

Stosowanie blokerów receptora IIb/IIIa w ostrych zespołach wieńcowych. Miejsce eptyfibatydu w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST – zapomniana możliwość terapeutyczna

Using IIb/IIIa blockers in therapy of acute coronary syndrome. The role of eptifibatide in ST-elevation in myocardial infarction therapy – forgotten possibility

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Post Kardiol Interw 2009; 5, 4 (18): 181-187

Ostry zespół wieńcowy – zawał serca bez uniesienia odcinka ST

Minęło 15 lat od opublikowania pierwszego dużego badania z randomizacją (EPIC) oceniającego wpływ blokera IIb/IIIa (abciximab) na wynik leczenia choroby wieńcowej metodą przeszłokórnej angioplastyki (PCI) [1]. Po tak długim okresie doświadczeń z tą grupą leków wykrystalizował się w środowisku kardiologów interwencyjnych powszechnie obowiązujący paradygmat dotyczący strategii ich stosowania u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS).

Po pierwsze, przy braku sukcesów doustnych form tej grupy leków, w powszechnym użyciu pozostały trzy leki podawane dożylnie lub dowieńcowo: abciximab, tirofiban i eptyfibatyd. Trzeba przyznać, że spośród nich największe wrażenie zrobiły badania z abciximabem, które dotyczyły przede wszystkim chorych z wysokim ryzykiem leczonych PCI: wymienione już EPIC oraz EPILOG [2], CAPTURE [3] i EPISTENT [4]. Wszystkie zakończyły się klinicznym sukcesem i ugruntowały pozycję abciximabu jako leku preferowanego. Nowe badania ostatnich lat podważyły nieco wiarę w nadzwyczajną skuteczność tego leku. W ACS (ISAR-REACT 2) u chorych leczonych uderzeniowymi dawkami kłopidogrelu (600 mg) korzyści ze stosowania abciximabu dotyczyły jedynie chorych z wysokim ryzykiem. U chorych z niskim ryzykiem nie uzyskano spodziewanych efektów klinicznych [5]. Podobny fenomen obserwowano w planowanych zabiegach PCI u chorych z umiarkowanym ryzykiem (ISAR-REACT) i u chorych z cukrzycą (ISAR-SWEET) [6, 7]. Podana przed zabiegiem PCI

dawka 600 mg kłopidogrelu niwelowała spodziewane dodatkowe korzyści wynikające z równoczesnego stosowania abciximabu. Badania te dowiodły, że u części chorych uderzeniowe dawki kłopidogrelu mogą skutecznie zastąpić kosztową terapię abciximabem. Z powodu braku analogicznych badań nie wiemy, jaki jest wpływ równoczesnego podawania dużych dawek kłopidogrelu i eptyfibatydu w populacjach z niskim i wysokim ryzykiem. W okresie powszechnego stosowania kosztownego abciximabu nie dziwią badania zmierzające do oceny jego rzeczywistej skuteczności w porównaniu z uderzeniowymi dawkami znacznie tańszego kłopidogrelu. Tym bardziej, że stosowanie uderzeniowych dawek kłopidogrelu przed zabiegami PCI jest powszechnie zalecane. Silna pozycja terapeutyczna abciximabu, ustalona na podstawie wcześniejszych badań, została mocno nadwyrażona.

Po drugie, historia badań z eptyfibatydem jest mniej błyskotliwa. Wielkie i zakończone sukcesem badanie PURSUIT [8] zaplanowano w celu oceny wpływu leku na leczenie ostrych zespołów w szerokim zakresie praktyki klinicznej. W badaniu tym z założenia nie planowano wczesnej angioplastyki. W świetle dzisiejszych tendencji, polegających na wczesnym leczeniu inwazyjnym niemal każdego ACS (zawału serca bez uniesienia odcinka ST – ang. *no ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI), badanie to ma już znaczenie historyczne. Z patofizjologicznego punktu widzenia dowiedziono, że w ACS skuteczna blokada aktywnego receptora IIb/IIIa płytek prowadzi do istotnego zmniejszenia liczby powikłań klinicznych. Dwa inne

Adres do korespondencji/Corresponding author: prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, +48 601 740 272, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: stefan.grajek@wp.pl, stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl
Praca wpłynęła 28.10.2009, przyjęta do druku 9.11.2009.

duże badania oceniające eptyfibatyd u chorych leczonych PCI dostarczyły interesujących wyników. W badaniu IMPACT II wykazano wyraźną redukcję złożonego punktu końcowego (9,1 vs 11,6%), jakkolwiek różnica ta była na granicy istotności statystycznej [9]. Wynik nieco rozczarował, szczególnie w porównaniu z powyżej cytowanymi badaniami z abciksimabem. Nieco później się okazało, że zastosowano zbyt małe dawki leku, pozwalające jedynie na umiarkowane hamowanie agregacji płytek (< 60%) [10]. Zwiększenie dawki (podwójny bolus) w badaniu ESPRIT [11] zakończyło się spektakularnym sukcesem klinicznym. W okresie 30 dni od zabiegu PCI stwierdzono istotną redukcję złożonego punktu końcowego (6,4 vs 10,2%, $p < 0,0014$). Co więcej, dodatkowa analiza dowiodła, że korzyści z leczenia wzrastały ze wzrostem stopnia ryzyka zabiegu PCI [12], ponadto wzrostowi dawek nie towarzyszył wzrost liczby ciężkich powikłań krwotocznych [10].

Po trzecie, jak się zdaje, najpełniejsze zasady obowiązującego obecnie paradygmatu terapeutycznego prezentowane są w rekomendacjach międzynarodowych towarzystw kardiologicznych. Te zaś – dotyczące chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST – nie zalecają stosowania jedynie abciksimabu. W tabeli 1. zestawiono aktualne rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [13] i towarzystw amerykańskich [14]. Łatwo zauważyć, że wybór leku zależy od sposobu leczenia chorych z NSTEMI: inwazyjne vs zachowawcze. Rozpatrzmy najpierw leczenie inwazyjne i przyjrzyjmy się uważnie różnicom w zaleceniach. Wyraźnie widać, że wytyczne amerykańskie bardziej przyjaźnie traktują eptyfibatyd i tirofiban, proponując dla wszystkich trzech leków tę samą – pierwszą klasę zaleceń. Według tych wytycznych blokery IIb/IIIa przynajmniej na poziomie klasy traktowane są jednakowo (jedna klasa leków). Różnice dotyczą poziomu wiarygodności zaleceń. Poziom wiarygodności A zarezerwowano dla abciksimabu, a dla pozostałych leków B, ale różnica ta ma charakter bardziej ilościowy niż jakościowy. Po prostu poziom A to wiele badań klinicznych z ran-

domizacją, poziom B zaś to pojedyncze badanie z randomizacją lub kilka dużych badań bez randomizacji. Na proponowany poziom wiarygodności A dla abciksimabu miała zatem wpływ bogata historia badań nad lekiem, obejmująca powyżej cytowane i inne badania, które zostaną opisane w dalszej części pracy. Wytyczne europejskie są nieco bardziej restrykcyjne. Rezerwują pierwszą klasę zaleceń tylko dla abciksimabu, jakkolwiek proponowana klasa IIa dla eptyfibatytu i tirofibanu sugeruje, że przeważają dowody i opinie o skuteczności tych leków.

W amerykańskich wytycznych logicznie zaproponowano, iż w przypadkach leczenia eptyfibatydem czy tirofibanem w okresie poprzedzającym PCI, zabieg powinien być wykonywany przy użyciu tego samego leku – rekomendacja I A. W europejskich wytycznych ta sama sytuacja kliniczna ma poziom rekomendacji IIa B. Nie ma badań z randomizacją zaprojektowanych tylko dla oceny tej szczególnej sytuacji, jednak nagromadzona wiedza i doświadczenie kliniczne w leczeniu ACS podpowiadają kontynuację leczenia tym samym lekiem. W leczeniu zachowawczym (praktycznie coraz rzadziej stosowanym) oba dokumenty nie zalecają stosowania abciksimabu, a tylko eptyfibatyd lub tirofiban. Poziom wiarygodności zaleceń jest identyczny. W istocie zatem w świetle wytycznych przewaga abciksimabu nie jest tak zdecydowana, a stosowanie innych blokerów IIb/IIIa jest również klinicznie uzasadnione. Znacznie bardziej złożona jest rola blokerów IIb/IIIa w leczeniu chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

Ostry zespół wieńcowy – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Abciksimab

Kiedy przyrzeć się uważnie (tab. 2.) europejskim [15] i amerykańskim [16] wytycznym dotyczącym stosowania blokerów IIb/IIIa u chorych ze STEMI, zaskakuje fakt, iż pomimo wielu badań i metaanaliz, w których wykazano korzystny wpływ abciksimabu na kliniczny przebieg zawału, wszystkie leki z tej grupy mają drugą klasę zaleceń.

Tabela 1. Zalecenia ESC, ACC/AHA dotyczące stosowania blokerów IIb/IIIa w leczeniu zawału serca bez uniesienia odcinka ST

Table 1. ESC, ACC/AHA Guidelines. No ST-elevation myocardial infarction

Leczenie inwazyjne				
rekomendacje	ESC 2008		ACC/AHA 2007	
	klasa	wiarygodność	klasa	wiarygodność
abciksimab	I	A	I	A
tirofiban	IIa	B	I	B
eptyfibatyd	IIa	B	I	B
Początkowe leczenie zachowawcze				
abciksimab	nie jest rekomendowane		nie jest rekomendowane	
tirofiban	IIa	A	IIa	B
eptyfibatyd	IIa	A	IIa	B

Tabela 2. Zalecenia ESC, ACC/AHA dotyczące stosowania blokerów IIb/IIIa w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST**Table 2.** ESC, ACC/AHA Guidelines. ST-elevation myocardial infarction

rekomen- dacje	ESC 2008		ACC/AHA 2004/2007	
	klasa	wiarygodność	klasa	wiarygodność
abciksimab	IIa	A	IIa	B
tirofiban	IIb	B	IIb	C
eptyfibatyd	IIb	C	IIb	C

To prawda, że abciksimab ma klasę IIa (przeważają dowody potwierdzające przydatność), pozostałe zaś IIb (nie potwierdzono wystarczająco przydatności), wynika to jednak przede wszystkim ze znacznie większej liczby badań z tym lekiem w porównaniu ze sporadycznymi i dość późnymi badaniami nad zastosowaniem eptyfibatydu u chorych ze STEMI. Różnica ma więc charakter bardziej ilościowy niż jakościowy, o czym świadczy wspólna II klasa zaleceń dla całej grupy blokerów IIb/IIIa w obu rekomendacjach. Warto odnotować, iż stanowisko ACC/AHA dotyczące ich stosowania u chorych ze STEMI wyrażone w roku 2004 nie uległo zmianie w roku 2007 [16] pomimo opublikowania w tym czasie korzystnej dla abciksimabu (istotna redukcja śmiertelności u chorych ze STEMI leczonych PCI) metaanalizy [17].

W amerykańskich rekomendacjach dotyczących leczenia metodą PCI [18] chorych z NSTEMI również abciksimab znalazł się w klasie I, natomiast dla chorych ze STEMI podobnie – podtrzymano klasę II. Wypada podkreślić łatwość, z jaką – pomimo znacznie mniejszej liczby badań [15] – u chorych ze STEMI znalazł się w klasie I zaleceń klopidogrel, jakkolwiek jest to tylko (?) poziom wiarygodności C. Można się więc zastanowić, dlaczego (nie)zgodne opinie ekspertów i znaczna liczba badań z randomizacją nie wystarczyły do rekomendowania inhibitorów receptora IIb/IIIa – podobnie jak klopidogrelu – u chorych ze STEMI w klasie I zaleceń. W moim przekonaniu przyczyn jest kilka.

Pierwszą można by określić jako „patofizjologiczne rozczarowanie” po badaniach ASSENT 3 i GUSTO V [19, 20] (w obu badaniach nie zakładano planowej PCI). Pomimo rozlicznych dowodów na zwiększoną aktywność płytek u chorych z ACS i jej udział w tworzeniu zakrzepu zamykającego światło naczynia, złożone leczenie fibrynolitykiem i blokerami IIb/IIIa nie przyniosło oczekiwanych rezultatów klinicznych. Od wielu lat dominuje słuszny pogląd, iż optymalne leczenie zawału serca wymaga mechanicznego otwarcia tętnicy dozawałowej. Udział blokerów IIb/IIIa traktuje się więc jako leczenie wspomagające optymalną metodę udrożnienia tętnicy dozawałowej, oczekując zmniejszenia częstości występowania podostrej zakrzepicy i nawracających epizodów niedokrwienia wymagających kolejnych interwencji przezskórnych. Pomimo rozbieżnych opinii nie można wykluczyć również korzystnego wpływu leków na zapobieganie

mikroembolizacji po wszczępieniu stentu i lepszy przepływ tkankowy (MBG). Odrębny problem to pytanie, czy korzyści te przekładają się na redukcję śmiertelności w przebiegu zawału serca. To zmienione postrzeganie terapeutycznego mechanizmu stosowania blokerów IIb/IIIa z patofizjologicznego działania przyczynowo-skutkowego (tworzenie zakrzepu) na wspomagające (zapobieganie powikłaniom) mechaniczne otwarcie tętnicy dozawałowej mogło zaciążyć nad rekomendacjami dotyczącymi stosowania tych leków w zawałe serca. Dowodzi tego fakt zaniechania ich rekomendacji u chorych ze STEMI leczonych zachowawczo. Powtórzmy zatem pytanie: dlaczego korzyści ze stosowania tej grupy leków u chorych leczonych PCI nie są wystarczające, aby uzyskać klasę I zaleceń? Podobnie jak w badaniach dotyczących NSTEMI, u chorych ze STEMI znaczącą przewagę nad pozostałymi inhibitorami receptora IIb/IIIa ma abciksimab. RAPPORT [21] było pierwszym badaniem z randomizacją oceniającym łączne leczenie PCI + abciksimab vs PCI. W obu grupach stosowano kwas acetylosalicylowy (ASA) i heparynę. Pomimo istotnej redukcji liczby powikłań okołozabiegowych (stentowanie *bail-out* o 42% rzadsze niż w grupie placebo), odsetki zgonów po 6 miesiącach obserwacji nie różniły się istotnie (placebo 4,6 vs 4,3% abciksimab), podobnie jak złożony punkt końcowy (placebo 28,1 vs 28,2% abciksimab). W grupie abciksimabu obserwowano istotny wzrost liczby powikłań krwotocznych. Kolejne znane badanie to ADMIRAL [22]. Wyniki były niejednoznaczne. Wczesne (przed zabiegiem) podanie abciksimabu u chorych leczonych PCI powodowało istotnie lepszą (skala TIMI) drożność naczynia dozawałowego przed zabiegiem i po nim, utrzymującą się do 6 miesięcy, rzadszą konieczność ponownej rewaskularyzacji i nawroty niedokrwienia, lepszą funkcję lewej komory. Wskaźniki te jednak nie przełożyły się na śmiertelność 30-dniową i 6-miesięczną, podobnie jak na częstość ponownego zawału serca (?). Ostatecznie jednak częstość występowania złożonego punktu końcowego: zgon + ponowny zawał serca + konieczność ponownej rewaskularyzacji, była istotnie mniejsza po 30 dniach (abciksimab 6,0 vs 14,6% placebo) i 6 miesiącach (7,4 vs 15,9%). Akceptując ten dopuszczalny metodologicznie sposób szacowania wyników, ze zdziwieniem stwierdziłem, iż nawet tak rozbudowany złożony punkt końcowy po 30 dniach i 6 miesiącach nie okazał się istotnie zre-

dukowany u kobiet oraz u osób powyżej 65. roku życia. Interesujące było spostrzeżenie, iż punkt ten był istotnie zredukowany u osób, które otrzymały abciximab w trakcie transportu, przed przybyciem do pracowni hemodynamicznej. U chorych otrzymujących abciximab w pracowni złożony punkt końcowy nie był istotnie zredukowany. Ta zaskakująca różnica zapoczątkowała szereg badań koncentrujących się na ocenie skuteczności wczesnego (faza przedszpitalna) podawania blokerów IIb/IIIa u chorych ze STEMI. Przedłużona do 3 lat obserwacja populacji badania ADMIRAL wykazała, iż pomimo korzystnych trendów w zakresie spadku śmiertelności i ponownego zawału serca, odpowiednie wskaźniki nie różniły się istotnie [23]. Podsumowując wyniki tego badania, musimy się zgodzić, że pomimo poprawy wielu parametrów klinicznych nie były to różnice na tyle wyraźne, aby osiągnąć wymaganą zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach istotność statystyczną. Po części mogło to być następstwem małej liczebności badanej populacji (300 osób). Znacznie większą (> 2000) liczbę chorych ze STEMI objęto badaniem CADILLAC [24]. Chorych randomizowano do czterech grup: anioplastyka balonowa, angioplastyka balonowa + abciximab, stent, stent + abciximab. Dodanie abciximabu nie spowodowało istotnej redukcji liczby zgonów czy ponownego zawału zarówno po 30 dniach, jak i 6 miesiącach. Abciximab korzystnie redukował częstość ponownej rewaskularyzacji, ale jak wspominałem, nie przełożyło się to na redukcję śmiertelności czy liczby ponownych zawałów. W przeciwieństwie do badania ADMIRAL, nie obserwowano lepszego przepływu (TIMI) w tętnicy dozawowej w grupach otrzymujących abciximab, zarówno po angioplastyce balonowej, jak i po wszczepieniu stentu. W konkluzji autorzy piszą, iż stentowanie tętnicy dozawowej niezależnie od jednoczesnego użycia blokera IIb/IIIa jest najlepszą metodą leczenia zawału serca. Nie stosowanie abciximabu, lecz wszczepienie stentu stało się rutynowym postępowaniem w STEMI.

W żadnym z tych trzech ważnych i powszechnie cennionych badań skuteczne zmniejszenie powikłań okołozabiegowych nie przełożyło się na istotną redukcję śmiertelności czy nawet występowania ponownego zawału serca. Wszystkie jednak wykazywały mniej lub bardziej zaznaczony korzystny trend w zakresie tych ważnych punktów końcowych. W tej sytuacji pozostaje odwołać się do metaanaliz. Ich wyniki są również niejednoznaczne. W jednej z pierwszych Anderson i wsp. [25] u ponad 9 tys. chorych z ACS wykazali istotną względną redukcję ryzyka śmiertelności (o 29%) w grupie chorych leczonych łącznie PCI + abciximab vs PCI. Podział chorych na dwie podgrupy – z NSTEMI i STEMI – ujawnił jednak istotną redukcję śmiertelności tylko w pierwszej podgrupie. W kolejnej metaanalizie Kandzari i wsp. [26] udokumentowali istotną redukcję złożonego punktu końcowego (zgon + ponowny zawał + konieczność rewaskularyzacji)

po 30 dniach i 6 miesiącach obserwacji, ale efekt ten wynikał głównie z istotnego obniżenia ostatniej składowej. Liczby zgonów i ponownych zawałów serca nie zmniejszyły się istotnie i wyraźny trend ich redukcji obserwowany w 30. dniu, praktycznie zanikał w 6. miesiącu obserwacji. W kolejnych dwóch metaanalizach [17, 27] zdołano wykazać istotną redukcję śmiertelności i obie zasługują na uwagę z powodu ważnych spostrzeżeń klinicznych. DeLuca i wsp. [17] wykazali istotną redukcję śmiertelności po dodaniu IIb/IIIa u chorych leczonych PCI, w przeciwieństwie do chorych leczonych fibrynolitycznie. Z kolei Arahjo i wsp. [27] wykazali redukcję śmiertelności przy połączeniu abciximabu ze stentowaniem tętnicy dozawowej i brak podobnego efektu przy zastosowaniu leku w połączeniu z angioplastyką balonową. W tej ostatniej metaanalizie, mimo istotnie rzadszej konieczności wykonywania kolejnych PCI, nie obserwowano znaczącego spadku liczby ponownych zawałów serca. Zarejestrowano natomiast znamienne wzrost liczby powikłań krwotocznych. Obie metaanalizy udokumentowały istotną redukcję liczby zgonów, ale obie wzbudzają zastrzeżenia metodologiczne. Obok dużych badań z randomizacją włączono małe obserwacje kliniczne, w których łączna liczba chorych w obu ramionach była mniejsza od 100, ponadto czas obserwacji był bardzo zróżnicowany. W metaanalizie Tornvall i wsp. [28], opartej tylko na dużych badaniach z randomizacją dyskutowanych w międzynarodowych wytycznych, z jednakowym czasem obserwacji, nie zdołano wykazać istotnej redukcji śmiertelności w 30. dniu i 6. miesiącu. Obserwowany statystyczny spadek liczby ponownych zawałów serca po 30 dniach, po 6 miesiącach nie był istotny. Częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał, konieczność ponownej rewaskularyzacji) była jednak znacząco mniejsza w grupie leczonej PCI + abciximab zarówno w 30. dniu, jak i po 6 miesiącach. Autorzy przedstawili również wyniki skandynawskiego rejestru (SCAAR) ponad 7 tys. osób obserwowanych przez 32 miesiące. Połowa otrzymywała bloker IIb/IIIa (większość abciximab, ale również tirofiban lub eptyfibatyd). U ponad 90% chorych implantowano stent. Połączenie stentu z inhibitorem receptora IIb/IIIa skutkowało istotną redukcją śmiertelności w jednowymiarowej i wielowymiarowej analizie wariancji. Krzywe przeżywalności wyraźnie rozchodziły się przez cały okres obserwacji na korzyść podgrupy chorych leczonych wszczepieniem stentu z infuzją blokera IIb/IIIa.

Wobec rozbieżności uzyskanych wyników zarówno w badaniach z randomizacją, jak i różnorodnych metaanalizach, jednoznaczna interpretacja skuteczności klinicznej inhibitorów receptora IIb/IIIa jest utrudniona. Niewątpliwie częstość konieczności kolejnej nagłej rewaskularyzacji i nawrotów niedokrwienia są korzystnie redukowane. Te składowe złożonego punktu końcowego (z reguły występującego istotnie rzadziej) nie zawsze przekładają się

na istotną redukcję śmiertelności. W niektórych badaniach również – co najbardziej zaskakuje – nawet na częstość występowania ponownego zawału serca (*reinfarction*). Zapewne niejednoznaczność wyników i wspomniany uprzednio klimat „patofizjologicznego rozczarowania” spowodowały, iż blokery IIb/IIIa (przede wszystkim abciximab) nie uzyskały I klasy rekomendacji w leczeniu chorych ze STEMI. Trzeba jednak podkreślić, że wszystkie cytowane (poza ADMIRAL) badania dotyczyły podawania inhibitorów receptora IIb/IIIa w trakcie wykonywania zabiegu PCI. Poruszony w badaniu ADMIRAL [22] problem wczesnego (przed PCI) podawania inhibitorów IIb/IIIa obecnie jest przedmiotem intensywnych badań [29–32]. Wyniki są interesujące i mogą przywrócić nieco wiarę w „patofizjologiczne znaczenie” tej grupy leków w leczeniu zawału serca. Wczesne podanie – kilka godzin przed zabiegiem, najlepiej w czasie transportu do pracowni hemodynamicznej (podobnie jak fibrynoliza w fazie przedszpitalnej) – znacznie zwiększa ich kliniczną efektywność. Może to w przyszłości wpłynąć na zmianę klasy zaleceń. Konieczne są jednak dalsze badania z randomizacją nad tym sposobem leczenia chorych ze STEMI. Obecnie naturalną przeszkodą w rozwoju tej strategii terapeutycznej może być powszechne już niemal stosowanie uderzeniowych dawek kłopidogrelu w czasie transportu do szpitala. W badaniu BRAVE-3 u chorych ze STEMI leczonych PCI po uprzednim podaniu 600 mg kłopidogrelu nie obserwowano już dodatkowej redukcji obszaru zawału pomimo dodania abciximabu [43]. Pamiętajmy również, że obecnie dysponujemy łatwym w podaniu i niezwykle skutecznym lekiem fibrynolitycznym (tenekteplaza – TNK), który w świetle przywracanej do łask strategii fibrynolizy w fazie przedszpitalnej może znaleźć szersze zastosowanie.

Eptyfibatyd

Jak wspominałem na wstępie poprzedniego podrozdziału, dobrze przebadany abciximab ma zarówno w wytycznych europejskich, jak i amerykańskich przydzieloną klasę zaleceń IIa i poziom wiarygodności A (ESC) i B (ACC/AHA) (tab. 2.). Eptyfibatyd ma klasę IIb i najniższy poziom wiarygodności – C. To właśnie ten poziom (C – opinia ekspertów) zdaje się dowodzić, iż różnica ta ma charakter bardziej ilościowy niż jakościowy. Eksperti podzielają pogląd, że wszystkie leki z tej grupy mają podobne działanie (klasa II) i raczej niedostateczna liczba badań z zastosowaniem eptyfibatytu u chorych ze STEMI jest przyczyną jego słabszej rekomendacji. Wobec braku wystarczającej liczby badań, tylko mocne przekonanie ekspertów o pozytywnych właściwościach leku chroni go przed odrzuceniem – klasa III. Taka kwalifikacja w zasadzie nie zakazuje stosowania każdego leku z tej grupy u chorych ze STEMI. Zależy to od decyzji operatora, strategii terapeutycznej przyjętej w danym ośrodku, nagromadzonego tamże doświadczenia. To właśnie taka strategia (*at discretion operator*), w przeciwieństwie do ba-

dań z randomizacją, pozwala uzyskać z dużych rejestrów klinicznych (*real world*) informacje o stosowaniu eptyfibatytu u chorych ze STEMI. Codzienna praktyka kliniczna nierzadko wyprzedza wnioski płynące z badań prowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach. Historia badań klinicznych oceniających wpływ eptyfibatytu na przebieg STEMI jest w porównaniu z abciximabem czy tirofibanem znacznie krótsza. I trzeba zrazu zaznaczyć, że niemal wszystkie te badania starają się przywrócić patofizjologiczne znaczenie terapeutyczne eptyfibatytu – poprzez wczesne podawanie leku, przed wykonaniem PCI. Problem wymaga zatem kilku wyjaśnień. Jak uprzednio wspominałem, stosowanie blokerów IIb/IIIa u chorych ze STEMI opiera się na dwóch zasadniczych przesłankach: „patofizjologicznej” (tworzenie zakrzepu płytkowego) i „wspomagającej” zabieg mechanicznego udrożnienia tętnicy (zakrzepica w następstwie powikłań po wszczepieniu stentu, wtórna po implantacji aktywacja płytek, protekcja lokalnych procesów wykrzepiania). Z badań eksperymentalnych wiadomo, że pierwotny płytkowy zakrzep stanowi „jądro”, wokół którego wytwarza się bogaty w włókniak i inne elementy morfologiczne „zakrzep obturacyjny” naczynia dozawałowego. Eptyfibatyd i inne blokery IIb/IIIa działają tylko na ten najwcześniejszy etap tworzenia zakrzepu [33]. Po pęknięciu blaszki miażdżycowej proces powstawania bogatopłytkowego zakrzepu jest „przepuszczający” w następstwie uruchomienia lokalnych procesów antyagregacyjnych i fibrynolitycznych. Proces kończy się wytworzeniem zakrzepu przyściennego, z zachowaną perfuzją (NSTEMI) lub całkowitym, wystarczająco długim (martwica komórek mięśniowych) zamknięciem naczynia (STEMI). W tym ostatnim przypadku precyzyjne „trafienie” z podaniem blokera IIb/IIIa w okres tworzenia bogatopłytkowego zakrzepu jest niezwykle trudne, szczególnie przy nierzadko „rozmytym” początku bólu zawałowego (trwałe zamknięcie naczynia). Skuteczność tej grupy leków zależy – podobnie jak w fibrynolizie przedszpitalnej – od czasu ich zastosowania po pojawieniu się bólu. W zakończonym sukcesem i powszechnie cytowanym badaniu ADMIRAL [22] korzystne wyniki uzyskano dzięki podgrupie chorych, którym abciximab podawano już w ambulansie transportującym ich do pracowni hemodynamicznej. Wyniki te ostatnio potwierdzili autorzy włoscy. U chorych ze STEMI obserwowali większą skuteczność leków podanych w czasie transportu do pracowni hemodynamicznej w porównaniu z podawaniem blokerów IIb/IIIa w trakcie zabiegu PCI [29].

W badaniu TITAN-TIMI 34 [34] u chorych ze STEMI skuteczniejszy przepływ wieńcowy (cTFC) po zastosowaniu eptyfibatytu ujemnie korelował z czasem podania leku przed wykonaniem PCI. Im dłuższy był ten okres (> 60 min), tym skuteczniejszą uzyskiwano perfuzję. Goedicke i wsp. [32] w metaanalizie dowiedli, że blokery IIb/IIIa podane do 3 godz. od początku bólu istotnie częściej umożliwiają uzyskanie przepływu TIMI 2 lub

3 w tętnicy dozawałowej. W innych badaniach koncentrujących się na relacjach między czasem podania eptyfibatydu przed wykonaniem PCI a drożnością naczynia dozawałowego – lek zawsze istotnie częściej przywracał prawidłowy przepływ [35, 36]. W porównaniu z abciximabem czy tirofibanem, eptyfibatydy pozwalały uzyskać w tętnicy dozawałowej wyższe odsetki TIMI 3 [34, 36]. W badaniach tych lepszemu przepływowi nie towarzyszyła jednak szybsza normalizacja odcinka ST czy poprawa zdarzeń klinicznych. Spostrzeżenia te nie odbiegają od wyników metaanaliz obejmujących podobne badania z abciximabem i tirofibanem [31, 32]. Nie sposób bowiem jednoznacznie stwierdzić, w jakim stopniu spontaniczna liza zakrzepu zamykającego światło naczynia była współodpowiedzialna za wysokie odsetki TIMI 2 lub 3 w tętnicy dozawałowej. Wśród chorych ze STEMI, którym nie podawano blokerów IIb/IIIa przed zabiegiem lub podawano je dopiero w trakcie zabiegu PCI, przepływ TIMI 3 w wyjściowej koronarografii obserwowano u 3–20% (!) badanych [34, 36]. Przy nieprecyzyjnie ustalonym początku dolegliwości bólowych (w cytowanych badaniach kwalifikowano chorych ze STEMI 6–12 godz. od początku bólu) „patofizjologiczne” działanie leku polegające na rozfragmentowaniu świeżego zatoru płytkowego jest możliwe tylko u części chorych. Pomimo tych utrudnień przepływ TIMI 3 obserwowano jednak częściej w grupach osób leczonych eptyfibatydem (16–34%).

Z kolei u chorych z NSTEMI, u których rzadko dochodzi do przetrwałego zamknięcia tętnicy dozawałowej, a proces wykrzepiania z reguły ogranicza się do powstania skrzepiny przyściennej, wczesne (poprzedzające PCI) w porównaniu z późnym (w trakcie zabiegu PCI) podawanie eptyfibatydu nie przynosi korzyści i może zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych [37]. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów receptora IIb/IIIa, u chorych ze STEMI działanie eptyfibatydu polega przede wszystkim na „wspomaganiu” zabiegu PCI. Eptyfibatydy podany w trakcie PCI zwiększa perfuzję mięśniową i redukuje istotnie czas niedokrwienia po zabiegu. Te korzystne efekty najprawdopodobniej są następstwem redukcji mikroembolizacji [38].

W badaniu EVA-AMI nie stwierdzono istotnych różnic w dynamice normalizacji odcinka ST po skutecznym udrożnieniu naczynia (PCI) między grupami leczonymi abciximabem lub eptyfibatydem [44]. Szczegółowa analiza statystyczna uzyskanych danych (*non-inferiority*) zwiększyła wiarygodność wyników. W badaniu nie stwierdzono również istotnych różnic w zdarzeniach klinicznych między obu grupami chorych.

Jak wspominałem, zarówno w wytycznych amerykańskich, jak i europejskich u chorych ze STEMI wszystkie leki blokujące receptor IIb/IIIa pozostają w klasie II rekomendacji. Różnice nie wynikają z jednoznacznie korzystniejszych rezultatów podawania któregoś z leków udokumentowanych w badaniach z randomizacją, ale raczej są wyrazem niedostatku informacyjnego w tym zakresie.

W tej sytuacji odpowiedzi mogą dostarczyć duże rejestry prezentujące obserwacje z tzw. codziennej praktyki (*real world*). Wyniki takiego rejestru ze stanu Michigan zostały niedawno opublikowane [39]. Sośród 3541 pacjentów ze STEMI leczonych PCI 729 otrzymało abciximab, a 2812 eptyfibatydy. Tak duża liczba chorych leczonych eptyfibatydem potwierdza znacznie częstsze wybieranie – w środowisku kardiologów amerykańskich – innych niż abciximab inhibitorów receptora IIb/IIIa. W rejestrze nie stwierdzono istotnych różnic w częstości obserwowanych zgonów, ponownych zawałów serca, epizodów mózgowych. Nadto u chorych leczonych eptyfibatydem obserwowano korzystną tendencję do rzadszych powikłań krwotocznych. W świetle przytoczonych powyżej danych wynik rejestru nie zaskakuje. Potwierdza zasadność wytycznych rekomendujących klasę II dla całej grupy inhibitorów receptora płytkowego IIb/IIIa. O znaczeniu rejestru świadczy fakt, że został on wymieniony i omówiony w corocznym zestawieniu najważniejszych doniesień z zakresu kardiologii (z 2008 r.) [40]. Po ogłoszeniu tych wyników nie powinniśmy mieć wątpliwości – eptyfibatydy i abciximab są równoważnymi lekami u chorych z zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką. W obecnej sytuacji ekonomicznej nie bez znaczenia jest fakt, że eptyfibatydy jest znacznie tańszy od abciximabu. Jestem przekonany, że u chorych ze STEMI większe koszty leczenia wynikające z powszechnego stosowania abciximabu nie są uzasadnione większą skutecznością leku w porównaniu z eptyfibatydem. Nie podzielam również opinii, nierzadko powtarzanej przez niektórych kolegów, o konieczności podawania abciximabu w każdym zawałe serca leczonym PCI. Pomimo takich „słusznych opinii” inhibitory receptora IIb/IIIa stosowane są w naszym kraju znacznie rzadziej – u ok. 12% chorych z ACS [41]. Nie wątpię, że jest to podyktowane przede wszystkim wysoką ceną abciximabu, ale jak sądzę – również „zdroworozsądkową oceną” wątpliwej konieczności ich stosowania w każdym zawałe serca. Trudno również nie dostrzec, że coraz powszechniejsze stosowanie uderzeniowych dawek klopidogrelu [45], pojawienie się również skutecznych, lecz pozbawionych tak znacznych powikłań krwotocznych leków (takich jak bivalirudyna) może ograniczyć stosowanie inhibitorów receptora IIb/IIIa. Nie mam jednak wątpliwości, że u chorych ze STEMI leki te nadal będą stanowić cenne wsparcie terapeutyczne dla PCI i dużo tańszy od pozostałych eptyfibatydy powinien być znacznie częściej stosowany.

Piśmiennictwo

1. The EPIC Investigators. The use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary-angioplasty. *New Eng J Med* 1994; 330: 956-961.
2. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *New Eng J Med* 1997; 336: 1689-1696.
3. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.

4. EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 351: 87-92.
5. Kastrati A, Mehili J, Neuman F i wsp. Abciximab in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-1538.
6. Kastrati A, Mehili J, Schuhlen H i wsp. A clinical trial od abciximab in elective prcutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *New Eng J Med* 2004; 350: 232-238.
7. Mehili J, Kastrati A, Schuhlen H i wsp. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention after treatment with high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110: 3627-3635.
8. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *New Eng J Med* 1998; 339: 436-443.
9. IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous interventions. *Lancet* 1997; 349: 1422-1428.
10. Granada J, Kleiman N. Therapeutic use of intravenous eptifibatide in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Acute coronary syndrome and elective stenting. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 31-41.
11. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planed coronary stenting implantation: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-2044.
12. Puma J, Banko L, Pieper K i wsp. Clinical characteristics predict benefits from eptifibatide therapy during coronary stenting: insights from ESPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 46: 715-718.
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1560.
14. ACC/AHA guidelines for the management with unstable/non ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: (published online).
15. Management of myocardial infarction in patients with persistent ST- elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
16. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2007; 10 Dec. (published on line).
17. DeLuca G, Suryapranata H, Stone G i wsp. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-elevation myocardial infarction. A meta analysis randomize trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-1763.
18. Casterello P, Tchong J. Review of American College of Cardiology, American Heart Association, and Society for Cardiovascular Interventions guidelines for adjunctive pharmacologic therapy during percutaneous coronary interventions: Practical implications, new clinical data, and recommended guideline revisions. *Am Heart J* 2008; 155: 781-790.
19. Assessment of safety and efficacy of a new thrombotic regimen (ASSENT) 3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT 3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-613.
20. Lincoff A, Califf R, Van de Werf F i wsp. Mortality at 1 year combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 2130-2135.
21. Brener S, Lawrence B, Burchenal J i wsp. Randomized controlled — placebo trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. RAPPOR Trial. *Circulation* 1998; 98: 734-741.
22. Montalescot G, Barragan P, Ecollan P i wsp. For ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 344: 1895-1903.
23. The ADMIRAL Investigators. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. *Eur Heart J* 2005; October 25, doi:10.1093/eurheart/ehi620.
24. Stone G, Grines S, Cox D i wsp. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2002; 246: 957-966.
25. Andersown K, Califf R, Stone G i wsp. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 31: 2059-2065.
26. Kandzari D, Hasselblad V, Tchong J i wsp. Improved clinical outcomes in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004; 147: 457-462.
27. Arahjo J, Veloso H, De Palva J i wsp. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions; a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004; 148: 937-941.
28. Tornvall P, Nilsson T, Lagerquist B i wsp. Effect of mortality of abciximab in ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention including stent implantation. *J Intern Med* 2006; 260: 363-368.
29. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C i wsp. Long-term effectiveness of early administration of glycoprotein IIb/IIIa agents to real-world patients undergoing primary percutaneous interventions: results of a registry study in a ST-elevation myocardial infarction network. *Eur Heart J* 2009; 30: 33-43.
30. Rakowski T, Zalewski J, Legutko J i wsp. Early abciximab administration before primary pecutaneous coronary interventions improved infarct-related artery patency and left ventricular function in high-risk patients with anterior wall of myocardial infarction: a randomized study. *Am Heart J* 2007; 153: 360-365.
31. Montalescot G, Borentain M, Payot L i wsp. Early vs. late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary onterventions of acute ST-elevation myocardial infarction: a meta analysis. *JAMA* 2004; 292: 362-366.
32. Godicke J, Flather M, Noc M i wsp. Early versus periprocedural administration of abciximab for primary angioplasty: a pooled analysis of 6 studies. *Am Heart J* 2005; 150: e.11-e17.
33. Moser M, Bertram U, Peter K i wsp. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 586-592.
34. Gibson M, Kiritane A, Murphy S i wsp. Early initiation in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction; results of the time to integrilin therapy in acute myocardial infarction (TITAN) —TIMI 34 Trial. *Am Heart J* 2006; 152: 668-675.
35. Culp D, Cove C, Irons D i wsp. Emergency room administration of eptifibatide before primary angioplasty for ST elevation acute myocardial infarction and its effect on baseline coronary flow and procedure outcomes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 62-64.
36. Zeymer U, Zahn R, Schiele R i wsp. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 1971-1977.
37. Giugliano R, White J, Bode C i wsp., for the EARLY ACS — Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *New Eng J Med* 2009; 360: 2176-2190.
38. Gibson M, Morrow D, Murphy S i wsp. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents. The PROTECT-TIMI-30 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2365-2373.
39. Gurm H, Smith D, Collins S i wsp. Te relative and efficacy of abciximab and eptifibatide in patients undergoing primary percutaneous intervention. Insights from large regional registry of contemporary percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 529-525.
40. DeMaria A, Ben-Yehuda B, Bax J i wsp. Highlights of the year in JACC 2008. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 373-398.
41. Witkowski A, w imieniu SISN PTK. Kardiologia interwencyjna. Jak leczyliśmy chorych w 2007 roku? *Post Kardiol Interw* 2008; 4: 97-100.
42. Mehili J, Kastrati A, Schulz S i wsp. For BRAVE -3 Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-Segment Elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading. A randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933-1940.
43. Zeymer U, on behalf of the EVA-AMI Investigators. Eptifibatide versus abciximab in primary PCI for acute ST elevation myocardial infarction 2007 Scientific Session of the AHA, Late-breaking trials Orlando FL November 4th, 2007.
44. Witkowski A, Maciejewski P, Wąsek W i wsp, on behalf of the STEMI 2003 Registry Collaborators. Influence of different antiplatelet treatment regimens for primary percutaneous coronary interventions on all-cause mortality. *Eur Heart J* 2009; 30: 1736-1743.