

Komentarz

Z licznych badań epidemiologicznych jednoznacznie wynika, że populacja chorych z migotaniem przedsionków (AF) nieustannie rośnie. Wzrasta również liczba wykonywanych zabiegów przezskórnej rewaskularyzacji (PCI), pomimo publikowania wyników badań usiłujących wykazać „nieuzasadnioną ich nadwykonalność” (COURAGE, ORBITA). Na podstawie wyżej wymienionych argumentów można twierdzić, że w najbliższych latach zwiększać się będzie liczba chorych z AF leczonych PCI.

Podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT) była „kamieniem milowym” dla upowszechnienia PCI. To dzięki niej uzyskano korzystną równowagę pomiędzy utrzymaniem drożności naczynia po stentowaniu a możliwością wystąpienia powikłań krwotocznych u chorego. Od czasu badania FANTASTIC [1] wiemy, że chorzy po PCI są właściwie skazani na DAPT. Z kolei badanie PCI-CURE [2] jednoznacznie wykazało skuteczność klopidogrelu w zestawie z preparatami kwasu acetylosalicylowego. Dzięki licznym badaniom [3–6] wiemy już, że czas trwania DAPT powinien różnić się w zależności od sytuacji klinicznej chorego (stabilna choroba wieńcowa czy ostry zespół wieńcowy, SCAD vs. ACS) oraz rodzaju użytego stentu (BMS, DES, BRS) [7, 8].

Wiadomo, że DAPT niestety nie jest optymalnym rozwiązaniem w prewencji powikłań mózgowych u chorych z AF [9], którzy coraz częściej są poddawani PCI. Tym bardziej nie dziwią poszukiwania optymalnego leczenia przeciwkrzepliwego, które pozwoli utrzymać przepływ w stentowanym naczyniu, uchroni chorego od udaru mózgu i do tego jeszcze nie będzie przyczyną powikłań krwotocznych [7, 8].

Wyrazem tych poszukiwań są najczęściej randomizowane badania (choć nie wolno lekceważyć dużych rejestrów wieloośrodkowych), które zwłaszcza na przestrzeni ostatnich 3–5 lat przyczyniły się do większego zrozumienia problemu oraz ustanowienia coraz lepszych rekomendacji.

Artykuł Grajka i wsp. [10] jest w moim przekonaniu bardzo ciekawym opracowaniem, który w oparciu o wyniki bardzo istotnych badań, przybliży czytelnikowi problem tak zwanego potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego (TT) oraz dostarczy aktualną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa tak zwanych nowych doustnych koagulantów (NOAC), badania WOEST, ISAR-TRIPLE oraz badań PIONEER i RE-DUAL.

Badanie WOEST [11] było pierwszym, w którym jednoznacznie wykazano niebezpieczeństwo TT, zarówno w aspekcie złożonego punktu końcowego, jak i powikłań krwotocznych. Jak piszą Grajek i wsp. [10], zapewne z powodu słabości metodologicznych (m.in. zbyt mała liczebność badanej populacji), uzyskane wyniki nie zmieniły istotnie praktyki klinicznej.

Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSWiA, Warszawa
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego,
Polska Akademia Nauk, Warszawa

Interpretacja wyników badania ISAR-TRIPLE [12] nie jest łatwa przede wszystkim z powodu dość skomplikowanej farmakoterapii w poszczególnych grupach chorych, ale analiza okresu od 6. tygodnia do 9. miesiąca pozwala stwierdzić, że powikłania krwotoczne występują istotnie częściej w grupie leczonej TT. Niejako na marginesie tego badania Grajek i wsp. [10] zwracają uwagę na widoczny pewien trend w prowadzonych obecnie badaniach dotyczący odstawiania preparatów kwasu acetylosalicylowego na rzecz kłopidogrelu [13]. Ta kwestia jest, według rekomendacji ESC [8], pozostawiona do wyboru lekarza prowadzącego, ale zapewne wkrótce w świetle gromadzonych wyników (m.in. *Twilight Study*) zostanie zmieniona.

Preparaty NOAC ze względu na „wygodę w leczeniu” (brak konieczności regularnego monitorowania jakiegokolwiek parametru) oraz ich duże bezpieczeństwo są coraz powszechniej używane, nic dziwnego, że zaczęto oceniać ich przydatność u chorych z AF i po implantacji stentu. Jako pierwsze ukazały się wyniki badania PIONEER AF-PCI [14], w którym oceniano działanie riwaroksabanu. Jak słusznie zauważają profesor Grajek i wsp., nie było to badanie zaprojektowane idealnie — zbyt mała liczebność włączonych chorych, mieszana populacja SCAD i ACS, chorzy z wysokim ryzykiem powikłań niedokrwienych, jak i krwotocznych — interpretacja wyników pozostawia niepewność, ale pozwala na stwierdzenie, że grupy leczone riwaroksabanem nie różniły się skutecznością terapeutyczną w porównaniu z klasyczną TT (VAK + DAPT), natomiast gwarantowały większe bezpieczeństwo określane powikłaniami krwotocznymi. Profesor Grajek i wsp. zwracają uwagę, że najskuteczniejszą terapią okazał się stosunkowo prosty schemat u pacjentów z przewlekłym AF — riwaroksaban 15 mg/dobę i kłopidogrel 75 mg/dobę, włączony po 72 godzinach od wszczepienia stentu i stosowany przez 12 miesięcy, z późniejszym przejściem na 1 x 20 mg/dobę riwaroksabanu.

RE-DUAL było drugim badaniem randomizowanym, dotyczącym zastosowania kolejnego NOAC (dabigatran) w leczeniu przeciwkrzepliwym u chorych z AF z wszczepionym stentem [15]. Wyniki tego badania są zbieżne z wynikami badania PIONEER AF-PCI, wykazując brak różnic w złożonym punkcie niedokrwienym oraz rzadsze powikłania krwotoczne w stosunku do klasycznego leczenia TT.

Co ciekawe, profesor Grajek i wsp. dokonali analizy porównawczej między dwoma przedstawicielami NOAC, podkreślając związane z tym trudności (m.in. różnice w skali HAS-BLEED, różnice w schematach leczniczych dla poszczególnych grup). W oparciu o powyższą analizę stwierdzają, że rezygnacja z TT nie spowodowała w obu badaniach istotnego statystycznie wzrostu zakrzepicy w stencie, jak i zwiększonego ryzyka zawału serca. Zwracają jednak uwagę

na fakt, że w badaniu RE-DUAL zanotowano większą liczbę chorych z tymi powikłaniami po leczeniu dabigatranem. Profesor Grajek i wsp., na podstawie wielu prac (ryc. 2), w swoim artykule skłaniają się ku tezie, że doustne inhibitory trombiny (dabigatran, ksimelegatran, AZD0837) w porównaniu z VAK wydają się zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca. Przedstawiają też jeden z proponowanych mechanizmów, który miałby polegać na nagłym uwalnianiu trombiny z kompleksu trombina–dabigatran w następstwie lokalnego wzrostu stężenia czynnika tkankowego (TF). Ma on miejsce na przykład podczas spontanicznego pęknięcia blaszki miażdżycowej lub dyssekcji spowodowanej PCI. Tym niemniej, ta ciekawa koncepcja wymaga systemowych i odpowiednio zaprojektowanych badań.

W oparciu o przedstawioną analizę, profesor Grajek formułuje, oczywisty już według niego, kliniczny paradygmat: przy podobnej skuteczności prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych (*efficiency*), DT w porównaniu z TT jest bezpieczniejsza (*safety*). Trudno się z tym nie zgodzić, zwłaszcza że udowadnia to w oparciu o przeprowadzoną własną metaanalizę opublikowanych badań (ryc. 1a, 1b).

W swoim opracowaniu profesor Grajek i wsp. zwracają uwagę na jeszcze jedną sprawę. W dostępnych badaniach nie oceniano tak zwanych nowych leków przeciwplateletowych — tikagreloru oraz prasugrelu. Tym samym wyjaśniają powód, dla którego w obowiązkowych wytycznych brak zaleceń na temat łączenia leków przeciwkrzepliwych (VAK, NOAC) z wyżej wymienionymi — przeciwplateletowymi. Nie ma co ukrywać, że jest to kolejny obszar wymagający odpowiednio przygotowanych badań.

W kwestii najnowszych rekomendacji ESC dotyczących DAPT [8] profesor Grajek i wsp. zwracają uwagę na potrzebę indywidualizacji leczenia przeciwkrzepliwego, przypominając przy tym, że w przypadku OZW rekomenduje się co najmniej 3-miesięczną TT, natomiast w przypadku SCAD oraz wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych rekomendowane są NOAC/ /VAC i pojedynczy lek przeciwplateletowy.

Piśmiennictwo

1. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting : The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation*. 1998; 98(16): 1597–1603, doi: [10.1161/01.cir.98.16.1597](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.16.1597).
2. Metha SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2011; 358(9281): 527–533.
3. 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.
4. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, 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.
 5. 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).
 6. 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.
 7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytuczne 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).
 8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 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.* 2018; 39(3): 213–260, doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: 28886622.
 9. 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.
 10. Grajek S, Michalak M, Lesiak M. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków i implantowanym stentem w świetle nowych badań. Zmiana paradygmatu. *Kardiologia Inwazyjna* 2018 (1) [Epub ahead of print].
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. 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.