

Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków i implantowanym stentem w świetle nowych badań. Zmiana paradygmatu

Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after stent implantation in light of the new trials. Change of paradigm

Stefan Grajek¹, Michał Michalak²,
Maciej Lesiak¹

¹Klinika Kardiologii UM w Poznaniu

²Zakład Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu

STRESZCZENIE

U chorych z migotaniem przedsionków, którym wszczepiono stent, stosowana od lat klasyczna potrójna terapia zawiera antykoagulant (antagonista witaminy K) oraz dwa leki przeciwplatetkowe (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy). Obserwacje kliniczne sugerowały najlepszą protekcję zdarzeń niedokrwienych (MACE) przy zastosowaniu tego leczenia, ale jednocześnie podkreślano dwu-, trzykrotny wzrost powikłań krwotocznych. Nadzieje na zmniejszenie powikłań krwotocznych umożliwia wprowadzenie nowych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K oraz możliwość z rezygnacji podwójnego leczenia przeciwplatekowego. W pracy szczegółowo omówiono wyniki czterech randomizowanych badań: WOEST, ISAR-REACT, PIONEER i RE-DUAL, porównujących potrójną terapię przeciwzakrzepową z terapią podwójną. Sporządzona dla potrzeb pracy metaanaliza wyników tych badań wskazuje na istotną, niemal o połowę, redukcję powikłań krwotocznych terapii podwójnej w porównaniu z potrójną — OR = 0,51 (0,37–0,69). Terapia podwójna w porównaniu z potrójną nie skutkowała istotnym wzrostem powikłań sercowo-naczyniowych (MACE).

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, implantacja stentu, potrójna terapia antykrzepliwa, podwójna terapia antykrzepliwa
Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (1): 3–12

ABSTRACT

Triple antithrombotic therapy with warfarin plus two antiplatelet agents (DAP) is the standard of care after percutaneous coronary intervention (PCI) for patients with atrial fibrillation, but this therapy is associated with risk of fatal and nonfatal bleeding. Furthermore, shortening the course of triple therapy does not substantially reduce the bleeding risk. Thus, although triple therapy may prevent ischemic events better, it also has the potential to cause considerable harm in many patients. Two new promising therapeutic strategies have emerged to reduce risk of bleeding among patients whom both oral anticoagulation and antiplatelet therapy are indicated. The first is the use of non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants — rivaroxaban and dabigatran. The second is omission of aspirin or clopidogrel from standard regimen and the use of a single P2Y₁₂ inhibitors (SAP). In this article the results from four major trials of compared triple therapy (TT) versus dual therapy (DT) were presented. In two trials (WOEST and ISAR-REACT) patients with AF and stent implantation who were randomly assigned to receive warfarin + DAPT (aspirin and clopidogrel) and patients who were assigned to dual therapy were compared; warfarin and single antiplatelet agent — clopidogrel or aspirin. Two new trials, PIONEER and RE-DUAL compared patients who were randomly assigned to receive non-vitamin K antagonist rivaroxaban and clopidogrel versus standard triple therapy (PIONEER) and dabigatran with clopidogrel versus standard triple therapy (RE-DUAL). In all four studies bleeding complications were significantly lower for patients treated with DT versus TT. Additionally, we presented an informal meta-analysis of the results of these four large trials, performed with the use of the DerSimonian and Laird method for random effects. The odds ratio of major and minor bleeding with dual therapy are half the odds with triple therapy 0.51 (0.37–0.69). The meta-analysis suggests that the risk of major adverse cardiovascular events is not higher with

dual therapy than in triple therapy 0.89 (0.65–1.22). No single trial has been adequately powered to completely rule out an increase in ischemic events with dual therapy versus triple therapy. The aggregate evidence suggests that the net clinical benefit of dual therapy should give cardiologists confidence to drop aspirin or clopidogrel when they are using a contemporary strategy in patients with AF after stent implantation.

Key words: fibrillatio atriorum, stent implanatation, triple therapy, double therapy

Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (1): 3–12

Częstość występowania migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) w populacji osób powyżej 20. roku życia wynosi około 3%, ale odsetki te w procesie starzenia, u chorych z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością krążenia, cukrzycą, wadami zastawkowymi, otyłością i przewlekłą niewydolnością nerek znacznie wzrastają. Przewiduje się, że do 2030 roku liczba pacjentów z AF w Europie zwiększy się do 14–17 milionów, zaś co roku z nowym rozpoznaniem AF przybywać będzie 120 000–215 000 osób. Estymacje sugerują, że u co czwartej osoby w średnim wieku może wystąpić AF [1]. Co więcej, na podstawie danych z 2015 roku przewiduje się, że co roku w Europie 1 200 000–2 200 000 pacjentów może mieć wskazania do podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) w związku z implantacją stentu do tętnic wieńcowych [2]. Problem jest więc poważny. Już dzisiaj u znaczącego odsetka pacjentów leczonych przeszłą angioplastyką występuje AF. Chorzy ci muszą być leczeni — w zasadzie przez całe życie — nowymi lub starymi lekami przeciwkrzepliwymi (NOAC/VKA, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants/vitamin K antagonists* — leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K, antagoniści witaminy K), zaś implantacja stentu wymaga okresowego stosowania DAPT. Najnowsze rekomendacje dla DAPT zalecają jej stosowanie w stabilnej chorobie wieńcowej (SCAD, *stable coronary artery disease*) przez okres 6 miesięcy, natomiast u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) przez okres 12 miesięcy. Niezależnie od obrazu klinicznego u wszystkich chorych z implantowanym stentem bioabsorbowalnym (BVS, *bioabsorbable vascular solutions*) czas leczenia DAPT wynosi 12 miesięcy. Skrócenie czasu terapii DAPT do 3 miesięcy, a w szczególnych przypadkach do jednego, uzasadnione jest u chorych z powikłaniami krwotocznymi lub w obecności bardzo wysokiego ryzyka tychże [2]. Od kilku lat wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) dotyczące STEMI (*ST elevation myocardial infarction*, ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST), NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST), SCAD, AF i rewaskularyzacji jednomyślnie podkreślają, że chorzy zażywający NOAC/VKA oraz DAPT reprezentują wysokie ryzyko powikłań krwotocznych. U chorych z AF i implantacją stentu, to potrójne

leczenie przeciwzakrzepowe (TT, *triple therapy*) stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne, tym bardziej że w tej grupie pacjentów bardzo często współistnieje wiele stanów chorobowych zwiększających dodatkowo ryzyko krwawień (np. podeszły wiek > 75. rż., nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność nerek). Z badań obserwacyjnych wiadomo, że TT w porównaniu z izolowanym stosowaniem NOAC/VKA oferuje lepszą protekcję powikłań zatorowo-zakrzepowych, jakkolwiek ryzyko powikłań krwotocznych wzrasta o 120%. Z kolei podwójna (DT, *double therapy*) terapia przeciwzakrzepowa stanowiąca połączenie NOAC/VKA z pojedynczym lekiem przeciwplateletowym (SAT, *single antiplatelet therapy*) w porównaniu z TT daje gorszą protekcję powikłań zatorowo-zakrzepowych. Stosowanie DAPT w konfrontacji z izolowanym stosowaniem NOAC/OAC zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych o 60% — jakkolwiek stanowi to połowę zagrożenia obserwowanego przy leczeniu TT [3]. Upowszechnienie wykonywania angioplastyki z dostępu tętnicy promieniowej istotnie zredukowało częstość powikłań krwotocznych. Z kolei implantacje stentów powlekanym lekiem DES II generacji (ewerolimus lub zotarolimus) zmniejszyły ryzyko zakrzepicy w porównaniu ze stentami metalowymi (BMS, *bare-metal stents*) i stentami DES I generacji (sirolimus, paklitaksel). Radykalne skrócenie DAPT do trzech, a nawet do jednego miesiąca uzyskano w badaniach, w których wszczepiano DES II generacji [4–7]. Poza tym niemałe znaczenie dla redukcji ryzyka zakrzepicy w stencie ma polepszenie technik ich implantacji — kontrola IVUS, OCT, wysokiego ciśnienia implantacji. Osiągnięcia te umożliwiły elastyczniejsze podejście do leczenia przeciwzakrzepowego chorych z AF i wszczepionym stentem. W praktyce oznacza to możliwość skrócenia czasu (*as short as possible*) stosowania TT i dalszego kontynuowania DT do 12 miesięcy. Tę zasadniczą zmianę strategii leczenia umożliwiły wyniki badań WOEST [8], ISAR-TRIPLE [9], PIONEER [10] i RE-DUAL [11]. Jedynie dwa ostatnie obejmowały wyłącznie populację chorych z AF i w badaniach tych porównywano klasyczną TT z DT (VKA + DAPT vs. NOAC/VKA + SAT).

WOEST

W 2013 roku opublikowano zaskakujące, niemal sensoryjne wyniki badania WOEST. Po wykonaniu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) dokonano randomizacji do dwóch grup — 284 chorych zakwalifikowano do TT (VKA + kłopidogrel 75 mg/d. + 80–100 mg kwasu acetylosalicylowego/d.) i 279 chorych do DT (VKA + kłopidogrel 75 mg/d.), jakkolwiek u 80% pacjentów rozpoznawano OZW [8]. Złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, udar mózgu, ponowna rewaskularyzacja i zakrzepica w stencie) obserwowano u 17,6% z grupy TT i 11,2% z grupy DT, HR =

0,6 (95% CI: 0,38–0,94). Zgony całkowite w grupie DT również były zredukowane o 41%, HR = 0,39; 95% CI (0,16–0,93). Rezygnacja z kwasu acetylosalicylowego nie spowodowała w grupie DT wzrostu powikłań sercowo-naczyniowych. Natomiast zgodnie z oczekiwaniami powikłania krwotoczne były istotnie częstsze w grupie TT vs. DT 44,4% vs. 19,4%, HR = 0,36 (95% CI: 0,26–0,50) [8]. W badaniu tym SAT oparto na kłopidogrelu, co miało swoje racjonalne uzasadnienie. W dużym rejestrze skandynawskim porównującym TT z DT w różnych jej wariantach, największą redukcję śmiertelności, zawału serca i udaru obserwowano przy łączeniu VKA z kłopidogrelem [12]. Ponadto w historycznym już badaniu CAPRIE porównującym bezpośrednio (*head to head*) kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem u chorych z rozpoznaną chorobą miażdżycową (n = 19 185) po niemal 2-letnim leczeniu, stwierdzono istotną redukcję złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar) w grupie kłopidogrelu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym 5,32% vs. 5,83%, HR = 0,87 (95% CI: 0,3–1,65). Co więcej, powikłania krwotoczne z układu pokarmowego były istotnie rzadsze w grupie leczonej kłopidogrelem 1,99% vs. 2,66%, p < 0,05 [13].

Wyniki badania WOEST były dużym zaskoczeniem, całkowicie nieprzystającym do dotychczasowych ocen klinicznych, toteż powszechnie je kwestionowano. Podkreślano małą liczebność (badanie przedwcześnie przerwano z uwagi na brak sponsoringu) badanej grupy, jakkolwiek tak wyraźne różnice przy niewielkiej liczbie chorych zasługiwały na uwagę. Chorzy z AF stanowili 70% w każdej podgrupie, 65% miało wszczepiony DES. Wyniki badania zwróciły uwagę na problem TT u chorych z AF po implantacji stentu, jednakże istotnie nie zmieniły praktyki dnia codziennego. TT nadal była powszechnie stosowana.

ISAR-TRIPLE

W badaniu ISAR-TRIPLE u wszystkich (n = 614) chorych leczonych przewlekłe VKA po wszczepieniu stentu zastosowano kwas acetylosalicylowy 75–100 mg/dobę. 307 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej kłopidogrel przez 6 tygodni (DT), pozostałych 307 przez 6 miesięcy (TT). Obie grupy obserwowano przez 9 miesięcy [9]. Złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, udar i duże powikłania krwotoczne) nie różniły się istotnie w obu grupach (8,8% vs. 9,8%), podobnie jak powikłania niedokrwienne (4,0% vs. 4,3%), jakkolwiek analiza od 6. tygodnia obserwacji (odstawienie kłopidogrelu w jednej z podgrup) do 9. miesiąca wykazała istotny wzrost jakichkolwiek powikłań krwotocznych w grupie TT vs. DT; 27,9% vs. 20,5%, HR = 0,68 (CI: 0,47–0,98), zaś powikłań krwotocznych w skali BARC > 2 odpowiednio 12,2% vs. 7,6%, HR = 0,60 (CI: 0,34–1,04), p < 0,07. W badaniu tym w jednej

z podgrup po 6 tygodniach odstawiono kłopidogrel i przez dalszych 5 miesięcy SAT oparto na kwasie acetylosalicylowym w połączeniu z VKA [9]. U chorych leczonych lekami przeciwkrzepliwymi (NOAC/VKA) nowe wytyczne ESC dotyczące DAPT pozostawiają swobodny wybór przy rezygnacji jednego z leków — kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu [2]. Wydaje się, że więcej argumentów (rejestry, obserwacje kliniczne) przemawia za odstawieniem kwasu acetylosalicylowego na rzecz kłopidogrelu. Autorzy podzielają to przekonanie.

PIONEER AF-PCI

W 2015 roku opublikowano wyniki badania PIONEER [10, 14]. Oceniano 2124 chorych z przewlekłym AF (powyżej roku), którym implantowano stent, a następnie randomizowano 1:1:1 do trzech grup: I — riwaroksaban w dawce 15 mg + kłopidogrel 75 mg/dobę, II — małe dawki riwaroksabanu 2 x 2,5 mg + DAPT, po 6 miesiącach riwaroksaban 15 mg 1 x tylko z kwasem acetylosalicylowym 75–100 mg/dobę oraz III — terapia standardowa (TT) VKA + DAPT. W tej grupie DAPT stosowano jedynie przez 6 miesięcy, a następnie małe dawki kwasu acetylosalicylowego. Obserwacje i leczenie według powyższego schematu prowadzono przez 12 miesięcy. W każdej z grup około 50% stanowili chorzy z rozpoznaniem OZW, a 70% badanych miało implantowany DES. Średnia wartość w skali CHA₂DS₂VASc była wysoka i wynosiła odpowiednio: 3,7–3,8–3,8. Odsetek chorych z wartościami 3 i powyżej wynosił odpowiednio: 73,3–76,9–79,2%. Wartość skali HAS-BLEED w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 3,0–2,92–2,99. Byli to zatem chorzy wysokiego ryzyka powikłań niedokrwienych, jak i powikłań krwotocznych. W okresie 12 miesięcy złożony punkt powikłań niedokrwienych (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar, zakrzepica w stencie) nie różnił się istotnie pomiędzy poszczególnymi grupami i wynosił dla grup I, II, III odpowiednio: 6,5%, 5,6% i 6,0%. Z uwagi na małą liczebność badanie nie miało dostatecznej mocy statystycznej dla wykazania istotności między poszczególnymi grupami. Jednakże odsetek chorych z ponowną hospitalizacją lub zgonem, podobnie jak odsetek pacjentów z ponowną hospitalizacją z przyczyn sercowo-naczyniowych (wtórne punkty końcowe) były istotnie większe w grupie III (klasyczna TT) w porównaniu z grupą I i II (leczenie riwaroksabanem) [14]. Poważne lub nieistotne krwawienia według skali TIMI bądź krwawienia wymagające pomocy medycznej w grupie klasycznej TT (grupa III) obserwowano u 26,7% chorych zaś w grupach I i II wskaźniki te były istotnie niższe i wynosiły odpowiednio: 16,8% (ARR [ARR, *absolute risk reduction*] — 9,9%) i 18% (ARR — 8,7%). Wszystkie trzy opcje wykazały niemal identyczną skuteczność terapeutyczną (*efficacy*),

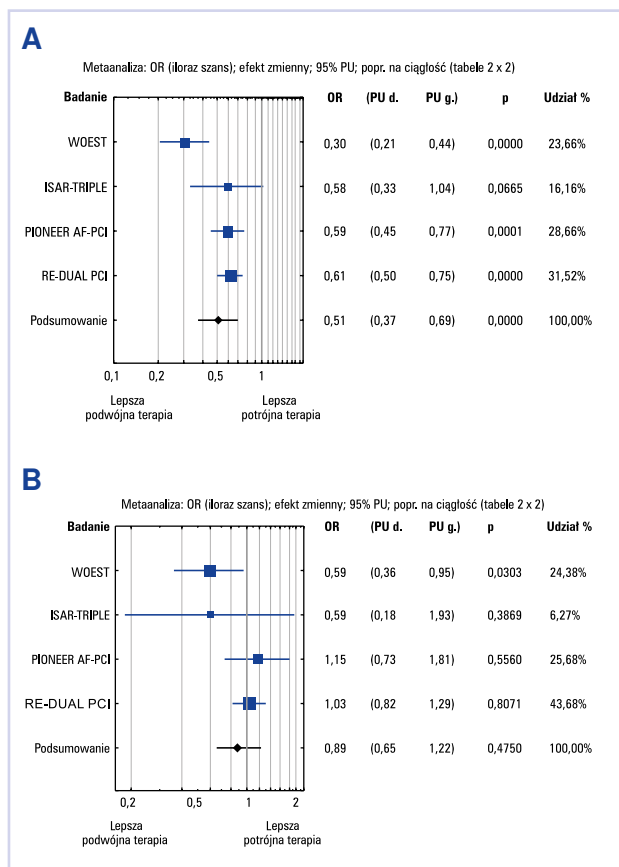
natomiast podgrupy leczone riwaroksabanem (I i II) istotnie większe bezpieczeństwo (*safety*).

Na uwagę zasługują dwa istotne fakty. Po pierwsze, riwaroksaban w połączeniu z SAT lub DAPT stosowany był w dawkach zredukowanych — 15 mg/dobę lub 2 x 2,5 mg/dobę. Rekomendowane dawki w leczeniu AF wynoszą 1 x 20 mg/dobę. Po drugie, w grupie I kwas acetylosalicylowy stosowano jedynie w okresie pierwszych trzech dób od wykonania PCI. W 72. godzinie po randomizacji w grupie I kwas acetylosalicylowy odstawiono. Przypomnijmy, że u 40% pacjentów tej grupy wykonywano pilną PCI (do 24 godz.), a u 50% rozpoznawano OZW. Po implantacji stentu przez 12 miesięcy w leczeniu chorych stosowano NOAC (riwaroksaban 1 x 15 mg) i SAT (klopidogrel 1 x 75 mg) rezygnując z DAPT nawet przez okres jednego miesiąca od zabiegu PCI. W badaniu po raz pierwszy zastosowano NOAC w kombinacji z DAPT lub SAT, co było odważnym założeniem metodologicznym. Jego implikacje kliniczne mają duże znaczenie. Nadto trzeba zauważyć, że w grupie II (małe dawki riwaroksabanu + DAPT) po 6 miesiącach zwiększono dawkę riwaroksabanu do 1 x 15 mg, zrezygnowano z DAPT, odstawiając klopidogrel, i pozostawiono w dalszym leczeniu małe dawki (75–100 mg) kwasu acetylosalicylowego. Najskuteczniejszy okazał się najprostszy schemat terapeutyczny: riwaroksaban 15 mg/dobę i klopidogrel 75 mg/dobę włączony po 72 godzinach od wszczepienia stentu i stosowany przez 12 miesięcy. W okresie okołozabiegowym (pobyt wewnątrzszpitalny) przed randomizacją chorzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy. Po odstawieniu klopidogrelu kontynuowano leczenie riwaroksabanem w dawce rekomendowanej dla pacjentów z przewlekłym AF — 1 x 20 mg/dobę. W komentarzach podkreślano, że ten prosty schemat leczenia jest bezpieczny — istotnie zmniejsza punkt końcowy zawierający śmiertelność całkowitą i ponowne hospitalizacje, ponowne hospitalizacje z powodu krwawień lub powikłań sercowo-naczyniowych, ponadto zmniejsza koszty leczenia. Riwaroksaban w połączeniu z SAT lub DAPT nie redukował śmiertelności, jak i ponownych hospitalizacji z przyczyn poza sercowo-naczyniowych [14, 15]. Inni komentatorzy, przywołując wcześniejsze wyniki badania WOEST, podnosili problem celowości dalszego stosowania kwasu acetylosalicylowego w leczeniu skojarzonym z NOAC/VKA u chorych z AF [16]. Wyniki obu badań znalazły oddźwięk w nowych wytycznych ESC dotyczących DAPT „*Dual therapy with clopidogrel 75 mg/day and OAC should be considered as an alternative to 1-month triple antithrombotic therapy in patients in whom the bleeding risk outweighs the ischemic risk*” — IIa A (PIONEER, WOEST) [2]. Nie mam wątpliwości, że badania te stanowią „miłowy krok” w rozwoju nowoczesnej farmakoterapii kardiologicznej.

RE-DUAL PCI

W 2017 roku opublikowano kolejne badanie dotyczące TT u chorych z AF i wszczepionym stentem. W badaniu tym oceniano inny NOAC — dabigatran. W badaniu RE-DUAL PCI [17] 2725 chorych z AF po implantacji stentu zrandomizowano do trzech grup: I (n = 981) — zastosowano DT (dabigatran 110 mg 2 x/d. + klopidogrel 75 mg/d. lub tikagrelor 90 mg/d.), II (n = 763) — DT (dabigatran 150 mg 2 x/d. + klopidogrel 75 mg/d. lub tikagrelor 90 mg/d.) — przede wszystkim chorzy przyjmowali klopidogrel, tikagrelor zażywało jedynie 12%; III (n = 981) — grupa kontrolna, w której zastosowano klasyczną TT (VKA + klopidogrel 75 mg/d. + kwas acetylosalicylowy 75–100 mg/d.). Z grupy tej wyodrębniono podgrupę (IIla) (n = 764, chorzy spełniający kryteria do leczenia dawką dabigatranu 150 mg) stanowiącą „odpowiednią kontrolę” dla grupy II. W grupie kontrolnej chorym, którym wszczepiono BMS (15% badanych), TT stosowano przez jeden miesiąc, po wszczepieniu DES — 3 miesiące, następnie odstawiano kwas acetylosalicylowy, kontynuując leczenie DT: VKA + klopidogrel. Średni czas obserwacji wynosił 14 miesięcy. We wszystkich grupach OZW rozpoznano u około 50% chorych. Stenty DES II generacji wszczepiono u 80% chorych w każdej grupie. Wartość w skali CHA₂DS₂VASc w grupach I, II, III, IIla wynosiła odpowiednio: 3,7–3,3–3,8–3,6 natomiast w skali HAS-BLEED: 2,7–2,6–2,8–2,7. Pierwotny punkt końcowy (duże krwawienia i klinicznie istotne krwawienia — klasyfikacja ISTH, *International Society on Thrombosis and Hemostasis*) wynosił w grupie I vs. grupa kontrolna III: 15,4% vs. 26,9% (p < for non-inferiority i p < for superiority), w grupie II vs. grupa kontrolna IIla: 20,2% vs. 25,7% (p < for non-inferiority). Złożony punkt niedokrwienny (zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, zgon, udar, nieplanowana rewaskularyzacja) stwierdzono w grupie I vs. III 15,2% vs. 13,4% — ns. W grupie II vs. IIla 11,8% vs. 12,8% — ns. Wyniki badania RE-DUAL PCI przystają do poprzednich rezultatów i wpisują się w trend nowych spostrzeżeń dokumentujących oczywisty już kliniczny paradygmat. **Przy podobnej skuteczności prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych (*efficacy*), DT w porównaniu z TT jest bezpieczniejsza (*safety*).** Na rycinie 1 przedstawiliśmy skonstruowaną przez nas metaanalizę zawierającą wyniki powyższych czterech badań. DT jest istotnie i niemal o 50% bezpieczniejsza od TT (ryc. 1A), natomiast skuteczność w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych obu strategii jest podobna i nie różni się istotnie (ryc. 1B).

W powyższych badaniach nie oceniano nowych leków przeciwplatek: tikagreloru czy prasugrelu. W badaniu PIONEER tikagrelor zażywało zaledwie 4% pacjentów, zaś w badaniu RE-DUAL PCI — 12%. W badaniach WOEST i ISAR-REACT żaden chory nie był leczony tymi lekami. Wytyczne dotyczące leczenia AF, jak i DAPT z uwagi na brak odpowiednich badań



Rycina 1. Metaanaliza 4 badań. A. Bezpieczeństwo, duże i małe powikłania krwotoczne; B. Skuteczność, powikłania sercowo-naczyniowe (MACE)

(EBM, *evidence-based medicine*) nie rekomendują stosowania tikagreloru i prasugrelu łącznie z lekami przeciwkrzepliwymi (VAK, jak i NOAC) [1–3].

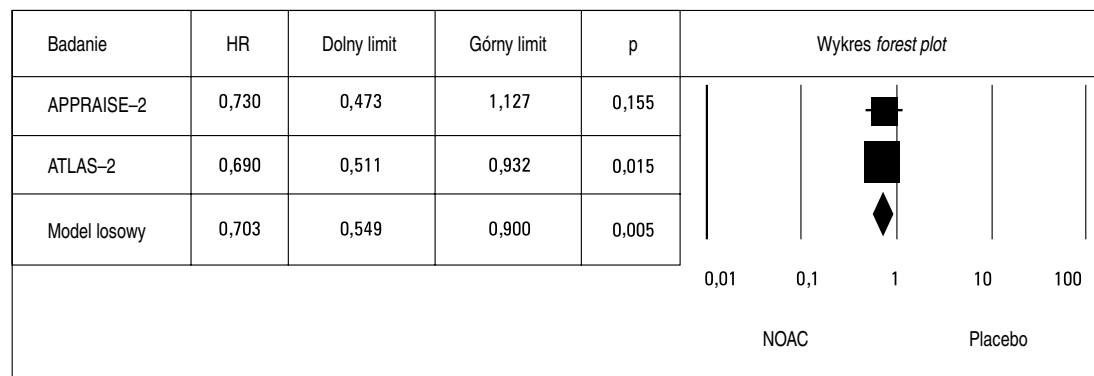
Ostatnie dwa badania (PIONEER i RE-DUAL PCI) testowały NOAC, nasuwa się więc analiza porównawcza między nimi. Skala CHA₂DS₂VASc w obu badaniach była podobna, natomiast w badaniu PIONEER populacja pacjentów prezentowała oszacowane w skali HAS-BLEED większe ryzyko powikłań krwotocznych. Oba badania mają skomplikowane założenia, na przykład w badaniu PIONEER dwie skrajne grupy: I — riwaroksaban 15 mg + kłopidogrel vs. III — klasyczne leczenie TT, są wyraźnie zróżnicowane. W grupie I leczenie nie zmieniało się przez 12 miesięcy. W grupie klasycznej terapii (TT) po 6 miesiącach odstawił kłopidogrel, pozostawiając VKA i kwas acetylosalicylowy. Natomiast w grupie II małe dawki riwaroksabanu 2 x 2,5 mg + DAPT stosowano przez okres do 6 miesięcy, a następnie do końca obserwacji (12 mies.) riwaroksaban 15 mg / 1 x + kwas acetylosalicylowy. Taki wybór umożliwił dodatkowo porównanie: riwaroksaban + kłopidogrel — grupa I oraz riwaroksaban + kwas acetylosalicylowy — grupa II oraz VKA + kwas acetylosalicylowy — grupa III. Absolutna redukcja ryzyka powikłań krwotocznych (ARR) w porównaniu z klasyczną TT była większa w grupie I (9,9%) niż w grupie II (8,7%).

Z kolei w badaniu RE-DUAL PCI definicja TT jest myląca, bowiem VKA + DAPT stosowano w grupie

z wszczepionym BMS przez miesiąc, zaś u chorych z implantowanym DES przez 3 miesiące. Możemy w istocie mówić o porównaniu DT: VKA + kłopidogrel vs. DT: dabigatran 110 mg x 2 lub dabigatran 150 mg x 2 zawsze w połączeniu z kłopidogrelem. Rzadsze powikłania krwotoczne w dwóch ostatnich grupach potwierdzają większe bezpieczeństwo DT opartej na NOAC + kłopidogrel niż VKA + kłopidogrel.

W badaniu PIONEER w grupie I (riwaroksaban + kłopidogrel) nie stosowano TT nawet przez okres jednego miesiąca. Podobnie w badaniu RE-DUAL PCI w obu grupach z dabigatranem nie stosowano kwasu acetylosalicylowego. Powszechnie wiadomo, że miesiąc po implantacji stentu jest okresem zwiększonego ryzyka wczesnej zakrzepicy w stencie. Z tego względu kardiologowie interwencyjni — nawet u chorych wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych — z reguły postulują utrzymanie TT przez miesiąc. Po miesiącu rekomendowane jest przejście z DAPT do SAT. W obu badaniach u pacjentów, u których zrezygnowano z TT nie zaobserwowano statystycznie istotnego wzrostu zakrzepicy w stencie, jak i zwiększonego ryzyka zawału serca. W badaniu RE-DUAL PCI zanotowano jednak wyraźnie większą liczbę chorych z tymi powikłaniami po leczeniu dabigatranem. W grupie dabigatranu 110 mg x 2 obserwowano 44 chorych z zawałem serca, w grupie TT tylko 29, HR = 1,51 (0,94–2,41). Zakrzepicę w stencie odnotowano odpowiednio: 15 vs. 8, HR = 1,86 (0,79–4,40). W grupie dabigatranu 150 mg x 2, analogiczne wartości wynosiły: 26 vs. 22 HR = 1,16 (0,66–2,04). Liczba chorych z zakrzepicą w stencie była identyczna: 7 vs. 7. Mimo braku istotności statystycznej zaskakuje u chorych leczonych dabigatranem wzrost (w obu grupach łącznie) liczby zawałów: 70 vs. 29, podobnie jak zakrzepicy w stentach 22 vs. 8. Wynik jest przypadkowy czy potwierdza obserwowany przez innych badaczy fenomen kliniczny? W 2012 roku Uchino i Hernandez zaprezentowali metaanalizę, z której wynikało, że w porównaniu z chorymi leczonymi VKA, enoksaparyną lub placebo dabigatran zwiększał ryzyko zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub ostrego zespołu wieńcowego o 33% [18]. W badaniu RE-LY po ponownym przeliczeniu liczby chorych z MI (pierwotnie „zagubiono” 32 chorych; 20 w grupie dabigatranu i 12 w grupie placebo) ryzyko nie było już istotne, ale większe, i nadal na niekorzyść dabigatranu drastycznie odbiegało od pozostałych zredukowanych powikłań sercowo-naczyniowych [19, 20]. Artang i wsp. [21] przedstawili kolejną metaanalizę, w której doustne inhibitory trombiny (dabigatran, ksimelagatran, AZD0837) w porównaniu z VKA zwiększały ryzyko MI. Inne leki przeciwkrzepliwie niebędące inhibitorami trombiny w porównaniu z VKA nie prowadziły do wzrostu ryzyka MI [21]. W 2014 roku zaprezentowano następną metaanalizę. Dabigatran w przeciwieństwie do riwaroksabanu

Badanie	f/u (m)	n	Zgłoszona zakrzepica w stencie (%/year)		HR (95% CI)	NNT
			NOAC	Placebo		
APPRAISE-2	8	7392	0,9	1,3	0,73 (0,47–1,12)*	250
ATLAS-2*	13	15 526	1,1	1,5	0,69 (0,51–0,93)**	250



Rycina 2. Wpływ inhibitorów Xa na zakrzepice w stencie

i apiksabanu niezależnie od komparatora (placebo, enoksaparyna, warfaryna) oraz klinicznych wskazań do stosowania NOAC istotnie zwiększał ryzyko OZW [22]. Inhibitory Xa nie powodują wzrostu ryzyka OZW. Nieliczne obserwacje dowodzą, że inhibitory Xa mają tendencję do redukcji ryzyka zakrzepicy w stencie [23]. Na rycinie 2 zestawiliśmy wyniki tych badań. Interesującym spostrzeżeniem jest fakt, że biwalirudyna, dożylny inhibitor trombiny, również powoduje wzrost ryzyka zakrzepicy w stencie [24, 25]. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Hipotetycznie kompleks trombina–dabigatran ulega rozczepieniu w następstwie lokalnego wzrostu stężenia czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*). Niespodziewanie uwolniona trombina — „bomba trombinowa” inicjuje proces wykrzepiania [21]. Mechanizm ten zachodzi podczas spontanicznego pęknięcia blaszki miażdżycowej lub lokalnej dyssekcji ściany naczyniowej podczas angioplastyki wieńcowej. Potwierdzenie powyższej hipotezy wymaga jednak dalszych specjalnie zaprojektowanych badań.

Opublikowane ostatnio wytyczne dotyczące DAPT dopuszczają indywidualizację leczenia NOAC/VKA + DAPT lub SAT w zależności od oceny indywidualnego ryzyka niedokrwienia i powikłań krwotocznych. O ile w przypadku OZW rekomenduje się jednak co najmniej 3-miesięczną TT, o tyle w przypadkach SCAD i wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych na podstawie wyników powyższych badań można stosować od początku NOAC/VKA i SAT (raczej kłopidogrel) [2].

Piśmiennictwo

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiologia Polska*. 2016; 74(12): 1359–1469, doi: [10.5603/kp.2016.0172](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0172).

- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017; 39(3): 213–260, doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: 28886622.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10): 1467–1507, doi: [10.1093/europace/euv309](https://doi.org/10.1093/europace/euv309), indexed in Pubmed: 26324838.
- Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(11): 1092–1102, doi: [10.1016/j.jacc.2014.12.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.046), indexed in Pubmed: 25790880.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1393–1402, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60324-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60324-9), indexed in Pubmed: 22445239.
- Sen H, Lam M, Löwik M, et al. Clinical Events and Patient-Reported Chest Pain in All-Comers Treated With Resolute Integrity and Promus Element Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(7): 889–899, doi: [10.1016/j.jcin.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.033).
- Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(13): 1298–1310, doi: [10.1016/j.jacc.2015.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.039), indexed in Pubmed: 25681754.
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. WOEST study investigators. 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(9872): 1107–1115, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1), indexed in Pubmed: 23415013.

9. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(16): 1619–1629, doi: [10.1016/j.jacc.2015.02.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.050), indexed in Pubmed: 25908066.
10. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375(25): 2423–2434, doi: [10.1056/NEJMoa1611594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594), indexed in Pubmed: 27959713.
11. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377(16): 1513–1524, doi: [10.1056/NEJMoa1708454](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454), indexed in Pubmed: 28844193.
12. Lamberts M, Gislason G, Olesen J, et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62(11): 981–989, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.029).
13. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 16(348): 1329–1339, indexed in Pubmed: 8918275.
14. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation.* 2017; 135(4): 323–333, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783), indexed in Pubmed: 27881555.
15. Bhatt DL. O PIONEERS! The Beginning of the End of Full-Dose Triple Therapy with Warfarin? *Circulation.* 2017; 135(4): 334–337, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025923](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025923), indexed in Pubmed: 27881554.
16. Jolly SS, Natarajan MK. Atrial Fibrillation and PCI - Do We Still Need Aspirin? *N Engl J Med.* 2016; 375(25): 2490–2492, doi: [10.1056/NEJMe1613474](https://doi.org/10.1056/NEJMe1613474), indexed in Pubmed: 28002706.
17. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377(16): 1513–1524, doi: [10.1056/NEJMoa1708454](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454), indexed in Pubmed: 28844193.
18. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172(5): 397–402, doi: [10.1001/archinternmed.2011.1666](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1666), indexed in Pubmed: 22231617.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010; 363(19): 1875–1876, doi: [10.1056/NEJMc1007378](https://doi.org/10.1056/NEJMc1007378), indexed in Pubmed: 21047252.
20. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012; 125(5): 669–676, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970), indexed in Pubmed: 22215856.
21. Artang R, Rome E, Nielsen JD, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol.* 2013; 112(12): 1973–1979, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.08.027](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.027), indexed in Pubmed: 24075284.
22. Loke YK, Pradhan S, Yeong JKY, et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(4): 707–717, doi: [10.1111/bcp.12376](https://doi.org/10.1111/bcp.12376), indexed in Pubmed: 24617578.
23. Verheugt FWA. Combined antiplatelet and novel oral anticoagulant therapy after acute coronary syndrome: is three a crowd? *Eur Heart J.* 2013; 34(22): 1618–1620, doi: [10.1093/eurheartj/eht075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht075), indexed in Pubmed: 23482521.
24. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2014; 384(9943): 599–606, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61216-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61216-2), indexed in Pubmed: 25131979.
25. Grajek S, Michlak M, Gwizdała A, et al. Patients treated with bivalirudin still at higher risk of stent thrombosis: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials of bivalirudin and heparin for percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/KPa2018.0024](https://doi.org/10.5603/KPa2018.0024), indexed in Pubmed: 29350380.