

Leczenie klopidogrelem chorych z wszczepionym stentem w 2008 roku – potrzebujemy nowej strategii terapeutycznej. Część I

Clopidogrel treatment in patients with coronary stent inserted in 2008 – new therapeutic approach is demanded. Part I

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Post Kardiol Interw 2008; 4, 4 (14): 146-155

Co nam przekazują wytyczne

Zmieniające się często amerykańskie i europejskie wytyczne dotyczące interwencyjnego (PCI) leczenia osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i stabilną chorobą niedokrwienną, z uwagi na zawarte w nich różnice prowadzą do niejednoznacznych interpretacji. Nie po raz pierwszy odnosimy wrażenie, iż wytyczne „nie nadążają” za lawinowo pojawiającymi się wynikami nowych badań.

Prezentowane na XI Międzynarodowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we Wrocławiu (2007 r.) rekomendacje ekspertów dotyczące leczenia klopidogrelem chorych z wszczepionym stentem uwzględniały dwa kryteria. Pierwsze to rodzaj wszczepionego stentu – metalowy (BMS) vs uwalniający lek (DES). Drugie to kliniczna manifestacja choroby wieńcowej – ostra vs przewlekła.

Przypomnijmy – w wytycznych PCI – ESC z 2005 r. [1] rekomendowano stosowanie klopidogrelu przez 6–12 miesięcy po wszczepieniu DES, niezależnie czy zabiegi są planowe, czy wykonywane u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS). U chorych z ACS po wszczepieniu BMS lub DES zalecano leczenie klopidogrelem przez 9–12 miesięcy. Po planowanej angioplastyce rekomendowany czas stosowania leku po wszczepieniu BMS wynosił 4–6 tygodni.

W analogicznych wytycznych ACC/AHA z 2005 r. [2] czas leczenia był bardziej zróżnicowany. Po planowanej angioplastyce dla BMS wynosił jeden miesiąc, natomiast dla DES 3 miesiące po wszczepieniu stentu Cypher (stent powlekany sirolimusem, SES) i 6 miesięcy po wszczepieniu stentu Taxus (stent powlekany paklitakselem, PES). Dla chorych z ACS niezależnie od rodzaju wszczepionego sten-

tu wytyczne amerykańskie rozpatrywały możliwość 12-miesięcznego leczenia klopidogrelem. W 2007 r. amerykańskie towarzystwa kardiologiczne po wszczepieniu DES już mocno akcentowały konieczność rocznego podawania klopidogrelu i ostrzegaly przed przedwczesnym odstawieniem [3].

Ogłoszone w 2007 r. wytyczne ESC dotyczące NSTEMI [4] sugerują potrzebę – niezależnie od rodzaju wszczepionego stentu – podawania klopidogrelu przez rok. O ile w przypadku DES konieczność podawania klopidogrelu przez rok wydaje się racjonalnie uzasadniona, o tyle po wszczepieniu BMS sytuacja jest mniej oczywista. Przesłaniem do takiego postępowania są wyniki badania CURE i PCI-CURE [5,6], chociaż w tym ostatnim PCI wykonywano po około 10 dniach leczenia klopidogrelem [6]. Ponadto nie testowano – obecnie rekomendowanych – uderzeniowych dawek leku (600 mg) podawanych przed zabiegiem PCI (*upstream treatment*). W badaniach tych stosowano uderzeniowo 300 mg, a następnie 75 mg dziennie klopidogrelu. Korzyści pojawiły się już po kilku godzinach (wczesne rozejście krzywych) i utrzymywały się do roku, zarówno u chorych leczonych zachowawczo, jak i leczonych metodą PCI [7, 8]. W istocie jednak założenia tych badań odbiegają od obowiązującej strategii leczenia chorych z ACS. Obiecujące wyniki były jednak wystarczającą rekomendacją uzasadniającą roczne stosowania klopidogrelu u wszystkich chorych z ACS, niezależnie od rodzaju wszczepionego stentu.

Ostatnie wytyczne ACC/AHA dotyczące leczenia NSTEMI [9] i STEMI [10] jednoznacznie zalecają po

Adres do korespondencji/Corresponding author: prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, +48 601 740 272, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: stefan.grajek@wp.pl, stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl
Praca wpłynęła 4.09.2008, przyjęta do druku 3.10.2008.

wszczepieniu DES podawanie kłopidogrelu przez rok. Dla BMS nadal proponują 4 tygodnie, jedynie sugerując roczne leczenie. W porównaniu z wytycznymi europejskimi jest to ostrożniejsze stanowisko. Wynika ono przede wszystkim z obawy przed powikłaniami krwotocznymi. Pamiętajmy o wspomnianych powyżej kontrowersjach dotyczących interpolacji wyników z badań CURE i PCI-CURE [5, 6]. Jest również faktem, że dla chorych ze STEMI nie dysponujemy wynikami badań z randomizacją oceniającących zasadność stosowania kłopidogrelu przez rok po wszczepieniu BMS.

Ostatnie wytyczne ESC dotyczące leczenia chorych ze STEMI pochodzą z 2003 r. i nie odzwierciedlają dzisiejszych opinii. Można się spodziewać, że w najbliższym czasie nowa ich prezentacja „przenieś” europejskie rekomendacje dotyczące PCI [1] i leczenia chorych z NSTEMI [4] na chorych ze STEMI. Zgoda europejskich ekspertów w tej sprawie jest powszechna.

W najnowszych wytycznych ACC/AHA/SCAI z 2008 r. dotyczących leczenia PCI podtrzymano konieczność podawania kłopidogrelu przez rok po wszczepieniu DES. W tabeli 17. wytycznych czytamy: *for post-PCI patients receiving BMS, clopidogrel should be given for a minimum 1 month and ideally up to 12 month (unless the patient is at increased risk of bleeding; than it should be given for a minimum of 2 weeks)* [11]. Pojawia się zatem wyraźna sugestia o możliwości stosowania kłopidogrelu przez rok również u chorych ze stabilną dusznicą bolesną, którym wszczepiono BMS.

Zrekapitulujemy zawitości wytycznych:

- a) Jednoznacznie podkreślono we wszystkich wytycznych konieczność stosowania kłopidogrelu po wszczepieniu DES (niezależnie czy jest to ACS, czy planowana angioplastyka) przynajmniej przez 12 miesięcy.
- b) U chorych z ACS eksperci europejscy zalecają stosowanie leku przez 12 miesięcy niezależnie od rodzaju wszczepionego stentu. W amerykańskich wytycznych u chorych, którym wszczepiono BMS, minimalny zalecany okres wynosi 4–6 tygodni. Optymalne leczenie zakłada 12-miesięczne stosowanie kłopidogrelu, jeżeli nie ma przeciwwskazań do podwójnej terapii przeciwplatekowej.
- c) U chorych po planowanej angioplastyce po wszczepieniu BMS rekomendowany okres stosowania kłopidogrelu wynosi 4–6 tygodni. Idealny sposób leczenia zakłada stosowanie kłopidogrelu przez 12 miesięcy, jeśli nie ma przeciwwskazań do podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Komentując powyższe zalecenia, nie trudno zauważyć, że po wszczepieniu BMS rekomendowany okres podawania kłopidogrelu jest ciągle znacznie krótszy i w zasadzie wynosi jeden miesiąc. Coraz więcej przemawia za zmianą tej opinii. Wiele nowych doniesień sugeruje, że roczne stosowanie kłopidogrelu po wszczepieniu DES

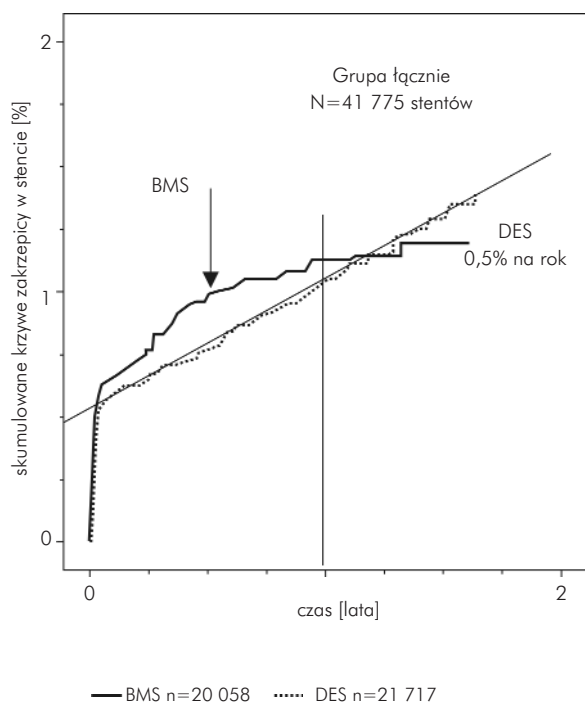
może również okazać się zbyt krótkie. U chorych z ACS krajowe, europejskie i amerykańskie zalecenia postulują obecnie zastosowanie uderzeniowych dawek kłopidogrelu (600 mg) przed zabiegiem PCI (*upstream treatment*). Wiele współczesnych badań uwzględniających fenomen „oporności” na działanie kłopidogrelu sugeruje, że optymalizacja leczenia wymaga również zmiany dotychczasowej strategii uderzeniowej. Oczywiście bardziej agresywne dawki i wydłużanie czasu stosowania leku zarówno po wszczepieniu BMS, jak i DES zwiększają populację chorych uzależnionych od kłopidogrelu i nieuchronnie zwiększają ryzyko powikłań krwotoczných. Analiza kosztów i efektywności leczenia zarówno w fazie ostrej (większe dawki uderzeniowe), jak i przewlekłej (rok i więcej?) staje się nieodzowna dla wyboru optymalnej strategii leczenia. Czy jednak istnieje taka strategia? Przyjrzyjmy się uważnie badaniom, których wyniki pośrednio uzasadniają postulat przedłużonego stosowania kłopidogrelu zarówno po wszczepieniu BMS (do roku), jak i DES (powyżej roku). Przeanalizujemy zatem dane obserwacyjne dotyczące objawów późnej zakrzepicy po wszczepieniu stentu.

Zakrzepica w stencie

Zakrzepicę po wszczepieniu stentu (ST), w zależności od czasu jej pojawienia się, dzielimy na ostrą – do 24 godzin, podostrą – do 30 dni, późną – do roku, i bardzo późną – powyżej roku. Definicja ST zaproponowana przez *Academic Research Consortium*, niezwiązana z czasem wystąpienia, podkreśla poprawność rozpoznania i rozróżnia ST pewną, prawdopodobną i możliwą [12]. Zaproponowano ją w celu standaryzacji uzyskanych obserwacji. Używa się jej dość często obok definicji zakrzepicy przyjmowanej dla poszczególnych badań (*protocol definition*). Z reguły autorzy starają się podawać obie, jednak odrębności definicji mogą przekładać się na uzyskane wyniki [13]. W obecnej analizie uwzględniano obie definicje.

Jak długo podawać kłopidogrel po wszczepieniu stentu metalowego?

O ile u chorych z ACS po wszczepieniu BMS podawanie kłopidogrelu przez rok jest raczej powszechnie akceptowane i rekomendowane, o tyle po planowej angioplastyce wszystkie wytyczne zalecają podawanie leku przez miesiąc. Na rycinie 1. (prezentacja TCT 2007) przedstawiono – oszacowane w wieloośrodkowym rejestrze skandynawskim SCAAR [14] – kumulowane krzywe narastania ST. Do roku częstość ST po wszczepieniu BMS nie różni się, a nawet występuje nieco częściej w porównaniu z zakrzepicą rejestrowaną po wszczepieniu DES. W obu typach stentów częstość ST waha się od 1,0% do 1,2%. Podobne obserwacje poczyniono w innych mniejszych, lecz pochodzących z jednego ośrodka rejestrach. W rejestrze



Rycina 1. Skumulowane krzywe zakrzepicy w stencie po wszczepieniu DES lub BMS. Rejestr skandynawski [14]

Figure 1. Cumulated risk curves of in-stent thrombosis following insertion of DES or BMS. Scandinavian register [14]

DEScover [15] po roku obserwacji 7000 chorych częstość ST w grupach chorych z BMS i DES nie różniła się istotnie i wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,6%. W rejestrze Mayo Clinic u 4503 chorych z wszczepionym BMS późną i bardzo późną ST obserwowano po roku u 0,8%, po 10 latach u 2% chorych [16]. W rejestrze dokonano dwóch niezwykle istotnych klinicznie obserwacji. Po pierwsze, ryzyko ST po wszczepieniu BMS – podobnie jak po wszczepieniu DES – istotnie wzrasta w grupie chorych ze zmianami złożonymi (*off label*).

Po drugie, incydenty ST po wszczepieniu BMS – podobnie jak po wszczepieniu DES – korelują ze wzrostem śmiertelności. Rejestry jednoznacznie dowodzą, iż ST (do roku) w równym stopniu dotyczy BMS, jak i DES. Pozostaje zatem ustalić, czy spostrzeżenia te potwierdzono także w badaniach z randomizacją.

W łącznej analizie danych ponad 5000 chorych Stone i wsp. [17] wykazali, że do roku od wszczepienia BMS, PES i SES obserwuje się ST niemal u tego samego odsetka chorych – 0,5–0,7%. Od roku do 4 lat bardzo późna ST istotnie częściej ujawnia się u chorych z DES. W innej analizie obejmującej 4958 chorych Kastrati i wsp. [18] uzyskali podobne rezultaty. Do roku obserwowano niemal identyczny odsetek ST u chorych z BMS i SES. Od roku do 4 lat rejestrowano niewielki, ale istotny wzrost ST w populacji chorych z wszczepionym SES. W metaana-

lizie obejmującej 10 badań z randomizacją (5030 chorych) i czasem obserwacji 9–12 miesięcy, ST stwierdzono w identycznym odsetku u chorych z wszczepionym BMS i DES [19]. Cytowane badania przede wszystkim obejmowały chorych po planowanej PCI. Amerykańskie i europejskie rekomendacje z 2005 r. dotyczące planowanych zabiegów PCI [1, 2] po wszczepieniu BMS twardo zalecają podawanie klopidogrelu tylko przez miesiąc. Bavry i wsp. [22], analizując wyniki 14 badań z randomizacją (6675 chorych), medianę czasu do ujawnienia ST po wszczepieniu BMS oszacowali na 4 miesiące. Oznacza to, że u 50% chorych z wszczepionym BMS, ST ujawnia się po 4 miesiącach od wszczepienia stentu. Wytyczne AHA/ACC/SCAI z 2008 r. [11] nakazują nadal stosowanie leku przez miesiąc, sugerują jednak możliwość jego stosowania do roku. Wydaje się, że jest to wciąż zbyt ostrożne stanowisko. Nie zaakcentowano nawet konieczności przedłużonego leczenia klopidogrelem chorych wysokiego ryzyka ST, np. z cukrzycą. Co prawda, w rocznej obserwacji ponad 3500 osób z cukrzycą odsetki ST nie różniły się istotnie między grupami z BMS i PES [20]. W dalszych 4 latach odsetki ST w grupie z BMS utrzymywały się na stałym poziomie, natomiast u chorych z wszczepionym PES dyskretnie wzrastały. Różnica po 4 latach nie była jednak istotna statystycznie. Wynik sugeruje, że u osób z cukrzycą i prostymi zmianami (*on label*) DES być może nie generuje istotnie częściej późnej i bardzo późnej ST. Podkreślano, że Taxus jest stentem szczególnie korzystnym u chorych na cukrzycę. Nie potwierdzają tego jednak inne omówione w dalszej części pracy badania. Cytowana zbiorcza analiza obejmowała wyniki badań TAXUS I, II, IV, V i VI (*pivotal trials*), których protokół zakładał zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi podawanie klopidogrelu do 6 miesięcy i tylko miesiąc po wszczepieniu BMS. Wyniki można zatem interpretować jako konsekwencję różnego czasu podawania klopidogrelu: 1 vs 6 miesięcy. Gdyby w obu ramionach podawano lek przez 6 miesięcy, być może ST obserwowano by istotnie rzadziej u chorych z implantowanym BMS. Za tą interpretacją przemawiają wyniki badań Brara i wsp. [21]. W populacji chorych na cukrzycę im dłuższe było leczenie klopidogrelem (niezależnie BMS czy DES), tym niższe odsetki złożonego punktu końcowego (zgon plus zawał serca). Odstawienie klopidogrelu po 6 miesiącach skutkowało istotnie częstszym występowaniem złożonego punktu końcowego niż w grupach chorych leczonych 6–9 miesięcy i powyżej 9 miesięcy; odpowiednio 16 vs 9,4 vs 3,2% [21].

Czynniki ryzyka ST zależne od chorego, takie jak: ostry zespół wieńcowy, cukrzyca (szczególnie insulinozależna), niewydolność nerek, niska frakcja wyrzutowa, mają podobne znaczenie dla obu typów stentów. Po wszczepieniu BMS ST pojawia się zarówno u chorych ze zmianami prostymi (*on label*), jak i złożonymi (*off label*). Morfologia zmiany, technika i powikłania po wszczepieniu BMS

– podobnie jak w DES – należą zatem do tych samych czynników ryzyka ST. A jednak we wszystkich cytowanych badaniach i łącznych analizach w grupie chorych z BMS stosowano klopidogrel 4–6 tygodni, po wszczepieniu SES – 3 miesiące, zaś PES – 6 miesięcy. Powstają zatem istotne kliniczne pytania. W jakim stopniu zróżnicowany czas leczenia klopidogrelem wpłynął na uzyskane wyniki? Czy podawanie klopidogrelu po wszczepieniu BMS również do 6 miesięcy nie skutkowało by jeszcze mniejszymi odsetkami zakrzepicy w tej grupie chorych? Dlaczego odsetek ST w granicach 0,6–1,2% rok po wszczepieniu DES jest uzasadnieniem dla konieczności stosowania klopidogrelu przez 12 miesięcy, podczas gdy przy takich samych odsetkach zakrzepicy po wszczepieniu BMS rekomendujemy leczenie tylko przez miesiąc?

W rejestrze *Wake Forest Registry* [23] przez 2 lata obserwowano 1164 chorych z wszczepionym BMS i 1185 chorych z wszczepionym DES. Klopidogrel podawano zgodnie z wytycznymi: BMS – miesiąc, SES – 3 miesiące, PES – 6 miesięcy. Do 12. miesiąca ST obserwowano w obu grupach (BMS vs DES) w podobnym odsetku. Powyżej 12 miesięcy jedynie po wszczepieniu DES, szczególnie u chorych ze zmianami złożonymi (*off label*). Patogeneza powstawania ST jest złożona. Jej omawianie przekracza ramy tego artykułu. Nie sposób jednak wykluczyć roli wzmożonej aktywności płytek w procesie przyściennej zakrzepicy czy restenozy. Przedłużone (do 12 miesięcy) leczenie klopidogrelem po wszczepieniu BMS mogłoby zminimalizować odsetek chorych z późną ST, jak również zredukować inne punkty końcowe, takie jak zawał serca czy konieczność ponownej rewaskularyzacji. Ostrożne zalecenia (4–6 tygodni) podawania klopidogrelu po wszczepieniu BMS podyktowane są obawą przed powikłaniami krwotocznymi i wysokimi kosztami leczenia. Przytoczone argumenty zapewne stanowiły przesłankę dla opracowanych w tym roku bardziej agresywnych sugestii terapeutycznych [11]. Wydaje się, że idealny okres leczenia klopidogrelem wynosi 12 miesięcy.

Jestem przekonany, że powinniśmy przyjąć twarde stanowisko stwierdzające konieczność leczenia klopidogrelem przez 12 miesięcy po wszczepieniu BMS niezależnie od tego, czy zabieg PCI był planowany, czy wykonany w trybie pilnym, oczywiście u chorych bez zwiększonego ryzyka powikłań krwotoczących.

Jak długo podawać klopidogrel po wszczepieniu stentu uwalniającego lek?

Problem czasu leczenia klopidogrelem po wszczepieniu DES jest bardziej skomplikowany. W cytowanych badaniach krzywe Kaplana-Meyera wyraźnie wskazują, że bardzo późna ST (powyżej 12 miesięcy) pojawia się przede wszystkim u chorych z wszczepionym DES. Daemen i wsp. [24] oszacowali częstość występowania bardzo późnej ST na 0,6% chorych/rok. Wynik ten całkowicie przystaje do oszacowań skandynawskich – 0,5% chorych/rok

(nyc. 1.). Nawet jeżeli w pierwszych 12 miesiącach ST w grupie chorych z wszczepionym DES była rzadsza, to po tym czasie w grupie BMS zakrzepica praktycznie nie występuje, natomiast u chorych z DES niewielki jej odsetek nieustannie jednak wzrasta [23]. W duńskim rejestrze zarówno u chorych z wszczepionym BMS, jak i DES klopidogrel podawano przez 12 miesięcy [25]. W trakcie 15-miesięcznej obserwacji kumulowane odsetki ST w grupie chorych z wszczepionym BMS i DES wynosiły 0,61 i 0,65 odpowiednio. Po odstawieniu klopidogrelu w okresie od 12. do 15. miesiąca ST rejestrowano niezwykle rzadko, jednak istotnie częściej w grupie DES vs BMS – 0,09 vs 0,009% ($p < 0,029$). Pomimo niskich odsetków wysoka śmiertelność w ST, sięgająca 40%, przy gwałtownie wzrastającej liczbie chorych z wszczepionym DES stanowi problem.

Wytyczne rekomendują podawanie klopidogrelu po wszczepieniu DES do 12 miesięcy, jednak po tym okresie nadal obserwujemy niewielki, lecz nieustanny wzrost ST, szczególnie porównując wyniki chorych z BMS. Od ruchowo nasuwa się koncepcja przedłużonego podawania leku. Czy jednak mamy pewność, że wydłużenie czasu jego stosowania zapobiegnie zakrzepicy? Jeżeli tak, to jak długo kontynuować leczenie? Czy efekty takiego postępowania zrównoważą potencjalne zagrożenia związane z powikłaniami krwotocznymi?

Jak wspominałem, Brar i wsp. [21] dowiedli, że w populacji chorych na cukrzycę wydłużenie czasu podawania klopidogrelu z 6 do powyżej 9 miesięcy łączyło się z istotnie mniejszą śmiertelnością i częstością występowania zawału serca. W badaniu *DIABETES Trial* u chorych na cukrzycę oceniano częstość restenozy po wszczepieniu SES i BMS [26]. Klopidogrel podawano przez 12 miesięcy (obowiązujące wówczas wytyczne rekomendowały leczenie przez 3 miesiące) i uzyskano jak dotąd najlepsze wyniki zarówno u chorych na cukrzycę insulinozależną, jak i inulinoniezależną. Nadzwyczaj dobre rezultaty utrzymywały się przez kolejne 2 lata [27]. Nie można więc wykluczyć korzystnego wpływu przedłużonego podawania klopidogrelu. Nie mamy jednak pewności, że przedłużonemu (powyżej roku) podawaniu klopidogrelu będzie towarzyszyć dalsza redukcja MACE.

Mechanizm bardzo późnej ST (ang. *very late thrombosis*) jest nieznany. Do najczęstszych przyczyn należą: własności leku (aktywność działania, dystrybucja, dawka), skład polimeru, konstrukcja stentu oraz nierzadko podkreślane, lecz kontrowersyjne dla mechanizmu zakrzepicy zjawisko apozycji stentu. Nie wiemy, w jakim stopniu aktywność płytek jest powiązana z wymienionymi mechanizmami ST. Wątpliwości pogłębia fakt, że spośród leczonych podwójną terapią przeciwplatekową bardzo późną zakrzepicę obserwowano u 23–56% chorych [24, 28]. Przemawia to za wieloczynnikową patogenezą bardzo późnej ST, jakkolwiek nie wyklucza udziału mechanizmów płytkowych. W istocie w żadnym z tych badań nie okre-

ślano aktywności płytek w momencie ujawnienia zakrzepicy. Eisenstein i wsp. [30] dowiedli, że podawanie do 24 miesięcy klopidogrelu u chorych z wszczepionym DES (55% badanej populacji) prowadziło do istotnej redukcji zgonu i zawału serca w porównaniu z chorymi nieprzyjmującymi leku. Przedłużone podawanie leku chorym z BMS nie dawało tak wyraźnych korzyści. Interesujących informacji o efektach przedłużonego stosowania klopidogrelu dostarcza nieopublikowany (prezentowany na ostatnim zjeździe SCAI/ACC w Chicago, marzec 2008 r.) rejestr MATRIX [29]. W rejestrze obejmującym 1510 chorych po 2 latach 65% osób zażywało klopidogrel, 61% klopidogrel i kwas acetylosalicylowy, 91% kwas acetylosalicylowy. Podobnie jak w poprzedniej obserwacji, kontynuowanie przedłużonego podawania klopidogrelu do 2 lat spowodowało istotny spadek zgonów i zawałów serca. Autorzy w podsumowaniu zachęcają do wysiłków w przekonywaniu chorych do przedłużonego pobierania leku: *continued surveillance on long-term adherence to dual antiplatelet therapy after DES is warranted*.

Mając na uwadze groźbę powikłań krwotocznych i koszty leczenia, nie jesteśmy skłonni zalecać przedłużonego podawania klopidogrelu. Nie dysponujemy bowiem wynikami dużych badań z randomizacją porównujących wpływ przedłużonego (16–24 miesięcy) podawania leku z klasycznymi rekomendacjami do 12 miesięcy. Wyniki cytowanych rejestrów są jednak bardzo przekonujące. W przyszłości pewnych rozwiązań mogą dostarczyć nowe generacje stentów. Nadzieje budzą Endeavour i Xience, w których częstość ST do roku wzrasta w mniejszym stopniu niż po wszczepieniu SES lub PES, a po 3 latach skumulowane wskaźniki wynoszą zaledwie 0,5–0,7% (prezentacja TCT 2007 r.). Przy tak niewielkich odsetkach wydaje się, że przedłużone leczenie klopidogrelem nie przynosi istotnych korzyści. Badania DES nowej generacji są nieporównywalnie rzadsze (pojedyncze prace) i powyższe nadzieje pozostają w sferze życzeń i spekulacji. Pozostaniemy zatem przy powszechnie dostępnych stentach powlekanych: Taxus

(paklitaksel) i Cypher (sirolimus). W analizie obejmującej ponad 18 tys. chorych skumulowane odsetki ST podczas 4 lat obserwacji były istotnie częstsze u chorych z wszczepionym PES vs SES czy BMS. Nie było istotnych różnic między tymi dwoma ostatnimi [31]. W porównaniu z chorymi, którym wszczepiono SES lub BMS, konieczność ponownej rewaskularyzacji również istotnie częściej obserwowano w grupie z wszczepionym PES. W innym badaniu u chorych z cukrzycą MACCE istotnie częściej również obserwowano w grupie chorych z wszczepionym PES w porównaniu z chorymi, którym wszczepiono SES [32]. Zaskakująco podobne rezultaty przedstawiono w kolejnej metaanalizie [33]. W okresie 30 miesięcy ryzyko ST było istotnie mniejsze po wszczepieniu SES vs PES; HR 0,66 (0,45–0,94), podobnie jak konieczność ponownej reinterwencji; HR 0,74 (0,63–0,87). Krzywe Kaplana-Meiera po 12 miesiącach bardzo wyraźnie rozchodziły się na niekorzyść stentu pokrywanego paklitakselem [33]. Wyniki cytowanych badań przekonują do przedłużonego (powyżej 12 miesięcy) podawania klopidogrelu. Można i należy się zastanowić, czy okres ten powinien być identyczny dla obu typów stentów powlekanych.

Wydaje się, że po wszczepieniu SES kontynuacja leczenia klopidogrelem powinna obejmować okres 12–16 miesięcy, natomiast po wszczepieniu PES do 24 miesięcy, oczywiście u chorych bez zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych.

Wzrastająca liczba nowych obserwacji dostarcza dobrze udokumentowane przesłanki dostatecznie usprawiedliwiający powyższe sugestie. Intuicyjnie czujemy, że optymalny czas leczenia podwójną terapią przeciwplateletową nie jest ostatecznie ustalony, a proponowane okresy wydają się za krótkie. Z kolei przyjęcie koncepcji „tak długo, jak można” (ang. *treat as long as patients can tolerate it*) jest trudne do powszechnej akceptacji i realizacji [34]. Proponowane w obecnym opracowaniu wydłużenie czasu leczenia klopidogrelem może w przyszłości okazać się również niewystarczające.

Leczenie klopidogrelem chorych z wszczepionym stentem w 2008 roku – potrzebujemy nowej strategii terapeutycznej. Część II

Dawki uderzeniowe klopidogrelu

Od 2005 r., w którym ukazały się wytyczne ESC dotyczące leczenia PCI [1], powszechna jest akceptacja uderzeniowej dawki 600 mg klopidogrelu przed zabiegiem u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Do chwili obecnej jednak nie dysponujemy wynikami dużych badań z randomizacją porównujących dawkę 600 vs 300 mg, szczegól-

nie u chorych ze STEMI. Liczne dane z badań farmakologicznych i klinicznych faworyzujących dawkę 600 mg były na tyle przekonujące, że dawkę tę uwzględniono w europejskich wytycznych. Słuszność tych odważnych wówczas wskazań została potwierdzona w metaanalizie z 2007 r. [35]. Czy jednak niebawem dawka 600 mg klopidogrelu nie stanie się dawką historyczną? Czynnikiem odpowiedzialnym za nowe poszukiwania skuteczniejszych dawek klopi-

dogrelu jest fenomen prawdziwej „oporności” (mechanizmy wewnętrzne, 5–10% chorych) oraz zjawisko słabej/niewłaściwej odpowiedzi (mechanizmy zewnętrzne, do 25% chorych) na działanie leku [36]. Mechanizmy zewnętrzne (*pharmacokinetic resistance*) to zbyt mała dawka leku, interakcje z innymi lekami, w końcu – brak właściwej kontroli zażywania. Mechanizmy wewnętrzne (*pharmacodynamic resistance*) to prawdziwe, genetycznie zdeterminowane defekty receptora płytkowego P2Y₁₂ oraz receptorów cytochromu P450 w wątrobie CYP 3A4 i CYP 3A5 odpowiedzialnych za metabolizm leku [36]. Mechanizmy te występują na szczęście rzadko – u około 5% chorych. U większości chorych zjawisko niewłaściwej odpowiedzi na lek (*poor responsiveness*) może być zatem kontrolowane. Problem w tym, że nie wiemy, u kogo ten fenomen badać. Po wystąpieniu klinicznych objawów ST jest już za późno. Nie dysponujemy niestety żadną wiarygodną metodą oceny słabej odpowiedzi płytek na działanie klopidogrelu. Nadto nie ma ogólnie akceptowanych (zgoda ekspertów) wartości dyskryminujących prawidłową i nieprawidłową funkcję płytek, które mogłyby stanowić rekomendacje dla rutynowych badań laboratoryjnych. Uzyskiwane różnymi metodami laboratoryjne wskaźniki „oporności płytek” opracowywane dla potrzeb badań naukowych w różnych populacjach nie znajdują jeszcze powszechnego zastosowania. O naszej bezradności świadczy opublikowane stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [37], w którym stwierdzono, że nie ma danych wskazujących na korzyści wynikające z rutynowego oznaczania efektów przeciwplatekowego działania leku, jak również nie ma potrzeby odwoływania się do badań laboratoryjnych przy zmianie/modyfikowaniu stosowanych dawek. Metody te można stosować jedynie w wybranych przypadkach w akademickich centrach dysponujących w tym zakresie dużym doświadczeniem. Niemo więc zaakceptowano koncepcję o dyskrepancji między (występującą stosunkowo często) „laboratoryjną opornością” na działanie leku a jej kliniczną manifestacją (ST) o dramatycznym przebiegu, lecz występującą rzadko. Nieodległe doniesienia o negatywnej farmakokinetycznej interakcji statyn i klopidogrelu przy braku istotnych następstw klinicznych umacniały nas w przekonaniu, że laboratoryjne wskaźniki „oporności” nie muszą mieć poważniejszych konsekwencji. Mając świadomość istnienia zjawiska „oporności” na działanie leku i wszystkich ograniczeń metodologicznych pozwalających na rzetelną ocenę tego fenomenu, trzeba zastanowić się, czy powinniśmy nadal stosować rekomendowane dawki klopidogrelu w ACS.

Lawinowo pojawiające się doniesienia uzasadniają tę wątpliwość.

W 2004 r. Maetzy i wsp. [37] przedstawili wyniki 6-miesięcznej obserwacji chorych z ACS leczonych uderzeniową dawką klopidogrelu (300 mg) przed zabiegiem PCI. U 1/4 stwierdzono objawy laboratoryjnej „oporności” i u tych chorych w trakcie obserwacji wystąpiły istotnie częściej powikłania sercowo-naczyniowe. W 2006 r.

Hochholzer i wsp. [39] przedstawili grupę 800 chorych leczonych dawką 600 mg klopidogrelu przed wykonaniem elektywnej angioplastyki. W trakcie 30-dniowej obserwacji (75 mg leku dziennie) MACE obserwowano istotnie częściej w grupie chorych z upośledzoną odpowiedzią płytek na działanie klopidogrelu. W obu powyższych badaniach wszczepiano BMS. Buonamici i wsp. [40] u 800 chorych z wszczepionym DES obserwowali podobny efekt. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji słaba odpowiedź na klopidogrel była silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie. Wśród chorych z genotypem CYP 2C19*2, (cytochrom P450) stwierdzono wyższe odsetki osób opornych na działanie leku. W istotny sposób zwiększa to ryzyko zgonu lub zawału serca w trakcie rocznej obserwacji [41]. W 2007 r. Snoep i wsp. [42] w metaanalizie dowiedli, że zakrzepicę w stencie, zgonu sercowo-naczyniowe, zawały serca, udary mózgu i konieczność rewaskularyzacji istotnie częściej obserwowano u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na działanie klopidogrelu; OR 8,0 (CI 3,36–19,05). W niedawno opublikowanym badaniu Price i wsp. [43] wykazali, że mała wrażliwość płytek na działanie klopidogrelu (po dawce 600 mg) istotnie zmniejsza przeżywalność po wszczepieniu DES. Autorzy bardzo słusznie postulują poszukiwanie alternatywnych dawek klopidogrelu, wzmacniających jego działanie. Wobec tych doniesień nie możemy dłużej ignorować tzw. „laboratoryjnej oporności”. Wiemy, że po wszczepieniu BMS i DES w istotny sposób wpływa ona na wczesne i odległe wyniki. W codziennym rutynowym działaniu – szczególnie u chorych z ACS – nie mamy możliwości szybkiej i wiarygodnej oceny ryzyka słabej odpowiedzi na działanie leku. Moim zdaniem jedynym rozsądnym wyjściem z sytuacji jest zaproponowanie nowych uderzeniowych dawek w celu zminimalizowania wpływu „oporności” na działanie klopidogrelu. Jakże dawki?

U chorych z ACS niezwykle wysokie zastosowali Bonello i wsp. [44]. Monitorując laboratoryjną odpowiedź płytek na działanie klopidogrelu, po pierwszej dawce 600 mg przed PCI, w drugiej dobie, chcąc osiągnąć pożądaną efekt (jeżeli pierwsza była nieskuteczna), zwiększali dawkę o kolejne 600 mg aż do osiągnięcia odpowiedniej blokady płytek lub dawki 1800 mg (3 × 600 mg). Łącznie w ciągu 48 godzin podano 2400 mg klopidogrelu. Odsetek chorych z nieprawidłową odpowiedzią na działanie leku istotnie się zmniejszył i w 30-dniowej obserwacji w tej grupie zdarzenia sercowo-naczyniowe były istotnie rzadsze. W codziennej praktyce trudno bez możliwości rutynowej laboratoryjnej kontroli aktywności płytek rekomendować tak wysokie dawki leku. Z badania tego można wyciągnąć dwa ważne wnioski. Po pierwsze, dawki uderzeniowe podzielono – 600 mg przed PCI i w następnej dobie 3 × po 600 mg. Po drugie, pomimo tak dużych dawek nie obserwowano istotnego wzrostu powikłań krwotocznych – 5% grupa kontrolna (tylko 600 mg) vs 4% grupa z dawkami wzrastającymi do 2400 mg. Większe

niż 600 mg dawki leku testowano również w innych badaniach. W badaniu ALBION Trial porównywano 300 vs 600 vs 900 mg klopidogrelu [45]. W badaniu tym potwierdzono, że dawki 600 i 900 mg znacznie lepiej blokowały aktywność płytek niż dawka 300 mg. Pomiedzy 600 i 900 mg nie było istotnych różnic, jakkolwiek tzw. „wyciek enzymatyczny” wyraźnie odwrotnie korelował z wielkością dawki. Dla 300, 600 i 900 mg wynosił odpowiednio: 50, 42,9 i 34,6%. Mechanizm tego fenomenu nie jest jasny: wzrastająca wrażliwość płytek na działanie leku, lepsza protekcja komórek mięśnia sercowego? Zwiększanie dawek nie powodowało jednak wzrostu dużych i umiarkowanych powikłań krwotocznych. Z badania ISAR-CHOICE wiemy, że klopidogrel w jednorazowej dawce większej od 600 mg z uwagi na ograniczoną absorpcję jelitową (wydolność cytochromu P450) nie wykazuje silniejszego efektu przeciwplatekowego [46]. Badacze sugerują, że oczekiwany dodatkowy efekt można uzyskać, dzieląc maksymalną jednorazową dawkę leku. Przykładowo zamiast 900 mg jednorazowo, można podawać 2 × po 450 mg w odstępie kilkunastu godzin. Słuszność takiego postępowania potwierdzają inne badania grupy monachijskiej [47]. W trakcie przewlekłego leczenia klopidogrelem 75 mg/dzień (po uprzednio zastosowanej dawce 600 mg), kolejna dawka uderzeniowa 600 mg (przed ponownym zabiegiem PCI) istotnie zwiększa hamowanie aktywności płytek. Wzmocnienie efektu przeciwplatekowego leku można zatem osiągnąć, rozkładając w czasie dawki uderzeniowe. Pozwala to ominąć „barierę metaboliczną” leku. Spostrzeżenia te znalazły istotne potwierdzenie w badaniach nad oceną częstości fenomenu „oporności” na działanie leku. W badaniu z randomizacją (PREPAIR Study) dowiedziono, że podwójna dawka 600 mg klopidogrelu podawana (średnio) 15 i 2,5 godziny przed planowanym zabiegiem PCI znacznie skuteczniej blokowała aktywność płytek niż jednorazowa dawka 600 lub 300 mg [48]. W badaniu nie stwierdzono istotnego wzrostu powikłań krwotocznych w grupie podwójnej dawki uderzeniowej. Interesujących spostrzeżeń

dostarcza praca Neubauera [49]. U chorych z ACS po 48 godzinach od wykonania PCI, u których zastosowano poprzedzającą dawkę 600 mg klopidogrelu, oznaczano za pomocą agregometru impedancyjnego stopień hamowania aktywności płytek. Przy niezadowolającym poziomie zablokowania płytek ponawiano dawkę 600 mg klopidogrelu. Po kolejnych 48 godzinach, jeżeli nie uzyskiwano zadowolających efektów, zmieniano klopidogrel na tiklopidynę w dawce 2 × 250 mg. Dodatkowo wykonywano testy na obecność defektów powierzchniowego receptora płytkowego. Wyniki tak zaplanowanej strategii były zaskakujące. Po pierwszej dawce 600 mg klopidogrelu 76,4% chorych właściwie odpowiedziało na lek, po drugiej „przymierzającej” odsetek dobrze reagujących (ang. good responders) chorych wzrósł do 90%! Dalszych 5% (łącznie 95%) dobrze odpowiedziało na tiklopidynę i jedynie pozostałe 5% prezentowało defekty powierzchniowego receptora lub prawdziwą „oporność” na lek [49]. Jakie praktyczne wnioski możemy wyciągnąć dla naszej codziennej pracy w pracowni hemodynamicznej?

- Fenomen słabej odpowiedzi na klopidogrel występuje nierzadko i ma istotne konsekwencje kliniczne.
- W codziennej praktyce klinicznej nie dysponujemy standardowymi metodami pozwalającymi rzetelnie określić zakres tego zjawiska.
- Efektywność (kliniczna i farmakologiczna) klopidogrelu istotnie wzrasta przy wzroście łącznej dawki, która z uwagi na ograniczony metabolizm wątrobowy i zdolność wchłaniania w jelitach musi być dzielona.
- Podwójna dawka obciążająca (2 × 600 mg) zwiększa odsetek dobrze reagujących chorych do 90%. Większe dawki wymagają jednak dobrej laboratoryjnej kontroli, która w warunkach rutynowej działalności pracowni hemodynamicznej jest trudna do realizacji.
- Zwiększone dawki klopidogrelu nie powodują istotnego wzrostu częstości powikłań krwotocznych.
- Przy braku skuteczności klopidogrelu nie zapominajmy o tiklopidynie.

Tabela 1. Stosowanie klopidogrelu u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz poddanych planowanemu zabiegowi PCI

Table 1. Use of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome and in patients undergoing elective PCI

W ostrym zespole wieńcowym	W planowanym zabiegu PCI
Podwójna uderzeniowa dawka: 600 mg przed zabiegiem PCI i 600 mg w 24 (48) godziny po zabiegu PCI	Podwójna uderzeniowa dawka: 600 mg dzień przed zabiegiem PCI i 600 mg dnia następnego bezpośrednio po zabiegu PCI
Szczególnie:	
<ul style="list-style-type: none"> • u chorych wysokiego ryzyka zgonu w następstwie zakrzepicy: pień, jedyne stentowane naczynie • u chorych wysokiego ryzyka zakrzepicy w stenocie: zmiany morfologiczne vs technika zabiegu 	

Przyjęcie takiego postępowania praktycznie nie wymaga kontroli laboratoryjnej funkcji płytek

W tej sytuacji należy, moim zdaniem, zmienić strategię dawkowania klopidogrelu u chorych z ACS, jak również w zabiegach planowanych. Propozycje nowej strategii dawkowania przedstawiono w tabeli 1. Proponowana zmiana dawkowania dotyczy w zasadzie wszystkich chorych poddawanych zabiegowi PCI, szczególnie jednak powinniśmy stosować nowe dawki u chorych wysokiego ryzyka – tabela 1. W ACS podajemy jak dotąd 600 mg klopidogrelu bezpośrednio przed zabiegiem (idealnie 3–4 godziny przed, faza przedszpitalna). Decydując się na podanie w trakcie zabiegu inhibitorów receptora GP IIb/IIIa u chorych podwyższonego ryzyka powikłań krwotocznych można zrezygnować z drugiej „przypominającej” dawki leku. Decyzja należy do zespołu leczącego. U chorych poddanych zabiegowi planowanemu również powinniśmy stosować podwójne dawki uderzeniowe; 600 mg dzień przed i 600 mg bezpośrednio po zabiegu. Podobnie jak poprzednio, uwzględniając ryzyko powikłań krwotocznych po użyciu inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, zespół leczący decyduje o zastosowaniu drugiej „przypominającej” dawki uderzeniowej. Takie dawkowanie obecnie wydaje się optymalne. Ryzyko powikłań krwotocznych przedstawię w dalszej części opracowania.

Po podwójnej dawce uderzeniowej, przez 30 dni lepiej podawać kopidogrel 150 mg dziennie, po miesiącu – 75 mg dziennie. Taka strategia gwarantuje skuteczniejsze blokowanie aktywności płytek w porównaniu z rekomendowaną dawką 75 mg dziennie [50]. Ostatecznie wybór przewlekłego dawkowania podwójnej dawki uderzeniowej należy do zespołu leczącego. Poszukując optymalnej strategii leczenia, założyłem powszechną niedostępność laboratoryjnej oceny aktywności płytek. W sytuacji zastosowania podwójnej dawki uderzeniowej, a następnie kontynuowania leczenia klopidogrelem w dawce 150 mg przez 30 dni i dalej 75 mg dziennie, pojawienie się ST – szczególnie ostrej lub podostrej – powinno skłonić nas do natychmiastowego przejścia na tikiopidynę. Jednoczesna oporność na oba leki (efekt klasy) występuje stosunkowo rzadko, u około 3,5% chorych [51]. Często o tym zapominamy, rozpaczliwie dalej brnąc w leczenie klopidogrelem.

Ryzyko powikłań krwotocznych

Najpoważniejszym argumentem przemawiającym przeciw zwiększaniu i wydłużaniu czasu kontynuowania leczenia klopidogrelem jest wzrost ryzyka powikłań krwotocznych. Powikłania te dzielimy na wczesne (wewnątrzszpitalne, do 30 dni) i odległe. Jak powszechnie wiadomo, wczesne powikłania krwotoczne są istotnym czynnikiem ryzyka zgonów. Upřednio zazaczyłem, że próbom podawania większych niż 600 mg dawek klopidogrelu nie towarzyszył wzrost powikłań krwotocznych [44, 45, 48]. Są to jednak nieliczne badania i obejmujące stosunkowo niewielkie liczby badanych. Nasze doświadczenia dotyczą obserwacji po jednorazowych dawkach uderzeniowych 300 lub 600 mg leku.

Ocena wpływu samego klopidogrelu u chorych z ACS wobec powszechnego równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego, heparynu, inhibitorów receptora GP IIb/IIIa czy leków fibrynolitycznych jest utrudniona. Duże i małe krwawienia (TIMI *major or minor bleeding w badaniach*: PCI-CURE, CREDO PCI-CLARITY, łącznie 6325 chorych) w grupie leczonej dawką 300 mg klopidogrelu przed zabiegiem PCI w porównaniu z grupą placebo wzrosły zaledwie o 0,3%. W populacji chorych leczonych inhibitorami receptora GP IIb/IIIa w trakcie zabiegu PCI, upřednie podanie klopidogrelu w tej dawce zwiększało częstość krwawień zaledwie o 0,7% [52]. Więcej informacji dostarcza łączna analiza badań: ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-SMART 2 i ISAR-REACT 2 [53]. W badaniach tych u 5384 chorych stosowano uderzeniowe dawki klopidogrelu 600 mg, nierzadko łącznie z inhibitorami receptora GP IIb/IIIa, biwalirudyną heparynami i kwasem acetylosalicylowym. Powikłania krwotoczne wystąpiły w niewielkiej grupie 215 chorych (4%), lecz w tej populacji 12-miesięczna śmiertelność była – zgodnie z innymi obserwacjami – istotnie większa. Powikłania krwotoczne do centralnego układu nerwowego obserwowano u 13 chorych. Wydaje się, że przy tak agresywnej terapii przeciwkrzepliwej odsetek chorych z powikłaniami krwotocznymi nieprzekraczający 4% jest klinicznie akceptowalny. Na podstawie opublikowanych wyników leczenia zachowawczego i interwencyjnego u ponad 91 tys. chorych z ACS, Bowry i wsp. [54] skonstruowali niezwykle interesującą metaanalizę oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (dawki uderzeniowe klopidogrelu 300 lub 600 mg) w porównaniu z monoterapią w okresie od 28 dni do 18 miesięcy. Śmiertelność całkowita nie różniła się istotnie. U chorych leczonych podwójną terapią przeciwplatekową ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmujących zgon, udary mózgu i zawały serca było istotnie mniejsze; OR 0,86 (CI 0,77–0,94), szczególnie u osób leczonych PCI; OR 0,68 (CI 0,55–0,77). Ryzyko krwawień podczas podwójnej terapii przeciwplatekowej było o 80% większe; OR 1,8 (CI 1,4–2,3), jednakże korzyści z takiej strategii przewyższyły zagrożenia wynikające ze wzrostu krwawień. Liczba chorych, których należy leczyć PCI, aby zapobiec jednemu poważnemu zdarzeniu wieńcowemu, wynosi zaledwie 9, zaś liczba chorych konieczna dla spowodowania jednego poważnego powikłania krwotocznego wynosi 114. Prosty szacunek wskazuje, że bezwzględne korzyści kliniczne obserwujemy u 105 chorych (9–114=–105). Mając świadomość większego ryzyka powikłań krwotocznych po uderzeniowych dawkach klopidogrelu i przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekowej, powinniśmy jednak zaakceptować takie leczenie z uwagi na przeważające nad zagrożeniami korzyści kliniczne.

Niebezpieczne są utajone krwawienia (szczególnie z przewodu pokarmowego) obserwowane podczas wielomiesięcznego stosowania monoterapii klopidogrelem lub podwójnej terapii przeciwplatekowej [55]. U ponad

15 tys. chorych leczonych podwójną terapią przeciwplateletową w badaniu CHARISMA [56] przez 28 miesięcy duże i umiarkowane powikłania krwotoczne obserwowano istotnie częściej w populacji leczonej klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z chorymi leczonymi tylko kwasem acetylosalicylowym: 3,8 vs 2,6%. Krwawienia wewnętrzne i krwawienia powikłane zgonem występowały w obu grupach identycznie często – 0,3%. W badaniu wszystkie powikłania krwotoczne łącznie nie przekroczyły granicy 4% chorych. Przy znikomych i nieistotnych różnicach w ciężkich powikłaniach krwotocznych między obu grupami, są to odsetki akceptowalne. Dążąc do zminimalizowania powikłań krwotocznych, szczególnie podczas przewlekłego stosowania leków przeciwplateletowych, intuicyjnie sięgamy po terapię osłonową. Nie wydaje się jednak, aby to był pomysł dobry. Dodanie omeprazolu do leczenia kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem istotnie osłabia hamujący wpływ na płytki tego ostatniego [57]. Negatywne działanie udokumentowano na podstawie laboratoryjnej oceny aktywności płytek. Nie musi to oznaczać równie negatywnych skutków klinicznych. Pamiętajmy doniesienia o niekorzystnej interakcji statyn z klopidogrelem. Dopóki jednak nie dysponujemy dużymi badaniami, pochojne dodawanie inhibitorów pompy protonowej, szczególnie u chorych bez zwiększonego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, może okazać się niekorzystne.

Reasumując, ryzyko powikłań krwotocznych jest akceptowalne. W ogólnej ocenie efektywności klopidogrelu przeważa korzystne działanie kliniczne zwiększonych dawek uderzeniowych i przedłużonego stosowania leku.

Skróty używane w tekście pracy

ACS	– ostry zespół wieńcowy
PCI	– przeszkońska angioplastyka tętnic wieńcowych
NSTEMI	– zawał bez uniesienia odcinka ST
STEMI	– zawał z uniesieniem odcinka ST
BMS	– stent metalowy
DES	– stent powlekany lekiem antymiotycznym
SES	– stent powlekany sirolimusem
PES	– stent powlekany paklitakselem
TIMI major,	
minor	– powszechnie akceptowana skala powikłań krwotocznych opracowana w badaniach grupy TIMI
ST	– zakrzepica w stencie
MACE	– duże powikłania wieńcowe

Piśmiennictwo

- Silber S, Albertsson P, Aviles FF i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-844.
- Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW i wsp. ACC/AHA/SCAI 2005 guidelines update for percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e 1-121.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr i wsp. Prevention of premature of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
- Bassand JP, Hamm C, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment on non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 doi:10.1093/eurheartj/ehm 161.
- The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters R i wsp. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
- Mehta SR. Clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2006; 8 (suppl. G): 25-30.
- Yusuf S, Mehta SR, Zhao S i wsp. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966-972.
- Anderson J, Adams CD, Antman EM i wsp. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 652-726.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW i wsp. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 296-329.
- King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr i wsp. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2004 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
- Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug eluting stents. Evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 119-127.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM i wsp. Stent thrombosis in randomized clinical trial of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
- James S, Carlson J, Lindback J i wsp. Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. www.ucr.uu.se
- Williams DO, Abbott JD, Kip KE i wsp. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents. Report of DEScover Registry. *Circulation* 2006; 114: 2154-2162.
- Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ i wsp. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal stents. *Circulation* 2007; 116: 2391-2398.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG i wsp. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Eng J Med* 2007; 356: 998-1008.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J i wsp. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-1039.
- Moreno R, Fernandez C, Hernandez R i wsp. Drug-eluting stents thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954-959.
- Kritane AJ, Ellis SG, Dawkins KD i wsp. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus. Pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 705-715.
- Brar SS, Kim J, Brar SK i wsp. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2200-2207.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ i wsp. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056-1061.
- Applegate RJ, Sacchini MT, Kutcher MA i wsp. 'Off label' stent therapy. 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 607-614.

24. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K i wsp. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678.
25. Jensen LO, Maeng M, Kraloff A i wsp. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 463-470.
26. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ i wsp. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The DIABETES trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-2183.
27. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ i wsp. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1946-1952.
28. Arioldi F, Colombo A, Morici N i wsp. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116: 745-754.
29. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF i wsp. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-168.
30. Dangas G. Long-term safety of DES off-label use: results of the MATRIX Registry. Oral presentation SCAI/ACC Chicago March 2008.
31. Stettler C, Wandel S, Allemann S i wsp. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
32. Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR i wsp. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 718-725.
33. Schömig A, Dibra A, Windecker S i wsp. A meta-analysis trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1373-1380.
34. Choi SH, Prasad A, Tsimikas S i wsp. The evolution of thienopyridine therapy. Clopidogrel duration, and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 53: 2228-2229.
35. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P i wsp. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1199-1206.
36. Feffer P, Hod H, Matetzky S. Clopidogrel resistance. The cardiologist's perspective. *Platelets* 2007; 18: 175-181.
37. Kulickowski W, Witkowski A, Watala C i wsp. Resistance to oral antiplatelet drugs – a position paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the section of cardiovascular interventions of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia* 2008; 66: 470-476.
38. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V i wsp. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-3175.
39. Hochholzer W, Trenk D, Bestenhorst HP i wsp. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742-1750.
40. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A i wsp. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-2317.
41. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF i wsp. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925-1934.
42. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC i wsp. Clopidogrel non-responsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-231.
43. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR i wsp. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992-1000.
44. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S i wsp. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. A multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1404-1411.
45. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C i wsp. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes the ALBION trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-938.
46. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G i wsp. Absorption, metabolism and antiplatelet effects of 300-, 600-, 900-mg loading doses of clopidogrel. Results of the ISAR-CHOICE Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-2950.
47. Kastrati A, von Beckerath N, Jost A i wsp. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-1919.
48. L'Allier P, Ducrocq G, Pranno N i wsp. Clopidogrel 600-mg double loading dose achieves stronger platelet inhibition than conventional regimens: results from the PREPAIR randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1066-1072.
49. Neubauer H, Lask S, Engelhardt A i wsp. How to optimize clopidogrel therapy? Reducing the low-response incidence by aggregometry-guided therapy modification. *Thromb Haemost* 2008; 99: 357-362.
50. von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A i wsp. A double-blind, randomized study on platelet aggregation treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007; 28: 1814-1819.
51. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D i wsp. Poor responsiveness to clopidogrel; drug specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1132-1137.
52. Sabatine M, Hamdalla H, Mehta S i wsp. Efficacy and safety of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use. *Am Heart J* 2008; 155: 910-917.
53. Ndrepepa N, Berger P, Mehilli J i wsp. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 690-697.
54. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101: 960-966.
55. Chan F, Ching J, Hung L i wsp. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244.
56. Bhatt D, Fox K, Hacke W i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
57. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC i wsp. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-261.