

# Potrójna terapia przeciwzakrzepowa – dobrodziejstwo czy nieszczęście dla pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym?

Haley M. Phillippe, PharmD, BCPS<sup>1</sup>

Sharon R. Baty, PharmD<sup>2</sup>

Candace B. Griffith, PharmD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Auburn University Harrison School of Pharmacy, University of Alabama Birmingham School of Medicine, Huntsville, Alabama, USA

<sup>2</sup> Huntsville Hospital, Huntsville, Alabama, USA

<sup>3</sup> Enteral/Parenteral Pharmacy, Huntsville, Alabama, USA

Triple therapy: Boon or bane for high-risk CV patients?

The Journal of Family Practice 2011;60(4):187-192

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik

Skójarzenie dwóch leków antyagregacyjnych i warfaryny może być korzystne w wybranej grupie pacjentów, ale stosowanie takiego leczenia budzi kontrowersje.

## Opis przypadku

**Anthony D., 61-letni pacjent z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, został przyjęty do szpitala z powodu migotania przedsionków i bólu w klatce piersiowej promieniującego do lewego ramienia i ręki. Pierwszego dnia pacjent otrzymał 325 mg kwasu acetylosalicylowego i enoksaparynę w dawce 1 mg/kg, a następnego dnia, przed cewnikowaniem serca, dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu. U pacjenta wykonano przezskórną interwencję wieńcową, wszczepiając niepowlekany stent metalowy (BMS – bare metal stent) do gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej.**

Następnego dnia Anthony miał być wypisany ze szpitala i trzeba było rozważyć, jak leczyć go dalej, biorąc pod uwagę to, że otrzymuje już wiele leków. Czy można zastosować potrójną terapię przeciwzakrzepową?

Potrójna terapia przeciwzakrzepowa – jednoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego, leku antyagregacyjnego z grupy pochodnych tienopirydyny oraz warfaryny – stosowana jest często u pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy lub konieczne jest wykonanie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI – percutaneous coronary intervention) z wszczepieniem stentu. Niebezpieczeństwo związane z jednoczesnym stosowaniem trzech leków, z których każdy ma inny mechanizm działania zwiększający ryzyko krwawienia, jest duże, ale u odpowiednio dobranych pacjentów korzyści mogą przeważać nad ryzykiem.

Stosowanie potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego oceniono i porównano w kilku badaniach w stosunku do leczenia, w którym podawano jeden lub dwa leki (tab.).<sup>1-5</sup> Jednak ze względu na brak rozstrzygających badań z oceną klinicznych wyników takiego leczenia nie można bezpośrednio ilościowo ocenić korzyści

i ryzyka związanego z potrójną terapią przeciwzakrzepową. Nie można również uogólniać dostępnych danych i odnosić ich do wszystkich potencjalnych kandydatów do potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego. Określenie optymalnego leczenia we wtórnej prewencji po ostrym zespole wieńcowym lub w celu zapobiegania zakrzepicy w stencie u pacjenta z migotaniem przedsionków

## Zalecenia praktyczne

- U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego leczenie pochodną tienopirydyny (kłopidogrelem lub tyklopidyną) należy kontynuować przez co najmniej rok. **B**
- Czynniki ryzyka wystąpienia ponownego zawału i zakrzepicy w stencie są te same czynniki, które zwiększają początkowe ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, w tym cukrzyca, niewydolność serca, palenie tytoniu, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze. **A**
- U kandydatów do stosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, u których ryzyko krwawienia jest zwiększone, rozsądnym rozwiązaniem może być stosowanie mniejszej dawki kwasu acetylosalicylowego lub skrócenie okresu podawania pochodnej tienopirydyny do miesiąca. **B**

## Siła zaleceń (SOR – strength of recommendation)

**A** Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją

**B** Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją

**C** Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

Tabela. Potrójna terapia przeciwzakrzepowa: co wynika z przeprowadzonych badań

Rodzaj badania (liczba pacjentów)	Interwencja	Skuteczność	Krwawienia
Retrospektywne (n=124) <sup>1</sup>	<b>Grupa 1:</b> ASA + klopidogrel + warfaryna <b>Grupa 2:</b> leczenie inne niż potrójne	Bez istotnej różnicy	Bez istotnej różnicy występowania wczesnych poważnych krwawień <b>Grupa 1:</b> istotnie większa częstość występowania późnych poważnych krwawień
Retrospektywne (n=373) <sup>2</sup>	<b>Grupa 1:</b> leczenie przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne* <b>Grupa 2:</b> tylko leczenie antyagregacyjne	<b>Grupa 1:</b> istotna poprawa skuteczności Istotna poprawa pod względem łącznej oceny skuteczności leczenia i występowania krwawień	<b>Grupa 1:</b> istotna poprawa pod względem łącznej oceny skuteczności leczenia i występowania krwawień
Kohortowe (n=800) <sup>3</sup>	<b>Grupa 1:</b> warfaryna + jeden lek antyagregacyjny <b>Grupa 2:</b> warfaryna + podwójne leczenie antyagregacyjne	Bez istotnej różnicy umieralności i występowania zawałów mięśnia sercowego	Nie podano
Prospektywne (n=359) <sup>4</sup>	<b>Grupa 1:</b> kontynuacja podawania OAC + podwójne leczenie antyagregacyjne <b>Grupa 2:</b> przerwanie podawania OAC, ale kontynuacja leczenia antyagregacyjnego	Bez istotnej różnicy	<b>Grupa 1:</b> istotnie większa częstość występowania umiarkowanych i ciężkich krwawień
Kohortowe (n=82 854) <sup>5</sup>	<b>Grupa 1:</b> tylko warfaryna <b>Grupa 2:</b> tylko ASA <b>Grupa 3:</b> tylko klopidogrel <b>Grupa 4:</b> klopidogrel + ASA <b>Grupa 5:</b> warfaryna + ASA <b>Grupa 6:</b> warfaryna + klopidogrel <b>Grupa 7:</b> warfaryna + ASA + klopidogrel	Bez istotnej różnicy	<b>Grupy 6 i 7:</b> istotnie większa nieskorygowana częstość występowania krwawień

\*50% pacjentów z grupy 1 otrzymywało potrójne leczenie przeciwzakrzepowe (ASA, klopidogrel i warfarynę).  
ASA – kwas acetylosalicylowy; OAC – doustny lek przeciwzakrzepowy

wymaga więc zrozumienia potencjalnych skutków potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, a także dokładnej oceny ryzyka ponownego wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i powikłań krwotocznych u danego pacjenta.<sup>6-9</sup> Oto, co trzeba wiedzieć, aby podejmować najlepsze decyzje terapeutyczne i zapewniać odpowiednie wsparcie pacjentom, u których podczas niedawnej hospitalizacji wdrożono potrójne leczenie przeciwzakrzepowe.

### Zacznijmy od przeglądu poszczególnych elementów potrójnej terapii przeciwzakrzepowej

**Kwas acetylosalicylowy**, jeden z podstawowych składników potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, jest jedynym niesteroido-

wym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) wskazanym w pierwotnej i wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych,<sup>10,11</sup> ponieważ działa bardziej wybiórczo na cyklooksigenazę typu 1 (COX-1) niż inne NLPZ oraz nieodwracalnie hamuje izoenzymy COX.<sup>11</sup> Wywołane przez kwas acetylosalicylowy zmniejszenie wytwarzania tromboksanu prowadzi do zmniejszenia aktywności i agregacji płytek, co odpowiada zarówno za korzystny wpływ kwasu acetylosalicylowego na serce i naczynia, jak i za ryzyko wystąpienia krwawień związane ze stosowaniem tego leku – najczęstsze działanie niepożądane kwasu acetylosalicylowego.<sup>12</sup>

Większość poważnych krwawień związanych ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego dotyczy przewodu pokarmowego,

głównie ze względu na bezpośredni i pośredni wpływ leku na błonę śluzową przewodu pokarmowego.<sup>11-14</sup> Toksyczne działanie kwasu acetylosalicylowego zależy od dawki, natomiast właściwości antyagregacyjne tego leku wydają się od niej niezależne.<sup>14</sup>

### **Dołączenie pochodnej tienopirydyny**

Do leków antyagregacyjnych z grupy pochodnych tienopirydyny, których stosowanie jest wskazane we wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych po ostrym zespole wieńcowym lub PCI ze stentowaniem, należą tyklopidyna, kłopidogrel i prazugrel.<sup>15</sup> Tyklopidynę, pierwszy lek z tej grupy zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, stosuje się rzadko ze względu na możliwość występowania neutropenii i zakrzepowej plamicy małopłytkowej.<sup>16</sup>

**Kłopidogrel, lek najczęściej stosowany w prewencji wtórnej,** jest jedyną pochodną tienopirydyny, dla której znane są dane z badań klinicznych dotyczących potrójnej terapii przeciwzakrzepowej.<sup>17</sup> Działanie antyagregacyjne kłopidogrelu zależy jednak w dużym stopniu od swoistych izoenzymów cytochromu P-450 (CYP), które przekształcają ten lek w jego aktywny metabolit, i może być słabo wyrażone u osób z wariantami CYP 2C19 odpowiadającymi za małą aktywność tego enzymu, a także przez interakcje z lekami. Wywołało to obawy dotyczące skuteczności kłopidogrelu we wtórnej prewencji ostrych zespołów wieńcowych.<sup>6,17,18</sup> W 2010 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) dodała do informacji o kłopidogrelu specjalne ostrzeżenie, zwracając uwagę na ryzyko wystąpienia zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z defektem aktywności CYP 2C19.<sup>19</sup>

**Prazugrel, zarejestrowany przez FDA w 2009 roku,**<sup>20</sup> stosuje się u pacjentów, którzy słabo odpowiadają na kłopidogrel. Niedostateczne hamowanie aktywności płytek przez kłopidogrel skłania niektórych klinicystów do wyboru prazugrelu jako elementu składowego potrójnej terapii przeciwzakrzepowej.

Mimo iż prazugrel może bardziej skutecznie niż kłopidogrel zapobiegać ponownym zawałom mięśnia sercowego, wydaje się również, że jego stosowanie wiąże się z większą częstością występowania krwawień.<sup>15,17</sup> Ze względu na to ryzyko nie zaleca się stosowania prazugrelu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, chyba że mają duże ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (z powodu już przebytego zawału lub cukrzycy), a u pacjentów po przebytych udarach mózgu lek ten jest przeciwwskazany. Należy zachowywać ostrożność, przepisując prazugrel pacjentom, którzy ważą mniej niż 60 kg (należy wtedy rozważyć dawkę podtrzymującą 5 mg/24 zamiast zwykłej dawki 10 mg/24) lub mają zwiększoną skłonność do krwawień.<sup>15</sup>

### **Warfaryna – doustny lek przeciwzakrzepowy stosowany jako element potrójnej terapii przeciwzakrzepowej**

Do końca 2010 roku, kiedy to FDA dopuściła stosowanie dabigatranu w prewencji udaru mózgu,<sup>21</sup> warfaryna była jedynym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym dostępnym w Stanach Zjed-

noczonych (więcej informacji na temat dabigatranu, którego nie uwzględniono w tym przeglądzie ze względu na brak dowodów odnoszących się do jego stosowania w ramach potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, można znaleźć w artykule „Time to try this warfarin alternative?”, J Fam Pract 2011;60:220-222).

Z względu na to, że liczne interakcje z lekami, żywnością i innymi schorzeniami mogą wpływać na skuteczność leczenia warfaryną, konieczne jest częste monitorowanie w celu utrzymania docelowych wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR – *international normalized ratio*) czasu protrombinowego.<sup>22,23</sup> (Problem interakcji lekowych warfaryny przedstawiono w artykule „Avoiding drug interactions: Here's help”, J Fam Pract 2010;59:322-329 [„Jak uniknąć interakcji lekowych? Pomocne wskazówki”, Medycyna po Dyplomie 2011(20);1(178):111-116 – przyp. red.]).

### **Leczenie pomostowe**

Uzyskanie pełnego efektu działania warfaryny wymaga kilkudniowego leczenia, dlatego do czasu osiągnięcia docelowych wartości INR często stosuje się szybciej działający lek przeciwzakrzepowy, taki jak heparyna drobnocząsteczkowa lub fondaparinux.<sup>22,23</sup> W pewnych sytuacjach pacjenci wymagający potrójnej terapii przyjmują więc w rzeczywistości cztery leki zwiększające ryzyko krwawienia.

### **Kiedy rozważyć wdrożenie potrójnej terapii przeciwzakrzepowej?**

Mimo iż potrójna terapia może być sposobem leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy lub wykonano PCI ze stentowaniem, nie ma żadnego zweryfikowanego systemu punktacji, który ułatwiałby podejmowanie decyzji terapeutycznych.<sup>24</sup> Jak zauważono wyżej, wybór optymalnego leczenia wymaga indywidualnej oceny ryzyka ponownego wystąpienia zawału mięśnia sercowego, zakrzepicy w stencii, udaru mózgu oraz powikłań krwotocznych u danego pacjenta.

Czynnikami ryzyka ponownego wystąpienia zawału mięśnia sercowego i zakrzepicy w stencii są te same czynniki, które zwiększają początkowe ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, takie jak cukrzyca, niewydolność serca, palenie tytoniu, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze.<sup>10,16</sup> Z kolei ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia wiążą się zaawansowany wiek, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroby przewlekłe, takie jak choroba naczyń obwodowych, niedokrwistość i choroba wrzodowa, a także poważne krwawienie w wywiadzie.<sup>24,25</sup>

Autorzy retrospektywnego badania, w którym oceniono niezależne wskaźniki sugerujące możliwość wystąpienia poważnego krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków poddanych PCI ze stentowaniem, zidentyfikowali kilka czynników, które zwiększały ryzyko wczesnego poważnego krwawienia (w ciągu 48 godzin od wszczęcia stentu): stosowanie antagonisty glikoproteiny IIb/IIIa, stentowanie trzech lub więcej naczyń,

a także chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej. Do czynników, które istotnie zwiększały ryzyko poważnego krwawienia po upływie ponad 48 godzin od zabiegu, należały: potrójna terapia, wczesne poważne krwawienie oraz niedokrwistość na początku obserwacji.<sup>1</sup>

### Skojarzenia leków: jakie kombinacje można brać pod uwagę

Oprócz określenia, czy dany pacjent jest dobrym kandydatem do stosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, zasadnicze znaczenie ma rozważenie wyboru leków. Do korzyści ze stosowania prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem należy mniej interakcji lekowych, mniejsza oporność na hamowanie aktywności płytek, szybsze hamowanie aktywności płytek po doustnym podaniu dawki nasycającej, a także lepsze hamowanie aktywności płytek podczas stosowania dawki podtrzymującej.<sup>15,17</sup>

Inną potencjalną korzyścią są lepsze wyniki leczenia, jak wynika z badania Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38<sup>17</sup> – dużej, prospektywnej próby klinicznej z randomizacją, w której porównano stosowanie prasugrelu i kłopidogrelu jako elementów potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród uczestników badania częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego – obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały mięśnia sercowego nieprowadzące do zgonu oraz udary mózgu nieprowadzące do zgonu – wyniosła 9,9% w grupie prasugrelu w porównaniu z 12,1% w grupie kłopidogrelu (ryzyko względne 0,81; 95% przedział ufności 0,73–0,90;  $p < 0,001$ ).<sup>17</sup> Natomiast częstość występowania poważnych krwawień zgodnie z definicją pochodzącą z badania TIMI była większa wśród pacjentów otrzymujących prasugrel (ryzyko względne 1,32; 95% przedział ufności 1,03–1,68;  $p = 0,03$ ). Te wyniki wskazują, że na każdy tysiąc pacjentów leczonych prasugrelem zamiast kłopidogrelem można uniknąć 24 poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, ale nastąpiłoby to kosztem 10 dodatkowych incydentów poważnych krwawień.<sup>17,26</sup>

### Opis przypadku cd.

Ryzyko udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i zakrzepicy w stencie u pacjenta wynikające z cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków oraz przebytej PCI ze stentowaniem, a także brak niezależnych czynników ryzyka wystąpienia krwawienia powodują, że Anthony D. jest dobrym kandydatem do zastosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej. Ponieważ ryzyko u pacjenta jest duże, od wieczora drugiego dnia hospitalizacji jego lekarz rozpoczął podawanie dwóch leków przeciwzakrzepowych: warfaryny (5 mg wieczorem) i enoksaparyny (125 mg co 12 godzin). Trzeciego dnia u pacjenta oznaczono czas protrombinowy/INR, uzyskując wynik 14,9 sekund/1,1, a także przeprowadzono test aktywności receptora  $P_2Y_{12}$ , który wykazał zahamowanie czynności płytek w 8% [wynik wskazujący na oporność na standardową dawkę kłopidogrelu – przyp. tłum.].

Pacjenta wypisano do domu, przepisując mu następujące leki: enoksaparynę w dawce 125 mg co 12 godzin, której przyjmowanie miał przerwać po 3 dniach; a także warfarynę w dawce 5 mg dziennie, prasugrel w dawce 10 mg dziennie i kwas acetylosalicylowy w dawce 81 mg dziennie, a ponadto bursztynian metoprololu w dawce 100 mg dziennie, lizynopryl w dawce 10 mg dziennie, rozuwastatynę w dawce 10 mg dziennie, preparat złożony zawierający glibenklamid i metforminę (5 mg/500 mg) w dawce 2 tabletek dwa razy dziennie oraz insulinę glarginę w dawce 20 jednostek wieczorem.

### Bezpieczeństwo i skuteczność: czy korzyści przeważają nad ryzykiem?

Utrzymujące się kontrowersje dotyczące stosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej dotyczą przede wszystkim kwestii jego bezpieczeństwa.<sup>6,9</sup> Dotychczas nie przeprowadzono jednak żadnych prospektywnych badań z randomizacją, w których oceniono by korzyści i ryzyko związane z tym leczeniem.

Ryzyko wystąpienia krwawienia związane z potrójnym leczeniem przeciwzakrzepowym oceniano natomiast w wielu badaniach retrospektywnych i seriach przypadków.<sup>6</sup> W kilku badaniach porównano potrójną terapię przeciwzakrzepową z podwójną terapią z zastosowaniem leków antyagregacyjnych bez antagonisty witaminy K, stwierdzając kilkakrotnie większą częstość występowania zarówno poważnych, jak i drobnych krwawień w grupie stosującej potrójną terapię.<sup>6</sup>

Zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność potrójnej terapii przeciwzakrzepowej oceniano jedynie w niewielu badaniach. Wyjątkiem jest duże retrospektywne badanie, którego wyniki opublikowano w 2008 roku.<sup>2</sup> Autorzy stwierdzili, że potrójna terapia wiązała się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania poważnych incydentów sercowych (zgonów, ostrych zawałów mięśnia sercowego oraz ponownych rewaskularyzacji dotyczących tej samej zmiany), umieralności ogólnej oraz występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (tj. wszystkich poważnych incydentów ze strony układu krążenia, poważnych powikłań krwotocznych i udarów mózgu) bez istotnego statystycznie wzrostu częstości występowania poważnych krwawień w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie antyagregacyjne bez antagonisty witaminy K.<sup>2</sup>

Wyniki tego badania, podobnie jak innych, w których oceniano stosowanie potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, osłabia zmienność zarówno czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego, jak i stosowanych kombinacji leków. Wagę tych ograniczeń zmniejsza zastosowana analiza wielozmienna oraz dobrze udokumentowana obserwacja.<sup>2</sup> Pomimo uzyskanych danych wyniki innych badań (a także nasza znajomość mechanizmów działania poszczególnych leków wchodzących w skład kombinacji) wskazują jednak na to, że potrójna terapia istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia. U pacjentów, którzy najprawdopodobniej odnieśliby korzyści ze stosowania takiego leczenia, ale są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia, istnieją pewne sposoby zmniejszenia tego ryzyka.

## Sposoby ograniczania ryzyka podczas stosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej

Jeżeli u pacjenta, który odniósłby korzyści z potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, ryzyko wystąpienia krwawienia jest poważne, można zmodyfikować stosowany schemat leczenia. Możliwości obejmują:

- Dążenie do osiągnięcia mniejszych docelowych wartości INR (2,0-2,5 zamiast standardowego zakresu 2,0-3,0).<sup>6</sup> Mimo iż w różnych próbach klinicznych stwierdzono, że uzyskanie INR w przedziale 2,0-3,0 zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, w żadnym badaniu nie porównano tego docelowego zakresu INR z mniej intensywnym leczeniem, aby ocenić zmniejszenie ryzyka krwawienia.<sup>27</sup> Potencjalną korzyścią z dążenia do mniejszych docelowych wartości INR jest też zmniejszenie częstości występowania sytuacji, w których dochodzi do wzrostu INR do 3,0-4,0, a wiadomo, że wartości w tym przedziale wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.<sup>28</sup> W piśmiennictwie nie ma jednak danych odnoszących się do zmniejszenia docelowego zakresu INR.<sup>1,18</sup>
- Stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego po PCI ze stentowaniem.
- Ograniczenie czasu podawania pochodnej tienopirydyny do jednego miesiąca po ostrym zespole wieńcowym lub PCI ze stentowaniem.
- Jeżeli ryzyko związane z potrójną terapią przeciwzakrzepową przeważa nad korzyściami ze względu na bardzo duże ryzyko krwawienia, innym sposobem leczenia, który można rozważyć, jest stosowanie jednego leku antyagregacyjnego w skojarzeniu z warfaryną.

### Opis przypadku cd.

Wśród leków, których stosowanie zalecono Anthony'emu D. przy wypisie ze szpitala, był kwas acetylosalicylowy w dawce 81 mg dziennie zamiast dawki 325 mg zalecanej przez pierwsze 3 miesiące potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego po wszczęciu stentu przez wytyczne American College of Cardiology i American Heart Association (ACC/AHA) dotyczące postępowania u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST.<sup>1</sup> Mimo iż u tego pacjenta nie zauważono żadnego z niezależnych czynni-

ków ryzyka wystąpienia krwawienia, lekarz wybrał mniejszą dawkę kwasu acetylosalicylowego w celu ograniczenia zwiększonego ryzyka krwawienia wynikającego ze stosowania prazu-grelu jako elementu składowego potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego.<sup>6</sup>

**Mniejsza dawka kwasu acetylosalicylowego.** Badania farmakodynamiczne przemawiają za stosowaniem mniejszej dawki kwasu acetylosalicylowego, ponieważ stwierdzono, że całkowite zahamowanie działania tromboksanu w surowicy uzyskuje się już podczas stosowania dawki podtrzymującej wynoszącej 30 mg/24 h u zdrowych osób oraz 50 mg/24 h u osób z przewlekłą stabilną dławicą piersiową.<sup>14</sup> W przypadku wskazań do stosowania potrójnej terapii ordynowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego we wtórnej prewencji ostrych zespołów wieńcowych prawdopodobnie powoduje zarówno ograniczenie toksycznego wpływu tego leku na przewod pokarmowy, jak i zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawienia.

**Skrócenie czasu stosowania podwójnej terapii antyagregacyjnej.** Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA czas leczenia pochodną tienopirydyny u pacjentów leczonych zachowawczo lub z wszczepionym niepowlekanym stentem metalowym można ograniczyć do miesiąca, jeżeli obawiamy się krwawienia u pacjenta.<sup>6,10</sup> Biorąc pod uwagę wyniki uprzednio wspomnianego badania, w którym stwierdzono, że potrójne leczenie przeciwzakrzepowe jest niezależnym wskaźnikiem predykcijnym poważnych krwawień, takie postępowanie wydaje się rozsądne.<sup>1</sup> Można je jednak zakwestionować w związku z wynikami innego niedawno przeprowadzonego badania klinicznego, w którym stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyników leczenia dotyczących układu krążenia u pacjentów otrzymujących podwójne leczenie antyagregacyjne przez rok (w porównaniu z miesiącem).<sup>16</sup>

Zanim zdecydujemy o skróceniu czasu leczenia pochodną tienopirydyny do miesiąca, należy rozważyć ryzyko ponownego wystąpienia zawału mięśnia sercowego u danego pacjenta. Jeżeli jest ono duże, to prawdopodobnie najwięcej korzyści przyniesie kontynuowanie podawania pochodnej tienopirydyny przez co najmniej rok.

W największej dotychczas przeprowadzonej próbie klinicznej dotyczącej potrójnej terapii przeciwzakrzepowej porównano

Mimo iż prazugrel może skuteczniej zapobiegać ponownym zawałom mięśnia sercowego niż kłopidogrel, wydaje się, że jego stosowanie wiąże się z większą częstością występowania krwawień.

W przypadku wskazań do stosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej podawanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego we wtórnej prewencji ostrych zespołów wieńcowych prawdopodobnie powoduje zarówno ograniczenie toksycznego wpływu tego leku na przewod pokarmowy, jak i zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawienia.

W badaniach klinicznych potrójna terapia przeciwzakrzepowa wyraźnie zmniejszała częstość występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych, w tym zgonów, ale też powodowała istotne zwiększenie ryzyka krwawień.



skuteczność tego leczenia z podwójną terapią (jednym lekiem antyagregacyjnym oraz warfaryną) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i wskazaniem do leczenia warfaryną.<sup>3</sup> W tej próbie klinicznej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w łącznej częstości występowania zgonów, udarów mózgu, nieplanowanych PCI oraz zawałów mięśnia sercowego między dwiema grupami leczonych (nie oceniano ryzyka wystąpienia krwawienia). Częstość występowania udarów mózgu była istotnie większa w grupie otrzymującej warfarynę i jeden lek antyagregacyjny, ale trzeba zwrócić uwagę na jedno: częstość występowania udarów mózgu była w sumie tak mała, że z tej różnicy nie można było wyciągnąć żadnych wniosków.<sup>3</sup>

Problemem w tym badaniu klinicznym, podobnie jak w przypadku innych badań, w których oceniano potrójne leczenie przeciwzakrzepowe, był brak spójności, a także określenia czasu trwania danego leczenia. Na przykład w grupie leczonej warfaryną i jednym lekiem antyagregacyjnym mogli znajdować się

pacjenci, którzy po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia otrzymywali tylko warfarynę, kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel.<sup>3</sup> Dlatego też, chociaż ponowny zawał mięśnia sercowego oraz zakrzepica w stencie są typowe w ciągu pierwszych kilku miesięcy po ostrym zespole wieńcowym lub PCI ze stentowaniem, w każdym badaniu klinicznym dotyczącym potrójnej terapii przeciwzakrzepowej, która będzie trwała krócej niż rok, uzyska się prawdopodobnie wyniki odbiegające od tych, które dałoby roczne leczenie.

#### Oświadczenie

Autorzy nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Adres do korespondencji: Haley M. Phillippe, PharmD, BCPS, Auburn University Harrison School of Pharmacy, University of Alabama Birmingham School of Medicine–Huntsville, 301 Governors Drive, Huntsville, AL 35801, USA. E-mail: mccrahl@auburn.edu

Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

#### Piśmiennictwo:

- Manzano-Fernandez S, Pastor FJ, Marin F, et al. Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. *Chest* 2008;134:559-567.
- Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818-25.
- Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007;28:1717-1722.
- Gilard M, Blanchard D, Helft G, et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral anticoagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104:338-342.
- Hansen ML, Sorenson R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-1441.
- Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42:790-805.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-250.
- Eikelboom JM, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007;5:255-263.
- Triple antithrombotic therapy. *Pharm Lett/Prescr Lett* 2009;25:250901.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guideline revision. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
- Furst DE, Ulrich RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, and drugs used in gout. In: Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York: McGraw Hill 2008:573-598.
- Smyth EM, FitzGerald GA. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and related compounds. In: Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York: McGraw Hill 2008:293-308.
- Steinhilb SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379-386.
- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
- Lexi-Comp [database online]. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc. Copyright 1978-2007. Available at: <http://www.crlonline.com/crlsql/servelet/crlonline>. Accessed November 5, 2010.
- Spinler SA, Rees C. Review of Prasugrel for the secondary prevention of atherothrombosis. *J Manag Care Pharm* 2009;15:383-95.
- Spinler SA, Denus SD. Acute coronary syndromes. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York: McGraw Hill 2008:249-277.
- Plavix [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; 2010.
- US Food and Drug Administration. FDA announces new boxed warning on Plavix. March 12, 2010. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.htm>. Accessed March 11, 2011.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Effient to reduce the risk of heart attack in angioplasty patients. July 10, 2009. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm171497.htm>. Accessed March 11, 2011.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation. October 19, 2010. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230241.htm>. Accessed March 11, 2011.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines* (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl):160S-198S.
- Haines ST, Witt DM, Nutescu EA. Venous thromboembolism. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York: McGraw Hill 2008:331-369.
- Lip G. The balance between stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation: a delicate balance revisited. *Stroke* 2008;39:1406-1408.
- The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-227.
- Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm* 2009;15:335-343.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2008;133(suppl):546S-592S.
- Price MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation* 2009;119:2625-2632.

## Komentarz:

prof. dr hab. med. Robert J. Gil

Kierownik Kliniki Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA, Warszawa  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, PAN, Warszawa

**W**prowadzenie do powszechnej praktyki klinicznej podwójnej terapii antyagregacyjnej (DAT – *dual antiplatelet therapy*) niewątpliwie poprawiło nie tylko wczesne, ale i odległe wyniki leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Podobne znaczenie ma ten rodzaj leczenia u pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej z użyciem stentów (PCI – *percutaneous coronary intervention*). Tak zwana prewencja zakrzepicy wewnątrzstentowej nie byłaby tak skuteczna (przy stentach metalowych 1 miesiąc, natomiast uwalniających leki – 12 miesięcy) bez możliwości stosowania DAT, na którą składają się: kwas acetylosalicylowy oraz pochodna tienopirydyny (kiedyś najczęściej tyklopidyna, a obecnie kłopidogrel).

DAT jest stosunkowo bezpieczna pod względem powikłań krwotocznych, jednak dołączanie do leczenia doustnego leku przeciwzakrzepowego (w Polsce od prawie dwóch lat obok preparatów acenokumarolu coraz bardziej popularna jest warfaryna) zdecydowanie nasila prawdopodobieństwo ich wystąpienia. Z takiej potrójnej terapii korzystają pacjenci z migotaniem przedsionków (bardzo często występującą arytmia) oraz po operacyjnych zabiegach implantacji sztucznych zastawek serca. Skuteczność profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, którą zapewnia doustny lek przeciwzakrzepowy z grupy antagonistów witaminy K (VKA – *vitamin K antagonist*), zależy od jego dawki i monitorowana jest poprzez oznaczenie INR. Zbyt mało intensywne leczenie przeciwzakrzepowe wyrażone niskim INR zwiększa prawdopodobieństwo tworzenia się zakrzepów (a w konsekwencji zatorów narządowych), natomiast zbyt intensywne, charakteryzujące się podwyższonym INR, sprzyja wystąpieniu powikłań krwotocznych. Jednoczesne przyjmowanie DAT z oczywistych względów zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia tych ostatnich. Niestety DAT nie jest w stanie w pełni zastąpić efektów terapii VKA, dlatego w pewnych sytuacjach klinicznych trzeba je łączyć. Jak wykazały liczne badania, rozwiązaniem tego problemu jest ścisłe trzymanie

się w bezpiecznym przedziale INR (2,0-2,5). Bezwzględnie nie wolno przekraczać poziomu 3,0.

Należy podkreślić, iż zestawienie kwasu acetylosalicylowego oraz kłopidogrelu pozostaje tzw. złotym standardem w naszym kraju. Składają się na to z jednej strony wyniki licznych badań (np. CURE, PCI CURE), a z drugiej refundacja kłopidogrelu. Tej ostatniej nie mogą się doczekać dwa inne leki antyagregacyjne, które uzyskały dobre wyniki w badaniach z randomizacją. Chodzi tutaj o prazugrel (badanie TRITON-TIMI 38) oraz tykagrelor (badanie PLATO). Z wyżej wymienionych badań wynika, iż oba są pozbawione charakterystycznej dla kłopidogrelu dużej zmienności odpowiedzi osobniczej, jednak ich użycie zwiększa odsetek powikłań krwotocznych. Dlatego na przykład prazugrelu nie powinno się stosować u pacjentów po przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA – *transient ischaemic attack*), udarze czy u chorych powyżej 75. r.ż. i z masą ciała <60 kg. Natomiast zapewnia on lepsze wyniki u chorych z cukrzycą czy u tych, którzy przeżyli epizod zakrzepicy w stencie.

Siłą tykagreloru jest szybkie działanie antyagregacyjne (do 2 godzin po przyjęciu), które ustaje w ciągu 36-48 godzin po odstawieniu leku, przy czym, w przeciwieństwie do pochodnych tienopirydyny, powrót funkcji płytek jest całkowity. Warto jednocześnie zdać sobie sprawę z tego, iż u niektórych pacjentów, zwłaszcza po zabiegach PCI z epizodami zakrzepicy wewnątrzstentowej, jedną z metod postępowania profilaktycznego jest podwojenie dawki kłopidogrelu (badanie CURRENT), co w przypadku potrójnej terapii zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.

Podsumowując, należy stwierdzić, iż potrójna terapia przeciwzakrzepowa jest dobrodziejstwem w rękach rozsądnego lekarza, bo np. pozwala choremu przyjmującemu VKA uniknąć dużego zabiegu kardiologicznego (CABG) – wystarczy zabieg PCI z użyciem stentów lekowych. Jednak z drugiej strony stosowana przez niedoświadczonego i niekompetentnego lekarza może stać się przekleństwem i przyczyną poważnych problemów zdrowotnych. Wystarczy, że lekarz prowadzący nie będzie indywidualizował dawki VKA ani kontrolował INR.

Z całą pewnością w odniesieniu do każdego pacjenta należy analizować zyski i straty, jakie z jednej strony stwarza jego indywidualna sytuacja, a z drugiej działania niepożądane stosowanych leków.