

Badanie ATLAS ACS 2 TIMI 51: riwaroksaban w leczeniu chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Summary of the article:

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

Łukasz Kołtowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

WSTĘP

Farmakoterapia pacjentów po przebyłym ostrym zespole wieńcowym (OZW) stanowi ważny element nowoczesnego i kompleksowego leczenia ukierunkowanego na redukcję ryzyka powtórzonego incydentu sercowo-naczyniowego. Aktualnie obowiązujące standardy zalecają oddziaływanie przede wszystkim na zależne od trombocytów procesy prozakrzepowe poprzez stosowanie 2 leków przeciwplatek: kwasu acetylosalicylowego i antagonistów receptora adenozylo-5'-difosforanu (ADP). Od dawna pojawiają się w literaturze postulaty o potencjalnych korzyściach wynikających z dodatkowego zablokowania wybranych pięter kaskady krzepnięcia. Często przytaczanym przykładem jest badanie ESTEEM oceniające stosowanie ximelagatranu u chorych z OZW i migotaniem przedsionków. Wykazano w nim zmniejszenie ryzyka ponownego zawału serca (MI) w tej populacji chorych [1].

Riwaroksaban jest nowym doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Sam czynnik Xa zajmuje kluczowe miejsce w kaskadzie krzepnięcia, łącząc szlak zewnątrz- i wewnątrzpochozny, oraz promuje tworzenie trombiny (czynnik IIa). Stosowaniem riwaroksabanu u chorych po przebyłym OZW zajmowano się w ramach badania ATLAS ACS TIMI 46. Celem tej próby było znalezienie optymalnej, skutecznej dawki leku, przy której zachowane będzie bezpieczeństwo terapii. Badanie przeprowadzono w grupie 3491 chorych, których randomizowano do dawek dobowych 5–20 mg. W porównaniu z placebo, stosowanie dawek najniższych przełożyło się na bezpieczne i skuteczniejsze redukcje pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, jakim było wystąpienie zgonu, MI lub udaru mózgu. Jednocześnie wykazano współproporcjonalny do dawki wzrost częstości krwawień. Bazując na uzyskanych wynikach, zaprojektowano badanie trzeciej fazy nazwane ATLAS ACS 2 TIMI 51. Jego głównym celem było określenie skuteczności małych

dawek riwaroksabanu, tj. 2,5 mg i 5 mg, podawanych 2 razy dziennie chorym po niedawno przebyłym OZW.

METODY

Do badania włączono chorych po niedawno przebyłym MI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI), bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z niestabilną dławicą piersiową (UA), u których występował dodatkowo przynajmniej 1 czynnik ryzyka: wiek > 55 lat, cukrzyca lub przebyty w przeszłości MI. Z badania wyłączono chorych z zaburzeniami krzepnięcia (liczba płytek < 90 tys./mm³), niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), niewydolnością nerek w stadium ≥ 2, wywiadem krwawienia z przewodu pokarmowego w ostatnich 12 miesiącach, krwawienia śródczaszkowego oraz przebyłym udarem mózgu lub przemijającym epizodem niedokrwiennym ośrodkowego układu nerwowego (TIA) w przypadku chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy i tienopirydynę. Za pierwszorzędowy punkt końcowy, podobnie jak w badaniu drugiej fazy, badacze przyjęli wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, MI lub udaru mózgu. Drugorzędowym punktem końcowym był zgon z dowolnej przyczyny, MI lub udar mózgu. W ocenie bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim wystąpienie dużego krwawienia niezwiązanego z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (*non-CABG TIMI major bleeding*). Randomizację przeprowadzono do 7. dnia hospitalizacji i po ustabilizowaniu stanu chorego. Założono, że większość chorych zostanie do tego czasu poddana rewaskularyzacji przezskórnej. Pacjenci przydzielani byli w proporcji 1:1:1 do grupy przyjmującej riwaroksaban w dawce dobowej 2 × 2,5 mg lub 2 × 5 mg oraz do grupy placebo. Badany lek stanowił dodatek do standardowej farmakoterapii, tj. kwasu acetylosalicylowego i tienopirydyny (klopidogrel lub tiklopidyna). Planując schemat analizy statystycznej, autorzy założyli, że

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Kołtowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel./faks: +48 22 599 19 57, e-mail: lukasz@koltowski.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Charakterystyka populacji

	Riwaroksaban		Placebo
	2,5 mg 2 razy na dobę (n = 5174)	5 mg 2 razy na dobę (n = 5176)	
Wiek:			
Średni	61,8 ± 9,2	61,9 ± 9,0	61,5 ± 9,4
≥ 65 lat	1905 (36,8%)	1921 (37,1%)	1835 (35,5%)
≥ 75 lat	466 (9,0%)	441 (8,5%)	498 (9,6%)
Płeć męska	3875 (74,9%)	3843 (74,2%)	3882 (75,0%)
Rasa:			
Biała	3798 (73,4%)	3815 (73,7%)	3796 (73,3%)
Czarna	34 (0,7%)	34 (0,7%)	39 (0,8%)
Żółta	1099 (21,2%)	1055 (20,4%)	1075 (20,8%)
Pozostali	243 (4,7%)	272 (5,3%)	266 (5,1%)
Masa ciała [kg]: mediana (przedział międzykwartyłowy)	78,0 (68,0–90,0)	78,0 (68,0–88,0)	78,0 (68,0–88,5)
Klirens kreatyniny [ml/min]: mediana (przedział międzykwartyłowy)	85,1 (68,3–105,0)	84,8 (68,5–104,7)	85,6 (68,1–105,1)
Wywiad podmiotowy:			
Przebyty zawał serca	1363 (26,3%)	1403 (27,1%)	1415 (27,3%)
Nadciśnienie tętnicze	3470 (67,1%)	3499 (67,6%)	3494 (67,5%)
Cukrzyca	1669 (32,3%)	1648 (31,8%)	1647 (31,8%)
Hipercholesterolemia	2498 (48,3%)	2544 (49,1%)	2496 (48,2%)
Rozpoznanie wstępne:			
STEMI	2601 (50,3%)	2584 (49,9%)	2632 (50,9%)
NSTEMI	1321 (25,5%)	1335 (25,8%)	1323 (25,6%)
Niestabilna choroba wieńcowa	1252 (24,2%)	1257 (24,3%)	1221 (23,6%)
PCI lub CABG	3138 (60,6%)	3123 (60,3%)	3126 (60,4%)
Leki:			
Kwas acetylosalicylowy	5105 (98,7%)	5099 (98,5%)	5108 (98,7%)
Tienopirydyna	4790 (92,6%)	4812 (93,0%)	4811 (92,9%)
Betaadrenolityk	3426 (66,2%)	3394 (65,6%)	3444 (66,5%)
ACE-I lub sartan	2022 (39,1%)	1977 (38,2%)	2050 (39,6%)
Statyna	4304 (83,2%)	4342 (83,9%)	4321 (83,5%)
Antagonista kanału wapniowego	820 (15,8%)	742 (14,3%)	764 (14,8%)

STEMI — zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST; NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI — przeszłokarna interwencja wieńcowa; CABG — pomostowanie aortalno wieńcowe; ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny

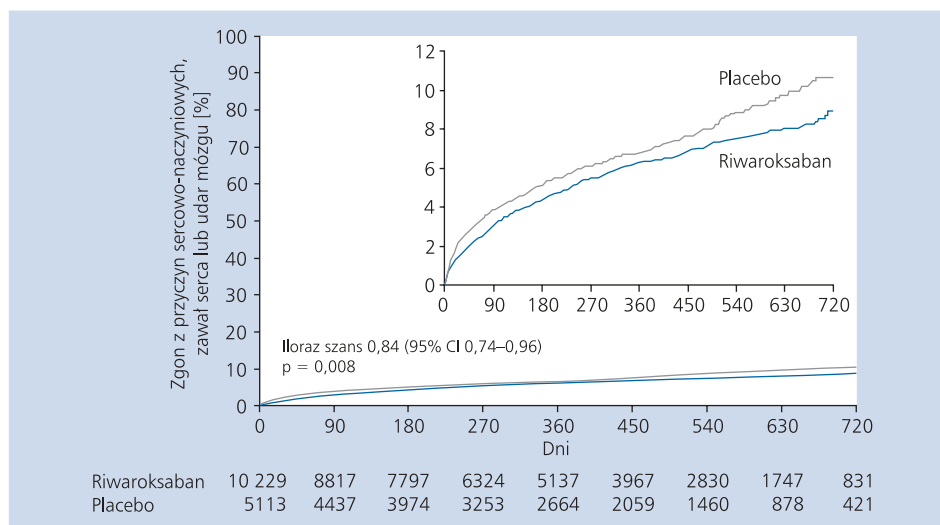
w pierwszej kolejności zostanie porównana skuteczność redukcji częstości pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie przyjmującej riwaroksaban względem grupy placebo. Dopiero na następnym etapie analizy zaplanowano porównanie poszczególnych dawek riwaroksabanu z placebo.

WYNIKI

W badaniu wzięło udział 766 ośrodków z 44 krajów, które łącznie zrandomizowały 15 526 chorych. Dokładną charakterystykę podgrup przedstawiono w tabeli 1. Struktura grupy OZW składa się z pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem STEMI (50,3%; n = 7810), NSTEMI (25,6%; n = 3975) i UA (24%; n = 3726). Średni czas do randomizacji wyniósł 4,7 dnia,

a średni okres obserwacji stosowania riwaroksabanu — 13,1 miesiąca (najdłuższy 31 miesięcy). Częstość przerywania farmakoterapii po przyjęciu przynajmniej 1 dawki leku nie różniła się między grupami i wyniosła 26,9% u chorych stosujących dawkę 2 × 2,5 mg, 29,4% przy dawce 2 × 5 mg i 26,4%, gdy pacjenci otrzymywali placebo. Główną przyczyną przerwania terapii było występowanie działań niepożądanych oraz decyzja chorego. Adherencja do leczenia na poziomie przynajmniej 85% wyniosła 93,9% dla dawki 2 × 2,5 mg, 94,0% dla dawki 2 × 5 mg i 94,6% w grupie placebo.

Zastosowanie riwaroksabanu w badanej populacji zmniejszyło, w stosunku do grupy placebo, ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru



Rycina 1. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w badanych grupach chorych

mózgu o 16% [8,9% v. 10,7%; 95% przedział ufności (CI) 0,74–0,96; $p = 0,008$] (ryc. 1). Przewaga riwaroksabanu utrzymywała się również we wszystkich zdefiniowanych wcześniej podgrupach chorych, z wyjątkiem osób z wywiadem TIA lub udaru mózgu. Analizując skuteczność redukcji ryzyka poszczególnych składowych pierwszorzędnego punktu końcowego, riwaroksaban obniżał o 20% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,04$) i o 15% ryzyko MI ($p = 0,047$). Nie wpływał on na częstość udarów mózgu (nie-dokrwiennych i krwotocznych) ($p = 0,25$). W zakresie pozostałych punktów końcowych riwaroksaban v. placebo redukował częstość zakrzepicy w stencie, która występowała odpowiednio u 2,3% v. 2,9% chorych [iloraz szans (HR) 0,69; 95% CI 0,51–0,93; $p = 0,02$]. Skuteczność redukcji w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego utrzymywała się również dla badanych odrębnie dwóch dawek riwaroksabanu. W podgrupie stosującą dawkę $2 \times 2,5$ mg występował on z częstością 9,1%, a w grupie przyjmującej 2×5 mg z częstością 8,8%. W porównaniu z grupą placebo (10,7%) redukcja ryzyka dla obu dawek była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Dodatkowo dla dawki $2 \times 2,5$ mg, w odróżnieniu od dawki 2×5 mg, wykazano istotną statystycznie skuteczność redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,7% v. 4,1%; HR 0,66; 95% CI 0,51–0,86; $p = 0,002$) i zgonu z dowolnej przyczyny (2,9% v. 4,5%; HR 0,68; 95% CI 0,53–0,87; $p = 0,002$). W zakresie ocenianego bezpieczeństwa terapii w grupie przyjmującej riwaroksaban, zarówno w dawce $2 \times 2,5$ mg, jak i 2×5 mg, częściej obserwowano występowanie dużych krwawień niezwiązanych z zabiegiem kardiochirurgicznym (*non-CABG TIMI major bleeding*) (2,1% v. 0,6%; HR 3,96; 95% CI 2,46–6,38; $p < 0,001$), małych krwawień TIMI (*minor TIMI bleeding*) (1,3% v. 0,5%; $p = 0,003$), krwawień wymagających interwencji medycznej (*TIMI bleeding*

requiring medical attention) (14,5 v. 7,5%; $p < 0,001$) oraz krwawień wewnątrzczaszkowych (0,6% v. 0,2%; $p = 0,009$). Mimo to nie wykazano zwiększonego ryzyka krwawień zakończonych zgonem (0,3% v. 0,2%; $p = 0,66$). W grupie otrzymującej riwaroksaban ryzyko krwawień było niższe, gdy stosowano dawkę $2 \times 2,5$ mg na dobę.

DYSKUSJA

Chorzy z OZW, mimo stosowania nowoczesnej farmakoterapii przeciwplatek, nadal obciążeni są podwyższonym ryzykiem ponownego incydentu sercowo-naczyniowego. Wyniki toczących się badań nad lekami wpływającymi na układ krzepnięcia pokazują, że istnieje szansa zmniejszenia tego ryzyka. Leki przeciwkrzepliwne z grupy antagonistów witaminy K i doustne inhibitory trombiny mogą zmniejszać ryzyko MI [1, 2]. Podobnie przedstawiony powyżej riwaroksaban, inhibitor czynnika IIa, stosowany bez względu na rodzaj OZW (STEMI, NSTEMI lub UA), wykazał skuteczność w zakresie redukcji częstości ponownego incydentu sercowo-naczyniowego zdefiniowanego jako MI, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Korzyść kliniczna, jaką odnieśli chorzy, opłacona była większym ryzykiem incydentów krwotocznych, choć bez wpływu na występowanie krwawień zakończonych zgonem. Spośród dwóch badanych dawek leku, $2 \times 2,5$ mg oraz 2×5 mg, dawka mniejsza cechowała się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (mniejsze ryzyko krwawień) i redukcją śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej. Riwaroksaban jest molekułą dobrze przebadaną, czego potwierdzenie można znaleźć w opublikowanych badaniach poświęconych innym niż wyżej przedstawione wskazaniom stosowania leku, tj. prewencja udaru mózgu, prewencja powikłań zatorowych migotania przedsionków oraz prewencja i leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej [3–9].

Być może, co po części wykazano w powyższym badaniu, stosowanie riwaroksabanu dodatkowo do dwóch leków przeciwplateletowych będzie miało zastosowanie również w prewencji zakrzepicy w stenozie. Przypomnijmy, że w grupie otrzymującej mniejszą dawkę ($2 \times 2,5$ mg riwaroksabanu na dobę) stwierdzono istotną statystycznie redukcję częstości występowania tego powikłania. W powyższym badaniu oceniano stosowanie riwaroksabanu jako terapii dodanej u chorych po OZW w fazie wyrównania, a więc w okresie, w którym nie stosują dodatkowego, poza kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem, leczenia przeciwkrzepliwego. Jeżeli przedstawione wyniki zostaną uwzględnione w nowych zaleceniach kardiologicznych, chorzy po przebyłym OZW będą przyjmować długookresowo nie 2, a 3 leki hamujące naturalne procesy trombogenezę. Jest to szczególnie ważne w kontekście groźnych powikłań krwotocznych. Autorzy badania przyznają, że wykazane zwiększenie częstości krwawień w grupie otrzymującej riwaroksaban nie było dla nich zaskoczeniem. Bazując na wynikach badań poświęconych innym molekułom hamującym kaskadę krzepnięcia, tj. apiksaban czy dabigatran, wiadomo, że istnieje zależny od dawki wzrost ryzyka powikłań krwotocznych u chorych z OZW [10, 11]. W badaniu APPRAISE-2, oceniającym stosowanie apiksabanu w dawce 2×5 mg u chorych z OZW, również wykazano zwiększenie częstości powikłań krwotocznych, pomimo braku redukcji występowania incydentów niedokrwiennych [12]. Prawdopodobną przyczyną tego stanu rzeczy było włączenie do badania chorych po przebyłym TIA lub udarze niedokrwiennym mózgu — populacji wyłączonej z omawianego badania ATLAS ACS 2 TIMI 51. Warto zwrócić uwagę, że u chorych z OZW zaleca się stosowanie 2- lub 4-krotnie mniejszych dawek doustnego leku przeciwkrzepliwego niż ma to miejsce w innych wskazaniach: migotanie przedsionków czy zakrzepica żył głębokich.

W podsumowaniu autorzy wskazali, że przedstawiane badanie ATLAS ACS 2 TIMI 51 potwierdziło korzystny efekt stosowania małych dawek riwaroksabanu w redukcji częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udaru mózgu u chorych po przebyłym OZW poddanych standardowej obecnie terapii przeciwplateletowej. Uzyskanemu efektowi klinicznemu towarzyszyła zwiększona częstość krwawień, która była niższa przy podawaniu dawki dobowej leku $2 \times 2,5$ mg.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 789–797.
2. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. 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.
3. Sherwood M, Piccini JP. For people with non-valvular atrial fibrillation rivaroxaban is non-inferior to warfarin for preventing stroke or embolism, with no difference in the risk of clinically relevant bleeding. *Evid Based Med*, 2012; doi:10.1136/ebmed-2011-100343.
4. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *NEJM*, 2008; 358: 2765–2775.
5. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 31–39.
6. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 2009; 373: 1673–1680.
7. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 2009; 91: 636–644.
8. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2387–2394.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM*, 2011; 365: 883–891.
10. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. 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.
11. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. 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.
12. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *NEJM*, 2011; 365: 699–708.