

# Kwas acetylosalicylowy i klopidoogrel w leczeniu choroby wieńcowej

Grzegorz Grzešk<sup>1</sup>, Aldona Kubica<sup>1</sup>, Elżbieta Grzešk<sup>1</sup>,  
 Marek Koziński<sup>1</sup> i Waclaw Kochman<sup>2</sup>

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy  
 Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Swissmed Centrum Zdrowia SA w Gdańsku

## Streszczenie

*Kwas acetylosalicylowy (ASA) początkowo stosowano ze względu na właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe, a po wyjaśnieniu mechanizmów działania przeciwplatekowego także jako lek przeciwplatekowy w leczeniu schorzeń, w patogenezie których podstawową rolę odgrywają procesy adhezji i agregacji płytek krwi. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak choroba wieńcowa i udar mózgu, stanowią obecnie dominującą przyczynę zgonów w Polsce. Możliwość stosowania ASA w ramach prewencji wtórnej nie budzi wątpliwości, jednak wciąż pojawiają się pytania dotyczące możliwości leczenia przeciwplatekowego w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Poznanie mechanizmów aktywacji płytek krwi oraz poszukiwanie leków przeciwplatekowych działających skuteczniej i bezpieczniej od ASA zaowocowały wdrożeniem nowej grupy preparatów przeciwplatekowych, których mechanizm działania wiąże się z hamowaniem funkcji platekowego receptora P2Y<sub>12</sub> dla ADP. Wyniki badań klinicznych wykazujące ogromną efektywność kliniczną sprawiły, że zarówno ASA, jak i klopidoogrel są obecnie standardowymi lekami do stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową, niezależnie od objawów klinicznych. Z tego samego powodu ewentualne odstępnie od leczenia przeciwplatekowego może być uzasadnione jedynie obecnością groźnych dla życia powikłań. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 6: 310–316)*

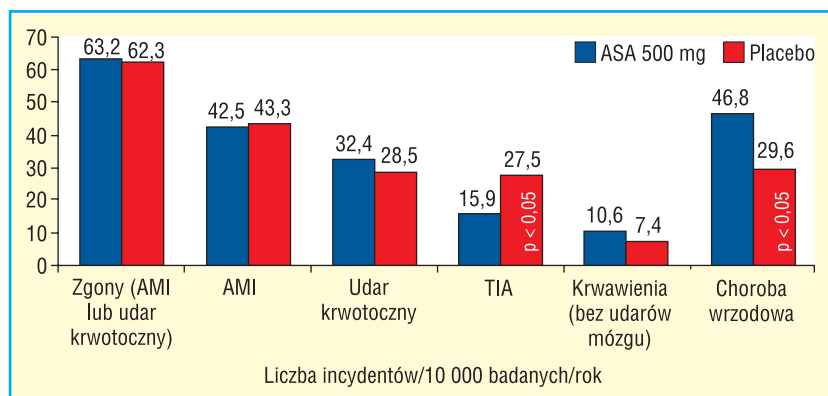
**Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy (ASA), klopidoogrel, leki przeciwplatekowe, choroba wieńcowa**

## Wstęp

Najdłużej stosowanym lekiem przeciwplatekowym jest kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*). Początkowo wykorzystywano go ze względu na właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe, a po wyjaśnieniu mechanizmów działania przeciwplatekowego także jako preparat przeciwplatekowy w leczeniu schorzeń, w patogenezie któ-

rych podstawową rolę odgrywają procesy adhezji i agregacji płytek krwi. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak choroba wieńcowa i udar mózgu, stanowią obecnie dominującą przyczynę zgonów w Polsce. Możliwość stosowania ASA w ramach prewencji wtórnej nie budzi wątpliwości, jednak wciąż pojawiają się pytania dotyczące możliwości leczenia przeciwplatekowego w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

**Adres do korespondencji:** Dr hab. n. med. Grzegorz Grzešk, I Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: ggrzesk@cm.umk.pl

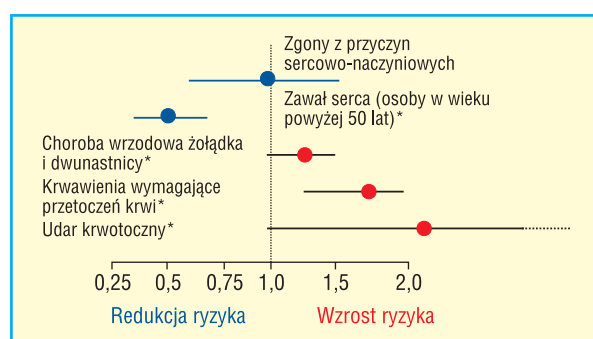


**Rycina 1.** Wpływ leczenia kwasem acetylosalicylowym (ASA) na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych [1]; AMI (*acute myocardial infarction*) — ostry zawał serca; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający napad niedokrwienny

Dotychczas prewencję pierwotną schorzeń układu sercowo-naczyniowego oceniono w 6 dużych i randomizowanych badaniach klinicznych.

W pierwszym z nich, opublikowanym w 1988 roku [1], oceniano skuteczność ASA stosowanego w dawce 500 mg dziennie. Badanie przeprowadzono w grupie 5139 zdrowych mężczyzn, lekarzy, otrzymujących ASA lub placebo. W czasie 6-letniej obserwacji oceniano częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów serca. W grupie stosującej ASA liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była mniejsza o 6%, lecz różnica ta nie była znamieną statystycznie. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zawału serca i udaru mózgu (ryc. 1).

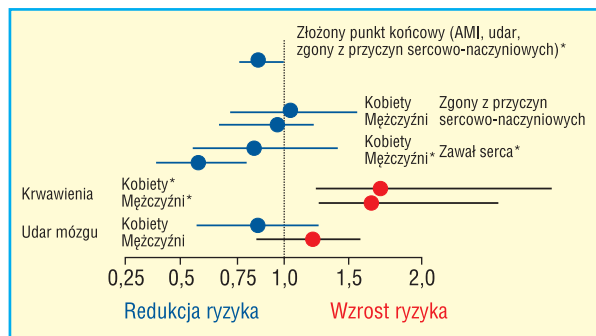
Podobną, lecz liczniejszą grupę pacjentów przeanalizowano w badaniu *The Physicians' Health Study* opublikowanym w 1989 roku [2]. Obejmowało ono grupę 22 071 mężczyzn otrzymujących ASA (325 mg/d. co drugi dzień) lub placebo. Oceniano w nim wpływ ASA na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także wpływ beta-karotenu na występowanie nowotworów. Stosowanie ASA przerwano przed upływem zakładanego terminu. Średni czas obserwacji wyniósł 60,2 miesiąca. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie różniła się istotnie w poszczególnych grupach [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,96; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,60–1,54]. Natomiast w grupie przyjmującej ASA zaobserwowano 44-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca (RR 0,56; 95% CI 0,45–0,70;  $p < 0,00001$ ), co odpowiada 254,8 incydentów/100 000 osób/rok w grupie ASA w porównaniu z 439,7 w grupie placebo. Dalsze analizy statystyczne pozwoliły wykazać, że efekt ten dotyczy osób w wieku co najmniej



**Rycina 2.** Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz powikłań krwotocznych w grupie osób otrzymujących kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg/d. co drugi dzień [2]; \* $p < 0,05$

50 lat. W grupie przyjmującej ASA większe było ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy (RR 1,22; 95% CI 0,98–1,53;  $p = 0,08$ ), a także krwawień wymagających przetoczenia krwi (RR 1,71). W grupie tej stwierdzono także większe ryzyko udaru krwotocznego mózgu (RR 2,14; 95% CI 0,96–4,77;  $p = 0,06$ ) (ryc. 2) [2].

W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) wśród 18 790 pacjentów wyodrębniono grupy osób otrzymujących ASA w dawce dobowej 75 mg lub placebo. Oceniano częstość występowania zawałów serca, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Złożony punkt końcowy obejmujący powyższe elementy występował o 15% rzadziej w grupie leczonej ASA (8,9% *v.* 10,5%, RR 0,85; 95% CI 0,73–0,99), co wynikało z redukcji częstości zawałów serca w tej grupie, ponieważ częstość udarów mózgu i śmiertelność z przyczyn sercowo-



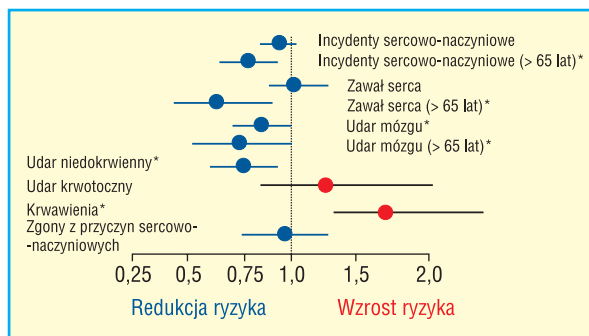
**Rycina 3.** Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz powikłań krwotocznych w grupie osób otrzymujących kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/d. [3]; AMI (*acute myocardial infarction*) — ostry zawał serca; \* $p < 0,05$

-naczyniowych nie różniła się istotnie statystycznie (ryc. 3). Podobnie jak w poprzednich badaniach, w grupie osób leczonych ASA zwiększyło się ryzyko wystąpienia krwawień [3–5].

Oceniano także efektywność antagonistów witaminy K stosowanych w ramach prewencji pierwotnej w monoterapii lub w połączeniu z ASA. W badaniu *The Thrombosis Prevention Trial* [6] wzięło udział 5499 pacjentów otrzymujących ASA oraz warfarynę, samą ASA, samą warfarynę lub placebo. W grupie pacjentów leczonych ASA zmniejszyła się znacząco częstość występowania złożonego punktu końcowego, który obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał serca (9,5% *v.* 11,8%; RR 0,81; 95% CI 0,66–0,99). Niestety, podobnie jak w poprzednich badaniach, częstość krwawień we wszystkich grupach otrzymujących lek była wyższa niż w grupie placebo.

Skuteczność ASA (100 mg/d.) w porównaniu z placebo ocenili Roncaglioni i wsp. [7]. Badaniem objęli 4495 pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka. Kwas acetylosalicylowy zredukował ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (1,44% *v.* 0,8%; RR 0,56; 95% CI 0,31–0,99) oraz ogółem ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (8,2% *v.* 6,3%; RR 0,77; 95% CI 0,62–0,95), co niestety także wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka krwawień.

Inaczej przedstawiały się wyniki badania *Women's Health Study* [8], które objęło 39 876 zdrowych kobiet przydzielonych do grup otrzymujących ASA (100 mg/d.) lub placebo. W 10-letniej obserwacji oceniano występowanie zawałów serca, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stosowanie ASA nie wpłynęło w sposób istotny statystycznie na częstość występowania złożonego punktu końcowego, chociaż zaznaczyła się



**Rycina 4.** Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz powikłań krwotocznych w grupie kobiet otrzymujących kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/d. [8]; \* $p < 0,05$

pozytywna tendencja (2,4 *v.* 2,6%; RR 0,91; 95% CI 0,80–1,03). Częstość występowania zawałów serca zarówno zakończonych, jak i niezakończonych zgonem nie różniła się znamienne. Podobnie jak w poprzednich badaniach, stosowanie ASA znacząco zwiększyło ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego (4,6% *v.* 3,8%; RR 1,22; 95% CI 1,10–1,34), a także krwawień wymagających przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (0,6% *v.* 0,5%; RR 1,40; 95% CI 1,07–1,83). Interesujące zależności ujawniły się po wyodrębnieniu grupy kobiet młodszych i starszych, przy czym kryterium był wiek 65 lat na początku badania. W grupie kobiet starszych ASA redukowało istotnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (RR 0,74; 95% CI 0,59–0,92), udaru mózgu (RR 0,70; 95% CI 0,49–1,00) oraz zawału serca (RR 0,66; 95% CI 0,44–0,97). Różnice te nie występowały w grupie kobiet młodszych (ryc. 4).

Metaanalizy oceniające efektywność leczenia ASA w ramach pierwotnej prewencji choroby wieńcowej potwierdziły w pełni wyniki uzyskiwane w powyższych badaniach. Znamiennej redukcji częstości incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet i u mężczyzn nie towarzyszyło zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych; jednocześnie znamienne wzrosło ryzyko powikłań krwotocznych [9–12].

Wyniki badań podsumowano w nowych zaleceniach dotyczących stosowania ASA w prewencji chorób sercowo-naczyniowych, opublikowanych w bieżącym roku przez Wolffa i wsp. [13]. Wytyczne te kładą szczególny nacisk na uwzględnianie czynników ryzyka, takich jak: wiek, płeć, współistniejące schorzenia (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe), nikotynizm czy ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Ze względu na istnienie dowodów wskazujących na zmniejsze-

nie ryzyka zawału serca u mężczyzn i pierwszego udaru mózgu u kobiet, szczególnie wśród pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, zaleca się rozważenie profilaktycznego leczenia ASA w tej grupie. Zgodnie z zaleceniami ASA powinni stosować mężczyźni w wieku 45–79 lat w celu redukcji ryzyka zawału serca i kobiety w wieku 55–79 lat w celu redukcji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu. W obydwu grupach rozpoczęcie leczenia jest możliwe, jeżeli korzyści przeważają nad potencjalnymi stratami wywołanymi krwawieniem z przewodu pokarmowego. W przypadku osób w wieku 80 lat i starszych nie stwierdzono wystarczających dowodów na przewagę korzyści nad ryzykiem związanym ze stosowaniem ASA w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [13].

Znaczenie ASA w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych jest ugruntowane. Można tu przytoczyć wyniki badania *The Secondo International Study of Infarct Survival* (ISIS-2), które obejmowało 17 187 pacjentów leczonych streptokinazą i ASA z powodu zawału serca [14]. W grupie ASA w porównaniu z grupą placebo śmiertelność w obserwacji 5-tygodniowej była niższa o 25% [9,4% v. 11,8%; iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,25; 95% CI 1,15–1,30;  $p < 0,0001$ ]. W grupie stosującej ASA częstość występowania krwawień niewymagających przetaczania krwi była wyższa, natomiast częstość krwawień śródczaszkowych oraz krwawień wymagających przetoczenia krwi była porównywalna z grupą placebo.

Ogromną korzyść ze stosowania ASA u pacjentów po zawale serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST wykazano w wielu badaniach klinicznych [15–19]. Podsumowanie efektywności ASA we wtórnej profilaktyce choroby wieńcowej można znaleźć w metaanalizie opracowanej przez *Antithrombotic Trialists' Collaboration* [20]. Wśród 5031 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową zaobserwowano 46-procentową redukcję poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Istotnie zmniejszyło się także ryzyko zaostrzeń w przebiegu stabilnej choroby wieńcowej. Częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych czy zawał serca) zmniejszyła się o 34%. U pacjentów z chorobą wieńcową w postaci przebytego zawału serca zaobserwowano 25-procentową redukcję częstości występowania ponownych zawałów serca, udarów mózgu czy zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Poznanie mechanizmów aktywacji płytek krwi i poszukiwanie leków przeciwplatekcyjnych działających skuteczniej i bezpieczniej od ASA zaowocowały wdrożeniem nowej grupy preparatów prze-

ciwplatekcyjnych, których mechanizm działania wiąże się z hamowaniem funkcji płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub> dla ADP. Wdrażanie nowego leku było związane z przeprowadzeniem badań klinicznych porównujących jego skuteczność z dotychczas stosowanym leczeniem.

Jednym z pierwszych badań porównujących efektywność terapii była próba *The Clopidogrel v. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) [21]. Do badania włączono 19 185 pacjentów z ostrym udarem niedokrwienym mózgu, ostrym zawałem serca lub objawową (w czasie do 3 lat przed włączeniem) chorobą naczyń obwodowych. Chorych kwalifikowano do leczenia kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. lub ASA w dawce 325 mg/d. Częstość występowania udaru niedokrwienego, zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie kłopidogrelu była znacząco niższa [5,32% v. 5,83%; redukcja ryzyka względnego (RRR, *reduction of relative risk*) 8,7%; 95% CI 0,3–16,5;  $p = 0,043$ ]. Największe różnice wykazano w podgrupie pacjentów z chorobami tętnic obwodowych (3,71% v. 4,86%; RRR 23,8%, 95% CI 8,9–36,2). Częstość występowania działań niepożądanych, takich jak krwawienia śródczaszkowe czy z przewodu pokarmowego, a także neutropenia, była porównywalna w obydwu grupach.

Ocenę zjawiska farmakologicznego synergizmu, występującego podczas łącznego stosowania kłopidogrelu i ASA, przeprowadzono w badaniu *The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance* (CHARISMA) [22]. Objęło ono 15 603 pacjentów kwalifikowanych do leczenia w schemacie dwulekowym (kłopidogrel 75 mg/d. oraz ASA 75–162 mg/d.) w porównaniu ze stosowaniem samego ASA. Oceniano częstość występowania zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średni czas obserwacji wynosił 28 miesięcy. W badaniu potwierdzono większą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu ze stosowaniem samego ASA (6,8% v. 7,3%; RR 0,93; 95% CI 0,83–1,05). Wyższa skuteczność była jednak związana z większym ryzykiem poważnych krwawień (1,7% v. 1,3%; RR 1,25; 95% CI 0,97–1,61).

Szczególną grupę pacjentów stanowią osoby leczone preparatami przeciwplatekcyjnymi w ramach prewencji wtórnej zawału serca. Grupę taką oceniano w badaniu *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events* (CURE) [23], do którego włączono 12 562 osób. Chorym leczonym ASA podawano dodatkowo placebo lub kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie kontynuowano terapię, stosując typową dawkę 75 mg/d.

przez 3–12 miesięcy. W grupie kłopidogrelu zaobserwowano znamiennej redukcję częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów mózgu (9,3% *v.* 11%; RR 0,80; 95% CI 0,72–0,90). Synergistyczny efekt działania ASA i kłopidogrelu był także odpowiedzialny za zwiększenie częstości istotnych krwawień w grupie kłopidogrelu (3,7% *v.* 2,7%; RR 1,38; 95% CI 1,13–1,67).

W badaniu *The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS)* [24] oceniano skuteczność leczenia kłopidogrelem i tiklopidyną osób po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu. W badaniu wzięło udział 1020 pacjentów otrzymujących ASA w dawce 325 mg/d. losowo przydzielonych do grup kłopidogrelu (75 mg/d. po wcześniejszym podaniu dawki nasycającej 300 mg, kłopidogrelu 75 mg/d. bez dawki nasycającej) lub tiklopidyny (500 mg/d. w 2 dawkach podzielonych). Częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca lub ponownych zabiegów angioplastyki wykonanych w miejscu implantacji stentu w grupie kłopidogrelu i tiklopidyny nie różniła się istotnie (1,5% *v.* 0,9%), natomiast wśród osób leczonych kłopidogrelem rzadziej występowały działania niepożądane, takie jak krwawienia, neutropenia, małopłytkowość czy konieczność przerwania leczenia z powodu istotnych działań niepożądanych (4,6% *v.* 9,1%; RR 0,50; 95% CI 0,31–0,81).

Podobne wyniki uzyskali Müller i wsp. [25]. Do badania zakwalifikowano 700 pacjentów po implantacji stentu, których losowo przydzielono do grupy kłopidogrelu (1 × 75 mg) lub tiklopidyny (2 × 250 mg). Nie wykazano wyższości żadnego z leków, natomiast lepszym profilem bezpieczeństwa charakteryzował się kłopidogrel — grupa pacjentów, u których przerywano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, była większa w przypadku stosowania tiklopidyny (5,8% *v.* 2,0%).

Kolejne pytania, na które poszukiwano odpowiedzi w badaniach klinicznych, dotyczyły stosowania kłopidogrelu przed implantacją stentu, a także określenia optymalnego czasu stosowania kłopidogrelu po implantacji. Do badania *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO)* [26] włączono 2116 pacjentów, u których zaplanowano wykonanie angioplastyki wieńcowej. Chorych otrzymujących ASA przydzielono do grupy poddanej wstępnemu leczeniu kłopidogrelem 300 mg na 2–24 godzin przed zabiegiem przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub otrzymującej placebo. Po implantacji stentu przez 4 tygodnie wszyscy pacjenci otrzymywali ASA w dawce 325 mg/d. i kłopidogrel w dawce 75 mg/d. Od 29. dnia do 1 roku wszyscy chorzy przyjmowali ASA w dawce 81–325 mg/d.

Pacjenci, którym podano dawkę nasycającą kłopidogrelu, stosowali ponadto ten lek w dawce 75 mg/d., natomiast pozostałym chorym podawano placebo. Przedłużenie leczenia kłopidogrelem powyżej 28 dni skutkowało znamiennej redukcją częstości występowania punktu końcowego, który obejmował zgony, zawały serca i udary mózgu (8,5% *v.* 11,5%; RRR 26,9%; 95% CI 3,9–44,4). Jednocześnie w grupie kłopidogrelu znamienne zwiększyło się ryzyko krwawień (8,8% *v.* 6,7%). Nie wykazano wpływu wstępnego leczenia na efektywność zabiegów inwazyjnych.

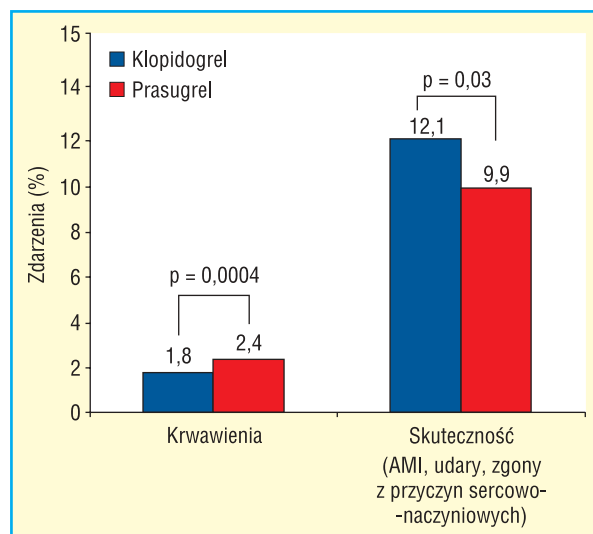
Niezwykle istotnym pytaniem dla leczących był zawsze wybór optymalnej dawki leku przeciwplatekowego, ponieważ standardy postępowania określały dawkę optymalną w postaci wartości minimalnej i maksymalnej. Odpowiedź określającą dawkowanie dwóch podstawowych leków — ASA i kłopidogrelu u pacjentów z chorobą wieńcową można odnaleźć w wynikach badania CURRENT OASIS-7, do którego włączono 25 087 pacjentów, spośród których u 29,2% rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST, natomiast u pozostałych — dławicę piersiową lub zawał bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Badanie miało charakter typowej próby 2 × 2. Pacjentów kwalifikowano do grupy ASA w małych dawkach (75–100 mg/d.) lub dużych dawkach (300–325 mg/d.) oraz do grup leczonych kłopidogrelem: standardowej, w której po dawce nasycającej 300 mg pacjent otrzymywał 75 mg/d., oraz dawek zwiększonych, gdzie po dawce nasycającej 600 mg pacjenci otrzymywali przez 7 dni 150 mg/d. kłopidogrelu, a typową dawkę 75 mg/d. dopiero w kolejnych dobach. Oceniano występowanie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów niedokrwiennych, a także częstość zakrzepicy w stencie i częstość krwawień w obserwacji 30-dniowej [27]. Nie zaobserwowano różnic zarówno w efektywności [4,4% *v.* 4,2%, ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,96; 95% CI 0,85–1,08; *p* = 0,76], jak i powikłaniach podczas leczenia dużymi i małymi dawkami ASA. Jedynie krwawienia z przewodu pokarmowego obserwowano częściej w trakcie stosowania dużych dawek ASA (0,24% *v.* 0,38%; *p* = 0,051). Częstość występowania zakrzepicy w stencie była porównywalna w obydwu grupach przyjmujących ASA (2,1% *v.* 1,9%, HR 0,91; 95% CI 0,73–1,12; *p* = 0,37).

Porównując dwa schematy dawkowania kłopidogrelu, nie zanotowano różnic w jego efektywności w całej populacji badanych (4,4% u leczonych dawkami standardowymi *v.* 4,2% u leczonych dawką podwójną; HR 0,95; 95% CI 0,84–1,07; *p* = 0,37). Autorzy sugerują, że wynika to z faktu, że angio-

plastykę wykonywano w grupie 17 232 pacjentów. U pozostałych osób nie stwierdzono istotnych zmian w naczyniach wieńcowych lub byli to pacjenci leczeni kardiochirurgicznie. Znamienne różnice w występowaniu zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów czy zakrzepicy w stencie pojawiły się w grupie osób poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (4,5% v. 3,9%; HR 0,85; 95% CI 0,74–0,99), nie były natomiast obecne w grupie pacjentów, u których nie wykonywano angioplastyki wieńcowej (4,2% v. 4,9%; HR 1,17; 95% CI 0,95–1,44).

Uwzględniając synergistyczny efekt działania ASA i kłopidogrelu, można było ocenić efektywność leczenia kłopidogrelem w zwiększonych dawkach u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. W ogólnej grupie nie obserwowano wpływu schematu dawkowania kłopidogrelu na częstość występowania punktów końcowych (4,4% podczas leczenia typowego v. 4,2% przy zastosowaniu schematu dużych dawek kłopidogrelu; HR 0,95; 95% CI 0,84–1,07;  $p = 0,37$ ). Natomiast u pacjentów poddanych interwencji wieńcowej zaznaczyła się 42-procentowa redukcja ryzyka zakrzepicy w stencie (1,2% v. 0,7%; HR 0,58; 95% CI 0,42–0,79;  $p = 0,001$ ), co spowodowało znamienne 22-procentowe zmniejszenie ryzyka zawału serca. Wraz ze zwiększeniem dawki kłopidogrelu zaobserwowano wzrost ryzyka krwawień wymagających przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, nie zwiększyło się natomiast ryzyko poważnych krwawień prowadzących do zgonu pacjenta czy krwawień śródczaszkowych [28].

W przypadku leków przeciwplatek, ze względu na ich mechanizm działania i skutek, który chce się osiągnąć dzięki stosowanemu leczeniu, obserwuje się prostą zależność — im silniej lek hamuje funkcje płytek krwi, tym większe jest ryzyko powikłań krwotocznych. Efekt ten jest widoczny także w przypadku nowych leków z grupy tienopirydyn, takich jak prasugrel. W ocenianej grupie pacjentów, którzy z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST leczonego angioplastyką wieńcową otrzymywali prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, podtrzymująca 10 mg/d.) lub kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, podtrzymująca 75 mg/d.), większa skuteczność jednoznacznie wiąże się z większym ryzykiem powikłań krwotocznych (ryc. 5) [29]. Obecność różnic stanowczo nie dyskryminuje żadnego preparatu, a jedynie podkreśla konieczność wnikliwej oceny ryzyka powikłań zarówno krwotocznych, jak i zakrzepowych przed wyborem leku u konkretnego chorego.



**Rycina 5.** Porównanie skuteczności i ryzyka powikłań krwotocznych w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel lub prasugrel z powodu ostrego zawału serca (AMI) leczonego angioplastyką wieńcową [27]

## Podsumowanie

Wyniki badań klinicznych wykazujące ogromną efektywność kliniczną sprawiły, że zarówno ASA, jak i kłopidogrel są obecnie standardowymi lekami do stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową, niezależnie od objawów klinicznych. Z tego samego powodu ewentualne odstępianie od leczenia przeciwplatekowego może być uzasadnione jedynie obecnością groźnych dla życia powikłań.

## Piśmiennictwo

1. Peto R., Gray R., Collins R. i wsp. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* 1988; 296: 313–316.
2. Liu S., Lee I.M., Ajani U., Cole S.R., Buring J.E., Manson J.E.; Physicians' Health Study. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: the Physicians' Health Study. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 130–135.
3. Hansson L., Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press.* 1997; 6: 313–317.
4. Jönsson B., Hansson L., Ståhlhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 472–480.
5. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients

- with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 35: 1755–1762.
6. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233–241.
  7. Roncaglioni M.C., Bertelè V., Pangrazzi J., Santoro L., Tognoni G. Health inequalities in Italy. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 1997; 350: 1557–1558.
  8. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
  9. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F., Pangrazzi I., Tognoni G., Brown D.L. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–313.
  10. Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 161–172.
  11. Smith S.C. Jr., Blair S.N., Bonow R.O. i wsp. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1581–1583.
  12. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science advisory and coordinating committee. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
  13. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 405–410.
  14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
  15. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827–830.
  16. Lewis H.D. Jr., Davis J.W., Archibald D.G. i wsp. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 396–403.
  17. Théroux P., Ouimet H., McCans J. i wsp. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105–1111.
  18. Théroux P., Waters D., Qiu S., McCans J., de Guise P., Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045–2048.
  19. Cairns J.A., Gent M., Singer J. i wsp. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1369–1375.
  20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86 (Errata: *BMJ* 2002; 324: 141).
  21. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
  22. Bhatt D.L., Topol E.J. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am. Heart J.* 2004; 148: 263–268.
  23. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. i wsp. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
  24. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gershlick A.H. CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–629.
  25. Müller C., Büttner H.J., Petersen J., Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin *versus* ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590–593.
  26. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3<sup>rd</sup> i wsp., CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
  27. Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. i wsp. CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 × 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am. Heart J.* 2008; 156: 1080–1088.
  28. Mehta S.R. A randomized comparison of a clopidogrel high loading and maintenance dose regimen versus standard dose and high versus low dose aspirin in 25,000 patients with acute coronary syndromes: results of the CURRENT-OASIS 7 trial. Presented at: ESC Congress 2009; Barcelona, Spain.
  29. TRITON-TIMI 38 investigators. 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; 28: 723–731.