

## Leczenie klopidogrelem chorych z wszczepionym stentem – czy w 2009 roku powinniśmy zmienić strategię?

### *Clopidogrel treatment in patients with coronary stent – should we change our approach in 2009?*

Janina Stępińska

Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2008; 4, 4 (14): 156-157

Postęp, który dokonał się w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), wynika nie tylko z interwencji, ale również ze stosowania leczenia towarzyszącego interwencjom. Wśród leków towarzyszących, najbardziej ugruntowaną pozycję ma kwas acetylosalicylowy (ASA). O klopidogrelu wiemy, że powinien być stosowany z ASA w dawce do 100 mg, ale zmieniają się poglądy na temat dawki nasycającej, czasu rozpoczęcia leczenia, czasu stosowania zarówno w stabilnej chorobie wieńcowej, jak i po OZW, a zwłaszcza po implantacji stentu. W pierwszej części artykułu prof. Grajek komentuje zmieniające się zalecenia, nienadążające za wynikami kolejnych badań.

Wszyscy wiemy, że wytyczne opracowywane są przez ekspertów na podstawie dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją. Ale nie wszyscy mamy świadomość, że pociąga to za sobą konieczność uwzględnienia w zaleceniach kryteriów, które były przyjęte w badaniu. Na przykład: w wytycznych dotyczących STEMI po raz pierwszy zaleca się stosowanie 75 mg klopidogrelu przez rok niezależnie od sposobu leczenia STEMI (zalecenie IIa, poziom wiarygodności C) [1]. Ale zalecenia dotyczące dawki nasycającej są różne i mają różną siłę, zależnie od badań, które były wykonywane. Do PCI zaleca się 300 lub 600 mg (klasa I, poziom wiarygodności C), do fibrynolizy 300 mg (zalecenie IB), a u osób powyżej 75. roku życia leczonych fibrynolitycznie nie zaleca się dawki nasycającej (zalecenie IIaB). Z czego wynika dawka nasycająca 300 mg u osób do 75. roku życia, a brak dawki nasycającej w STEMI leczonym fibrynolitycznie u osób powyżej 75. roku życia? Wynika z założeń badań CLARITY i COMMIT [2, 3]. W badaniu CLARITY wprawdzie stosowano dawkę nasycającą 300 mg przy leczeniu fibrynolitycznym, ale włączani byli chorzy poni-

żej 75. roku życia. Natomiast w COMMIT nie było ograniczenia wieku, ale nie stosowano dawki nasycającej. Stąd zalecenie może być sformułowane jedynie tak, że do 75. roku życia zaleca się dawkę nasycającą 300 mg, a u starszych leczenie dawką 75 mg. Na tym polega medycyna oparta na faktach.

Powoli zmierzamy jednak do uporządkowania zaleceń. Eksperci są już zgodni, że ryzyko chorych z NSTEMI i STEMI jest porównywalne, że definicja zawału obejmuje obie grupy chorych, a założenie stentu zarówno u chorego z OZW, jak i stabilną chorobą wieńcową wiąże się z ryzykiem zakrzepicy w stencie i wymaga podwójnej terapii przeciwplatekowej. Jednym słowem, wszystkim zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej przez rok.

Inaczej niż prof. Grajek interpretuję amerykańskie wytyczne dotyczące STEMI i NSTEMI, a zwłaszcza PCI z 2008 r., które zalecają stosowanie klopidogrelu przez rok po wszczepieniu DES, a po wszczepieniu BMS przez 4 tygodnie, ale sugerują roczne leczenie. Jednocześnie zastrzegają, że przy zwiększonym ryzyku krwawień można to leczenie prowadzić jedynie przez 2 tygodnie. Tak sformułowane zalecenie wplata się w dyskusję o korzyściach i ryzyku przedłużonej terapii przeciwplatekowej. To zróżnicowanie ma na celu pokazanie, że wszczepiając stent typu DES, zakazuje się właściwie bezwzględnie (poza oczywiście krwawieniami zagrażającymi życiu) przerywania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez rok, podczas gdy wszczepienie BMS pozwala, w razie dużego ryzyka krwawień, na przerwanie terapii. Jest to spójne ze sformułowaniami z najnowszych zaleceń ACCP, które nawet w razie konieczności leczenia chirurgicznego u chorego po implantacji stentu zalecają utrzymanie podwójnej terapii przeciwplatekowej przez 6 tygodni po BMS i 12 miesięcy

---

**Adres do korespondencji/Corresponding author:** dr hab. n. med. Janina Stępińska, Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 46 46, e-mail: janina@stepinska.pl.pl

po DES, jako profilaktykę zakrzepicy w stencie (zalecenie IC) [4]. Natomiast w pełni zgadzam się z prof. Grajkiem, że niezależnie od tego, czy BMS implantowany jest w trybie planowym, czy pilnym, u chorych bez zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych powinno się zalecać stosowanie klopidogrelu przez 12 miesięcy. Nowe badania ze stentami uwalniającymi lek nie wskazują na konieczność przedłużania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Większe nadzieje wiąże się z nowymi generacjami stentów i wzbudzeniem ich zgodnie ze wskazaniami niż z przedłużaniem podwójnej terapii przeciwplatekowej.

W drugiej części artykułu autor dyskutuje wysokość dawki nasycającej klopidogrelu w kontekście zjawiska oporności na lek. Duże dawki nie będą miały wpływu na prawdziwą, uwarunkowaną genetycznie oporność na klopidogrel. Nie wiemy natomiast, czy nie będą korzystne w grupie zmniejszonej, niewłaściwej odpowiedzi na lek. Przewaga dawki 600 mg nad 300 mg polega przede wszystkim na szybszym działaniu większej dawki. Znalazło to odzwierciedlenie w zaleceniach dotyczących NSTEMI: jeśli planuje się interwencję natychmiastową, należy podać 600 mg klopidogrelu, a jeśli w kolejnej dobie, wystarczy 300 mg. Dawka 900 mg nie ma przewagi nad stosowaną dawką nasycającą (badanie ALBION).

Interesująca natomiast wydaje się propozycja prof. Grajka dotycząca powtarzania dawki nasycającej klopidogrelu. Profesor Grajek powołuje się na pracę dr. Philipa L. L'Allier z Kanady, który porównał stopień zahamowania agregacji według dwóch przyjętych schematów: 300 mg  $\geq 15$  godzin przed i 75 mg w dniu PCI lub 600 mg  $\geq 2$  godzin przed PCI z dwukrotnie podaną dawką 600 mg ( $\geq 15$  i  $\geq 2$  godzin). Dwie pierwsze grupy nie różniły się między sobą, a stopień zahamowania agregacji był istotnie wyższy w grupie, która otrzymała dwukrotnie 600 mg. Koncepcja jest interesująca, ale badanie musi być oceniane z właściwej perspektywy. Kryteria wyłączenia obejmowały: niestabilną chorobę wieńcową, OZW przebyte  $< 14$  dni, przebyte udar ( $< 3$  miesięcy), czynne krwawienie, leczenie GP IIb/IIIa lub tienopirydyną ( $< 30$  dni), małopłytkowość, INR  $> 1,5$ , poziom kreatyniny  $> 180 \mu\text{mol/l}$ , uszkodzenie wątroby. Jednym słowem, w badaniu brali udział chorzy niskiego ryzyka. Dlatego trudno oceniać bezpieczeństwo takiego postępowania. Dodatkowo autorzy sami wskazują ograniczenia badania wynikające z małej liczby chorych i braku możliwości uzyskania klinicznych punktów końcowych. Było to badanie otwarte. Nie obserwowano poważnych powikłań krwotocznych, liczba małych krwawień była porównywalna w trzech grupach. Koncepcja wymaga więc weryfikacji w mniej wyselekcjonowanej populacji.

Musimy bardzo dokładnie wiedzieć, jakie korzyści i jakim kosztem chcemy osiągnąć. Przedstawiona przez Rao i wsp. analiza powikłań krwotocznych u chorych z NSTEMI wykazała, że ryzyko zgonu u chorych z poważnymi krwawieniami jest w 30. dobie 10-krotnie wyższe niż u chorych bez powikłań krwotocznych, po 6 miesiącach jest 7,5 raza wyższe [5]. Dlatego każda nowa strategia musi być oceniona pod kątem bezpieczeństwa.

Jest to istotne również w kontekście nowych leków przeciwplatekowych, które w dużych badaniach porównywane są z klopidogrelem: prasugrel (TRITON-TIMI 38), cangrelor (CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM) i AZD6140 (PLATO). Prasugrel w dawce nasycającej 60 mg i podtrzymującej 10 mg porównywany był z klopidogrelem w dawce odpowiednio 300 mg i 75 mg w badaniu TRITON-TIMI 38 [6]. Wykazano nie tylko istotną redukcję zgonów, zawałów serca i udarów (12,1% w grupie klopidogrelu vs 9,9% w grupie prasugrelu,  $p < 0,001$ ), ale również 50-procentową redukcję zakrzepicy w stencie nie tylko DES, ale i BMS. Niestety wiązało się to z istotnym zwiększeniem częstości powikłań krwotocznych: 1,4 vs 0,9%,  $p=0,01$ , również zagrażających życiu. Zwiększenie liczby powikłań krwotocznych dotyczy przewlekłego stosowania prasugrelu; w okresie ostrym ta różnica nie jest istotna statystycznie (prasugrel 0,74%, klopidogrel 0,61%,  $p=0,35$ ). Prasugrel istotnie zwiększał liczbę krwawień w grupie wysokiego ryzyka, np. po przebytym udarze.

Ryzyko przewlekłego leczenia klopidogrelem w połączeniu z małą dawką ASA jest znane i akceptowane; koncepcja zwiększenia dawki nasycającej w pierwszych dniach leczenia wydaje się interesująca.

## Piśmiennictwo

1. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
2. Sabatine MS, Cannon GP, Gibson CM i wsp. for the CLARITY-TIMI 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
3. Chen ZM, Jiang L, Chen YP i wsp. for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
4. Douketis JD, Dunn AS, Spyropoulos i wsp. The perioperative management of antithrombotic therapy. ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 299-339S.
5. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS i wsp. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200-1206.
6. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA i wsp. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028-2033.