

Leczenie przeciwkrzepliwe w zawałe serca — znaczenie fondaparynuksu

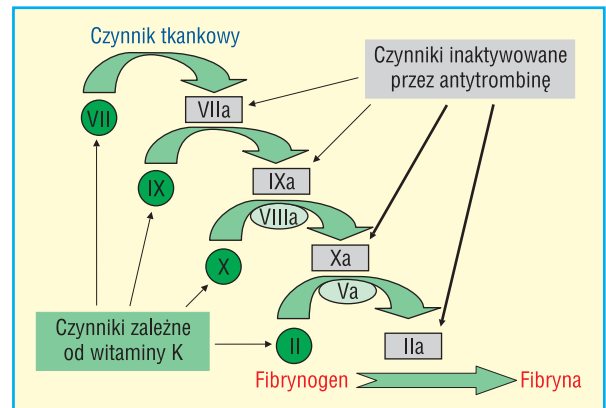
Piotr Podolec i Grzegorz Kopec

Klinika Chorób Serca i Naczyń *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wstęp

Podstawową rolę w rozpoczęciu procesu krzepnięcia *in vivo* odgrywa glikoproteina przezbłonowa określana jako czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*) [1]. Jest on syntetyzowany stale przez komórki otaczające naczynia krwionośne i narządy, stanowiące w ten sposób rodzaj bariery hemostatycznej. Może też być produkowany przez komórki ściany naczynia w odpowiedzi na czynniki zapalne, takie jak cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub zmodyfikowane lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*).

Pęknięcie blaszki miażdżycowej, erozja lub oddzielenie się śródbłonna pokrywającego blaszkę ekspozują zlokalizowany na komórkach ściany naczynia TF, co zapoczątkowuje kaskadę krzepnięcia, której uproszczony schemat przedstawiono na rycinie 1. Po związaniu z TF krążący we krwi czynnik VII (cz. VII) ulega samoaktywacji (cz. VIIa), a powstały w ten sposób kompleks TF–czynnik VIIa o właściwościach proteolitycznych aktywuje czynniki IX i X. Aktywny czynnik X (cz. Xa) wiąże się z aktywnym czynnikiem V (cz. Va — powstaje w aktywowanych płytkach krwi lub w wyniku aktywacji frakcji osoczowej przez czynnik Xa) i w obecności jonów Ca^{++} i fosfolipidów błon komórkowych zamienia protrombinę (cz. II) w trombinę (cz. IIa). Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę stabilizowaną następnie przez czynnik XIIIa, również aktywowany przez trombinę. Nadmiernej ekspansji procesu krzepnięcia zapobiegają jego naturalne inhibitory, takie jak antytrombina (AT, *antithrombin*), układ białka C oraz inhibitor zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) [1].



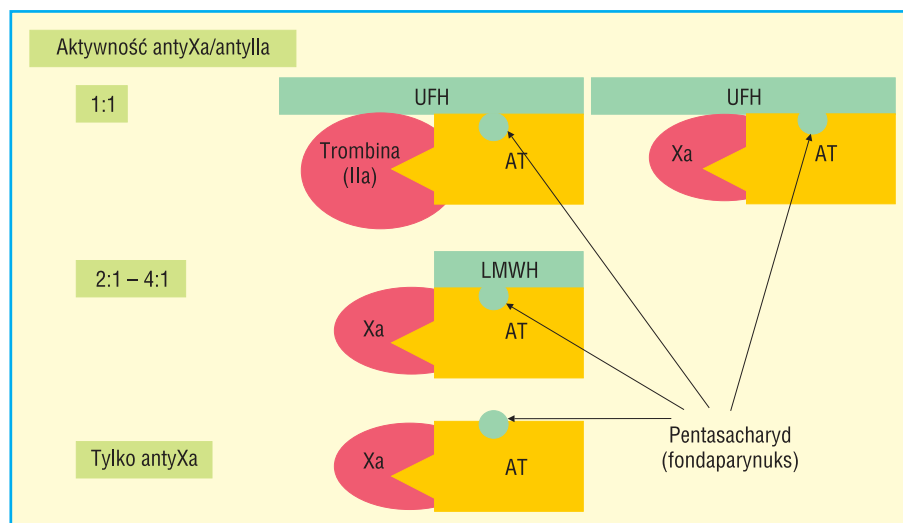
Rycina 1. Model aktywacji czynników krzepnięcia odgrywający zasadniczą rolę w procesie krzepnięcia *in vivo*. Kompleks TF–czynnik VIIa aktywuje również bezpośrednio czynnik X. Poza wymienionymi na rycinie osoczowymi czynnikami krzepnięcia rolę w tym procesie odgrywają ujemnie naładowane fosfolipidy błon komórkowych oraz jony wapniowe. Witamina K jest niezbędna do wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia II, VII, IX i X, a także naturalnych inhibitorów krzepnięcia: białka C i białka S. Heparyna przyspiesza unieczynnianie aktywnych czynników krzepnięcia przez antytrombinę. Najbardziej czułe na działanie kompleksu heparyna/antytrombina są czynniki IIa i Xa (grube strzałki)

Leki przeciwkrzepliwe w zawałe serca — charakterystyka ogólna

Podstawowy podział leków przeciwkrzepliwych obejmuje trzy grupy:

- pochodne heparyny, tak zwane pośrednie inhibitory czynników krzepnięcia;
- bezpośrednie inhibitory trombiny lub czynnika Xa;
- antagoniści witaminy K.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Piotr Podolec, Klinika Chorób Serca i Naczyń *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel. (0 12) 614 22 87, faks (0 12) 423 43 76, e-mail: ppodolec@interia.pl



Rycina 2. Mechanizm działania heparyny niefrakcjonowanej (UFH), drobnocząsteczkowej (LMWH) i fondaparynuksu. Pochodne heparyny aktywują antytrombinę (AT) za pomocą unikatowej jednostki pentasacharydowej (strzałki), co jest wystarczającym warunkiem do hamowania czynnika Xa. W przypadku trombiny (cz. IIa) konieczna jest dodatkowo stabilizacja kompleksu czynnik IIa/antytrombina przez długi łańcuch sacharydowy, złożony z co najmniej 18 jednostek. Z tego powodu pentasacharyd nie posiada aktywności antylla a stosunek aktywności antyXa do antylla heparyn drobnocząsteczkowych zależy od udziału długich łańcuchów sacharydowych w poszczególnych preparatach

Obecnie w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych podstawową rolę odgrywają pochodne heparyny oraz bezpośrednie inhibitory trombiny, co znajduje swoje odzwierciedlenie w odpowiednich wytycznych postępowania [2–6].

Pochodne heparyny

Do grupy pochodnych heparyny zalicza się:

- heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*);
- heparynę drobnocząsteczkową (LMWH, *low molecular weight heparin*);
- pentasacharydy, takie jak fondaparynuks i idraparynuks.

Pochodne heparyny wywierają działanie przeciwkrzepliwe tylko w obecności osocznego kofaktora, jakim jest AT będąca proteazą serynową. Kluczową rolę odgrywa obecna w heparynie unikatowa sekwencja pentasacharydowa, która łączy się z AT, powodując zmianę jej konformacji, a co za tym idzie, zwiększenie aktywności proteolitycznej odpowiadającej za unieczynnienie aktywowanych czynników krzepnięcia (ryc. 2). Do inaktywacji czynnika Xa wymagana jest tylko ta unikatowa sekwencja i dlatego wszystkie pochodne heparyny zmniejszają aktywność czynnika Xa. Unieczynnienie trombiny wymaga wytworzenia dodatkowo pomostu między nią a AT, do czego konieczny jest dłuższy łańcuch złożony z co najmniej 18 jednostek cukrowych. Takie sekwencje zawiera UFH oraz w znacznie mniejszej liczbie LMWH.

Heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa są produktami naturalnymi otrzymywanymi z błony śluzowej jelit świn, a w przeszłości także z płuc wołu, czego zaniechano ze względu na potencjalne ryzyko chorób prionowych. Heparyna niefrakcjonowana zawiera łańcuchy polisacharydowe znacznie różniące się długością (średnio 45 jednostek sacharydowych), z których tylko 1/3 zawiera unikalną sekwencję pentasacharydową.

Heparyna drobnocząsteczkowa powstaje w wyniku depolimeryzacji UFH, dlatego składa się z krótszych łańcuchów (średnio 15 jednostek sacharydowych), z których tylko 20% wykazuje działanie przeciwkrzepliwe.

Fondaparynuks jest z kolei otrzymywaną syntetycznie jednostką pentasacharydową. Idraparynuks jest pochodną fondaparynuksu o przedłużonym czasie działania.

Efekt przeciwkrzepliwy UFH oraz częściowo także LMWH można odwrócić przez dożylną podanie protaminy. Nie ma natomiast specyficznego antidotum dla fondaparynuksu i idraparynuksu. Obecnie wprowadzana postać biotynylowanego idraparynuksu będzie neutralizowana przez awidynę [7]. Podstawowe różnice w farmakokinetyce leków z grupy pochodnych heparyny przedstawiono w tabeli 1, a najczęstsze objawy uboczne ich stosowania w tabeli 2. W tabeli 3 wymieniono zasady monitorowania podstawowych grup leków przeciwkrzepliwych.

Tabela 1. Farmakokinetyka pochodnych heparyny

	Heparyna niefrakcjonowana (UFH)	Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH)	Pentasacharyd (fondaparynuks)
Droga podania	<i>i.v.</i> Nie zaleca się podawania <i>s.c.</i> ze względu na małą biodostępność (30%) i trudny do przewidzenia efekt przeciwkrzepliwy	<i>s.c.</i> , biodostępność > 90% <i>i.v.</i>	<i>s.c.</i> , biodostępność 100%
Dystrybucja	Wiąże się z białkami osocza, makrofagami, komórkami śródbłonna, co zmniejsza jej skuteczność w stopniu trudnym do przewidzenia	W mniejszym stopniu niż UFH wiąże się z białkami osocza, dlatego efekt dawki jest łatwiejszy do przewidzenia, wykazuje dłuższy okres półtrwania niż UFH	Nie wiąże się z białkami osocza, dlatego efekt jego działania jest wprost proporcjonalny do dawki
Eliminacja	Faza szybka polega na depolimeryzacji heparyny przez płytki krwi, śródbłonek i makrofagi Faza wolna — wydalanie przez nerki	Nerki; u pacjentów z niewydolnością nerek preferowana UFH, jeśli klirens kreatyniny < 30 ml/min konieczne dostosowanie dawki	Nerki; przeciwwskazany, gdy klirens kreatyniny < 20 ml/min

s.c. — podskórnie; *i.v.* — dożylnie

Tabela 2. Działania niepożądane pochodnych heparyny

	Heparyna niefrakcjonowana	Heparyna drobnocząsteczkowa	Fondaparynuks
Krwawienie	Zależne od dawki	Zależne od dawki	Zależne od dawki
HIT* (IgG przeciw kompleksom heparyny z czynnikiem płytkowym 4)	++	+	– Jest stosowany w leczeniu HIT
Zmniejszenie gęstości mineralnej kości	++	+ Nie, gdy w dawkach profilaktycznych	–

*Trombocytopenia wywołana heparyną (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*) najczęściej jest powikłaniem leczenia heparyną niefrakcjonowaną (UFH), rzadziej heparyną drobnocząsteczkową (LMWH), natomiast nie występuje po zastosowaniu fondaparynuksu, który może być stosowany w leczeniu tego powikłania; LMWH w mniejszym stopniu niż UFH przyczynia się do zmniejszenia gęstości mineralnej kości i osteoporozy, co prawdopodobnie wynika z jej mniejszego powinowactwa do osteoblastów

Tabela 3. Badania laboratoryjne w monitorowaniu działania leków przeciwkrzepliwych

Antykoagulant	Wskazania do monitorowania	Badanie laboratoryjne
Heparyna niefrakcjonowana (UFH)	Konieczne zawsze	Zwykle stosuje się aPTT, a przy dużych dawkach UFH (np. podczas przezskórnej interwencji wieńcowej) — ACT
Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH)	W przypadku otyłości, niewydolności nerek, ciąży przy dawkach terapeutycznych	Jeśli monitorowanie jest konieczne, oznacza się aktywność antyXa Oznaczanie aPTT jest nieprzydatne
Fondaparynuks	Nie jest rutynowo zalecane	Jeśli monitorowanie jest konieczne, oznacza się aktywność antyXa Oznaczanie aPTT jest nieprzydatne
Antagoniści witaminy K	Konieczne zawsze	Czas protrombinowy, INR
Biwalirudyna	Rutynowo niezalecane	Jeśli monitorowanie jest konieczne, oznacza się aPTT lub ACT

aPTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; ACT (*activated clotting time*) — czas krzepnięcia po aktywacji; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Bezpośrednie inhibitory trombiny

Prekursorem leków z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitor*) jest hirudyna zawarta w ślinie pijawki lekarskiej (*Hirudo Medicinalis*). Obecnie dostępne hirudyny otrzymuje się na drodze inżynierii genetycznej (lepirudyna, desirudyna) lub syntezy (biwalirudyna). W tej grupie leków znajdują się też argatroban (podawany parenteralnie) oraz ksimelegatran i dabigatran (stosowane doustnie). Bezpośrednie inhibitory trombiny w przeciwieństwie do heparyn hamują aktywność trombiny w sposób bezpośredni, bez udziału AT. Inaktywują zarówno trombinę wolną, jak i związaną z fibryną. Nie wiążą się z białkami osocza, dlatego efekt dawki jest przewidywalny. Biwalirudyna jest degradowana w wątrobie, a tylko niewielka część jest wydalana przez nerki. Leki z tej grupy nie mają swoistego antagonisty [1].

Miejsce leków przeciwkrzepliwych w leczeniu zawału serca

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Zasadniczym celem leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) jest możliwie jak najszybsze przywrócenie przepływu przez zamkniętą tętnicę wieńcową metodą mechaniczną — przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*), a jeśli jej zastosowanie w rozsądnym czasie jest niemożliwe — metodą farmakologiczną, z użyciem leków trombolitycznych [2]. W takiej sytuacji leczenie przeciwkrzepliwie ma charakter uzupełniający, a jego sposób zależy od rodzaju terapii podstawowej. Zgodnie z wynikami Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS, *Acute Coronary Syndromes*) leczeniu reperfuzyjnemu poddaje się 63,3% pacjentów ze STEMI, z czego u 7,8% stosuje się trombolizę, u 54,1% pierwotną PCI, a u 1,4% PCI, po wcześniejszym leczeniu fibrynolitycznym. U około 1/3 pacjentów ze STEMI z różnych, najczęściej nieznanych przyczyn nie stosuje się leczenia reperfuzyjnego [8]. Każda z tych grup pacjentów wymaga odrębnego podejścia terapeutycznego.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST leczony metodą pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej

Heparyna niefrakcjonowana jest podstawowym lekiem przeciwkrzepliwym u pacjentów leczonych za pomocą PCI. Pierwsza dawka podawana w postaci bolusa wynosi 100 j./kg, a w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów receptora GPIIb/IIIa — 60 j./kg. Ze względu na trudną do prze-

widzenia odpowiedź terapeutyczną na UFH zaleca się monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego za pomocą czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, *activated clotting time*) [2], zwłaszcza w przypadku przedłużających się zabiegów [4]. W zależności od wyniku należy zdecydować o konieczności dodatkowej dawki heparyny tak, aby wartość ACT mieściła się w zakresie 250–350 s lub 200–250 s (przy stosowaniu antagonistów receptora GPIIb/IIIa). Do pomiaru efektu UFH w czasie PCI nie używa się stosowanego w innych sytuacjach czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), ponieważ przewidywany poziom antykoagulacji podczas PCI przekracza zakres tego pomiaru [1]. Po zakończeniu zabiegu należy odstawić heparynę [2]. Zastosowanie UFH podczas PCI ma zapobiegać zakrzepicy na cewniku i innych narzędziach wprowadzanych w czasie zabiegu do układu tętniczego, a także w miejscach jatrogennego uszkodzenia ściany naczynia [4]. Zalecenie to jest, według powszechnie stosowanego systemu klasyfikacji zaleceń, silne (klasa I), ale o małym stopniu wiarygodności (C). Wynika to z faktu, że nigdy nie przeprowadzono badania z randomizacją, w którym porównywano by UFH z placebo podczas PCI. Nie należy też spodziewać się takiego badania ze względu na silne przekonanie o konieczności stosowania antykoagulacji w czasie tego rodzaju zabiegów [2]. Obecnie bada się natomiast możliwość zastąpienia UFH przez inne antykoagulanty.

Heparyna drobnocząsteczkowa nie jest zalecana jako alternatywa dla UFH, wyjątek stanowi sytuacja, gdy enoksaparynę zastosowano między 8. a 12. godziną przed zabiegiem PCI. Wówczas dodanie enoksaparyny jest preferowane w stosunku do UFH ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych przy łączeniu tych dwóch heparyn [3]. Inna LMWH, rewiparyna, może znaleźć zastosowanie u pacjentów po PCI, podczas której w sposób rutynowy stosowano UFH. W badaniu CREATE (*Effects of Reviparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, on Mortality, Reinfarction, and Strokes in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting with ST-Segment Elevation*) [9] włączenie tego leku 1 godzinę po wyciągnięciu koszulki naczyniowej i kontynuacja przez kolejne dni hospitalizacji (do 7 dni) wiązało się z tendencją do zmniejszenia ryzyka złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, zawału serca, i udaru. *American College of Chest Physicians* rekomenduje zaproponowane w tym badaniu postępowanie w ostatnich wytycznych dotyczących terapii STEMI [5].

Biwalirudyna stanowi opcję w stosunku do UFH u pacjentów ze STEMI leczonych PCI. Podaje się ją dożylnie w formie bolusa w dawce 0,75 mg/kg

z następczym wlewem z szybkością 1,75 mg/kg/h i czasem trwania ograniczonym do czasu zabiegu. Takie zastosowanie bivalirudyny podyktowane jest korzystnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do UFH, do której była porównywana w badaniu HORIZONS-AMI (*The Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction*) [10]. Do próby tej włączono 3602 pacjentów ze STEMI leczonym pierwotną PCI w ciągu 12 godzin od początku wystąpienia objawów. W 30-dniowej obserwacji stwierdzono zmniejszone ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (RR = 0,66) i zgonu sercowego (RR = 0,62), jak również poważnych krwawień (RR = 0,6) w grupie, w której stosowano bivalirudynę w porównaniu z grupą, w której stosowano UFH w połączeniu z inhibitorem GPIIb/IIIa. Niekorzystnym efektem było zwiększenie w grupie przyjmującej bivalirudynę ryzyka ostrej (w ciągu pierwszych 24 h) zakrzepicy w stencie.

Fondaparynuksu nie stosuje się jako pojedynczego antykoagulantu w leczeniu STEMI metodami przezskórnymi. W badaniu OASIS-6 (*Sixth Organization to Assess Strategies in Acute Coronary Ischemic Syndromes*) [11] stwierdzono tendencję w kierunku większego ryzyka zgonu lub ponownego zawału w ciągu 30 dni obserwacji u chorych poddanych pierwotnej PCI w przebiegu STEMI, u których stosowano fondaparynuks w porównaniu z UFH [115 vs. 97; HR = 1,20 (0,91–1,57), p = 0,19]. W grupie przyjmującej fondaparynuks częściej obserwowano zakrzepicę na cewniku prowadzącym i więcej powikłań w naczyniach wieńcowych (nagle zamknięcie tętnicy, nowa skrzeplina, *no-reflow*, dyssekcja, perforacja). Takich powikłań oraz niekorzystnej tendencji do wzrostu śmiertelności nie stwierdzono w grupie stosującej łącznie UFH i fondaparynuks; takie połączenie nie zwiększało też istotnie ryzyka poważnego krwawienia.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST leczony trombolitycznie

W przypadku stosowania leków fibrynolitycznych swoistych dla fibryny, takich jak alteplaza (rtPA), reteplaza (r-PA), tenecteplaza (TNK-tPA) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca podanie enoksaparyny, a jeśli jest ona niedostępna — UFH. Wskazują na to wyniki prób klinicznych porównujących te dwa rodzaje heparyn. W badaniu ASSENT-3 (*Assesment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic*) [12] u pacjentów leczonych TNK-tPA zastosowanie enoksaparyny (bolus 30 mg *i.v.*, a następnie 1 mg/kg *s.c.* co 12 h) przez okres hospitali-

zacji (maksymalnie do 7 dni) w porównaniu z UFH (dawkowaną wg masy ciała i aPTT) stosowaną przez 48 godzin zwiększało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Złożony punkt końcowy w postaci 30-dniowej śmiertelności, zawału, opornego na leczenie niedokrwienia mięśnia sercowego, krwawień śródczaszkowych i innych poważnych krwawień w okresie hospitalizacji wystąpił u 13,7% pacjentów z grupy stosującej enoksaparynę i 17% z grupy przyjmującej UFH. W grupie otrzymującej enoksaparynę obserwowano tendencję do częstszego występowania poważnych krwawień (3,0% vs. 2,2%), ale ryzyko udaru krwotocznego w obu grupach było takie same (0,88 vs. 0,93%). Enoksaparyna stosowana w tym samym schemacie nie sprawdziła się jednak w przypadku fibrynolizy przedszpitalnej, gdzie w porównaniu z UFH zwiększała częstość krwawień śródczaszkowych (2,2% vs. 0,97%), nie wykazując jednocześnie istotnie większej skuteczności. Za obserwowaną w badaniu ASSENT-3 PLUS [13] zwiększoną liczbę krwawień śródczaszkowych odpowiadała populacja osób starszych powyżej 75. roku życia. Podobnie jak w ASSENT-3, tak w badaniu ExTRACT-TIMI (*Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treat*) 25 [14] wykazano korzyści ze stosowania enoksaparyny w porównaniu z UFH i to zarówno przy stosowaniu fibrynolityków specyficznych dla fibryny, jak i streptokinazy. W badaniu tym [15] testowano także skuteczność i bezpieczeństwo mniejszej dawki enoksaparyny (zrezygnowano ze wstępnego bolusa oraz zmniejszono dawkę podawaną podskórnie do 0,75 mg/kg) w grupie pacjentów powyżej 75. roku życia. Przy tak dobranej dawce nie stwierdzono różnic między enoksaparyną a UFH w odniesieniu do ryzyka krwawień śródczaszkowych (1,6% vs. 1,7%, p = 0,85) przy zachowanej tendencji do większej skuteczności enoksaparyny w zakresie redukcji ryzyka zgonu i zawału serca niezakończonych zgonem w 30-dniowej obserwacji (24,8% vs. 26,3%, p = 0,10). Zgodnie z zaleceniami ESC [2] u pacjentów nieleczonych zabiegowo z powodu STEMI enoksaparynę podaje się dożylnie w dawce 30 mg w postaci bolusa. Dalsze leczenie za pomocą podskórnych wstrzyknięć w dawce 1 mg/kg co 12 godzin należy rozpocząć po 15 minutach od podania pierwszej dawki dożylniej i kontynuować do czasu wypisu ze szpitala, maksymalnie przez 8 dni. Pierwsze dwie dawki nie powinny przekraczać 100 mg. Ten podstawowy schemat dawkowania dotyczy pacjentów w wieku poniżej 75 lat ze stężeniem kreatyniny mniejszym lub równym 2,5 mg/dl (221 μmol/l) u mężczyzn i mniejszym lub równym 2 mg/dl (177 μmol/l) u kobiet.

U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie rozpoczyna się od razu od podawania enoksaparyny podskórnie, z pominięciem dożylnego bolusa; pierwsza dawka wynosi mniej niż kolejne, 0,75 mg/kg i, podobnie jak druga dawka, nie powinna przekroczyć 75 mg. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min dawki podskórne enoksaparyny podawane są rzadziej, to znaczy co 24 godziny. Jak wspomniano, jeśli enoksaparyna nie jest dostępna należy podać UFH. Stosuje się ją w postaci bolusa w dawce 60 j./kg (maksymalnie 4000 j.), a następnie wlewu w dawce 12 j./kg/h (maksymalnie 1000 j./h) przez 24–48 godzin. Szybkość wlewu należy dostosować do aPTT mierzonego po 3, 6, 12 i 24 godzinach od jego rozpoczęcia tak, aby znajdował się on w przedziale 50–70 s. W badaniu GUSTO-1 (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries*) [16] aPTT znajdujące się w tym zakresie w 12. godzinie wlewu heparyny wiązało się z najmniejszym ryzykiem zgonu, udaru i krwawienia w ciągu kolejnych 30 dni. Wydłużenie aPTT powyżej 70 s zwiększało nie tylko ryzyko powikłań krwotocznych, ale również ponownego zawału serca (zależność ta była wprost proporcjonalna). Porównując wyniki badania ASSENT-3 i ASSENT-2 z zastosowaniem TNK-TPA, wykazano, że dostosowywanie dawki heparyny do masy ciała pacjenta i wczesne monitorowanie jej działania pozwala na znaczne zmniejszenie liczby powikłań krwotocznych i konieczności przetoczeń krwi, chociaż nie zmniejsza ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego [17].

Jeśli do trombolizy zastosowano streptokinazę, zaleca się podanie fondaparynuksu lub enoksaparyny bądź UFH. Znaczenie fondaparynuksu w leczeniu STEMI zbadano we wspomnianej już próbie klinicznej OASIS-6. W badaniu tym 45% pacjentów leczono trombolitycznie, w tym 73% streptokinazą. Pierwotny punkt końcowy w postaci zgonu lub ponownego zawału serca w 30-dniowej obserwacji stwierdzono rzadziej w grupie przyjmującej fondaparynuks niż w grupie, która otrzymała placebo (10,8% vs. 13,8%; HR = 0,77; 0,65–0,91) i z taką samą częstością, jak w grupie stosującej UFH (11,2% vs. 12,3%; HR = 0,91; 0,63–1,30) [18]. Biorąc pod uwagę całą grupę badania OASIS-6 nieleczoną inwazyjnie, wykazano tendencję w kierunku mniejszej liczby poważnych powikłań krwotocznych w porównaniu z placebo lub UFH. Zgodnie z protokołem tego badania ESC zaleca stosowanie fondaparynuksu w ustalonej dawce 2,5 mg; pierwszą dawkę dożylnie, a następnie po 24 godzinach jeden raz na dobę podskórnie, o ile stężenie kreatyniny jest mniejsze lub równe 3 mg/dl (265 μmol/l). Leczenie,

podobnie jak w przypadku LMWH, kontynuuje się do czasu wypisu ze szpitala, nie przekraczając 8 dni. Sposoby dawkowania heparyny i enoksaparyny są takie same jak w przypadku stosowania trombolityków swoistych dla fibryny.

Biwalirudyny nie podaje się obecnie pacjentom ze STEMI leczonym trombolitycznie. Nie ma badań nad jej znaczeniem przy stosowaniu fibrynolityków specyficznych dla fibryny, natomiast w badaniu ze streptokinazą biwalirudyna podawana przez 48 godzin co prawda zmniejszała ryzyko ponownego zawału, ale nie obniżała ryzyka zgonu w 30-dniowej obserwacji; stwierdzono też tendencję do większej liczby powikłań krwotocznych pozaczaszkowych [19].

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST nieleczony reperfuzyjnie

Chorem, u których nie zastosowano leczenia reperfuzyjnego, podaje się fondaparynuks lub, gdy jest on niedostępny, enoksaparynę lub UFH. Zasady dawkowania są takie same jak w przypadku pacjentów leczonych trombolitycznie. Zalecenie stosowania fondaparynuksu w tej grupie chorych opiera się na wynikach opisywanego wyżej badania OASIS-6, w którym lek ten w porównaniu z UFH lub placebo zmniejszał częstość występowania głównego punktu końcowego złożonego ze zgonu i ponownego zawału serca w ciągu 30-dniowej obserwacji (12,2% vs. 15,1%; HR = 0,8; 0,65–0,98) [20]. Częstość ciężkich krwawień była taka sama w grupie fondaparynuksu i w grupie kontrolnej.

Należy pamiętać, że podanie fondaparynuksu nie zwalnia z konieczności stosowania UFH, jeśli wykonuje się PCI. Porównanie enoksaparyny oraz UFH u chorych nieleczonych reperfuzyjnie — badanie TETAMI (*Treatment with Enoxaparin and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction*) [21] — nie wykazało przewagi żadnego z tych leków pod względem skuteczności czy bezpieczeństwa.

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST

Leki przeciwkrzepliwie oraz przeciwplatekcyjne stanowią podstawę leczenia pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*). Powinny być stosowane u wszystkich chorych, a wybór odpowiedniego leku zależy od strategii dalszego postępowania: zachowawczej lub inwazyjnej: wczesnej (koronarografia z następczą rewaskularyzacją w ciągu 72 h) lub pilnej (w ciągu 2 h).

W przypadku pilnej strategii inwazyjnej wskazane jest niezwłoczne włączenie do leczenia UFH, enoksaparyny lub biwalirudyny [6].

Tabela 4. Zasady kontynuowania terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST leczonych metodą przezskórnych interwencji wieńcowych

Antykoagulant stosowany przed zabiegiem		Zalecany sposób kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego
Enoksaparyna	Podana < 8 h przed PCI	Nie wymaga dodatkowego leczenia przeciwkrzepliwego
	Podana 8–12 h przed PCI	Dodać enoksaparynę dożylnie 0,3 mg/kg
	Podana > 12 h przed PCI	Standardowe postępowanie (opis w tekście)
Fondaparynuks		Dodać heparynę niefrakcjonowaną w dawce 50–60 j./kg oraz fondaparynuks dożylnie w dawce 5 mg lub 2,5 mg, przy jednoczesnym stosowaniu antagonistów receptora GPIIb/IIIa; zaleca się regularne przepłukiwanie cewnika heparyną

Istotnym zagadnieniem jest sposób leczenia przeciwkrzepliwego pacjenta poddanego zabiegowi PCI, któremu wcześniej podano inny antykoagulant. Podsumowanie zaleceń dotyczących tego zagadnienia przedstawiono w tabeli 4 [5].

Standardowo u pacjentów poddawanych PCI, podobnie jak w STEMI, stosuje się UFH w dawce 100 j./kg, którą należy zredukować w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów receptora GPIIb/IIIa. Efekt przeciwkrzepliwy należy monitorować za pomocą ACT. Opcją dla UFH jest biwalirudyna, której skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w badaniach, w których uczestniczyli między innymi pacjenci z NSTEMI. W badaniu REPLACE-2 (*Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events*) [22] biwalirudyna w połączeniu, w razie potrzeby, z inhibitorem receptora GPIIb/IIIa była tak samo skuteczna (obserwowano nawet tendencję do zmniejszania śmiertelności w rocznej obserwacji) jak UFH w stałym połączeniu z tym lekiem przeciwplytkowym. Jej stosowanie wiązało się jednak z prawie 2-krotnym zmniejszeniem częstości dużych krwawień u pacjentów poddawanych zabiegom PCI ze wskazań nagłych lub planowo. Podobnie korzystnie wypadła biwalirudyna w badaniu ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) [23] u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST leczonymi w ramach wczesnej strategii inwazyjnej. W porównaniu z UFH lub enoksaparyną stosowanymi w połączeniu z inhibitorem receptora GPIIb/IIIa, podawanie samej biwalirudyny było tak samo skuteczne w zapobieganiu incydentom niedokrwiennym i bezpieczniejsze z punktu widzenia poważnych powikłań krwotocznych. Jeśli biwalirudynę stosowano także w połączeniu z inhibitorem receptora GPIIb/IIIa, częstość występowania punktów końcowych związanych z niedokrwieniem oraz krwawieniami była podobna w obu grupach.

Enoksaparyna w dawce 1 mg/kg co 12 godzin u pacjentów z NSTEMI leczonych PCI jest porównywalna z UFH pod względem skuteczności w zapobieganiu zgonom lub zawałom serca, jednak wiąże się ze zwiększoną częstością poważnych krwawień [24]. W innym badaniu, STEEPLE (*The Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients in International Randomized Evaluation*) [25], oceniano ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem mniejszych dawek enoksaparyny w grupie pacjentów poddawanych planowej PCI. Było ono podobne jak w przypadku UFH lub niższe przy zastosowaniu dawek enoksaparyny, odpowiednio 0,75 mg/kg oraz 0,5 mg/kg. W badaniu tym nie oceniano częstości incydentów niedokrwiennych. Stwierdzono jednak znacznie większą skuteczność nawet małych dawek enoksaparyny (odpowiednio 79% i 92%) w porównaniu z UFH (20%) w osiągnięciu docelowej antykoagulacji.

W sytuacjach, gdy nie jest jeszcze podjęta decyzja dotycząca sposobu dalszego leczenia (zachowawczego czy inwazyjnego wczesnego), lekiem pierwszego wyboru jest fondaparynuks podawany podskórnie w dawce 2,5 mg/d. przez 5 dni lub do czasu wypisu ze szpitala ze względu na najlepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa. Jeśli ryzyko krwawienia jest niewielkie, można zastosować również enoksaparynę. Bezpieczeństwo i skuteczność innych, poza enoksaparyną, LMWH, jak również UFH w porównaniu z fondaparynuksiem nie jest znana, dlatego nie są one rekomendowane w sytuacjach, gdy fondaparynuks jest dostępny [6]. Dużą skuteczność i bezpieczeństwo fondaparynuksu w dawce 2,5 mg raz na dobę (podskórnie) w porównaniu z enoksaparyną w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę (podskórnie) stosowanych średnio przez 5 dni wykazano w badaniu OASIS-5. W 9. dniu obserwacji częstość zgonów, zawałów serca lub opornego na leczenie niedokrwienia mięśnia sercowego była taka sama w przypadku obu leków (5,8% vs.

5,7%; HR = 1,01; 0,9–1,13), jednak w grupie otrzymującej fondaparynuks obserwowano 2-krotnie mniej poważnych krwawień niż w grupie otrzymującej enoksaparynę (2,2% vs. 4,1%; HR = 0,52; 0,44–0,67), co przełożyło się na mniejszą śmiertelność w grupie stosującej fondaparynuks w obserwacji 3- i 6-miesięcznej [26].

W subpopulacji tego badania, w której wykonywano PCI, fondaparynuks powodował mniej poważnych powikłań krwotocznych w porównaniu z enoksaparyną, jednak przy jego stosowaniu częściej obserwowano tworzenie się skrzepin na cewniku, zarówno u pacjentów ze STEMI (badanie OASIS-6), jak i NSTEMI (badanie OASIS-5) [27]. W obu tych badaniach dodanie UFH w czasie zabiegu niwelowało ten niekorzystny efekt, nie zwiększając przy tym istotnie ryzyka krwawienia. W niewielkim badaniu ASPIRE (*Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*) [28] u chorych poddanych zabiegowi PCI z różnych wskazań fondaparynuks wykazywał podobny profil bezpieczeństwa jak UFH przy zmniejszonym ryzyku krwawień.

W badaniach, w których preferowano nieinwazyjną metodę leczenia NSTEMI, porównujących enoksaparynę [29, 30] z UFH, obserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu i zawału serca na korzyść enoksaparyny, jednak kosztem wzrostu liczby niedużych powikłań krwotocznych. Ryzyko powikłań zwiększało się [31] przy przedłużaniu leczenia, dlatego zaleca się zakończenie terapii enoksaparyną przed wypisaniem ze szpitala.

Podsumowanie

Fondaparynuks stosuje się w leczeniu zachowawczym ostrych zespołów wieńcowych. Wśród antykoagulantów jest lekiem z wyboru u pacjentów z NSTEMI niewymagających wykonania zabiegu PCI w trybie nagłym (tzn. do 120 min od początku wystąpienia objawów) oraz u pacjentów ze STEMI nieleczonych reperfuzyjnie. Może być stosowany również u chorych leczonych streptokinazą. Fondaparynuksu nie podaje się jako samodzielnego antykoagulantu u pacjentów poddanych zabiegom, jednak jego zastosowanie u osób leczonych początkowo zachowawczo, a następnie zakwalifikowanych do PCI nie zwiększa ryzyka krwawień związanych z podawaniem heparyny w trakcie zabiegu. Nie można nie wspomnieć także o innych oprócz zawału serca wskazaniach do podawania fondaparynuksu, jak na przykład zatorowość płucna niewysokiego ryzyka, prewencja okołoperacyjna oraz leczenie zakrzepicy żyłnej.

Piśmiennictwo

1. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. i wsp. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 880–913.
2. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
3. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. i wsp. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 296–329.
4. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
5. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P. i wsp. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Wyd. 8. Chest* 2008; 133 (supl. 6): 708S–775S.
6. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
7. Savi P., Hérault J.P., Duchaussoy P., Millet L. i wsp. Reversible biotinylated oligosaccharides: a new approach for a better management of anticoagulant therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1697–1706.
8. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 861–872.
9. Yusuf S., Mehta S.R., Xie C. i wsp. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427–435.
10. Stone G.W., Witzencbichler B., Guagliumi G. i wsp. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2218–2230.
11. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. i wsp. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–1530.
12. Sinnaeve P.R., Alexander J.H., Bogaerts K. i wsp. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: one-year follow-up results of the Assessment of the Safety of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2004; 147: 993–998.
13. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. i wsp. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the

- prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 135–142.
14. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1566–1573.
 15. White H.D., Braunwald E., Murphy S.A. i wsp. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1066–1071.
 16. Granger C.B., Hirsch J., Califf R.M. i wsp. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870–878.
 17. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–613.
 18. Peters R.J., Joyner C., Bassand J.P. i wsp. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 324–331.
 19. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1855–1863.
 20. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R. i wsp. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 315–323.
 21. Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. i wsp. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1348–1356.
 22. Lincoff A.M., Kleiman N.S., Kereiakes D.J. i wsp. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696–703.
 23. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A. i wsp. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.
 24. Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. i wsp. 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.
 25. Montalescot G., White H.D., Gallo R. i wsp. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1006–1017.
 26. Ferguson J.J., Idelchik G.M. OASIS-5: how do fondaparinux and enoxaparin compare in patients with acute coronary syndromes? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2006; 3: 474–475.
 27. Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W. i wsp. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1742–1751.
 28. Mehta S.R., Steg P.G., Granger C.B. i wsp. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation* 2005; 111: 1390–1397.
 29. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. i wsp. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–1601.
 30. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. i wsp. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 447–452.
 31. Armstrong P.W. Pursuing progress in acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 1586–1589.