

## Optimalizacja leczenia przeciwplatekowego w ostrych zespołach wieńcowych

dr hab. n. med. Sławomir Dobrzycki

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Akademia Medyczna, Białystok



Obserwowany w ostatnich latach postęp w leczeniu pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ang. *acute coronary syndromes*, ACS) jest związany z wprowadzeniem do praktyki klinicznej wcześniejszej strategii inwazyjnej z następczą rewaskularyzacją tętnic wieńcowych za pomocą zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) lub operacji kardiologicznych (CABG). Wysoka skuteczność zabiegów PCI związana jest z coraz większym doświadczeniem kardiologów interwencyjnych oraz z wprowadzeniem nowoczesnej farmakoterapii. Aktualnym standardem postępowania jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej, w skład której wchodzi kwas acetylosalicylowy oraz klopidogrel w dawce wstępnej 600 mg z kontynuacją 75 mg/dobę do 12 mies. po incydencie niestabilności [1–3]. Dalszym postępowaniem w leczeniu chorych z ACS było wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów receptora płytkowego GP IIb/IIIa [4–6]. Powszechne stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa, nie tylko w warunkach polskich, jest ograniczone względami ekonomicznymi. Ponadto połączenie procedur inwazyjnych z terapią obejmującą ASA, klopidogrel oraz inhibitory GP IIb/IIIa związane jest ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Jednym z głównych celów projektu *The ACUITY Timing Trial* była odpowiedź na pytanie, czy u wszystkich pacjentów z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST powinniśmy natychmiast rozpoczynać leczenie inhibitorami receptora płytkowego IIb/IIIa, czy decyzję o takim leczeniu powinniśmy podejmować dopiero po wykonaniu koronarografii i zakwalifikowaniu pacjenta do zabiegu PCI. Korzyści kliniczne z zastosowania potrójnej terapii przeciwplatekowej wynikają z lepszej ochrony przed incydentami ischemicznymi, jednakże może je niwelować zwiększona częstość powikłań krwotocznych [6–8]. Autorzy projektu postawili hipotezę, że odroczone (selektywne) stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa (ang. *deffered GPI for PCI*) u pacjentów poddawanych PCI w porównaniu z rutynowym podawaniem (ang. *routine upstream GPI*) wszystkim chorym z ACS będzie skutko-

wać w okresie 30-dniowej obserwacji: podobną śmiertelnością i częstością ponownych zawałów oraz rewaskularyzacji z powodu nawrotu niedokrwienia, a mniejszą częstością poważnych powikłań krwotocznych i lepszym współczynnikiem *cost-effectiveness*.

Z grupy 13 819 pacjentów z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, o umiarkowanym i dużym ryzyku, zakwalifikowanych do programu ACUITY, do celów omawianej analizy (*ACUITY Timing*) wyodrębniono grupę 9207 pacjentów (59,0% z zawałem bez przetrwałego uniesienia odcinka ST i 41,0% z niestabilną chorobą wieńcową): do grupy *routine upstream* n=4605 i do grupy *deffered GPI* n=4602. Tak zaprojektowana liczebność badanych grup ma odpowiednią moc statystyczną i pozwala na wiarygodną odpowiedź na postawione hipotezy. Badane grupy nie różniły się pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej oraz wyjściowej charakterystyki stopnia ryzyka ACS ocenianego w skali TIMI.

Główny złożony punkt końcowy (zgon, zawał, ponowna rewaskularyzacja) w obserwacji 30-dniowej wystąpił u 7,9% chorych leczonych selektywnie (*deffered GPI*) w porównaniu z 7,1% chorych, u których rutynowo stosowano inhibitory GP IIb/IIIa. Różnica ta nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej. Tak zwana złożona korzyść kliniczna netto (ang. *net clinical outcome*) obu strategii leczniczych była taka sama w badanych grupach (11,7%). Wyrównanie korzyści klinicznych w obu grupach, mimo nieznacznie większej częstości złożonego punktu ischemicznego w grupie *deffered GPI*, spowodowane było znamiennej statystycznie redukcją dużych powikłań krwotocznych w tej grupie (4,9 vs 6,1; p=0,009).

Pacjenci z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST stanowią różnorodną grupę chorych. Decyzja co do ostatecznego sposobu leczenia (rewaskularyzacja vs leczenie zachowawcze) często jest podejmowana na podstawie całokształtu obrazu klinicznego oraz wyniku koronarografii. W badaniu ACUITY do PCI zakwalifikowano ostatecznie ok. 56% pacjentów, do CABG 11,5%, a pozostali chorzy byli leczeni zachowawczo. Szczególną grupę chorych stanowią pacjenci kwalifikowani do rewaskularyzacji chirurgicznej. Stosowanie w tej grupie chorych inhibitorów GP IIb/IIIa znacznie zwiększa ryzyko krwawień okołoperacyjnych i często jest przyczyną

opóźnienia wykonania CABG. Wyniki komentowanego badania upoważniają nas do wyboru strategii odroczonego stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa u pacjentów zakwalifikowanych do PCI na podstawie wyniku koronarografii. Taki schemat leczenia pacjentów z ACS przynosi znaczne oszczędności (koszty leku, koszt leczenia powikłań krwotocznych), a wyniki badania ACUITY *Timing* wykazały, że korzyść kliniczna jest taka sama jak w grupie z wczesnym, rutynowym stosowaniem inhibitora GP IIb/IIIa.

Badanie ACUITY *Timing* nie analizuje chorych, u których stosowano tylko biwalirudynę (bez inhibitora GP IIb/IIIa). Wyniki całego badania ACUITY wykazały większą korzyść kliniczną stosowania samej biwalirudyny niż omawianych powyżej obu strategii z zastosowaniem GP IIb/IIIa. Pozostaje mieć nadzieję, że w katalogu świadczeń zdrowotnych NFZ znajdzie się miejsce dla biwalirudyny oraz pozostałych inhibitorów receptora płytkowego IIb/IIIa. Dostępność w katalogu tych leków przyniesie wymierne efekty ekonomiczne i pozwoli na wybór optymalnej farmakoterapii w poszczególnych przypadkach ACS.

#### Piśmiennictwo

1. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1339-45.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224-32.
3. Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, et al. CURE trial investigators. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J* 2005; 150: 1177-84.
4. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid 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.
5. 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.
6. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
7. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
8. Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, et al. Randomized COMparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatid during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatid. *Circulation* 2002; 106: 1470-6.