

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY V TERAPII AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

MUDr. Pavel Sedloň¹, MUDr. Kateřina Ševčíková¹, MUDr. Ilja Kotík², MUDr. Ivan Jeřábek¹

¹Kardiologické oddělení, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

²Oddělení všeobecných interních lůžek, Interní klinika 1 LF UK a ÚVN, Praha

Jednou z hlavních součástí terapie akutních koronárních syndromů (ACS) je terapie nízkomolekulárními hepariny (LMWH). Tato terapie má řadu výhod proti standardně užívané léčbě nefrakcionovaným heparinem, především spolehlivější predikci účinku, jednodušší způsob podávání a nižší riziko vzniku heparinem indukované trombocytopenie. V našich podmínkách patří k nejčastěji užívaným preparátům nadroparin, dalteparin a enoxaparin. Z dat klinických studií je možno odvozovat, že tyto preparáty nejsou v indikaci terapie ACS zcela ekvipotentní, nejlépe doloženo je užití enoxaparinu. Vzhledem k tomu, že se často setkáváme s tlakem na použití jiných preparátů v této indikaci z ekonomických důvodů, provedli jsme na našem pracovišti jednoduché srovnání užití nadroparinu v multi balení po 5 ml a enoxaparinu v předplněných stříkačkách. Jako ekonomicky výhodnější se zdá užívání enoxaparinu, tento preparát tedy i z farmakoeconomického hlediska považujeme za lék volby v indikaci terapie ACS.

Interní Med. 2007; 2: 96–98

Akutní koronární syndrom (ACS) je polymorfní klinická jednotka charakterizovaná přítomností akutní ischemie a případně i nekrózy myokardu, společným jmenovatelem je ve většině případů přítomnost nestabilního aterosklerotického plátu podmiňujícího částečný nebo úplný trombotický uzávěr koronární tepny. Tento uzávěr může být trvalý nebo jen krátkodobý. Nestabilní plát se často vyskytuje vícečetně, nejedná se tedy vždy o fokální onemocnění jedné tepny.

Hlavním cílem terapie ACS je omezení narůstání trombu, resp. umožnění spontánní či farmakologicky navozené lýzy trombu. Standardní terapií všech typů ACS je terapie antiagregační (ASA, clopidogrel, ticlopidin, inhibitory IIb/IIIa). Trombolytická léčba má své pevné místo v léčbě akutních koronárních syndromů s EKG elevací ST úseků. Rutinně se v časné fázi užívá i terapie antikoagulační. Dlouholetý zlatý standard této terapie představuje i.v. kontinuální podání nefrakcionovaného (UHF) heparinu. Jeho použití je ale obvykle spojeno i s řadou nevýhod, zahrnujících právě jak nutnost kontinuálního podávání, tak vzhledem k jeho obtížně předvídatelné účinnosti také nutnost trvalé monitorace účinku pomocí aPTT, významné je i riziko vzniku heparinem indukované trombocytopenie. Je zároveň smutným faktem, že i v pečlivě kontrolovaných randomizovaných studiích se téměř u poloviny nemocných léčených UHF heparinem v prvních dvou dnech nepodaří dosáhnout terapeutického rozmezí aPTT (1).

Nízkomolekulární hepariny představují další z možností antikoagulační léčby spojenou s řadou výhod, jako je jednoduchý a pacienta nezatěžující způsob aplikace a dobře predikovatelná účinnost ve vztahu k dávce. V terapii akutních koronárních syndromů se v současné době uplatňují tři druhy nízkomolekulárních heparinů (LMWH), a to dalteparin (Fragmin), nadroparin (Fraxiparin) a enoxaparin (Clexane). Všechny tyto látky mají doloženou klini-

kou účinnost z velkých randomizovaných klinických studií, přesto se zdá, že jejich farmakologické vlastnosti a indikační použití není uniformní a že pravděpodobně minimálně v některých indikacích nejsou tyto látky zcela ekvipotentní (12).

V terapii ACS bez elevací ST byla účinnost LMWH porovnávána se standardním UHF heparinem v několika velkých randomizovaných studiích. Několik studií či metaanalýz prokázalo účinnost LMWH proti placebu a minimálně ekvipotenci LMW heparinů a UHF heparinu. Účinnost nadroparinu byla porovnávána ve studii FRAXIS, zahrnující 2357 nemocných léčených nadroparinem nebo UHF heparinem, účinnost byla ekvipotentní s naznačeným trendem lepší účinnosti UHF heparinu (11). Dalteparin byl zkoumán ve studii FRISC proti placebu (n = 1506), kde byla potvrzena jeho účinnost i bezpečnost v léčbě nestabilní anginy pectoris. Největší prospěch z terapie dalteparinem měli nemocní s vysokým rizikem, zejména s elevací hladin troponinu (10). Další studie FRIC, publikovaná v roce 1997, porovnávala u celkem 1482 pacientů jeho účinnost proti standardní terapii UHF heparinem a neprokázala jeho superioritu, stejně jako nebyl potvrzen prospěch z protražovaného podávání dalteparinu (8). Do popředí zájmu v terapii akutních koronárních syndromů se postupně dostal enoxaparin, který ve studii ESSENCE, zahrnující 3171 nemocných s dg. akutního koronárního syndromu bez ST elevací, prokázal lepší účinnost ve srovnání s UHF heparinem (kombinovaný endpoint IM, úmrtí a rekurentní AP, p = 0,019) (5). Také ve studii TIMI 11B byl enoxaparin shledán jako lepší ve srovnání s UHF heparinem ve stejné indikaci (p = 0,05, n = 3910) (2). Všechny tyto studie zahrnovaly převážně nemocné léčené konzervativně, jako doprovodná antitrombotická medikace byla užívána převážně acetylsalicylová kyselina (ASA). Na otázku, zda nemocní budou profitovat z léčby LMW heparinem v porovnání s UHF heparinem při současném užití inhibitorů GP IIb/IIIa,

měla odpovědět studie A to Z (fáze A) s 3987 nemocnými (6). Nemocní byli rozděleni do skupiny léčené časné konzervativní nebo časné invazivní strategií dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Nemocní ve skupině léčené časné konzervativně byli randomizováni k léčbě UHF heparinem nebo enoxaparinem v kombinaci s ASA, clopidogrelem a tirofibanem. Výsledek v kombinovaném ukazateli byl lepší pro enoxaparin (7,7 % vs 10,6 %, p = 0,05). V další velké studii SYNERGY (n = 9978) byli zahrnuti vysoce rizikovití nemocní léčení časné invazivní strategií (7). Pacienti předléčení kombinací ASA, clopidogrelu a GP IIb/IIIa inhibitory byli randomizováni do skupiny léčené enoxaparinem nebo UHF heparinem. Krátkodobé výsledky neukázaly signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami, stejný výsledek byl zaznamenán i po jednom roce sledování. Enoxaparin ale prokázal statisticky významné snížení výskytu kombinovaného primárního cíle (výskyt KV úmrtí či IM 30. den) o 18 % p = 0,003 v podskupině pacientů s konzistentní terapií (pacienti bez antikoagulace před randomizací nebo s podáváním enoxaparinu, resp. UHF heparinu před i po randomizací).

Ve studii STEEPLE s 3528 pacienty (9), publikované v roce 2006, byl srovnáván enoxaparin s UHF heparinem u pacientů s elektivní PCI. Výskyt závažného krvácení byl statisticky významně nižší v případě podání enoxaparinu (i. v. bolus 0,5 mg, resp. 0,75 mg/kg) než v případě podání UHF heparinu v dávce dle ACT. Rovněž u enoxaparinu bylo statisticky významně častěji dosaženo účinné antikoagulační hladiny.

Vzhledem k různému designu jednotlivých studií je vzájemné srovnání účinností jednotlivých LMW heparinů velmi obtížné. Přímé srovnání těchto léčiv mezi sebou ve větší studii až na výjimky provedeno nebylo, přesto se ze závěru výše uvedených studií dá odvozovat superiorita enoxaparinu v užití u více rizikových nemocných s ACS bez elevací ST úseků léčených primárně konzervativně (4).

U nemocných s ACS s elevacemi ST (STEMI) je užití LMWH (především enoxaparínu) dobře doloženo ve skupinách pacientů, u kterých byla použita trombolytická reperfuční terapie, a dále u nemocných nevhodných k reperfuční terapii (trombolýze nebo primární PCI). Ve velké studii EXTRACT TIMI 25 (n = 20 506) vedlo u nemocných se STEMI léčených trombolytickou terapií tenecteplázou konkomitantní užití enoxaparínu proti UHF heparínu ke snížení relativního rizika úmrtí a nefatálního infarktu myokardu o 17 % (p = 0,001), za cenu mírného zvýšení rizika krvácivých komplikací (2,1 % vs. 1,4 %, p = 0,001) (3).

Na našem pracovišti používáme v indikaci léčby akutních koronárních syndromů LMW hepariny od roku 1999. Z ekonomických důvodů byl po počátečním užívání dalteparínu od roku 2001 do roku 2005 užíván nadroparin (Fraxiparine) v balení označeném jako Fraxiparine Multi, tj. v ampulích s gumovým uzávěrem o obsahu 5 ml, ze kterých byly jednotlivé dávky „odtahovány“ inzulinovou stříkačkou. V roce 2006 jsme přešli k užívání enoxaparínu, preparátu s lépe doloženou účinností ve výše zmíněných indikacích a ekvipotencí v indikacích ostatních. Pod tlakem nutícím k ekonomickým úsporám jsme ale byli nuceni ověřit, zda tato změna nepovede ke zvýšeným ekonomickým nákladům. Proto jsme provedli jednoduché porovnání spotřeby a ekonomické nákladnosti užívání nadroparinu v roce 2005 a enoxaparínu za první pololetí roku 2006.

Na naší koronární jednotce bylo v letech 2004 a 2005 hospitalizováno 429 a 399 nemocných, z toho bylo 32 % žen. Podíl nemocných s ACS činil 54 % a 49 %, podíl nemocných s žilním tromboembolickým onemocněním včetně plicní embolie (TEN) činil 10 a 11 %. Za první pololetí roku 2006 jsme hospitalizovali 202 nemocných, z toho 51 žen (25 %). Podíl nemocných s ACS činil 44 %, nemocných s TEN 19 % a nově nemocných s kritickou končetinovou ischemií léčených lokální trombolýzou činil 4 % (graf 1). Oba porovnávané soubory jsou podobné co se týče počtu nemocných, rozdíly ve složení dle hlavní diagnózy považujeme za málo významné i vzhledem k podobnému dávkovacímu schématu i délce hospitalizace na JIP u jednotlivých položek. Mírně se liší poměry mužů a žen, v roce 2006 bylo mužů více, což by predikovalo spíše vyšší spotřebu LMWH vzhledem k jejich obvykle vyšší tělesné hmotnosti. Také používaná strategie terapie LMWH (indikace, dávkování, délka terapie) se v uvedeném období zásadněji nezměnila.

Spotřeba (dle odběru z ústavní lékárny) Fraxiparinu Multi byla za druhé pololetí roku 2004 a obě pololetí roku 2005 více méně konstantní a pohybovala se kolem 1 000 ml za 6 měsíců (přesně 956 ml, 1 023 ml a 1 007 ml). Vzhledem k tomu, že dávkování nadroparinu a enoxaparínu je v případě

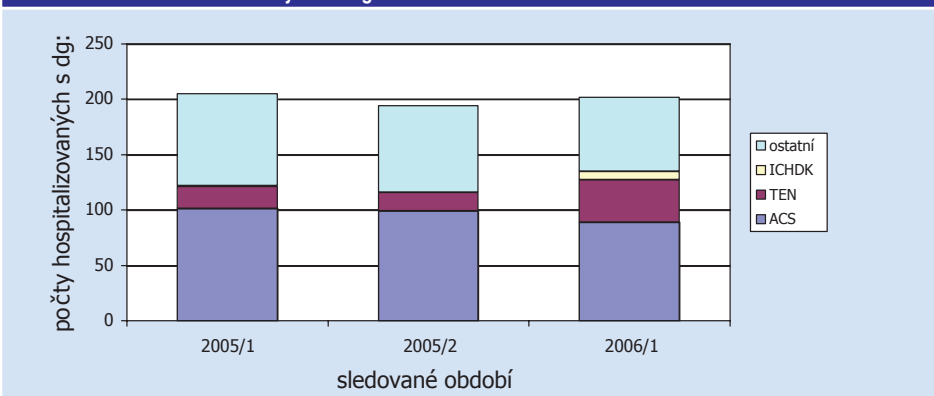
našich nejčastějších indikací shodné (tj. 0,1 ml na 10 kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin s.c. jako terapeutická dávka), předpokládali jsme, že spotřeba enoxaparínu bude shodná nebo jen mírně nižší než spotřeba Fraxiparinu Multi. Překvapujícím zjištěním pak byla výrazně nižší spotřeba enoxaparínu za první pololetí roku 2006, dosahující pouze 674 ml, tj. pokles spotřeby o plných 33 %! Tento trend zůstává zachován i v dalších třech měsících druhého pololetí 2006. Dále jsme se pokusili odhadnout predikovanou spotřebu LMWH za jednotlivé období a porovnat ji se spotřebou skutečnou. Vycházeli jsme z obvyklého dávkování a doby hospitalizace u jednotlivých diagnóz, data jsme získali z nahodile vybraného vzorku (cca 10 % souboru, orientačně zohledněny poměry diagnóz a pohlaví) (graf 2). Ze získaných dat je patrný trend k mírnému poklesu predikované spotřeby, následovaný i velmi mírným poklesem spotřeby nadroparinu. Pokles spotřeby po přechodu na enoxaparín je ale signifikantně významnější, než by odpovídalo predikci (predikovaný pokles o 12 % vs. skutečný o 33 %), skutečná spotřeba enoxaparínu se pak již velmi blíží spotřebě predikované.

Fraxiparine Multi je dodáván v tzv. ekonomickém balení po 5 ml, Clexane je distribuován v předplněných stříkačkách s adjustovanou přesnou dávkou odstupňovanou po 0,2 ml. Při přepočtu ceny na 1 ml preparátu je Fraxiparine Multi cca o 5–10 % levnější, jeho užívání se tedy zdá ekonomicky výhodnější. I výrobce Fraxiparinu připouští určité manipulační ztráty při natahování dávek

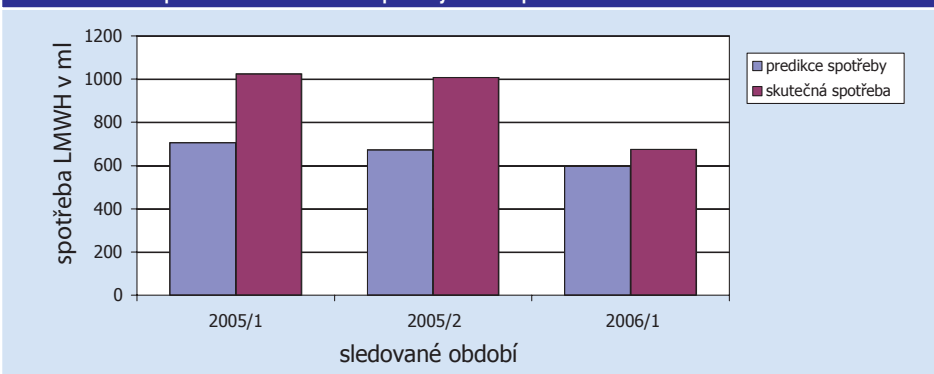
z multibalení do stříkaček, předpoklad je, že by neměly přesahovat 3–5 % z celkového objemu podaného léčiva a neměly by mít zásadní vliv na ekonomickou výhodnost jeho užívání. U předplněných stříkaček Clexane by měly být tyto ztráty nepatrné, do ceny preparátu se ale pochopitelně promítá cena za obal a předplnění stříkačky. Jak ale vyplývá z našich zkušeností, ztráty při manipulaci s velkými baleními léku jsou zřejmě mnohem větší, než jsme teoreticky předpokládali. Zásadní výhoda velkých balení se tak z naší zkušenosti vůbec nepotvrdila, naopak jejich užívání bylo nákladnější. Můžeme namítnout, že důsledným výcvikem personálu a přísnou kontrolou spotřeby by bylo možné tyto ztráty podstatně snížit. Musíme ale vycházet z reálných možností a skutečností, a nikoliv z teoretických předpokladů, a reálná čísla nám jasně dokládají lepší výhodnost a nižší ekonomickou nákladnost používání předplněných stříkaček s LMW heparinem. A jistě jednou z hlavních otázek je, zda se dá považovat za správné a etické používání teoreticky levnějšího preparátu, jehož účinnost je ale méně doložena v porovnání s léčivem základním, v našem případě enoxaparinem.

Uváděná data nejsou samozřejmě z řady důvodů statisticky jednoznačně interpretovatelná. V našem velmi jednoduchém sledování jsme neměřili přesnou ordinovanou spotřebu LMWH, pouze jsme ji odhadovali na základě velmi jednoduché predikce spotřeby, vycházející z průměrné spotřeby u náhodně vybraného neselektovaného vzorku nemocných s určitou diagnózou. Rovněž porovnávané soubory nejsou úplné

Graf 1. Složení souboru nemocných dle dg.



Graf 2. Porovnání predikované a skutečné spotřeby LMW heparínu



konzistentní, a i když průměrná spotřeba heparinů u pacientů v různých diagnostických skupinách je podobná nebo shodná, nelze zcela vyloučit významný vliv na zjištěné výsledky. Rovněž důležitý je fakt, že se jedná pouze o retrospektivní analýzu. K přesnému porovnání skutečné spotřeby, a tím i ekonomické výhodnosti používání jednotlivých typů preparátů by bylo nutné uspořádání prospektivní kontrolované studie s porovnáním skutečně ordinovaného množství LMWH s jeho spotřebou, kterou, jak předpokládáme, by bylo možné uskutečnit v průběhu letošního roku.

MUDr. Pavel Sedloň

Kardiologické oddělení, interní klinika 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6
e-mail: pavel.sedlon@uvn.cz

Literatura

1. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, et al. Relationship of activated partial thromboplastin time to coronary events and bleeding in patients with acute coronary syndromes who receive heparin. *Circulation* 2003; 107: 2884–2888.
2. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non Q wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–1601.
3. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6; 354 (14): 1477–1488. Epub 2006 Mar 14.
4. Califf RM, Petersen JL, Hasselblad V, et al. A perspective on trials comparing enoxaparin and unfractionated heparin in the treatment of non ST elevation acute coronary syndromes. *Am J Heart J*. 2005; 149 (4 Suppl): S91–99.
5. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, et al. Low-molecular-weight heparins in non ST segment elevation ischemia: The ESSENCE trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19–24L.
6. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in patients treated with tirofiban aspirin an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A to Z trial. *Eur J Heart* 2004; 25: 1688–1694.
7. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high risk patients with non ST segment elevation syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomised trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 45–54.
8. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61–68.
9. STEEPLE, *N Engl J Med* 2006; 355: 1006–1017.
10. The FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–568.
11. The FRAXIS Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina pectoris or non Q wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eu Heart J*. 1999; 20: 1553–1562.
12. Wong CG, Giugliano RP, Antman EM, et al. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2003; 289: 331–342.