



Marek Chmielewski

Miejsce inhibitorów GP IIb/IIIa w codziennej praktyce klinicznej na przykładzie eptifibatidu

Marek Chmielewski,¹ Maciej Janiszewski,¹ Artur Mamcarz²

Adres:

¹ Pracownia Hemodynamiki,
Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa
² III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Chmielewski
Pracownia Hemodynamiki,
Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa
ul. Kondratowicza 8; 03-285 Warszawa
e-mail: m.chmielewski@3med.pl



Maciej Janiszewski

Wprowadzenie

Rozpoznanie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) jest dziś jednym z najczęściej stawianych rozpoznań internistycznych dokonywanych na dyżurach i co się z tym wiąże jednym z najczęstszych powodów przyjęć do szpitala w trybie nagłym. OZW są bardzo istotną przyczyną zachorowalności i umieralności na świecie [1]. Z badań ankietowych oraz rejestrów wynika, że w Polsce częstość hospitalizacji z powodu OZW może wynosić nawet 200 000 rocznie, z czego 1/3 to przypadki OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ST-elevation acute coronary syndromes, STE-ACS), pozostałe 2/3, czyli ok. 120 000-150 000 rocznie, to OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (non ST-elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS) [2].

Według ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych (PL-ACS), który obejmuje dane z 417 ośrodków, coraz większa grupa chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi korzysta z leczenia inwazyjnego (percutaneous coronary intervention, PCI) [3]. Według raportu Zarządu Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK w 2007 roku w Polsce leczono inwazyjnie ponad 51 000 chorych z OZW, wykonując ponad 26 000 pierwotnych angioplastyk wieńcowych u chorych ze STEMI, blisko 14 000 u osób z NSTEMI oraz blisko 11 000 u osób z niestabilną chorobą wieńcową. Łącznie chorzy z zawałem mięśnia sercowego (STEMI i NSTEMI) stanowili ponad 51% wszystkich poddanych zabiegom PCI. Liczby te świadczą o postępie, jaki dokonał się w leczeniu OZW w skali całego kraju, co jest zasługą nie tylko kardiologów interwencyjnych, ale również lekarzy kierujących na leczenie i udzielających pomocy przedszpitalnej [4].

W dynamicznym procesie chorobowym, jakim jest OZW, można wskazać dwie główne patologie: pękniętą lub owrzodziałą blaszkę miażdżycową oraz pobudzone do agregacji płytki krwi. Aktywacja płytek krwi, rozpoczynająca ich agregację, jest kluczowym procesem patogenetycznym prowadzącym do powstania skrzepiny w tętnicach wieńcowych. Proces miejscowego wykrzepiania krwi inicjowany jest w odpowiedzi na uszkodze-



Artur Mamcarz

nie ściany naczyniowej. Ten nieswoisty proces naprawczy, który ma zapobiegać utracie krwi w przypadku zranienia i utraty ciągłości ściany naczyniowej, przy współistniejącej miażdżycy tętnic staje się niebezpiecznym mechanizmem prowadzącym do powstawania skrzepliny w świetle naczynia wieńcowego i jest główną przyczyną dynamicznie narastających objawów choroby wieńcowej, czyli ostrych zespołów wieńcowych.

Aktywacja i agregacja płytek krwi w kontakcie z blaszką miażdżycową, szczególnie niestabilną lub pękniętą, jest niczym innym jak nieprawidłowo odczytanym sygnałem do wytworzenia czopu hemostatycznego, który ma zamknąć miejsce perforacji naczynia. Problem polega na tym, że w OZW nie dochodzi do perforacji naczynia, a nieprawidłowy odczyt sygnału wynika z nieswoistych właściwości mediatorów agregacji, do których należą m.in. trombina, TXA_2 , ADP, kolagen, serotonina, wazopresyna i noradrenalina. Mediatorzy te wydzielane są zarówno przy przebicciu tętnicy, jak i częściowej erozji błony wewnętrznej i środkowej (blaszka miażdżycowa bez perforacji naczynia). Praktyczne wnioski z obserwacji patofizjologicznych doprowadziły do powstania spójnych koncepcji leczenia miażdżycy i jej powikłań. W stabilnych zespołach wieńcowych decydujące znaczenie rokownicze ma stabilizacja blaszek miażdżycowych oraz leczenie przeciwplatek, które hamuje aktywację płytek krwi. W konsekwencji takich działań zmniejsza się częstość występowania nowych przypadków OZW, a co za tym idzie nowych zawałów mięśnia sercowego.

Proces agregacji płytek można hamować na różnym etapie. Jednym ze sposobów jest hamowanie przejścia płytki z formy nieaktywnej w płytkę pobudzoną. Temu procesowi zapobiegają kwas acetylosalicylowy (ASA) i pochodne tienopyridyny, wśród których w zaleceniach towarzystw naukowych wymieniany jest kłopidogrel. Blokowanie powstawania TXA_2 przez ASA i blokowanie receptora P2Y_{12} dla ADP przez kłopidogrel hamują przechodzenie płytek nieaktywnych w stan pobudzenia. Leki te są rutynowo stosowane u osób z OZW, a dawki nasycające 300 mg ASA i 600 mg kłopidogrelu często są podawane podczas pierwszego kontaktu z lekarzem. Niestety ASA i kłopidogrel nie wpływają na już aktywowane płytki, które zmieniły swój kształt i poprzez ekspozycję powierzchniową receptorów glikoproteinowych rozpoczynają proces agregacji. Główne znaczenie w procesie agregacji płytek krwi mają receptory glikoproteinowe GP IIb/IIIa, które przyłączając fibrynogen oraz czynnik von Willebranda, wykorzystują te substancje jako swoiste mostki łączące poszczególne płytki. Płytki, agregując, uwalniają ponadto zgromadzone w ziarnistościach komórkowych ADP i TXA_2 , które pobudzają do agregacji kolejne płytki krwi będące jeszcze w fazie spoczynkowej. Z tego wynika, że podawanie samego ASA i kłopidogrelu, nawet w dużych dawkach nasycających, nie jest w stanie skutecznie zablokować już rozpoczętego procesu agregacji. Konieczne zatem stało się opracowanie i wprowadzenie do użycia leków blokujących receptory glikoproteinowe płytek krwi, tak aby blokować agregację już aktywowanych trombocytów.

Receptory glikoproteinowe i ich inhibitory

Na powierzchni płytek krwi znajdują się różne receptory glikoproteinowe należące do grupy integryn. Receptor GP Ia wiąże się bezpośrednio z kolagenem, kompleks receptorowy GP Ib/czynnik V/czynnik IX spełnia rolę adhezyjną, ale najliczniejszą grupę stanowią receptory GP IIb/IIIa uczestniczące w łączeniu się trombocytów za pomocą fibrynogenu i czynnika von Willebranda. Na powierzchni jednej płytki znajduje się do 100 000 nieaktywnych receptorów GP IIb/IIIa, które dopiero po pobudzeniu (m.in. ADP, TXA_2 , kolagenem) ulegają aktywacji. W warunkach fizjologicznych, przy zachowanej ciągłości ściany naczyniowej receptory GP IIb/IIIa pozostają nieaktywne przez cały czas życia płytki. O powinowactwie fibrynogenu do receptora GP IIb/IIIa decyduje swoista sekwencja trójaminokwasowa Arg-Gly-Asp (RGD), która występuje również w fibronektynie, czynniku von Willebranda oraz w proteinach macierzy pozakomórkowej (np. białkach kolagenowych). Wydaje się, że sama sekwencja aminokwasowa RGD nie jest warunkiem niezbędnym wiązania fibrynogenu, który nawet jeśli zostanie jej pozbawiony, wciąż wykazuje zdolność do przyłączania receptora GP. Z klinicznego punktu widzenia najważniejsza jest możliwość sztucznego zablokowania receptora GP IIb/IIIa. Pierwsza taka próba z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko glikoproteinie GP IIb/IIIa wykazała, że blokując receptor GP IIb/IIIa można zapobiegać agregacji płytek niezależnie od sposobu ich pobudzenia [5].

W praktyce klinicznej mamy do dyspozycji trzy leki należące do grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa: abciximab, eptifibatid oraz tirofiban zarejestrowane do stosowania w leczeniu OZW oraz jako leczenie wspomagające podczas zabiegów angioplastyki wieńcowej. Wszystkie wymienione leki stosowane są parenteralnie. Ponadto badano liczne doustne leki będące inhibitorami GP IIb/IIIa, takie jak xemilofiban, sibrafiban, roksofiban oraz orbofiban, które nie wykazywały przewagi w badaniach klinicznych i nie są obecnie stosowane. Wśród leków dostępnych w Polsce mamy do dyspozycji wszystkie trzy preparaty: abciximab, eptifibatid oraz tirofiban.

Abciximab jest fragmentem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi GP IIb/IIIa. Jest wielkocząsteczkowym antagonistą receptora GP IIb/IIIa o masie cząsteczkowej ok. 50 kDa. Posiada dwie sekwencje RGD warunkujące powinowactwo do receptora glikoproteinowego płytek krwi. Lek ten nieodwracalnie wiąże się z płytkami krwi, co może sprawiać problemy w przypadku powikłań krwotocznych oraz pilnych interwencji kardiologicznych. Stosowany w typowej dawce (bolus 0,25 mg/kg mc., a następnie ciągły wlew dożylny w dawce maksymalnej 10 $\mu\text{g}/\text{min}$) hamuje ok. 80% receptorów GP IIb/IIIa, co wystarcza do wyeliminowania udziału płytek krwi w powstawaniu skrzepliny. Działanie przeciwplatek leku utrzymuje się do 36 godzin po zaprzestaniu wlewu. W sytuacji pilnego odwrócenia działania przeciwplatekowego abciximabu konieczne jest przetoczenie masy płytkowej. Abciximab jest pierwszym lekiem

z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, który znalazł zastosowanie w leczeniu OZW. Dziś jest lekiem z wyboru w terapii wspomagającej pierwotną angioplastykę wieńcową w grupie pacjentów ze STEMI. Stosowanie abciximabu wiąże się z ryzykiem immunizacji, dlatego u części pacjentów ponowne podanie leku może być mniej skuteczne. Abciximab jest lekiem wspomagającym podczas zabiegów planowej i pierwotnej angioplastyki wieńcowej najczęściej wybieranym w trakcie leczenia inwazyjnego STEMI ze wskazaniami klasy IIa (poziom wiarygodności danych A) [6].

Eptifibatid jest syntetycznym, cyklicznym heptapeptydem wykazującym powinowactwo do receptorów GP IIb/IIIa. Duża swoistość leku wynika z sekwencji RGD aminokwasów, która przypomina budowę cząsteczki fibrynogenu i dzięki temu wiąże się z odpowiednim miejscem glikoproteiny, blokując tym samym dostęp dla naturalnego ligandu, jakim jest fibrynogen. Eptifibatid należy do inhibitorów receptora GP IIb/IIIa o małej cząsteczce (ciężar cząsteczkowy ok. 800 Da). Odwracalnie uniemożliwia przyłączanie fibrynogenu oraz czynnika von Willebranda do płytek krwi, co jest korzystne przy konieczności nagłego odstawienia leku. Działanie eptifibatidu rozpoczyna się natychmiast po podaniu dożylnym dawki rozpoczynającej oraz ustępuje w ciągu 4 godzin po zaprzestaniu wlewu [7]. Eptifibatid podawany jest dwufazowo – w bolusie rozpoczynającym terapię w dawce 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. dożylnie, a następnie we wlewie ciągłym w dawce 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na minutę. Lek dostępny jest w fiolkach o objętości 10 ml i stężeniu 2,0 mg/ml roztworu (do sporządzenia dawki inicjującej) oraz w fiolkach o objętości 100 ml i stężeniu 0,75 mg/ml (do przygotowania dawki podtrzymującej). W odróżnieniu od fragmentów przeciwciał monoklonalnych eptifibatid nie wykazuje działań immunogennych. Wydalany jest w 50% przez nerki, stąd należy zachować ostrożność w przypadku jego stosowania w niewydolności nerek. W łagodnej niewydolności nerek zwykle stosowane są standardowe dawki. Chorzy z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) otrzymują standardową dawkę 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w bolusie, a następnie wlew ciągły i.v. zredukowany do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min przez cały zalecany czas leczenia. Głównymi zaleceniami do stosowania eptifibatidu są niestabilna dławica piersiowa oraz OZW bez uniesienia odcinka ST, w których eptifibatid posiada rekomendacje klasy IIa (poziom wiarygodności danych A) [1].

Tirofiban to niepeptydowy inhibitor receptora GP IIb/IIIa o małej masie cząsteczkowej (ok. 500 Da). Podobnie jak w przypadku eptifibatidu i abciximabu, wpływ działania przeciwplateletowego pojawia się natychmiast po podaniu leku. Preparat blokuje odwracalnie receptor GP IIb/IIIa, a 50% aktywności agregacyjnej płytek krwi przywracane jest w ciągu 4 godzin od zaprzestania iniekcji leku. W przypadku dawkowania tirofibanu stosuje się 30-minutowy wlew nasycający w dawce 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., a następnie wlew ciągły w dawce 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. dożylnie. Tirofiban w 65% wydalany jest przez nerki, dlatego u chorych z ciężką niewydolnością nerek dawkowanie le-

ku należy zmniejszyć o połowę. Lek ten zarejestrowany jest do leczenia niestabilnej dławicy oraz OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z rekomendacjami klasy IIa (poziom wiarygodności danych A) [1].

Eptifibatid w badaniach klinicznych

BADANIA DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I DAWKOWANIA EPTIFIBATIDU

Pierwsze badania przeprowadzone z użyciem eptifibatidu dotyczyły oceny bezpieczeństwa i doboru skutecznej dawki terapeutycznej leku. Ocenie poddawano różne dawki nasycające od 90 do 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oraz podtrzymujące od 0,5 do 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Celem było ustalenie dawki skutecznie blokującej więcej niż 80% aktywności agregacyjnej płytek [8]. Z pierwszych badań wynikało, że dawkowanie 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w bolusie i wlew 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min jest wystarczające, aby w ponad 80% hamować aktywność agregacyjną płytek. Badania te wykonywano jednak z użyciem cytrynianu sodu, który mógł istotnie zaburzać pomiary agregometryczne. Obecnie na podstawie badań PERIGREE (Precise Evaluation of Response to Integrilin Given for Elimination of Cardiac Event) oraz badania PRIDE (Platelet Inhibition with Eptifibatide – a Pharmacodynamic Evaluation) wiadomo, że skuteczność terapii mierzoną ponad 90% zahamowaniem agregacji płytek krwi u ponad 90% leczonych pacjentów osiąga się, stosując lek w dawce nasycającej 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oraz podtrzymującej 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min [9,10]. Mniejsze dawki nasycające 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oraz podtrzymujące 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min w badaniach IMPACT II okazały się mniej skuteczne (<80% hamowania agregacji płytek) [11].

Zastosowanie kliniczne eptifibatidu obejmuje szeroki aspekt leczenia choroby wieńcowej. Podobnie jak inne inhibitory GP IIb/IIIa najczęściej wykorzystywany jest w celu szybkiej i skutecznej blokady agregacji płytek w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Drugim typowym wskazaniem jest leczenie wspomagające angioplastykę wieńcową w planowych zabiegach wysokiego ryzyka u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Oba z tych wskazań były przedmiotem weryfikacji w badaniach klinicznych z użyciem eptifibatidu.

EPTIFIBATID W LECZENIU OSTRYCH ZESPOŁÓW WIEŃCOWYCH

Jednym z głównych badań oceniających eptifibatid w leczeniu OZW było przeprowadzone w latach 1995-1997 badanie o akronimie PURSUIT (Platelet GP IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [12]. Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Kryteria włączenia obejmowały ból w klatce piersiowej w ciągu ostatnich 24 godzin i trwający dłużej niż 10 minut z towarzyszącymi zmianami niedokrwiennoymi w zapisie EKG lub wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy. Zmiany w EKG obejmowały: przemijające uniesienie odcinka ST >0,5 mm, obniżenie odcinka ST >0,5 mm lub odwrócenie załamek T

>1 mm. Podstawowym kryterium wyłączenia z badania było stwierdzenie w zapisie EKG przetrwałego uniesienia odcinka ST, czyli rozpoznanie STEMI. Łącznie do tego wieloośrodkowego randomizowanego badania zakwalifikowano 10 948 pacjentów, którzy losowo otrzymali eptifibatid lub placebo. Początkowo stosowano dwie dawki eptifibatidu – dawkę nasycającą 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. oraz wlew ciągły dożylny w dawce 1,3 lub 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Analiza etapowa danych pierwszych 3218 zrandomizowanych osób potwierdziła bezpieczeństwo stosowania większej dawki, którą jako skuteczniejszą stosowano w leczeniu pozostałych pacjentów. Wlew eptifibatidu stosowano przez pierwsze 72 godziny hospitalizacji. Podawanie leku we wlewie przedłużano o kolejne 24 godziny, jeśli w tym czasie był wykonywany zabieg PCI. Do decyzji badacza pozostawiono wybór metody leczenia (zachowawcze lub inwazyjne) oraz wybór pozostałych leków. Jako leczenie towarzyszące pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy (ASA 80-325 mg/24 h) lub tienopirydynę, dodatkowo zalecano podawanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w bolusie, a następnie we wlewie ciągłym pod kontrolą APTT. Głównym złożonym punktem końcowym było wystąpienie zgonu lub zawału mięśnia sercowego do 30 dnia od randomizacji. Porównanie uzyskanych wyników wypada na korzyść leczonych inhibitorem receptora GP IIb/IIIa. W grupie leczonej eptifibatidem częstość występowania zawałów mięśnia sercowego oraz zgonów po 30 dniach od randomizacji była niższa niż w grupie placebo (14,2 vs 15,7%, $p=0,04$). Przewaga eptifibatidu była widoczna już po pierwszych 96 godzinach (7,6 vs 9,1%, $p=0,01$) i utrzymywała się przez cały okres 30-dniowej obserwacji. Wynik leczenia wstępnego przez 72-96 godzin utrzymywał się zarówno po 30 dniach, jak i po 6 miesiącach. Całkowite zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub zgonu w obserwacji 6-miesięcznej wyniosło 2,4% w grupie leczonej eptifibatidem w porównaniu z grupą placebo ($p=0,02$).

Warto zwrócić uwagę na spójny wpływ eptifibatidu niezależny od wybranej strategii leczenia OZW. Część chorych oprócz farmakoterapii była leczona inwazyjnie. W ten sposób powstały trzy grupy: leczona farmakologicznie, za pomocą PCI oraz chirurgicznie (CABG). Analiza podgrup wykazała, że niezależnie od wybranej formy leczenia NSTEMI-ACS eptifibatid zawsze poprawiał rokowanie. Największe korzyści z podania eptifibatidu obserwowano w grupie wczesnej (do 72 godzin) strategii inwazyjnej. W grupie leczonej eptifibatidem częstość zawałów i zgonów poprzedzających pilną PCI wyniosła 1,7% i była znacząco niższa niż w grupie otrzymującej placebo (5,5%). Całkowite zmniejszenie ryzyka o 3,8% było istotne statystycznie ($p < 0,001$). Także pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia kardiochirurgicznego (CABG) odnosili korzyść z wyjściowego leczenia inhibitorem receptora GP IIb/IIIa. Złożony punkt końcowy wystąpił u 18,4% leczonych eptifibatidem i aż u 33,5% otrzymujących placebo ($p=0,001$). Pewnym ograniczeniem w wyciąganiu wniosków klinicznych może być brak randomizacji do leczenia inwazyjnego w badaniu PURSUIT. Z drugiej strony należy podkreślić, że leczenie

inwazyjne było częściej stosowane u osób z bardziej nasilonymi objawami i/lub bardziej zaawansowaną patologią naczyń wieńcowych. Można zatem wnioskować, że im bardziej zagrożony chory z NSTEMI-ACS, tym większe korzyści z zastosowania eptifibatidu. Analiza wyników badania PURSUIT wykazuje, że leczenie eptifibatidem stanowi niezależną wartość dodaną do wyników wczesnego leczenia inwazyjnego w NSTEMI-ACS (NSTEMI). Podanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa poprzedzające interwencję wieńcową (PCI lub CABG) zmniejsza częstość zawałów mięśnia sercowego i zgonów w tej populacji. Warto zauważyć, że kompetycyjny inhibitor receptora GP IIb/IIIa już po 4 godzinach od zakończenia wlewu pozwala odzyskać 50% aktywności agregacyjnej płytek krwi, co jest istotne dla bezpieczeństwa pilnego zabiegu kardiologicznego. W przypadku stosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa należy spodziewać się wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych, zwłaszcza w grupie pacjentów z OZW leczonym inwazyjnie. Także w badaniu PURSUIT obserwowano większą liczbę takich powikłań, najczęściej związanych z udowym dostępem naczyniowym wykorzystywanym do koronarografii i angioplastyki wieńcowej. W grupie leczonej eptifibatidem częstość poważnych krwawień według kryteriów TIMI była wyższa niż w grupie placebo (10,6 vs 9,1%, $p=0,02$). Nie stwierdzono natomiast zwiększenia częstości krwawień śródczaszkowych. Korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia ryzyka zawału mięśnia sercowego i zgonu uzasadniają stosowanie eptifibatidu w leczeniu NSTEMI-ACS mimo zagrożenia krwawieniami.

W leczeniu NSTEMI-ACS zaleca się stosowanie eptifibatidu w połączeniu z heparyną niefrakcjonowaną (UFH). Wiadomo jednak, że coraz częściej, także w fazie przedszpitalnej, stosowane są w tym wskazaniu heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH). W badaniach klinicznych korzystnie oceniono enoksaparynę, która okazała się równie skuteczna jak UFH w leczeniu NSTEMI-ACS [13,14]. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do skojarzonego leczenia eptifibatidem i enoksaparyną, która w badaniu INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment) okazała się lepsza niż UFH. Częstość występowania zgonów i zawałów mięśnia sercowego w obserwacji 30-dniowej była niższa w grupie otrzymującej eptifibatid z enoksaparyną niż z UFH (odpowiednio 5 vs 9%, $p=0,031$). Leczenie enoksaparyną było także bezpieczniejsze. Rzadziej występowały duże krwawienia (1,8 vs 4,6%, $p=0,03$), choć częstość małych krwawień była wyższa w grupie stosującej eptifibatid z enoksaparyną (30,3 vs 20,8%, $p=0,003$) [15].

W piśmiennictwie dotyczącym stosowania eptifibatidu w leczeniu OZW znajdujemy także pozycje, które dotyczą stosowania tego leku w STEMI. Większość badań poświęconych temu zagadnieniu koncentruje się na ocenie angiograficznej wyników leczenia eptifibatidem poprzedzającego pierwotną PCI. Z patofizjologicznego punktu widzenia zastosowanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa w fazie narastania skrzepliny jest uzasadnione i zwykle wyprzedza wpływ przeciwplatek leków podanych doustnie (ASA i klopidoogrel). Takie działanie

może przyczynić się do utrzymania drożności tętnicy dozawałowej przed zabiegiem pierwotnej PCI. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu eptifibatidu w STEMI potwierdzają te przypuszczenia. W badaniu Cutlipa i wsp. stosowano eptifibatid w standardowej dawce (bolus 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a następnie wlew ciągły 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) jako leczenie poprzedzające pierwotną angioplastykę wieńcową. W grupie otrzymującej eptifibatid częściej, bo w 57% przypadków, obserwowano zachowany przepływ w tętnicy dozawałowej, co w porównaniu z 13% w grupie nie leczonej eptifibatidem stanowiło różnicę istotną statystycznie ($p=0,01$). Zachowanie przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał skracało czas do pierwszej inflacji cewnika balonowego oraz całkowity czas angioplastyki wieńcowej [16]. W badaniu TITAN-TIMI 34, którego wyniki opublikowano w 2006 roku, stosowano eptifibatid na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) jako leczenie poprzedzające pierwotną PCI. W tym wielośrodkowym badaniu udział wzięło 343 pacjentów ze STEMI. Część z nich otrzymała eptifibatid w warunkach SOR, pozostali w trakcie zabiegu PCI. W badaniu TITAN stosowano większe niż zarejestrowane w Polsce dawki leku. Po 10 minutach po pierwszym bolusie 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podawano drugi bolus eptifibatidu w tej samej dawce 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Następnie stosowano wlew ciągły dożylny w typowej dawce 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. W grupie pacjentów, którym podano eptifibatid na SOR, częstość prawidłowej perfuzji miokardium przed zabiegiem PCI była znacząco wyższa niż w grupie tych, którzy otrzymali lek podczas PCI (24 vs 14%, $p=0,026$). Wczesne podawanie eptifibatidu w STEMI przed pierwotną PCI było bezpieczne i nie zwiększało liczby powikłań krwotocznych [17]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu INTAMI, w którym wczesne podanie eptifibatidu u pacjentów ze STEMI zwiększało odsetek pacjentów, u których uzyskano prawidłowy przepływ krwi w tętnicy odpowiedzialnej za zawał mięśnia sercowego. Prawidłowy napływ do obwodu naczynia wieńcowego (TIMI 3) obserwowano u 34% pacjentów, którym wcześniej podano eptifibatid, w porównaniu z 10% tych, którzy otrzymali eptifibatid po zabiegu lub nie otrzymali go w ogóle ($p=0,01$). Nie obserwowano jednak wpływu wczesnego leczenia eptifibatidem na parametry kliniczne, takie jak rezolucja zmian odcinka ST, częstość zgonów, ponownych zawałów mięśnia sercowego lub udarów mózgu w obserwacji 30-dniowej. Wczesne leczenie eptifibatidem było bezpieczne – podobnie jak w badaniu TITAN nie obserwowano wzrostu częstości powikłań krwotocznych [18]. Ciekawe obserwacje wynikają z badań rejestrowych oceniających zastosowanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa w leczeniu STEMI w Stanach Zjednoczonych. W dużej grupie analizowanych pacjentów ze STEMI, którzy byli leczeni w latach 2002-2006 za pomocą pierwotnej PCI, porównywano wyniki leczenia abciximabem i eptifibatidem. Spośród 3541 ocenianych pacjentów 729 (21%) otrzymało abciximab, a 2812 eptifibatid (79%). W obu grupach obserwowano podobną częstość zgonów wewnątrzszpitalnych (4,1% w grupie abciximabu vs 3,5% w grupie eptifibatidu, $p=NS$), dorzutów zawału mięśnia

sercowego (0,8 vs 1,2%, $p=NS$) oraz udarów mózgu (0,7 vs 0,6%, $p=NS$). Jedyna różnica dotyczyła większej częstości występowania krwawień z przewodu pokarmowego po leczeniu abciximabem (4,8 vs 2,8%, $p=0,01$), choć nie wpłynęło to na śmiertelność ogólną ani częstość przetożeń krwi z powodu niedokrwistości pokrwotocznej [19]. Obserwacje płynące z tego amerykańskiego badania rejestrowego odbiegają od obecnych wytycznych postępowania w STEMI, w których abciximab jest preferowanym, z uwagi na jakość badań klinicznych, inhibitorem receptora GP IIb/IIIa [6,20]. Obiecujące doniesienia na temat skuteczności i bezpieczeństwa eptifibatidu w STEMI wymagają dalszego potwierdzenia w randomizowanych badaniach oceniających kliniczne punkty końcowe. Wstępne wyniki prowadzonego w tym celu badania EVA-AMI (Eptifibatide versus Abciximab in Primary PCI for Acute ST Elevation Myocardial Infarction Trial) potwierdziły spełnienie kryterium braku niższości (non-inferiority), co oznacza, że eptifibatid okazał się lekiem nie gorszym niż referencyjny abciximab w zakresie analizowanych punktów końcowych w STEMI.

EPTIFIBATID W ZABIEGACH PLANOWEJ ANGIOPLASTYKI WIEŃCOWEJ

Zabiegi planowej angioplastyki wieńcowej pozwalają na lepsze przygotowanie pacjenta niż w trakcie OZW. Dotyczy to nie tylko wyrównania metabolicznego, zaburzeń elektrolitowych czy właściwego nawodnienia, ale również, a może przede wszystkim, optymalnego przygotowania przeciwplateletowego. Rutynowe podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz kłopidogrelu pozwala u większości chorych uzyskać klinicznie istotną blokadę aktywacji płytek krwi, co zmniejsza ryzyko embolizacji poszerzanej tętnicy i zakrzepicy w stencie. Badania kliniczne z zastosowaniem eptifibatidu wykazały, że dołączenie tego leku do standardowej terapii (ASA w połączeniu z kłopidogrelem) poprawia wyniki planowego stentowania tętnic wieńcowych.

Najbardziej przekonujących dowodów dostarczyło badanie ESPRIT (The Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy), w którym oceniano podawanie eptifibatidu podczas elektrywnego stentowania tętnic wieńcowych [21]. Opierając się na wynikach badania PRIDE, w protokole badania ESPRIT wybrano większą dawkę eptifibatidu (2 \times bolus 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w odstępie 10-minutowym, a następnie wlew ciągły w dawce 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ przez 18-24 godziny po zabiegu). Wcześniej stosowane mniejsze dawki leku mogły być powodem niejednoznacznych wyników, które obserwowano w badaniu IMPACT-II [22]. Do badania ESPRIT włączono dużą grupę 2064 chorych, którzy losowo podczas zabiegu PCI otrzymywali eptifibatid lub placebo. Wszyscy rutynowo przyjmowali ASA, tienopirydynę i heparynę. Główny złożony punkt końcowy badania obejmował zgon, zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzację naczynia docelowego oraz potrzebę ratunkowego podania eptifibatidu w wyniku powikłań klinicznych lub angiograficznych oceniane łącznie w ciągu 48 godzin od randomizacji. Drugorzędowym punktem

końcowym było łączne występowanie zgonów, zawałów mięśnia sercowego oraz rewaskularyzacji naczyńia docelowego w 30. dniu od randomizacji. Badanie przerwano przedwcześnie z uwagi na osiągnięcie punktów końcowych dokumentujących skuteczność kliniczną leczenia eptifibatidem. Pierwszorzędowy punkt końcowy (oceniający po 48 godzinach) wystąpił u 6,6% leczonych eptifibatidem i u 10,5% otrzymujących placebo ($p=0,002$). Tak korzystne wyniki utrzymywały się po 30 dniach, 6 miesiącach oraz po roku od randomizacji. Częstość występowania złożonego punktu końcowego po 12 miesiącach wyniosła 17,5% w grupie eptifibatidu i 22,1% w grupie placebo ($p=0,007$). Korzystny wpływ leczenia eptifibatidem obserwowano niezależnie od wieku, płci i obecności cukrzycy. Ponowna analiza wyników badania ESPRIT z podziałem populacji badanej na grupę wysokiego i niskiego ryzyka PCI wykazała dodatkowo, że im większe jest ryzyko zabiegu, tym większą korzyść z leczenia inhibitorem receptorem GP IIb/IIIa uzyska chory [23]. Pacjentów wysokiego ryzyka zdefiniowano jako osoby z przynajmniej jednym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, do których zaliczono wiek powyżej 75 roku, cukrzycę, podwyższone markery uszkodzenia mięśnia sercowego, STEMI w ciągu 7 dni od PCI oraz niestabilną dławicę piersiową w ciągu 48 godzin od randomizacji. W badanej populacji 2063 osób blisko połowę ($n=1018$) stanowili chorzy wysokiego ryzyka, wśród których 50,8% otrzymało podczas planowej PCI eptifibatid, a 49,2% placebo. Po 12 miesiącach obserwacji w grupie wysokiego ryzyka zgon lub zawał mięśnia sercowego nastąpił u 8,0% leczonych eptifibatidem i 15,9% otrzymujących placebo ($p=0,001$). Takiej różnicy nie obserwowano w populacji niskiego ryzyka (odpowiednio 8,1 vs 9,0%, $p=NS$). Mimo stosowania dużej dawki eptifibatidu nie obserwowano wpływu leczenia aktywnego na częstość występo-

wania powikłań krwotocznych. Ceniowane według kryteriów GUSTI leczonych eptifibatidem i 0,5% ($p=NS$).

Opierając się na wynikach cyt rozważyć podawanie eptifibatidu stentowania tętnic wieńcowych i ryzyka. Takie postępowanie jest boryzka dużych krwawień, a w wyżonych pacjentów, blisko dwukrotnie zmniejsza ryzyko zgonu lub zawału w obserwacji odległej po zabiegu.

EPTIFIBATID WE WSPÓŁCZESNYM KARDIOLOGICZNYM TOWARZYSTWIE

Miejsce eptifibatidu w terapii choroby naczyniowej określał zalecenia Towarzystwa Kardiologicznego (EKG) również w Polsce. Obejmują trzy klasy I to dawne wskazania i wskazania względne, a klasa III (tab. 1). Dodatkowo poszczególne wskazania przypisane na podstawie dowodów wiarygodności od najlepiej (poziom wiarygodności) do najsłabiej (poziom wiarygodności) (tab. 2).

W opublikowanych w 2007 roku zaleceniach postępowania w ostrym zespole bezprzetworzonym uniesienia odcinka

- Eptifibatid jest lekiem zalecanym w umiarkowanym lub wysokim stopniu u pacjentów z podwyższonym stężeniem troponinu T lub ST lub cukrzycą, jako uzupełnienie leczenia lekami w początkowym okresie (IIa/A).

TABELA 1 Klasy zaleceń

Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura lub sposób leczenia są korzystne, przydatne i skuteczne
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii. Klasa IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody Klasa IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny i w niektórych przypadkach może być szkodliwy

TABELA 2 Poziomy wiarygodności

Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych

- Chorzy, u których we wstępnym leczeniu zastosowano eptifibatid lub tirofiban, kierowani następnie na koronarografię, w czasie i po PCI powinni otrzymywać ten sam lek (zalecenia IIa/B).

- U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, planując wykonanie PCI należy podać abciximab natychmiast po koronarografii (I/A). Stosowanie eptifibatidu lub tirofibanu w tej sytuacji klinicznej nie jest tak dobrze uzasadnione (IIa/B).

- Inhibitory GP IIb/IIIa należy podawać w połączeniu z lekiem przeciwzakrzepowym (I/A).

- Biwalirudyna może stanowić alternatywę dla inhibitorów GP IIb/IIIa stosowanych z heparyną (UFH lub LMWH) (IIa/B).

- W sytuacji, gdy znane są warunki anatomiczne i planuje się wykonanie PCI w trakcie stosowania inhibitora GP IIb/IIIa w czasie najbliższych 24 godzin, najbezpieczniejsze wydaje się podanie abciximabu (IIa/B).

- U chorych wysokiego ryzyka, nieleczonych wstępnie inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, a kierowanych na zabieg PCI, zaleca się, by niezwłocznie po koronarografii podać abciximab (I-A). Stosowanie w takiej sytuacji eptifibatidu lub tirofibanu jest gorzej udokumentowane (IIa/B).

Stosowanie eptifibatidu w NSTEMI-ACS mieści się w zakresie wskazań względnych, a opinie i dowody naukowe przemawiają za stosowaniem tego leku. Podawanie eptifibatidu w NSTEMI-ACS, zwłaszcza w sytuacji leczenia inwazyjnego, jest uzasadnione merytorycznie i ekonomicznie. Drobnocząsteczkowy inhibitor GP IIb/IIIa, jakim jest eptifibatid, jest prawie dwukrotnie tańszy od abciximabu, co w warunkach polskich pozwala na korzystne rozliczenie złożonej procedury leczenia NSTEMI-ACS w ramach jednorodnych grup pacjentów. W każdym przypadku NSTEMI-ACS wysokiego ryzyka, kiedy decyzja o leczeniu inwazyjnym zostaje opóźniona, warto rozważyć uzupełnienie standardowej terapii dwoma lekami przeciwplatekcyjnymi i lekiem przeciwzakrzepowym o podanie drobnocząsteczkowego inhibitora GP IIb/IIIa.

Kolejnym zbiorem zaleceń odnoszących się do stosowania eptifibatidu są opublikowane w 2005 roku zalecenia dotyczące wykonywania przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) [24]. Zgodnie z nimi stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa u osób ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych angioplastyce tętnic wieńcowych należy rozważyć w przypadku (zalecenie IIa/C):

- zmian złożonych,
- zagrażającego/toczącego się zamknięcia naczynia,
- widocznej skrzepliny,
- zwolnionego przepływu lub braku przepływu w naczyniu.

W myśl tych zaleceń w stabilnej dławicy piersiowej leczzonej planowo z wykorzystaniem PCI wskazania do podania eptifibatidu należy rozważać indywidualnie. Badania kliniczne wykazują, że korzyść z takiej terapii odniosą przede wszystkim osoby bardziej obciążone, w starszym wieku, z cukrzycą, z bardziej zaawansowanymi zmianami w naczyniach wieńcowych.

Najnowsze zalecenia dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) preferują stosowanie abciximabu (IIa/B). Brak dobrze udokumentowanych prac z oceną klinicznych punktów końcowych sprawia, że drobnocząsteczkowe inhibitory GP IIb/IIIa – eptifibatid i tirofiban – nie są w tej sytuacji zalecane (IIb).

Podsumowanie

Eptifibatid jest jednym z trzech inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, których skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach klinicznych. Główne zastosowanie znajduje w terapii NSTEMI-ACS, w którym przynosi korzyści kliniczne niezależnie od sposobu leczenia (inwazyjne, zachowawcze). Zarówno w przypadku planowych angioplastyk wieńcowych, jak i NSTEMI-ACS największe korzyści z zastosowania eptifibatidu obserwowane są w grupach najbardziej obciążonych chorych. Pomimo obiecujących doniesień dotyczących stosowania leku w STEMI (jako uzupełnienie pierwotnej angioplastyki wieńcowej) nie posiada wskazań rejestracyjnych w tym zakresie. Eptifibatid należy stosować łącznie z ASA i heparyną niefrakcjonowaną, a w wybranych przypadkach z LMWH (enoksaparyną) lub innym lekiem przeciwzakrzepowym.

Szerokie wskazania w NSTEMI-ACS (niestabilna dławica piersiowa, NSTEMI) i planowych zabiegach PCI, udokumentowana skuteczność, proste dawkowanie oraz korzyści ekonomiczne sprawiają, że coraz częściej eptifibatid jest traktowany jako wartościowy lek w codziennej praktyce oddziałów intensywnej opieki kardiologicznej i pracowni hemodynamicznych.

Piśmiennictwo

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST elevation acute coronary syndromes. The task force for diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007, 28: 1598-1660.
2. Cardiovascular Diseases in Europe Euro Heart Survey 2006 Edited by Wilma Scholte op Reimer, Maarten L. Simoons, Eric Boersma, Anselm K. Gitt. www.escardio.com
3. Poloński L, et al.: Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) Charakterystyka kliniczna, leczenie i rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w Polsce. *Kardiologia Polska* 2007, 65: 861-71.
4. Witkowski A: Kardiologia interwencyjna: Jak leczylimy chorych w 2007 roku? Raport Zarządu Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2008, 4, 3 (13): 97-100.
5. Collier BC, Peerschke EI, Scudder LE, et al.: A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produce a thrombastenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983, 72: 325-338.
6. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008 Dec, 29 (23): 2909-45.

7. Jennings LK, Jacoski MV, White MM: The pharmacodynamics of parenteral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Interv Cardiol* 2002, 15 (1): 45-60.
8. Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, et al.: Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995, 76: 1222-7.
9. Tardiff BE, Jennings LK, Harrington RA, et al.: for PERIGREE Investigators: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of eptifibatid in patients with acute coronary syndromes: prospective analysis from PURSUIT. *Circulation* 2001, 104: 399-405.
10. Tchong JE, Talley JD, Shea JC, et al.: Clinical pharmacology of higher dose eptifibatid in percutaneous coronary intervention (the PRIDE study). *Am J Cardiol* 2001, 88: 1097-102.
11. IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention. *IMPACT-II. Lancet* 1997, 349: 1422-8.
12. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with an acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998, 339: 436-443.
13. SYNERGY Trial Investigators: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 7, 292 (1): 45-54.
14. Montalescot G, White HD, Gallo R w imieniu autorów badania STEEPLE: Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006 Sep 7, 355 (10): 1006-17.
15. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW w imieniu autorów badania Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT): 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 Eptifibatid. *Circulation* 2003, 107: 238-244.
16. Cutlip DE, Cove CJ, Irons D, et al.: Emergency room administration of eptifibatid before primary angioplasty for ST elevation acute myocardial infarction and its effect on baseline coronary flow and procedure outcomes. *Am J Cardiol* 2001 Jul 1, 88 (1): A6, 62-4.
17. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al.: Early initiation of eptifibatid 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: 668-75.
18. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, et al.: Early eptifibatid 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 Oct, 26 (19): 1971-7.
19. Gurm HS, Smith DE, Collins JS, et al.: The Relative Safety and Efficacy of Abciximab and Eptifibatid in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Insights From a Large Regional Registry of Contemporary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51: 529-35.
20. Stone GW, Grines CL, Cox DA w imieniu autorów badania Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC): Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 Mar 28, 346 (13): 957-66.
21. The ESPRIT Investigators: Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000, 356: 2037-2044.
22. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997 May 17, 349 (9063): 1422-1428.
23. Puma JA, Banko LT, Pieper KS, et al.: Clinical characteristics predict benefits from eptifibatid therapy during coronary stenting: insights from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy (ESPRIT) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 21, 47 (4): 715-718.
24. Silber S, et al.: Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005, 26: 804-847.



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski
Instytut Kardiologii w Warszawie*

ZASTOSOWANIE INHIBITORÓW GLIKOPROTEINOWEGO RECEPTORA PŁYTKOWEGO IIB/IIIA W LECZENIU OSTRYCH ZESPÓŁÓW WIĘNCOWYCH

Wprowadzenie leków blokujących glikoproteinowy receptor płytkowy IIB/IIIA było przełomem w leczeniu pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Wiele randomizowanych badań i ich metaanalizy jednoznacznie wykazały, że zastosowanie w tej grupie chorych inhibitorów receptora GP IIB/IIIA zmniejsza ryzyko zgonu i ponownego zawału oraz zwiększa skuteczność zabiegów przeszłokornej angioplastyki wieńcowej (PCI), między innymi w mechanizmie hamowania embolizacji obwodowej. Według obecnie obowiązujących zaleceń abciximab jest preferowany do wspomaganie inwazyjnego leczenia ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), natomiast tzw. inhibitory drobnocząsteczkowe znalazły zastosowanie przede wszystkim w terapii ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia ST, szczególnie troponino dodatnich (NSTEMI). Istnieją również przesłanki do rozpoczynania terapii tymi lekami z wyprzedzeniem (upstream), co zwiększa skuteczność ich działania. Z kolei zastosowanie inhibitorów receptora GP IIB/IIIA w zabiegach PCI u pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej jest w mniejszym stopniu udokumentowane i powinno być rozważane indywidualnie, z uwzględnieniem stopnia trudności zabiegu, jego złożoności oraz chorób towarzyszących, przede wszystkim cukrzycy. Problemem pozostają oczywiście krwawienia, które mogą częściowo niwelować korzyści wpływające z podawania inhibitorów receptora GP IIB/IIIA.

Eptifibatid jest niewątpliwie skutecznym lekiem wspomagającym leczenie NSTEMI, szczególnie przy dawkowaniu zakładającym podanie drugiego bolusa

w odstępie 10 minut po pierwszym. Pomimo nieuwzględnienia tego sposobu dawkowania we wskazaniach rejestracyjnych leku, jest ono zalecane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) dla inwazyjnego leczenia pacjentów z NSTEMI (klasa rekomendacji IIa, poziom A). Z kolei ESC nie rekomenduje obecnie stosowania wyższej niż zarejestrowana dawki tirofibanu do leczenia pacjentów z NSTEMI.

Oddzielną grupę wskazań stanowi zastosowanie inhibitorów receptora GP IIB/IIIA w zabiegach pierwotnej angioplastyki wieńcowej (pPCI) u pacjentów ze STEMI. Rekomendacje ESC ma tylko abciximab, jednak w ostatnio ogłoszonych wynikach dwóch badań randomizowanych (Multistrategy, EVA-AMI) zarówno tirofiban, jak i eptifibatid okazały się nie gorsze niż abciximab w zmniejszaniu (rezolucji) uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie, odpowiednio po 90 i 60 minutach po pPCI. Jest to jednak zastępczy punkt końcowy (surrogate endpoint), a nie kliniczny, jak częstość zgonów czy ponownych zawałów mięśnia sercowego, dlatego zastosowanie inhibitorów drobnocząsteczkowych w zabiegach pPCI pozostaje nadal kontrowersyjne. Ponadto można się spodziewać, że inhibitory receptora GP IIB/IIIA będą stopniowo wypierane przez bivalirudynę, równie skuteczną, a niosącą niższe ryzyko krwawień, co udowodniło już badanie Horizons-AMI u osób ze STEMI poddanych zabiegowi pPCI, czy w dalszej przyszłości być może przez nowe, bardzo skuteczne leki przeciwplatekcyjne, takie jak prasugrel czy kangrelor. Na podkreślenie zasługuje także fakt, że w badaniu BRAVE-3 abciximab stosowany u osób poddawanych zabiegowi pPCI nie powodował już większej redukcji obszaru przebytego zawału mięśnia sercowego w scyntygrafii w stosunku do kłopidogrelu podanego w dawce 600 mg.