

Porównanie rutynowego, wczesnego i odroczonego, wybiórczego leczenia inhibitorami płytkowego receptora glikoproteinowego IIb/IIIa chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Badanie *The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) Timing Trial*

Commentary to the article:

Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007; 297: 591-602.

Cezary Sosnowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 327-331

Wczesna diagnostyka inwazyjna i wybór optymalnej terapii, w porównaniu z postępowaniem zachowawczym, powoduje obniżenie częstości zawałów mięśnia sercowego (MI) i śmiertelności u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) pod postacią niestabilnej choroby wieńcowej lub MI bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (non-STEMI). Wyniki badań PURSUIT i PRISM-PLUS wykazały, że u tych chorych wczesne, rozpoczęte przed koronarografią stosowanie małącząsteczkowych inhibitorów płytkowego receptora glikoproteinowego (GP) IIb/IIIa (tirofibanu lub eptyfibatydu) obniża częstość MI i śmiertelność w czasie 30 dni obserwacji, zwiększa jednak ryzyko powikłań krwotocznych [1, 2]. Wydaje się, że korzyści z takiego postępowania odnoszą przede wszystkim chorzy leczeni interwencyjnie, w mniejszym stopniu zaś – leczeni zachowawczo [3]. Wykazano również, że zastosowanie bezpośrednio przed angioplastyką inhibitorów płytkowego receptora GP IIb/IIIa (tirofibanu lub abciksimabu) zmniejsza istotnie częstość powikłań niedokrwiennych. Na podstawie tych danych europejskie i amerykańskie

towarzystwa naukowe umieściły zalecenie stosowania inhibitorów płytkowego receptora GP IIb/IIIa u chorych z ACS leczonych interwencyjnie w klasie I. Nie rozstrzygnięto jednak, czy leki te powinny być stosowane u wszystkich chorych jeszcze przed wykonaniem koronarografii, czy tylko u zakwalifikowanych do przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention*, PCI). Nie wiadomo, czy zmniejszenie częstości powikłań krwotocznych wynikające z ograniczenia liczby leczonych inhibitorami receptora GP IIb/IIIa jest wystarczającym usprawiedliwieniem dla działań zwiększających ryzyko nawrotnego niedokrwienia.

W celu udzielenia odpowiedzi na pytanie o optymalną strategię leczenia inhibitorami receptora GP IIb/IIIa chorych z ACS średniego i wysokiego ryzyka kierowanych do wczesnego postępowania interwencyjnego, zostało przeprowadzone wieloośrodkowe badanie z randomizacją *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) Timing*. Przeprowadzono je pomiędzy sierpniem 2003 i grudniem 2005 r. w 450 ośrodkach z 17 krajów. Rekrutowani byli chorzy z ACS średniego i wy-

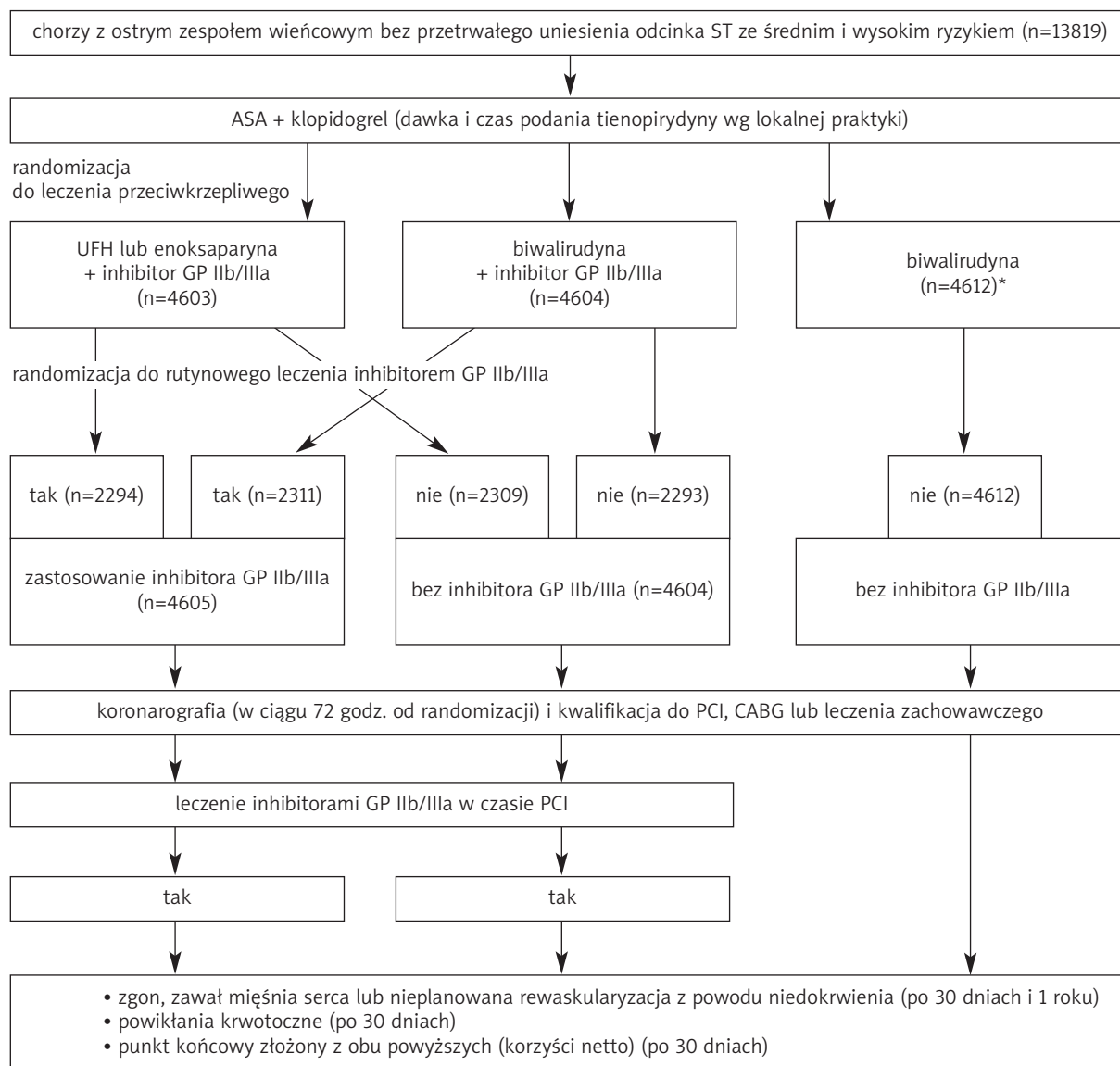
Adres do korespondencji:

dr n. med. Cezary Sosnowski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: Cezary.7400177@pharmanet.com.pl

sokiego ryzyka w wieku >18 lat, z objawami niestabilnej choroby wieńcowej, które wystąpiły w ciągu ostatnich 24 godz. i którzy spełniali co najmniej jedno z następujących kryteriów: w badaniu EKG świeże obniżenie o ≥ 1 mV lub przejściowe (<30 min) uniesienie o ≥ 1 mV odcinka ST w co najmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach, podwyższona aktywność enzymów wskaźnikowych (troponiny I, troponiny T lub CK-MB), udokumentowana choroba wieńcowa (chory przebył MI, miał wykonaną koronarografię, przeszła lub kardiochirurgiczną rewaskularyzację wieńcową) lub obecność wszystkich pozostałych

czynników ryzyka ze skali TIMI – wiek ≥ 65 lat, leczenie kwasem acetylosalicylowym (ASA) przez ostatnich ≥ 7 dni, co najmniej dwa epizody bólu wieńcowego w ciągu ostatnich 24 godz. i obecność co najmniej 3 z następujących obciążeń: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca, palenie tytoniu, dodatnie wywiady rodzinne w kierunku choroby wieńcowej.

Najważniejsze kryteria wyłączające były następujące: ostry MI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, skaza krwotoczna, przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni duże krwawienie, trombocytopenia, klirens kreatyniny



*grupa wykorzystana do określenia skuteczności leczenia biwalirudyną, wyniki zostały opublikowane w: Stone GW, Mc Laurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16

Rycina 1. Schemat badania ACUITY Timing

Tabela I. Wyniki leczenia po 30 dniach w zależności od metody zastosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa

Zdarzenie	leczenie rutynowe, wczesne (n=4605)	leczenie odroczone, wybiórcze (n=4602)	p
niedokrwienie złożone*	326 (7,1%)	364 (7,9%)	0,13
zgon	62 (1,3%)	70 (1,5%)	0,48
zawał mięśnia serca	224 (4,9%)	232 (5,0%)	0,70
z załamkiem Q	46 (1,0%)	48 (1,0%)	0,83
bez załamka Q	178 (3,9%)	186 (4,0%)	0,66
zgon lub zawał serca	272 (5,9%)	286 (6,2%)	0,54
nieplanowana rewaskularyzacja	98 (2,1%)	130 (2,8%)	0,03
powikłania krwotoczne			
duże krwawienia bez CABG	281 (6,1%)	224 (4,9%)	0,009
wewnątrzczaszkowe	2 (0,04%)	4 (0,09%)	0,45
zaotrzewnowe	27 (0,6%)	23 (0,5%)	0,57
miejsce wkłucia	123 (2,7%)	111 (2,4%)	0,43
wymagające interwencji chirurgicznej	21 (0,5%)	31 (0,7%)	0,16
krwiak ≥ 5 cm	110 (2,4%)	93 (2,0%)	0,23
wymagające transfuzji	137 (3,0%)	107 (2,3%)	0,05
duże krwawienia łącznie z CABG	573 (12,4%)	482 (10,5%)	<0,001
małe krwawienia bez CABG	1105 (24%)	889 (19,3%)	<0,001
trombocytopenia (<150 000/ μ l)	519 (11,3%)	489 (10,6%)	0,32
efekt kliniczny netto			
złożone niedokrwienie lub duże krwawienie	541 (11,7%)	538 (11,7%)	0,93

*zgon, zawał serca lub nieplanowana rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia

<30 ml/min, leczenie fibrynolityczne lub abciksimabem w ciągu ostatnich 24 godz., leczenie warfaryną (chyba że mogło być ono bezpiecznie zaniechane, a INR wynosiło $\leq 1,5$), aktualne leczenie fondaparinuxem lub leczenie biwalirudyną w ciągu ostatnich 6 godz., podanie co najmniej 2 dawek heparyny drobnocząsteczkowej przed randomizacją. Chorzy leczeni eptyfibatydem lub tirofibanem mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli to leczenie było wstrzymane na co najmniej 4 godz. przed koronarografią.

Chorzy byli losowo przydzielani do jednej z 3 grup leczenia przeciwkrzepliwego: heparyną niefrakcjonowaną (ang. *unfractionated heparin*, UFH) lub enoksaparyną, w zależności od preferencji ośrodka – w skojarzeniu z inhibitorem receptora GP IIb/IIIa, biwalirudyną z blokerem GP IIb/IIIa lub biwalirudyną w monoterapii. W badaniu ACUITY Timing uwzględniono jedynie dwie pierwsze grupy. Chorzy ci, przeznaczeni do leczenia skojarzonego, byli losowo przydzielani do dwóch grup, w zależności od strategii zastosowania inhibitora receptora GP IIb/IIIa. Pierwsza metoda polegała na rutynowym podaniu wszystkim chorym przed koronarografią tirofibanu (0,4 μ g/kg/min przez 30 min, a następnie 0,1 μ g/kg/min) lub eptyfibatydu (bolus 180 μ g/kg i wlew w pompie infuzyjnej 2,0 μ g/kg/min). Druga metoda to wstrzymanie się z lecze-

niem blokerem receptora GP IIb/IIIa do czasu ukończenia angiografii i wybiórcze zastosowanie abciksimabu (bolus 0,25 mg/kg i wlew w pompie infuzyjnej 0,125 μ g/kg, maksymalnie 10 μ g/min) lub eptyfibatydu (bolus 180 μ g/kg i wlew w pompie infuzyjnej 2,0 μ g/kg/min z drugim bolusem 180 μ g/kg w 10. minucie wlewu podtrzymującego) na 5–10 min przed zabiegiem, jedynie u chorych zakwalifikowanych do PCI. Leczenie drobnocząsteczkowymi inhibitorami mogło być kontynuowane 12–18 godz. po PCI, abciksimabem do 12 godz.

Wszyscy chorzy otrzymali ASA (300–325 mg *p.o.* lub 250–500 mg *i.v.*) oraz klopidogrel (dawkowanie i czas podania w zależności od preferencji ośrodka, wymagano jednak zastosowania co najmniej 300 mg, najpóźniej w 2 godz. po PCI) i mieli wykonaną koronarografię w ciągu 72 godz. od randomizacji, na podstawie której zespół leczący podejmował decyzję o kwalifikacji do postępowania zachowawczego, PCI lub CABG.

Głównym punktem końcowym było złożone niedokrwienie (zdefiniowane jako zgon, zawał serca lub nieplanowana rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia), które wystąpiło w ciągu 30 dni od randomizacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały duże powikłania krwotoczne niezwiązane z CABG oraz korzyści kliniczne

Tabela II. Częstość występowania złożonego punktu końcowego w zależności od strategii leczenia inhibitorami GP IIb/IIIa w badanej grupie chorych

Chorzy	Liczba	Złożone niedokrwienie [%]		RR (95% CI)	p dla wzajemnego oddziaływania
		leczenie wybiórcze, odroczone	leczenie wczesne, rutynowe		
wszyscy	9207	7,9	7,1	1,12 (0,97–1,29)	
wiek (lata)					
<65	5054	6,4	6,6	0,98 (0,80–1,21)	0,8
≥65	4153	9,8	7,7	1,27 (1,04–1,54)	
płeć					
mężczyźni	6467	8,5	7,0	1,21 (1,02–1,43)	0,8
kobiety	2740	6,5	7,2	0,91 (0,69–1,20)	
cukrzyca					
tak	2565	9,7	8,4	1,15 (0,90–1,48)	0,68
nie	6567	7,2	6,6	1,08 (0,91–1,30)	
klirens kreatyniny					
≥60 ml/min	6951	7,1	6,6	1,08 (0,90–1,28)	0,29
<60 ml/min	1650	11,8	9,2	1,28 (0,96–1,70)	
markery martwicy					
podwyższone	4982	9,1	8,3	1,09 (0,91–1,31)	0,52
prawidłowe	3469	6,6	5,4	1,22 (0,94–1,59)	
zmiany odcinka ST					
obecne	3246	8,6	9,5	0,91 (0,73–1,13)	0,02
nieobecne	5951	7,5	5,8	1,31 (1,08–1,58)	
ryzyko w skali TIMI					
0–2	1284	6,1	4,8	1,28 (0,81–2,02)	0,78
3–4	4453	7,2	6,5	1,10 (0,89–1,37)	
5–7	2423	10,5	10,0	1,05 (0,83–1,33)	
tienopirydyna					
przed koronarografią	5766	7,6	7,0	1,09 (0,91–1,31)	0,56
po koronarografii	3280	8,4	7,0	1,19 (0,94–1,51)	
PCI	5170	9,5	8,0	1,19 (1,00–1,42)	
CABG	1048	13,5	15,3	0,88 (0,65–1,18)	0,15
leczenie zachowawcze	2989	3,3	2,4	1,39 (0,91–2,12)	
leczenie przeciwkrzepliwe					
heparyny	4603	7,6	6,9	1,11 (0,90–1,36)	0,89
biwalirudyna	4604	8,2	7,3	1,13 (0,92–1,38)	
czas randomizacja – PCI (kwartale)					
krótki (<2,67 godz.)	1708	9,5	7,8	1,22 (0,89–1,66)	0,76
średni (2,67–16,35 godz.)	1708	8,9	6,8	1,31 (0,94–1,82)	
długi (>16,35 godz.)	1708	10,1	9,2	1,10 (0,83–1,48)	

netto (niedokrwienie lub duże powikłania krwotoczne). Schemat badania przedstawiono na Rycinie 1.

Do badania włączono 9207 chorych (59,0% z non-STEMI i 41,0% z niestabilną chorobą wieńcową), z których 4605 (2294 z grupy heparyn, 2311 z grupy biwalirudyny) przeznaczono do rutynowego leczenia inhibitorami GP IIb/IIIa już przed koronarografią, 4602 (2309 z grupy heparyn, 2239 z grupy biwalirudyny) do zastosowania ich wybiórczo, jedynie u kwalifikowanych do PCI. Koronarografię wykonano u 99,0% chorych, mediana czasu od randomizacji do badania wyniosła 19,6 godz. (6,9; 28,8, odpowiednio). Zabieg PCI wykonano u 56,2% (92,9% z implantacją stentu; 64,9% stanowiły stenty uwalniające lek antyproliferacyjny), CABG u 11,4%, pozostałe 32,4% leczono zachowawczo. Inhibitory receptora płytkowego GP IIb/IIIa zastosowano u 98,3% chorych przeznaczonych do leczenia rutynowego w porównaniu z 55,7% w grupie leczenia selektywnego – mediany czasu leczenia wyniosły odpowiednio 18,3 i 13,1 godz. ($p < 0,001$). U chorych przeznaczonych do rutynowego leczenia blokerami GP IIb/IIIa eptifibatyd lub tirofiban (przybliżony stosunek 1,9:1) był stosowany już po średnio 35 min od randomizacji i na 4,0 godz. przed PCI. Chorzy przeznaczeni do leczenia wybiórczego otrzymywali eptifibatyd lub abciximab (1,7:1) tuż przed PCI, czyli ok. 3,9 godz. później.

Trzydziestodniowa obserwacja została ukończona u 99,6% badanych. Główny punkt końcowy (złożone niedokrwienie) wystąpił u 7,9% chorych przeznaczonych do selektywnego leczenia inhibitorami GP IIb/IIIa i u 7,1% chorych leczonych rutynowo (różnica ryzyka 0,8%, 95% CI -0,3–1,9%; RR=1,12, 95% CI 0,97–1,29, $p=0,044$ dla badania równorzędności metod, $p=0,13$ dla badania wyższości metody). Wykazano więc nieistotny statystycznie wzrost o 29% częstości występowania złożonego niedokrwienia w grupie leczonej selektywnie, jednak wśród poszczególnych rodzajów zdarzeń niedokrwienych istotne różnice dotyczyły jedynie nieplanowanych zabiegów rewaskularyzacyjnych z powodu niedokrwienia (Tabela I).

Selektywne leczenie inhibitorami GP IIb/IIIa w porównaniu z rutynowym związane było z rzadszymi powikłaniami krwotocznymi małymi i dużymi (RR=0,80, 95% CI 0,67–0,95; $p=0,009$) (Tabela I). Po obliczeniu korzyści klinicznych netto obie strategie stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa okazały się prawie identyczne (RR=1,00, 95% CI 0,89–1,11; $p=0,93$). Częstość pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych nie zależała od rodzaju leczenia przeciwrzepliwego. Wykazano jedynie wyższość rutynowego stosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa

u chorych, u których w wyjściowym zapisie EKG nie obserwowano zmian w zakresie odcinka ST. W żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono różnic w częstości występowania punktu końcowego złożonego ze zgonu, MI i nieplanowanej rewaskularyzacji w zależności od strategii leczenia (Tabela II).

U chorych, u których w ciągu 30 dni obserwacji wystąpiły powikłania niedokrwienne w postaci MI lub konieczności nieplanowanej rewaskularyzacji, śmiertelność wyniosła 5,4% (32/590) w porównaniu z 1,2% (100/8617) w grupie bez tych powikłań (RR=4,67; 95% CI 3,17–6,90; $p < 0,001$). U chorych, u których doszło do MI, śmiertelność wyniosła 6,6% (30/456) w porównaniu z 1,2% (102/8751) wśród chorych bez tego powikłania (RR=5,64; 95% CI 3,80–8,39; $p < 0,001$). Śmiertelność u chorych z dużymi powikłaniami krwotocznymi niezwiązanymi z CABG wyniosła 7,3% (37/505) w porównaniu z 1,1% (95/8702) u chorych bez tych powikłań (RR=6,71; 95% CI 4,64–9,71; $p < 0,001$). Nie obserwowano wpływu sposobu leczenia inhibitorami receptora GP IIb/IIIa (rutynowego, wczesnego czy odłożonego, wybiórczego) na częstość zgonów w zależności od powikłań niedokrwienych i krwotocznych.

Na podstawie otrzymanych wyników autorzy stwierdzają, że u chorych z ACS średniego i wysokiego ryzyka wstępnie przeznaczonych do postępowania interwencyjnego, strategia podawania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa jedynie u pacjentów kwalifikowanych do PCI, w miejsce ich rutynowego stosowania u wszystkich, powoduje nieistotny statystycznie wzrost częstości powikłań niedokrwienych. Jest to jednak zrównoważone istotnym obniżeniem częstości powikłań krwotocznych.

Piśmiennictwo

1. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
2. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
3. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.