

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA PŘI KORONÁRNÍ ANGIOPLASTICE

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Krajská nemocnice Pardubice, Pardubice

Antikoagulační léčba se používá k prevenci trombotických komplikací při koronární angioplastice. V posledním desetiletí byla ve velkých randomizovaných zkouškách studována protidestičková léčba, zatímco antikoagulační léčba u PCI zůstávala stranou. Otázka optimální antikoagulační léčby i nadále zůstává nevyjasněná. V našem přehledu se zabýváme rolí nefrakcionovaného heparinu a nových agens při koronární angioplastice.

Klíčová slova: koronární angioplastika, antikoagulační léčba, heparin, nízkomolekulární heparin, přímé inhibitory trombinu, inhibitory faktoru Xa.

ANTICOAGULANT THERAPY DURING CORONARY ANGIOPLASTY

Anticoagulant therapy is used for prevention of thrombotic complications during coronary angioplasty (PCI). In the last decade, antiplatelet therapy has widely been studied in large randomized trials, while anticoagulant therapy for PCI has remained unaddressed. Optimal anticoagulant treatment therefore remains a pending question. In this review, the role of unfractionated heparin and novel agents in the setting of coronary angioplasty is summarized.

Key words: coronary angioplasty, anticoagulant therapy, heparin, low molecular weight heparin, direct thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors.

Interv Akut Kardiolog 2005;4:218–222

Úvod

Koronární angioplastika (PCI) může být komplikována rozvojem trombotických komplikací, které jsou způsobeny kontaktem umělých materiálů a narušeného endoteliálního povrchu s krví. Zabránit rozvoji trombotických komplikací PCI má léčba antikoagulační (zaměřená na potlačení průběhu koagulační kaskády) a léčba antiagregační (zaměřená na potlačení především agregace trombocytů). Velká pozornost v posledním desetiletí byla věnována především studiu úlohy potlačení destičkové agregace v prevenci trombotických komplikací PCI a léčba antikoagulační zůstávala na okraji zájmu. Optimální způsob potlačení koagulační kaskády během PCI zůstává tak do současnosti otevřenou záležitostí.

V první části přehledu autor shrnuje historii a současnost nejčastěji používaného léku – nefrakcionovaného heparinu (UFH). Následuje souhrn poznatků o moderních skupinách léků, které různými mechanismy zasahují další stupně koagulační kaskády.

Koagulační kaskáda

Fyziologickým smyslem existence koagulační kaskády je tvorba pevné krevní sraženiny, která má definitivně chránit poškozené místo cévního řečiště před krevní ztrátou. První reakcí organismu na poškození cévní stěny, která přichází v řádu sekund, je adheze, aktivace a agregace krevních destiček. Současně aktivovaný systém koagulační kaskády vede ke stabilizaci trombu (minuty) a umožní v dalších fázích průběhu nápravy poškození reparativními procesy (dny).

Koagulační kaskáda je tvořena soustavou proenzymů (proteáz), které se postupně proteolýzou peptidových vazeb aktivují. Systém je vyvážen inhibitory těchto proteáz, jejichž úkolem je omezit tvorbu sraženiny pouze na oblast poškození cévy.

Ke spuštění koagulační kaskády může dojít podnětem přítomným uvnitř cévy (**vnitřní systém**) nebo vstupem tkáňového faktoru do cévního prostoru (**zevní systém**). Vnitřní systém probíhá postupnou aktivací faktorů XII, XI, IX, VIII, systém zevní je spuštěn pouze kontaktem tkáňového tromboplastinu s faktorem VII. Nyní se tyto obě cesty scházejí na úrovni aktivace faktoru X a od této chvíle je průběh koagulační kaskády shodný (**společná cesta**). Aktivovaný faktor Xa spolu s faktorem V vede k přeměně protrombinu na trombin (faktor IIa). Trombin má v koagulační kaskádě klíčové místo – vede k přeměně fibrinogenu na fibrin, je velmi silným induktorem agregace destiček a navíc posiluje zpětně další průběh koagulační kaskády aktivací faktorů V a VIII.

Dominantním inhibitory trombinu je **antitrombin III (AT III)**. Patří mezi „serin protease inhibitors“ a je tvořen v játrech. Neutralizuje trombin a další aktivované faktory vnitřní a společné cesty koagulační kaskády tím, že vytváří komplex s aktivním místem aktivovaného faktoru. Dalším přirozeným inhibitory koagulační kaskády je systém **protein C/protein S/trombomodulin**. Tvorba proteinu C a proteinu S probíhá v játrech a je závislá na vitaminu K. Protein C je aktivován do funkčního stavu trombinem, který odštěpí část jeho těžkého řetězce. Tato reakce probíhá na trombomodulinu, která je membránovým glykoproteinem, zachycujícím

trombin na endotelové buňce a odstraňujícím jej z cirkulace. Protein C štěpí aktivované faktory Va a VIIIa a tím brzdí průběh koagulační kaskády. Funkce proteinu C je usnadňována kofaktorem, proteinem S. Třetím významným inhibitory koagulační kaskády je inhibitor tkáňového faktoru (**TFPI, tissue factor pathway inhibitor**). Existuje v cirkulující formě vázán na lipoproteiny a současně je i vázán na endoteliální buňky. Dokáže vytvořením komplexu s tkáňovým faktorem a faktorem VIIa potlačit aktivaci zevní cesty koagulace, navíc je schopen inhibovat i aktivovaný faktor Xa a tím průběh společné cesty koagulační kaskády.

Nefrakcionovaný heparin (UFH)

Nefrakcionovaný heparin je používán k prevenci ischemických komplikací PTCA od prvního provedení tohoto výkonu v roce 1978⁽¹⁾. Jeho podání je považováno za nezbytné k zabránění tvorby trombu jak v místě prováděné koronární intervence, tak na umělém povrchu nástrojů, používaných k zákroku. Doporučení, vydávaná k provádění výkonu se obecně shodují na potřebě takové dávky heparinu, která povede k prodloužení ACT (activated clotting time) při měření přístrojem Hemochron na 300–350 sekund^(2, 3). Tato hodnota je však v podstatě stanovena empiricky. Snahy různých autorů o určení skutečně optimální dávky nefrakcionovaného heparinu (UFH) na vědeckém základě vedou k nejednotným závěrům, které lze rozdělit do tří základních skupin:

1. snížení výskytu ischemických komplikací je přímo uměrné antikoagulačnímu účinku

Článek přijat redakcí: 18. 7. 2005
Článek přijat k publikaci: 8. 8. 2005

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.
Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, KN Pardubice, Kyjeveská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: ivovarvarovsky@kardio-troll.cz

2. snížení výskytu ischemických komplikací na antikoagulačním účinku nezávisí
3. existuje určité optimální rozpětí antikoagulačního účinku, mimo toto rozmezí výskyt ischemických komplikací PTCA stoupá.

1. První skupinu názorů reprezentují především starší práce z období koronární angioplastiky bez použití stentů. Výskyt ischemických komplikací PTCA byl v té době vysoký (mezi 4–8% výkonů, pokud byly ischemické komplikace definovány výskytem úmrtí, akutního infarktu myokardu či nutností opakované revaskularizace intervenované tepny). **Narins**⁽⁴⁾ v retrospektivní studii 1 290 po sobě následujících nemocných srovnal skupinu s akutním uzávěrem tepny (n=62) se srovnatelnou skupinou nemocných bez akutního uzávěru (n=124). Výchozí charakteristiky obou skupin byly z klinického i angiografického hlediska srovnatelné, pouze skupina nemocných s uzávěrem měla podstatně častěji podávání nitrožilně heparinu před PTCA. Tato skutečnost by mohla znamenat nepříznivé klinické potvrzení laboratorně známého „rebound fenomenu“, souvisejícího s prokoagulačním stavem po ukončení podávání heparinu. Srovnáním obou skupin bylo zjištěno, že nemocní s akutním uzávěrem měli významně nižší hodnotu ACT během výkonu (350 s proti 380 s, $P=0,004$). Pokud byla přiřazena hodnota ACT před zahájením výkonu pravděpodobnost akutního uzávěru tepny, potom byla zjištěna vysoce významná nepřímá úměra: v rozmezí hodnot ACT 324–413 s klesala s rostoucím ACT pravděpodobnost akutního uzávěru od 7,9% ke 4,5% ($P=0,015$). Autoři tedy uzavírají, že neexistuje bezpečný práh a účinněji zajištěný antikoagulační účinek se odrazí v bezpečnějším průběhu výkonu. K podobnému závěru dochází i jiní autoři^(4, 5, 6, 7).

Podobnou závislost, tedy pokles ischemických komplikací při vyšších hodnotách ACT zjistil ve své práci i **Bittl**⁽⁸⁾. Nabízí však pohled z jiného úhlu. Nemocní byli léčeni během PTCA heparinem nebo bivalirudinem (přímý inhibitor trombinu). Heparin byl dávkován podle hmotnosti nemocného a jeho vliv na prodloužení ACT byl značně variabilní. Byla přitom prokazatelná nepřímá úměra závislost mezi prodloužením ACT a poklesem rizika ischemických komplikací (na každých 10 sekund prodloužení ACT klesá riziko o 1,3%). Tato závislost mezi ACT a rizikem ischemických komplikací však nebyla prokazatelná při použití bivalirudinu. Zdá se tedy, že riziko ischemických komplikací není dáno úrovní ACT během výkonu, ale nedostatečnou antikoagulační odpovědí na podání heparinu (tzv. heparinovou rezistencí).

Pojem heparinové rezistence není ve vztahu ke koronární angioplastice striktně definován. Jedná se o pojmenování nedostatečného

antikoagulačního účinku po podání obvyklé dávky nefrakcionovaného heparinu. Při léčbě žilní tromboembolické nemoci je za nemocného rezistentního k léčbě heparinem považován takový, který potřebuje více než 35 000 IU nefrakcionovaného heparinu za 24 hodin k dosažení terapeutické hodnoty aPTT^(9, 10). Příčin nižší antikoagulační odpovědi na podání UFH je celá řada. Může se jednat o nižší přítomnost antikoagulačně účinných glykoproteinových molekul ve směsi heparinového preparátu. Účinek heparinu je závislý na hladině antitrombinu III (AT III) a jeho nedostatek je další významnou příčinou rezistence. Někteří autoři navrhuji dělení nemocných s heparinovou rezistencí právě na AT III – independentní a AT III – dependentní nemocné, kdy první jmenovaná skupina má sice nižší stupeň heparinové rezistence, ale nereaguje příznivě na podání AT III⁽¹¹⁾. Další příčinou je zvýšená hladina proteinů vážících heparin, zvýšená hladina faktoru VIII, fibrinogenu a destičkového faktoru 4 (PF 4). Taková změna krevních bílkovin je často prokazatelná u akutních koronárních syndromů a může být hlavní příčinou nedostatečné účinnosti heparinu u těchto nemocných^(12, 13). Posouzení heparinové rezistence jako klinicky významné skutečnosti ztěžují ale některé experimentální poznatky. Inhibice tvorby trombu v experimentu dobře koreluje při podávání heparinu jak s hodnotou aPTT, tak s hladinou heparinu v krvi. Pokud však současně podáme infuzi zmražené plazmy, zkracuje se sice významně hodnota aPTT, přitom však inhibice tvorby trombu je dále úměrná hladině heparinu v krvi⁽¹⁴⁾. Stejně potlačení tvorby trombu tedy laboratorní test jednou označí jako heparinovou rezistenci a jednou jako správnou léčebnou odpověď v závislosti na dalším přítomném faktoru.

Ať už je příčina heparinové rezistence jakákoliv, **Bittl**ova práce nás upozorňuje na skutečnost, že nižší hodnoty ACT po podání heparinu identifikují nemocné s vyšším rizikem ischemických příhod během PTCA. Zároveň díky výsledkům v bivalirudinové skupině naznačuje, že samotná úroveň prodloužení ACT nemusí být vlastní příčinou, ale pouze markerem rizika u pacientů léčených heparinem⁽⁸⁾.

2. Druhou skupinu názorů tvoří práce autorů, kteří nenacházejí závislost mezi dávkou heparinu a rizikem ischemických komplikací. Bylo jednoznačně prokázáno, že výskyt krvácivých komplikací roste s dávkou podaného heparinu^(16, 17, 18). Řada autorů proto začala s cílem snížení lokálních krvácivých komplikací snižovat dávku nitrožilně podaného heparinu. Společným jmenovatelem těchto prací je snaha prokázat stejné (nízké) riziko ischemických koronárních komplikací a nižší riziko lokálních krvácivých komplikací při použití nízké dávky he-

parinu. Postupně je „bezpečná“ dávka heparinu nacházena stále níže: **Vainer**⁽¹⁹⁾ 5 000 jednotek, **Kaluski**⁽²⁰⁾ 2 500 jednotek, **Denardo**⁽²¹⁾ 1 000 jednotek s paušálním podáváním inhibitoru GP IIb/IIIa. Konec této řady tvoří práce **Denarda**⁽²²⁾, kde byli nemocní léčeni pouze agresivní protideštičkovou léčbou a heparin nebyl používán vůbec. Společným znakem těchto prací je ale zařazování nemocných se stabilním koronárním onemocněním. Použití antitrombinových léků při intervenci u akutních koronárních syndromů bude pravděpodobně nezbytné.

3. Nejednoznačnost, panující v dávkování heparinu během koronární angioplastiky vedla k provedení metaanalýzy kontrolních ramen velkých klinických studií, které testovaly efekt inhibitorů destičkových receptorů GP IIb/IIIa. V těchto kontrolních ramenech byli nemocní léčeni nefrakcionovaným heparinem a byla známá hodnota ACT během provedení výkonu, stejně jako byl dobře dokumentován výskyt ischemických komplikací. Hodnoceno bylo celkem 6 146 nemocných, převážná většina byla zařazena pro akutní koronární syndrom. Nevýhodou pro použití závěrů pro dnešní praxi je, že pouze 15% nemocných obdrželo při výkonu intrakoronární stent. Byla zjištěna existence optimální rozmezí ACT mezi 350–375 sekundami, kde výskyt ischemických komplikací PTCA byl nejnižší (6,6%). Ve srovnání se skupinou nemocných, kteří měli hodnoty ACT menší než 300 sekund docházelo k 34% redukcii ischemických komplikací ($P=0,001$). Zvláštní prospěch z vyšších hodnot dosaženého ACT měli zvláště nemocní s diabetem mellitem. Pokud však hodnota ACT začala převyšovat 375 sekund, výskyt ischemických komplikací opět narůstal. Toto autoři interpretují jako klinické potvrzení laboratorně známého proagregačního působení heparinu ve vysokých dávkách. Potvrzení této hypotézy lze nalézt i ve skutečnosti, že nemocní léčení inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa tento fenomén prokazatelně neměli. Odhalení tohoto „optimálního“ rozmezí dávky heparinu kazí poznatek, že krvácivé komplikace PTCA od hodnoty ACT 350 sekund výše významně narůstají⁽²³⁾. Tato metaanalýza byla kritizována pro značnou heterogenitu souboru nemocných, rozdílné protokoly dávkování heparinu a byly zpochybněny i závěry autorů. Vyšší hodnoty ACT dle kritiků mohou souviset s nižší hmotností nemocných, která je sama o sobě rizikovým faktorem ischemických komplikací a nemusí tak znamenat proagregační efekt heparinu. Nižší hodnoty ACT jsou podle kritiků projevem heparinové rezistence, známé u systémové závažné reakce akutních koronárních syndromů a tím opět nemusí výskyt ischemických komplikací souviset s hodnotou ACT, ale s klinickým stavem⁽²⁴⁾.

Podobnou metodu jako předcházející autoři použil **Tolleson**⁽²⁵⁾. K hodnocení použil data z multicentrické randomizované dvojité slepé studie ESPRIT, která srovnávala nově agresivní dávkování eptifibatidu proti placebo při koronární intervenci. Bylo hodnoceno celkem 2064 nemocných, kteří kromě randomizované léčby byli před PTCA léčeni aspirinem a thienopyridinovým preparátem. Všichni nemocní při zahájení koronární intervence dostali nefrakcionovaný heparin dle hmotnosti. Nebyl nalezen žádný vztah mezi úrovní ACT a rizikem ischemických komplikací – naopak, pacienti s nejnižší úrovní ACT měli toto riziko nejvíce snižené. Toto zjištění platí jak pro nemocné, léčené placebem, tak pro nemocné léčené eptifibatidem. Ve skupině léčené eptifibatidem potom narůstající hodnota ACT opět korelovala se vzrůstajícím rizikem krvácivých komplikací. Popření vztahu mezi ACT a rizikem ischemických komplikací tak bylo dosaženo na údajích z moderní a dobře dokumentované studie, která používala současné farmakologické i intervenční postupy.

Nejednoznačné závěry, týkající se dávkování heparinu během PTCA budou do značné míry dány skutečností, že citované práce srovnávaly velmi nesourodé skupiny nemocných. Spojitost vyšších dávek heparinu a nižšího výskytu ischemických komplikací pozorujeme zpravidla ve studiích, které hodnotí nemocné s akutními koronárními syndromy nebo nepoužívají stenty. Pokud autoři hodnotili skupiny nemocných se stabilní formou ICHS a pokud používali současné postupy, přispívajících k vysoké bezpečnosti výkonu (agresivní antiagregační léčba, vysokotlaká implantace stentů), potom závislost dávky heparinu na výskytu ischemických komplikací nebyla patrná. Jednoznačně je prokázáno, že výskyt krvácivých komplikací s dávkou heparinu přímo souvisí.

Selektivní nepřímé inhibitory faktoru Xa

Možnost selektivní inhibice faktoru Xa je lákavou možností potlačení tvorby trombu. Jedna molekula aktivovaného faktoru Xa dokáže aktivovat řádově stokrát více molekul protrombinu do formy aktivního trombinu. Nepřímé inhibitory potřebují k inaktivaci faktoru Xa přítomnost antitrombinu III.

Fondaparinux byl poprvé použit při PCI v roce 1998⁽²⁶⁾. Ve studii 71 pacientů s elektivní PCI byla podávána nitrožilně dávka 12 mg fondaparinuxu, která vedla k poměrně vysokým hodnotám anti Xa aktivity během výkonu a k účinnému potlačení tvorby trombinu. Autoři nepozorovali žádné krvácivé komplikace a pouze u dvou nemocných došlo během výkonu k akutnímu uzavěru ošetřované tepny.

Srovnání fondaparinuxu s nefrakcionovaným heparinem během PCI bylo předmětem pilotní

randomizované a zaslepené studie ASPIRE⁽²⁷⁾. Celkem 350 nemocných bylo randomizováno podle plánovaného použití inhibitorů GP IIb/IIIa (100 IU/kg nebo 65 IU/kg UFH, 2,5 mg nebo 5,0 mg fondaparinuxu nitrožilně během PCI). Klinická úspěšnost výkonu, hodnocená složeným ukazatelem úmrtí, srdečního infarktu a neodkladné revaskularizace byla srovnatelná (6,0 % vs 6,0 %). Riziko krvácivých komplikací bylo nevýznamně nižší ve skupině léčené fondaparinuxem (6,4 % vs 7,7 %, OR=0,81, CI=0,35–1,84). Převážná většina zařazených nemocných měla stabilní formu ischemické choroby srdeční.

Použití fondaparinuxu v intervenční léčbě akutních koronárních syndromů a jeho účinnost ve srovnání s heparinem nefrakcionovaným je předmětem probíhajících studií OASIS-5 a OASIS-6.

Selektivní přímé inhibitory faktoru Xa

Tato skupina léků nepotřebuje ke svému účinku přítomnost antitrombinu III a zasahuje svým účinkem selektivně aktivovaný faktor Xa. Předmětem současného klinického výzkumu je preparát označený DX-9065a, který dokáže účinně potlačit tvorbu trombinu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční⁽²⁸⁾. Účinnost potlačení tvorby trombinu je závislá na dávce léku. Preparát navíc výrazně omezuje aktivaci destiček, vyvolanou tkáňovým faktorem a aktivovaným faktorem Xa, neomezuje ale aktivaci způsobenou trombinem či kyselinou arachidonovou⁽²⁹⁾. Hladina léku dobře odpovídá úrovni anti-Xa aktivity nebo hodnotě INR, ale velmi špatně koreluje s hodnotou aPTT⁽³⁰⁾. Studie XaNADU hodnotila u 402 nemocných nízké a vysoké dávky DX-9065a ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem při léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseků (NSTEMI). Inhibitor faktoru Xa vedl k nevýznamně nižšímu výskytu ischemických příhod i krvácení⁽³¹⁾. Součástí projektu XaNADU bylo rovněž použití léku při elektivní PCI. Pilotní studie hledala optimální dávkování léku a jeho vztah k základním klinickým testům koagulace. Nízké dávkování DX-9065a bylo zastaveno po výskytu vážné trombotické komplikace. Nízké dávkování bylo spojeno s průměrnými hodnotami INR 1,9 a hodnotami anti-Xa aktivity 0,33 U/ml. Střední a vyšší dávkování bylo hodnoceno jako málo rizikové z hlediska výskytu ischemických a krvácivých komplikací. V těchto režimech byly při lékovém schématu dvojitého bolusu a následné infuze hodnoty INR 2,6–3,8 a hodnoty anti-Xa aktivity 0,36–0,45 U/ml⁽³²⁾.

Nepřímé inhibitory trombinu

Léky této skupiny potřebují k potlačení aktivity trombinu přítomnost antitrombinu III.

Nepůsobí selektivně pouze na úrovni inhibice trombinu, ale zasahují i do dalších stupňů koagulační kaskády (inhibice faktoru Xa, uvolnění TPFi). Jejich molekulová hmotnost určuje, která z uvedených vlastností je více či méně vyjádřena. Heparin nefrakcionovaný byl jako zlatý standard pro provádění PCI zmíněn v úvodní kapitole.

Koronární angioplastika je do určité míry modelovou situací akutního koronárního syndromu. Dochází k narušení endotelu koronární tepny a k lokální tvorbě destičkového trombu, často je pozorováno minimální poškození myokardu provázené izolovaným vzestupem tropoinu. Z těchto důvodů byly očekávány nízkomolekulární hepariny (LMWH) s velkou nadějí pro použití při koronární angioplastice, protože dalteparin a zvláště enoxaparin se v léčbě akutních koronárních syndromů ukázaly účinnějšími heparinu nefrakcionovaného.

První studií, která hodnotila použití nízkomolekulárního heparinu během PTCA byla práce **Karsche**⁽³³⁾. Studie testovala hypotézu, podle které mělo podání reviparinu vést ke snížení výskytu restenózy. Tohoto cíle dosaženo nebylo a nemocní léčení reviparinem měli stejný výskyt restenózy po 6 měsících jako nemocní léčení nefrakcionovaným heparinem. Skupina léčená reviparinem měla však významně nižší výskyt ischemických komplikací výkonu v prvních 24 hodinách po výkonu (3,9 % proti 8,2 %, P=0,027). Nemocní byli léčeni v drtivě většině případů bez použití stentů, a proto je interpretace závěrů pro současnou praxi problematická. Přes toto pozitivní zjištění se další studie s nízkomolekulárními hepariny, podávanými během koronární angioplastiky objevují až na přelomu tisíciletí. Cílem těchto studií je ověřit farmakokinetiku intravenózně podaného LMWH (většinou enoxaparinu) a prokázat bezpečnost průběhu koronární angioplastiky.

Ve studii **Rabaha**⁽³⁴⁾ bylo 60 stabilních pacientů, léčených elektivní PTCA randomizováno k podání enoxaparinu nebo nefrakcionovaného heparinu při zahájení výkonu. Zatímco podání enoxaparinu v dávce 1 mg/kg i. v. vedlo u všech nemocných k dosažení terapeutických hladin anti-Xa, musela být u 30 % nemocných léčených UFH doplněna další dávka heparinu k dosažení terapeutického rozmezí ACT. Měřeno hladinami anti-Xa dosahovaly obě skupiny nemocných stejné úrovně antikoagulační léčby. Měřeno stupněm inhibice trombinu byli nemocní po podání UFH léčení významně účinnější. Přesto byly ischemické i krvácivé komplikace výkonu přítomny v obou skupinách ve stejné nízké zastoupení. Rozsáhlejšími projekty byly práce **Kereiakese**^(35, 36). Testovanými léky byly dalteparin a enoxaparin, avšak jejich podání bylo doplněno podáváním inhibitoru receptorů GP IIb/IIIa abciximabu. Z hlediska výskytu

ischemických komplikací PTCA byly všechny uvedené postupy hodnoceny jako bezpečné. Izolované podání enoxaparínu bylo použito pouze ve studii NICE-1 a bylo zjištěno, že dávka 1 mg/kg i. v. vedla k vysokým hladinám anti-Xa a byla spojena s vyšším výskytem závažných krvácení než dávka 0,75 mg/kg i. v. doplněná podáváním abcximabu (studie NICE-4).

Z těchto důvodů použil Choussat⁽³⁷⁾ nižší dávku enoxaparínu (0,5 mg/kg i. v.) a léčbu pouze u 26 % nemocných doplnil podáním inhibitoru GP IIb/IIIa (eptifibatide). Během koronární angioplastiky mělo 94,6 % nemocných hodnotu anti-Xa v terapeutickém rozmezí 0,5–1,5 IU/ml. Tento způsob podání byl úspěšný i pro nemocné pokročilého věku, obézní i nemocné s renální insuficiencí. Ischemické komplikace výkonu popisuje u 2,5 % nemocných, u všech však v době výkonu bylo dosaženo požadovaného terapeutického rozmezí. Bylo dosaženo praktické eliminace závažných krvácivých komplikací.

Farmakokinetiku intravenózního a subkutánního podání enoxaparínu a její vztah k provedení koronární angioplastiky podrobně zkoumali Chen⁽³⁸⁾ a Aslam⁽³⁹⁾. Došli k závěru, že koronární angioplastika může být bez další antikoagulační léčby provedena do 4 hodin po i. v. podání 0,75–1,0 mg/kg enoxaparínu nebo během 8 hodin po subkutánním podání 1,0 mg/kg enoxaparínu. Tento názor zakládají na dosažení terapeutického rozmezí anti-Xa v uvedené době. Ischemické i krvácivé komplikace výkonu byly přítomny ve velmi nízkém počtu (do 2 %), avšak soubory nemocných byly poměrně malé.

Pravidla použití nízkomolekulárního heparinu při PCI shrnuje Wong⁽⁴⁰⁾. Pokud je PCI prováděna při léčbě dalteparinem, potom je nutné ji provést do 8 hodin po s.c. podání dávky 120 IU/kg nebo je potřeba před výkonem podat intravenózně 60 IU/kg. Je-li podáván enoxaparin, potom je PCI bezpečná do 8 hodin od podání 1,0 mg/kg s. c. nebo je potřeba před výkonem podat intravenózně alespoň 0,5 mg/kg. Za bezpečné je považováno kombinované podávání dalteparinu i enoxaparínu s inhibitory GP IIb/IIIa.

Definitivní postavení LMWH při PCI stanovila rozsáhlá studie SYNERGY⁽⁷¹⁾. Více než 10 000 nemocných bylo léčeno pro akutní koronární syndrom s vysokým rizikem časně invazivním postupem. Léčba UFH i LMWH během koronární angioplastiky byla spojena se srovnatelným rizikem ischemických i krvácivých komplikací. Vyšší výskyt krvácivých komplikací byl pozorován, pokud se přecházelo při PCI z nefrakcionovaného heparinu na LMWH či naopak.

Výzkum posledních let tedy přinesl pro klinické použití LMWH při PCI podstatné informace. Naděje vkládané do očekávané vyšší účinnosti a bezpečnosti LMWH se nepotvrdi-

ly. Známé časová a dávkovací schémata pro navázání intervenční léčby na předchozí léčbu LMWH a víme, že nejbezpečnější z hlediska krvácivých komplikací je pokračování v zavedené léčbě.

Přímé inhibitory trombinu (DTI)

Potlačují aktivitu trombinu přímo bez přítomnosti antitrombinu III. Vedle heparinu jsou v současnosti nejlépe prostudovanou skupinou antikoagulancií pro PCI léčbu. Doporučení FDA povoluje v současnosti 3 preparáty pro použití během koronární angioplastiky: hirudin, argatroban a hirulog (bivalirudin).

Hirudin je protein o 65 aminokyselinách, který svou N-terminální částí blokuje katalytické místo trombinu. Modifikací této molekuly potom vznikají „hirudin-like peptides“, z nichž nejprozkoumanějšími v intervenční kardiologii jsou právě hirulog (bivalirudin) a argatroban. Od hirudinu se tyto léky odlišují kratším poločasem (hirulog 20 minut proti 40 minutám hirudinu) nebo jinou cestou eliminace (argatroban je odstraňován játry a jeho biologický poločas je pouze 5 minut).

Nejméně 4 základní výhody činí z DTI atraktivnější léky ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem:

1. DTI nejsou inhibovány proteiny (PF 4, histidin-rich glykoprotein)
2. DTI nemají přímý vliv na destičky a nevodí k trombocytopenii
3. DTI účinkují stále stejně bez ohledu na úroveň AT III
4. DTI pronikají do trombu a jsou uvnitř něho stále aktivní.

Hirudin byl v léčbě akutních koronárních syndromů testován ve studiích GUSTO IIB a OASIS-2. Krátkodobá účinnost byla srovnatelná s heparinem a použití hirudinu vedlo k vyššímu výskytu krvácivých komplikací.

Bivalirudin podstoupil rozsáhlý klinický program. Data z první velké klinické studie byla publikována v roce 1995. Více než 4 000 pacientů s akcelerovanou nebo klidovou anginou pectoris bylo randomizováno k léčbě UFH nebo bivalirudinem (dávkovací schéma z dnešního hlediska agresivní, bolus 1,0 mg/kg a infuze 2,5 mg/kg/hod). Nebyl shledán rozdíl v účinnosti (primární endpoint úmrtí, infarkt myokardu, urgentní revaskularizace 11,8 % vs 12,9 %, $p=0,26$), avšak výskyt úmrtí a infarktu myokardu (2,0 % vs 5,1 %, $p=0,04$) a závažného krvácení (3,8 % vs 9,8 %, $p<0,001$) byly léčbou bivalirudinem významně sníženy⁽⁴³⁾. Tyto výsledky vedly původního sponzora studie k ukončení vývoje léku a k prodeji práv na jeho používání. Nový majitel práv provedl analýzu výsledků podle současných kritérií, definujících infarkt myokardu a urgentní revaskularizaci a tato nová analýza

je označována jako Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT). Výsledky prokazují převahu bivalirudinu nad nefrakcionovaným heparinem: 22 % snížení výskytu úmrtí, infarktu myokardu nebo urgentní revaskularizace v 7. dnu (6,2 % vs 7,9 %, $p=0,039$) a udržení tohoto významného rozdílu i ve 3. měsíci. Navíc bylo prokázáno 62 % snížení rizika závažného krvácení a významně nižší potřeba krevní transfuze⁽⁴⁴⁾. Uvedené závěry se týkají koronární angioplastiky v době před érou stentů a sílu závěrů snižuje skutečnost opakování analýzy dat.

Studie CACHET testovala 3 různé režimy podávání bivalirudinu proti UFH s plánovaným podáním inhibitoru GP IIb/IIIa. Hodnocen byl spojený ukazatel úmrtí, infarktu myokardu, urgentní revaskularizace a závažného krvácení a léčeno bylo celkem 268 nemocných. Spojené výsledky nemocných, léčených bivalirudinem se ukázaly být významně lepšími proti UFH. Jako „nejlepší“ dávkovací schéma bivalirudinu se ukázala dávka 0,75 mg/kg bolus s následnou infuzí 1,75 mg/kg/hodinu (výskyt MACE 0 vs 10,6 % léčených heparinem+inhibitorem GPIIb/IIIa). Závěry se již týkají současného způsobu provádění koronární angioplastiky, avšak počet léčených pacientů byl malý a studie měla pilotní charakter⁽⁴⁵⁾.

Ve studii REPLACE-1 již byla testováno „nejlepší“ dávkovací schéma bivalirudinu proti UFH s plánovaným podáním inhibitoru GP IIb/IIIa⁽⁴⁶⁾. Zařazeno bylo 1 056 nemocných, z nich 85 % obdrželo stent a 56 % bylo předléčeno clopidogrelem, použití inhibitoru GP IIb/IIIa bylo ponecháno na rozhodnutí lékaře (72 %). Kombinovaný výskyt úmrtí, infarktu myokardu a urgentní revaskularizace byl léčbou bivalirudinem snížen o nevýznamných 19 % (5,6 % vs 6,9 %, $p=0,40$), stejně tak výskyt krvácivých komplikací o nevýznamných 22 % (2,1 % vs 2,7 %, $p=0,52$). Další analýza však ukázala, že výskyt krvácivých komplikací při použití inhibitoru GP IIb/IIIa je lehce nižší při UFH, přestože dosažené ACT bylo výrazně vyšší při použití bivalirudinu (371 vs 304 sec, $p<0,001$).

Toto zjištění vedlo ke studii REPLACE-2⁽⁴⁷⁾, která měla prokázat vyšší bezpečnost bivalirudinu s případným použitím inhibitoru GP IIb/IIIa ve srovnání s moderní kombinací nízké dávky nefrakcionovaného heparinu s plánovaným podáním inhibitoru GP IIb/IIIa. Zařazeno bylo 6 010 nemocných, všichni byli kromě studijní léčby léčeni aspirinem a thienopyridinem. U nemocných, léčených bivalirudinem bylo nutné podání inhibitoru GP IIb/IIIa pouze v 9,2 %. Kombinovaný ukazatel úmrtí, infarktu myokardu, urgentní revaskularizace a závažného krvácení byl dosažen ve srovnatelném počtu v obou skupinách (9,2 % vs 10,0 %, $p=0,32$). Bivalirudin nebyl horší ani při samotném hodnocení úmrtí, infarktu myokardu a urgentní revaskularizace (7,6 % vs

7,1 %, $p=0,40$). Závažné krvácení bylo ale významně sníženo léčbou bivalirudinem (2,4 % vs 4,1 %, $p<0,001$).

Přímé inhibitory trombinu si získávají pevné místo pro zajištění nemocných během koronární angioplastiky. V jejich prospěch mluví vyšší bezpečnost při srovnatelné účinnosti ve srovnání s dnes „nejlepší“ možnou léčbou nižšími dávkami heparinu s inhibitorem GP IIb/IIIa. Výhodou nemusí být však jen větší bezpečnost, ale

možná i větší účinnost léku proti UFH v léčbě akutních koronárních syndromů⁽⁴⁸⁾. Nevýhodou je zatím omezená dostupnost a cena, která na americkém trhu převyšovala stonásobně cenu nefrakcionovaného heparinu.

Závěr

Nefrakcionovaný heparin je nadále zlatým standardem pro zajištění nemocných během koronární angioplastiky. Naděje, vkládané do

LMWH v této indikaci nedošly naplnění ani z hlediska větší účinnosti, ani z hlediska lepší bezpečnosti. Významné místo v zajištění PCI získávají přímé inhibitory trombinu a mají dnes zřejmě největší potenciál nahradit nefrakcionovaný heparin za předpokladu lepší cenové dostupnosti. Léky, zaměřené na přímé nebo nepřímé potlačení aktivovaného faktoru X jsou v současnosti ve fázi probíhajících klinických studií.

Literatura

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61–68.
2. Popma JJ, Weitz J, Bittl JA. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1998; 114: 728S–741S.
3. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2994–3018.
4. Narins CR, Hillegass WB, Nelson CL. Relation between activated clotting time during coronary artery and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93: 667–71.
5. Bittl JA, Ahmed WH. Relation between abrupt vessel closure and the anticoagulant response to heparin or bivalirudin during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 50P–56P.
6. Popma JJ, Prpic R, Lansky AJ. Heparin dosing in patients undergoing coronary intervention. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19P–24P.
7. Moscucci M, Mansour KA, Kent KC. Peripheral vascular complications of directional coronary atherectomy and stenting: predictors, management and outcome. *Am J Cardiol* 1994; 74: 448–53.
8. Bittl JA, Ahmed WH. Relation between abrupt vessel closure and the anticoagulant response to heparin or bivalirudin during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82(8B): 50P–56P.
9. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
10. Levine MN, Hirsh J, Gent M. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154: 49–56.
11. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications. *Perfusion* 2002; 17: 199–204.
12. Bharadwaj J, Jayaraman C, Shrivastava R. Heparin resistance. *Lab Hematol* 2003; 9: 125–131.
13. Young E, Prins M, Levine MN. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639–643.
14. Chiu HM, Hirsh J, Yung WL. Relationship between the anticoagulant and antithrombotic effects of heparin in experimental venous thrombosis. *Blood* 1977; 49: 171–184.
15. Altmann DB, Racz M, Battlemann DS. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2422 patients. *Am Heart J* 1996; 132: 503–507.
16. Waksman R, King SB, Douglas JS. Predictors of groin complications after balloon and new-device coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75: 886–889.
17. Rinder MR, Tamiara PK, Taniuchi M. Safety and efficacy of suture-mediated closure after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 146–151.
18. Ashby DT, Dargas G, Aymong EA. Relation between the degree of procedural anticoagulation and complications after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 319–322.
19. Vainer J, Fleisch M, Gunnes P. Low-dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting. *Am J Cardiol* 1996; 78: 964–966.
20. Kaluski E, Krakover R, Cotter G. Minimal heparinization in coronary angioplasty—how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85: 953–956.
21. Denardo SJ, Davis KE, Reid PR. Efficacy and safety of minimal dose (< or = 1.000 units) unfractionated heparin with abciximab in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1–5.
22. Denardo SJ, Davis KE, Tchong JE. Elective percutaneous coronary intervention using broad-spectrum antiplatelet therapy (eptifibatide, clopidogrel, aspirin) alone, without scheduled unfractionated heparin or other antithrombin therapy. *Am Heart J* 2005; 149: 138–144.
23. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001; 103: 961–966.
24. Hanratty CG, Ward M. Optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: e83.
25. Tolleson TR, O Shea JC, Bittl JA. Relationship between heparin anticoagulation and clinical outcomes in coronary stent intervention: observation from the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 386–393.
26. Vuilleminot A, Schiele F, Meneveau N. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent: a pilot study in the setting of coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 1999; 81: 214–220.
27. Mehta SR, Steg PG, Granger CB. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention (ASPIRE Pilot Trial). *Circulation* 2005; 111: 1390–1399.
28. Becker RC, Alexander JH, Dyke C. Effect of the novel direct factor Xa inhibitor DX-9065a on thrombin generation and inhibition among patients with stable atherosclerotic coronary artery disease. *Thromb Res* 2005; v tisku.
29. Kaiser B, Jeske W, Walenga JM. Inactivation of factor Xa by the synthetic inhibitor DX-9065a causes strong anticoagulant and antiplatelet actions in human blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 495–501.
30. Dyke CR, Becker RC, Kleiman NS. First experience with direct factor Xa inhibition in patients with stable coronary disease: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Circulation* 2002; 105: 2385–2391.
31. Alexander JH, Yang H, Becker RC. First experience with direct, selective factor Xa inhibition in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the XaNADU-ACS Trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 439–447.
32. Alexander JH, Dyke CK, Yang H. Initial experience with factor-Xa inhibition in percutaneous coronary intervention: the XaNADU-PCI Pilot. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 234–241.
33. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R. Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled multicenter trial (REDUCE trial). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1437–1443.
34. Rabah MM, Premmureur J, Graham M. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1391–1395.
35. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001; 141: 348–352.
36. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 272–278.
37. Choussat R, Montalescot G, Collet JP. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1943–1950.
38. Chen WH, Lau CP, Lau YK. Stable and optimal anticoagulation is achieved with a single dose of intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 439–442.
39. Aslam MS, Sundberg S, Sabri MN. Pharmacokinetics of intravenous/subcutaneous enoxaparin in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 187–190.
40. Wong GC, Giugliano RP, Altman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003; 289: 331–342.
41. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM. 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; 292: 45–54.
42. Madan M, Radhakrishnan S, Reis M. Comparison of enoxaparin versus heparin during elective percutaneous coronary intervention performed with either eptifibatide or tirofiban (the ACTION Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1295–1301.
43. Bittl JA, Strony J, Brinker JA. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995; 333: 764–769.
44. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the bivalirudin angioplasty study. *Am Heart J* 2001; 142: 952–959.
45. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002; 143: 847–853.
46. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]—1 trial). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1092–1096.
47. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853–863.
48. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients data. *Lancet* 2002; 359: 294–302.