

Stosowanie abciksimabu u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST i z podwyższonym stężeniem troponiny, leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową po podaniu 600 mg kłopidogrelu obniża ryzyko niepomyślnych zdarzeń sercowych. Badanie z randomizacją ISAR-REACT 2

Commentary to the article: Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-8.

Cezary Sosnowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 913-916

Ostry zespół wieńcowy (OZW) bez przetrwałego uniesienia odcinka ST związany jest z podwyższonym ryzykiem zgonu. Jego przyczyną jest najczęściej pęknięcie blaszki miażdżycowej, aktywacja, a następnie agregacja płytek, formowanie się zakrzepu oraz mikrozatorowość. Dlatego też heparyny i leki antyagregacyjne są podstawą farmakoterapii, a u chorych z wysokim ryzykiem postępowaniem z wyboru jest przezskórne leczenie interwencyjne (*percutaneous coronary intervention*, PCI). Wbrew pozorom dotychczas nie ustalono optymalnej okołozabiegowej farmakoterapii przeciwzakrzepowej. We wcześniejszych badaniach udowodniono, że leczenie przed PCI drugim oprócz kwasu acetylosalicylowego (ASA) lekiem antyagregacyjnym: kłopidogrelem, zapobiega powikłaniom niedokrwienym. Ponadto okazało się, że dawka nasycająca 600 mg jest równie bezpieczna jak 300 mg, natomiast działa szybciej. Maksymalne zablokowanie agregacji płytek występuje już po 2 godz., dlatego też Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*, ESC) zaleciło stosowanie tej dawki u wszystkich

chorych, u których PCI planowane jest przed upływem co najmniej 6 godz. [1].

Wyniki badania *Intracoronary and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment* (ISAR-REACT) wykazały, że zastosowanie 600 mg kłopidogrelu przed elektywną angioplastyką wieńcową u chorych ze stabilną chorobą wieńcową skutkowało tak małą częstością niepomyślnych zdarzeń sercowych w czasie 30-dniowej obserwacji, że nie odnotowano żadnych istotnych korzyści związanych ze stosowaniem w czasie okołozabiegowym trzeciego leku antyagregacyjnego, bezpośredniego inhibitora receptorów płytkowych GP IIb/IIIa – abciksimabu [2].

Wydaje się jednak, że w przeciwieństwie do stabilnej choroby wieńcowej, aktywacja płytek krwi w przebiegu OZW jest tak duża, że takie postępowanie może być uzasadnione. Dlatego też autorzy badania ISAR-REACT 2 postanowili oszacować kliniczne korzyści związane z zastosowaniem abciksimabu u chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z wysokim ryzy-

Adres do korespondencji:

Cezary Sosnowski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks: +48 22 844 06 18, e-mail: cezary.7400177@pharmanet.com.pl

kiem zawału i zgonu, leczonych PCI po podaniu dawki wstępnej 600 mg klopidoogrelu.

Było to międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, przeprowadzone od marca 2003 do grudnia 2005 r. metodą podwójnej ślepej próby z wykorzystaniem *placebo*. Do badania włączono 2022 chorych (średnia wieku 66 lat) z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, leczonych PCI. Kryteria włączenia były następujące: nasilenie objawów dławicowych, definiowane jako występujący w ciągu ostatnich 48 godz. przedłużony (>20 min) lub nawracający spoczynkowy bądź odczuwany przy minimalnym wysiłku ból dławicowy z podwyższonym stężeniem troponiny T (>0,03 µg/l) lub zmianami w EKG [obniżenie odcinka ST co najmniej o 0,1 mV, przemijające (<20 min) uniesienie odcinka ST co najmniej o 0,1 mV lub świeży/przypuszczalnie świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa] oraz istotne zwężenie natywnej tętnicy wieńcowej lub pomostu aortalno-wieńcowego, odpowiedzialne za ten epizod i wymagające PCI. Chorzy z OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, niestabilni hemodynamicznie, z zapaleniem osierdza, ze spodziewanym przeżyciem krótszym niż rok, z podwyższonym ryzykiem krwawień, leczeni w ciągu ostatnich 7 dni antykoagulantami lub w ciągu ostatnich 14 dni lekami blokującymi receptor glikoproteinowy IIb/IIIa, z podwyższonym, niereagującym na farmakoterapię skurczowym ciśnieniem tętniczym >180 mmHg, stężeniem hemoglobiny poniżej 100g/l, hematokrytem <34%, małopłytkowością (<100 x 10³/µl), nadpłytkowością (>600 x 10³/µl) byli wykluczeni z badania.

Preferowanym postępowaniem terapeutycznym była wczesna, wykonana w ciągu 6 godz. od ustalenia rozpoznania OZW, PCI z implantacją stentu wewnątrznaczyniowego. Wszystkim chorym na co najmniej 2 godz. przed PCI podano klopidoogrel w dawce nasycającej 600 mg oraz doustnie lub *i.v.* 500 mg ASA. Po zakwalifikowaniu do PCI, ale przed wprowadzeniem prowadnika do tętnicy wieńcowej chorych losowo przydzielano do dwóch grup. Pierwsza była leczona abciksamabem [dawka nasycająca 0,25 µg/kg wagi ciała podana w ciągu minuty, a następnie wlew w pompie infuzyjnej przez 12 godz. z szybkością 0,125 µg/kg/min (maksymalnie 10 µg/min)] i heparyną w dawce 70 U/kg wagi ciała. Druga otrzymała *placebo* (wlew ciągły, a następnie wlew w pompie infuzyjnej przez 12 godz.) i heparynę 140 U/kg wagi ciała.

U wszystkich chorych oznaczono stężenie troponin przed przydzieleniem do grup. Ponadto w 1. dobie po zabiegu co 8 godz., a następnie raz na dobę aż do czasu wypisu ze szpitala wykonywano EKG oraz oznaczano stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi. Rozpoznanie zawału mięśnia serca po PCI było ustalane na podsta-

wie wzrostu stężenia CK-MB w osoczu krwi żyłnej.

Po zabiegu wszyscy chorzy otrzymywali ASA 200 mg/dobę, klopidoogrel do czasu wypisu ze szpitala 2 x 75 mg/dobę (ale nie dłużej niż 3 doby), a następnie 75 mg/dobę przez co najmniej 6 mies. oraz inne leki kardiologiczne ze wskazań indywidualnych.

Główny punkt końcowy obejmował zgon, zawał serca lub konieczność ponownej rewaskularyzacji tętnicy odpowiedzialnej za OZW, które wystąpiły w ciągu 30 dni od randomizacji. Drugorzędowym punktem końcowym była częstość wewnątrzszpitalnych dużych lub małych (wg kryteriów TIMI) powikłań krwotocznych.

Spośród 2022 chorych włączonych do badania 1012 przydzielono do grupy otrzymującej abciksamab, a 1010 do grupy *placebo*. W obu grupach u ponad 50% stwierdzono podwyższone stężenie troponin, u prawie 3/4 chorych wieńcową wielonaczyniową i u ponad 80% złożone, powikłane zwężenia. U 97% chorych implantowano w tętnicy odpowiedzialnej za OZW co najmniej 1 stent, z czego 49% stanowiły uwalniające leki antyproliferacyjne (*drug-eluting stent*, DES). U 90 (8,9%) chorych z grupy abciksamabu, w porównaniu ze 120 (11,9%) z grupy *placebo* wystąpił główny punkt końcowy, co oznacza zmniejszenie ryzyka w grupie abciksamabu o 25% [ryzyko względnie (RR) 0,75; 95% przedział ufności (95% CI) 0,58–0,97; p=0,03]. Należy zwrócić uwagę, że leczenie abciksamabem związane było przede wszystkim z obniżeniem ryzyka zgonu i zawału mięśnia serca (Tabela I). Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania głównego punktu końcowego u chorych bez podwyższonego stężenia troponiny przed PCI – odpowiednio: 23/499 (4,6%) leczonych abciksamabem i 22/474 (4,6%) leczonych *placebo*, co odpowiada RR=0,99; 95% CI=0,56–1,76; p=0,98. Natomiast u chorych z podwyższonym stężeniem troponiny częstość występowania głównego punktu końcowego była znacząco mniejsza w grupie leczonej abciksamabem – 67/513 (13,1%) w porównaniu z grupą *placebo* – 98/536 (18,3%), co odpowiada RR 0,71 (95% CI 0,54–0,95; p=0,02). Ani obecność cukrzycy, ani czas pomiędzy podaniem dawki nasycającej klopidoogrelu i PCI nie miały istotnego wpływu na częstość powikłań niedokrwiennych (Tabela I).

Nie obserwowano również istotnych różnic w częstości dużych i małych powikłań krwotocznych, w tym konieczności transfuzji krwi, pomiędzy obiema grupami. Głęboką trombocytopenię, zdefiniowaną jako obniżenie liczby krwinek płytkowych <20 x 10³/µl, rozpoznano u 8 chorych otrzymujących abciksamab w porównaniu z żadnym z grupy *placebo* (p=0,008).

Autorzy wnioskują, że zastosowanie abciksamabu u chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST leczonych PCI po podaniu klopidoogrelu w dawce nasycającej 600 mg zmniejsza ryzyko poważnych zda-

Tabela I. Nagłe incydenty wieńcowe w 30-dniowej obserwacji

nazwa incydentu	Liczba (%)		RR (95% CI)
	abciksimab (n=1012)	placebo (n=1010)	
zgon, zawał serca lub ponowna rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za OZW	90 (8,9)	120 (11,9)	0,75 (0,58–0,97)
zgon lub zawał serca	87 (8,6)	116 (11,5)	0,75 (0,57–0,97)
zgon	11 (1,1)	16 (1,6)	0,69 (0,32–1,47)
zawał serca	82 (8,1)	106 (10,5)	0,77 (0,59–1,02)
zawał serca z załamkiem Q	11 (1,1)	14 (1,4)	0,78 (0,36–1,72)
ponowna nagła rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za OZW	10 (1,0)	12 (1,2)	0,83 (0,36–1,92)
chirurgiczna (pomosty aortalno-wieńcowe)	3 (0,3)	1 (0,1)	2,99 (0,24–157)
przezskórna (PCI)	7 (0,7)	11 (1,1)	0,64 (0,25–1,63)

RR (relative risk) – ryzyko względne, CI (confidence interval) – przedział ufności

rzeń. Wydaje się jednak, że korzyści te są ograniczone jedynie do grupy z podwyższonym stężeniem troponiny przed PCI.

Chciałbym zwrócić uwagę, że wyniki innych, wcześniejszych badań szacujących korzyści z zastosowania blokerów receptorów płytkowych GP IIb/IIIa wskazywały już na istotne obniżenie częstości występowania podobnie zdefiniowanych punktów końcowych w ciągu 30 dni obserwacji, przy czym dotyczyło to głównie hospitalizacji chorych z podwyższonym stężeniem troponin, związanych z koniecznością ponownej rewaskularyzacji [3–8]. Obniżenie częstości zawałów serca czy zgonów liczone osobno nie osiągało istotności statystycznej. Po raz pierwszy opisali to badacze *Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina* (CAPTURE), a potwierdzili inni badacze, w tym również oceniający korzyści z zastosowania innych blokerów GP IIb/IIIa – tirofibanu i eptyfibatydu [5–7]. Późniejsza metaanaliza Browna i wsp., która objęła 14 684 chorych, również nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania zgonów i zawałów serca pomiędzy leczonymi blokerami GP IIb/IIIa (0,75%) i *placebo* (1,06%). Istotne różnice dotyczyły jedynie ponownych hospitalizacji, przy czym abciksimab w tym zakresie wydawał się skuteczniejszy niż eptyfibatyd i tirofiban [8].

Wyniki omawianego badania wskazują, że leczenie abciksimabem istotnie zmniejszyło oceniane łącznie ryzyko zgonu i zawału. Potwierdzają one wyniki wcześniejszego badania *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms* (PRISM-PLUS), które wykazało, że zastosowanie tirofibanu u chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z wysokim ryzykiem zawału i zgonu (w skali TIMI ≥ 4) związane było z obni-

żeniem częstości niepomyślnych zdarzeń sercowych o 40% w grupie PCI [9]. W badaniu tym chorzy nie otrzymywali jednak kłopidogrelu, a większość była leczona zachowawczo. Pomimo to, podobnie jak w ISAR-REACT 2, nie stwierdzono żadnych korzyści ze stosowania tirofibanu w grupie niskiego ryzyka. Dodatkowa analiza przeprowadzona u 1491 chorych badanych angiograficznie wykazała, że leczenie tirofibanem związane było z mniejszymi skrzeplinami i poprawą przepływu przez tętnicę odpowiedzialną za incydent wieńcowy [10].

W opozycji do faktów przedstawionych powyżej stoją wyniki badania *Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV – Acute Coronary Syndrome* (GUSTO-IV ACS), obejmującego największą liczbę 7800 chorych [11]. Nie potwierdziły one skuteczności abciksimabu w obniżaniu ryzyka zgonu i ponownego zawału serca u chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST leczonych odroczonej PCI, także w grupie wysokiego ryzyka. Wyniki tego badania wpłynęły w zdumienie wielu klinicystów, gdyż leczenie abciksimabem nie tylko nie przyniosło żadnych korzyści, ale obserwowano tendencję do mniejszej śmiertelności w grupie otrzymującej *placebo*. Badanie to jednak, podobnie jak PRISM-PLUS, zaprojektowane było dla oceny skuteczności leczenia abciksimabem u chorych, u których nie planowano PCI.

W większości wcześniejszych badań nie obserwowano utrzymania się istotnego obniżenia ryzyka zgonu, zawału serca, a nawet ponownej rewaskularyzacji po 6–12 mies. od zastosowania inhibitorów receptorów płytkowych GP IIb/IIIa. W badaniach tych chorzy nie byli jednak leczeni tienopirydynami. ISAR-REACT 2 jest pierwszym tak dużym badaniem z randomizacją nad równoległym zastosowaniem 3 leków antyagregacyjnych,

z których każdy ma inny punkt uchwytu, u chorych z wysokim ryzykiem zawału i zgonu w przebiegu OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Podobne leczenie stosowano w badaniu *Additive Value of Tirofiban Administered with the High-Dose Bolus in the Prevention of Ischemic Complications During High-Risk Coronary Angioplasty* (ADVANCE) [12]. Stwierdzono w nim, że korzyści z zastosowania blokeru GP IIb/IIIa były istotne statystycznie także po 6 mies. obserwacji. Dlatego też niezwykle ciekawe i ważne mogą się okazać wyniki dłuższej obserwacji chorych z badania ISAR-REACT 2.

Obecnie, na podstawie wyników badań z randomizacją oraz pochodzących z rejestrów, istnieje zgoda co do zasadności stosowania u chorych leczonych inwazyjnie w przebiegu OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST inhibitorów receptora GP IIb/IIIa jako uzupełnienie ASA i klopidogrelu. Nie ustalono jednak optymalnego czasu inicjacji tego leczenia. Coraz częściej dyskutowane są dwie strategie: wczesne zastosowanie (już w sali R) tańszych, niskocząsteczkowych blokerów receptora GP IIb/IIIa (tirofiban, eptyfibatyd) u wszystkich chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST oraz wybiórcze, rozpoczęte dopiero po koronarografii leczenie abciksamabem (ewentualnie tirofibanem/eptyfibatydem) tylko chorych kwalifikowanych do PCI. W niewielkim, ale przeprowadzonym z randomizacją badaniu EVEREST 93 chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST wysokiego ryzyka było leczonych wczesnym, rozpoczętym już na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej, tzw. *pod prąd (upstream)* wlewem tirofibanu (bolus 0,4 µg/kg/min przez 30 min i wlew podtrzymujący 0,1 µg/kg/min przez 12 godz. po PCI) albo późnymi, stosowanymi tuż przed PCI z *prądem (downstream)* wlewami tirofibanu (w wysokiej dawce 25 µg/kg/min przez 3 min tuż przed PCI i wlew podtrzymujący 0,15 µg/kg/min do 12 godz. po PCI) lub abciksamabu (0,25 µg/kg/min przez 10 min i wlew podtrzymujący 0,125 µg/kg przez 12 godz.). Chorzy leczeni wczesnie w porównaniu z leczonymi późno mieli lepszą perfuzję mięśnia serca ocenioną skalą TMPG (*TIMI myocardial perfusion grade*), zarówno przed, jak i po PCI – TMPG 2/3 odpowiednio u 71,9% w porównaniu z 33,3% (tirofiban) i 29% (abciksamab); $p=0,0009$ oraz u 93,8%, u 80% i u 64,5%; $p=0,015$. Za wyższością wczesnego rozpoczęcia leczenia antagonistami receptora GP IIb/IIIa przemawiały również ocena perfuzji wewnątrzwieńcową echokardiografią kontrastową oraz porównanie częstości i wielkości wzrostu troponin I po PCI [13].

Podsumowując, wydaje się, że u chorych z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z wysokim ryzykiem zawału mięśnia serca i zgonu optymalnym leczeniem jest PCI w osłonie 3 leków antyagregacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
2. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350: 232-8.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
4. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). <http://www.acc.org>
5. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
6. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
7. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
8. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001; 87: 537-41.
9. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
10. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 28-34.
11. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
12. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-9.
13. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 522-8.

Skojarzone leczenie przeciwplatek przed angioplastyką u pacjentów wyższego ryzyka z NSTEMI ACS. Badanie ISAR-REACT 2

Krzysztof Żmudka, Cafer Zorkun

Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków



Zmiany zakrzepowe i embolizacja obwodowa w wyniku pęknięcia lub owrzodzenia blaszki miażdżycowej to wspólny patomechanizm ostrych zespołów wieńcowych (*acute coronary syndrome*, ACS). Czynność i stan aktywności płytek krwi ma tutaj podstawowe znaczenie. Ostry zespół wieńcowy bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (*non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) jest jedną z klinicznych manifestacji ACS. Śmiertelność 6-mies. z powodu NSTEMI w krajach europejskich w latach 2000–2001 wynosiła 12% (wg badania *Euro Heart Survey* oraz GRACE). Stratyfikacja ryzyka,

nowoczesna farmakoterapia i rewaskularyzacja serca stosowane łącznie dają nadzieję na przeżycie chorym o najwyższym stopniu ryzyka. Wyniki takiego skojarzonego postępowania są dużo lepsze, ale nigdy nie satysfakcjonują w pełni, dopóki chorzy nadal umierają. Rewaskularyzacja serca jest skutecznym leczeniem nawracającego lub utrzymującego się niedokrwienia. Obecnie przeprowadza się ją najczęściej przezskórnie i pod osłoną wspomagającej farmakoterapii. Zasadniczym elementem farmakologicznego przygotowania pacjenta jest osłabienie aktywności płytek krwi. Abciximab ma uznaną pozycję od czasów opublikowania wyników badania EPISTENT, w którym wykazano korzyści z jego stosowania podczas implantacji stentu, także u chorych z ACS. Badanie ESPRIT udokumentowało korzystne działanie eptifibatydu na przebieg stentowania chorych z ACS. Wyniki badania PCI CURE oraz CREDO utorowały z kolei drogę grupie doustnie stosowanych antagonistów receptora płytkowego ADP – tienopirydynom, a konkretnie kłopidogrelowi. Efekty w ACS są korzystne. Jest mniej zgonów, zawałów serca, a także udarów. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca podawanie kłopidogrelu wraz z kwasem acetylosalicylowym w terapii ostrej i przewlekłej fazy ACS,

zwłaszcza jeśli planujemy leczenie interwencyjne. Coraz częściej stosuje się jednorazową dawkę 600 mg, ponieważ pacjent jest gotowy do zabiegu już po 2 godz. Okazuje się jednak, że blokada receptora płytkowego ADP nawet tak dużą dawką kłopidogrelu nie zawsze wystarcza do uzyskania optymalnego wyniku. Poszukuje się pełniejszego, wielokierunkowego wyłączenia udziału płytek krwi w kaskadzie zjawisk wiodących do zamknięcia naczynia. Badanie ISAR-REACT 2 ocenia efekt dodatkowego zablokowania receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, tj. tworzenia fibrynowych mostków między aktywnymi płytkami krwi.

Celem badania było określenie skuteczności abciximabu u chorych kierowanych na leczenie interwencyjne z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Chorzy ci, jak coraz częściej zdarza się w codziennej praktyce klinicznej, byli wcześniej poddani doustnemu skojarzonemu leczeniu przeciwplatekowemu i byli przygotowani 600 mg kłopidogrelu. Takie postępowanie jest zalecane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i rzeczywiście coraz częściej do pracowni hemodynamiki kierowani są pacjenci wysyceni lekami przeciwplatekowymi, co znacznie poprawia bezpośrednio i odległe wyniki leczenia interwencyjnego. Badanie było drugą częścią badania ISAR-REACT. Wcześniej efekty skojarzonego leczenia przeciwplatekowego zbadano u chorych leczonych interwencyjnie ze stabilną postacią choroby wieńcowej, przygotowanych 600 mg kłopidogrelu. Abciximab nie dawał dodatkowych korzyści w tej grupie chorych. Nie stwierdzono dodatkowych, widocznych klinicznie efektów. Należy też wspomnieć, że w sumie u 20 chorych w obu grupach badanych wystąpiły poważne powikłania krwotoczne (1%). Już w tej publikacji zapowiedziano drugą fazę badania, obejmującą pacjentów wyższego ryzyka, z ostrym zespołem wieńcowym. Chodzi o uzyskanie dodatkowych korzyści związanych z okołozabiegowym zastosowaniem 3. leku przeciwplatekowego, bezpośredniego inhibitora receptorów płytkowych GP IIb/IIIa – abciximabu.

Wyniki tego międzynarodowego, wieloośrodkowego badania z randomizacją zostały opublikowane w tym roku na łamach *JAMA* i są omawiane w aktual-

nym numerze *Kardiologii Polskiej*. Tym razem okazało się, że abciksimab redukuje ryzyko zgonu, zawału i pilnej potrzeby przeprowadzenia rewaskularyzacji (TVR), ale jedynie u chorych z podwyższonym poziomem troponiny. Rezultaty badania, podobnie jak poprzednie części ISAR, pokazują, że antagoniści receptora płytkowego IIb/IIIa nie zapewniają dodatkowej protekcji mikrokążenia wieńcowego dla epizodów mikroembolizacji u wszystkich chorych z NSTEMI ACS, którzy 2 godz. wcześniej otrzymali dawkę wysycającą 600 mg kłopidogrelu. Jedynym, ale o dużym znaczeniu klinicznym wyjątkiem są chorzy z NSTEMI ACS z podwyższonym poziomem troponiny. Chorzy troponinododatni należą do kategorii podwyższonego ryzyka niepomyślnego przebiegu, jeśli nie stosuje się odpowiedniej interwencyjnej strategii leczniczej. Poziom troponiny jest więc markerem, który może być efektywnym wskaźnikiem dla przyjęcia optymalnego postępowania obejmującego zastosowanie LMWH, antagonistów GP IIb/IIIa w kombinacji z angioplastyką wieńcową. To kolejne już potwierdzenie faktu, że poziom troponiny powinien silnie wpływać na decyzję o przyjęciu konkretnej strategii leczniczej, jest istotne, ponieważ tylko ok. 30% chorych z NSTEMI ACS kwalifikowanych do leczenia interwencyjnego jest troponinododatnich. Pozostali, jak się okazuje, nie skorzystają już z dodatkowego podania abciksimabu, jeśli byli przygotowani dawką wysycającą kłopidogrelu. Z drugiej strony wszyscy chorzy z ACS i z podwyższonym poziomem troponiny, kierowani do leczenia interwencyjnego winni otrzymać dodatkowo abciksimab, niezależnie od tego czy otrzymali adekwatne przygotowanie dawką kłopidogrelu.

Z analizy badania CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines*) wynika, że poziom troponiny tylko w niewielkim odsetku przypadków wpływa w Stanach Zjednoczonych na decyzję o zastosowaniu określonej terapii przeciwkrzepliwej i przeciwplateletowej oraz wczesnej inwazyjnej strategii leczenia ACS.

Problem odwrotny, tj. czy można spodziewać się dodatkowego korzystnego efektu po podaniu kłopidogrelu choremu, który otrzymał już inhibitor GP IIb/IIIa, nie jest jeszcze rozwiązany. Tymczasem dotychczas stosowane schematy leczenia zawierające aspirynę, kłopidogrel i inhibitory GP IIb/IIIa zostaną prawdopodobnie wzbogacone o nową tienopirydynę – prasugrel, antagonistów receptora dla ADP: doustny odwracalny AZ-D6140 i kangrelor podawany parenteralnie oraz inhibitor płytkowy trombiny SCH530384. Informacje z toczą-

cych się jeszcze badań wieloośrodkowych rozjaśnią lub dodatkowo skomplikują, ale na pewno ubarwią krajobraz, w którym się poruszamy. Miejmy nadzieję, że poprawią naszą opiekę nad chorymi z ACS.

Należy dodatkowo zaznaczyć, że nie stwierdzono w ISAR REACT 2 zwiększonego występowania powikłań krwotocznych w porównaniu z grupą *placebo*, utrzymywały się one na poziomie 1%, tj. podobnie jak w ISAR REACT 1.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że badanie ISAR REACT 2 objęło również chorych w wieku podeszłym, ze złożonymi zmianami i z podwyższonymi wartościami enzymów nekrotycznych. Stanowi to o dużej wartości tej pracy. Większość dotychczasowych badań stawia granicę wieku pośród kryteriów włączenia. Reprezentacja chorych w wieku podeszłym w dotychczas przeprowadzonych wieloośrodkowych badaniach z randomizacją jest mała, natomiast coraz częściej spotykamy się ze starymi osobami w czasie naszych ostrych dyżurów interwencyjnych. Można powiedzieć, że stają się oni naszymi najczęstszymi pacjentami. To dobrze, że teraz mamy większą wiedzę na temat skutków stosowania potężnej terapii przeciwplateletowej również u ludzi w wieku podeszłym. Według protokołu randomizacja w ISAR REACT 2 odbywała się po diagnostycznej koronarografii i włączani byli tylko chorzy, u których choroba wieńcowa była podłożem anatomicznym ACS. Fakt ten sprawia, że mamy w tym badaniu do czynienia z chorymi o podwyższonym ryzyku i wymagającymi pilnego leczenia interwencyjnego.

W ostatnich latach znacząco przybywa wiedzy na temat różnych zastosowań wspomagającej farmakoterapii w kardiologii interwencyjnej. Informacje pochodzą z analizy dobrze udokumentowanych badań. Kardiolodzy interwencyjni przestali być osamotnieni i oprócz działających mechanicznie urządzeń do poszerzeń i udrożeń dysponujemy także silnie działającymi lekami, które są upowszechnione i dostępne. Ostatnio rozważa się nawet stosowanie niektórych trombolityków we wczesnej fazie przedszpitalnej, przez paramedyków. Bez wątpienia takie podejście może ocalić życie wielu chorym z ACS. Liczne minusy tego bardzo aktywnego podejścia mogą być jednak związane z potencjalnie nieodpowiednim stosowaniem tych substancji o potężnej sile działania, naruszającego przecież podstawową homeostazę ustrojową. Pomimo uzasadnionego entuzjazmu związanego ze skutecznością kardiologów interwencyjnych w leczeniu ACS, zawsze należy pamiętać, że uboczne efekty leczenia fibrynolitycznego i przeciwplateletowego widoczne bywają też na oddziałach neurologii.