

# STUDIE SYNERGY – NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARIN V ČASNÉ INVAZIVNÍ LÉČBĚ AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU

Petr Janský

Kardiologická klinika II. LF UK a FN Motol, Praha

Studie SYNERGY prokázala, že nízkomolekulární heparin enoxaparin je přinejmenším stejně účinný jako nefrakcionovaný heparin u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST segmentu léčených časnou invazivní revaskularizační strategií.

**Klíčová slova:** akutní koronární syndrom, enoxaparin, časná revaskularizace.

## SYNERGY STUDY – LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN IN THE EARLY INVASIVE THERAPY OF ACUTE CORONARY SYNDROME

SYNERGY study has proven that low-molecular-weight heparin enoxaparin is as effective as unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome treated by early invasive revascularization strategy.

**Key words:** acute coronary syndrome, enoxaparin, early revascularization.

Nízkomolekulární heparin enoxaparin byl již v léčbě akutních koronárních syndromů podroben rozsáhlému programu klinického testování. Studie ESSENCE a TIMI 11B<sup>(1,2)</sup> i jejich metaanalýza<sup>(3)</sup> prokázaly, že ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem dochází při podávání enoxaparínu pacientům s nestabilní anginou pectoris nebo infarktem myokardu bez elevací ST k přibližně 20% redukci výskytu kombinace úmrtí a nefatálního infarktu. Léčba přitom nebyla spojena se zvýšením rizika závažnějších krvácení během hospitalizace. Pacienti v těchto studiích však byli léčeni z dnešního pohledu relativně konzervativním způsobem, s malým počtem urgentně prováděných revaskularizačních zákroků. Studie INTERACT pak ukázala, že enoxaparin je účinnější než nefrakcionovaný heparin i u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa eptifibatidem<sup>(4)</sup>.

V této studii již byli sice katetrizováni 2/3 pacientů, většina však s několikadenním odstupem od zahájení léčby. Další studie i data z registrů svědčí proto, že enoxaparin je účinnou a bezpečnou alternativou nefrakcionovaného heparinu také při periprocedurální antikoagulační u perkutánních koronárních intervencí.

Dosud nezodpovězená zůstává otázka, zda je léčba enoxaparinem přínosná a bezpečná i u pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří jsou katetrizováni velmi časně, jak to odpovídá současným moderním trendům. Je možno intervenovat pacienta s akutním koronárním syndromem, který přichází časně do katetrizační laboratoře na nízkomolekulárním heparinu, aniž by se během výkonu přidával nefrakcionovaný heparin a aniž by byly kontrolovány koagulační parametry? Je při velmi čas-

né katetrizaci ještě nějaký prostor proto, aby se projevil přínos enoxaparínu? Nehrozí naopak více trombotických komplikací samotných intervenčních výkonů?

Na všechny tyto otázky se pokusila dát definitivní odpověď rozsáhlá klinická studie SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors), jejíž výsledky byly za velké pozornosti prezentovány v sekci Late-breaking clinical trials na letošním výročním sjezdu American College of Cardiology.

Do studie SYNERGY bylo ve 467 centrech ve 12 zemích zařazeno 10 027 vysoce rizikových pacientů s akutním koronárním syndromem ve věku nad 18 let, s ischemickými symptomy v trvání alespoň 10 minut v posledních 24 hodinách. K zařazení do studie museli pacienti dále splňovat alespoň dvě z následujících kritérií – věk nad 60 let, pozitivní srdeční markery (CKMB nebo troponin I či T) nebo změny ST segmentu (ST deprese nebo přechodné elevace ST). Průměrný věk pacientů byl 68 let, tedy více než v předchozích studiích, 34% tvořily ženy.

Třicet procent pacientů mělo diabetes a 70% byli hypertonici. Nemocní byli léčeni maximálními adjuvantními terapiemi podle doporučení ACC/AHA. Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa dostalo 57% pacientů a 66% bylo léčeno clopidogrelem.

Pacienti byli randomizováni k léčbě enoxaparinem v dávce 1 mg/kg s. c. každých 12 hodin a nebo k podávání nefrakcionovaného heparinu v dávce 60 j/kg jako i. v. bolus, po kterém následovala infuze rychlostí 12 j/kg/hod., s cílovým aPTT mezi 50–70 sekundami.

Katetrizace byly prováděny kdykoli po podání dávky nízkomolekulárního heparinu

a během intervencí bylo důrazně doporučeno pokračovat v přidělené studijní medikaci. Pokud byli pacienti katetrizováni do 8 hodin od poslední dávky enoxaparínu, nebyla během výkonu podávána žádná další dávka. V rozmezí 8–12 hodin od poslední aplikace enoxaparínu byl během intervence přidáván i. v. bolus 0,3 mg/kg enoxaparínu. Enoxaparin byl vysazován 8 hodin před plánovanou chirurgickou revaskularizací. Ve skupině léčené nefrakcionovaným heparinem byl během PCI podáván heparin i. v. s cílovým ACT 250 sekund. Heparin byl vysazován minimálně 6 hodin před elektivní operací. Ve studii SYNERGY byla skutečně prováděna agresivní revaskularizační strategie. Více než 90% pacientů bylo katetrizováno časně (medián 21 hodin od randomizace). Katetrizační intervenci mělo provedeno 47% nemocných a 19% bylo revaskularizováno chirurgicky.

Primární endpoint studie – výskyt úmrtí a nefatálního infarktu myokardu po 30 dnech – se vyskytl u 14% pacientů na enoxaparinu a u 14,5% pacientů na nefrakcionovaném heparinu. Rozdíl nebyl statisticky významný. Statisticky významně se nelišily i další sledované parametry – mortalita, výskyt nefatálních infarktů nebo cévních mozkových příhod.

Velmi důležitým zjištěním bylo, že enoxaparin byl i přes krátké trvání léčby schopen zajistit efektivní antikoagulační u pacientů, kterým byly prováděny koronární intervence. Nebyl nalezen žádný rozdíl v počtu náhlých uzávěrů koronárních tepen, ve výskytu neúspěšných výkonů nebo v nutnosti provádět urgentní operace.

Krvácivé komplikace ve studii SYNERGY nebyly časté. Méně závažná krvácení se sice

vyskytla o něco častěji u pacientů léčených enoxaparinem (TIMI major bleeding 9,1 % vs 7,6 %, p 0,008), ale výskyt krvácení vedoucích k hemodynamickému zhoršení či intrakraniálních krvácení se statisticky významně neliší. Nebyl také nalezen statisticky významný rozdíl v počtu krevních transfuzí.

Hodnocení výsledků studie je komplikováno faktem, že 75 % nemocných dostávalo enoxaparin nebo nefrakcionovaný heparin již před randomizací. Po randomizaci tedy došlo u významné části pacientů ke změně léčby. Některým pacientům pak byla proti doporučení protokolu navíc měněna terapie během koronárních intervencí na základě rozhodnutí katetrizujících lékařů. Sekundární analýza výsledků studie ukázala, že pacienti, kteří byli léčeni enoxaparinem již před randomizací a zůstali jím léčeni v dalším průběhu studie, měli statisticky významnou 18% relativní redukci primárního endpointu (úmrtí a nefatální infarkt) ve srovnání s pacienty, kteří byli po celou dobu léčení nefrakcionovaným heparinem (12,8 % vs 15,6 %, p 0,0029). Analýza také naznačila, že změna antitrombotické terapie v průběhu studie vedla ke zvýšení rizika krvácení a ke zhoršení klinického průběhu.

Studie SYNERGY tedy prokázala, že enoxaparin je minimálně stejně účinný a bezpečný jako nefrakcionovaný heparin u rizikových pa-

**Tabulka 1. Hlavní výsledky studie SYNERGY po 30 dnech**

Parametr	enoxaparin	nefrakcionovaný heparin	stat. významnost
úmrtí/IM	14 %	14,5 %	ne
úmrtí	3,2 %	3,1 %	ne
IM	11,7 %	12,7 %	ne
CMP	1,0 %	0,9 %	ne
hemoragické CMP	< 0,1 %	< 0,1 %	ne

**Tabulka 2. Výsledky po 30 dnech u pacientů léčených pouze jedním typem studijní léčby**

Parametr	enoxaparin (n=3398)	nefrakcionovaný heparin (n=2740)	stat. významnost
úmrtí/IM	13,3 %	15,9 %	ano
krvácení GUSTO severe	3,1 %	2,2 %	ano
krvácení TIMI major	9,3 %	7,9 %	ne

cientů s akutním koronárním syndromem bez perzistujících elevací ST, kteří jsou léčeni velmi časnou invazivní strategií s použitím intenzivní adjuvantní antitrombotické terapie. Výsledky studie navíc naznačují velmi zajímavé a důležité poučení. Pacienty s akutním koronárním

syndromem je možno léčit buď enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem. Měli by však zůstat na zvoleném způsobu antikoagulační v průběhu celé léčby včetně perkutánní koronární intervence.

#### Literatura

1. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. 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.
2. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, 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.
3. Antman EM, 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.
4. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238–244.