

# Czy enoksaparyna podana dożylnie może zastąpić heparynę niefrakcjonowaną u pacjentów poddawanych pierwotnej interwencji wieńcowej z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST? Badanie ATOLL

Krzysztof Myrda, Jacek Niedziela

III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

## Streszczenie

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami heparyna niefrakcjonowana jest lekiem z wyboru w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów z rozpoznaniem zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnym interwencjom wieńcowym. Ze względu na trudności w codziennej praktyce klinicznej, związane z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej poszukuje się alternatywnych metod terapeutycznych.

Badanie ATOLL jest pierwszą randomizowaną wielośrodkową analizą, której celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów z rozpoznaniem STEMI poddawanych pierwotnym interwencjom na naczyniach wieńcowych. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 6: 383–387)

**Słowa kluczowe: profilaktyka przeciwzakrzepowa, zawał serca, STEMI, heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe**

## Wstęp

Skuteczne i szybkie przywrócenie przepływu przez zamkniętą tętnicę wieńcową jest głównym celem leczenia pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) [1].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (pPCI, *primary percutaneous coronary intervention*) jest metodą z wyboru w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem STEMI do 12 godzin od początku wystąpienia objawów klinicznych, a leczenie przeciwzakrzepowe powinno się opierać na zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*). Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low molecular weight*

*heparin*) w leczeniu STEMI w aktualnych standardach nie są brane pod uwagę [2].

Spotykane w codziennej praktyce klinicznej problemy ze stosowaniem UFH, tj. trudna do ustalenia profilaktyka przeciwzakrzepowa wymagająca stałej kontroli parametrów układu krzepnięcia oraz możliwe powikłania krwotoczne, skłaniają do poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych.

Przewidywalność działania, stabilna, niewymagająca ciągłego monitorowania antykoagulacja stała się podstawą do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LMWH w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

W badaniu ExTRACT-TIMI 25 [3, 4] porównywano enoksaparynę z UFH u pacjentów ze STEMI leczonych fibrynolizą. Wśród 20 479 osób włączonych

**Adres do korespondencji:** Lek. Krzysztof Myrda, III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 37 33 619, e-mail: [k\\_myrda@interia.pl](mailto:k_myrda@interia.pl)

**Tabela 1.** Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badania z podziałem na pacjentów otrzymujących enoksaparynę i heparynę niefrakcjonowaną (UFH)

	UFH (n = 460)	Enoksaparyna (n = 450)
Płeć męska	359 (78%)	353 (78%)
Wiek (lata), średnia (Q1; Q3)	60 (52; 70)	59 (52; 71)
Wiek > 75 lat	80 (17%)	85 (19%)
Przedszpitalna randomizacja (%)	325 (71%)	318 (70%)
Czynni palacze tytoniu (%)	218 (47%)	199 (44%)
Cukrzyca (%)	69 (15%)	63 (14%)
Nadciśnienie tętnicze (%)	207 (45%)	205 (46%)
Dyslipidemia (%)	184 (40%)	180 (40%)
Przebyty zawał serca (%)	44 (10%)	28 (6%)
Przebyty udar mózgu (%)	10 (2%)	12 (3%)
Wstrząs kardiogeny lub zatrzymanie krążenia przed pPCI (%)	24 (5%)	17 (4%)
Czas od początku objawów do randomizacji (godziny), średnia (Q1; Q3)	2 godziny 19 minut (1 godzina 26 minut; 4 godziny 37 minut)	2 godziny 33 minuty (1 godzina 29 minut; 4 godziny 50 minut)

UFH (*unfraction heparin*) — heparyna niefrakcjonowana; pPCI (*primary percutaneous coronary intervention*) — pierwotna przeszłokólna interwencja wieńcowa

do badania 10 256 leczono enoksaparyną, a 10 223 UFH. W obserwacji 30-dniowej nie stwierdzono różnic w śmiertelności, a częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał serca, potrzeba pilnej rewaskularyzacji) była znacznie mniejsza w grupie chorych leczonych enoksaparyną. Po podawaniu tego leku zanotowano jednak więcej powikłań krwotocznych (2,1% v. 1,4% p < 0,001). W rocznej obserwacji przewaga enoksaparyny nad UFH wynikała z redukcji ryzyka wystąpienia ponownego zawału serca.

W badaniu STEEPLE [4, 5] przeprowadzonym w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową udokumentowano bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny podczas planowej angioplastyki. Powikłania krwotoczne wystąpiły u 5,9% osób leczonych enoksaparyną i u 8,5% chorych otrzymujących UFH (p = 0,01).

### Badanie ATOLL

W trakcie tegorocznego (2010 r.) Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sztokholmie zaprezentowano m.in. analizę wyników badania ATOLL (*Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow up*) przeprowadzoną po 30 dniach obserwacji.

Badanie ATOLL jest pierwszym randomizowanym, wielośrodkowym badaniem, które zostało zaprojektowane, aby porównać skuteczność i bez-

pieczeństwo dożylnego stosowania enoksaparyny z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów z rozpoznaniem zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, poddawanych pierwotnej angioplastyce naczyń wieńcowych.

Do badania włączano 910 chorych, w tym 712 mężczyzn (78%) i 198 kobiet (22%), u których na podstawie objawów klinicznych (ciągłe, trwające > 20 min dolegliwości stenokardialne nieustępujące po zastosowaniu nitrogliceryny), zmian w zapisie EKG (zmiany odcinka ST, świeży lub prawdopodobnie świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa) i dodatnich markerów martwicy mięśnia sercowego rozpoznano STEMI.

Podstawowymi kryteriami wyłączenia chorych z badania były: nieznaną historią terapii antykoagulacyjnej; zastosowanie w ciągu 48 godzin przed włączeniem któregokolwiek z leków przeciwzakrzepowych lub/i fibrynolitycznych; przeciwwskazania do stosowania UFH, LMWH lub przeszłokórnej interwencji wieńcowej; krótki oczekiwany czas przeżycia (np. zaawansowane stadia choroby nowotworowej) bądź przedłużająca się resuscytacja krążeniowo-oddechowa (> 10 min).

Spośród 910 chorych 450 otrzymało enoksaparynę, a 460 — heparynę niefrakcjonowaną (tab. 1). Obie grupy nie różniły się.

Pacjentów randomizowano do jednej ze strategii leczenia przeciwkrzepliwego w trakcie pierwszego kontaktu z personelem medycznym (karetka zespołu pomocy doraźnej, szpitalna izba przyjęć lub oddział szpitalny, na którym rozpoznano STEMI).

**Tabela 2.** Wykonane procedury i stosowane leczenie

	UFH (n = 460)	Enoksaparyna (n = 450)
Wykonane PCI z dostępu przez:		
tętnicę promieniową (%)	305 (66%)	309 (69%)
inną tętnicę (%)	155 (34%)	141 (31%)
W trakcie PCI:		
implantacja stentu (%)	366 (94%)	364 (96%)
trombektomia (%)	173 (44%)	184 (48%)
Zastosowanie leku z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa przed PCI (%):	357 (77%)	313 (71%)
abcyksymab	295 (64%)	277 (62%)
eptyfibatyd	54 (11%)	34 (8%)
tirofiban	8 (2%)	2 (0,4%)
<b>Leki stosowane przed/w trakcie hospitalizacji (%)</b>		
Kwas acetylosalicylowy	434 (94%)	431 (96%)
Klopidogrel	427 (93%)	422 (94%)
≤ 300 mg	171 (37%)	168 (37%)
> 300 mg i ≤ 600 mg	172 (37%)	174 (39%)
> 600 mg i ≤ 900 mg	113 (25%)	101 (22%)
> 900 mg	4 (1%)	7 (2%)
Lek beta-adrenolityczny	385 (84%)	398 (88%)
Inhibitor ACE	333 (72%)	336 (75%)
Statyny	382 (83%)	392 (87%)

UFH (*unfraction heparin*) — heparyna niefrakcjonowana; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokórna interwencja wieńcowa

Wszystkim chorym włączonym do badania (z wyjątkiem pacjentów z bezwzględnie przeciwwskazaniami) przed randomizacją podano kwas acetylosalicylowy (ASA, *acidum acetylosalicylicum*) w dawce 160–500 mg/dobę oraz klopidogrel w dawce 300–900 mg/dobę. Dawki ASA i klopidogrelu stosowano według standardów przyjętych w poszczególnych ośrodkach. Pozostałe leki chorzy przyjmowali zgodnie z aktualnymi zaleceniami, a ich dawkowanie nie było objęte protokołem badania.

Pacjentom, u których stosowano enoksaparynę, bezpośrednio po randomizacji podano jednorazowy bolus dożylny w dawce 0,5 mg/kg. W przypadku, gdy zabieg pPCI przedłużał się do powyżej 2 godzin, dodatkowo stosowano bolus dożylny enoksaparyny w dawce 0,25 mg/kg.

Chorym, którzy otrzymywali dożylnie heparynę niefrakcjonowaną, bezpośrednio po randomizacji podawano jednorazowy bolus dożylny 70–100 j.m./kg w celu osiągnięcia czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT, *activated partial thromboplastin time*) w zakresie 300–350 sekund. Jeżeli równocześnie stosowano lek z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, heparynę niefrakcjonowaną podawano w dawce 50–70 j.m./kg do osiągnięcia APTT równego 200–300 sekund. W przypadku, gdy zabieg się przedłużał do powyżej 2 godzin lub nie osiągnięto za-

mierzonego zakresu terapeutycznego APTT, podawano dodatkowo dożylny bolus UFH (2000–5000 j.m.).

Jeżeli konieczne było przewlekłe stosowanie leków przeciwzakrzepowych (migotanie przedsionków, obecność skrzepliny w jamach serca, proteza zastawki serca itd.), kontynuowano podawanie dożylnie UFH lub enoksaparyny podskórnie lub dożylnie (tab. 2).

Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował:

- zgon do 30 dni od zabiegu;
- powikłania zawału serca do 30 dni od zabiegu (resuscytacja z powodu nagłego zatrzymania akcji serca lub w przebiegu migotania komór; ponowny zawał serca; ponowna pilna rewaskularyzacja; udar mózgu; zator tętnic płucnych lub tętnic obwodowych);
- niepowodzenie procedury — nieskuteczny zabieg angioplastyki tętnic wieńcowych [definiowany jako: zakrzepica w implantowanym stencie; nieuzyskanie po zabiegu angioplastyki w tętnicy dozawałowej przepływu TIMI 3 (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*); zmiana uniesienia odcinka ST w zapisie EKG o mniej niż 50% po zabiegu angioplastyki tętnicy dozawałowej];
- duże krwawienie podczas hospitalizacji (zgodnie z kryteriami STEEPLE [5]), niezwiązane z wykonaniem zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego.

Drugorzędowy punkt końcowy obejmował:

- zgon;
- ponowny zawał serca, nawracające niedokrwienie i/lub pilną rewaskularyzację.

Głównym punktem końcowym bezpieczeństwa terapii było wystąpienie dużego krwawienia w trakcie hospitalizacji. Zgodnie z definicją STEEPLE [5] krwawienie kwalifikowano jako duże, jeśli występował przynajmniej jeden z wymienionych czynników:

- prowadziło do zgonu chorego;
- było krwawieniem zaotrzewnowym, wewnątrzczaszkowym lub dogłokowym;
- wymagało chirurgicznej interwencji lub stosowania ucisku w celu zatrzymania lub kontroli krwawienia;
- powodowało niestabilność hemodynamiczną i wymuszało zastosowanie leczenia;
- powodowało konieczność przetoczenia przynajmniej 1 jednostki krwi lub preparatów krwiopochodnych;
- obserwowano spadek stężenia hemoglobiny ponad 3 g/dl.

Drugorzędowym kryterium bezpieczeństwa było wystąpienie małego krwawienia, tj. krwawienia niekwalifikującego się jako duże, lub jeden z poniższych czynników: krwimocz; krwawienie z jamy nosowej; krwawienie z przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych; obecność na skórze wybroczyn krwistych; krwiak o wielkości 5 cm lub większy albo prowadzący do przedłużenia hospitalizacji bądź ponownej hospitalizacji; zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 2–3 g/dl.

## Wyniki

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon, powikłania zawału serca, niepowodzenie procedury lub obecność dużego krwawienia) wystąpił u 33,7% pacjentów otrzymujących enoksaparynę oraz u 28% osób przyjmujących UFH [ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 17%,  $p = 0,07$ ]. Wykazano istotną statystycznie ( $p = 0,01$ ) redukcję o 41% drugorzędowego punktu końcowego, z 11,3% w przypadku grupy z dożylnym bolusem UFH do 6,7% w przypadku grupy z dożylną iniekcją enoksaparyny. Zaobserwowano nieistotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 40% (6,3% *v.* 3,8%) ( $p = 0,08$ ) u pacjentów otrzymujących enoksaparynę. Częstość występowania zgonów i powikłań zawału w porównywanych grupach zmniejszyła się o 37% (12,4% w grupie leczonej UFH *v.* 7,8% w grupie otrzymującej enoksaparynę;  $p = 0,02$ ). Zaobserwowano również 40-procen-

towe zmniejszenie ryzyka pojawienia się złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał, pilna rewaskularyzacja), z 8,5% (grupa z UFH) do 5,1% (grupa z enoksaparyną),  $p = 0,04$ . Główny punkt końcowy świadczący o bezpieczeństwie stosowania leku (obecność dużego krwawienia niezwiązanego z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego) wystąpił z podobną częstością zarówno w grupie z enoksaparyną (4,9%), jak i w grupie z UFH (4,5%) ( $p = NS$ ).

## Dyskusja

Wyniki przedstawionej w trakcie Kongresu w Sztokholmie analizy obserwacji pacjentów ze STEMI poddanych pPCI, u których zastosowano w ramach leczenia przeciwzakrzepowego enoksaparynę lub heparynę niefrakcjonowaną, zmieniają poglądy na temat wartości heparyny drobnocząsteczkowej w tej grupie chorych.

Grupa badaczy wykazała w obserwacji 30-dniowej zmniejszenie częstości występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, powikłań zawału oraz nawrotu zawału i potrzeby pilnej rewaskularyzacji u pacjentów, u których zastosowano enoksaparynę. Nie stwierdzono różnic statystycznych w zakresie częstości wystąpienia dużego krwawienia, niezwiązanego z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego.

Zalety stosowania LMWH są powodem kolejnych analiz oceniających ich skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, w tym u pacjentów z rozpoznaniem STEMI poddawanych pierwotnym interwencjom wieńcowym.

W większości tych badań podkreśla się większą skuteczność LMWH (zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu, powikłań zawału serca, potrzeby ponownej pilnej rewaskularyzacji) niż UFH. Równocześnie obserwuje się zwiększone ryzyko krwawień w grupach pacjentów leczonych LMWH w porównaniu z osobami otrzymującymi UFH.

Należy jednak podkreślić, że aktualna wiedza na temat wartości LMWH u chorych ze STEMI poddawanych PCI pochodzi z ograniczonej liczby badań, a badanie ATOLL jest pierwszą randomizowaną próbą kliniczną, w której porównywano leki stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Pozostaje więc poczekać na kolejne analizy wyników obserwacji osób włączonych do badania ATOLL i rezultaty dalszych badań oceniających stosowanie antykoagulantów, także w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI poddanych pPCI.

## **Piśmiennictwo**

1. Ross A.M., Coyne K.S., Moreyra E. i wsp. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1998; 97: 1549–1556.
2. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010; 31: 2501–2555.
3. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. i wsp., ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1477–1488.
4. Kindermann M., Adam O., Werner N., Böhm M. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007. *Clin. Res. Cardiol.* 2007; 96: 767–786.
5. 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.