

Standard terapii okołozabiegowej u pacjentów poddawanych PCI – heparyna niefrakcjonowana czy drobnocząsteczkowa?

Commentary to the article:

Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-17.

Hanna Rdzanek

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

Kardiologia Pol 2006; 64: 1150-1152

Heparyna niefrakcjonowana (*unfractionated heparin*, UFH) od wielu lat jest jednym z najważniejszych elementów farmakoterapii stosowanej podczas procedur przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary interventions*, PCI). Lek ten jest stosowany w celu minimalizacji tworzenia się zakrzepów na cewnikach oraz w miejscu jatrogennego uszkodzenia ściany naczynia. Obowiązujące obecnie standardy postępowania w czasie PCI opracowane zarówno przez amerykańskie (ACC/AHA), jak i europejskie towarzystwa kardiologiczne (ESC), zalecają stosowanie UFH przed zabiegiem PCI w standardowej dawce 100 IU/kg masy ciała (m.c.). Pozwala to u większości pacjentów uzyskać terapeutyczną wartość aktywowanego czasu krzepnięcia (*activated clotting time*, ACT), która, jak się uważa, powinna podczas zabiegu wynosić 250–350 s. W grupie chorych, u których jednocześnie stosowany jest inhibitor receptora płytkowego GP IIb/IIIa, zalecana jest redukcja dawki UFH do 50–70 U/kg m.c., a docelowa terapeutyczna wartość ACT wynosi 200–250 s [1, 2].

Stosowana powszechnie UFH pozostaje z kilku względów lekiem dalekim od doskonałego. U sporej części chorych stopień zahamowania kaskady krzepnięcia jest trudny do przewidzenia. Zależy między innymi od biodostępności preparatu, osobniczo zmiennej

reakcji na lek i współistniejącego leczenia. W efekcie wielkość dawki potrzebna do uzyskania oczekiwanej odpowiedzi przeciwkrzepliwej u danego pacjenta jest bardzo różna i wymaga ścisłego monitorowania metodami laboratoryjnymi. Obecnie metodą najczęściej w tym celu wykorzystywaną jest oznaczenie ACT, jednak jej wadą są dość znaczne różnice w wartościach tego parametru w zależności od zastosowanego urządzenia laboratoryjnego. Ponadto, inne działania niepożądane UFH – aktywacja płytek krwi, ryzyko prozakrzepowego efektu po jego odstawieniu oraz możliwość wystąpienia poważnych powikłań, takich jak trombocytopenia poheparynowa (HIT) – sprawiają, że od wielu lat trwają poszukiwania alternatywnych metod hamowania kaskady krzepnięcia przydatnych w czasie zabiegów PCI [3].

Heparyny drobnocząsteczkowe (*low molecular-weight heparin*, LMWH) w porównaniu z UFH mają bardziej stabilne i bardziej przewidywalne działanie przeciwkrzepliwe. LMWH, inaktywując czynnik Xa, blokują kaskadę krzepnięcia na wyższym poziomie niż UFH i redukują jednocześnie powstawanie i aktywację trombiny. Dzięki dłuższemu okresowi półtrwania, mniejszemu powinowactwu do białek osocza oraz lepszej biodostępności, LMWH powodują szybszy i bar-

Adres do korespondencji:

dr Hanna Rdzanek, Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 77 31, e-mail: hannardzanek@wp.pl

dziej stabilny efekt przeciwkrzepliwy. Co więcej, w porównaniu z UFH, LMWH charakteryzują się mniejszą skłonnością do aktywacji płytek oraz uwalniania czynnika von Willebranda [4].

W ciągu ostatnich 3 lat opublikowano wyniki wielu badań dotyczących porównania stosowania UFH i LMWH podczas zabiegów PCI, zarówno w ostrych zespołach, jak i w stabilnej chorobie wieńcowej.

Badanie SYNERGY pozwoliło na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego stosowania enoksaparyny w standardowej dawce 1 mg/kg z UFH w grupie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST [5]. W obserwacji 30-dniowej, a następnie w perspektywie 12 mies. nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W grupie pacjentów, u których stosowano enoksaparynę, stwierdzono jednakże istotnie więcej powikłań krwotocznych niż w grupie UFH. We wcześniejszym badaniu *A to Z*, przeprowadzonym w porównywalnej do SYNERGY populacji chorych, również nie wykazano różnic w klinicznej skuteczności pomiędzy enoksaparyną a UFH, jednak w grupie pacjentów otrzymujących enoksaparynę obserwowano zwiększoną częstość krwawień [6]. Natomiast badanie EXTRACT TIMI 25 potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo enoksaparyny w porównaniu z UFH w skojarzeniu z leczeniem fibrynolitycznym pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, którzy byli poddawani elektrywnej lub ratunkowej PCI. Warto pamiętać, że standardowo LMWH podaje się w dawce 1 mg/kg m.c. co 12 godz. w iniekcjach podskórnych. Natomiast w cytowanym badaniu zastosowano 30 mg enoksaparyny w bolusie dożylnym, a następnie po 15 min dawkę 1 mg/kg m.c. podskórnie, którą powtarzano co 12 godz. U osób powyżej 75. roku życia zrezygnowano z wstępnej dawki dożylnej i podawano 0,75 mg/kg m.c. co 12 godz. podskórnie, u chorych z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min dawkę ograniczono do 1 mg/kg m.c. raz na dobę. Pomimo zastosowania takiego schematu podawania enoksaparyny, w grupie chorych przyjmujących LMWH stwierdzono znamienne większą częstość powikłań krwotocznych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi UFH [7].

Niewątpliwie wyniki badania STEEPLE (*The Safety and Efficacy of Enoxaparin In PCI Patients In International Randomized Evaluation*), opublikowane 7 września na łamach *New England Journal of Medicine*, stały się kolejnym istotnym głosem w dyskusji dotyczącej optymalnej farmakoterapii okołozabiegowej w grupie pacjentów poddawanych elektrywnym zabiegom PCI [8]. W badaniu tym Montalescot i wsp. porównywali skuteczność i bezpieczeństwo dożylnego stosowania eno-

ksaparyny w dawkach 0,5 mg/kg i 0,75 mg/kg ze standardowymi dawkami UFH w grupie 3528 chorych poddawanych planowemu zabiegowi PCI. Należy podkreślić, iż badaniem objęto grupę chorych niskiego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wszyscy pacjenci otrzymywali standardową terapię przeciwplatekową z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego oraz jednej z pochodnych tienopirydyny (przede wszystkim kłopidogrel). U ok. 40% badanych zastosowano w czasie zabiegu bolus i wlew inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa, którego włączenie do leczenia było uzależnione od decyzji lekarza wykonującego PCI.

W badaniu tym enoksaparynę podawano w jednorazowym bolusie dożylnym, bezpośrednio przed PCI. W razie wydłużenia czasu trwania procedury powyżej 2 godz. stosowano dodatkowy bolus, stanowiący połowę wstępnej dawki. W grupie pacjentów zrandomizowanych do leczenia UFH lek podawano we wstępnej dawce 70–100 IU/kg, w celu osiągnięcia wartości ACT w granicach 300–350 s. Jeżeli w czasie zabiegu stosowano jednocześnie inhibitor GP IIb/IIIa, wstępna dawka UFH wynosiła 50–70 IU/kg, a docelowe ACT kształtowało się na poziomie 200–300 s. W grupie UFH 16,5% pacjentów otrzymało dodatkowy bolus leku z powodu niskich wartości ACT. W związku z przedłużaniem się zabiegu dodatkowe dawki enoksaparyny otrzymało 0,6% pacjentów w grupie 0,5 mg/kg i 0,2% chorych w grupie 0,75 mg/kg. Dostęp naczyniowy z tętnicy udowej usuwano u osób otrzymujących UFH przy wartościach ACT 150–180 s, w grupie otrzymującej 0,75 mg/kg enoksaparyny miało to miejsce w 4.–6. godz. po PCI, natomiast w grupie otrzymującej 0,5 mg/kg enoksaparyny bezpośrednio po PCI.

Pierwotnym punktem oceny końcowej było wystąpienie w czasie 48 godz. dużego bądź małego krwawienia, niezwiązanego z zabiegiem CABG. Głównym drugorzędowym punktem oceny końcowej było osiągnięcie terapeutycznego poziomu antykoagulacyjnego, mierzonego za pomocą aktywności czynnika Xa na początku i pod koniec trwania procedury PCI. Ponadto, w obserwacji 30-dniowej ocenie poddano częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca niezakończony zgonem oraz konieczność pilnej rewaskularyzacji naczynia poddanego PCI.

Pierwotny punkt oceny końcowej wystąpił w 5,9%; 6,5% i 8,5%, odpowiednio, u pacjentów otrzymujących enoksaparynę w dawce 0,5 mg/kg i 0,75 mg/kg oraz UFH. Różnica między grupą z niższą dawką enoksaparyny (0,5 mg/kg) a grupą UFH była istotna statystycznie, natomiast nie stwierdzono istotności w wypadku wyższej dawki enoksaparyny ($p=0,051$).

Pacjenci otrzymujący enoksaparynę częściej osiąga- li zakładany w badaniu poziom hamowania czynnika Xa

(78,8% dla dawki 0,5 mg/kg i 91,8% dla dawki 0,75 mg/kg) w porównaniu z jedynie 19,7% w grupie pacjentów otrzymujących UFH. Łączna ocena częstości występowania tzw. niedokrwiennych zdarzeń klinicznych nie wykazała istotnych różnic między badanymi grupami. Należy jednak podkreślić, że w grupie, w której stosowano niższą dawkę enoksaparyny, obserwowano trend w kierunku zwiększenia śmiertelności całkowitej.

W podsumowaniu badania autorzy stwierdzają, że dawka enoksaparyny 0,5 mg/kg jest bezpieczniejsza pod względem występowania częstości krwawień, natomiast dawka 0,75 mg/kg charakteryzuje się bezpieczeństwem podobnym do UFH. Przy tym zastosowanie LMWH wiąże się z bardziej przewidywalnym efektem antykoagulacyjnym niż UFH.

Piśmiennictwo

1. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-286.
2. 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.
3. Gurm HS, Bhatt DL. Thrombin, an ideal target for pharmacological inhibition: a review of direct thrombin inhibitors. *Am Heart J* 2005; 149: S43-53.
4. Antman EM. The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation* 2001; 103: 2310-4.
5. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
6. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
7. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.
8. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-17.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa



Analiza wyników badania STEEPLE niewątpliwie skłania do kilku refleksji. Pierwsza z nich dotyczy miejscowych powikłań krwotocznych, związanych z miejscem dostępu naczyniowego. Wszyscy pacjenci włączeni do badania STEEPLE poddawani byli zabiegowi PCI z dostępu od tętnicy udowej, który, jak wiadomo, jest związany z największą wśród stosowanych częstością występowania powikłań, takich jak krwiaki, tętniaki rzekome, przetoki tętniczo-żyłne, niejednokrotnie wymagające interwencji chirurgicznej i przetaczania krwi. Przy zastosowaniu dostępu od tętnicy promieniowej częstość powikłań miejscowych ulega istotnej redukcji, niezależnie od rodzaju prowadzonej farmakoterapii okotozabiegowej. Warto

o tym pamiętać, zwłaszcza że jeszcze długo nie będzie nas stać na szerokie stosowanie urządzeń do zamykania tętnic udowych (*vascular closure devices*), które znacznie redukują powikłania miejscowe.

Moja druga refleksja ma związek koniecznością monitorowania ACT w trakcie zabiegu PCI, przedstawianą przez autorów badania STEEPLE jako wada UFH. Z punktu widzenia klinicysty taka czynność daje możliwość optymalizacji i indywidualizowania (!) dawki UFH. W wypadku zastosowania LMWH możliwość monitorowania stopnia zahamowania układu krzepnięcia jest bardziej ograniczona (konieczność posiadania stosownych testów związanych ze stosunkowo wysokimi kosztami), co w świetle obserwowanej, również w badaniu STEEPLE, sporej zmienności osobniczej efektu antykoagulacyjnego enoksaparyny może stwarzać sytuacje potencjalnie groźne dla pacjenta.