

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



<http://www.ptkardio.pl/>

Nr 7, lipiec 2011

Niskie *versus* standardowe dawki niefrakcjonowanej heparyny stosowane w przezskórnych interwencjach wieńcowych w ostrych zespołach wieńcowych leczonych fondaparynuksiem

na www.ptkardio.pl od 2010-10-12

Źródło informacji:

The FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*, 2010; 304: 1339–1349

Autor doniesienia:

Mikołaj Achremczyk

W ostatnich latach osiągnięto ogromny postęp w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW) bez uniesienia odcinka ST. Wynikało to ze stosowania nowych środków przeciwkrzepliwych, większego wykorzystania przezskórnych zabiegów wieńcowych (PCI) u chorych z wysokim ryzykiem i poprawy wtórnej prewencji. Spośród nowych leków przeciwkrzepliwych fondaparynuksu, syntetyczny inhibitor czynnika Xa, wydaje się bardzo obiecujący. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań rekomenduje się użycie niefrakcjonowanej heparyny w terapii wspomagającej w czasie PCI dla pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST, którzy byli leczeni fondaparynuksiem. Jednak zalecenia co do dawki różnią się w wytycznych towarzystwa amerykańskiego (50–60 j./kg) i europejskiego (50–100 j./kg), co wynika z rozbieżnych danych na ten temat. Nie ustalono optymalnej wspomagającej dawki niefrakcjonowanej heparyny w PCI dla OZW, niezależnie od użycia fondaparynuksu. Nie ma też pew-

ności, czy przy jej zastosowaniu mierzenie ACT jest użyteczne. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa użycia 2 trybów leczenia niefrakcjonowaną heparyną podczas PCI u pacjentów z OZW bez uniesienia ST, leczonych początkowo fondaparynuksiem.

Badaniem objęto prospektywną grupę pacjentów z wysokim ryzykiem, przyjętych do szpitala z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, leczonych podskórnym fondaparynuksiem i skierowanych na wczesną angiografię wieńcową. W tej grupie pacjenci skierowani na PCI byli randomizowani do podgrup otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę w standardowej lub w niskiej dawce. Kwalifikowano chorych spełniających następujące kryteria: historia niedokrwienia w wywiadzie, objawiającego się w spoczynku lub w niewielkim wysiłku, przyjęcie w ciągu 48 h od pierwszych objawów, zaplanowana angiografia lub PCI w ciągu 72 h, przynajmniej 2 z wymienionych kryteriów: wiek \geq 60 lat, podwyższone stężenie troponiny T lub CKMB; zmiany w EKG wskazujące na niedokrwienie czyli obniżenie ST o 1 mm lub więcej w 2 sąsiednich odprowadzeniach, odwrócenie fali T $>$ 3 mm lub jakiekolwiek dynamiczne zmiany ST; pisemna zgoda. Kryteriami wykluczenia były: wiek $<$ 21 lat, przeciwwskazania do niefrakcjonowanej heparyny lub fondaparynuksu, przeciwwskazania do angiografii, pacjenci wymagający szybkiej ($<$ 120 min) angiografii wieńcowej, leczenie innymi wstrzykiwanymi antykoagulantami, udar niedokrwienno w ciągu 12 miesięcy, wska-

Dodatek do *Kardiologii Polskiej*

Rada redakcyjna:

Tomasz Pasiński — redaktor naczelny
Jarosław Drożdż
Marcin Grabowski
Witold Pikto-Pietkiewicz

„Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73
80–180 Gdańsk
tel. (58) 320 94 94
faks (58) 320 94 60
www.viamedica.pl

zanie do antykoagulantów inne niż OZW, kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub z możliwością zajścia w ciążę niestosujące antykoncepcji, przewidywana dalsza długość życia < 6 miesięcy, klirens kreatyniny < 20 ml/min. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali 2,5 mg fondaparinuxu raz dziennie, angiografia została przeprowadzona w 24-godzinym okienku dla fondaparinuxu. Standardową dawką niefrakcjonowanej heparyny był bolus 85 j./kg z dodatkowym bolusem, jeśli był potrzebny do uzyskania ACT na poziomie 300–350 s. U pacjentów, którzy mieli być leczeni inhibitorem GP IIb/IIIa, dawka wynosiła 60 j./kg z ewentualnie dodatkowym bolusem w celu osiągnięcia 200 s lub więcej. Czas ACT mierzono 5 minut po wstrzyknięciu początkowego bolusa. Pacjenci z ustaloną niską dawką bez korekcji do ACT otrzymywali 50 j./kg bolusa niefrakcjonowanej heparyny, niezależnie od planowanego użycia GP IIb/IIIa. Maksymalna liczba dodatkowych bolusów u pacjentów mogła wynosić 2. W przypadku trwania PCI > 1 h dozwolony był dodatkowy bolus niefrakcjonowanej heparyny. Pacjenci nie otrzymywali doustnych antykoagulantów, bezpośrednich inhibitorów trombiny, środków fibrynolitycznych lub dekstranów. Nie stosowano niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Leczenie chorych podczas PCI było zgodne z rutynową praktyką badających i lokalnymi standardami. W przypadku powtórnego PCI podawano niefrakcjonowaną heparynę zgodnie z lokalnymi standardami. Wszyscy pacjenci mieli wizytę kontrolną po 30 dniach.

Wynik wstępny był połączeniem krwawień okołozabiegowych większych, mniejszych lub większych komplikacji w dostępie do naczyń. Zdarzenia okołozabiegowe były definiowane jako te, które wystąpiły do 48 h po zabiegu. Komplikacje naczyniowe obejmowały: duże krwawiki, tętniak rzekomy wymagający leczenia, przetoki żyłno-tętnicze. Ocena skutku klinicznego obejmowała: duże krwawienia pozabiegowe ze śmiercią, zawał serca, rewaskularyzację i składowe oceniane oddzielnie: większe komplikacje związane z PCI, definiowane jako nagłe zamknięcie naczyń; defekt w wypełnieniu angiograficznym; udar; pewna i możliwa zakrzepica stentu; pierwotne i wtórne rezultaty poza komplikacjami w dostępie do naczyń. Wynik wstępny badano przy użyciu regresji logistycznej oceniającej hipotezę zerową zakładającą, że nie ma różnic w obydwu grupach pod względem występowania wyniku wstępnego. Model regresji logistycznej wykorzystywał leczenie randomizowane z prerandomizowanym zastosowaniem GP IIb/IIIa jako zmienną towarzyszącą. Tego samego modelu użyto dla wyników końcowych. Istotność uznawano przy wynikach powyżej 0,05. Wyniki oceniano 48 h po zabiegu i w 30. dniu po zabiegu, z wyłączeniem większych naczyniowych komplikacji z dostępem do naczyń i większych komplikacji podczas zabiegu, ocenianych w czasie okołozabiegowym. W analizach czasu do wystąpienia zdarzenia użyto modelu proporcjonalnego Coxa ze stratyfikacją dla zaplanowanego użycia GP IIb/IIIa blokerów, by wygenerować współczynniki ryzyka i 95-procentowe przedziały ufności. Ryzyko zbiorowe oceniono za pomocą metody Kaplana-Meiera. Sześć

podgrup (wiek, płeć, BMI, klirens kreatyniny, strona dostępu do PCI, planowane użycie GP IIb/IIIa blokerów) zbadano pod kątem wpływu na punkty wstępne i końcowe. Dla tych grup homogenność ilorazu szans (OR) pomiędzy różnymi podgrupami przetestowano za pomocą testu Breslow-Day.

Od lutego 2009 do marca 2010 roku 3235 pacjentów z 18 krajów włączono do badania. Wśród nich 3156 (97,6%) przeszło angiografię wieńcową w ciągu 72 h. Spośród 2026 przeprowadzonych PCI 1002 zostało zrandomizowanych co do przyjęcia niefrakcjonowanej heparyny, a 1024 przypisano do eksperymentalnej stałej niskodawkowej metody. Badanie kontrolne odbyło się u wszystkich po 48 h i u wszystkich, z wyłączeniem 2 osób, po 30 dniach. Jako diagnozę początkową u prawie 3/4 pacjentów zanotowano zawał bez uniesienia odcinka ST, a u 1/4 dławicę niestabilną. Średnie czas opóźnienia między początkiem objawów a przyjęciem do szpitala wynosił 19 h (IQR 9–29), a między początkiem objawów a PCI — 27 h (IQR 16–24). Średni czas użycia fondaparinuxu wynosił 3 dni. Jedna trzecia pacjentów otrzymywała fondaparinux przed przyjęciem. Większość osób leczono fondaparinuxem przez średnio 2 dni po PCI.

Średnia ilość podanej niefrakcjonowanej heparyny wynosiła 3800 (50 j./kg) i 6400 (85 j./kg) odpowiednio w niskodawkowej i standardowej grupie. W grupie standardowej 205 (20,5%) pacjentów wymagało dodatkowej dawki niefrakcjonowanej heparyny, by osiągnąć odpowiedni poziom ACT. Pierwotny złożony wynik wystąpił u 4,7% chorych w grupie niskodawkowej i u 5,8% osób w grupie standardowej (OR 0,80; 95% CI 0,54–1,19; $p = 0,27$). Wystąpił nieistotny wzrost kluczowych końcowych wyników w niskodawkowej grupie: 5,8% v. 3,9% w grupie standardowej (OR 1,51; 95% CI 1,00–2,28; $p = 0,05$). Nie było istotnych różnic w występowaniu dużych krwawień około-PCI w niskodawkowej v. standardowej grupie (1,4% v. 1,2%; OR 1,14; 95% CI 0,53–2,49; $p = 0,73$). Mniejsze krwawienia około-PCI były rzadsze w niskodawkowej v. standardowej grupie (0,7% v. 1,7%; OR 0,40; 95% CI 0,16–0,97; $p = 0,04$). Większe incydenty krwawień do 30 dni po zabiegu były zbliżone w obu grupach (2,2% v. 1,8%; OR 1,20; 95% CI 0,64–2,25; $p = 0,57$ dla regresji logistycznej i HR 1,20; 95% CI 0,64–2,23 dla modelu Coxa. Końcowe występowanie śmierci, zawału serca lub planowej rewaskularyzacji rozkładało się równomiernie we wszystkich podgrupach. W dodatku nie występowała żadna interakcja ani z wcześniejszą terapią przeciwpłytkową, ani z użyciem fondaparinuxu po PCI.

Opisane badanie jest pierwszym dużym badaniem mającym na celu ustalenie optymalnej dawki heparyny dla przeszkońnych interwencji i pierwszym porównującym postępowanie nieoparte na mierzeniu ACT z konwencjonalnym opartym na mierzeniu ACT. Najważniejszym odkryciem jest to, że niskie dawki heparyny nie są lepsze od standardowej opartej na ACT metody w odniesieniu do zapobiegania większym krwawieniom około-PCI i większym powikłaniom przy dostępie do naczyń. Zakrzepica związana z cewnikiem była rzadka w obu grupach i bardzo rzadka (0,1%) przy użyciu standardowego

postępowania antykoagulacyjnego opartego na fondaparinuxie. Dodanie niefrakcjonowanej heparyny do fondaparinuxu nie zwiększa częstości większych krwawień. Odkrycie, że dodanie monitorowanej przez ACT niefrakcjonowanej heparyny do fondaparinuxu przy leczeniu pacjentów z OZW nie zwiększa częstości większych krwawień jest ważne w odniesieniu do obecnego postępowania w PCI. Redukcja krwawień jest potencjalnie ważna, zważywszy na analizy sugerujące, że nieznaczna redukcja krwawienia może prowadzić do spadku odległych w czasie epizodów niedokrwienych, zwłaszcza umieralności. W badaniu nie stwierdzono klinicznej korzyści z użycia eksperymentalnego niskodawkowego trybu postępowania, poza redukcją małych krwawień (ale nie małych i dużych krwawień łącznie). Postępowanie standardowe było łatwe do wprowadzenia, a około 80% pacjentów osiągało planowany poziom ACT w pojedynczym bolusie. Te dane przemawiają za użyciem obecnie rekomendowanej dawki niefrakcjonowanej heparyny u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST leczonych fondaparinuxem. Ponadto badanie potwierdziło, że użycie dodatkowej dawki niefrakcjonowanej heparyny podczas PCI u pacjentów leczonych fondaparinuxem zapobiega zakrzepicy odcewnikowej i utrzymuje główny atut fondaparinuxu w postaci niskiej częstości większych krwawień. Kolejne większe badania nad optymalną dawką niefrakcjonowanej heparyny są niezbędne, aby zoptymalizować

postępowanie antykoagulacyjne w PCI i by się upewnić, że redukcja częstości krwawień nie jest osiągana kosztem zwiększonej częstości zdarzeń zakrzepowych.

Mimo wielkości badania nie jest ono na tyle silne, by ostatecznie wykluczyć niewielką, ale ważną redukcję krwawień przez użycie niefrakcjonowanej heparyny w niskich dawkach. Ponadto badanie nie mogło kompletnie porównać wpływu obu postępowań na epizody niedokrwienne, czego wymaga ostateczne oszacowanie równowagi między ryzykiem krwawienia i ryzykiem zakrzepowym w obu postępowaniach. Układ badania nie pozwolił także na ustalenie, czy użycie heparyny kontrolowane przez ACT było ważniejsze dla prewencji zakrzepów i krwawień, ponieważ oba czynniki różniły się w obu grupach leczenia. Jednak badanie wskazuje, że praktyka oparta na wskazaniach jest preferowana, zanim nie ukażą się bardziej jednoznaczne dane ryzyka i korzyści postępowania z niskimi dawkami heparyny.

Podsumowując, niskodawkowe użycie niefrakcjonowanej heparyny, w porównaniu z standardowym, monitorowanym przez ACT, nie redukuje okołozabiegowych krwawień i komplikacji w dostępie do naczyń. Zakrzepy odcewnikowe są rzadkie przy użyciu niefrakcjonowanej heparyny w PCI u pacjentów z OZW bez uniesienia ST leczonych fondaparinuxem. Pacjenci z OZW leczeni fondaparinuxem i przechodzący PCI powinni zatem otrzymać polecaną w wytycznych dawkę standardową niefrakcjonowanej heparyny monitorowaną ACT.

Podwyższone ryzyko wystąpienia udaru wynikające z przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

na www.ptkardio.pl od 2010-10-13

Źródło informacji:

Chang Chia-Hsuin, Shau Wen-Yi, Kou Chuei-Wen et al. *Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Stroke, 2010; 41: 1884–1890*

Autor doniesienia:

Ewa Salamon

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej stosowanych, dlatego bezpieczeństwo ich stosowania ma duże znaczenie dla zdrowia publicznego. W kilku badaniach wskazywano na podwyższone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z przyjmowaniem selektywnych COX-2, koksylów. Pojawiły się także wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa nieselektywnych COX-2, wykazano bowiem, że naproksen zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uzasadnione wydaje się przypuszczenie, że toksyczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy wywiera cała klasa NLPZ.

Ponadto w innych badaniach wykazano podwyższone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego, związane z przyjmowaniem rofekoksybu, etorikoksybu i waldekoksybu, a inne prospektywne badanie pokazało podwyższone ryzyko dla celekoksybu. Stosowanie nieselektywnych NLPZ, jak naproksen, diklofenak, ibuprofen, wiąże się z podwyższonym ryzykiem udaru niedokrwienego, podczas gdy doniesienia na temat udaru krwotocznego są sprzeczne.

Autorzy opracowania badali ryzyko wystąpienia udaru w związku z krótkoterminowym przyjmowaniem nieselektywnych NLPZ w chińskiej populacji o dużej częstości zachorowań (pacjenci hospitalizowani z powodu udaru niedokrwienego i krwotocznego łącznie z krwawieniem podjęczynówkowym i krwotokiem śródmózgowym). Badano leki najczęściej stosowane — selektywne i nieselektywne NLPZ: celekoksyb, indometacynę, sulindac, diklofenak, ketorolak, piroksicam, meloksicam, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, kwas mefenamowy. Równocześnie pacjenci

przyjmowali inne leki: przeciwnadciśnieniowe, statyny, insuliny, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidinediony, beta-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany, antagoniści wapnia, diuretyki pętlowe, antywitamina K, nieaspirynowe leki przeciwplatekcyjne, z wyłączeniem niskich dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA).

Badana grupa objęła 28 424 pacjentów ≥ 20 rż., z udarem niedokrwiennym (54% mężczyzn, śr. wieku 68,8 roku) i krwotocznym ($n = 9456$; 58% mężczyzn, śr. wieku 62,7 roku). Dla każdego pacjenta wyznaczono okres „aktywny” od 1. do 30. dnia przed wyznaczoną datą badania, a także okres „kontrolny” 91–120 dni przed wyznaczoną datą. Podobną definicję stosowano we wcześniejszych badaniach, na podstawie właściwości farmakologicznych NLPZ. Znacznie więcej badanych osób przyjmowało nioselektywne NLPZ w fazie aktywnej w porównaniu z okresem kontrolnym.

Analizowano m.in. wzorce doustnego i dożylnego przyjmowania NLPZ w okresie 120 dni przed hospitalizacją. W porównaniu z innymi doustnymi NLPZ, celekoksyb, meloksicam i sulindac przepisywano z przeznaczeniem na dłuższy czas, a np. piroksicam i naproksen były przepisywane w wyższych dziennych dawkach. Ketorolac, ketoprofen i diclofenac były najpowszechniej używanymi NLPZ dożylnymi. Większość otrzymywała NLPZ z powodu ostrego bólu w urazach mięśniowo-kostnych i kolce nerkowej, podczas gdy tylko 6% z powodu bólu głowy. Blisko 1/3 przyjmowała NLPZ *de novo*, nie zażywając ich na 180 dni przed rozpoczęciem badania.

Wykazano niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego w przypadku wszystkich doustnych NLPZ. Skorygowane OR (95% CI) wynosiło od 1,20 (1,00–1,44) dla celekoksibu do 1,90 (1,39–2,60) dla ketorolaku. Dla ostrego udaru krwotocznego wyniki były zbliżone. Warto zauważyć, że doustny ketorolac był także związany z podwyższonym ryzykiem — OR 2,69 (1,56–4,66). Nie stwierdzono statystycznie znamienne podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru dla doustnego celekoksibu (OR 1,07; 0,72–1,59). Znamienne podwyższone ryzyko stwierdzano dla dożylnych NLPZ, szczególnie ketorolaku — OR 3,92 (3,25–4,72) dla udaru niedokrwiennego i 5,98 (4,40–8,13) dla krwotocznego.

Wyniki były zbliżone także wówczas, gdy do analizy przyjęto inny okres kontrolny: 31–60 i 61–90 dni przed wyznaczoną datą badania.

Opisano także związek między regularnym przyjmowaniem ASA w udarze niedokrwiennym, gdzie ryzyko wystąpienia udaru związane z doustnym lub dożylnym przyjmowaniem nioselektywnej NLPZ było zredukowane, ale pozostało znamienne w grupie osób regularnie zażywających ASA — OR 1,55 (1,34–1,80) i 2,39 (1,60–3,57) w porównaniu z 1,73 (1,65–1,83) i 3,23 (2,77–3,76) dla niestosujących ASA regularnie. Wyniki badań wskazują na obecność podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru związanego z przyjmowaniem zarówno selektywnych, jak i nioselektywnej NLPZ, szczególnie w postaci dożylnej, największe dla ketorolaku w porównaniu z innymi NLPZ. Badania prowadzone w Danii, UK, USA i Holandii sprawdzały związek nioselektywnej NLPZ i se-

lektywnych COX-2 inhibitorów z ryzykiem udaru niedokrwiennego; OR dla udaru niedokrwiennego wynosił 1,2–1,7 dla różnych nioselektywnej NLPZ, włączając w to ibuprofen, indometacynę, diclofenac i naproksen. Badanie typu zagnieżdżony przypadek-grupa kontrolna wykazało, że już tak krótki okres obserwacji jak 14 dni wiązał się ze znacząco podwyższonym ryzykiem udaru niedokrwiennego. W prospektywnym badaniu Haag i wsp. wykazali, że użycie jakiegokolwiek NLPZ wiązało się z ryzykiem udaru krwotocznego (HR 2,03, jednak nieznamienne statystycznie).

Niniejsze badanie ponownie dowodzi, że za zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru odpowiadają nie tylko inhibitory COX-2, ale także niektóre tradycyjne, nioselektywne NLPZ. Wyniki są spójne z badaniem, które przeprowadzili Haag i wsp., wykazującym związek NLPZ z podwyższonym ryzykiem udarów niedokrwiennego i krwotocznego. Pokazane hazardy dla udaru związane z większością NLPZ doustnych są małe: OR 1,2–1,9 v. > 2,6-krotnie zwiększone ryzyko w udarze krwotocznym dla ketorolaku. Dodatkowe analizy wykazały, że ryzyko może wzrosnąć, nawet jeśli używa się leków krócej niż 15 dni. Dożylnie NLPZ znacząco podwyższały ryzyko obu rodzajów udaru. Parenteralne NLPZ powodowały natychmiastowy wzrost ryzyka w okresie już 7 dni od początku przyjmowania. W badanej populacji ketorolac okazał się często przyjmowanym dożylnie analgetykiem, szczególnie w ostrym bólu. Podkreśla się wysokie ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego i ostrej niewydolności nerek przy jego przyjmowaniu. Badacze zaproponowali ostrożność przynajmniej do czasu kolejnych badań nad lekiem, zwłaszcza w grupie osób zagrożonych udarem.

Zaobserwowano także, że u większego odsetka pacjentów z udarem diagnozowano nadciśnienie i/lub przepisywano leki na nadciśnienie 1–30 dni przed hospitalizacją. Korelacja między przyjmowaniem NLPZ a zwyżkami ciśnienia przed udarem może dostarczać kolejnych wiadomości na temat mechanizmu odpowiedzialnego za mógzowo-naczyniową toksyczność leków.

Badanie wykazało, że celekoksyb wiązał się z mniejszym podwyższeniem ryzyka udaru w porównaniu z innymi NLPZ. Ponadto w badaniach wykazano, że koksyby przyczyniają się do częstszego występowania obwodowych obrzęków, dysfunkcji nerek, nadciśnienia, podwyższenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko udaru niedokrwiennego, związane z przyjmowaniem nioselektywnej NLPZ, maleje wówczas, gdy są one stosowane regularnie. W badaniach nad przyjmowaniem naproksenu i ASA u osób starszych opisywano niższe ryzyko zawału serca w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie ASA. Wcześniejsze badania także pokazywały, że regularne przyjmowanie ASA obniżało ryzyko sercowo-naczyniowe związane z selektywnym i nioselektywnymi NLPZ. Te doniesienia sugerują ponadto, że zaburzenia metabolizmu prostaglandyn oraz brak równowagi między aktywnością COX-1 i COX-2 powodowany użyciem NLPZ ulegają redukcji poprzez regularne przyjmowanie ASA. Przeciwnie, ryzyko udaru krwotocznego związane z NLPZ nie ulegało dalszemu zwiększeniu u osób

regularnie przyjmujących ASA w niniejszym badaniu, prawdopodobnie dlatego, że większość stosowała niskie dawki leku.

Podsumowując, badanie wykazało, że przyjmowanie zarówno selektywnych, jak i nieselektywnych NLPZ wią-

zało się z niewielkim, ale znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia udaru zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Szczególnie wyraźnie wiązało się z użyciem ketorolaku, co powinno zostać potwierdzone w kolejnych badaniach.

Swoisty niekorzystny wpływ inhibitorów pompy protonowej na ryzyko sercowo-naczyniowe nie jest związany z przyjmowaniem klopidogrelu

na www.ptkardio.pl od 2010-10-13

Źródło informacji:

Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2010; 153: 378–386

Autor doniesienia:

Jan Ciszewski

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwy niekorzystny efekt łączenia klopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej (PPI). Klopidogrel jest przyjmowany w formie proleku, przekształcanego do formy aktywnej przez ten sam izoenzym wątrobowy, który metabolizuje PPI. Dlatego też przypuszcza się, że przyjmowanie PPI może działać hamująco na aktywację klopidogrelu i przez to przyczynić się do zmniejszenia korzyści klinicznych z jego przyjmowania.

W badaniach laboratoryjnych wykazano, że PPI hamują efekt antyagregacyjny klopidogrelu. Badania kliniczne dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego w wybranych grupach pacjentów przyjmujących jednocześnie klopidogrel i PPI przynoszą niejednoznaczne wyniki. Na ich podstawie zarówno FDA, jak i EMEA wydały ostatnio stanowiska, w których nie zalecają łącznego stosowania wyżej wymienionych leków (poza przypadkami, gdy istnieją do tego silne wskazania), podkreślając jednocześnie konieczność dalszych badań w tej dziedzinie.

Celem prezentowanej pracy było zbadanie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przyjmujących łącznie klopidogrel z PPI lub tylko PPI w populacji chorych po przebytych zawałach serca. Badanie miało charakter obserwacyjny. Autorzy pracy wykorzystali dane z duńskich ogólnonarodowych baz danych. Podstawowe z nich stanowiły: *Danish National Patient Registry* (informacje na temat przyjęć do wszystkich szpitali w Danii), *Danish Registry of Medicinal Products Statistics* (informacje o realizacji recept we wszystkich duńskich aptekach) oraz *Danish Civil Registry* i *National Death Registry* (przyczyny śmierci). Analizą objęto wszystkich kolejnych pacjentów w wieku > 30 lat, przyjętych do szpitali na terenie całej Danii

z powodu zawału serca w latach 2000–2006. Aby zachować jednorodność danych, z analizy wyłączono pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu ponownego zawału serca, oraz chorych, których dane były niekompletne. Jako równoważnik przyjmowania leków autorzy przyjęli informację o zrealizowaniu przez pacjenta recepty. Założono, że przeważająca większość chorych, którzy rzeczywiście przyjmują przepisane leki, realizuje swoje recepty w ciągu 30 dni. Dlatego też z analizy wyłączono pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od przyjęcia. Czas stosowania leku (klopidogrelu) wyliczono na podstawie zawartej na recepcie informacji o ilości i dawkowaniu wykupionego leku. (Wcześniej wykazano, że metoda ta, stosowana w Danii, charakteryzuje się dużą dokładnością). Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowną hospitalizację z powodu zawału serca lub udaru. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: śmiertelność ogółem, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowną hospitalizację z powodu zawału serca lub udaru, krwawienie z układu pokarmowego. Okres *follow-up* wynosił rok.

Do badania włączono ostatecznie 56 406 pacjentów; 24 704 (43,8%) z nich wykupiło klopidogrel w ciągu 30 dni od wypisu ze szpitala. Spośród nich 6753 osób wykupiło również PPI w ciągu roku od hospitalizacji (27,3% pacjentów „przyjmujących” klopidogrel). Odsetek osób „stosujących” PPI w grupie nieprzyjmującej klopidogrelu była podobna [8889 spośród 22 815 (39,0%)]. W pierwszym roku od włączenia do badania pierwotny punkt końcowy wystąpił u 9137 (16,2%) pacjentów. Przyjmowanie klopidogrelu wiązało się ze zmniejszeniem częstości punktu końcowego, a PPI z jego zwiększeniem. Największy odsetek pacjentów, u których wystąpił, stwierdzono w grupie przyjmującej PPI, ale nie klopidogrel (26,3%).

W grupie przyjmującej klopidogrel stosowanie PPI wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (HR 1,29; 95% CI 1,17–1,42; $p < 0,001$). W grupie nieprzyjmującej klopidogrelu ryzyko to było bardzo podobne (HR 1,29; 95% CI 1,21–1,37; $p < 0,001$). Wyniki dotyczące poszczególnych drugorzędowych punktów końcowych były porównywalne i zbieżne. Aby wyeliminować istotne różnice w charakterystyce podstawowej oraz pod względem współistniejących chorób i czynników ryzy-

ka między pacjentami przyjmującymi i nieprzyjmującymi PPI, zastosowano technikę *propensity score matching*. W ten sposób w grupie przyjmującej klopidogrel wybrano odpowiadające sobie 6556 osób z pacjentów otrzymujących PPI i również 6556 osób nieprzyjmujących PPI. Tak uzyskane HR dla grupy przyjmującej PPI wynosiło 1,35 (95% CI 1,22–1,50; $p < 0,001$).

Wyniki *propensity score matching* uzyskane w grupie chorych, którzy nie przyjmowali klopidogrelu (po 8437 osób) były zbliżone — HR 1,43 (95% CI 1,34–1,53; $p < 0,001$). Rezultaty potwierdziły wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z terapią PPI, niezależnie od przyjmowania klopidogrelu. Zaobserwowano zbieżne wyniki w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Nie wykazano, aby na prezentowane rezultaty wpływały rodzaj i dawka przyjmowanego PPI, wiek, współwystępowanie niewydolności serca, cukrzyca ani miejsce hospitalizacji.

Autorzy prezentowanej analizy nie znaleźli dowodu na to, że łączne przyjmowanie klopidogrelu i PPI zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Zwracają oni uwagę, że poprzednie prace, w których takich związków udokumen-

towano, opierają się na analizie specyficznych podgrup pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie do końca odzwierciedlają całą populację chorych po zawale serca (np. pacjenci > 65 lat).

Obserwowany w opisywanej pracy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego związany z przyjmowaniem PPI niezależnie od klopidogrelu jest ich zdaniem spowodowany występowaniem innych zmiennych zakłócających, których wpływu nie udało się wyeliminować (m.in. brak informacji na temat wielu znanych czynników sercowo-naczyniowych, włączając palenie tytoniu, stężenie frakcji lipidowych, BMI, frakcję wyrzutową lewej komory oraz niepełne dane odnośnie do chorób współistniejących). Choć uspokajające, wyniki prezentowanego badania należy traktować z rezerwą ze względu na jego ograniczenia. Głównym z nich jest brak obiektywnej informacji na temat rzeczywistego przyjmowania leków przez pacjentów (*adherence*). Bez wątplenia jednak, ze względu na ogromną liczebność i przekrojowość analizowanej grupy, wyniki prezentowanego badania stanowią ważny głos w dyskusji nad bezpieczeństwem niezmiernie rozpowszechnionego stosowania PPI.

Podwojona dawka klopidogrelu redukuje częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i epizodów zakrzepicy w stencie: wyniki badania CURRENT-OASIS 7

na www.ptkardio.pl od 2010-10-14

Źródło informacji:

Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet*, 2010; doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4

Autor doniesienia:

Łukasz Januszkiewicz

Wprowadzenie przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) było krokiem milowym w leczeniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW). Mimo korzyści PCI wynikających z redukcji głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłania zakrzepowe nadal pozostają ważnym problemem. Kwas acetylosalicylowy (ASA) i klopidogrel chronią pacjentów poddanych PCI przed incydentami zakrzepowymi i są już standardem leczenia OZW od ponad 10 lat. Mimo to nie ustają badania nad nowymi lekami przeciwplatekowymi i schematem ich podawania, co ma na celu osiągnięcie szybszego i sil-

niejszego zahamowania funkcji płytek. W kilku badaniach udowodniono, że podwojenie dawki nasycającej klopidogrelu (z 300 do 600 mg) i utrzymanie dawki (75–150 mg/d.) powoduje szybszą i większą inhibicję funkcji płytek niż standardowe dawki.

Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że wysoka dawka ASA (≥ 300 mg/d.) nie przyczynia się do spadku ryzyka incydentów niedokrwiennych w porównaniu z niską dawką (75–100 mg/d.), a ponadto zwiększa ryzyko dużych krwawień. Jednak zalecane dawki ASA znacznie się różnią na świecie. W Ameryce Północnej wysokie dawki ASA (≥ 300 mg) są powszechnie stosowane i zalecane (szczególnie po PCI), podczas gdy w Europie preferuje się niższe dawki (≤ 100 mg). Różnice te wynikają głównie z faktu, że w ciągu ostatnich 30 lat nie przeprowadzono dużych badań porównujących różne dawki ASA w OZW i PCI.

Celem badania CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events — Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Symptoms*) było sprawdzenie, czy podwojona dawka nasycająca i utrzymująca klopidogrelu przez 7 dni jest lepsza od standardowej i czy wysoka dawka ASA jest lepsza od niskiej u pacjentów poddanych PCI. Badanie to przeprowadzono w schemacie czynnikowym

2 × 2 między czerwcem 2006 a lipcem 2009 r. w 597 ośrodkach w 39 krajach.

Do badania włączono chorych z objawami typowymi dla OZW i cechami niedokrwienia w EKG lub podwyższonymi biomarkerami. Wszystkich pacjentów poddano PCI tak szybko, jak było to możliwe, jednak nie później niż 72 h po randomizacji. Wyłączono chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub czynnym krwawieniem. Randomizację przeprowadzono w ciągu 24 h z wykorzystaniem specjalnego zautomatyzowanego systemu komputerowego.

Tuż po randomizacji i przed koronarografią pacjentów przydzielano do grupy podwojonej dawki kłopidogrelu otrzymującej 600 mg dawki nasycającej 1. dnia, a następnie 150 mg od 2. do 7. dnia. Pacjenci przypisani do standardowej dawki dostawali 300 mg dawki nasycającej 1. dnia, a następnie 75 mg od 2. do 7. dnia. W okresie od 8. do 30. dnia wszyscy otrzymywali 75 mg kłopidogrelu. Każdy uczestnik badania przyjmował ASA w dawce nasycającej \geq 300 mg 1. dnia. Między 2. a 30. dniem przypadkowo przypisywano pacjentów do grupy niskiej (75–100 mg/d.) lub wysokiej dawki (300–325 mg/d.). Pozostałe terapie: stosowanie antykoagulantów, antagonistów receptora gp IIb/IIIa i typ stentu pozostawały w zakresie lekarza prowadzącego. W ciągu pierwszych 7 dni zabroniono użycia antagonistów witaminy K.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca (MI) lub udaru od randomizacji do 30. dnia. Drugorzędowe punkty końcowe objęły: pierwszorzędowe wyniki oraz nawrót niedokrwienia, poszczególne składowe złożonych wyników i zakrzepicę w stencie.

Spośród 25 086 pacjentów z OZW (z uniesieniem odcinka ST lub bez) zrandomizowanych do badania CURRENT-OASIS 7 24 835 poddano koronarografii, a u 17 263 wykonano plastykę. Średni czas od randomizacji do PCI wyniósł 0,5 h (rozstęp między 1. a 3. kwartylem, IQR 0,3–1,0) u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i 3,2 h (0,9–19,6) w przypadku zawału bez uniesienia odcinka ST. Grupy były dobrze dopasowane pod względem danych demograficznych i klinicznych. W sumie 16 323 (95%) pacjentom wszczepiono stent. Spośród nich 58% otrzymało stent metalowy, a 42% co najmniej 1 stent uwalniający lek.

W ramieniu kłopidogrelu pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy, MI, udar) wystąpił u 330 chorych (3,9%) w grupie podwojonej dawki w porównaniu z 392 (4,5%) w grupie standardowej dawki (skorygowany wskaźnik ryzyka, HR 0,86, 95% CI 0,74–0,99, $p = 0,039$). Ten efekt był spowodowany głównie rzadszym występowaniem MI. Współczynniki zgonów sercowo-naczyniowych i udarów były zbliżone. Drugorzędowy punkt końcowy okazał się również niższy w grupie przyjmującej podwójną dawkę kłopidogrelu.

Współczynnik pewnej zakrzepicy w stencie był niższy w grupie podwojonej dawki w porównaniu ze standardową już po 2. dniu [16 (0,2%) w porównaniu z 34 (0,4%); HR 0,49, 95% CI 0,27–0,89, $p = 0,018$] i między 3.

a 10. dniem [30 (0,4%) w porównaniu z 54 (0,6%); 0,58, 0,37–0,90, $p = 0,016$], co sugeruje, że zarówno wyższa dawka nasycająca, jak i zwiększona dawka podtrzymująca przyczyniają się do zmniejszenia częstości epizodów zakrzepicy w stencie.

W grupie podwojonej dawki kłopidogrelu główne krwawienia występowały częściej w porównaniu ze standardową dawką [139 (1,6%), 99 (1,1%), $p = 0,009$], lecz współczynniki poważnych krwawień określonych za pomocą skali TIMI nie różniły się między grupami [81 (1,0%), 60 (0,7%), $p = 0,074$]. Warto podkreślić, że podwojona dawka kłopidogrelu nie zwiększała ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego, śmiertelnego ani krwawienia związanego z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

W badaniu ASA pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 356 pacjentów (4,1%) z grupy wysokiej dawki w porównaniu z 366 (4,2%) chorych z grupy niskiej dawki (dopasowany HR 0,98, 95% CI 0,84–1,13, $p = 0,76$). Obie grupy nie różniły się pod względem częstości występowania drugorzędowego punktu końcowego. Wskaźniki pewnej zakrzepicy w stencie nie różniły się między grupami [81 (0,9%) w porównaniu z 88 (1,0%); HR 0,90, 95% CI 0,68–1,26, $p = 0,62$], podobnie jak współczynniki pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie [159 (1,9%) w porównaniu z 176 (2,0%); 0,90, 0,73–1,12, $p = 0,36$]. Nie było także różnic w epizodach poważnych krwawień. Mniejsze krwawienia częściej występowały w grupie wyższej dawki ASA [433 (5,0%) i 370 (4,3%), HR 1,18, 95% CI 1,03–1,36, $p = 0,019$].

Obserwowano istotną niejednorodność ($p = 0,026$) między dawkami ASA a kłopidogrelu w porównaniach pierwszorzędowych punktów końcowych. Spośród pacjentów przypisanych do wysokiej dawki ASA 149 osób (3,5%), u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, było również w grupie podwojonej dawki kłopidogrelu w porównaniu z 207 osobami (4,8%) przypisanymi do standardowej dawki kłopidogrelu. Natomiast wśród pacjentów z grupy niskiej dawki ASA 181 osób (4,2%), u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, było również w grupie podwojonej dawki kłopidogrelu w porównaniu z 185 osobami (4,2%) przypisanymi do klasycznej dawki kłopidogrelu.

Spośród 7823 pacjentów, którzy nie zostali poddani PCI, 3520 (45%) nie miało zaawansowanej choroby wieńcowej, a 2444 (31%) nie wymagało rewaskularyzacji. Dodatkowo 1859 (24%) przeszło CABG i w tej grupie pacjenci przyjmowali badany lek średnio przez 1 dzień (IQR 1–3). U pacjentów niepoddanych PCI podwojona dawka kłopidogrelu w porównaniu z klasyczną dawką nie zmieniała częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego [149 (4,9%) w porównaniu z 165 (4,3%); HR 1,14, 95% CI 0,92–1,40, $p = 0,23$; p dla niejednorodności w porównaniu z populacją poddaną PCI = 0,026]. Nie zaobserwowano również częstszych epizodów krwawień. W porównaniach ASA nie było znaczących różnic między wysoką a niską dawką w występowaniu pierwszorzędowego punktu końcowego, a także krwawień.

Wyniki przedstawianego badania pokazały, że stosowanie podwojonej dawki kłopidogrelu w okresie tygodnia zmniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, zakrzepica w stencie) u pacjentów poddanych PCI w porównaniu z klasyczną dawką leku. Duża dawka ASA nie różni się istotnie statystycznie od niskiej, jeśli chodzi o występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Podwojona dawka kłopidogrelu zwiększa ryzyko poważnych krwawień, ale nie wpływa na ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych, śmiertelnych i związanych z CABG. Współczynniki głównych krwawień nie różniły się między grupami przyjmującymi wysoką i niską dawkę ASA.

Mimo że rygorystyczne kryteria włączenia do badania wymagały podwyższenia stężenia biomarkerów lub zmian o charakterze niedokrwiennym w EKG, około 1/3 pacjentów nie miała zaawansowanej choroby wieńcowej lub przestawała przyjmować lek z powodu planowej operacji CABG bądź faktu, że rewaskularyzacja nie była konieczna. Nie można oczekiwać, że ci pacjenci odniosą korzyści z leczenia wysoką dawką leku przeciwplatekowego, a ich włączenie do badania mogło nieco zmienić wyniki leczenia podwojoną dawką kłopidogrelu w całej populacji. Jednak udowodniono, że w populacji chorych poddanych PCI podwojona dawka kłopidogrelu przynosi wymierne korzyści — zmniejsza występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych i epizodów zakrzepicy w stencie.

Warto podkreślić, że podwojona dawka kłopidogrelu redukowała epizody zakrzepicy w stencie już po 1 tygodniu stosowania, co sugeruje, że zarówno wyższa dawka nasycająca, jak i podtrzymująca przyczyniają się do zmniejszenia częstości tego incydentu. Spadek ten był widoczny w przypadku pacjentów ze stentami metalowymi i uwalniającymi lek.

Należy zadać sobie pytanie: jak wyniki badania CURRENT-OASIS 7 mogą wpłynąć na codzienną praktykę, biorąc pod uwagę, że przy przyjęciu ostatecznie nie wiadomo, czy u pacjenta będzie się wykonywać PCI. U chorych, których nie poddano PCI, wyższa dawka leku nie zwiększała ryzyka krwawienia, a większość poważnych krwawień zdarzyła się po PCI, a nie przed. Dlatego też dawkę nasycającą 600 mg można podać wszystkim pacjentom z OZW z zaplanowanym wczesnym leczeniem inwazyjnym. Po koronarografii choroby, u których wykonano PCI, mogą kontynuować leczenie podwojoną dawką podtrzymującą do 7 dni, podczas gdy u chorych niepoddanych PCI można zastosować dawkę standardową lub odstawić kłopidogrel, zależnie od stanu pacjenta. Obecnie dawka nasycająca kłopidogrelu 600 mg znalazła się już w wytycznych towarzystw kardiologicznych. Chorzy zaplanowani do leczenia operacyjnego lub ci, u których leczenie inwazyjne może być przeprowadzone po 72 h, powinni stosować standardową dawkę kłopidogrelu.

Nie wykazano również, żeby wyższa dawka ASA zwiększała częstość incydentów sercowo-naczyniowych, poważnych krwawień, epizodów zakrzepicy w stencie. Sugeruje to, że każda dawka ASA jest odpowiednią opcją po PCI. Badacze twierdzą, że lepiej podać dawkę nasycającą ASA w chwili przyjęcia, nawet jeśli później będzie się podawać niską dawkę.

Podsumowując, u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych PCI stosowanie kłopidogrelu w podwojonej dawce przez 7 dni istotnie redukuje występowanie incydentów niedokrwiennych i epizodów zakrzepicy w stencie. Skuteczność wysokiej dawki ASA nie różni się od skuteczności niskiej dawki. Podwojoną dawkę kłopidogrelu powinno się rozważyć u wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym, leczonych PCI w ramach wczesnej strategii inwazyjnej.