnością dużej skrzepliny w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A) [4]. Analiza profilu ryzyka wskazuje na korzyści z terapii inhibitorami GP IIb/IIIa pod względem redukcji śmiertelności w STEMI u chorych dużego ryzyka [22]. Aktualne wytyczne europejskie i amerykańskie nie precyzują optymalnej drogi podania abciximabu [4, 5]. Standardowy schemat terapii obejmuje dożylnie stosowania bolusa z następczym 12-godzinny wlewem dożylnym. Z kolei autorzy stanowiska PTK stwierdzają, że „podanie dowieńcowe bolusa inhibitora GP IIb/IIIa wydaje się skuteczniejsze od podania leku drogą dożylną” [1].

Dowieńcowe podanie abciximabu pozwala na osiągnięcie wyższego stężenia leku w tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Wykazano, że abciximab w wysokich stężeniach powoduje destabilizację i rozpad skrzeplin bogatopłytkowych w przeciwieństwie do niskich stężeń leku, które jedynie zapobiegają dalszemu tworzeniu się skrzepliny [23]. Abciximab, oprócz blokowania płytkowej GP IIb/IIIa, wywiera dodatkowe — zależne od stężenia — działania: hamowanie przyłączenia czynnika XIIIa do płytek krwi, redukcję zależnej od płytek krwi generacji trombiny, zmniejszenie uwalniania z płytek endogennych inhibitorów fibrynolizy (inhibitora plazminogenu typu 1 i  $\alpha$ 2-antypłazminy), hamowanie tworze-

nia kompleksów trombina–antytrrombina i generacji fragmentu F1–2 protrombiny, blokowanie receptorów dla witronektyny ( $\alpha V\beta 3$ , CD51/CD61) i receptorów Mac-1 [24]. Uważa się, że wielokierunkowe działanie abciximabu osłabia odpowiedź zapalną, zmniejsza agregację płytek i generację trombiny oraz ogranicza tworzenie neointymy [24].

W wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach obserwacyjnych i randomizowanych u pacjentów ze STEMI wykazano przewagę dowieńcowego podania abciximabu nad drogą dożylną pod względem wpływu na zastępcze punkty końcowe (obszar zawału serca, obstrukcja mikrokrążenia wieńcowego, rezolucja odcinka ST, stężenia biomarkerów) [25–28]. Na korzyści kliniczne związane z dowieńcowym podaniem abciximabu wskazują wyniki 1 badania randomizowanego [29] i 2 badań bez randomizacji [30, 31]. Z uwagi na brak odpowiedniej mocy większości dotychczasowych prób klinicznych przeprowadziliśmy metaanalizę randomizowanych badań porównujących dowieńcowe i dożylnie podanie abciximabu u pacjentów ze STEMI leczonych interwencyjnie [32]. Zidentyfikowaliśmy 6 prób klinicznych obejmujących 1246 pacjentów. Dowieńcowe podanie abciximabu w porównaniu z drogą dożylną wiązało się w 30-dniowej obserwacji klinicznej z istotną redukcją śmiertelności całkowitej (OR 0,43; 95% CI 0,20–0,94;  $p = 0,03$ ) i znamionym zmniejszeniem częstości ponownych rewaskularyzacji poszerzanego naczynia (OR 0,53; 95% CI 0,29–0,99;  $p = 0,05$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy między metodami pod względem wpływu na występowanie ponownych zawałów serca (OR 0,54; 95% CI 0,23–1,28;  $p = 0,17$ ) i poważnych krwawień (OR 0,91; 95% CI 0,46–1,79;  $p = 0,79$ ). Badaniem zaprojektowanym w celu oceny porównania wpływu dowieńcowego i dożylnego podania abciximabu na kliniczne punkty końcowe jest randomizowana, wielośrodkowa, otwarta próba AIDA STEMI [33]. Do badania, którego wyniki ogłoszono podczas listopadowego Kongresu *American Heart Association*, włączono 2065 pacjentów ze STEMI leczonych interwencyjnie. Dowieńcowe podanie abciximabu w porównaniu z infuzją dożylną nie redukowało występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (oceniane łącznie śmiertelność całkowita, ponowne zawały serca i nowe przypadki niewydolności serca w ciągu 90 dni od randomizacji) ani nie wpływało istotnie na oceniane osobno częstości zgonów i ponownych zawałów serca. Stwierdzono istotnie mniej nowych przypadków niewydolności serca u chorych, którym podano abciximab dowieńcowo, przy braku różnic między grupami pod względem rezolucji odcinka ST, obszaru zawału serca mierzonego enzymatycznie i częstości poważnych krwawień.

### **ENOKSAPARYNA W PIERWOTNEJ ANGIOPLASTYCE WIEŃCOWEJ. GDZIE JESTEŚMY? DOKĄD ZMIERZAMY?**

Choć bivalirudyna w świetle aktualnych wytycznych pozostaje lekiem z wyboru u pacjentów ze STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową [4, 5], brak refundacji powoduje, że lek ten nie jest w zasadzie stosowany w Polsce. Interesującą

alternatywę dla heparyny niefrakcjonowanej u chorych podanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej stanowi enoksaparyna. Mimo że enoksaparyny próżno szukać w tym wskazaniu w międzynarodowych wytycznych [4, 5], autorzy stanowiska PTK stwierdzają, że „na podstawie wyników badania ATOLL enoksaparyna może stanowić alternatywę dla heparyny niefrakcjonowanej w trakcie pierwotnej PCI w STEMI”. W pełni podzielamy ten pogląd. Enoksaparyna charakteryzuje się 4-krotnie większą niż heparyna niefrakcjonowana aktywnością wobec czynnika Xa. Z powodu ograniczonego wiązania się z białkami osocza enoksaparyna ma zdecydowanie bardziej przewidywalne działanie przeciwzakrzepowe w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną i w związku z tym terapia tym lekiem u większości pacjentów nie wymaga monitorowania. Enoksaparyna także rzadziej niż heparyna niefrakcjonowana powoduje małopłytkowość. Z kolei doniesienia na temat mniejszej aktywacji płytek krwi przez enoksaparynę niż heparynę niefrakcjonowaną pozostają niejednoznaczne [34, 35].

Do badania ATOLL włączono 910 pacjentów ze STEMI zakwalifikowanych do pierwotnej angioplastyki wieńcowej [36]. Pacjentów losowo przydzielano do grupy leczonej enoksaparyną (0,5 mg/kg mc. *i.v.*) lub heparynę niefrakcjonowaną. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej antykoagulant, byli wykluczeni z próby. Aż 71% chorych włączono do badania już podczas transportu. Populacja badania ATOLL obejmowała także pacjentów dużego ryzyka, w tym osoby w wieku > 75 lat, chorych w II–IV klasie wg Killipa, osoby po resuscytacji krążeniowo-oddechowej, chorych z niewydolnością oddechową, z wywiadem choroby nowotworowej i po przebytym udarze mózgu. Tętnica promieniowa stanowiła miejsce dostępu naczyniowego u ponad 2/3 pacjentów. Nie stwierdzono różnicy między grupami stosującymi enoksaparynę i heparynę niefrakcjonowaną pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego [oceniane łącznie: zgon, powikłania zawału serca, niepowodzenie angioplastyki wieńcowej lub poważne krwawienie — ryzyko względne (RR) 0,83; 95% CI 0,68–1,01;  $p = 0,063$ ]. Terapia enoksaparyną wiązała się ze znamioną redukcją drugorzędowego punktu końcowego (oceniane łącznie: zgon, ponowny OZW, potrzeba pilnej rewaskularyzacji — RR 0,59; 95% CI 0,38–0,91;  $p = 0,015$ ). Nie stwierdzono różnic między grupami pod względem poważnych i małych krwawień wg skali STEEPLE i przetoczeń preparatów krwiopochodnych. Zbyt mała moc badania spowodowała zapewne wybór niestandardowych punktów końcowych oceniających skuteczność terapii i brak istotnej różnicy pod względem śmiertelności całkowitej (4% v. 6%; RR 0,60; 95% CI 0,33–1,07;  $p = 0,082$ ). Z przeprowadzonej przez nas analizy mocy próby wynika, że zakładając częstość zgonów obserwowaną w badaniu ATOLL, do każdego z ramion należałoby włączyć co najmniej 1000 pacjentów, aby wykazać istotną różnicę w śmiertelności całkowitej.

W przeprowadzonej przez nas metaanalizie porównującej heparyny drobnocząsteczkowe (głównie enoksaparynę) z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów ze STEMI terapia

**Tabela 2.** Wybór optymalnego antagonisty płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub> w różnych sytuacjach klinicznych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi

Sytuacja kliniczna	Preferowany lek
Pacjenci z cukrzycą	Prasugrel
Pacjenci z dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie	Prasugrel
Pacjenci z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	Prasugrel lub klopidogrel
Pacjenci leczeni zachowawczo	Tikagrelor
Pacjenci wcześniej leczeni klopidogrelem	Tikagrelor
Pacjenci z dużym prawdopodobieństwem zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego	Tikagrelor
Pacjenci w podeszłym wieku	Tikagrelor
Pacjenci po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu lub napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu	Tikagrelor
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i kliresem kreatyniny < 60 ml/min	Tikagrelor
Pacjenci prawidłowo przekształcający klopidogrel do aktywnego metabolitu (pozbawieni zmutowanego allelu CYP2C19*2)	Tikagrelor
Pacjenci z upośledzoną transformacją klopidogrelu do aktywnego metabolitu	Prasugrel lub tikagrelor
Duże ryzyko krwawień	Klopidogrel
Towarzyszące leczenie trombolityczne lub terapia doustnym antykoagulantem	Klopidogrel
Pacjenci o niskich dochodach	Klopidogrel

heparyną drobnocząsteczkową przed pierwotną angioplastyką wieńcową wiązała się z redukcją śmiertelności całkowitej (RR 0,51; 95% CI 0,41–0,64;  $p < 0,001$ ; bezwzględne zmniejszenie ryzyka 3%) oraz zmniejszeniem występowania poważnych krwawień (RR 0,68; 95% CI 0,49–0,94;  $p = 0,02$ ; bezwzględne zmniejszenie ryzyka 2%) [37]. Metaregresja wykazała szczególne korzyści z leczenia heparyną drobnocząsteczkową u pacjentów wysokiego ryzyka ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,02$ ).

Niewątpliwie należy przeprowadzić dalsze randomizowane badania dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego w STEMI. Biwalirudyna w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa, mimo korzystnych wyników odległych, w tym poprawy przeżycia, wiązała się w badaniu HORIZONS-AMI z prawie 6-krotnym wzrostem ryzyka ostrej zakrzepicy w stencie, bez istotnych różnic w obserwacji 30-dniowej i 1-roczonej [38]. Również w przypadku terapii przeciwzakrzepowej w STEMI wierzymy w celowość indywidualizacji terapii na podstawie stratyfikacji ryzyka powikłań niedokrwiennych i krwotocznych.

## PODSUMOWANIE

Jesteśmy świadkami znaczącego postępu w terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej pacjentów z OZW. Rejestracja nowych leków, próby wykorzystania nowych dróg podania istniejących preparatów oraz perspektywy rozszerzenia wskazań dotychczas stosowanych substancji stwarzają możliwość indywidualizacji terapii i dalszej poprawy wyników leczenia. Prasugrel i tikagrelor zapewne wkrótce znajdą szersze zastosowanie w leczeniu chorych. Niemniej, w najbliższych latach zapewne nadal znacząca część pacjentów będzie stosowała klopidogrel. W tabeli 2 zawarliśmy nasze propozycje

wyboru antagonisty płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub> w różnych populacjach pacjentów z OZW. Negatywne wyniki badania AIDA STEMI hamują entuzjazm związany z koncepcją do-wieńcowego podania abciximabu u pacjentów ze STEMI. Jednocześnie uważamy, że enoksaparyna będzie coraz szerzej używana w pierwotnej angioplastyce wieńcowej jako lek o korzystniejszych właściwościach od heparyny niefrakcjonowanej oraz znacząco niższej cenie niż biwalirudyna. Niemniej, wyrażamy przekonanie, że ugruntowanie roli enoksaparyny w tym wskazaniu wymaga przeprowadzenia dalszych badań — optymalnie randomizowanego porównania z biwalirudyną.

**Konflikt interesów:** prof. Jacek Kubica otrzymał granty lub honoraria z tytułu prowadzenia badań klinicznych od firm: Adamed, AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Sanofi-Aventis; dr hab. Grzegorz Grzešek otrzymał honoraria za prowadzenie wykładów od firm: AstraZeneca, Sanofi-Aventis i Sandoz; dr Marek Koziński otrzymał honoraria za prowadzenie badania klinicznego i wygłoszenie wykładu od firmy AstraZeneca.

## Piśmiennictwo

- Dudek D, Filipiak KJ, Stępińska J et al. Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplatekowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*, 2011; 69: 986–994.
- 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.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.

5. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2009; 120: 2271–2306.
6. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
7. 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.
8. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 2010; 122: 2131–2141.
9. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*, 2006; 152: 627–635.
10. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol*, 2011; 152: 70–77.
11. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007; 93: 177–182.
12. De Servi S, Navarese EP, D'Urbano M, Savonitto S. Treating acute coronary syndromes with new antiplatelet drugs: the mortality issue with prasugrel and ticagrelor. *Curr Med Res Opin*, 2011; 27: 2117–2122.
13. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitionN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2028–2033.
14. 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: 672–684.
15. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*, 2009; 157: 599–605.
16. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2473–2479.
17. Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM*, 2011; 104: 561–569.
18. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010; 376: 1233–1243.
19. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel*. *N Engl J Med*, 2009; 360: 354–362.
20. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*, 2010; 376: 1320–1328.
21. Kubica A, Kozinski M, Grzesek G, Fabiszak T, Navarese EP, Goch A. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis*, 2011; 32: 459–466.
22. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2705–2713.
23. Marciniak SJ Jr, Mascelli MA, Furman MI et al. An additional mechanism of action of abciximab: Dispersal of newly formed platelet aggregates. *Thromb Haemost*, 2002; 87: 1020–1025.
24. Kubica A, Kozinski M, Navarese EP, Grzesek G, Goch A, Kubica J. Intracoronary versus intravenous abciximab administration in STEMI patients: overview of current status and open questions. *Curr Med Res Opin*, 2011; 27: 2133–2144.
25. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation*, 2010; 122: 2709–2717.
26. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation*, 2008; 118: 49–57.
27. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P et al. Intracoronary versus intravenous abciximab administration in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention: effects on soluble CD40 ligand concentrations. *Atherosclerosis*, 2009; 206: 523–527.
28. Bellandi F, Maioli M, Gallopin M, Toso A, Dabizzi RP. Increase of myocardial salvage and left ventricular function recovery with intracoronary abciximab downstream of the coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 62: 186–192.
29. Iversen A, Abildgaard U, Galloe A et al. Intracoronary compared to intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients reduces 30-day mortality and target vessel revascularization: a randomized trial. *J Interv Cardiol*, 2011; 24: 105–111.
30. Wöhrle J, Grebe OC, Nusser T et al. Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation*, 2003; 107: 1840–1843.
31. Kakkak AK, Moustapha A, Hanley HG et al. Comparison of intracoronary vs. intravenous administration of abciximab in coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 61: 31–34.
32. Navarese EP, Kozinski M, Obonska K et al. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs. intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Platelets*, 2011; doi:10.3109/09537104.2011.619602 [Epub ahead of print].
33. Thiele H, Wöhrle J, Neuhaus P et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction (AIDA STEMI) trial. *Am Heart J*, 2010; 159: 547–554.
34. Xiao Z, Théroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation*, 1998; 97: 251–256.
35. Gao C, Boylan B, Fang J, Wilcox DA, Newman DK, Newman PJ. Heparin promotes platelet responsiveness by potentiating  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-mediated outside-in signaling. *Blood*, 2011; 117: 4946–4952.
36. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011; 378: 693–703.
37. Navarese EP, De Luca G, Castriota F et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1902–1915.
38. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.