

Chory po ostrym incydencie wieńcowym leczony przeciw płytkowo. Czy zahamowanie procesów koagulacji może zmniejszyć występowanie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych?

Patient after acute coronary syndrome on antiplatelet therapy. Inhibition of coagulation processes may decrease the occurrence of major cardiovascular events?

Jerzy Lewczuk^{1,2}, Agata Kaczmarzyk-Radka¹, Lucyna Lenartowska¹

¹Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Wrocław

WSTĘP

Postępowanie w ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) jest nadal poważnym wyzwaniem, chociaż wyniki jego leczenia znacznie się poprawiły w chwili wprowadzenia leczenia rewaskularyzacyjnego, przede wszystkim przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Wiadomo jednak, że PCI może sprzyjać powstawaniu zakrzepu tętniczego, który zresztą stanowi istotę ACS. Ponieważ w etiopatogenezie zakrzepu tętniczego najważniejszą rolę odgrywają płytki krwi, zarówno w leczeniu samego incydentu ACS, jak w zapobieganiu ponownym incydom naczyniowym, obecnie zaleca się podwójne leczenie przeciw płytkowe przez co najmniej rok. Mimo to odległe rokowanie chorych z ACS pozostaje nadal niezadowalające i w dużej mierze wynika właśnie z nawrotów niekorzystnych zdarzeń związanych z zakrzepem tętniczym. Analiza materiału 26 466 chorych z ACS bez uniesienia ST z badań GUSTO IIb, PURSUIT i PARAGON wykazała 6,2-procentową śmiertelność i 12,1-procentowe występowanie zawału serca w ciągu pierwszych 6 miesięcy obserwacji [1]. W czasie innej, średnio 22-miesięcznej obserwacji skutecznie stentowanych chorych z ACS poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiac events*): nagły zgon, zawał serca i powtórna rewaskularyzacja z powodu restenozy, były obserwowane aż u 109 z 520 chorych [2].

POWAŻNE ZDARZENIA SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH PO INCYDENCIE ACS. CZY WYSTĘPUJĄ TYLKO WSKUTEK OPORNOŚCI NA LEKI PRZECIWPŁYTKOWE?

Stosunkowo częste występowanie nawrotów epizodów naczyniowych u chorych po ACS leczonych optymalnie przeciw płytkowo wiąże się z klinicznie szeroko pojętą opornością na te leki. Nie jest ona wyraźnie zdefiniowana, zwykle jest związana z mocno zróżnicowaną indywidualną odpowiedzią na leczenie przeciw płytkowe, a prawdziwa oporność na podwójne leczenie przeciw płytkowe, wyrażona niemożliwością zahamowania cyklooksygenazy (COX-1) lub receptora P2Y₁₂, występuje rzadko [3, 4]. Oporność na kłopidogrel może być zmniejszona poprzez zastosowanie większych dawek kłopidogrelu lub poprzez zastosowanie tienopirydyn mocniej i szybciej hamujących receptor P2Y₁₂, takich jak prasugrel, który w okresie 6–15-miesięcznej obserwacji bardziej niż kłopidogrel redukował złożony punkt końcowy (zawał serca, udar mózgu, zgon) u chorych z ACS poddanych PCI (9,9% v. 12,1%; p = 0,001), jednak kosztem zwiększenia poważnych krwawień [5]. Ostatecznie silny efekt przeciw płytkowy można uzyskać poprzez zahamowanie aktywności receptora IIb/IIIa płytek krwi, a przez to zablokowanie końcowej ścieżki ich aktywacji niezależnie od czynnika wywołującego agregację. Blokery receptora IIb/IIIa podawane

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Lewczuk, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Kamieńskiego 73a, 51–124 Wrocław, tel/faks: +48 71 325 39 44, e-mail: lewczuk@wssk.wroc.pl

Praca wpłynęła: 22.09.2009 r. Zaakceptowana do druku: 22.09.2009 r.

dożylnie są stosowane u chorych z szczególnie nasilonym niedokrwieniem serca, zmniejszając u nich liczbę zgonów i zawałów serca. Chociaż efekty dożylnego podawania blokerów IIb/IIIa w okresie hospitalizacji mogą utrzymywać się w obserwacji odległej [6], to jednak jak dotąd zawiodły próby przewlekłej doustnej terapii tymi preparatami [7]. Oporność na leczenie przeciwplatekowe, która występuje w wielu schorzeniach, szczególnie u chorych na cukrzycę, u pacjentów otyłych i z hiperlipidemią lub u osób przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, wiąże się jednak z poważnymi konsekwencjami klinicznymi. W czasie blisko 2-letniej prospektywnej obserwacji 326 pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca oporność na kwas acetylosalicylowy (ASA) wiązała się z 3-krotnie zwiększonym ryzykiem zgonu, zawału i udaru mózgu [3]. W czasie innej 6-miesięcznej obserwacji 125 chorych z zawałem serca z uniesieniem ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) rezydualna aktywność płytek wiązała się z upośledzeniem perfuzji mięśnia sercowego i funkcji lewej komory oraz z nawrotem epizodów wieńcowych [8]. Podobnie zwiększone ryzyko nawrotu incydentów sercowo-naczyniowych stwierdzono u chorych ze STEMI, poddanych stentowaniu, u których wykazano oporność na kłopidogrel [9].

ROLA UKŁADU KRZEPNIĘCIA W WYSTĘPOWANIU INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH PO ACS

Istnieją przesłanki, że u chorych z ACS poddanych PCI leczonych następnie przewlekłe i optymalnie przeciwplatekowo zagrożenie wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych może się wiązać z niepełnym oddziaływaniem terapeutycznym na inny istotny mechanizm tworzenia się zakrzepu tętniczego — na procesy koagulacyjne. W modelu doświadczalnym wykonanie plastyki balonowej wiązało się z co najmniej 2-tygodniowym nasileniem generacji trombiny. Tylko stały wlew hirydyny (ale już nie podanie jej jednorazowo w formie bolusu i 2-dniowego dożylnego wlewu) obniżał produkcję trombiny i hamował o 40% redukcję światła naczyń z powodu tworzenia neointymy [10]. Na większe niż się powszechnie sądzi znaczenie procesów krzepcowych u chorych z ACS wskazują wyniki badań klinicznych. W podbadaniu koagulacyjnym badania CURE dodanie kłopidogrelu w dawce nasycającej 300 mg i podtrzymującej 75 mg do ASA w dawce dziennej 75–325 mg nie zahamowało obserwowanego po 7 i po 30 dniach wzrostu stężenia fragmentu protrombiny F1+2 i D-dimera, markerów generacji trombiny i endogennej fibrylizacji, a także wysokiego od początku obserwacji stężenia czynnika von Willebranda. Co ważne, podwyższony poziom parametrów koagulacji stwierdzono częściej u chorych, u których wystąpił złożony punkt końcowy w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu, powtórnego zawału serca i odpornej na leczenie dławicy piersiowej [11]. Zwiększoną aktywność koagulacyjną wykazywali też

chorzy z badania PREPARE POST STENTING, których poddano elektywnej PCI i u których mimo podwójnego leczenia przeciwplatekowego i pełnego zahamowania aktywności płytek w ciągu 6-miesięcznej obserwacji wystąpiły incydenty sercowo-naczyniowe [12]. W innym badaniu zahamowanie aktywności płytek przez eptifibatide, inhibitor receptora platekowego IIb/IIIa, nie obniżyło podwyższonych parametrów generacji i aktywności trombiny u fibrylizowanych chorych z zawałem serca [13]. W niedawno opublikowanej obserwacji chorych poddanych PCI, u których podwójna terapia przeciwplatekowa (100 mg ASA i 200 mg ticlopidyny lub 75 mg kłopidogrelu lub 200 mg cilostazolu) wiązała się z całkowitym zahamowaniem czynności receptorów COX i P2Y12, resztkowa aktywność płytek nie korelowała z szeroko pojętymi parametrami koagulacji: generacji trombiny, aktywacji fibrylizacji i dysfunkcji śródbłonna [14]. W badaniu polskich autorów kłopidogrel dołączony do ASA nie zmniejszał generacji trombiny w miejscu uszkodzenia naczynia u osób z chorobą niedokrwinną serca [15].

DOTYCHCZASOWE WYNIKI LECZENIA PRZECIWKRZEPOWEGO U CHORYCH PO ACS

Wyniki badań wskazujących na znaczenie procesów krzepcowych w nawrotach incydentów naczyniowo-sercowych u leczonych optymalnie przeciwplatekowo chorych z ACS sugerują potrzebę uzupełnienia tej terapii przewlekłą terapią przeciwkrzepową. Obecnie w zależności od strategii postępowania i ryzyka krwawienia leczenie przeciwkrzepowe (heparyna niefrakcjonowana — UFH, drobnocząsteczkowa — LMWH, fondaparinux i bivalurydyna) jest obok leczenia przeciwplatekowego rekomendowanym postępowaniem (klasa IA) tylko w czasie epizodu ACS, do 24 godzin po procedurze PCI, a w przypadku leczenia zachowawczego — do czasu wypisu ze szpitala [16]. Najpowszechniej stosuje się heparynę, których działanie przeciwkrzepowe jest związane z połączeniem z antytrombiną III. Powstały kompleks przyspiesza hamowanie zależnych czynników krzepnięcia: trombiny oraz czynnika IX, X, XI i XII. Mimo korzyści klinicznych efekt przeciwkrzepowy heparyn może jednak nie być pełny, nawet w czasie stosowania w pełnej dawce; zanika po zmniejszeniu dawki i odstawieniu. Podawana przez 48 godzin dożylnie w dawce skutecznie wydłużającej ATTP chorym przyjmującym 160–320 mg ASA dziennie heparyna hamowała działanie trombiny na fibrynogen, zmniejszając stężenie fibrynopeptydu A, ale nie zmniejszała stężenia fragmentu protrombiny F1+2, pośredniego wskaźnika produkcji trombiny [17]. W badaniu FRISC II przedłużone do 3 miesięcy podawanie dalteparyny w 2-krotnej dawce dziennej 15 000 j.m. u chorych z niestabilną dławicą piersiową wiązało się z istotnie mniejszą liczbą zawałów serca i zgonów po pierwszym miesiącu [3,1 v. 5,9%; 0,53 (0,35–0,80); $p = 0,002$] i z utrzymywaniem się mniejszej liczby MACE w porównaniu z chorymi przyjmującymi ASA po 3 miesiącach terapii

[29,1 v. 33,4%; 0,87 (0,77–0,99); $p = 0,031$). Korzyści zaniżały po 6 miesiącach po odstawieniu dalteparyny [18]. Odległych wyników krótkotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z ACS nie poprawiło zastosowanie inhibitora trombin, biwalurydyny. Co prawda, biwalurydyna stosowana przed PCI korzystniej niż heparyna zmniejszała liczbę powikłań wczesnych (głównie z powodu zmniejszenia liczby krwawień), to jednak po 6 miesiącach nie stwierdzano różnicy w występowaniu incydentów wieńcowych [19].

Doustne podawanie kumaryn hamujących czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X aktualnie zaleca się tylko u tych chorych po ACS, u których występują inne wskazania do antykoagulacji. Wyniki niektórych badań sugerują jednak, że leki te mogą zmniejszać możliwość nawrotu zakrzepu tętniczego u pacjentów z ACS. W badaniu Cohena i wsp. [20] 3-miesięczne leczenie ASA w średniej dawce 162 mg i warfaryną w dawce zapewniającej INR 2,0–3,0 wiązało się ze zmniejszeniem po 2 tygodniach incydentów wieńcowych w porównaniu z chorymi leczonymi tylko ASA. W badaniu ASPECT II 999 pacjentów po incydencie ACS losowo włączono do grupy leczonej antykoagulacyjnie samą warfaryną w dawce zapewniającej INR 3,0–4,0 lub w dawce zapewniającej INR 2,0–3,0 i/lub ASA w dawce 80 mg dziennie. Po średnio 12-miesięcznej obserwacji złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, udar mózgu) osiągnęło 9% chorych przyjmujących ASA, 5% tylko intensywnie antykoagulowanych (HR 0,55; 95% CI 0,30–1,00; $p = 0,0479$) i 5% poddanych umiarkowanej intensywnej terapii skojarzonej warfaryną i ASA (HR 0,50; 95% CI 0,27–0,92; $p = 0,03$), kosztem nieistotnie zwiększonej liczby incydentów dużych i istotnie małych krwawień [21]. Na potencjalne korzyści z przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych po ACS wskazują wyniki podobnej, sięgającej 4 lat obserwacji w badaniu WARS II, w której porównano wpływ na powyższe punkty końcowe wysokiego (INR 2,8–4,0) i średniego poziomu antykoagulacji (INR 2,0–2,5) oraz ASA w dawce 75 mg, a także samego ASA w dawce 150 mg. Badanie wykazało istotnie mniej punktów końcowych u chorych leczonych warfaryną i ASA oraz w grupie leczonej samą warfaryną w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko ASA. W badaniu tym incydenty krwawienia występowały stosunkowo rzadko, jednak istotnie więcej stwierdzono ich u osób stosujących warfarynę i terapię skojarzoną [22].

PRZYSZŁOŚĆ ANTYKOAGULACJI JAKO LECZENIA UZUPEŁNIAJĄCEGO TERAPIĘ PRZECIWPŁYTKOWĄ PO ACS

Czy wyniki powyższych badań uzasadniają kontynuowanie leczenia antykoagulacyjnego uzupełniającego leczenie przeciwplatekcyjne u wszystkich chorych po ACS, a nie tylko tych, u których istnieją inne wskazania do przewlekłej antykoagulacji? Korzyści kliniczne dodania tych leków mogą być ograniczone z powodu konieczności przewlekłego podawania ich pozajelitowo, uciążliwego monitorowania dawki leku,

a przede wszystkim z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia. W tym kontekście interesujące spostrzeżenia przyniosło badanie ESTEEM u chorych po zawale serca, w którym doustnie podawany łącznie z ASA bezpośredni inhibitor trombin, ksymelagatran, po 6 miesiącach spowodował spadek incydentów MACE o 24% ($p = 0,036$), co wiązało się z redukcją aktywności koagulacyjnej, bez zwiększenia ryzyka krwawienia [23]. Lek ten nie został wprowadzony jednak do leczenia z powodu hepatotoksyczności, ale analiza podbadania wykazała, że największy wpływ ksymelagatranu na MACE obserwowano u chorych, u których w badaniu wstępnym stwierdzono najwyższe stężenia parametrów antykoagulacji, to jest F1+2 i przede wszystkim D-dimera [24]. Może to wskazywać na potrzebę wyodrębnienia populacji chorych z ACS, u których poza leczeniem przeciwplatekowym korzystne byłoby zastosowanie antykoagulacji. Z praktycznego punktu widzenia, zamiast dołączania do leków przeciwplatekowych preparatów antykoagulacyjnych, korzystniejsze byłoby wprowadzenie takich leków przeciwplatekowych, które w większym stopniu wpływałyby na procesy zakrzepowe, hamując pierwotny etap trombogenezy i generację trombin. Takich efektów należałoby oczekiwać od leków blokujących wiązanie się czynnika von Willebranda do płytkowego receptora GPIIb, które obecnie przechodzą testy kliniczne [25] i blokujących wiązanie się czynnika von Willebranda do kolagenu [26]. Inny związek, DZ-697b, selektywnie hamuje agregację płytek wzbudzoną czynnikiem von Willebranda i kolagenem, a w badaniach na świnkach morskich wykazał istotny efekt przeciwplatekowy, przeciwzakrzepowy i małe ryzyko krwawienia [27]. Nowa grupa leków wiąże się z aktywowanymi proteazą płytkowymi receptorami trombinowymi (PAR). Za ich pośrednictwem zahamowane zostaje wytwarzanie trombin, ważnego czynnika aktywującego zarówno płytki krwi, jak i kaskadę koagulacji [28]. Jeden z tych preparatów (Sch-530348) pomyślnie przebiegł badania II fazy, nie zwiększając ryzyka krwawienia i zostaje poddany aktualnie badaniom III fazy.

Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Rozwoju Regionalnego w ramach grantu WROVASC-Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007–2013.

Piśmiennictwo

1. Mehta RH, Greenbaum AB, Lokhnygina Y et al. Timing of death and myocardial infarction in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: insights from randomized clinical trials. *J Interv Cardiol*, 2007; 20: 299–306.
2. Marcucci R, Brogi D, Sofi F. PAI-1 and homocysteine, but not lipoprotein (a) and thrombophilic polymorphisms, are independently associated with the occurrence of major adverse cardiac events after successful coronary stenting. *Heart*, 2006; 92: 377–381.
3. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. Prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 961–965.

4. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004; 109: 3171–3175.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
6. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ et al.; ESPRIT Investigators. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. *JAMA*, 2002; 287: 618–621.
7. The Opus-TIMI Investigators. Oral glycoprotein II/IIIb inhibitor with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes Trial. *Circulation*, 2000; 102: 149–156.
8. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J et al. Baseline platelet reactivity in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: influence on myocardial reperfusion, left ventricular performance, and clinical events. *Am Heart J*, 2007; 154: 62–70.
9. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004; 109: 3171–3175.
10. Gallo R, Padurean A, Toschi V et al. Prolonged thrombin inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation*, 1998; 97: 581–588.
11. Eikelboom JW, Weitz JI, Budaj A et al. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1771–1779.
12. Gurbel PA, Bliden KP, Navicas I et al. Post coronary intervention recurrent ischemia in the presence of adequate platelet inhibition by dual antiplatelet therapy: what are we overlooking? *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 2300–2301.
13. Kleiman NS, Tracy RP, Talley JD et al. Inhibition of platelet aggregation with a glycoprotein IIb–IIIa antagonist does not prevent thrombin generation in patients undergoing thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombol*, 2000; 9: 5–12.
14. Yano Y, Ohmori T, Hoshida S et al. Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1729–1738.
15. Undas A, Stepień E, Branicka A et al. Trombin formation and platelet activation at the site of vascular injury in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel combined with aspirin. *Kardiologia Polska*, 2009; 67: 591–598.
16. Diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. In: ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of Abridged ESC Guidelines 2008: 55–68.
17. Merlini PA, Ardissino D, Bauer KA et al. Persistent thrombin generation during heparin therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 1325–1330.
18. FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Lancet*, 1999; 354: 701–707.
19. Bittl JA, Strony J, Brinker JA et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *NEJM*, 1995; 333: 764–769.
20. Cohen M, Adams PC, Parry G et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation*, 1994; 89: 81–88.
21. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 109–113.
22. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J*, 2000; 34: 168–171.
23. Wallentin L, Wilcox RG, Weave WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 789–797.
24. Christersson C, Oldgren J, Bylock A et al. Early decrease in coagulation activity after myocardial infarction is associated with lower risk of new ischaemic events: observations from the ESTEEM Trial. *Eur Heart J*, 2007; 28: 692–698.
25. Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM et al. First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation*, 2007; 116: 2678–2686.
26. Lasser G, Guchhait P, Ellsworth JL et al. C1qTNF-related protein-1 (CTRP-1): a vascular wall protein that inhibits collagen-induced platelet aggregation by blocking VWF binding to collagen. *Blood*, 2006; 107: 423–430.
27. Shibutani T, Ijima T, Kaneda Y et al. Anti-thrombotic action of DZ-697b, a novel anti-platelet agent, on photochemically induced thrombosis with lower bleeding risk in guinea pigs. *Blood*, 2005; 106: 1870.
28. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*, 2000; 407: 258–264.