

## Ryzykowne leczenie musi być usprawiedliwione

prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska

Instytut Kardiologii, Warszawa



Leczenie towarzyszące interwencji na naczyniach wieńcowych jest w ostatnich latach jednym z najważniejszych tematów dyskusji. Wiadomo na pewno, że w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) leczenie przeciwplatekcyjne trzeba zacząć możliwie najwcześniej, że przed interwencją wskazane jest podanie leku przeciw-

trombinowego oraz że w czasie interwencji może być konieczne zastosowanie blokera receptorów płytkowych IIb/IIIa. Łączenie leków działających w różnych mechanizmach zwiększa skuteczność zabiegu i zmniejsza ryzyko restenozy. Z drugiej strony od dawna wiemy, że łączenie leków działających w różnych mechanizmach zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego opierając się na badaniach, wprowadzamy rozmaite ograniczenia, na przykład: na podstawie badania CURE wprowadzono ograniczenie dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA) do 100 mg, jeśli jest stosowany w połączeniu z klopidoogrelem, na podstawie badania SYNERGY nie zaleca się stosowania heparyny niefrakcjonowanej u chorego, który wcześniej otrzymał heparynę drobnocząsteczkową, gdyż zwiększa to ryzyko krwawień. Krwawienia to jednak nie tylko ryzyko doraźne. Dzięki wynikom badania OASIS 5 wiemy, że chorzy, u których występują powikłania krwotoczne w ostrym okresie, mają znacznie gorsze wyniki odległe.

Nic dziwnego, że jednoczesne leczenie doustnymi antykoagulantami, antagonistami witaminy K budzi wiele obaw. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i amerykańskich towarzystw naukowych – AHA/ACC, są bardzo ostrożne: dopuszczają leczenie w szczególnych sytuacjach, zalecają stosowanie przez możliwie najkrótszy czas, z najniższym docelowym wskaźnikiem INR, często kontrolowanym. Autorzy komentowanej pracy próbują odpowiedzieć na interesujące pytanie: w jakim stopniu zalecenia ekspertów dotyczące jednoczesnego leczenia doustnymi antykoagulantami i lekami przeciwplatekcyjnymi znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce lekarskiej? Niestety, praca jest retrospektywna, więc odpowiedź na to pytanie jest bardzo trudna. Tylko 25% pacjentów spośród tych, którzy mają wskazania, otrzymuje potrójne leczenie. Dlaczego tak jest, można się jedynie domyślać, gdyż lekarze podejmujący taką decyzję nie zawsze ją usprawiedliwiają. Można sobie wyobrazić, że w badaniu prospektywnym lekarze odpowiedzialiby

na wprost zadane pytanie: dlaczego nie zalecają potrójnego leczenia. Wtedy wnioski byłyby właściwsze, ale też spodziewam się, że rzadziej odstępowano by od zalecanej terapii. Karjalainen i wsp. w badaniu opublikowanym w 2007 r. pokazali, że zalecenia dotyczące przewlekłego leczenia nie są przestrzegane, szczególnie jeśli zalecana jest potrójna terapia. Pacjenci przyjmują trzy leki przez średnio 4,14 miesiąca, a gdy zalecana jest warfaryna z klopidoogrelem – przez ponad 5 miesięcy, ASA z klopidoogrelem – przez prawie 6 miesięcy. Rokowanie wśród osób przyjmujących warfarynę było gorsze niż w grupie leczonej tylko lekami przeciwplatekcyjnymi [1].

Trudno jednak uznać leczenie łączone za przyczynę złego rokowania chorych. Rejestr CRUSADE pokazał jednoznacznie, że chorzy z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST przyjmujący warfarynę są znacznie bardziej zagrożeni: są starsi, mają więcej czynników ryzyka choroby wieńcowej, częściej przeżyli zawał serca, udar mózgu, uszkodzenie komory. Z jednej strony pacjenci leczeni warfaryną są bardziej obciążeni, z drugiej – jak wynika z rejestru, są diagnozowani i leczeni mniej ofensywnie: później są kwalifikowani do koronarografii, później mają wykonywaną angioplastykę, rzadziej stosuje się w tej grupie blokery receptorów płytkowych IIb/IIIa, rzadziej kwalifikowani są do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego [2].

Leczenie doustnymi antykoagulantami, antagonistami witaminy K jest niechętnie stosowane zarówno przez chorych, jak i lekarzy. Indywidualny dobór dawki, wpływ innych leków, pokarmów, konieczność częstej kontroli INR powodują, że pacjenci nie akceptują tego leczenia. Co gorsza, mniej niż połowa leczonych osób utrzymuje INR na zalecanym poziomie. Trudno się dziwić, że w małej grupie opisanej przez autorów tylko kilku chorych ma właściwy INR. Utrzymywanie INR na najniższym zalecanym poziomie jest najpewniej kluczem do sukcesu, czyli niezwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych [3].

Na koniec musimy sobie uświadomić, że na potrójną terapię nie możemy patrzeć wyłącznie jak na leczenie zwiększające ryzyko powikłań. Przecież doustne antykoagulanty stosowane są po to, żeby zapobiec udarom u chorych z migotaniem przedsionków, zatorowości płucnej u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową oraz zakrzepicy zastawki i powikłaniom zatorowym u chorych po wszczępieniu sztucznej zastawki. Wszystkie te powikłania są dramatyczne [4].

Amerykańskie wytyczne dotyczące leczenia wieloma lekami, a zwłaszcza przerywania leczenia którymś z zalecanych leków, są bardziej filozoficzne. Zobowiązują lekarza do wyważenia ryzyka krwawień i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Większe ryzyko krwawień to wskazanie do mniej ofensywnego leczenia i na odwrót – większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych to wskazanie do kontynuowania leczenia antykoagulantami. Jednym słowem, zalecenia są pewną wskazówką, ale decyzje trzeba podejmować indywidualnie dla każdego chorego. Decyzje muszą być świadome, a obawiam się, że w dużej części są one dosyć przypadkowe.

Na szczęście badane są nowe leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory czynnika Xa i IIa. Badanie RE-LY z dabigatranem jest pierwszym badaniem pokazującym jego skuteczność i bezpieczeństwo u chorych z migotaniem przedsionków. Niestety, jeszcze dość długa droga do zakończenia badań dotyczących jego zastosowania w chorobie wieńcowej, interwencjach i bezpieczeństwa w połączeniu z lekami przeciwplateletowymi [5].

#### Piśmiennictwo

1. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32.
2. Wang TY, Chen A, Peterson ED et al. Impact of home warfarin use on treatment patterns and bleeding complications for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2008; 29: 1103-9.
3. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1618-23.
4. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.