

# PREHĽAD ANTITROMBOTICKEJ LIEČBY PRI AKÚTNOM KORONÁRNOM SYNDRÓME BEZ ELEVÁCIE ST SEGMENTU

Vasiľ Hricák

SÚSCH – Kardiologická klinika, oddelenie koronárnej starostlivosti, Bratislava

Antitrombotická liečba je základným pilierom v liečbe pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (AKS-NSTE) v ekg obraze. Antitrombotická liečba pozostáva z antiagregačnej (protidoštičkovej) a antikoagulačnej liečby. Významná redukcia mortality, vzniku infarktu myokardu a rekurentnej ischemie u chorých s AKS-NSTE je dôsledkom správnej a prakticky vždy kombinovanej antitrombotickej liečby. Tento prínos z kombinovanej antitrombotickej liečby platí pre konzervatívny, ako aj invazívny manažment tejto skupiny pacientov. V práci sa uvádzajú základné poznatky a odporúčania pre najčastejšie používanú antiagregačnú a antikoagulačnú liečbu chorých s AKS-NSTE.

**Kľúčové slová:** Akútny koronárny syndróm, antiagregačná a antikoagulačná liečba.

**Kľúčové slová MeSH:** choroba koronárna – farmakoterapia; choroba akútna; fibrinolytiká; inhibitory agregácie trombocytov.

## REVIEW OF ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST-ELEVATION

Antithrombotic treatment is a cornerstone in the therapy of patients with acute coronary syndromes without ST-elevation (NSTEMI-ACS). Antithrombotic treatment is comprised of antiaggregation (anti-platelet) and anticoagulation therapy. Appropriate, and almost always combined, antithrombotic treatment ensures significant reduction of mortality, myocardial infarction and recurrent ischemic episodes in patients with NSTEMI-ACS. Such patients benefit from combined antithrombotic treatment when managed conservatively as well as invasively. This review contains basic knowledge and guidelines for most widely used antiaggregation and anticoagulation therapy of patients with NSTEMI-ACS.

**Key words:** Acute coronary syndrome, antiaggregation and anticoagulation therapy.

**Key words MeSH:** coronary disease – drug therapy; acute disease; fibrinolytic agents; platelet aggregation inhibitors.

Via pract., 2005, roč. 2 (3): 146–153

**Akútne koronárne syndrómy (AKS)** sa z praktického hľadiska rozdeľujú na *AKS bez elevácie a s eleváciou ST segmentu v ekg obraze*. Nestabilná angina pectoris a bez kmitu Q (non Q) infarkt myokardu (NAP/NQIM) patria medzi akútne koronárne syndrómy (AKS) bez elevácie ST segmentu v ekg obraze (AKS-NSTEMI). Klasický infarkt myokardu patrí do skupiny AKS s perzistujúcou eleváciou ST segmentu v ekg obraze. Pre NQIM sa v súčasnosti používa aj termín bez ST elevácie infarkt myokardu.

V priemyselne vyspelých krajinách sú AKS najčastejšou príčinou chorobnosti a úmrtnosti a predstavujú významnú ekonomickú záťaž (v celosvetovom meradle najčastejšími príčinami ostávajú hlad a infekcie). V súčasnosti najväčšie percento hospitalizovaných chorých na koronárnych jednotkách a oddeleniach tvoria pacienti s AKS a to s NAP/NQIM, ktorým sa budeme venovať z pohľadu najčastejšej antitrombotickej liečby. AKS bez perzistujúcej elevácie ST segmentu sa líšia od AKS s jeho eleváciou (akútny transmuralný infarkt myokardu) častejším výskytom recidívy, vyššou mortalitou v dlhodobejšom sledovaní a zlou odpoveďou na trombolytickú liečbu. Môžeme zhrnúť, že AKS bez ST elevácie majú do určitej miery inú príčinu (neokluzívna trombóza v koronár-

nej artérii), inú liečbu, iný priebeh, prognózu a stratifikáciu oproti AKS s ST eleváciou.

Riziko vzniku fatálneho alebo nefatálneho infarktu myokardu je v prvom týždni 10%, v treťom mesiaci 15%, s rizikom mortality v prvom týždni 4% a za 3 mesiace 10%. 20–30% pacientov s NAP/NQIM dostáva rekurentnú anginu pectoris ešte počas hospitalizácie a ďalších 20–30% chorých má reziduálnu ischemiu dokázanú záťažovým testom. Celkovo môžeme zhrnúť, že mortalita pacientov s NAP je najvyššia v prvom mesiaci, keď môže zomrieť takmer polovica pacientov a do pol roka môže zomrieť ďalších 5–10% pacientov (na akútny infarkt myokardu a náhlu smrť) (1, 2, 3, 4). Prognóza sa výrazne zhoršuje, ak sa u pacienta s NAP diagnostikuje NQIM alebo QIM. Európsky prehľad uskutočnený za obdobie r. 2000–2001 v 25 krajinách zistil 12% mortality/6 mesiacov (5).

Trombóza v koronárnych artériách je najčastejšou príčinou AKS, ktorými sú akútny infarkt myokardu (AIM), NAP a náhla smrť. Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom vzniku AKS je ruptúra alebo fisurácia vulnerabilného aterosklerotického plátu v koronárnej artérii s následnou aktiváciou trombocytov a prokoagulačných faktorov (4, 5, 6). Vzniká a formuje sa akútna okluzívna alebo neokluzívna zrazenina (trombus), ktorá má v koro-

načnom riešení dramatický klinický dopad. Prasknutiu fibrózneho krytu aterosklerotického plátu napomáhajú zápalové zmeny s infiltráciou lymfocytov a makrofágov. Tieto bunky produkujú cytokiny a metaloproteinázy, ktoré prispievajú k destabilizácii fibrózneho plátu. Mechanický stres a iné faktory (napr. angiotenzín II) potencujú destabilizáciu fibrózneho plátu, a tým napomáhajú k spusteniu koagulačnej trombotickej kaskády (4). Krvné doštičky zohrávajú podstatnú úlohu pri formovaní bieleho doštičkového trombu alebo zmiešaného červeného trombu.

**Antitrombotická liečba** (antiagregačná/protidoštičková a/alebo antikoagulačná liečba) je základným pilierom v liečbe AKS. Od jej správnej voľby a intenzity sa odvíja úspešnosť alebo neúspešnosť nielen konzervatívneho, ale aj intervenčného manažmentu pacientov s AKS. Antitrombotická liečba predstavuje veľmi širokú, náročnú problematiku s nemalým počtom doteraz publikovaných a prebiehajúcich štúdií. Poslaním tohto príspevku je podať niektoré základné praktické klinické informácie o nateraz najčastejšie používanej antitrombotickej liečbe.

Cieľom antitrombotickej liečby AKS-NSTEMI je:

- zabrániť narastaniu trombu,
- stabilizovať aterosklerotický plát,

- redukovať riziko následných ischemických a aterosklerotických komplikácií (najmä vznik akútneho infarktu myokardu, úmrtia, náhlejšieho smrti).

### Protidoštičková (antiagregačná) a antikoagulačná liečba

Pokles morbidity a mortality na nestabilnú koronárnu artériovú chorobu nie je uspokojivý, napriek tomu, že viaceré liečebné postupy podstatne znížili komplikácie NAP. Dvojica – *antiagregačná terapia* (kyselina acetylsalicylová, ticlopidín, klopidogrel, inhibítory doštičkových glykoproteínových receptorov IIb/IIIa) a *heparinoterapia* ostávajú neodmysliteľnou súčasťou celkovej liečby NAP/NQIM. Kyselina acetylsalicylová (KAS), ktorá bráni tvorbe tromboxanu A<sub>2</sub> ireverzibilnou blokádou enzýmu cyklooxygenázy si udržiava „monopolné“ postavenie v antiagregačnej liečbe AKS. Viaceré štúdie súhlasne poukázali na účinnosť KAS v prevencii infarktu a úmrtia u chorých s nestabilnou anginou pectoris (zníženie rizika o 48–51%) (7, 8, 9). Klasický, nefrakcionovaný heparín (NFH) s KAS jasne preukázali výrazný pokles úmrtia a vzniku AIM u pacientov s NAP (pred zavedením heparínu a kyseliny acetylsalicylovej do klinickej praxe bola mortalita na NAP 20–30% – v súčasnosti 5%, a vznik AIM u 40–50% pacientov – v súčasnosti 10%) (4, 6, 8, 9, 10). Incidencia kombinovaného ukazovateľa (mortalita + infarkt myokardu) sa redukuje kombinovanou antitrombotickou liečbou KAS + heparín na 1,4–3,8% oproti 3,3–8,3% pri liečbe KAS (8, 9, 10).

Incidencia mortality a vzniku infarktu myokardu počas prvých 6 dní je v placebovej skupine vysoká 11,9% (10). Metaanalýza šiestich štúdií poukázala na iniciálny významný trend v znížení mortality a vzniku infarktu myokardu kombináciou KAS plus heparín (11). Je namieste uviesť, že klinický dôsledok z prerušenia liečby („rebound fenomén“) v zmysle vzniku infarktu myokardu a recidívy anginy pectoris je najnižší pri kombinácii KAS + heparín (4,62%) vs. KAS (5%) vs. nefrakcionovaný heparín (12,88%) (12).

Prvá dávka KAS má byť aspoň 200 mg, lepšie 400–500 mg, podaná ústami a rozhrýzená (u nás prakticky nie sú dostupné i. v. a žuvacie formy KAS). Udržiavacia dávka KAS je 100 mg tbl./deň. Vysoká prvá dávka KAS podstatne viac zablokuje reziduálnu syntézu tromboxanu A<sub>2</sub> ako nízke dávky. U chorých s alergiou na KAS, alebo s intoleranciou na KAS a v niektorých prípadoch pri podozrení alebo pri dokázaní rezistencie na KAS je namieste podanie inhibítora ADP doštičkových receptorov – *tienopyridínov* (tiklopidín alebo klopidogrel).

*Tiklopidín* a jeho „mladší brat“ *klopidogrel* patria do skupiny tienopyridínov a sú silnými

Tabuľka 1. Nefrakcionovaný heparín plus kyselina acetylsalicylová v znížení AIM a smrti pri NAP

	Théroux, 1988		RISC, 1990		ATACS, 1994		
	A 121 pac.	A + H 122 pac.	A 189 pac.	A + H 210 pac.	A 109 pac.	A + H 105 pac.	RR (KI)
AIM	4	2	7	3	9	4	0,44
a úmrtie	(3,3%)	(1,6%)	(3,7%)	(1,4%)	(8,3%)	(3,8%)	(0,21–0,93)

A: kyselina acetylsalicylová, H: nefrakcionovaný heparín, AIM: akútny infarkt myokardu, NAP: nestabilná angina pectoris, RR: relatívne riziko, KI: konfidenčný interval, pac.: pacient

ireverzibilnými inhibítormi ADP indukovanej agregácie trombocytov (13, 14). Na rozdiel od kyseliny acetylsalicylovej (Anopyrin) tienopyridíny inhibujú obidve fázy ADP indukovanej doštičkovej agregácie. Tienopyridíny inhibujú epinefrinom, kyselinou arachidonovou a kolagénom mediovanú agregabilitu doštičiek a majú ďalšie priaznivé účinky: inhibícia proliferácie endotelálnych buniek, pozitívny vplyv na von Willebrandov faktor (bráni jeho väzbe na receptory IIb/IIIa), inhibujú väzbu fibrinogénu na receptory IIb/IIIa, majú synergický efekt v kombinácii s KAS, viažu sa na membránu erytrocytov a zlepšujú ich deformabilitu, majú vplyv na leukocyty, inhibujú doštičkami indukovanú aktiváciu neutrofilov a redukovávajú komplementom mediované vychytávanie leukocytov v pľúcnej cirkulácii (13, 14). Maximum účinku pri dávkovaní tiklopidínu 2 × 250 mg a klopidogrelu 1 × 75 mg tbl. sa dosahuje na 3.–5. deň, po vysadení liečby pretrvávajú efekt ešte 8 dní. Z tohto dôvodu je potrebné pri AKS podať úvodnú nasycovaciu dávku, ktorá je u tiklopidínu 500–750 mg tbl. (udržiavacia dávka 2 × 250 mg tbl.) a u klopidogrelu 300 mg tbl. (udržiavacia dávka 75 mg tbl./deň) (5, 15).

Veľkým prínosom pre klinickú prax je zistenie, že efekt klopidogrelu sa po užití nasycovacej dávky začína prejavovať už po 2 hodinách a to v zmysle zníženia rizika cievnych ischemických príhod (kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody) u pacientov s AKS – NAP/NQIM. Navyše významné zníženie ischemických cievnych príhod pokračuje až do 12 mesiaca (16). Je to prelomový poznatok v liečbe AKS, a preto každý pacient s NSTEMI-AKS, pokiaľ sa nepredpokladá do piatich dní kardiokirurgické riešenie jeho stavu, má dostať ako prvý liek okrem KAS aj klopidogrel, v prípade jeho nedostatku tiklopidín (5, 15). Navyše sa dokázalo, že klopidogrel má na rozdiel od inhibítora doštičkových receptorov IIb/IIIa výrazný benefit nielen vo vysokorizikovej skupine chorých, ale aj v nízkorizikovej skupine pacientov. Takýto manažment je jedným z dôležitých odkazov medicíny – kardiologickej dôkazov pre každodennú klinickú prax! Nedávno zverejnené ďalšie poznatky v predliečení klopidogrelom pred intervenčným výkonom, ako aj výsledky z intervenčných klopidogrelových štúdií cieľ-

ne neuvádzam, nakoľko ich rozbor presahuje základný cieľ tohto článku. V prípade liečby tiklopidínom je nutné robiť každé 2 týždne v prvých 3 mesiacoch liečby kontroly krvného obrazu, aby sa včas zachytili zriedkavé, ale možné nežiaduce hematologické vedľajšie účinky tiklopidínu (napr. neutropénia, trombocytopenia, trombotická trombocytopenická purpura). Tieto kontroly nie je potrebné robiť pri klopidogrelovej liečbe. Samotný tiklopidín alebo klopidogrel je lepší oproti KAS u pacientov so stentom, najlepšia liečba v súčasnosti je však ich vzájomná kombinácia – jednoznačne sa odporúča kombinácia klopidogrel + KAS. V kontexte nových záverov klopidogrelových štúdií a vzhľadom na súčasnú ťažšiu dostupnosť (finančné náklady) klopidogrelu v terénnej každodennej praxi je namieste vždy podať tiklopidín spolu s kyselinou acetylsalicylovou. Vždy, ak je to možné, je potrebné tiklopidín i klopidogrel vysadiť aspoň 5 dní, lepšie 7 dní pred operáciou. To isté platí pre KAS v rámci elektívnych výkonov. Obdobie do operácie je vhodné preklenúť podávaním nízkomolekulového heparínu (17).

Prínosom v modernej farmakoterapii NAP/NQIM sú nízkomolekulové heparíny (NMH) a inhibítory doštičkových receptorov glykoproteínu IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Heparíny sú nepriame inhibítory trombinu a napriek modernej antiagregačnej liečbe majú stále neodmysliteľné postavenie v liečbe AKS. Doštičkové GPIIb/IIIa receptory sa aktivujú po hocijkom mechanizme, ktorý aktivuje doštičku. Aktivované GPIIb/IIIa receptory viažu na seba fibrinogén a doštičky sa takto spájajú, zhľukujú (agregujú). IGPIIb/IIIa sa priamo viažu na doštičkové receptory IIb/IIIa, čím zabráni väzbe fibrinogénu na tieto receptory a v konečnom dôsledku je prerušená finálna spoločná fáza zhľukovania doštičiek a nenastáva narastanie trombu alebo sa nevytvorí doštičkový trombus. NMH sú dostupnejšie, lacnejšie, indikované pri strednom a vysokom riziku u pacientov s AKS bez elevácie ST segmentu. IGPIIb/IIIa sú finančne náročné, indikované pri vysokom riziku, refraktérnom klinickom stave, pri pozitívite troponínu T alebo I a najmä pri perkutánnej koronárnej intervencii (PCI), keď redukovávajú periprocedurálne komplikácie s pretrvávaním ich prínosu aspoň 30 dní. Veľké randomizo-

vané štúdie s IGPIIb/IIIa v rámci AKS-NSTE zahrňujúce aspoň 1 000 pacientov poukázali na významnú redukciu úmrtia a IM/30. deň ( $p < 0.015$ ) bez zvýšenia rizika intrakraniálneho krvácania (18). Šesť štúdií s počtom 6 458 pacientov jasne dokumentovalo, že diabetici s AKS výrazne profitujú z liečby IGPIIb/IIIa (redukcia mortality/30. deň, 6,2% vs. 4,6%,  $p < 0,007$ ) (19). Tento prínos z liečby IGPIIb/IIIa u diabetických pacientov platí pre konzervatívny i PCI liečebný postup. IGPIIb/IIIa abciximab a eptifibatid majú dokázaný benefit v rámci PCI, eptifibatid a tirofiban sú indikované v prípadnom konzervatívnom manažmente chorých AKS-NSTE a s vysokým rizikom.

V ostatných rokoch sa pertraktuje otázka, ktorý heparín dať v liečebnej schéme NAP/NQIM. Donedávna bol konsenzus v použití intravenózneho NFH, ktorý dokázal svoju účinnosť v znížení ischemických komplikácií NAP včítane mortality. Vďaka veľmi pozitívnym výsledkom, ktoré boli dokázané vo viacerých klinických štúdiách pri použití NMH v rámci liečby venózných patologických stavov, sa postupne NMH začali testovať v klinických štúdiách aj pri arteriálnom postihnutí a to najmä pri aterosklerotickej koronárnej chorobe srdca.

Liečba štandardným NFH má z pohľadu klinika viaceré nevýhody (1, 2, 4, 20, 22, 23):

- nutnosť kontinuálneho i. v. podávania pumpou – dávkovačom,
- opakované laboratórne kontroly účinnosti liečby,
- zvýšená náročnosť pre ošetrojúci personál,
- limitovanosť „pohodlia“ pacienta,
- trombocytopenia,
- reaktivácia trombotického procesu po zastavení podávania heparínu (rebound fenomén heparínu),
- aktivácia trombocytov,
- nepredvídateľnosť liečebného účinku,
- obmedzená možnosť použitia v ambulantných podmienkach.

Predikcia účinnosti terapie štandardným i. v. heparinom je nízka a je viazaná na intenzívne monitorovanie pacienta (menej ako 50% pacientov je v prvých dňoch udržaných v správnom rozmedzí hodnôt APTT (RKČ) s tendenciou kolísania od hyperkoagulačných po závažne hypokoagulačné hodnoty (20).

Použitie NMH potláča všetky vyššie uvedené nevýhody štandardného i. v. NFH pri zachovaní a zvýraznení pozitívnych účinkov heparínu. Od roku 1996 bolo uskutočnených a publikovaných viacero významných klinických štúdií, ktoré potvrdili účinnosť a bezpečnosť NMH v liečbe NAP/NQIM. Nakoľko heparín je základnou antikoagulačnou liečbou pri AKS-NSTE bližšie rozoberieme štúdie s NMH v tejto indikácii.

### Klinické štúdie s nízkomolekulárnymi heparínmi v liečbe akútnych koronárnych syndrómov bez ST elevácie (NAP/NQIM)

Použitie NMH (dalteparin, enoxaparin, nadroparin) v manažmente AKS bez ST elevácie sa odvíja od 7. záverovaných štúdií (1 pilotná nadroparinová štúdia – Gurfinkel a spol., 1995) a 6 randomizovaných multicentrických štúdií: FRISC 1, FRIC, ESSENCE, TIMI 11 B, FRAX.I.S, FRISC 2) (2, 3, 21, 22, 23, 24, 25).

Pilotná nadroparinová štúdia (nízky počet pacientov, nezahrnula vysoko rizikové stavy, NQIM a pofinfarktovú anginu pectoris) ako prvá štúdia s NMH v arteriálnej patológii poukázala na výraznú účinnosť NMH v liečbe NAP (22% zníženie kardiovaskulárnych príhod oproti i. v. heparínu). Napriek určitým limitom otvorila táto pekná štúdia cestu pre randomizované multicentrické štúdie s NMH.

### FRISC 1 štúdia

Štúdia FRISC 1 (*Fragmin during instability in coronary artery disease*, 1996) je prvá multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia s počtom pacientov 1 506, ktorá jasne preukázala benefit NMH dalteparinu v dávke 120 j/kg (maximálne 10 000 j) každých 12 hodín subkutánne (s. c.). Štúdia mala dve fázy. V akútnej hospitalizačnej fáze (6 prvých dní) dalteparin skupine pacientov s NAP/NQIM signifikantne znížil oproti placebo (injekcia chloridu sodného) riziko úmrtia, vzniku AIM ( $p = 0.001$ ), celkovú kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu o 63%. Všetci chorí v dalteparinovej i placebovej skupine, ktorí nemali kontraindikácie dostávali kyselinu acetylsalicylovú + betablokátor + nitráty + prípadne blokátor kalciového kanála. Liečbou dalteparinom sa významne znížili i ďalšie kombinované sledované ukazovatele („endpointy“) a to úmrtie + vznik AIM + potreba revaskularizačných výkonov (koronárna angioplastika, aortokoronárny bypass) ( $p < 0,001$ ) ako i úmrtie + vznik AIM + potreba nefrakcionovaného i. v. heparínu ( $p = 0,001$ ). V ambulantnej fáze pretrvával benefit dalteparinu napriek zníženému dávkovaniu (1 x 7 500 j s. c./deň) v celej skupine sledovaných pacientov, avšak signifikantný benefit na 40. deň sa zaznamenal v skupine nefajčiarov ( $p < 0,003$ ), v skupine pacientov s pozitívnym troponínom T (40. deň:  $p < 0,05$ , 150 deň:  $p < 0,001$ ). Vo vysoko rizikovej skupine chorých s pozitívnym troponínom T sa dosiahla na 40. deň 50% redukcia mortality a vzniku AIM (26). Tento výraznejší benefit NMH v rizikovejších podskupinách chorých potvrdili i ďalšie štúdie (ESSENCE, FRISC 2). Všeobecne môžeme konštatovať, že čím rizikovejší pacient, tým vyšší prínos z liečby NMH.

### FRIC štúdia

Štúdia FRIC (*Fragmin in unstable coronary artery disease*, 1997), druhá randomizovaná multicentrická štúdia s dalteparinom s počtom pacientov 1 482 priniesla klinicky cenný poznatok rovnocennosti NMH dalteparinu s i. v. NFH v akútnej fáze liečby (prvých 6 dní) NAP/NQIM. Dlhodobá ambulantná liečebná fáza, tak ako v štúdií FRISC 1, nepriniesla očakávaný benefit pravdepodobne v dôsledku zníženia dávkovania dalteparinu a tým nedostatočného potlačenia reaktivácie trombogénneho procesu pri základnom ochorení. Upresnenie dávkovania v rámci dlhodobiejšieho podávania dalteparinu v tretej úspešnej dalteparinovej štúdií FRISC 2 prinieslo významný benefit (podskupina chorých s pozitívnym troponínom T) zníženia kardiovaskulárnych závažných komplikácií u pacientov čakajúcich na revaskularizačnú liečbu koronárnych tepien.

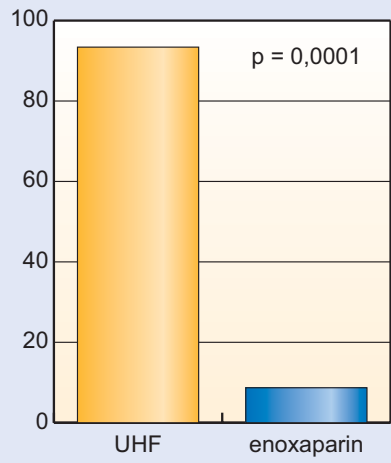
Vo všetkých dalteparinových štúdiách bol tento NMH veľmi dobre tolerovaný, s nižším výskytom komplikácií oproti i. v. NFH. Dalteparin bol schválený pre liečbu nestabilnej artériovej koronárnej choroby srdca v USA a vo viacerých štátoch Európy.

### Štúdia ESSENCE

Štúdia ESSENCE (*Efficacy and safety of subcutaneous Enoxaparin in non-Q wave coronary events*, 1997, 1998) je multicentrickou randomizovanou dvojito zaslepenou štúdiou s počtom pacientov 3 171, ktorá si kládla za cieľ dokázať lepšiu účinnosť enoxaparínu v porovnaní s i. v. NFH v liečbe NAP/NQIM. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s novovzniknutou pokojovou anginou pectoris, s trvaním bolesti menej ako 24 hodín (pre porovnanie v štúdií FRISC 1 do 72 hodín) pred randomizáciou a s dokázanou ischemickou chorobou srdca. Hlavné sledované ukazovatele boli: incidencia úmrtia, vznik AIM alebo recidivujúca ischemia resp. rekurentná angina pectoris na 14. deň. V znížení ischemických príhod (úmrtie + AIM + rekurentná angina pectoris) u pacientov s NAP/NQIM je enoxaparin 1 mg/kg s. c. každých 12 hodín v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou účinnejší ako i. v. NFH podávaný v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou. V skupine chorých liečených enoxaparinom dochádza k signifikantnému relatívnemu zníženiu rizika na 14. deň o 16% ( $p < 0,0190$ ) a na 30. deň o 15% ( $p < 0,016$ ). Navyše tento počiatočný benefit enoxaparínu pretrváva 12 mesiacov ( $p < 0,02$ ). Taktiež revaskularizačné výkony (angioplastika, bypass) boli významne znížené v enoxaparinovej skupine chorých.

Vo svetle výsledkov štúdie ESSENCE môžeme zhrnúť, že absolútny benefit enoxaparinovej liečby je zabránenie 1,5 úmrtia alebo AIM

**Graf 1. Výsledky štúdie ESSENCE – zmeny von Willebrandovho faktora počas 48 hodín**



na 100 liečených pacientov, bez významného zvýšenia závažných hemoragických komplikácií (6,5% vs. 7%), trombocytopenie (2,7% vs. 3%) a tento benefit pretrváva 1 rok. Malé krvácajúce komplikácie, najčastejšie ekchymózy v mieste vpichu sú významne častejšie v enoxaparínovej skupine (11,9% vs. 7,2%,  $p < 0,001$ ).

Nakoľko včasné zvýšenie (48 hod.) von Willebrandovho faktora je prediktívnym ukazovateľom nepriaznivého klinického vývoja stavu pacienta, klinický benefit enoxaparínu sa môže okrem iného odvíjať i od signifikantne zníženého vzostupu tohto faktora ( $p < 0,0001$ ) v enoxaparínovej liečebnej podskupine chorých (27).

Liečba enoxaparínom je nielen účinná, bezpečná ale i ekonomicky výhodná (7 miliónov libier/rok redukcia nákladov v liečbe NAP vo V. Británii) (28, 29).

Na záver štúdie ESSENCE je vhodné pripomenúť, že čím rizikovejší pacienti (depresie ST segmentu na ekg, pacienti liečení kyselinou acetylsalicylovou pred objavením sa NAP...), tým výraznejší prínos z enoxaparínovej liečby.

### Štúdia TIMI 11B

Štúdia TIMI 11B (*Thrombolysis in myocardial infarction 11B*, 1999) s počtom pacientov 3 910 poukázala na obdobné významné pozitívne výsledky enoxaparínom liečených pacientov s NAP/NQIM v akútnej fáze. Dizajn štúdie TIMI 11B sa odlišoval od štúdie ESSENCE najmä v úvodnej i. v dávke enoxaparínu a potom v hodnotiacich kombinovaných kritériách, kde popri mortalite, AIM sa miesto recidivujúcej ischémie hodnotila frekvencia, potreba revaskularizačných výkonov. Benefit liečby pretrvával 43. deň ( $p < 0,049$ ), nevýznamne 3. mesiac a 12. mesiac. Dlhodobé podávanie enoxaparínu je spojené s vyšším výskytom závažných krvácajúcich komplikácií.

Metaanalýza štúdií ESSENCE a TIMI 11B poukázala na významné ( $p < 0,02$ ) zníženie

mortality a ischemických príhod pri liečbe enoxaparínom oproti nefrakcionovanému heparínu a to bez zvýšenia rizika závažných krvácajúcich komplikácií. Významný benefit pretrvával nielen 8. deň, 14. deň, ale i na 43. deň (30).

### Štúdia FRAX.I.S

Štúdia FRAX.I.S (*Fraxiparin in ischaemic syndrome*, 1999) s počtom pacientov 3 486 randomizovala do 48 hodín pacientov s NAP/NQIM buď do nadroparínovej (0,1 ml/10 kg s. c. každých 12 hodín) alebo do i. v. heparínovej skupiny. 6. a 14. deň boli vyhodnotenými primárne sledované ukazovatele („endpointy“), ktoré boli v tejto štúdií: úmrtie, vznik AIM, refraktérna angina pectoris (6. deň) alebo rekurencia NAP (14. deň). Obdobne ako štúdia FRIC, štúdia FRAX.I.S preukázala minimálne rovnocennosť nadroparínu oproti i. v. NFH. Podávanie NMH nad 6. deň už neprineslo očakávaný aditívny benefit, naopak zvyšuje výrazne riziko krvácajúcich komplikácií. Je potrebné poznamenať, že v tejto štúdií bola veľmi striktné kontrolovaná a riadená antikoagulačná liečba v skupine i. v. NFH.

### FRISC 2 štúdia

FRISC 2 (*Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease*, 1999) zahrnila oproti predchádzajúcim dalteparínovým štúdiám 3 488 pacientov. Štúdia sledovala viaceré ciele:

- efekt dalteparínu po akútnej fáze počas 3 mesiacov,
- porovnanie dvoch liečebných stratégií: skorej intervenčnej oproti selektívnemu intervenčnému prístupu pacientov s NAP/NQIM (každá skupina dostávala dalteparín).

Hlavné klinické sledované ukazovatele boli: úmrtie + AIM/3 mesiac, resp. 6 mesiac v intervenčnej skupine. Podávanie dalteparínu okrem akútnej fázy, kedy sa aplikoval dávko-

váci protokol z FRISC 1 štúdie, bolo upravené podľa pohlavia a váhy:

- ženy s váhou pod 80 kg a muži s váhou pod 70 kg: 2 x 5 000 j. s. c./deň/3 mesiace,
- ženy s váhou nad 80 kg a muži s váhou nad 70 kg: 2 x 7 500 j. s. c./deň/3 mesiace.

Zo záverov z intervenčného invazívneho ramena štúdie FRISC 2 na tomto mieste iba spomenieme, že u pacientov liečených dalteparínom riziko postprocedurálnych nových srdcových príhod bolo podstatne znížené. Ďalšia analýza invazívnej skupiny v štúdií presahuje rámec tejto kapitoly a zameranie článku. Bližšie však uvedieme skupinu pacientov liečených dalteparínom pri vyššie uvedenom dávkovaní oproti placebo počas 3–6 mesiacov. Výrazná redukcia úmrtia, AIM o 43% ( $p < 0,003$ ) sa dosiahla liečbou dalteparínom 45 dní (30 dní 47% relatívna redukcia rizika).

Záverom môžeme konštatovať, že skorý dalteparínový benefit (výrazný pokles úmrtia a AIM) u klinicky stabilizovaných pacientov s NAP/NQIM je vhodné a možné predĺžiť, a to pokračovaním podávania dalteparínu až do realizácie adekvátnej koronárnej revaskularizácie pacienta.

V závere tejto kapitoly o klinických štúdiách s NMH v rámci AKS bez ST elevácie sa vynára otázka hierarchie a tým i využitia v klinickej praxi jednotlivých NMH. Ak pripustíme porovnanie výsledkov klinických štúdií, je potrebné zdôrazniť, že neporovnávame dva preparáty (lieky), ale dve liečebné stratégie.

Klinické štúdie s NMH pri liečbe NAP/NQIM sa názvjom líšia:

- v sledovaných cieľových ukazovateľoch („endpointoch“),
- v rôznom dizajne (vstupných kritériách) štúdií,
- v jednotlivých typoch NMH,
- v dávkovaní NMH,

**Obrázok 1.**

### Stabilizácia akútneho koronárneho syndrómu Metaanalýza TIMI 11B, ESSENCE úmrtie / akútny infarkt myokardu / urgentná revaskularizácia

Deň	NFH	ENOX		Redukcia %	p
2	6,3	4,9		23	0.02
8	13,5	11,0		21	0.001
14	15,7	12,8		21	0.005
43	18,8	15,6		20	0.005

0,5 Enoxaparín lepší | 1 Nefrakcionovaný Heparín (NFH) lepší | 2

(8.d.–14.d.–43.d. redukcia úmrtia / AIM)

Antman E. et al. *Circulation* 1999, 100:1602–1608 – modifikované

- v spôsobe podávania NMH (bolus, s. c.),
- v hodnotách APTT (pri i. v. heparine),
- v nerovnom trvaní liečby heparinovej skupiny,
- v neporovnateľnosti výsledkov i. v. heparinovej skupiny v niektorých štúdiách,
- vo vyhodnocovaní vysokorizikových podskupín chorých (troponín T).

### Záver pre klinickú prax

Záverom zdôrazníme posolstvo pre každodennú klinickú prax, ktorá sa odvíja od vyššie uvedených štúdií:

- NMH (dalteparin, enoxaparin, nadroparin) v s. c. podávaní 2 x/deň v trvaní 3–7 dní je vo svetle medicíny dôkazov dobre dokumentovanou a dostupnou antitrombotickou liečebnou stratégiou spolu s kyselinou acetylsalicylovou a najnovšie spolu s klopidogrelom v rámci nestabilnej artériovej koronárnej choroby srdca,
- liečba NMH je minimálne aspoň tak účinná ak nie lepšia, ako i. v. heparinová liečba,
- liečba NMH má viaceré výhody oproti i. v. NFH liečby a preto je potrebné NMH vzhľadom na ich účinnosť, jednoduchosť, pohodlnosť a ekonomický benefit zaradiť do každodenného armamentária v liečebnom manažmente pacientov s NAP/NQIM,
- vo svetle výsledkov štúdií s enoxaparínom je tento NMH liekom voľby v akútnej fáze koronárnej choroby srdca bez elevácie ST segmentu (americké odporúčania uprednostňujú enoxaparín, ale uvádzajú aj dalteparin, európske odporúčania dali priestor pre všetky tri NMH) (5, 15).

Nedávno zverejnené komparatívne štúdie medzi NMH poukázali na prednosť enoxaparínu v liečbe AKS-NSTE a na výrazný a lepší proti-zápalový účinok NMH oproti NFH (31, 32).

Antitrombotická liečba pri AKS-NSTE je základným liečebným pilierom. Každý pacient z AKS-NSTE by mal byť liečený trojkombináciou KAS + heparin (NMH) + klopidogrel (tiklopidin) a vysokorizikový pacient s IGPIIb/IIIa s následnou koronarografiou a eventuálne PCI. Myslíme si, že niektoré uvedené základné informácie najmä o protidoštičkovej liečbe, môžu byť užitočné aj v každodennej praxi praktického lekára.

### Literatúra

1. Campbell R, Wallentin L, Verheugt F, et al. Management strategies for better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314–322.
2. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–568.
3. Klein W, and FRIC study group. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease study. *Circulation* 1997; 96: 61–68.
4. Montalescot G, Philippe F. La thrombose coronaire et ses traitements. John Libbey Eurotext, Paris 1998, 231p.
5. Bertrand M, Simoons M, Fox K, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–1840.
6. Xiao Z, Thérout P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 251–256.
7. Cohen M, Adams P, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non Q wave infarction in nonprior aspirin group users: primary endpoints analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994; 89: 81–88.
8. RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–830.
9. Thérout P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–1111.
10. Thérout P, Waters D, Qiu S, et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045–2048.
11. Oler A, Wholey M, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 811–815.
12. Thérout P, Waters D, Lam J, Jumeau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141–145.
13. Hass W, Easton D. Ticlopidine, platelets and vascular disease. Springer-Verlag New York 1993, 162s.
14. Hricák V. Ticlopidin a jeho klinické využitie v rámci kardiovaskulárnych ochorení. *Inter med* 2002; 2: 358–360.
15. ACC/AHA Task Force on practice guidelines. Management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–1374.
16. Yusuf S, Mehta S, Zhao F, on behalf of the CURE trial investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966–972.
17. Hricák V. Nízkomolekulové heparíny pri koronárnej trombóze. In: Remková A, a spol. Nízkomolekulové heparíny v prevencii a liečbe trombóz. SAP Bratislava, 2000: 107–124.
18. Boersma E, Harrington R, Moliterno D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 359: 189–198.
19. Roffi M, Chew D, Mukerjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce morbidity in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–2771.
20. Hricák V, Sumbal J, Kozlovsky M, Tomašovič B, Záreczky P. Antithrombotic treatment of patients with acute coronary syndromes: comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Heart* 2000; 83 (suppl. II) A18.
21. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FRISC II) investigators. Long term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701–707.
22. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, et al. (Essence study group). A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–453.
23. Cohen M. Low molecular weight heparins in the management of unstable angina /non-Q-wave myocardial infarction. *Sem Thromb Haemost* 1999; 25 (Suppl. 3): 113–121.
24. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, et al. 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.
25. FRAX.I.S. study group. *Eur Heart J* 1999; 20: 1553–1562.
26. Lindahl B, and FRISC study group. Risk stratification in unstable coronary artery disease: additive value of troponin-T determination and predischARGE exercise tests. *Eur Heart J* 1997; 7: 762–770.
27. Montalescot G, Philippe F, Ankrí A, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 294–299.
28. Fox K, Bosanquet N. Assessing the UK cost implications of the use of low molecular weight heparin in unstable coronary artery disease. *Br J Cardiol* 1998; 5: 92–105.
29. Mark D, Cowper P, Berkowitz S, et al. Economic assessment of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients. *Circulation* 1998; 97: 1702–1717.
30. Antman E, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non Q wave myocardial infarction. TIMI 11B – ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602–1608.
31. Montalescot G, Sollier C, Chibedi D, et al. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non ST-segment elevation acute myocardial infarction (The Armada study). *Am J Cardiol* 2003; 91: 925–930.
32. Michalis L, Katsouras Ch, Papamichael N, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes: The EVET trial. *Am Heart J* 2003; 146: 304–310.