

Doustne antykoagulanty i leki przeciwplateletkowe u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych – badanie WAVE

Commentary to the article:

Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217-27.

Bogumił Ramotowski

Oddział Kardiologii i Chorób Naczyń, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 1131-1132

Miażdżycę tętnic obwodowych, świadcząca o miażdżycy ogólnoustrojowej, związana jest ze zwiększonym ponad 3-krotnie ryzykiem udaru, zawału serca i śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leki przeciwplateletkowe zmniejszają to ryzyko, ale rola doustnych antykoagulantów (DAK) w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych pozostaje niejasna. Dowiedziono, że DAK zmniejszają częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową. Mimo że amerykańskiej towarzystwa ACC i AHA dopuszczają stosowanie DAK z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u osób po zawale serca z uniesieniem odcinka ST jako terapię alternatywną w stosunku do samego ASA, wydaje się, że brakuje danych dotyczących roli DAK w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i bezpieczeństwa takiego leczenia.

Do otwartego, wieloośrodkowego badania z randomizacją WAVE włączono pacjentów z chorobą naczyń obwodowych, którym przydzielono losowo do grup leczonych jedynie lekiem przeciwplateletkowym lub lekiem przeciwplateletkowym i DAK (INR 2,0–3,0). Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 35–85 lat z chorobą naczyń obwodowych, którą zdefiniowano jako miażdżycę tętnic kończyn dolnych, tętnicy szyjnej lub tętnic podobojczykowych. Do grupy z miażdżycą tętnic kończyn dolnych byli kwalifikowani chorzy z chromaniem przestankowym z dodatkowymi objawami, takimi jak: niegojące się owrzodzenia lub martwica ogniskowa, ból niedokrwienny podczas spoczynku, wywiad amputacji lub wcześniejszej rewaskularyzacji. Do grupy z chorobą tętnicy szyjnej kwa-

lifikowano chorych z TIA lub udarem w okresie ponad 6 mies. przed włączeniem, endarterektomią szyjną w wywiadzie lub zwężeniem bezobjawowym >50%. Leczenie przeciwplateletkowe, które stosowano w badaniu, to ASA, klopidogrel lub tiklopidyna, zaś DAK – to warfaryna (w Polsce i na Węgrzech acenokumarol). Po wstępnej kwalifikacji, przed ostatecznym włączeniem chorego, osiągnęto stabilizację INR na poziomie 2,0–3,0. Po randomizacji INR był oznaczany co najmniej raz w miesiącu. Podwójną terapię przeciwplateletkową stosowano tylko w razie wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ACS) lub implantacji stentu wieńcowego. Z badania wyłączono pacjentów, którzy mieli niezależne wskazania do DAK, aktywne krwawienia lub wysokie ryzyko krwawienia, udar w ciągu ostatnich 6 mies. lub wymagali dializy.

Zdefiniowano dwa pierwszorzędowe złożone punkty końcowe – pierwszy: zawał serca, udar lub śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych i drugi: zawał serca, udar, poważne niedokrwienie związane z chorobą naczyń obwodowych lub naczyń wieńcowych prowadzące do pilnej interwencji lub śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych. Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii to:

- krwawienia zagrażające życiu – śmiertelne lub wewnątrzczaszkowe, lub wymagające interwencji chirurgicznej albo przetoczenia co najmniej 4 jednostek krwi lub pochodnych,
- krwawienia o średnim nasileniu – wewnątrzczaszkowe lub wymagające przetoczenia 1–3 jednostek krwi, lub pochodnych,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Bogumił Ramotowski, Oddział Kardiologii i Chorób Naczyń, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa

- wszystkie pozostałe krwawienia, zakwalifikowane jako krwawienia o małym nasileniu.

Pomiędzy kwietniem 2000 a wrześniem 2003 r. w ponad 80 ośrodkach w Kanadzie, Polsce, Chinach, Holandii, Australii, na Węgrzech i Ukrainie do badania zakwalifikowano 2417 chorych, z czego zrandomizowano 2161. Średnia wieku grupy badanej to 64 lata, 73,6% stanowili mężczyźni, 81,8% miało miażdżycę tętnic kończyn dolnych, 98,4% przed randomizacją przyjmowało jeden z leków przeciwplatek. Okres obserwacji 49,7% chorych wynosił 2,5 roku, zaś pozostałej części 3,5 roku. Średni czas obserwacji to 35 mies. Dwóch chorych przerwało udział w badaniu na własne żądanie, stąd kompletne dane na końcu badania uzyskano dla 2159 chorych. W grupie przyjmującej DAK średni INR wynosił 2,2; przy czym przez 30,8% czasu był on $<2,0$; zaś przez 7,2% – $>3,0$. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 132 z 1080 (12,2%) chorych przyjmujących antykoagulant i lek przeciwplatek oraz u 144 z 1081 (13,3%) chorych otrzymujących tylko terapię przeciwplatekową ($p=0,48$). Drugi pierwszorzędowy wspólny punkt końcowy wystąpił u 172 (15,9%) chorych przyjmujących terapię łączoną oraz u 188 (17,4%) chorych przyjmujących tylko leki przeciwplatekowe (RR 0,91; 95% CI 0,74–1,12; $p=0,37$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pod względem wystąpienia poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego. Zagrożające życiu krwawienia wystąpiły u 43 (4,0%) chorych przyjmujących terapię łączoną i u 13 (1,2%) chorych z grupy przyjmującej tylko lek przeciwplatekowy (RR 3,41; 95% CI 1,84–6,35; $p<0,0001$). Statystycznie istotnie częściej występowały też krwawienia o średnim ryzyku (2,9% vs 1,0%, $p=0,002$), a także krwawienia o małym nasileniu (38,6% vs 10,6%, $p<0,001$). W grupie leczonej DAK i lekiem przeciwplatekowym wystąpiło 14 udarów krwotocznych (bez udarów krwotocznych w drugiej grupie, $p=0,001$).

Wyniki dotychczasowych badań wskazywały, że częstość krwawień w grupie leczonej DAK i lekiem przeciwplatekowym może być wyższa, jednakże korzyści związane z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego wydawały się przewyższać ryzyko. Badanie WAVE nie potwierdziło tej hipotezy. Okazuje się, że kombinacja leczenia przeciwplatekowego i DAK nie ma wyższości w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych nad leczeniem wyłącznie lekiem przeciwplatekowym, a jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Na podstawie wyników badania można powiedzieć, że leczenie DAK i lekiem przeciwplatekowym 1000 chorych przez 3 lata zmniejszy liczbę śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 24, ale jednocześnie zwiększy liczbę śmiertelnych krwawień o 28. Dodatkowej mocy tym stwierdzeniom dodaje to, że w badaniu WAVE zwrócono szczególną uwagę na niewłaściwe leczenie chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (ze znanymi czynnikami ryzyka krwawienia, we wczesnym okresie po udarze mózgu), a także na stosowanie się chorych do zaleceń dotyczących doustnej antykoagulacji. Warto odnotować, że częstość poważnych krwawień stwierdzanych w badaniu WAVE jest wyższa niż w badaniach, w których obserwowano pacjentów z chorobą wieńcową (odpowiednio 0,51 na 100 osobolat i 0,12 na 100 osobolat). Może to wynikać z bardziej zaawansowanego wieku chorych z chorobą naczyń obwodowych i większego zaawansowania miażdżycy. Potencjalnym ograniczeniem badania jest jego otwarta forma – wiedza na temat leków, jakie przyjmował chory, mogła mieć wpływ na dalsze decyzje kliniczne, jakkolwiek nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dotyczących rodzaju leczenia – farmakologicznego czy zabiegowego. Brak niestety danych na temat ryzyka chorych leczonych podwójną terapią przeciwplatekową i DAK. Mimo to badanie WAVE potwierdza, że decyzja o podjęciu leczenia równocześnie DAK i lekiem przeciwplatekowym powinna być podejmowana jedynie na podstawie szczególnych wskazań, a leczenie prowadzone możliwie krótko.