

OASIS-6

Varvařovský Ivo

Kardio-Troll, s. r. o., Krajská nemocnice v Pardubicích

Nepřímý inhibitor faktoru Xa fondaparinux je přínosný v léčbě STEMI pouze u nemocných, neléčených primou angioplastikou. Klinický efekt primé angioplastiky výrazně převyšuje ostatní způsoby léčby akutního infarktu.

Klíčová slova: fondaparinux, akutní infarkt myokardu, přímá angioplastika.

OASIS-6.

Indirect factor Xa inhibitor fondaparinux proved beneficial effect for STEMI treatment only in patients without primary angioplasty. Clinical benefit of primary angioplasty is clearly superior to other treatment modalities of myocardial infarction.

Key words: fondaparinux, acute myocardial infarction, primary angioplasty.

Interv Akut Kardiolog 2006;3:139–140

Nedlouho po publikaci studie OASIS-5, která se zaměřila na srovnání enoxaparinu a fondaparinuxu v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseků (NSTEMI), objevují se výsledky projektu OASIS-6. Výsledky byly očekávány s určitou zvědavostí, protože OASIS-5 přinesla důkaz ve prospěch větší bezpečnosti léčebného režimu s fondaparinuxem a ukázala též, že krvácivé komplikace v akutní fázi se mohou významně promítnout do dlouhodobé mortality nemocných s NSTEMI.

Předmětem rozsáhlého projektu OASIS-6 se stalo použití fondaparinuxu v léčbě nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI). Studie probíhala v letech 2003–6 ve 41 zemích a zařazeno bylo 12 092 nemocných. Výhodou studie byl široký rozsah indikačních kritérií, který umožnil zařazení celého spektra nemocných se STEMI a odrážel do značné míry reálný život (nemocní byli zařazováni s jakkoliv rozsáhlým STEMI, dovolena byla zpočátku doba do 24 hodin od začátku bolesti na hrudi, léčebná strategie mohla zahrnovat systémovou trombolýzu či primární PCI nebo postup bez reperfuční terapie). Nevýhodou studie byl poměrně komplikovaný protokol, který znesnadňuje interpretaci dosažených výsledků.

Nemocní byli zařazováni do dvou základních skupin, kdy podle ošetřujícího lékaře byla nebo nebyla indikována antikoagulační léčba. Pokud antikoagulační léčba indikována nebyla (5 658 pacientů neindikovaných k reperfuční terapii), potom byla randomizace mezi 8denní léčbu 2,5 mg s.c. fondaparinuxem nebo placebem. Pokud antikoagulační léčba indikována byla (6 434 pacientů, zpravidla podstupujících systémovou trombolýzu nebo primární PCI), potom byla randomizace mezi 8denní léčbou fondaparinuxem nebo nejvýše 2denní léčbou nefrakcionovaným heparinem. Protokol antikoagulační léčby měl ještě řadu podskupin podle zamýšlené léčby inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa. S ohledem na riziko trombózy katetru během PCI ve studii OASIS-5 byla dávka fondaparinuxu zvýšena na 5 mg i.v. při zahájení výkonu. Současně byli nemocní randomizováni k léčbě infúzí koncentrované glukózy s inzulínem a kaliem (GIK) nebo k obvyklé péči bez GIK. Tato část studie byla zastavena po publikaci výsledků studie CREATE-ECLA v listopadu 2004, kdy nebyl prokázán žádný přínos léčby GIK.

Pokud byly hodnoceny výsledky souhrnně, byl léčebný režim 8denní léčby fondaparinuxem lepší 2-denní léčby heparinem nebo placebem pro snížení rizika úmrtí nebo reinfarktu. Ovšem složení kontrolní skupiny, kde se setkávají nemocní léčení placebem a nemocní léčení nefrakcionovaným heparinem zakládá otázku, vůči jakému postupu je léčba fondaparinuxem lepší. Zároveň heterogenní

složení pacientů na vstupu do studie činí nezbytným pohled na situaci v jednotlivých podskupinách.

Jestliže nemocní nebyli indikováni k antikoagulační léčbě (bez reperfuční terapie, volba mezi fondaparinux/placebo), potom léčba fondaparinuxem snižovala významně riziko infarktu nebo úmrtí v 9. den od randomizace (poměr rizik 0,76, interval spolehlivosti 0,64–0,89). Tento přínos se v čase snižoval, ale ještě na konci studie zůstával významným.

Druhá skupina nemocných, kde byla antikoagulační léčba indikována (zpravidla systémová trombolýza nebo primární PCI) byli randomizováni mezi 8-denní podávání fondaparinuxu a 2denní léčbu UFH. V této skupině nebyl mezi oběma léčebnými režimy prokazatelný žádný rozdíl po celou dobu studie. Zajímavé údaje ale přinesla podrobná analýza této skupiny podle způsobu reperfuční léčby (tabulka 1).

Je zřejmé, že primární angioplastika zcela smazala jakýkoliv rozdíl mezi fondaparinuxem a nefrakcionovaným heparinem. Zároveň je zřetelné snížení rizika úmrtí nebo infarktu myokardu při tomto způsobu léčby již časně a toto riziko se v dalším průběhu podstatně nezvyšuje. Nemocní bez primé angioplastiky mají riziko úmrtí či reinfarktu již během hospitalizace vyšší a i v dalším průběhu těchto příhod přibývá více, než u nemocných v počátku ošetřených primou koronární intervencí. Nemocní neléčení primou PCI mají dokonce během prvních 9 dnů více úmrtí a reinfarktu, než pacienti ošetření primou PCI za celých 6 měsíců sledování.

Riziko krvácení bylo srovnatelné pro fondaparinux i kontrolní větve ve všech sledovaných podskupinách (závažné krvácení, intrakraniální, retroperitoneální,

Tabulka 1. Riziko úmrtí nebo reinfarktu podle způsobu reperfuční léčby (OASIS-6).

		UFH	Fondaparinux	OR (95% CI)
p PCI	9. den	78 (4,1 %)	78 (4,2 %)	1,01 (0,74–1,38)
p PCI	30. den	97 (5,1 %)	115 (6,1 %)	1,20 (0,91–1,57)
p PCI	180. den	143 (8,2 %)	150 (8,5 %)	1,06 (0,84–1,33)
Bez p PCI	9. den	145 (10,9 %)	127 (9,5 %)	0,87 (0,69–1,10)
Bez p PCI	30. den	184 (13,8 %)	153 (11,5 %)	0,82 (0,66–1,02)
Bez p PCI	180. den	245 (19,0 %)	193 (14,9 %)	0,77 (0,64–0,93)

p PCI – primární PCI, UFH – nefrakcionovaný heparin, OR (95% CI) – poměr rizik, 95% interval spolehlivosti.

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardio-Troll, s. r. o., Krajská nemocnice v Pardubicích, Kyjeveská 44, 532 03, Pardubice
e-mail: ivovarvarovsky@kardio-troll.cz.

intervenční i neintervenční léčba). Pouze ve výskytu srdeční tamponády byl fondaparinux bezpečnější než léčba v kontrolní skupině (poměr rizik 0,59, interval spolehlivosti 0,37–0,93). Celkový výskyt závažných krvácení byl nízký a mluví pro bezpečnost antikoagulační léčby při STEMI (1,3% ve skupině UFH a placebo, 1,0% ve skupině fondaparinuxu).

Studie OASIS-6 přes složitou interpretaci výsledků přinesla užitečné informace pro léčbu nemocných s akutním infarktem myokardu (STEMI):

1. nemocní bez reperfuční léčby mají prospěch z několikadenní léčby fondaparinem (tento závěr však může platit i pro jiné antikoagulační léky, protože kontrolní větev byla buď léčena placebem nebo UFH pouze po dobu 2 dnů). Není jisté, zda časná koronarografie a revaskularizace nesmaže přínos antikoagulační léčby.
2. přímá koronární angioplastika je v současnosti nejlepší léčbou STEMI a může být zajištěna nefrakcionovaným heparinem (60–100 IU/kg i. v. podle zamýšleného podání inhibitorů GP IIb/IIIa) nebo fondaparinem 5 mg i. v. na počátku výkonu. Riziko vážného krvácení při primární PCI je velmi malé, ať je zajištěno i. v. podáním UFH (0,3%) nebo fondaparinuxu (0,7%).

3. subanalýza úmrtí a reinfarktů do 3. dne a mezi 3.–9. dnem mluví pro podávání antikoagulační léčby delší čas u nemocných bez reperfuční léčby (poměr rizik fondaparinux/placebo mezi 3.–9. dnem 0,68 /interval spolehlivosti 0,51–0,90). Pacienti léčení přímou PCI nemají z podávání antikoagulační léčby po úspěšném výkonu žádný prospěch (poměr rizik fondaparinux/placebo mezi 3.–9. dnem 0,68 /interval spolehlivosti 0,41–1,13/)

Léčba STEMI v České republice je směřována v drtivé většině případů k přímé PCI a proto vliv této studie na běžnou praxi bude malý. Fondaparinux při primární PCI nezvyšuje úspěšnost výkonu a není potřebný ani v následujících dnech.

Literatura:

1. Samama MM, Gerotziakas GT, Elalamy I. Biochemistry and clinical pharmacology of new anti-coagulant agents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002, 32, 218–24.
2. The OASIS-5 Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006, 354.
3. The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006, 295.