

# Czy jest miejsce dla nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu chorych po ostrych zespołach wieńcowych?

New oral anticoagulants in patients after acute coronary syndromes — where do we stand?

**Lech Poloński, Bartosz Hudzik**

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca

## STRESZCZENIE

Dostępność leczenia inwazyjnego, skutecznych leków przeciwplateletowych i przeciwkrzepliwych spowodowały, że śmiertelność wewnątrzszpitalna w ostrych zespołach wieńcowych w Polsce jest bardzo niska. Ciągłe jednak po wypisie ze szpitala, nawet przy konsekwentnym i systematycznym leczeniu, śmiertelność odległa jest trudna do zaakceptowania. W ciągu 30 dni po zawale serca z uniesieniem odcinka ST umiera prawie 10% chorych, a po roku ponad 15% pacjentów. Zachodzi pytanie, czy przedłużona, skojarzona terapia przeciwplateletowa i przeciwkrzepliwa ma wpływ na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych? Niniejszy artykuł zawiera przegląd badań skojarzonej terapii przeciwplateletowej i przeciwkrzepliwej u chorych po ostrym zespole wieńcowym.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (3), 151–158*

**Słowa kluczowe:** nowe doustne antykoagulanty, ostry zespół wieńcowy, terapia skojarzona

## ABSTRACT

Availability of interventional treatment, effective antiplatelet and anticoagulant agents resulted in the decline of in-hospital mortality in acute coronary syndromes in Poland. Still, after discharge, even with a compliant and systematic treatment, the mortality rate is far too high to accept. Within 30 days after ST elevation myocardial infarction almost 10% of patients will die, and after twelve months, the rate exceeds 15%. The question is whether prolonged, combined antiplatelet and anticoagulant therapy has an effect on reducing cardiovascular complications? This article provides an overview of research on combined antiplatelet and anticoagulation in patients following an acute coronary syndrome.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (3), 151–158*

**Key words:** new oral anticoagulants, acute coronary syndromes, combined therapy

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Bartosz Hudzik  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze  
tel.: 32 373 36 19, faks: 32 273 26 79  
e-mail: bartek@mp.pl

## WPROWADZENIE

Ostre zespoły wieńcowe (ACS, *acute coronary syndromes*) są następstwem pęknięcia blaszki miażdżycowej z następową aktywacją płytek i narastaniem zakrzepu w tętnicy wieńcowej. Wielkość zakrzepu decyduje o stopniu upośledzenia przepływu krwi, prowadząc do odwracalnego niedokrwienia (niestabilna choroba wieńcowa) lub do martwicy miokardium (zawał serca z uniesieniem odcinka ST [STEMI, *ST elevation myocardial infarction*]; bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*]). W Polsce hospitalizuje się rocznie 140 000 chorych z ACS, w tym 100 000 chorych z zawałem serca [1]. Dostępność leczenia inwazyjnego, skutecznych leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych spowodowały, że śmiertelność wewnątrzszpitalna w tych schorzeniach w Polsce jest bardzo niska [2]. Ciągłe jednak po wypisie ze szpitala, nawet przy konsekwentnym i systematycznym leczeniu, śmiertelność odległa jest trudna do zaakceptowania. W ciągu 30 dni po STEMI umiera prawie 10% chorych, a po roku ponad 15% pacjentów [2]. Stosowanie nowych, bardzo skutecznych leków przeciwplatek tylko w niewielkim stopniu redukuje to ryzyko. W badaniu PLATO mimo stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w połączeniu z tikagrelorem po 12 miesiącach złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) wystąpił u 9,8% chorych [3]. Istnieją dowody na kilkumiesięczną aktywację układu krzepnięcia i wzrost generacji trombiny u chorych po ACS [4]. Można podejrzewać, że jest to jedna z prawdopodobnych przyczyn powikłań po ACS stwarzająca ryzyko powstania nowej skrzepliny w tętnicach wieńcowych, formowania się skrzeplin w jamach serca i obwodowej zatorowości, zatorowości płucnej [5]. Nie można także pominąć roli trombiny jako czynnika prozapalnego i wazokonstrykcyjnego [6]. We wczesnym okresie ACS stosuje się skojarzoną terapię lekami przeciwplatekowymi i przeciwkrzepliwymi — heparynę, fondaparinux czy bivalurydynę. W okresie późniejszym chory pozostaje tylko na lekach przeciwplatekowych. Zachodzi pytanie, czy przedłużona, skojarzona terapia przeciwplatekowa i przeciwkrzepliwa ma wpływ na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych?

## DOŚWIADCZENIA Z WARFARYNĄ

Warfaryna, doustny antagonistą witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*), jest stosowana od wielu lat jako lek przeciwkrzepliwy w profilaktyce zakrzepowo-zatoro-

wej w migotaniu przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), po wszczępieniu protez zastawkowych, w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. W latach 90. XX wieku rozpoczęto badania nad przydatnością warfaryny dodanej do ASA w leczeniu ACS. W 2006 roku Andreotti i wsp. [7] opublikowali metaanalizę wyników 14 randomizowanych badań poświęconych temu zagadnieniu, do których włączono 25 307 pacjentów. Do analizy kwalifikowano tylko te badania, które spełniały następujące kryteria: (A) dobór chorych był randomizowany, (B) badania dotyczyły porównania efektów stosowania leczenia skojarzonego — ASA + warfaryna w porównaniu z ASA u chorych po ACS — oraz (C) analiza była dokonywana zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*). Leczenie rozpoczynano w różnym czasie po ACS, najczęściej jednak było to kilka-kilkaście dni po ostrym okresie. Podobnie różny był czas trwania terapii — od 2,5 miesiąca do 5 lat. Dzienna dawka ASA wahała się w granicach 75–325 mg. W grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone obserwowano duży rozrzut wyników międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Analiza całej populacji nie wykazała różnic między dwoma sposobami leczenia. W grupie chorych leczonych warfaryną i ASA w okresie obserwacji wystąpiły 2264 niekorzystne zdarzenia (wszystkie zgony, zawały serca niezakończone zgonem, zakrzepowo-zatorowe udary mózgu niezakończone zgonem), a w grupie leczonej ASA — 2100 zdarzeń (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,96 [0,90–1,03]). Włączając do analizy tylko te badania, w których uzyskano międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) 2–3 (takich badań było 10), wykazano, że leczenie skojarzone jest bardziej skuteczne niż sam ASA. W grupie leczonej warfaryną z ASA wystąpiło 366 niekorzystnych zdarzeń, a w grupie leczonej tylko ASA 485 zdarzeń (OR 0,73 [0,63–0,84]). Leczenie skojarzone spowodowało jednak więcej wszystkich powikłań krwotocznych (OR 1,77 [1,47–2,13]) oraz pozamózgowych powikłań krwotocznych (OR 2,20 [1,64–2,96]). Częstość mózgowych powikłań krwotocznych była podobna (OR 1,37 [0,79–2,37]). Uzyskane wyniki pozwalają na stwierdzenie, że łączne stosowanie ASA z warfaryną u chorych po ACS jest bardziej skuteczne od samego ASA, w przypadku gdy INR jest utrzymywany w granicach 2–3. W innej metaanalizie wykazano, że dodanie warfaryny do ASA redukuje zdarzenia niedokrwienne w większym stopniu niż sam ASA [8]. Obserwacja ta dotyczyła zawału serca (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,56 [0,48–0,69]) oraz

niedokrwiennego udaru mózgu (RR 0,46 [0,27–0,77]). Nie zaobserwowano różnic w śmiertelności między grupami. Stosowanie warfaryny wiązało się z większym ryzykiem krwawienia (RR 2,5 [1,7–3,7]).

Wprowadzenie obowiązkowej podwójnej terapii przeciwplatekowej po ACS spowodowało, że ewentualne dołączenie leku przeciwkrzepliwego stało się jeszcze bardziej kontrowersyjne. Z retrospektywnej analizy 86 304 chorych z ACS wynika, że dołączenie warfaryny najczęściej spowodowane jest AF lub trzepotaniem przedsionków, udarem mózgu, wszczepieniem stymulatora [9]. Potrójna terapia przeciwzakrzepowa stosowana u chorych z AF powoduje jednak prawie 4-krotny wzrost ryzyka krwawienia (RR 3,7 [2,9–4,8]) [10]. W retrospektywnej analizie 5706 chorych, u których po ACS stosowano potrójną terapię przeciwzakrzepową, wykazano, że nie redukuje ona śmiertelności 30-dniowej i 6-miesięcznej. Nasila ona natomiast zagrożenie poważnymi powikłaniami krwotocznymi, ponownym zawałem serca, tachyarytmiami i niewydolnością serca [11]. Z drugiej jednak strony należy podkreślić, że potrójną terapię przeciwzakrzepową otrzymywali w tym rejestrze chorzy starsi z bardziej nasilonymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, co w istotny sposób ogranicza siłę uzyskanych wyników.

Obecnie nie ma jednoznacznych danych, które pozwalałyby zalecać potrójną terapię przeciwzakrzepową chorym po ACS. Decydując się na takie leczenie, trzeba pamiętać, że największe ryzyko zakrzepicy w stenciu i powikłań krwotocznych dotyczy pierwszego miesiąca po ACS, natomiast przez długi czas jest stałe dla udaru mózgu i obwodowej zatorowości [12]. Ta wiedza może być pomocna przy wyborze między stentem metalowym (BMS, bare-metal stent) i uwalniającym lek (DES, *drug-eluting stent*) ze względu na różny zalecany minimalny okres podwójnej terapii przeciwplatekowej.

## NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Konieczność uciążliwego monitorowania leczenia VKA, wąskie okno terapeutyczne, zmienna farmakokinetyka i farmakodynamika i w końcu kliniczne niepowodzenia związane przede wszystkim z dużym ryzykiem krwawienia uzasadniają próby stosowania u chorych po ACS nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (tab. 1). Leki te, w odróżnieniu od VKA, mają wpływ na pojedynczy etap kaskady krzepnięcia. W zależności od osoczowego czynnika krzepnięcia, na który działają, wyróżnia się:

- bezpośrednie inhibitory trombiny (czynnika IIa) — gatranry:
  - ksymelagatran (wycofany z rynku w 2006 r. ze względu na hepatotoksyczność),
  - eteksylan dabigatranu;
- bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X (Xa) — ksabany:
  - riwaroksaban,
  - apiksaban,
  - dareksaban,
  - edoksaban (zarejestrowany tylko w Japonii).

Jednym z pierwszych testowanych leków był ksymelagatran — doustny bezpośredni inhibitor trombiny. W badaniu ESTEEM testowano skuteczność różnych dawek leku — od 24 do 60 mg 2 ×/dobę — u chorych z ACS leczonych ASA. Po 6 miesiącach złożony punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawały niezakończone zgonem, ciężkie powtórne niedokrwienie) został zredukowany o 24% w stosunku do placebo [13]. Lek nie powodował wzrostu ryzyka krwawień (2,0% w grupie otrzymującej ksymelagatran *v.* 1,0% w grupie przyjmującej placebo;  $p > 0,05$ ). W trakcie badań nad przydatnością ksymelagatranu u chorych z migotaniem przedsionków lek ten okazał się hepatotoksyczny. U około 5% pacjentów obserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

Kolejnym nowym doustnym lekiem przeciwkrzepliowym jest eteksylan dabigatranu. Był pierwszym z nowych leków przeciwkrzepliwych zaakceptowanym przez *Food and Drug Administration* (FDA) do stosowania w celu redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej u chorych z niezastawkowym AF. Jest prolekiem szybko metabolizowanym do substancji aktywnej przez esterazę osoczową. Jest doustnym bezpośrednim inhibitorem trombiny (czynnika IIa) o osoczowym okresie półtrwania 12–17 godzin. W 80% wydalany jest przez nerki. Po niespełna 2 godzinach wykazuje działanie przeciwkrzepliwe. Lek był testowany u chorych z ACS w badaniu REDEEM (*Randomized Dabigatran Etexililate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndrome*) [14]. Do badania włączono 1861 chorych ze STEMI oraz z NSTEMI w czasie 14 dni od zachorowania. Testowano 4 dawki dabigatranu: 50 mg, 75 mg, 110 mg i 150 mg, stosowane 2 ×/dobę. Po 6 miesiącach stwierdzono zależny od dawki leku wzrost ryzyka krwawień. Szczególnie wysokie ryzyko powikłań krwotocznych obserwowano po najwyższych dawkach dabigatranu (110 i 150 mg) u kobiet i u chorych powyżej 75. roku życia. Dominowały krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie zaobser-

**Tabela 1. Zestawienie najważniejszych informacji o badaniach z zastosowaniem nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych u chorych po ostrym zespole wieńcowym**

Badanie	Liczba pacjentów	Badany lek	Punkt końcowy pod względem bezpieczeństwa — definicja powikłań krwotocznych stosowana w badaniu
ESTEEM [13]	1883	<b>Ksymelagatran</b> 2 × 24 mg, 2 × 36 mg, 2 × 48 mg lub 2 × 60 mg v. placebo	Poważne krwawienia wg ISTH oraz pozostałe krwawienia ( <i>non-major</i> ) istotne klinicznie
APPRASE-1 [29]	1715	<b>Apiksaban</b> 2 × 2,5 mg lub 1 × 10 mg v. placebo	Poważne krwawienia wg ISTH oraz pozostałe krwawienia ( <i>non-major</i> ) istotne klinicznie
ATLAS ACS-TIMI 46 [18]	3491	<b>Riwaroksaban</b> 1 × 5 mg, 2 × 5 mg lub 1 × 10 mg v. placebo	Istotne krwawienia wg kryteriów TIMI (poważne krwawienia, małe krwawienia, krwawienia wymagające interwencji medycznej)
RE-DEEM [14]	1861	<b>Dabigatran</b> 2 × 50 mg, 2 × 75 mg, 2 × 110 mg lub 2 × 150 mg v. placebo	Poważne krwawienia wg ISTH oraz pozostałe krwawienia ( <i>non-major</i> ) istotne klinicznie
RUBY-1 [31]	1279	<b>Dereksaban</b> 2 × 5 mg, 2 × 15 mg, 2 × 30 mg, 1 × 10 mg, 1 × 30 mg lub 1 × 60 mg v. placebo	Poważne krwawienia wg ISTH oraz pozostałe krwawienia ( <i>non-major</i> ) istotne klinicznie
APPRASE-2 [30]	7392	<b>Apiksaban</b> 2 × 5 mg (2 × 2,5 mg, gdy GFR < 40 ml/min) v. placebo	Poważne krwawienia wg kryteriów TIMI Poważne krwawienia wg ISTH oraz pozostałe krwawienia ( <i>non-major</i> ) istotne klinicznie
ATLAS ACS2-TIMI 51 [19]	15 526	<b>Riwaroksaban</b> 2 × 2,5 mg lub 2 × 5 mg v. placebo	Poważne krwawienia wg kryteriów TIMI (niezwiązane z CABG) oraz krwawienia wymagające interwencji medycznej

ISTH — *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

wowano redukcji powikłań niedokrwiennych. Wobec tych wyników odstępiono od badania III fazy. W analizie badania RE-LY pod kątem wpływu dabigatranu na częstość występowania powikłań niedokrwiennych (zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, zatrzymanie akcji serca i zgon sercowy) wykazano, że lek ten w dawce 110 i 150 mg stosowany 2 ×/dobę zwiększa w niewielkim stopniu ryzyko zawału serca w stosunku do warfaryny [15]. W okresie roku w grupie chorych leczonych warfaryną zawał serca wystąpił u 0,53% chorych, wśród leczonych dabigatranem w dawce 2 × 110 mg/dobę — u 0,72% (RR 1,35 [0,98–1,87];  $p = 0,07$ ), a w grupie otrzymującej dawkę 2 × 150 mg — u 0,74% chorych (RR 1,38 [1,00–1,91];  $p = 0,048$ ). W opublikowanej metaanalizie poświęconej efektom stosowania dabigatranu u chorych z ACS wykazano, że lek ten zwiększa ryzyko zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych w stosunku do warfaryny, enoksaparyny lub placebo (grupa leczona dabigatranem 1,19% v. grupa kontrolna 0,79%;  $p = 0,03$ ) [16]. Nie do końca znany jest mechanizm tego zjawiska. Pogląd ten został jednak ostatnio zakwestionowany. Po uzupełnieniu danych dotyczących zdarzeń sercowych wśród populacji chorych w badaniu RE-LY zaobserwowano jedynie nieistotny statystycznie wzrost częstości zawału serca u chorych otrzymujących dabigatran. Od-

setek pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych był podobny w grupie leczonej dabigatranem i warfaryną [15, 17]. Metaanaliza Uchino [16] nie zawierała zrewidowanych wyników badania RE-LY [15].

Lekami reprezentującymi doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa są riwaroksaban, apiksaban, dareksaban i edoksaban. Po doustnym podaniu riwaroksabanu po 2–4 godzinach rejestruje się maksymalne stężenie w surowicy. Okres półtrwania wynosi 4–11 godzin. Lek blokuje aktywność wszystkich form czynnika Xa. Wydalany jest przede wszystkim przez nerki (60%). Riwaroksaban jest zatwierdzony przez FDA i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania w profilaktyce powikłań zatorowo-zakrzepowych i udaru mózgu u chorych z niezastawkowym AF oraz do leczenia i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).

U chorych po ACS riwaroksaban był oceniany w badaniach ATLAS ACS TIMI 46 [18] oraz ATLAS ACS 2-TIMI 51 [19]. Pierwsze z nich było badaniem II fazy mającym na celu ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu w dawkach 5–20 mg/dobę u chorych po ACS. Do badania ATLAS ACS TIMI 46 włączono 3491 pacjentów będących 1–7 dni po ACS. Klinicznie istotne krwawienia występowały częściej u chorych leczonych



riwaroksabanem niż placebo, a częstość powikłań krwotocznych wzrastała razem z dawką leku (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 2,21 dla dawki 5 mg; 3,35 dla dawki 10 mg; 3,6 dla dawki 15 mg i 5,06 dla dawki 20 mg;  $p < 0,0001$ ). Riwaroksaban nie wpływał na pierwotny punkt końcowy (zgon, zawał serca, udar, niedokrwienie wymagające rewaskularyzacji) w ciągu 6 miesięcy w stosunku do placebo. Zastosowanie leku doprowadziło do redukcji drugorzędowego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar) w stosunku do placebo (3,9 v. 5,5%;  $p = 0,027$ ) z najbardziej korzystnym wynikiem po zastosowaniu dawki  $2 \times 2,5$  mg. Powyższe wyniki skłoniły do realizacji badania III fazy z małymi dawkami riwaroksabanu (ATLAS ACS 2-TIMI 51, *Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events In Addition to Standard Therapy In Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51*). To podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie przeprowadzono w grupie 15 526 chorych. Leczenie rozpoczynano 7 dni po ACS i stosowano przez okres średnio 13,1 miesiący (maks. 31 miesiący) w dawce  $2 \times 2,5$  mg riwaroksabanu lub  $2 \times 5$  mg *versus* placebo dodane do standardowej terapii przeciwplatekowej. Z badania wykluczono chorych między innymi po przebytych krwawieniu śródczaszkowym, po przebytych udarze niedokrwinnym mózgu lub po przemijającym ataku niedokrwinnym (TIA, *transient ischaemic attack*). Riwaroksaban w stosunku do placebo istotnie zredukował pierwotny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) 8,9 *versus* 10,7% (HR 0,84 [0,74–0,96];  $p = 0,008$ ). Ten korzystny efekt obserwowano zarówno po zastosowaniu dawki  $2 \times 2,5$  mg (9,1 v. 10,7%;  $p = 0,02$ ), jak i  $2 \times 5$  mg (8,8 v. 10,7%;  $p = 0,03$ ). Mniejszą korzyść z leczenia riwaroksabanem obserwowano u kobiet powyżej 75. roku życia. Zastosowanie mniejszej dawki leku ( $2 \times 2,5$  mg) spowodowało redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,7 v. 4,1%;  $p = 0,002$ ) i zgonów z każdej przyczyny (2,9 v. 4,5%;  $p = 0,002$ ). Dawka  $2 \times 5$  mg nie powodowała zmniejszenia śmiertelności. Mechanizm zmniejszenia śmiertelności po bardzo małej dawce riwaroksabanu trudno wyjaśnić wobec braku wpływu tego leczenia na liczbę ponownych zawałów serca i udarów mózgu. Być może jest to skutek obserwowanej redukcji nagłych zgonów po riwaroksabanie (81 v. 5). Przyjmując, że 70% nagłych zgonów ma etiologię zakrzepową, można założyć, że riwaroksaban właśnie to ryzyko redukuje [20]. Riwaroksaban zwiększył ryzyko poważnych krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym

(2,1 v. 0,6%;  $p < 0,001$ ), krwawień śródczaszkowych (0,6 v. 0,2%;  $p = 0,009$ ) bez zwiększenia liczby śmiertelnych krwawień (0,3 v. 0,2%;  $p = 0,66$ ). Mniejsza dawka riwaroksabanu spowodowała mniej śmiertelnych krwawień niż dawka większa (0,1 v. 0,4%;  $p = 0,04$ ). Wobec powszechnego wykorzystywania w leczeniu ACS technik inwazyjnych ważne jest, że riwaroksaban zredukował częstość zakrzepicy w stencie (2,3 v. 2,9%;  $p = 0,02$ ). Znaczenie uzyskanych wyników osłabia fakt, że aż od 12% chorych nie uzyskano danych dotyczących obserwacji odległej oraz że badanie przerwało z różnych przyczyn 1294 chorych. Zaprezentowane niedawno wyniki leczenia riwaroksabanem 7817 chorych ze STEMI włączonych do badania ATLAS ACS 2-TIMI 51 są bardzo podobne do wyników uzyskanych w całej populacji [21]. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w wytycznych dotyczących postępowania w STEMI opublikowanych w 2012 roku uznali, że „u wybranych pacjentów, którzy otrzymują ASA i klopidogrel, można rozważyć małą dawkę riwaroksabanu ( $2 \times 2,5$  mg), jeżeli pacjent należy do grupy małego ryzyka krwawienia” (klasa zaleceń IIB, poziom dowodów B) [22]. W badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 ryzyko krwawienia było wyższe u pacjentów mających ponad 75 lat, ważących mniej niż 60 kg lub ponad 90 kg, u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek oraz u kobiet. Trzeba jednak podkreślić, że odsetek chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia był w badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 mały, dlatego wnioski muszą być ostrożne. Tylko 9% chorych miało ponad 75 lat, 25% badanych stanowiły kobiety, a upośledzoną funkcję nerek obserwowano u 25% badanych. Także wnioskowanie o stopniu ryzyka u chorych otrzymujących tylko ASA w porównaniu z chorymi poddanymi podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA + tienopirydyna) jest trudne wobec faktu, że 93% pacjentów otrzymywało dwa leki. Zachowując dużą ostrożność w interpretacji wyników, można dzisiaj przyjąć, że podanie riwaroksabanu jest zasadne u młodszych chorych bez wywiadu w kierunku udaru mózgu i TIA, bez przebytego krwawienia z przewodu pokarmowego, z dużym ryzykiem nawrotu niedokrwienia po ACS.

Badanie ATLAS ACS 2-TIMI 51 jest dotychczas jedynym, w którym wykazano redukcję powikłań niedokrwiniowych u chorych po ACS, stosując nowy doustny lek przeciwkrzepliwym, jednak kosztem większego ryzyka krwawienia. Nieskuteczne dotychczas okazały się ksymelagatran, dabigatran, apiksaban [13, 14, 23]. Prezentacja wyników badania ATLAS ACS 2-TIMI 51 odbyła

się w listopadzie 2011 roku na kongresie *American Heart Association* w sesji *Late-Breaking Clinical Trials* w Orlando na Florydzie. W maju 2012 roku Komitet Doradczy FDA do spraw Leków Kardiologicznych i Nefrologicznych (*Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee*) zagłosował przeciw dopuszczeniu riwaroksabanu u chorych po ACS z powodu braku informacji o losach 1338 chorych (6,5% populacji badanej) w obserwacji odległej [24]. 22 czerwca 2012 roku FDA podtrzymała decyzję komitetu i poprosiła badaczy o uzupełnienie danych [25]. Mimo uzupełnienia danych dla 843 chorych (brak informacji o statusie chorych w obserwacji odległej dla 2,4% populacji badanej) 4 marca 2013 roku FDA nadal nie wyraziła zgody na rejestrację riwaroksabanu dla chorych po ostrym zespole wieńcowym [26]. Odmienne wygląda sprawa w Europie — 22 marca 2013 roku Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), będący agendą EMA, przyjął pozytywną opinię co do rozszerzenia rejestracji riwaroksabanu w dawce  $2 \times 2,5$  mg o nowe wskazanie: zapobieganie incydentom aterosklerozy u dorosłych chorych z ACS z podwyższonymi stężeniami biomarkerów sercowych [27]. Zalecenia CHMP zostały ostatecznie zatwierdzone przez Komisję Europejską w maju 2013 roku.

Należy jednak pamiętać, że dawki riwaroksabanu w połączeniu z podwójną terapią przeciwplatekową w prewencji incydentów aterosklerozy po ACS są znacznie mniejsze ( $2 \times 2,5$  mg) niż te stosowane w celu redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej u chorych z niezastawkowym AF czy stosowane w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Z badania ATLAS ACS TIMI 46 wiadomo, że stosowanie riwaroksabanu w dawce 10 mg lub więcej w takiej sytuacji klinicznej wiąże się z nieakceptowalnie dużym odsetkiem powikłań krwotocznych [18], dlatego chorzy z AF lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową po ACS stosujący podwójną terapię przeciwplatekową nie mogą być leczeni riwaroksabanem, a należy u nich zastosować VKA.

Apiksaban jest kolejnym nowym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym hamującym odwracalnie czynnik Xa. Wchłania się szybko, a wydalany jest przez nerki (25%) i wątrobę (75%). Maksymalne stężenie leku w surowicy obserwuje się po 3–4 godzinach, a okres półtrwania wynosi 10–14 godzin [23, 28]. W badaniu APPRAISE (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events*) lek w dawkach  $2,5$  mg  $2 \times$ /dobę,  $10$  mg/dobę,  $10$  mg  $2 \times$ /dobę oraz w dawce  $20$  mg/dobę w połączeniu z ASA

lub ASA i kłopidogrelem zastosowano u 1715 pacjentów w ciągu 7 dni po ACS [29]. Małe dawki leku —  $2,5$  mg  $2 \times$ /dobę oraz  $10$  mg raz/dobę — spowodowały zależny od dawki wzrost ryzyka krwawienia w stosunku do placebo (odpowiednio HR = 1,78,  $p = 0,009$ ; HR = 2,45,  $p = 0,005$ ). Nasilenie krwawień było większe w grupie chorych poddanych podwójnej terapii przeciwplatekowej w stosunku do otrzymujących tylko ASA. Leczenie dwoma najwyższymi dawkami leku przerwano ze względu na wzrost krwawień nie do zaakceptowania. Równocześnie apiksaban stosowany w dawce  $2 \times 2,5$  mg i  $1 \times 10$  mg spowodował nieistotną statystycznie redukcję punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, ciężkie powtórne niedokrwienie, niedokrwienne udar mózgu). Korzystny efekt zaobserwowano tylko w grupie chorych leczonych samym ASA. Autorzy na podstawie uzyskanych wyników uznali, że apiksaban może być korzystny u chorych po ACS, ale kosztem zwiększonego ryzyka krwawienia. Uzyskane w badaniu APPRAISE wyniki skłoniły do zaprojektowania kolejnego, dużego randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania APPRAISE-2 [30]. Włączono do niego 7392 chorych wysokiego ryzyka w ciągu 7 dni po ACS, stosując obok ASA lub ASA i antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub>, apikasaban w dawce  $2 \times 5$  mg lub  $2 \times 2,5$  mg u chorych z klirensiem kreatyniny ponad  $40$  ml/min. Chorzy byli obserwowani średnio przez 241 dni. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, niedokrwienne udar mózgu) wystąpił u 7,5% chorych leczonych apikasabanem i u 7,9% pacjentów w grupie przyjmującej placebo ( $p = 0,51$ ). Duże krwawienia wystąpiły u 1,3% pacjentów leczonych apikasabanem i u 0,5% chorych w grupie przyjmującej placebo (HR = 2,59,  $p = 0,001$ ). Wobec braku korzyści klinicznych przy zwiększonym ryzyku krwawienia badanie przerwano.

W 2011 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania RUBY-1 z zastosowaniem kolejnego dostępnego inhibitorem czynnika Xa — dareksabanu [31]. Chorzy wysokiego ryzyka w liczbie 1279 po przebytym ACS otrzymywali 6 różnych dawek leku ( $2 \times 5$  mg,  $1 \times 10$  mg,  $2 \times 15$  mg,  $1 \times 30$  mg,  $2 \times 30$  mg,  $1 \times 60$  mg) dodanych do podwójnej terapii przeciwplatekowej. Dareksaban spowodował zależny od dawki (2- do 4-krotnego) wzrost ryzyka krwawienia. Krwawienia były częstsze dla wszystkich dawek dareksabanu (zbiorczy HR 2,2 [1,13–4,60];  $p = 0,022$ ). Nie zaobserwowano natomiast redukcji liczby incydentów niedokrwiniowych (zakrzepowych) dla

żadnej podgrupy leczonej dareksabanem w porównaniu z otrzymującymi placebo, chociaż badanie to było zbyt mało liczebne, aby ocenić ten punkt końcowy. Autorzy proponują przeprowadzić duże badanie III fazy z małymi dawkami dareksabanu skojarzonymi z podwójną terapią przeciwplatekową, aby ocenić jego skuteczność kliniczną. Do tej pory nie zarejestrowano żadnego badania klinicznego III fazy z zastosowaniem dareksabanu po ACS ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Przez wiele lat ryzyko zakrzepicy po implantacji stentu lub ACS było podstawowym problemem klinicystów. W związku z tym zaproponowano i przebadano wiele schematów leczenia przeciwzakrzepowego różniących się czasem stosowania, kombinacją leków i ich dawkowaniem. Jednak terapie te wydają się związane ze znacznie zwiększonym ryzykiem krwawienia. Jest to szczególnie znaczący problem przy potrójnej terapii przeciwzakrzepowej [32]. Należy pamiętać, że powikłania krwotoczne mogą zniwelować wszystkie korzyści takiego leczenia [33]. Co więcej, incydenty krwawienia są niezależnym czynnikiem związanym z gorszym rokowaniem w obserwacji odległej u pacjentów z chorobą wieńcową, a ryzyko zgonu zwiększa się wraz z nasileniem ciężkości krwawienia [34]. W chwili obecnej nie ma skutecznych swoistych odtrutek dla nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych. Istnieją pojedyncze kazuistyczne doniesienia o skuteczności hemodializy (dla dabigatranu) i koncentratu czynników kompleksu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrates*) (dla rivaroskanu). W przypadku dużego lub zagrażającego życiu krwawienia nie ma ustalonych standardów postępowania. Dopóki nie zostaną poznane skuteczne sposoby na odwrócenie działania przeciwkrzepliwego lub nie zostanie opracowane specyficzne antidotum, powinno się korzystać z tej grupy leków z ostrożnością.

Autorzy badania WOEST, którego wyniki ostatnio opublikowano, porównali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania samego kłopidogrelu lub kłopidogrelu w połączeniu z ASA u osób po przeszłokoronarnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) przyjmujących przewlekle VKA (w większości z powodu AF) [35]. W grupie leczonej kłopidogrelem w porównaniu z grupą leczoną kłopidogrelem i ASA stwierdzono mniejsze ryzyko: jakiegokolwiek krwawienia (HR 0,36 [0,26–0,50]; wskaźnik ryzyka względnego [RRR, *relative risk ratio*] 57% [43–68]); krwawienia wymagającego przetoczenia krwi (OR 0,39 [0,17–0,84]; RRR 59% [15–82]); złożonego punktu końcowego (zgonu, zawału serca, udaru mózgu, rewa-

skularyzacji tej samej tętnicy wieńcowej lub zakrzepicy w stencie) (HR 0,60 [0,38–0,94]; RRR 38% [5–60]) i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,39 [0,16–0,93]; RRR 60% [7–84]). Stwierdzono podobne ryzyko poważnego krwawienia (wg kryteriów TIMI) i ciężkiego krwawienia (wg kryteriów GUSTO) oraz pozostałych poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że u chorych po PCI przewlekle przyjmujących VKA stosowanie samego kłopidogrelu w porównaniu z podwójnym leczeniem przeciwplatekowym (kłopidogrel i ASA) zmniejszyło ryzyko krwawienia bez zwiększenia ryzyka zdarzeń zakrzepowych. Należy w tym miejscu wspomnieć także o badaniu Sorensena i wsp. [36], którzy przeanalizowali bezpieczeństwo i skuteczność terapii przeciwzakrzepowej w duńskim rejestrze 118 000 chorych z AF. Stwierdzili, że przewlekle stosowanie warfaryny z kłopidogrelem w stosunku do samej warfaryny zwiększa ryzyko poważnych krwawień 3-krotnie (HR 3,07), a potrójna terapia przeciwzakrzepowa zwiększa to ryzyko prawie 4-krotnie (HR 3,7). Znacznie bezpieczniejszą opcją leczenia w tym rejestrze okazało się połączenie warfaryny z ASA (HR 1,83).

## PODSUMOWANIE

Jak już wspomniano, potrójna terapia przeciwzakrzepowa wiąże się z istotnym ryzykiem krwawienia. Jednakże w przedstawionych powyżej badaniach stosowano różne definicje krwawienia (tab. 1), co mogło mieć wpływ na uzyskiwane wyniki. Zmienna definicja powikłań krwotocznych jest ważnym czynnikiem mogącym utrudniać stwierdzenie rzeczywistego występowania incydentów krwawienia i, w konsekwencji, ich związku z wynikiem leczenia.

Podsumowując, należy stwierdzić, że stosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych u chorych po ACS stosujących podwójną terapię przeciwplatekową może zmniejszać w umiarkowanym stopniu ryzyko kolejnych incydentów zakrzepowych, zwiększając przy tym istotnie ryzyko powikłań krwotocznych. Wydaje się, że takie skojarzenie mogłoby być korzystne dla chorych obciążonych dużym ryzykiem powikłań niedokrwiennych (zakrzepowych) i jednocześnie małym ryzykiem powikłań krwotocznych. Należy poczekać na wyniki badań określających populacje chorych, które odniosłyby największe korzyści z zastosowania potrójnej terapii przeciwzakrzepowej po ACS. Dostępność nowych leków z grupy antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub> dla ADP (prasugrel, tikagrelor) może spowodować większą

redukcję ryzyka incydentów zakrzepowych przy istotnie mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych. Zatem rola nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych u chorych po ACS jest nadal dyskusyjna.

Należy jednak jednoznacznie podkreślić, że nie można przenosić przedstawionych tu wyników na leczenie VKA w skojarzeniu z nowymi lekami przeciwplatetkowymi (prasugrel czy tikagrelor) ani na skojarzone leczenie nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (dabigatran, riwaroksaban czy apiksaban) i nowymi lekami przeciwplatetkowymi (prasugrel czy tikagrelor). W chwili obecnej badacze nie dysponują analizami oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo takich połączeń.

## PIŚMIENICTWO

- Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 861–872.
- Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003–2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndrome (PL-ACS). *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 1109–1117.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
- Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. i wsp. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61–68.
- Antman E.M., Braunwald E. Acute myocardial infarction. W: Braunwald E. (red.) Heart disease. Wyd. 5. WB Saunders, Philadelphia 1997.
- Szaba F.M., Smiley S.T. Roles for thrombin and fibrinogen in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood* 2002; 99: 1053–1059.
- Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G.L., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 519–526.
- Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D. i wsp. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 241–250.
- Depta J.P., Cannon C.P., Fonarow G.C. i wsp. Patient characteristics associated with the choice of triple antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1171–1178.
- Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T. i wsp. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1433–1441.
- Konstantino Y., Iakobishvili Z., Porter A. i wsp. Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology* 2006; 105: 80–85.
- Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P.B. i wsp. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb. Haemost.* 2011; 106: 572–584.
- Wallentin L., Wilcox R.G., Weaver W.D. i wsp. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789–797.
- Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. i wsp. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2781–2789.
- Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S. i wsp. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012; 125: 669–676.
- Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 397–402.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1875–1876.
- Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. i wsp. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 9–19.
- Davis M.J., Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1138–1140.
- Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. i wsp. Rivaroxaban in Patients Stabilized after a ST-Elevation Myocardial Infarction: results from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1853–1859.
- Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
- Garcia D., Libby E., Crowther M.A. i wsp. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 15–20.
- <http://www.theheart.org/article/1405663.do>
- <http://www.theheart.org/article/1418783.do>
- <http://www.theheart.org/article/1513837.do>
- <http://www.theheart.org/article/1521155.do>
- Weitz J.I. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2011; 127 (supl. 2): S5–S12.
- Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L. i wsp. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.
- Alexander J.H., Lopes R.D., James S. i wsp. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 699–708.
- Steg P.G., Mehta S.R., Jukema J.W. i wsp.; RUBY-1 Investigators. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2541–2554.
- Verheugt F.W. Low-dose anticoagulation for secondary prevention in acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 618–626.
- Komocsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1537–1545.
- Ndrepepa G., Schuster T., Hadamitzky M. i wsp. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2012; 125: 1424–1431.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. i wsp. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115.
- Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z. i wsp. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967–1974.