

Odpowiedzi na pytania znajdujące się w koszykach pytań egzaminacyjnych
ustnego etapu ubiegania się o stopień specjalisty kardiologa*

KOSZYK II. PYTANIE 78

Zasady stosowania leków przeciwtrombinowych w ostrych zespołach wieńcowych: heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe, bezpośrednie inhibitory trombiny, pentasacharydy

lek. Łukasz Koftowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 308–312

Wstęp

Leki przeciwtrombinowe podawane u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) mają na celu zahamowanie procesu wykrzepiania i redukcję powikłań niedokrwienych. Stanowią uzupełnienie leczenia przeciwplatekowego. Z uwagi na mechanizm działania dzielimy je na:

- leki **bezpośrednio** hamujące krzepnięcie — bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (apiksaban, riwaroksaban) oraz bezpośrednie inhibitory trombiny (biwalirudyna, dabigatran);
- leki **pośrednio** hamujące krzepnięcie — pośrednie inhibitory trombiny (heparyna niefrakcjonowana [UFH, *unfractionated heparin*], heparyny drobnocząsteczkowe [LMWH, *low molecular weight heparin*]) oraz pośrednie inhibitory czynnika Xa (LMWH oraz fondaparinux).

Warto zapamiętać, że leki działające pośrednio na kaskadę krzepnięcia wymagają obecności antytrombiny (AT, *antithrombin*).

Wybór właściwego leku przeciwkrzepliwego zależy od typu ACS oraz indywidualnej oceny klinicznej chorego uwzględniającej ryzyko krwawienia, choroby współistniejące, dotychczas stosowane leki. W celu

przybliżenia dostępnych leków przeciwkrzepliwych oraz zasad ich stosowania poniższy opis został podzielony ze względu na mechanizm farmakologiczny molekuly oraz na rodzaj ACS. W odniesieniu do każdego wskazania wymieniono konkretne dawkowanie i schematy podawania.

Leki pośrednio hamujące kaskadę krzepnięcia

Fondaparinux

Fondaparinux jest pentasacharydem o budowie umożliwiającej odwracalne połączenie z AT i wtórne selektywne zahamowanie czynnika Xa (zwiększa aktywność AT 300-krotnie). Nie wymaga monitorowania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *partial thromboplastin time*), czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, *activated clotting time*), stężenia czynnika Xa, liczby płytek (uważa się, że nie wywołuje trombocytopenii poheparynowej). Jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m². Tymczasem z uwagi na mniejsze ryzyko krwawienia w porównaniu z enoksaparyną, fondaparinux jest preferowanym lekiem przeciwkrzepliwym u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek (30–60 ml/min/1,73 m²).

Zalecenia szczególne w zależności od typu ACS:

- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) i niestabilna

*Uwaga! Wydawnictwo Via Medica przygotowało dwutomową monografię z wszystkimi publikowanymi odpowiedziami na pytania. Oba tomy tej monografii są dostępne w księgarni internetowej: www.ikamed.pl

Tabela 1. Porównanie podstawowych właściwości farmakologicznych wybranych heparyn drobnocząsteczkowych [5]

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

choroba wieńcowa (UA, *unstable angina*): fondaparinux jest lekiem z wyboru i jest zalecany w dawce 2,5 mg raz dziennie podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [1]. Jego skuteczność w redukcji ryzyka powikłań niedokrwienych (zgon, zawał, nawracające niedokrwienie) u chorych z NSTEMI jest porównywalna z LMWH (enoksaparyną) przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa (dwukrotnie mniejsze ryzyko krwawienia) — wynik badania OASIS-5 (20 078 uczestniczących pacjentów) [2]. Chorzy kierowani do zabiegu angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), którzy otrzymali fondaparinux, powinni dostać w trakcie interwencji dodatkową dawkę UFH (85 jm./kg miareczkowaną ACT lub 60 jm./kg mc. w przypadku stosowania inhibitora IIb/IIIa). Wynika to z faktu, że fondaparinux nie dość skutecznie chroni przed spontanicznym wykrzepianiem krwi w kontakcie z cewnikiem angioplastycznym, co potencjalnie grozi niebezpiecznymi powikłaniami w trakcie zabiegu. Fondaparinux jest preferowanym lekiem w NSTEMI/UA u chorych leczonych nieinwazyjnie, a w razie jego niedostępności należy rozważyć inne leki (*patrz niżej*);

- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*): fondaparinux nie jest zalecany u chorych ze STEMI poddawanych pierwotnej PCI. Wyjątek stanowią chorzy leczeni fibrynolitycznie streptokinazą oraz chorzy niepoddawani rewaskularyzacji. W tej grupie można podać dożylny (*i.v.*, *intravenous*) bolus 2,5 mg fondaparinuxu, a następnie po 24 godzinach kontynuować leczenie podskórnie przez 8 dni lub do czasu PCI. W przypadku konieczności wykonania tak zwanej ratunkowej PCI (*rescue PCI*) w trakcie zabiegu należy dodać dożylnie bolus UFH

(70–100 j./kg mc. *i.v.* lub 50–60 j./kg mc. *i.v.*, gdy jest podawany inhibitor IIb/IIIa) [3].

Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe stanowią grupę molekuł zbliżonych budową do fragmentów heparyny niefrakcjonowanej. Ich masa cząsteczkowa wynosi od 2 do 10 tysięcy daltonów. Wykazują aktywność anty-Xa i anty-IIa, przy czym cząsteczki cięższe silniej hamują czynnik IIa (tab. 1). Z uwagi na różnice biochemiczne nie należy ekstrapolować skuteczności klinicznej poszczególnych LMWH na całą klasę leków. Najlepiej przebadaną LMWH w ACS pozostaje enoksaparyna i większość rekomendacji odnosi się właśnie do tej cząsteczki. Heparyny drobnocząsteczkowe są przeciwwskazane u chorych z niewydolnością nerek. Wyjątek stanowi enoksaparyna, która jest dopuszczona u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min pod warunkiem redukcji dawki do 1 mg/kg mc. raz dziennie (zamiast 2 razy/d.) oraz monitorowania aktywności czynnika anty-Xa w surowicy krwi.

Zalecenia szczególne w zależności od typu ACS:

- zawał serca typu NSTEMI i UA: enoksaparyna jest drugim, po fondaparinuxie, lekiem przeciwkrzepliwym u chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST (I B). Przy jej stosowaniu należy pamiętać o kilku ważnych zasadach. Naprzemienne stosowanie UFH i LMWH nie jest zalecane, gdyż zwiększa ryzyko krwawienia (III). Odnosi się to szczególnie do chorych, którzy otrzymali UFH przed dotarciem do szpitala lub do pracowni kardiologii inwazyjnej. Chorzy nieleczeni wcześniej przeciwkrzepliwie powinni otrzymywać enoksaparynę w dawce 1 mg/kg *s.c.* 2 razy dziennie. Droga dożylna jest wskazana u chorych wysokiego ryzyka kierowanych bezpośrednio na zabieg PCI. Należy pamiętać, że jeżeli od momentu podania leku do czasu rozpoczęcia PCI minęło

ponad 8 godzin, należy dodać jednorazowy bolus w dawce 0,3 ml/kg mc. *i.v.* Wytyczne dopuszczają stosowanie LMWH innych niż enoksaparyna w omawianym wskazaniu pod warunkiem braku fondaparinuxu i enoksaparyny;

- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI): jedyną częścią LMWH przebadaną w populacji chorych STEMI jest enoksaparyna. Siła zaleceń do jej stosowania i pozycja wobec innych leków przeciwkrzepliwych różni się w zależności od przyjętej strategii postępowania reperfuzyjnego. U chorych leczonych pierwotną PCI enoksaparyna jest zalecana w przypadku braku biwalirudyny i może być preferowana względem UFH (IIb B) [4]. Dawka dla chorego ze STEMI leczonego PCI wynosi 0,5 mg/kg mc. *i.v.* U chorych leczonych fibrynolitycznie enoksaparyna jest lekiem pierwszego wyboru (IA). Pierwszą dawkę podaje się dożylnie (bolus 30 mg), a następnie kontynuuje leczenie podskórnie (1 mg/kg mc. co 12 h), chorzy powyżej 75. roku życia wymagają modyfikacji dawek (brak bolusa, 0,75 mg/kg s.c. co 12 h).

Heparyna niefrakcjonowana

Spśród wszystkich leków przeciwkrzepliwych podawanych w ACS doświadczenie kardiologów w stosowaniu UFH jest największe, choć słabo poparte randomizowanymi badaniami. Heparyna niefrakcjonowana stanowi mieszaninę różnej wielkości cząsteczek, które poprzez oddziaływanie na AT hamują czynniki Xa i IIa. Z praktycznego punktu widzenia w trakcie stosowania UFH konieczne jest regularne monitorowanie APTT (co 4–6 h). Rola UFH w ACS stopniowo ulega marginalizacji na rzecz nowszych, bezpieczniejszych i wygodniejszych w stosowaniu molekuł. Większość rekomendacji dla UFH jest oparta na doświadczeniu ekspertów (poziom dowodów C), szczegółowe dawkowanie zależy od rodzaju ACS, w którym lek jest stosowany.

Zalecenia szczególne w zależności od typu ACS:

- zawał serca typu NSTEMI i UA: UFH jest zalecana w przypadku braku fondaparinuxu lub enoksaparyny (I C). Dawkę dobiera się w zależności od masy ciała. W momencie postawienia diagnozy NSTEMI/UA podaje się bolus 60–70 j./kg mc. *i.v.* (maks. 5000 j.), a następnie kontynuuje się leczenie

nie wlewno dożylnym 12–15 j./kg mc./h (maks. 1000 j./h). W warunkach oddziału konieczne jest stałe monitorowanie APTT. W przypadku skierowania chorego na PCI należy podać dodatkowy bolus UFH. Większość pracowni kardiologii inwazyjnej w celu monitorowania UFH zamiast APTT posługuje się przyłóżkowym oznaczeniem ACT. Wykazano silną korelację pomiędzy obiema metodami. Zaletą metody ACT jest bardzo szybkie uzyskanie wyniku. Docelowa wartość ACT wynosi 250–350 s (200–250 s w przypadku stosowania inhibitora IIb/IIIa);

- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI): u chorych kierowanych do PCI, UFH jest zalecana jedynie w sytuacjach, w których biwalirudyna lub enoksaparyna są niedostępne (I C). W celu szybkiego zahamowania kaskady krzepnięcia stosuje się pojedynczy dożylny bolus w dawce 70–100 j./kg mc. Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem niedokrwienia, u których dopuszcza się możliwość zastosowania inhibitora GP IIb/IIIa, powinni otrzymać zredukowaną dawkę UFH 50–60 j./kg mc. Po uzyskaniu reperfuzji, co udaje się osiągnąć u większości chorych, kontynuowanie wlewu dożylnego nie jest potrzebne. Chorzy ze STEMI, u których podjęto decyzję o stosowaniu leczenia fibrynolitycznego, również powinni otrzymać lek przeciwtrombinowy. Podanie UFH jest dopuszczalne jedynie przy braku dostępności enoksaparyny (I C). Terapię rozpoczyna się od dożylnego podania bolusa 60 j./kg mc. (maks. 4000 j.), a następnie kontynuuje się leczenie wlewno dożylnym przez kolejne 24–48 godzin w dawce 12 j./kg mc./h (maks. 1000 j./h) pod kontrolą APTT. W przypadku braku uzyskania reperfuzji wlew można przedłużyć do maksymalnie 8 dni.

Leki bezpośrednio hamujące kaskadę krzepnięcia Biwalirudyna

Jest jedynym bezpośrednim inhibitorem trombiny dostępnym w praktyce klinicznej. Ze względu na mechanizm działania jej aktywność może być monitorowana za pomocą oznaczenia APTT i ACT. Podobnie jak w przypadku UFH, dawkowanie jest zależne od masy ciała i powinno być zredukowane u chorych z niewydolnością nerek (w tym pacjentów

dializowanych). Doświadczenia kliniczne w jej stosowaniu są nadal ograniczone, a obowiązujące zalecenia opierają się na pojedynczych randomizowanych badaniach (zalecenia są w większości opatrzone poziomem dowodów B). Ich wyniki potwierdzają, że w populacjach chorych wymagających intensywnego leczenia hamującego układ krzepnięcia, często z zastosowaniem inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, zastosowanie bivalirudyny pozwala zredukować liczbę krwawień.

Zalecenia:

- zawał serca typu NSTEMI i UA: brakuje zaleceń dotyczących stosowania bivalirudyny u chorych z UA. W populacji NSTEMI bivalirudyna wykazuje przewagę nad UFH łącznie z inhibitorem GP IIb/IIIa i jest zalecana u chorych zakwalifikowanych do pilnej rewaskularyzacji (PCI), szczególnie gdy ryzyko krwawienia jest wysokie (I B);
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI): bivalirudyna jest lekiem z wyboru w leczeniu przeciwkrzepliwym w populacji STEMI leczonej pierwotną PCI (I B). Jej przewaga najmocniej zaznacza się w porównaniu z UFH i inhibitorem GP IIb/IIIa, ponieważ redukuje krwawienia i ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Bivalirudyna nie jest zalecana w populacji chorych leczonych fibrynolitycznie z uwagi na brak badań klinicznych i wystarczającego doświadczenia.

Riwaroksaban

Jest przedstawicielem nowej generacji doustnych leków przeciwkrzepliwych. Wiąże się bezpośrednio z czynnikiem Xa, hamując kaskadę krzepnięcia.

Zalecenia:

- zawał serca typu NSTEMI i UA: brakuje rekomendacji dotyczących stosowania riwaroksabanu w tej populacji chorych. Jednak wytyczne NSTEMI były opracowywane przed pojawieniem się wyników badania ATLAS-2 ACS, dzięki którym riwaroksaban zyskał rekomendację w wydanych rok później zaleceniach STEMI (*patrz niżej*) [6]. Wyniki tego badania dotyczą całej populacji ACS, stąd — przy zachowaniu należynej ostrożności — można je ekstrapolować również na populację pacjentów NSTEMI/UA:

- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI): można rozważyć zastosowanie riwaroksabanu u chorych ze STEMI jako leku dodanego do standardowej podwójnej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy, klopidogrel) u chorych leczonych pierwotną PCI (IIb B). Leczenie rozpoczyna się po zabiegu PCI w dawce 2,5 mg doustnie (*p.o., per os*) 2 razy dziennie — wytyczne nie odnoszą się do czasu kontynuowania terapii. W badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 średni czas leczenia wyniósł 13 miesięcy. Dołączenie riwaroksabanu do standardowej dwulekowej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy, klopidogrel) obniżało ryzyko zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów z dowolnej przyczyny w prewencji po dowolnym typie ACS. Lek podawano jednak w populacji z określonymi kryteriami wyłączenia, które dodatkowo zmniejszały ryzyko krwawień. Riwaroksaban nie jest zalecany u pacjentów leczonych fibrynolitycznie i w przypadku stwierdzenia dodatkowych czynników ryzyka krwawienia.

Piśmiennictwo

1. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. 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.* [Practice Guideline] 2011; 32: 2999–3054.
2. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. i wsp. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1464–1476.
3. Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
4. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J. i wsp. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't] 2011; 378: 693–703.
5. 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.
6. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 9–19.