

# Miejsce fondaparinuxu w terapii ostrych zespołów wieńcowych w Polsce — od teorii do praktyki. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Fondaparinux in the treatment of acute coronary syndromes in Poland — from theory to the practice. Experts' group position paper endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy

Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>, Beata Woźakowska-Kapłon<sup>2</sup>, Adam Witkowski<sup>3</sup>, Marek Gierlotka<sup>4</sup>, Grzegorz Opolski<sup>1</sup>, Artur Mamczar<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>4</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>5</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Recenzenci dokumentu:

prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski (Gdański Uniwersytet Medyczny)

prof. dr hab. n. med. Marek Kuch (Warszawski Uniwersytet Medyczny)

## FONDAPRINUX — ISTOTNY POSTĘP W ZAKRESIE LECZENIA PRZECIWKRZEPLIWEGO

Fondaparinux — syntetyczny pentasacharyd wybiórczo hamujący aktywny czynnik X (inhibitor czynnika Xa) — to lek nadal rzadko stosowany przez polskich lekarzy, w tym przez polskich kardiologów. Mechanizm jego działania polega na odwracalnym połączeniu z cząsteczką antytrombiny, co powoduje zmiany jej konformacji przestrzennej i zwiększenie zdolności unieczynniania czynnika X (tzw. pośredni inhibitor czynnika Xa). Fondaparinux powinno się postrzegać jako lek reprezentujący najwyższą obecnie formę ewolucji heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), co zaprezentowano na rycinie 1.

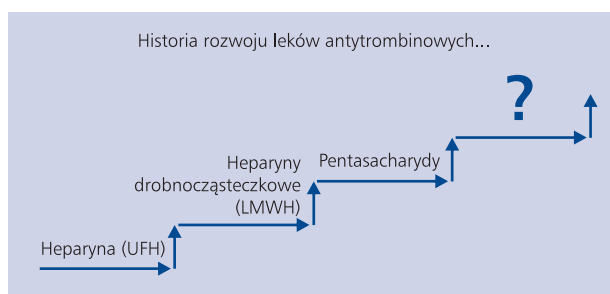
W odróżnieniu od dominujących ilościowo, a przede wszystkim kosztowo w Polsce heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular weight heparins*), z punktu widzenia płatnika jednych z najdroższych leków stosowanych w naszym kraju, fondaparinux jest:

- **łatwiejszy w stosowaniu** — masa ciała nie wpływa na sposób doboru dawki leku;
- **bardziej „przyjazny” chorym** — podaje się go raz na dobę w zastrzyku podskórnym, a nie dwa razy na dobę jak w terapii LMWH;
- **bezpieczniejszy w zakresie powikłań** — praktycznie nie obserwuje się po nim, w odróżnieniu od LMWH, a tym bardziej UFH, trombocytopenii polekowej; ponadto wydaje się bezpieczny także u chorych z już rozwiniętą trombocytopenią poheparynową — może być u nich stosowany mimo braku formalnych wskazań zawartych w charakterystyce produktu;
- **związany z mniejszym ryzykiem krwawień** niż alternatywne leki przeciwkrzepliwne, co udowodniono zarówno przy stosowaniu tego leku w ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*), jak i w innych wskazaniach klinicznych, w tym zwłaszcza u pacjentów z umiarkowaną, przewlekłą niewydolnością

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, tel: +48 22 599 18 18, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



**Rycina 1.** Ewolucja klasycznych leków przeciwtrombinowych od heparyny niefrakcjonowanej (hamującej czynnik IIa i Xa w porównywalnym stopniu), poprzez heparyny drobnocząsteczkowe (substancje o większej aktywności anty-Xa niż anty IIa), aż do pięciocukrowych łańcuchów specyficznym hamujących tylko czynnik Xa

nerek [wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) 30–60 ml/min]; lek nie wymaga redukcji dawki w szerokiej grupie pacjentów z GFR 20–60 ml/min.

Zainteresowanie lekiem w kardiologii i internie wydaje się poszerzać, podobnie jak zainteresowanie lekami doustnymi działającymi w tym samym mechanizmie farmakologicznym (doustne, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa — ksabany: riwaroksaban, apiksaban, edoksaban). Najnowsze badania wskazują na nowe, plejotropowe działania fondaparinuxu. Poprzez inhibicję czynnika Xa może on stabilizować blaszki miażdżycowe, prawdopodobnie poprzez hamowanie ekspresji metaloproteinazy-9 i metaloproteinazy-13 [1]. Jest lekiem z wyboru u osób nietolerujących heparyn [2].

Niepokojąca jest mała popularność tego najnowocześniejszego leku przeciwkrzepliwego w Polsce. Niniejsze stanowisko ekspertów, dotyczące wyłącznie kwestii stosowania fondaparinuxu w ACS, powstało zatem jako wynik odczuwalnego dysonansu między wysoką ewidencją kliniczną leku i jego rzadkim stosowaniem w naszym kraju.

### MIEJSCE FONDAPARINUXU W TERAPII ACS — AKTUALNE ZALECENIA

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-elevation acute coronary syndromes*) z 2015 r. bardzo wysoko sytuują miejsce fondaparinuxu w terapii przeciwkrzepliwiej. Przypominają one przede wszystkim dane pochodzące z badania *Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischaemic Syndromes* (OASIS-5), które objęło 20 078 pacjentów z NSTEMI-ACS, randomizowanych do przyjmowania fondaparinuxu 2,5 mg s.c. lub enoksaparyny 1 mg/kg/mc. W badaniu tym chorzy leczeni fondaparinuxem rokowali porównywalnie do osób stosujących enoksaparynę w zakresie zdarzeń niedokrwienych w okresie 9-dniowej obserwacji [zgon, zawał serca lub nawrót dławicy piersiowej — ryzyko względne (HR, *hazard*

*ratio*) = 1,01; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,90–1,13], ale leczenie fondaparinuxem zmniejszało o połowę ryzyko dużych krwawień (HR = 0,52; 95% CI 0,44–0,61; poziom istotności:  $p = 0,001$ ). Przekładało się to — już po zakończeniu terapii — na istotną statystycznie redukcję śmiertelności całkowitej w obserwacji 30-dniowej (fondaparinux 2,9% vs. enoksaparyna 3,5%; HR = 0,83; 95% CI 0,71–0,97;  $p = 0,02$ ) i 6-miesięcznej (5,8% vs. 6,5%; HR = 0,89, 95% CI 0,80–1,00;  $p = 0,05$ ), a więc w długim czasie od opuszczenia szpitala [3]. Te fundamentalne dla współczesnej wiedzy kardiologicznej dane pozwoliły lepiej zrozumieć odroczone ryzyko następstw wewnątrzszpitalnych krwawień w fazie ostrej ACS.

W podgrupie chorych, u których wykonano przezskórną interwencję wieńcową w tym badaniu (PCI, *percutaneous coronary intervention*), a więc wśród 6239 osób z badania OASIS-5, również zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko dużych powikłań krwotocznych (w tym także tych związanych z miejscem wkłucia) w obserwacji 9-dniowej na korzyść fondaparinuxu (2,3% vs. 5,1%; HR = 0,45; 95% CI 0,34–0,59;  $p = 0,001$ ). Co więcej, częstość krwawień nie zależała od czasu wykonania PCI w stosunku do podanej dawki fondaparinuxu (1,6% vs. 1,3% dla wykonania PCI < 6 h vs. > 6 h). W grupie leczonej fondaparinuxem częściej stwierdzano ryzyko zakrzepicy na cewniku niż w grupie przyjmującej enoksaparynę (0,9% vs. 0,4%), ale zjawisko to dotyczyło *de facto* kilku chorych i całkowicie zniknęło, gdy w grupie leczonej fondaparinuxem dodawano bolus UFH. Wyniki kolejnych badań udowodniły, że standardowy bolus UFH powinien być rekomendowany zawsze u pacjentów leczonych za pomocą PCI, którzy wcześniej otrzymali fondaparinux [4–6].

Dlatego też w najnowszych wytycznych dotyczących NSTEMI-ACS opublikowanych przez ESC jednoznacznie stwierdzono: „**Fondaparinux jest uważany za parenteralnie podawany lek przeciwkrzepliwym o najlepszym profilu skuteczności/bezpieczeństwa i jako taki jest rekomendowany niezależnie od przyjętej strategii leczenia, chyba że pacjent natychmiastowo jest kierowany na koronarografię**”. W wytycznych przyjęto zatem wśród leków podawanych parenteralnie: klasę zaleceń IB dla fondaparinuxu oraz podobnie: IB dla UFH i enoksaparyny. W przypadku klasy IB dla UFH dopisano jednak: „rekomendowane dla pacjentów poddawanych PCI, którzy nie otrzymali dotąd antykoagulantu”, a w przypadku enoksaparyny przyznano komentarzem: „podawać, gdy fondaparinux jest niedostępny” [7]. Co interesujące, klasę IA przyznano jedynie dożylnie podawanej bivalirudynie w leczeniu inwazyjnym (PCI). Problem ze stosowaniem tego leku był już poprzednio rozważany w naszym gronie [8].

W przypadku ACS z uniesieniem odcinka ST fondaparinux posiada bogatą ewidencję kliniczną, jednak odnoszącą się do stosowania tego leku w terapii trombolitycznej. Dlatego też, zwłaszcza w Polsce, a więc kraju z szerokim dostępem do

kardiologii inwazyjnej, jego stosowanie w tej grupie chorych nie powinno być rekomendowane. W przypadku podania fondaparinuxu u chorego z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) kierowanego na zabieg PCI również należy dążyć do strzyknięcia UFH.

### FONDAPARINUX W ACS W POLSCE — ILU CHORYCH MOGŁOBY BYĆ NIM LECZONYCH?

Interesującym problemem byłoby oszacowanie w Polsce optymalnej liczby chorych z ACS, którzy, w ramach poprawy bezpieczeństwa (zmniejszenia ryzyka krwawień), mogliby otrzymywać fondaparinux, a nie heparyny. Najświeższe dane europejskie dotyczące 37 krajów stowarzyszonych w ESC (opublikowane w 2014 r.) pozwalają w przybliżeniu oszacować tę liczbę chorych w odniesieniu do STEMI [9]. Mimo że Polska należy do trzech krajów ESC, w których wykonuje się najwięcej zabiegów przezskórnych na milion mieszkańców, a fibrynoliza praktycznie przestała być metodą leczenia tego typu zawału (dodajmy, że w 2013 r. Narodowy Fundusz Zdrowia raportował zaledwie 48 przypadków leczenia fibrynolitycznego zawału serca w Polsce), nadal szacuje się, że ok. 5000 chorych rocznie nie jest poddawanych żadnej terapii reperfuzyjnej. Zapewne należą do tej grupy osoby przyjmowane ze STEMI w bardzo odległej godzinie bólu zawałowego, osoby niewyrażające zgody na zabieg interwencyjny, a przede wszystkim pacjenci z innym współistniejącymi, ciężkimi chorobami przewlekłymi, zwiększającymi ryzyko krwawień, w tym osoby z chorobą nowotworową, u których ryzyko leczenia trombolitycznego lub nawet zabiegu PCI jest zbyt wysokie. To zapewne grupa, w której podanie leku przeciwkrzepliwego o jak najmniejszym ryzyku krwawień jest szczególnie wskazane.

Fondaparinux powinni jednak otrzymywać przede wszystkim pacjenci z NSTEMI-ACS. Lek ten powinien być preferowany u wszystkich takich chorych, z wyjątkiem osób wymagających pilnej rewaskularyzacji w ciągu pierwszych 2 godzin. Z raportu konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii za 2013 rok wynika, że w Polsce leczono łącznie blisko 87 000 pacjentów z NSTEMI-ACS w porównaniu z 33 000 pacjentów z STEMI [10]. W tej pierwszej grupie ok. 58% osób było poddanych terapii inwazyjnej (50 883 przypadków leczonych inwazyjnie), a więc ponad 36 000 chorych nie było leczonych w pracowniach kardiologii inwazyjnej w trakcie pierwszej hospitalizacji.

W tej właśnie grupie szczególnie korzystne byłoby zastosowanie fondaparinuxu jako skutecznego i najbezpieczniejszego pod względem ryzyka krwawienia leku przeciwkrzepliwego.

### FONDAPARINUX W KARDIOLOGII EUROPEJSKIEJ — NAJNOWSZE DANE Z REJESTRÓW

W 2015 r. opublikowano dane z rejestru szwedzkich pacjentów z NSTEMI-ACS i analizowano pod kątem leczenia fondaparinuxem lub LMWH [11]. Dane te cytowane są już

w tegorocznych wytycznych dotyczących leczenia NSTEMI-ACS opublikowanych przez ESC. Bazując na obserwacjach pochodzących z badania OASIS-5, autorzy postanowili zweryfikować, czy stosowanie fondaparinuxu vs. LMWH przekłada się na zmniejszenie ryzyka dużych krwawień i poprawę rokowania chorych z NSTEMI-ACS również w warunkach klinicznych, wśród pacjentów włączanych do rejestrów obserwacyjnych. W tym celu prospektywnie obserwowali wieloośrodkową kohortę pacjentów z rejestru *Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies* (SWEDEHEART), obejmującego 40 616 kolejnych szwedzkich chorych z NSTEMI-ACS, którzy w trakcie leczenia szpitalnego otrzymywali fondaparinux lub LMWH między wrześniem 2006 r. a czerwcem 2010 r. Odnotowywano poważne krwawienia wewnątrzszpitalne, śmiertelność 30- i 180-dniową, zawały serca, udary mózgu i poważane krwawienia w tym okresie. W analizie wieloczynnikowej regresji uwzględniono wpływ m.in. takich zmiennych, jak wyjściowa charakterystyka chorych czy odsetek rewaskularyzacji w danym ośrodku.

W analizowanym rejestrze 14 791 (36,4%) chorych było leczonych fondaparinuxem, a 25 825 (63,6%) pacjentów stosowało LMWH. Zdarzenia krwotoczne wewnątrzszpitalne odnotowywano istotnie rzadziej w grupie fondaparinuxu [1,1% vs. 1,8%; adjustowany iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 0,54; 95% CI 0,42–0,70]. W grupie fondaparinuxu stwierdzono łącznie 394 zgony vs. 1022 zgony wśród chorych leczonych LMWH (2,7% vs. 4,0%; adjustowany OR = 0,75; 95% CI 0,63–0,89). Różnica w zakresie dużych krwawień oraz śmiertelności między dwoma grupami utrzymywała się zarówno w 30-, jak i 180-dniowej obserwacji.

Ważne informacje, jakie odnotowano w szwedzkim rejestrze odzwierciedlającym rutynową praktykę kliniczną stosowaną u chorych z NSTEMI-ACS, dotyczą również zmieniającego się „krajobrazu leczenia przeciwkrzepliwego” w Szwecji. O ile na początku zbierania danych ze szwedzkiego narodowego rejestru (2006 r.) częstość stosowania fondaparinuxu wynosiła wśród chorych z NSTEMI-ACS zaledwie kilka procent, pod koniec zbierania danych (2010 r.) osiągała średnią wartość ponad 80% leczonych.

### MIEJSCE FONDAPARINUXU W TERAPII ACS W POLSCE — FAKTY

Dane na temat stosowania poszczególnych leków przeciwkrzepliwych w terapii ACS w Polsce można uzyskać z ogólnopolskiego rejestru ACS (PL-ACS) koordynowanego przez Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu. Jeśli przeanalizujemy procentowe wykorzystanie poszczególnych czterech grup leków przeciwkrzepliwych stosowanych w ACS (UHF, LMWH, fondaparinux, bivalirudyna) w ostatnich 5 latach (2010–2014), otrzymamy dane, które wskazują, że polska praktyka leczenia przeciwkrzepliwego w ACS mocno odstaje od wytycznych ESC (tab. 1).

**Tabela 1.** Odsetkowe stosowanie poszczególnych klas leków przeciwkrzepliwych w ostrych zespołach wieńcowych (ACS) w Polsce w latach 2010–2014 raportowane wg danych ogólnopolskiego rejestru ACS-PL; dane dzięki uprzejmości Zespołu ACS-PL, 2015; próba ankietowana = 240 590 ACS; **A.** Dane dotyczące stosowania leków u chorych leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie, bez uwzględnienia podania leku przeciwkrzepliwego podczas zabiegu inwazyjnego — okołozabiegowo; **B.** Dane dotyczące stosowania leków u chorych leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie, z uwzględnieniem podania leku przeciwkrzepliwego podczas zabiegu inwazyjnego — okołozabiegowo

Rok	Lek*	STEMI	NSTEMI	UA	ACS**
2010	LMWH	17,7%	28,3%	19,6%	21,9%
2011		15,5%	26,9%	16,7%	19,9%
2012		15,7%	24,5%	16,3%	19,1%
2013		15,4%	24,6%	16,6%	19,2%
2014		15,3%	24,8%	15,2%	18,4%
2010	UFH	36,9%	26,7%	19,1%	27,2%
2011		35,4%	26,2%	19,2%	26,5%
2012		33,9%	26,4%	19,9%	26,2%
2013		32,5%	23,7%	17,3%	23,5%
2014		32,2%	23,3%	18,3%	23,3%
2010	biwalirudyna	0,11%	0,11%	0,16%	0,13%
2011		0,06%	0,15%	0,10%	0,11%
2012		0,08%	0,11%	0,08%	0,09%
2013		0,06%	0,06%	0,06%	0,06%
2014		0,11%	0,20%	0,17%	0,17%
2010	fondaparinux	0,19%	0,84%	0,72%	0,59%
2011		0,09%	0,34%	0,39%	0,28%
2012		0,22%	0,92%	0,36%	0,52%
2013		0,12%	1,02%	0,23%	0,48%
2014		0,12%	0,41%	0,16%	0,23%

**A. Stosowanie leków u chorych leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie (bez uwzględnienia podania leku przeciwkrzepliwego podczas zabiegu — okołozabiegowo)**

Rok	Lek*	STEMI	NSTEMI	UA	ACS**
2010	LMWH	17,7%	28,3%	19,6%	21,9%
2011		15,5%	26,9%	16,7%	19,9%
2012		15,7%	24,5%	16,3%	19,1%
2013		15,4%	24,6%	16,6%	19,2%
2014		15,3%	24,8%	15,2%	18,4%
2010	UFH	36,9%	26,7%	19,1%	27,2%
2011		35,4%	26,2%	19,2%	26,5%
2012		33,9%	26,4%	19,9%	26,2%
2013		32,5%	23,7%	17,3%	23,5%
2014		32,2%	23,3%	18,3%	23,3%

2010	biwalirudyna	0,11%	0,11%	0,16%	0,13%
2011		0,06%	0,15%	0,10%	0,11%
2012		0,08%	0,11%	0,08%	0,09%
2013		0,06%	0,06%	0,06%	0,06%
2014		0,11%	0,20%	0,17%	0,17%
2010	fondaparinux	0,19%	0,84%	0,72%	0,59%
2011		0,09%	0,34%	0,39%	0,28%
2012		0,22%	0,92%	0,36%	0,52%
2013		0,12%	1,02%	0,23%	0,48%
2014		0,12%	0,41%	0,16%	0,23%

**B. Stosowanie leków u chorych leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie (z uwzględnieniem podania leku przeciwkrzepliwego podczas zabiegu PCI)**

2010	LMWH	19,7%	29,8%	20,8%	23,5%
2011		17,4%	28,7%	18,0%	21,5%
2012		17,1%	25,9%	17,2%	20,3%
2013		16,7%	25,8%	17,2%	20,1%
2014		16,5%	25,8%	15,7%	19,2%
2010	UFH	87,8%	66,7%	55,3%	69,3%
2011		88,5%	68,4%	58,7%	71,0%
2012		88,8%	70,0%	62,7%	72,8%
2013		89,5%	70,0%	62,1%	72,0%
2014		91,4%	72,2%	63,9%	73,4%
2010	biwalirudyna	0,21%	0,17%	0,21%	0,20%
2011		0,26%	0,19%	0,13%	0,19%
2012		0,19%	0,14%	0,09%	0,14%
2013		0,14%	0,17%	0,25%	0,19%
2014		0,57%	0,53%	0,73%	0,63%
2010	fondaparinux	0,20%	0,88%	0,73%	0,61%
2011		0,10%	0,35%	0,39%	0,29%
2012		0,24%	0,93%	0,37%	0,54%
2013		0,14%	1,02%	0,23%	0,48%
2014		0,12%	0,43%	0,16%	0,24%

\*Raportowany w rejestrze lek przeciwkrzepliwy stosowany niezależnie od rodzaju leczenia (inwazyjne/nieinwazyjne); \*\*Wszystkie ACS łącznie; ACS — ostre zespoły wieńcowe; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; NSTEMI — zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST; PCI — pierwotna angioplastyka wieńcowa; STEMI — zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST; UA — niestabilna choroba wieńcowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana

Z danych tych wynika, że stosowanie fondaparinuxu w praktyce terapii wszystkich form ACS liczonych łącznie w Polsce w ciągu ostatnich lat nigdy nie przekraczało 0,61%, a w ostatnim roku wynosiło 0,24% — blisko **3-krotnie mniej niż stosowanie biwalirudyny, 80 razy rzadziej niż LMWH**

i ponad **300 razy rzadziej niż UFH**. W praktyce zatem, stosowanie fondaparinuxu w Polsce w ACS jest zjawiskiem marginalnym.

Przy porównaniu danych dotyczących terapii ACS w Polsce w 2014 r. zastanawiające jest zwłaszcza to, że fondaparinux wykorzystywano **60 razy rzadziej niż enoksaparynę** (głównie LMWH stosowana w ACS) **w terapii zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST** oraz blisko **100 razy rzadziej w terapii niestabilnej choroby wieńcowej**. Znając wysokie koszty podawania LMWH oraz ekstrapolując związane z wykorzystaniem LMWH większe koszty leczenia powikłań krwotocznych, fakt tak powszechnego niestosowania fondaparinuxu w naszym kraju powinien napawać niepokojem.

Jeżeli porównamy dane z ogólnopolskiego rejestru PL-ACS z cytowanymi wcześniej danymi z rejestru szwedzkiego SWEDEHEART (80-procentowa częstość stosowania fondaparinuxu w NSTEMI w 2010 r.), również trudno wytłumaczyć aż takie dysproporcje stosowania najnowocześniejszego antykoagulantu w tej populacji chorych po obu stronach Bałtyku.

Zagadnienie to dyskutowane jest przez wielu ekspertów. Aby dyskusję tę ująć w krótkie ramy, przytoczmy opinię chyba najbardziej oddającą istotę problemu, z jakim spotykamy się nie tylko w Polsce: „(...) Mimo że fondaparinux okazał się lepszy od enoksaparyny, bivalirudyna lepsza od heparyny z inhibitorami GP IIb/IIIa, a prasugrel i tikagrelor lepszy od klopidoogrelu w randomizowanych badaniach klinicznych, stosowanie lepszych leków nie przekłada się zawsze na praktykę kliniczną (...). Należy jednak pamiętać, że implementacja nowych schematów terapii jest zawsze procesem powolnym, zajmującym około 5–10 lat (...). Rozległe inicjatywy edukacyjne zmierzające do implementacji wyników badań i obowiązujących zaleceń mogą mieć kluczową rolę w zmniejszeniu rozdzwiku między praktyką a teorią. Inną barierą jest koszt nowych terapii i ograniczenia refundacyjne. Analizy kosztowo-efektywnościowe powinny zatem wesprzeć nowe terapie i wskazać podgrupy chorych, u których nowe leki są szczególnie korzystne” [12].

### WNIOSKI

Autorzy niniejszego stanowiska, wspartego przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, widzą potrzebę zmian w częstości stosowania poszczególnych leków przeciwkrzepliwych w terapii ACS w Polsce.

Niezmiernie rzadkie wykorzystanie bivalirudyny w populacji polskich pacjentów z ACS leczonych inwazyjnie było już przedmiotem odrębnego stanowiska ekspertów [8]. W przypadku fondaparinuxu sytuacja jest jeszcze gorsza, bowiem jego stosowanie w terapii ACS w Polsce praktycznie nie istnieje.

Mimo określonego miejsca w wytycznych ESC, potwierdzonej wyższości nad LMWH (enoksaparyną) w zakresie częstości zdarzeń krwotocznych i rokowania odległego, mimo

łatwości w dawkowaniu, większego bezpieczeństwa u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 20–60 ml/min), jeszcze mniejszego ryzyka trombocytopenii niż w przypadku LMWH, fondaparinux nadal praktycznie nie jest stosowany. Przy uwzględnianiu porównań kosztowych obu form terapii warto natomiast pamiętać o dawkowaniu LMWH dwa razy dziennie.

Eksperci, którzy sformułowali niniejsze stanowisko, uważają, że stosowanie fondaparinuxu w ACS powinno być częstsze, a zwłaszcza konieczne jest pamiętanie o nim w przypadku wszystkich chorych z NSTEMI-ACS niezależnie od przyjętej strategii leczenia, z wyjątkiem tych, którzy są poddawani pilnej rewaskularyzacji, a więc osób ze: wstrząsem kardiogennym i/lub niestabilnych hemodynamicznie, niestabilnych wieńcowo mimo stosowania leczenia, pacjentów po zatrzymaniu krążenia i/lub z zagrażającymi życiu arytmiami, osób z mechanicznymi powikłaniami zawału serca, ostrą niewydolnością serca oraz pacjentów ze zmiennym obrazem elektrokardiograficznym w zakresie odcinka ST, w tym zwłaszcza u chorych z przejściowym uniesieniem odcinka ST.

**Konflikt interesów:** Współautorzy opracowania uczestniczyli w środkowoeuropejskiej konferencji „Cardiology Expert Forum — strategies for thrombosis management in the patient with ACS” w Warszawie, w dniach 15–16.05.2015 r. Udział ten został wsparty merytorycznie przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, a w całości zorganizowany i sfinansowany przez Aspen, Polska. Niniejsze stanowisko stanowi podsumowanie odbytej tam dyskusji.

### Piśmiennictwo

1. Zuo P, Zhou Q, Zuo Z et al. Effects of the Factor Xa Inhibitor, Fondaparinux, on the Stability of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circ J*, 2015 Sep 3. [Epub ahead of print].
2. Trog LM, Kahle B, Schindewolf M et al. Tolerance of Fondaparinux in Immediate-type Hypersensitivity to Heparins. *Am J Med*, 2015 Jul 11 [Epub ahead of print].
3. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1464–1476.
4. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 468–476.
5. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR et al. 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.
6. Steg PG, Mehta S, Jolly S et al. Fondaparinux with unfractionated heparin during revascularization in acute coronary syndromes (FUTURA/OASIS 8): a randomized trial of intravenous unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes initially treated with fondaparinux. *Am Heart J*, 2010; 160: 1029–1034.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients pre-

- senting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. [Epub ahead of print].
8. Woźakowska-Kapłon B, Lesiak M, Ochała A et al. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w sprawie stosowania biwalirudyny u pacjentów z ostrym zawałem serca poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej w Polsce. *Kardiol Pol*, 2014; 72: 761–765.
  9. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1957–1970.
  10. Opolski G. Aktualny stan opieki kardiologicznej w Polsce. Konferencja prasowa, 06.06.2014, Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, Warszawa.
  11. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2015; 313: 707–716.
  12. Huber K, Bates ER, Valgimigli M et al. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold? *Am Heart J*, 2014; 168: 611–621.

**Cite this article as:** Filipiak KJ, Woźakowska-Kapłon B, Witkowski A et al. Miejsce fondaparinuxu w terapii ostrych zespołów wieńcowych w Polsce — od teorii do praktyki. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol Pol*, 2015; 73: 943–948. doi: 10.5603/KP.2015.0181.