

OASIS-5

Ivo Varvařovský

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

Fondaparinux, nepřímý inhibitor faktoru Xa, byl srovnáván s enoxaparinem v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseku. Účinnost obou léků na snížení rizika úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a refrakterní ischemie byla srovnatelná v 9. den hodnocení. Léčba enoxaparinem byla spojena s dvojnásobným výskytem vážných krvácivých komplikací. Vzestup krvácivých komplikací se poté odrazil ve vyšší mortalitě nemocných v dalších měsících.

Klíčová slova: fondaparinux, enoxaparin, NSTEMI, krvácivé komplikace.

OASIS-5

Indirect factor Xa inhibitor fondaparinux was compared with enoxaparin in the treatment of patients with acute coronary syndrome without ST elevation. The efficacy of fondaparinux was comparable with enoxaparin in terms of death, nonfatal myocardial infarction and refractory ischaemia on Day 9. The incidence of major bleeding complications was doubled with enoxaparin treatment. The increase in bleeding complications was then associated with a higher mortality in enoxaparin-treated patients in the following months.

Key words: fondaparinux, enoxaparin, NSTEMI, bleeding complications.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:37–39

Výsledky studie byly publikovány v září 2005 na sjezdu ESC ve Stockholmu. Předmětem studie bylo srovnání dvou antitrombotických léků v léčbě pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST (NSTEMI).

Enoxaparin je jediný nízkomolekulární heparin, který se při léčbě pacientů s NSTEMI ukázal jako účinnější než heparin nefrakcionovaný (UFH). Toto tvrzení platí v případě časně konzervativního přístupu (ESSENCE, TIMI 11B), ne však v případě invazivní strategie léčby NSTEMI (A to Z study, ACUTE 2, SYNERGY). Enoxaparin je přesto v současné době považován za optimální antitrombotický lék v této indikaci, a proto byl zvolen jako referenční pro zjištění účinnosti a bezpečnosti fondaparinuxu.

Fondaparinux je nepřímý inhibitor faktoru Xa (jeho pentasacharidová sekvence tedy potlačuje aktivitu faktoru Xa přítomnost antitrombinu III). Zasahuje v koagulační kaskádě o stupeň výše než heparin. Očekávání jeho vyšší účinnosti vychází z předpokladu, že zabránit vzniku trombinu bude lepší než potlačovat aktivitu trombinu již vzniklého.

Studie OASIS-5 byla multicentrická, randomizovaná a dvojitě zaslepená studie. Zařazeno bylo 10 021 nemocných k léčbě enoxaparinem, 10 057 k léčbě fondaparinuxem. Enoxaparin byl podáván v dávce 1 mg/kg s. c. 2× denně, fondaparinux v dávce 2,5 mg s. c. 1× denně. Současně byli pacienti léčeni aspirinem, clopidogrelem a inhibitory GP IIb/IIIa dle úvahy ošetřujícího lékaře. Dle zvyklostí pracoviště byli nemocní indikováni ke katetrizaci a intervenční léčbě.

Katetrizováno a intervenčně léčeno bylo 3 089 nemocných léčených enoxaparinem (30,8%) a 3 118 nemocných léčených fondaparinuxem (31,0%). Studii tedy můžeme zařadit mezi studie testující časně konzervativní postup v léčbě NSTEMI. Pokud byl nemocný léčen PCI ve skupině enoxaparinové, byla PCI prováděna s podáním nefrakcionovaného heparinu. Pacienti léčeni PCI ve skupině fondaparinuxové pokračovali v podávání fondaparinuxu.

Primární ukazatel studie byl hodnocen 9. den od randomizace a zahrnoval složku účinnosti (úmrtí, infarkt myokardu, refrakterní ischemie), složku bezpečnosti (závažné krvácení) a kombinaci obou (poměr přínos a riziko léčby). Účinnost obou léků se ukázala 9. den hodnocení jako srovnatelná (enoxaparin/fondaparinux v procentech: úmrtí 1,9/1,8, infarkt myokardu 4,1/4,1, refrakterní ischemie 1,9/2,0). Krvácivé komplikace byly pozorovány podstatně častěji ve

skupině léčené enoxaparinem (enoxaparin/fondaparinux v procentech: krvácení celkem 7,0/3,2, závažné krvácení 4,0/2,1, ukazatel „TIMI major bleeding“ 1,3/0,7, ukazatel „TIMI minor bleeding“ 3,1/1,1). Enoxaparinem léčení nemocní měli tedy krvácivé komplikace všech stupňů přibližně dvakrát častěji a tato skutečnost byla statisticky vysoce významná. Sekundárním ukazatelem byly stejné klinické parametry, ale hodnocené 30. den a v 6. měsíci. Výsledky těchto ukazatelů přinesly zjištění nepříjemné skutečnosti, která je pro klinickou praxi důležitým varováním.

Ačkoliv do 9. dne byla klinická účinnost obou léků srovnatelná a enoxaparin vedl „jen“ k vyššímu výskytu krvácivých komplikací, 30. den již úmrtnost ve skupině léčené enoxaparinem byla významně vyšší; tento rozdíl zůstal zachován i po 6 měsících. Nemocní léčení fondaparinuxem měli 30. den šanci na přežití o 17% a v 6. měsíci o 11% větší než skupina enoxaparinová, a to přesto, že výskyt infarktu myokardu byl v obou skupinách srovnatelný. Důvodem vyšší úmrtnosti

Tabulka 1. OASIS-5. Krvácivé příhody do 9. dne (absolutní četnost)

krvácení	enoxaparin (n = 10 021)	fondaparinux (n = 10 057)	P
intrakraniální	5	6	n. s.
retroperitoneální	37	9	0,0001
pokles Hb ≥ 30 g/l	312	150	0,0001
chirurgické ošetření	74	41	0,0001
transfuze ≥ 2 U	275	162	0,0001
počet nemocných se závažným krvácením	404 (4,0%)	215 (2,1%)	>> 0,0001

Tabulka 2. Relativní vliv nefatálního infarktu myokardu, refrakterní ischemie a krvácení na úmrtnost nemocných (odds ratio, 95% interval spolehlivosti)

	do 30. dne	30.–180. den
nefatální infarkt myokardu	9,6 (7,7–12,0)	2,2 (1,5–3,3)
refrakterní ischemie	4,0 (2,9–5,6)	1,4 (0,8–2,3)
závažné krvácení (major b.)	6,5 (5,1–8,2)	2,1 (1,4–3,0)
lehké krvácení (minor b.)	3,0 (2,1–4,3)	1,5 (0,9–2,4)

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

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

nosti při léčbě enoxaparinem byl vyšší výskyt krvácení, jehož klinické důsledky se projevily těžším průběhem v pozdější fázi léčby. Zatímco mezi pacienty, kteří nekrváceli, byl absolutní rozdíl v úmrtnosti pouze 18 osob (278 vs 260 ve prospěch fondaparinu), potom nemocní s krváčovými komplikacemi umírali podstatně častěji při léčbě enoxaparinem (74 vs 35, rozdíl 39 nemocných). Statisticky významný rozdíl v mortalitě ve 30. dnu a v 6. měsíci tvořil tedy především rozdíl v úmrtí na krváivé komplikace!

Vzkaz do klinické praxe z této studie by neměl být přehlédnutý a zní zcela jasně: krvácení při agresivní farmakoterapii a intervenční léčbě je pro nemocného stejným a možná i větším rizikem, než je samotná koronární příhoda. Volba léčby i provedení koronární intervence musí přihlídnout ke konkrétní klinické situaci a naše postupy musí riziko krvácení minimalizovat.

Je však fondaparinux skutečně lepším lékem než enoxaparin? Domnívám se, že na tuto otázku bude odpověď ze studie OASIS-5 méně přesvědčivá.

Především proto, že pacienti léčení fondaparinem nebyli při PCI převáděni na nefrakcionovaný heparin, zatímco pacienti ve skupině enoxaparinové ano. Tento postup je známý jako rizikový právě z hlediska krváivých komplikací (studie SYNERGY). Dále dávka enoxaparinu byla poměrně vysoká a dávka fondaparinu naopak poměrně konzervativní a nebylo provedeno vzájemné srovnání z hlediska laboratorního monitorování antikoagulačního účinku. Do třetice, trombóza katétru během PCI (závažná a potencionálně život ohrožující situace) se vyskytla při léčbě enoxaparinem u 0,5 % nemocných, zatímco při léčbě fondaparinem u 1,3 % pacientů (tedy 2,76× častěji na přesvědčivé úrovni statistické významnosti). Častější výskyt trombózy katétru vedl i k úpravě protokolu a dovolil doplnění léčby pomocí UFH během PCI. Uvedené skutečnosti vedou spíše k úvaze, že optimální antikoagulační léčba během PCI stále ještě nalezena není a ideální lék a jeho správné dávkování na své popsání teprve čekají.