

Świat po badaniu ATLAS ACS 2 TIMI 51: czy po ostrym zespole wieńcowym wystarczy już tylko podawanie dwóch leków przeciwplatek?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



CO WIEMY PO BADANIU ATLAS ACS 2 TIMI 51?

W obecnych czasach rzadko randomizowane, prospektywne badanie kliniczne może zasługiwać na miano „landmark study” — badania zmieniającego krajobraz naszej praktyki klinicznej, mogącego w istotny sposób wpłynąć na obowiązujące zalecenia

terapii chorych po ostrych zespołach wieńcowych (OZW). Badaniem takim jest niewątpliwie, ogłoszony w listopadzie 2011 r., 51. program kliniczny grupy badawczej TIMI, poświęcony roli małych dawek riwaroksabanu w prewencji wtórnej po OZW [1].

Grupa TIMI była doskonale przygotowana do przeprowadzenia tego badania, bowiem wcześniej zaplanowała i ukończyła w 2009 r. badanie kliniczne ATLAS ACS TIMI 46, wykonane w podobnej klinicznie, ale mniej licznej (3491 osób) grupie pacjentów z OZW, w której testowano różne dawki riwaroksabanu dodawanego do kwasu acetylosalicylowego (ASA) i kłopidogrelu. Ostatecznie zdecydowano się na przeprowadzenie drugiego, większego badania tylko z dwoma najmniejszymi dawkami leku: dobową dawką 5 mg lub 10 mg riwaroksabanu [2].

W badaniu ATLAS ACS 2 TIMI 51 dawka dobową 2 × 2,5 mg riwaroksabanu przedłużała życie chorym po OZW, zmniejszała ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego i była bardziej korzystna od dawki dobowej 2 × 5 mg tego leku. Znaczenie tego badania, w kontekście dodania nowego leku do standardu terapii po OZW, jest nawet większe od historycznych badań z dodawaniem kłopidogrelu do ASA po OZW w ubiegłym wieku, bowiem wówczas, zauważmy, nie obserwowano korzyści, takich jak jednoczesna: redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej, zgonu z dowolnej przyczyny i złożonego punktu końcowego.

Dla naszej codziennej praktyki ważne są właściwie tylko wyniki raportowane wśród tych pacjentów badania ATLAS ACS 2 TIMI 51, którzy po OZW przewlekłe przyjmowali ASA i kłopidogrel (93% włączonych). Zapamiętajmy, że dodanie w tej populacji riwaroksabanu w dawce 2 × 2,5 mg skutkowało w stosunku do placebo istotną statystycznie redukcją względną:

Tabela 1. Porównanie zakończonych badań klinicznych dla trzech zarejestrowanych, nowych, doustnych leków przeciwkrzepliwych

Lek	Badania w AF	Badania w OZW
Dabigatran	RE-LY	RE-DEEM ☹️
Riwaroksaban	ROCKET-AF	ATLAS ACS 2 TIMI 51
Apiksaban	ARISTOTLE	APPRAISE ☹️
	AVERROES	

☹️ Badanie zakończone bez wykazania korzyści dla nowego leku; AF — migotanie przedsionków; OZW — ostre zespoły wieńcowe

- zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu o 15% (bardzo zadowolający wskaźnik NNT = 71 dla perspektywy 24-miesięcznej);
- śmiertelności sercowo-naczyniowej o 38% (analogicznie wyliczony NNT = 59);
- zgonów z dowolnej przyczyny o 36% (analogicznie wyliczony NNT = 56).

Po ogłoszeniu wyników komentowanego badania wzrosła pozycja riwaroksabanu wśród nowych, doustnych leków przeciwkrzepliwych niewymagających monitorowania. O ile zarówno w przypadku dabigatranu, riwaroksabanu, jak i apiksabanu istnieją prospektywne, randomizowane badania kliniczne w migotaniu przedsionków (AF) wskazujące na bardziej (ARISTOTLE, AVERROES, RE-LY) czy mniej (ROCKET-AF) wyraźne korzyści z ich stosowania względem warfaryny, tylko riwaroksaban wypadł korzystnie przy połączeniu z ASA i kłopidogrelem w OZW (tab. 1).

CZEGO NIE WIEMY PO BADANIU ATLAS ACS 2 TIMI 51?

Możliwość łącznego stosowania dwóch leków przeciwplatek oraz nowego, doustnego leku przeciwkrzepliwego u chorych po OZW i/lub ze wszczepionym stentem otwiera nowe perspektywy terapii. Jeżeli opisany powyżej pacjent ma współistniejące AF, przebył zatorowość płucną lub zakrzepicę żył głębokich, w świetle dotychczasowej wiedzy mógł być leczony tylko połączeniem ASA, kłopidogrelu i warfaryny (acenokumarolu). Nie rekomendowaliśmy w takim przypadku stosowania żadnego z nowych leków przeciwkrzepliwych.

Badanie ATLAS ACS 2 TIMI 51 jednak tylko z pozoru zmienia tę sytuację. Nadal nie wiemy, jak leczyć chorego po OZW ze współistniejącym AF w takim przypadku. W AF zarejestrowano bowiem dawkę 20 mg rivaroksabanu raz dziennie (15 mg raz dziennie dla chorych z niewydolnością nerek, a więc osób wyższego ryzyka krwawień). Po OZW, wierzę, że rutynowo będę stosować, aplikując wiedzę z badania ATLAS ACS 2 TIMI 51: ASA 75 mg, klopidogrel 75 mg oraz rivaroksaban $2 \times 2,5$ mg (sumarycznie 5 mg na dobę). Intuicyjnie czuję, że powinienem zwiększyć dawkę rivaroksabanu, gdy współistnieje AF. Ale czy ma to być 2×5 mg na dobę? $2 \times 7,5$ mg na dobę? Nie zastosuję zapewne 20 mg (czy 2×10 mg) na dobę (dawki zarejestrowanej w AF), ponieważ wiem z innych badań, że pewną, małą wartość prewencyjną względem udaru mózgu ma również samo połączenie ASA z klopidogrelem (badanie ACTIVE A).

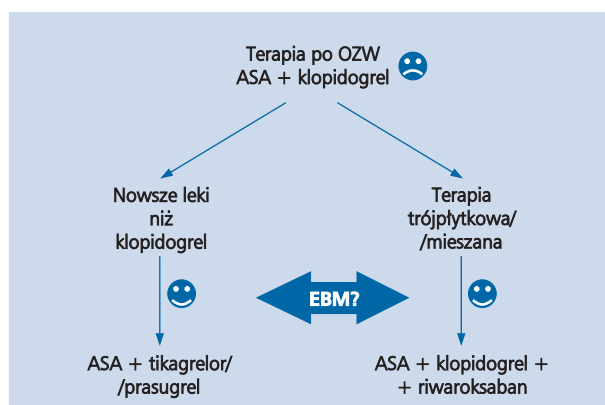
Czy mam w opisanej sytuacji stosować rivaroksaban raz na dobę (jak w AF) czy 2 razy na dobę (jak po OZW)? Kwestia stosowania leku raz lub 2 razy na dobę może mieć pewne znaczenie praktyczne nie tylko dla wygody chorego, ale również dla ryzyka krwawienia. Można by bowiem hipotetycznie dowodzić, że lek podawany co 12 h w dwóch podzielonych dawkach osiąga mniejsze stężenia maksymalne w surowicy, powoduje zatem nieco mniejsze ryzyko krwawień niż ta sama dawka dobową leku podawana raz dziennie. Ale to tylko hipotetyczne rozważanie.

Dodam, że odpowiedziami na powyższe pytania aktualnie nie dysponujemy (brak badań typu EBM w tej populacji chorych), ja natomiast zastosowałbym w większości przypadków — intuicyjnie — dawkę $2 \times 7,5$ mg lub 2×5 mg rivaroksabanu z pełnym leczeniem ASA i klopidogrelem. Dawkę uzależniłbym od indywidualnej oceny, np. na podstawie skal HAS BLED i CHA2DS2VaSc. Nie mam na to jednak żadnych dowodów, jak i prawnych możliwości zastosowania takiej niezarejestrowanej i nieprzebadanej dawki leku.

PODSUMOWANIE

Komentowane badanie wydaje się również mieć ważne implikacje dotyczące przyszłości terapii chorych po OZW. Aktualnie postulujemy, opierając się na obowiązujących standardach postępowania, coraz szersze stosowanie prasugrelu i tikagreloru, na korzyść odchodzącego w przeszłość klopidogrelu [3].

Gdyby model leczenia trójskładnikowego (trójprzeciwpłytkowego — bowiem mała dawka rivaroksabanu *de facto* hamuje generację trombin — silnego agonisty płytek): ASA, klopidogrel i rivaroksaban miał się stać nowym standardem leczenia po OZW, wówczas nasz entuzjazm dla prasugrelu i tikagreloru nie byłby może aż tak duży. Obawiałbym się, że w grupie chorych leczonych: ASA, tikagrelorem/prasugrelem i rivaroksabanem poziom powikłań krwotocznych mógłby okazać się nieakceptowalny. Pozostaje nam zatem — jak za-



Rycina 1. Aktualne dylematy wyboru optymalnego leczenia po OZW. Terapia ASA z klopidogrelem jest już w dużej mierze leczeniem historycznym (symbol: nieuśmiechnięta twarz), alternatywne terapie związane z lepszym rokowaniem (uśmiechnięte twarze) nie mają niestety obecnie żadnych badań porównawczych między sobą (strzałka EBM ze znakiem zapytania) [rycina autorska, Filipiak, 2011]

proponowałem to na rycinie 1 — wybór ścieżki, którą podążę leczenie po OZW.

Na zakończenie, gratulując prof. Tomaszowi Pasierskiemu wyboru właśnie tego badania do bliższego przedstawienia Czytelnikom „Kardiologii Polskiej” w swoim dziale, dodajmy, że badanie ATLAS ACS 2 TIMI 51 wzbudziło liczne komentarze, w większości których podkreśla się, że otwiera ono nowe perspektywy terapii chorych po OZW.

Przypomnijmy tylko jeden komentarz, który ukazał się równoległe z wynikami badania na łamach NEJM, Matthew T. Roe i E. Magnus Ohman zatytułowali go „A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome” [4] i zdania tego nie opatrzyli nawet znakiem zapytania.

Konflikt interesów: uczestnictwo w sponsorowanych sesjach satelitarnych oraz ciałach doradczych i konsultacyjnych następujących producentów nowych, doustnych leków przeciwkrzepliowych: Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9–19.
2. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009; 374 (9683): 29–38.
3. Dudek D, Filipiak KJ, Stępińska J et al. New model of the optimal oral antiplatelet treatment in patients with the ST-segment elevation myocardial infarction in Poland. Polish Cardiac Society statement. *Kardiologia Polska*, 2011; 69: 986–994.
4. Roe MT, Ohman EM. A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome. *NEJM*, 2011; 10.1056/nejme1112770.