

Od Redaktora działu

W terapii ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) kardiolog, mówiąc 'heparyny drobnocząsteczkowe', ma na ogół na myśli enoksaparynę (Clexane®). Jest ona niewątpliwie heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular weight heparin*), której dotyczy największa liczba badań klinicznych typu EBM (*evidence-based medicine*) w ACS i stała się swoistym archetypem leku z tej grupy w tym właśnie wskazaniu klinicznym. Warto jednak pamiętać, że dwie pozostałe LMWH szeroko dostępne w Polsce — nadroparyna (Fraxiparine®) i dalteparyna (Fragmin®) — również są zarejestrowane w terapii ACS. Ich stosowanie w tym wskazaniu nie jest zatem procedurą *off label* (stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem terapeutycznym). Z punktu widzenia farmakoekonomiki terapia LMWH alternatywnymi wobec enoksaparyny jest w Polsce w wielu przypadkach tańsza — często decyduje cena konkretnych dawek LMWH uzyskiwana w postępowaniach przetargowych, w których biorą udział „duzi” odbiorcy (np. szpitale kliniczne). Dalteparyna stanowi obecnie podstawę limitu grupy LMWH, stąd też zdarzają się przypadki, że w lokalnych receptariuszach szpitalnych pozostaje ona jedyną (bo najtańszą) dostępną w danym szpitalu LMWH. Jak ma wówczas postąpić kardiolog pracujący w takim szpitalu? Ten ważny problem poddaliśmy debacie, w której uczestniczyli dwaj młodzi rezydenci kardiologii, terminujący na Oddziale Kardiologii Inwazyjnej w Centralnym Szpitalu Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zachęcam do zapoznania się z tą debatą w przekonaniu, że przywołane w niej argumenty będą powracać w całym 2011 roku podczas sporów nad wyższością jednej LMWH nad inną... Problemem tym zajmiemy się zapewne również na niesponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny sesjach organizowanych przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w trakcie naszych konferencji w 2011 roku, na które już teraz zapraszam. Będziemy o tym zagadnieniu pisać również w periodyku Sekcji — czasopiśmie *Choroby Serca i Naczyń*, do którego odsyłam. Kwestii „efektu klasy”, a do tego się sprowadza dyskusja o enoksaparynie v. inne LMWH, zapewne nie rozwiążemy, ale powinniśmy sobie wyrobić własne zdanie na ten temat. Ciekaw jestem, czy bardziej przekonają Państwa argumenty „pro” (Marcin Michalak), czy „kontra” (Łukasz Kołtowski). Zachęcamy do włączenia się do debaty i nadsyłania swoich komentarzy — chętnie je opublikujemy.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
Przewodniczący Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Rola heparyn drobnocząsteczkowych w ostrych zespołach wieńcowych — czy rzeczywiście tylko enoksaparyna?

The role of low-molecular weight heparin in acute coronary syndromes — just an enoxaparine?

Łukasz Kołtowski, Marcin Michalak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

WPROWADZENIE

Skojarzona terapia przeciwplatekowo-przeciwkrzepliwa jest podstawą leczenia ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*) — zarówno zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), jak i ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-elevation acute coronary syndrome*). *European Society of Cardiology* (ESC) zaleca stosowanie skojarzonej terapii przeciwplatekowo-przeciwkrzepliwej u wszystkich pacjentów z ACS (klasa zaleceń I, siła zaleceń A) [1, 2]. Wśród dostępnych w Polsce leków przeciwkrzepliwych do stosowania w ACS wyróżnia się: bivalirudynę (lek zarejestrowany, ale w praktyce możliwy do kupienia jedynie poza siecią polskich hurtowni farmaceutycznych), heparyny niefrakcjonowane (UFH, *unfractionated heparin*), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular weight heparin*) oraz pentasacharyd — fondaparinux. Poszczególne grupy leków różnią się między sobą mechanizmem działa-

nia, łatwością stosowania oraz profilem bezpieczeństwa. Heparyny drobnocząsteczkowe — jako substancje skuteczne, wygodne w użyciu, łatwe w dawkowaniu i niewymagające monitorowania czasów krzepnięcia, a w porównaniu z fondaparinuxem — znacznie tańsze — są jednymi z najczęściej stosowanych leków przeciwkrzepliwych na oddziałach intensywnej opieki kardiologicznej. W Polsce dostępne są trzy preparaty LMWH: dalteparyna, enoksaparyna oraz nadroparyna. Różnią się one właściwościami fizycznymi i farmakokinetycznymi, które nie przekładają się istotnie na potencjał antykoagulacyjny. Czy są to substancje równorzędne? Jeśli nie, którą z nich stosować w STEMI, a którą w NSTEMI-ACS? Czy, myśląc o LMWH, powinno się brać pod uwagę wyłącznie enoksaparynę? Czy proponowane w wytycznych towarzystw kardiologicznych zalecenia są niepodważalne i nie będą ulegały zmianie?

ZAWAŁ SERCA Z UNIESIENIEM ODCINKA ST

Pro, Marcin Michalak: W przypadku STEMI leczonego inwazyjnie odpowiedź na postawione wyżej pytania

wydaje się bardzo prosta. W wytycznych ESC nie zalecono stosowania żadnej LMWH, co wynika z braku przekonujących danych na temat ich skuteczności w tej grupie chorych [3]. Inaczej jest w przypadku leczenia fibrynolitycznego lub braku terapii reperfuzyjnej — w takich sytuacjach jako zalecaną LMWH wymieniono jedynie enoksaparynę. U pacjentów w wieku poniżej 75 lat lek powinien być stosowany najpierw dożylnie, a następnie podskórnie, natomiast pacjenci starsi powinni go otrzymać w zmniejszonej dawce i jedynie w postaci iniekcji podskórnej (tab. 1) [3].

Kontra, Łukasz Kołtowski: Postawione wyżej tezy dotyczą dwóch odrębnych scenariuszy terapeutycznych. W pierwszym mówimy o leczeniu STEMI pierwotną angioplastyką wieńcową, w którym, jak słusznie zauważasz, w wytycznych ESC jednoznacznie odrzucono stosowanie enoksaparyny. Warto jednak podkreślić, że ten dokument opracowano w 2008 roku. Brakowało wówczas badań z randomizacją, w których oceniono by stosowanie LMWH u pacjentów ze STEMI poddawanych przezskórnym interwencjom wieńco-

Adres do korespondencji:
lek. Łukasz Kołtowski
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1a, 02-073 Warszawa
tel.: 22 599 19 51
faks: 22 599 19 50
e-mail: lukasz@kolowski.com

Tabela 1. Kliniczne wskazania do modyfikacji dawki enoksaparyny w ostrych zespółach wieńcowych (źródło: [3])

Czynnik ryzyka	Modyfikacja dawkowania
Przewlekła niewydolność nerek	GFR < 30 ml/min/1,73 m² — odstawienie enoksaparyny lub zmniejszenie dawki o 50% + pomiar aktywności czynnika Xa
Wiek > 75 lat	GFR w zakresie 30–60 ml/min/1,73 m² — zmniejszenie dawki o 25% Zmniejszenie dawki o 25%

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego

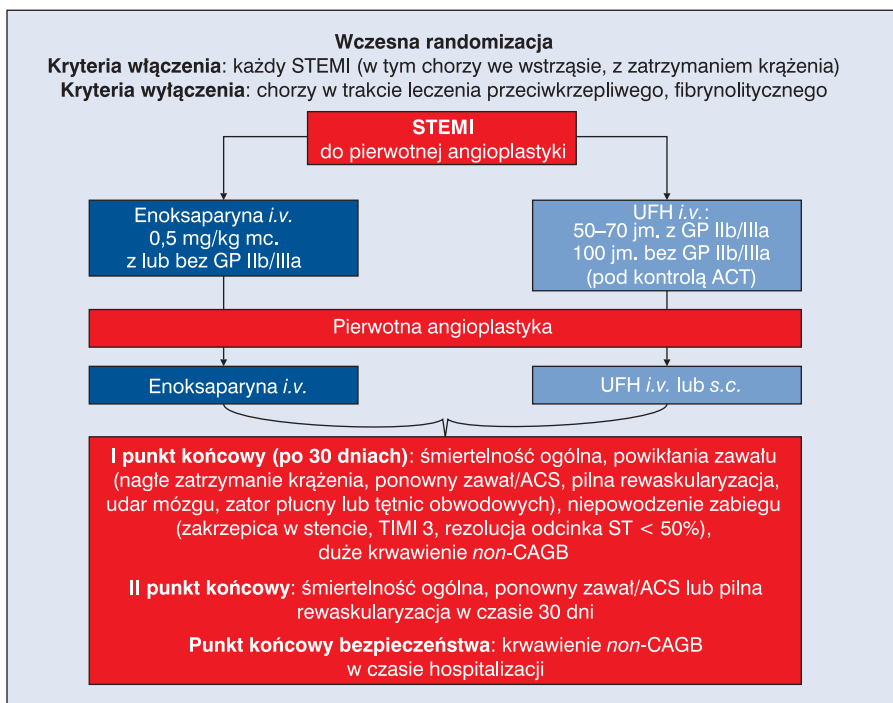
wym (PCI, *percutaneous coronary intervention*), a także badań porównujących bezpośrednio (*head-to-head*) UFH z enoksaparyną. W ostatnich latach pojawiły się nowe doniesienia odnoszące się do tego problemu, których nie ujęto w wytycznych. W marcu 2009 roku Zeymer i wsp. [4] przedstawili retrospektywną analizę rejestru *Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS* (MITRA-Plus) dotyczącego 2655 pacjentów ze STEMI trwającym krócej niż 12 godzin, poddanych PCI. Autorzy wykazali redukcję śmiertelności w grupie przyjmującej enoksaparynę (1,6% v. 6,0%; $p < 0,001$) [4]. Podobne analizy przedstawili w 2010 roku Li i wsp. [5], Montalescot i wsp. [6] oraz Brieger i wsp. [7]. Wreszcie, we wrześniu 2010 roku, na kongresie ESC ogłoszono wyniki pierwszego tego typu kontrolnego badania z randomizacją — *Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up* (ATOLL), w którym udowodniono istotną redukcję niedokrwiennego złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał serca lub pilna ponowna rewaskularyzacja) w grupie leczonej enoksaparyną, przy zachowanym poziomie bezpieczeństwa (krwawienia, przetoczenia preparatów krwi), jak w grupie kontrolnej

otrzymującej UFH (ryc. 1). Powyższe wyniki, dotyczące ponad 10 000 pacjentów, nie mogą pozostać bez wpływu na decyzje podejmowane w codziennej praktyce klinicznej. Należy przypuszczać, że z dużym prawdopodobieństwem zostaną wzięte pod uwagę przy opracowywaniu nowych wytycznych w STEMI.

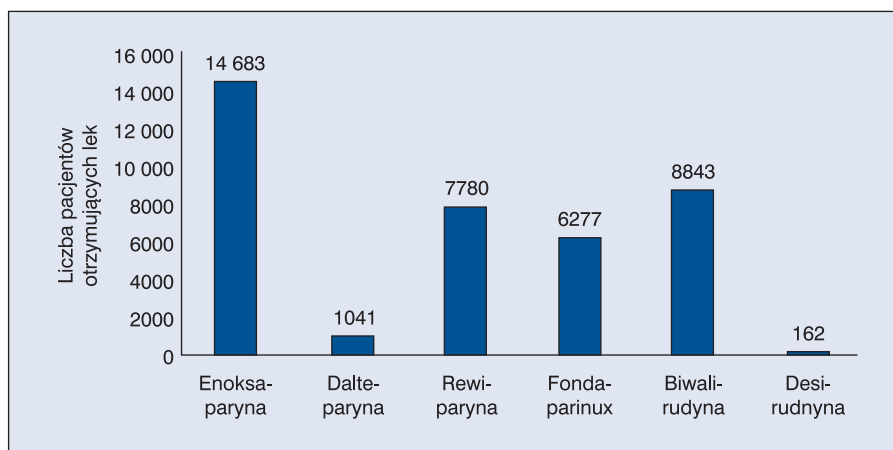
Drugą sytuacją kliniczną jest leczenie fibrynolityczne lub — w wybranych sytuacjach — leczenie przeciwkrzepliwie bez leczenia reperfuzyjnego. W tej sytuacji sięgnięcie po LMWH zostało dopuszczone w wytycznych z 2008 roku, ale ze wskazaniem na enoksaparynę jako molekułę, która powinna być stosowana. Zaznaczmy jednak, że w piśmiennictwie nie brakuje badań oceniających stosowanie również dalteparyny i rewiparyny w ACS [8] (ryc. 2). Jak wskazuje przegląd badań uwzględniających łącznie 27 000 chorych, stosowanie każdej z wyżej wymienionych LMWH przynosi podobne korzyści w połączeniu z terapią fibrynolityczną STEMI [9]. Potwierdza to również praktyka kliniczna europejskich ośrodków, w których enoksaparyna jest stosowana zaledwie u niecałej połowy pacjentów przyjmujących LMWH, a dalteparyna — u co trzeciego pacjenta [10]. Można zatem wysunąć hipotezę, że silna pozycja enoksaparyny wynika głównie z jej solidnego przebadania w ramach kosz-

townych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, a nie z jednoznacznej przewagi wykazanej w badaniach *head-to-head* i analizach rejestrowych (*real life data*).

Pro, M.M.: Jednak pozostanę przy swoim zdaniu i będę go bronił. Po pierwsze — odnośnie do wyników badań rejestrowych — żadne, nawet największe, badanie retrospektywne nie może się równać z analizą prospektywną, randomizowaną i wykonaną metodą podwójnie ślepej próby. Wiele czynników zakłócających, praktycznie niemożliwych do przewidzenia, może zupełnie wypaczyć wyniki badania rejestrowego. W historii badań klinicznych znanych jest przynajmniej kilka przypadków, kiedy wyniki badań rejestrowych nijak się miały do wyników przeprowadzonych później badań prospektywnych. Przypomnę w tym miejscu chociażby historię inhibitorów pompy protonowej i raportowanej interakcji z klopidogrelem, która nie znalazła potwierdzenia w klinicznych badaniach z randomizacją. Oczywiście, nie dyskwalifikuję całkowicie wyników przytoczonych przez mojego oponenta, jednak na obecnym etapie powinny być one jedynie podstawą do zaplanowania analiz prospektywnych o odpowiedniej mocy statystycznej do udowodnienia założonej tezy. A jeśli już mowa o mocy statystycznej, zwracam uwagę, że wyniki badania ATOLL były negatywne w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, pod postacią zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca, niepowodzenia zabiegu lub poważnego krwawienia związanego z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Różnica w częstości poważnych krwawień niezwiązanych



Rycina 1. Badanie *Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up (ATOLL)* — kryteria włączenia/wyłączenia, schemat badania, punkty końcowe (źródło: Montalescot G. i wsp. An international randomized study comparing IV enoxaparin to IV UFH in primary PCI. ESC Stockholm, August 30, 2010 — hot line session); STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; GP IIb/IIIa — inhibitor receptora glikoproteinowego IIb/IIIa; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyny niefrakcjonowane; jm. — jednostki międzynarodowe; ACT (*activated clotting time*) — czas krzepnięcia po aktywacji; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; ACS (*acute coronary syndromes*) — ostre zespoły wieńcowe; *non-CABG* (*coronary artery bypass grafting*) — niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego wg definicji SEEPLÉ



Rycina 2. Udział wybranych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST; analiza dostępnych badań klinicznych: enoksaparyna (4 badania), dalteparyna (4 badania), rewiparyna (1 badanie), fondaparinux (2 badania), bivalirudyna (3 badania), desirudyna (1 badanie) (źródło: [8])

z CABG nie była wprawdzie istotna statystycznie (2,9% w grupie leczonej enoksaparyną *v.* 2,4% w grupie leczonej UFH), jednak trudno pozostać wobec niej zupełnie obojętnym. Docelowa wartość aktywowanego czasu

krzepnięcia (ACT, *activated coagulation time*) przyjęta przez badaczy wynosiła 300–350 s, przy zalecanej w wytycznych ESC wartości 250–350 s u pacjentów leczonych bez użycia inhibitora receptora glikoproteino-

wego (GP) IIb/IIIa oraz 200–300 s wobec zalecanych 200–250 s w przypadku zastosowania trzeciego leku przeciwplatekowego [1], co mogło wpłynąć na zwiększenie liczby przypadków krwawień w grupie poddanej terapii

UFH. Ponadto istnieje ryzyko przedawkowania enoksaparyny w przypadku nierozpoznanej dotychczas niewydolności nerek, co istotnie zwiększa ryzyko wynikające ze stosowania tego leku. Ostatecznie brakuje także danych, że enoksaparyna zmniejsza rozmiar zawału lub wykazuje jakikolwiek pozytywny wpływ na przepływ w nasierdziowych tętnicach wieńcowych, co nakazuje zachowanie ostrożności wobec wyników tego, jak dotychczas jedynego, perspektywnego badania z randomizacją, przeprowadzonego w populacji liczącej niewiele ponad 900 pacjentów ze STEMI.

Jeżeli chodzi o porównanie poszczególnych molekuł w grupie LMWH, również nie mogę się zgodzić z przedstawionymi argumentami. Nie możemy wyciągać tak daleko idących wniosków z przytoczonych badań. Poszczególne analizy kliniczne dotyczące różnych rodzajów LMWH różniły się między sobą pod względem punktów końcowych, co praktycznie uniemożliwia porównywanie zastosowanych w nich leków. Wykazano, że dalteparyna i rewiparyna skutecznie redukują pierwotne punkty końcowe w porównaniu z placebo (co nie jest zaskoczeniem), jednak nie udało się wykazać istotnej przewagi nad UFH [11–14]. Odwrotnie w przypadku enoksaparyny, która była skuteczniejsza w terapii pacjentów poniżej 75. roku życia ze STEMI leczonymi fibrynolitycznie, nie tylko od placebo [15], ale również UFH [16–18].

Ostatnie przytoczone przez mojego oponenta badanie dowodzi, moim zdaniem, że lekarze potrzebują leku wygodnego do stosowania zarówno dla nich samych (łatwość dawkowania), jak i dla pacjentów (wcześniejsze uruchomienie, mniejsza liczba dodatkowych badań). Trudno jednak na podstawie obserwacji

zachowań lekarzy w Danii wnioskować o skuteczności poszczególnych molekuł. Być może, również względy ekonomiczne decydują o wyborze poszczególnych grup LMWH w danym kraju, a nie obowiązujące zalecenia czy bagaż badań klinicznych.

Kontra, Ł.K.: Owszem, w badaniu ATOLL nie wykazano różnic między UHF a enoksaparyną względem pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon, powikłany zawał, nieskuteczny zabieg rewaskularyzacji, duże krwawienie). Autorzy badania ATOLL, projektując pierwszorzędowy punkt końcowy, umieścili w nim zbyt wiele elementów składowych. Przyjęta wielkość badanej grupy została niedoszacowana, a badanie cechowała zbyt mała moc statystyczna. Jest to problem, który często się pojawia w badaniach nad nowymi kierunkami farmakoterapii. Warto jednak przy omawianiu tego badania podkreślić, że dla mniej złożonych punktów końcowych takie różnice wykazano. Obrazuje to 42-procentowa względna redukcja liczby zgonów lub przypadków zatrzymania krążenia ($p = 0,01$) i 41-procentowa względna redukcja liczby przypadków zgonu, ponownego zawału/ACS lub rewaskularyzacji. Być może, zasadne byłoby przeprowadzenie drugiego badania ATOLL z zdefiniowanymi punktami końcowymi. Odpowiadając na podniesioną kwestię liczby krwawień u pacjentów z nierozpoznaną niewydolnością nerek, chciałbym przypomnieć, że stosowanie enoksaparyny w badanej populacji nie zniwelowało korzystnego efektu klinicznego (*net clinical benefit*), zdefiniowanego jako zgon, powikłanie zawału i duże krwawienie. Naturalnie, nie ulega wątpliwości, że lekarze poszukują leku wygodnego w stosowaniu, ale czy taki-

mi lekami nie są właśnie przedstawiciele LMWH?

Podsumowując obowiązujące wytyczne ESC z 2008 roku dotyczące leczenia pacjentów z elektrokardiograficznym obrazem STEMI, pamiętajmy, że według tych zaleceń u pacjentów leczonych za pomocą PCI w farmakoterapii przeciwkrzepliwej należy stosować UFH, a jedynie w grupie leczonej fibrynolizą sięgać po enoksaparynę. Przez ostatnie lata w piśmiennictwie pojawiły się wyniki nowych badań, które, być może, wpłyną na kształt przyszłych rekomendacji dla ewentualnego stosowania LMWH u pacjentów ze STEMI poddanych PCI, choć — zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC z 2010 roku poświęconymi rewaskularyzacji wieńcowej — wciąż jest zbyt mało dowodów sprzyjających poparci takiej strategii. W odniesieniu do wytycznych dla fibrynolizy nie należy się spodziewać istotnych zmian z dwóch powodów. Po pierwsze, nie dysponujemy żadnym nowym badaniem wskazującym na substancję, która byłaby bardziej właściwa niż enoksaparyna, a po drugie — fibrynoliza, jako strategia leczenia pacjentów ze STEMI, w świetle aktualnych poglądów, ustępuje pola PCI. Zwłaszcza w Polsce, kraju będącym na trzecim miejscu pod względem częstości wykonywania zabiegów angioplastyki wieńcowej na milion mieszkańców w Europie (po Szwajcarii i Niemczech), dyskusja o leczeniu fibrynolitycznym zawału serca zaczyna brzmieć jak opowieść o „żelaznym wilku” [19].

OSTRY ZESPÓŁ WIEŃCOWY BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST

Pro, M.M.: Wybór leku przeciwkrzepliwego stosowanego u pacjentów z NSTEMI-ACS jest dużo bardziej skomplikowany niż w przypadku STEMI

i zależy od przyjętej strategii leczenia, tj. pilnej i wczesnej inwazyjnej lub zachowawczej. Zgodnie z wytycznymi ESC lekiem pierwszego rzutu w pilnej strategii inwazyjnej jest bivalirudyna (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) lub UFH (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). Na kolejnym miejscu, jako jedyny wymieniony z nazwy, znalazł się lek z grupy LMWH — enoksaparyna (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). W przypadku pozostałych dwóch sposobów terapii lekiem przeciwrzepliwym o najlepszym stosunku korzyści do bezpieczeństwa jest fondaparinux, przez co uzyskał on najwyższe rekomendacje (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Niżej, z powodu gorszego profilu bezpieczeństwa, sklasyfikowano enoksaparynę, której stosowanie rekomendowano jedynie u pacjentów cechujących się niskim ryzykiem wystąpienia krwawienia (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). Z uwagi na małą liczbę badań z randomizacją dotyczących pozostałych LMWH w wytycznych nie poświęcono im większej uwagi. Wprawdzie stosowanie tych leków nie jest zakazane, jednak brak wiedzy na temat działania w tej grupie chorych, szczególnie w porównaniu z fondaparinuxem, nie pozwala ich rekomendować jako leków skutecznych i bezpiecznych.

Jestem przekonany, że wobec ograniczonej dostępności fondaparinuxu najrozsądniejszym jest stosowanie enoksaparyny u większości chorych z NSTEMI-ACS (poza pilną strategią inwazyjną), także ze względu na brak konieczności podawania dodatkowej dawki UFH w trakcie PCI, o ile pacjent otrzymał pełną dawkę leku w czasie 6–8 godzin przed zabiegiem. Zaryzykowałbym nawet stwierdzenie, że stosowanie innych LMWH na obecnym etapie wiedzy i doświadcze-

nia klinicznego jest bardziej bliskie eksperymentowi medycznemu niż alternatywnej formie terapii.

Kontra, L.K.: To chyba zbyt mocne słowa. Należy podkreślić, że siła dowodów przemawiających za stosowaniem enoksaparyny u pacjentów z NSTEMI-ACS jest niska — zalecenie IIa, przy poziomie dowodu B, co odpowiada sile badania bez randomizacji lub pojedynczego badania randomizowanego. Znacznie mocniejsze dowody uzyskała tańsza i szerzej dostępna UFH (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). Specjalną grupą są pacjenci z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia niedokrwienia serca — zmiany w zakresie odcinka ST, wzrost stężenia troponiny, obciążenie cukrzycą i wynik w skali stratyfikacji ryzyka *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) powyżej 140 punktów. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi revascularizacji (ESC, 2010), w tej populacji można stosować wyłącznie UFH i bivalirudynę. Enoksaparynę wymieniano w starszych wytycznych dotyczących NSTEMI z roku 2007. W grupie pacjentów cechujących się pośrednim ryzykiem niedokrwieniowym w pierwszej kolejności powinniśmy sięgnąć po popularną UFH (klasa zaleceń I, poziom dowodów C), mniej dostępną w naszym kraju fondaparinux (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) lub nierefundowaną i nieobecną szerzej na polskim rynku bivalirudynę (klasa zaleceń I, poziom dowodów B), a dopiero jako ostatnią opcję rozważyć enoksaparynę (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). Warto oczywiście pamiętać, że niezależnie od naszego wyboru molekula, która została zastosowana jako pierwsza w leczeniu przeciwrzepliwym, nie powinna być zmieniana na inną po przyjęciu pa-

cjenta do szpitala. Ryzyko to jest szczególnie wysokie u pacjentów otrzymujących mniej rozpowszechnioną w leczeniu przedszpitalnym enoksaparynę [20]. Argumentu za tym, by u chorych z NSTEMI-ACS stosować enoksaparynę w miejsce UFH, nie poparto też w dużej metaanalizie obejmującej najważniejsze badania kliniczne, w których oceniano obie molekuly pod względem klasycznego punktu końcowego, jakim jest zgon w okresie 30 dni od wystąpienia ACS. Zebrane wyniki badania przeprowadzonego wśród 21 946 chorych wskazują, że pod względem 30-dniowej śmiertelności nie ma przewagi enoksaparyny nad UFH (3,0 v. 3,0%; iloraz szans [OR, *odds ratio*]: 1,00; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,85–1,17; $p > 0,05$) [21].

Podsumowując powyższe rozważania; nie mogę się zgodzić ze stwierdzeniem, że u pacjentów z NSTEMI-ACS w sytuacji braku dostępności fondaparinuxu lekiem z wyboru jest enoksaparyna, a nie UFH. Zastanawia mnie również zasadność przyjętego wniosku, że skoro nie ma wystarczającej liczby badań, w których porównano by stosowanie innych LMWH (poza enoksaparynę) ze stosowaniem fondaparinuxu u chorych z NSTEMI-ACS, to lepiej jest sięgnąć po lek, względem którego istnieje pewność, że w bezpośrednim porównaniu (enoksaparyna–fondaparinux) „wypada” gorzej.

Przyjrzyjmy się charakterystyce pacjentów z NSTEMI-ACS. Są to osoby obciążone znacznie podwyższonym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwrzepliwych, u których częściej występuje niewydolność nerek. Zauważmy, że — zgodnie z cytowanymi wyżej wytycznymi — w ciężkiej niewydolności nerek (współczyn-

Tabela 2. Porównanie podstawowych właściwości farmakologicznych wybranych heparyn drobnocząsteczkowych (źródło: [22])

Właściwość	Dalteparyna (Fragmin®)	Enoksaparyna (Clexane®)	Nadroparyna (Fraxiparine®)
Średnia masa cząsteczkowa (Da)	5819	4371	4855
Aktywność anti-Xa*	0,44	1	0,68
Całkowity klirens [ml/min]	33,3 ± 11,8	13,8 ± 3,2	21,4 ± 7,0
Reabsorpcja nerkowa	+	++	+
Okres półtrwania [h]	2,8	4,1	3,7

*Po podaniu równej liczby jednostek anti-Xa i w odniesieniu do enoksaparyny; Da — dalton

nik przesączenia kłębuszkowego [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²) przeciwwskazane jest stosowanie fondaparinuxu, a enoksaparyna powinna być unikana lub podawana w dawce zmniejszonej o połowę i pod kontrolą aktywności czynnika Xa (w polskich warunkach oznaczenie praktycznie niedostępne). Dlatego w tej sytuacji oraz gdy nieznane są aktualne wartości klirensu kreatyniny, bezpieczniejsze jest stosowanie wlewu z UFH pod kontrolą łatwo oznaczalnego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*).

Pro, M.M.: Zgadzam się co do konieczności unikania LMWH i fondaparinuxu w przewlekłej chorobie nerek IV i V stopnia zaawansowania. Zakładam jednak, że pacjenci z objawami sugerującymi ACS są poddawani wielokierunkowej diagnostyce, w tym są u nich rutynowo wykonywane oznaczenia stężenia kreatyniny oraz jej klirensu — parametrów niezbędnych do prawidłowego oszacowania ryzyka w skali GRACE, mającego ogromny wpływ na wybór strategii postępowania. Wyłonienie grupy zagrożonej powikłaniami krwotocznymi pozwala dostosować dawkę lub wybrać bezpieczniejszy lek przeciwkrzepliwy.

Wiadomo, że enoksaparyna „wypada” gorzej w bezpośrednim porównaniu z fondaparinuxem i nie jest gor-

sza od UFH. Nie dysponujemy natomiast żadnymi danymi na temat pozostałych leków z grupy LMWH. Trudno więc je stosować z nadzieją, że okażą się skuteczne i bezpieczne. Jedyne, czym dysponujemy, to badania farmakologiczne, w których wykazano 1,48-krotnie wyższą aktywność enoksaparyny anti-Xa w porównaniu z nadroparyną oraz 2,28 razy wyższą aktywność w porównaniu z dalteparyną [22] (tab. 2). Cząsteczki te różnią się od siebie także okresem półtrwania, który jest najdłuższy w przypadku enoksaparyny. Zakładając, że właściwości te będą miały bezpośrednie przełożenie na klinikę, optymalnym wyborem w przypadku pacjenta cechującego się niskim ryzykiem wystąpienia krwawienia, mogłaby być enoksaparyna, natomiast u osoby obciążonej wysokim ryzykiem — dalteparyna.

Jeżeli chodzi o zamianę molekuł danej na inną, zgadzam się, że takie postępowanie jest stanowczo odradzane, jednak ryzyko zamiany występuje głównie podczas terapii UFH. Trudno sobie wyobrazić, że dysponując tak wygodną w stosowaniu grupą leków, jaką jest LMWH, użyjemy z wyboru UFH, co uniemożliwi wczesne uruchomienie chorego i narazi go niepotrzebnie na wielokrotne pobrania krwi.

Mówiąc o leczeniu przeciwkrzepliowym w ACS, zapominamy o jeszcze jednej, bardzo ważnej kwestii,

a mianowicie o ryzyku wystąpienia małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). Powikłanie to, choć niezbyt częste, z uwagi na zwiększone ryzyko zakrzepowe i krwotoczne, trzeba wykluczyć u każdego pacjenta otrzymującego heparynę. Przypomnę, że ryzyko wystąpienia HIT jest najwyższe w przypadku podawania UFH (szczególnie przedłużonego wlewu), pośrednie — w przypadku LMWH i praktycznie nie istnieje przy stosowaniu fondaparinuxu.

PODSUMOWANIE

Przypomnijmy postawione na początku pytanie: Jaka jest rola LMWH i czy enoksaparyna, jako jedyny lek z grupy LMWH, powinna być stosowana w ACS? Powyższa debata i przytoczone w niej argumenty mogą dawać wrażenie, że mamy do czynienia z bardzo złożonym zagadnieniem. Tak jednak nie jest. Wskazania do wyboru LMWH w farmakoterapii przeciwkrzepliwej są jednoznaczne i zależą od 4 czynników: typu ACS, stopnia ryzyka wystąpienia niedokrwienia, przyjętej strategii terapeutycznej i wywiadu chorobowego. Zatem sytuacje kliniczne, w których sięgnięcie po LMWH w ACS jest uzasadnione, dotyczą pacjentów z elektrokardiograficznym obrazem NSTEMI-ACS cechujących się średnim i niskim ryzykiem niedokrwiennym oraz ze

STEMI leczonym fibrynolitycznie. Stosowanie LMWH nie jest zalecane w grupie chorych z podejrzeniem STEMI leczonym przezskórnie oraz u osób, u których wcześniej zastosowano leczenie za pomocą UFH. Warto przypomnieć o szczególnych grupach pacjentów, u których należy zachować dodatkową ostrożność w przypadku stosowania LMWH; są to osoby w wieku powyżej 75 lat oraz chorzy z niewydolnością nerek. Odpowiedź na pytanie, czy enoksaparyna jest jedyną LMWH, którą można stosować w leczeniu ACS, również

wyda się prosta. Enoksaparyna jest dobrze przebadaną molekułą z tej grupy leków, a jej skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w dużych, klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach randomizowanych. Takie argumenty nie istnieją w odniesieniu do pozostałych cząsteczek, tj. dalteparyny, nadroparyny czy parnaparyny, dlatego — zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach — ich stosowanie w ACS nie jest zalecane. Nie oznacza to jednak, że kardiolog nie może użyć tych właśnie LMWH w sy-

tuacji niedostępności enoksaparyny. Pamiętajmy również, że często przyczyną przedłużonego podawania LMWH, które jest konieczne u części pacjentów po ACS, jest podstawowe wskazanie dla tej grupy leków — prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nie mamy żadnych danych, aby uznać, że w takiej sytuacji istnieje wyższość enoksaparyny nad alternatywnymi LMWH.

KONFLIKT INTERSÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
2. Bassand J.P., [2. i 3. autor?] i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
3. Taggart D.P., Boyle R., de Belder M.A., Fox K.A. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011; 97: 445–446.
4. Zeymer U., Gitt A., Zahn R. i wsp. Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GP IIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2009; 4: 524–528.
5. Li Y.J., Rha S.W., Chen K.Y. i wsp. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Am. Heart J.* 2010; 159: 684–690.e1.
6. Montalescot G., Ellis S.G., de Belder M.A. i wsp. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 203–212.
7. Brieger D., Collet J.P., Silvain J. i wsp. Heparin or enoxaparin anticoagulation for primary percutaneous coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011; 77: 182–190.
8. Gurm H.S., Eagle K.A. Use of anticoagulants in ST-segment elevation myocardial infarction patients; a focus on low-molecular-weight heparin. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2008; 22: 59–69.
9. Rubboli A. Efficacy and Safety of Low-Molecular-Weight Heparins As An Adjunct to Thrombolysis in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4: 63–71.
10. Kikkert W.J., Piek J.J., de Winter R.J., Peters R.J., Henriques J.P. Guideline adherence for antithrombotic therapy in acute coronary syndrome: an overview in Dutch hospitals. *Neth. Heart J.* 2010; 18: 291–299.
11. Kontny F., Dale J., Abildgaard U., Pedersen T.R. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 962–969.
12. Frostfeldt G., Ahlberg G., Gustafsson G. i wsp. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction—a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 627–633.
13. Wallentin L., Bergstrand L., Dellborg M. i wsp. Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction—the ASSENT Plus study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 897–908.
14. Yusuf S., Mehta S.R., Xie C. i wsp. Effects of rivi-parin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427–435.
15. Glick A., Kornowski R., Michowicz Y. i wsp. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1145–1148.
16. Baird S.H., Menown I.B., McBride S.J., Trouton T.G., Wilson C. Randomized comparison of enoxapa-
17. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. i wsp. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 135–142.
18. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. i wsp. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1477–1488.
19. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. i wsp. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 943–957.
20. Cohen M., Thérout P., Borzak S. i wsp. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am. Heart J.* 2002; 144: 470–477.
21. Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V. i wsp. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89–96.
22. Collignon F., Frydman A., Caplain H. i wsp. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins—dalteparin, enoxaparin and nadroparin—administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 630–640.