

# Zastosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w leczeniu miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych

Opinia ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Adam Witkowski<sup>1</sup>, Marcin Barylski<sup>2</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>3</sup>, Marek Gierlotka<sup>4</sup>, Jacek Legutko<sup>5</sup>, Maciej Lesiak<sup>6</sup>, Janina Stępińska<sup>7</sup>, Wojciech Wojakowski<sup>8</sup>

1 Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

2 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

3 I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

4 Klinika Kardiologii, Instytut Medycyny, Uniwersytet Opolski, Opole

5 Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Szpital im. Jana Pawła II, Kraków

6 Katedra Kardiologii, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

7 Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

8 Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

### SŁOWA KLUCZOWE

choroba tętnic obwodowych, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K, leki przeciwplatekowe, ostry zespół wieńcowy, stabilna dławica piersiowa

### STRESZCZENIE

Doustne antykoagulanty (*oral anticoagulants* – OAC) są szeroko stosowane w terapii zapobiegającej zatorowości obwodowej, w tym w zmniejszeniu ryzyka udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) i po wszczępieniu sztucznych zastawek serca. Mamy również nieustannie rosnącą populację chorych wymagających nie tylko OAC, ale także podawania podwójnej terapii przeciwplatekowej (*dual antiplatelet therapy* – DAPT). Klasycznym przykładem jest pacjent z AF i stabilną chorobą wieńcową lub ostrym zespołem wieńcowym (OZW) leczony za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej (*percutaneous coronary interventions* – PCI). W ciągu ostatnich lat, kiedy do leczenia przeciwzakrzepowego dołączyły leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant* – NOAC), potrójna lub podwójna terapia stała się bezpieczniejsza. Niezależnie od ww. wskazań do stosowania NOAC okazało się, że rywaroksaban stosowany w małej dawce zmniejsza ryzyko kolejnych incydentów zakrzepowych, jeżeli doda się go do DAPT u pacjentów po przebytych OZW. Jednak taka terapia zwiększa jednocześnie częstość występowania powikłań krwotocznych. Interesujący okazał się potencjalny wpływ pleiotropowych mechanizmów działania leków z grupy NOAC poprzez receptory PAR1 i PAR2, znajdujące się na płytkach krwi i wielu innych komórkach, na modyfikację przebiegu miażdżycy tętnic. W badaniu COMPASS udowodniono, że w grupie leczonej rywaroksabanem z aspiryną (*acetylsalicylic acid* – ASA) punkt końcowy złożony ze zgonów sercowo-naczyniowych, udarów i zawałów serca wystąpił istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu z grupą leczoną tylko ASA, jednak przy istotnie większej liczbie powikłań krwotocznych. Z kolei w podgrupie pacjentów z miażdżycą tętnic

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.

Adam Witkowski, Klinika

Kardiologii i Angiologii

Interwencyjnej, Instytut Kardiologii,

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa,

tel.: +48 22 343 41 27,

e-mail: witkowski@hbz.pl

© Copyright by Polskie

Towarzystwo Kardiologiczne,

Warszawa 2019

obwodowych (*peripheral artery disease* – PAD) wykazano istotną redukcję częstości amputacji. Wyniki badania COMPASS mogą być przełomem w terapii choroby wieńcowej i PAD.

### **Dlaczego zapadła decyzja, aby napisać to stanowisko ekspertów?**

Potrzeba napisania stanowiska ekspertów wynika wprost z ogromnego postępu w zakresie farmakologii oraz kardiologii klinicznej, a także z faktu, że coraz większa grupa pacjentów wymaga stosowania zarówno leków przeciwkrzepliwych, jak i doustnych leków przeciwkrzepliwych. Wiąże się to ze starzeniem się społeczeństwa, współwystępowaniem choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy tętnic obwodowych, niewydolności serca oraz migotania przedsionków (*atrial fibrillation* – AF). Dodatkowo istotną rolę w podejmowaniu decyzji o typie leczenia odgrywa indywidualna ocena ryzyka krwawień dokonywana na podstawie zwalidowanych skal.

Terapię łączoną stosuje się nie tylko ze względu na współistnienie choroby wieńcowej oraz AF, ale coraz częściej jako prewencję wtórną po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) u pacjentów niewymagających przewlekłej antykoagulacji w ramach prewencji udaru mózgu. Podobieństwa w zaburzeniach układu krzepnięcia oraz aktywacji mediatorów zapalnych w przebiegu miażdżycy tętnic wieńcowych oraz naczyń obwodowych uzasadniają stosowanie leków przeciwkrzepliwych, w połączeniu z przeciwkrzepliwymi, u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (*peripheral artery disease* – PAD). Wykazano bowiem, że pomimo intensywnego leczenia przeciwkrzepliwego istnieje rezydualne ryzyko zakrzepowe, które mogą zredukować właśnie leki przeciwkrzepliwie.

W obserwacjach klinicznych u pacjentów z chorobą wieńcową (*coronary artery disease* – CAD), a szczególnie po przebyciu OZW, pomimo stosowania podwójnej terapii przeciwkrzepliwym (*dual antiplatelet therapy* – DAPT) często dochodzi do wystąpienia ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność poprawy skuteczności prewencji wtórnej. Z wiedzy o zaburzeniach krzepnięcia, które mogą się utrzymywać po ostrej fazie epizodu niedokrwiennego, wynika idea łącznego stosowania leków przeciwkrzepliwych i przeciwkrzepliwych. Stało się to możliwe, ponieważ doustne NOAC cechują się mniejszym ryzykiem ciężkich krwawień w porównaniu z antagonistami witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA). Umożliwiło to przeprowadzenie badań klinicznych z randomizacją, oceniających DAPT lub terapię z jednym lekiem przeciwkrzepliwym w połączeniu z NOAC u osób po OZW oraz u pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej (*percutaneous coronary intervention* – PCI) zarówno w populacjach z AF, jak i bez tej arytmii. Ich wyniki dają podstawę do stwierdzenia, że zastosowanie takiej terapii łączonej (NOAC +

+ DAPT lub NOAC + jeden lek przeciwkrzepliwym) po OZW zmniejsza częstość ponownych niedokrwiennej zdarzeń sercowo-naczyniowych, chociaż za cenę zwiększonego ryzyka krwawienia w obserwacji odległej. Z kolei udokumentowano mniejszą częstość wystąpienia krwawień po zabiegach PCI w porównaniu ze standardową terapią VKA + DAPT.<sup>1,2</sup>

Ponadto ostatnio opublikowane badania kliniczne COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) udokumentowały rolę rywaroksabanu w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca oraz miażdżycą tętnic obwodowych.<sup>3</sup>

Należy zwrócić uwagę na różne wskazania do stosowania NOAC i odmienne dawkowanie leków — nie tylko zależnie od funkcji nerek i ryzyka krwawień, ale również od wskazania i od współistnienia AF. Autorzy niniejszego dokumentu uważają, że coraz bardziej istotna dla klinicyzty jest wiedza na temat mechanizmów działania NOAC, a także ich farmakokinetyki. Leki te nie wymagają rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia, a brak konieczności monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalized ratio* – INR) jest ich niewątpliwą zaletą, jednak w przypadku konieczności wykonania pilnego zabiegu chirurgicznego bądź wystąpienia krwawienia monitorowanie ich działania jest trudniejsze, a ponadto zależne od czasu, jaki upłynął od momentu przyjęcia leku. W związku z tym, że dostępne są 4 leki z grupy NOAC, klinicyzta powinien zapoznać się z wpływem funkcji nerek na metabolizm każdego z nich, aby dobrać preparat optymalny dla danego pacjenta.

O istotnym znaczeniu tej grupy leków świadczy fakt, że są one omawiane szczegółowo w wytycznych i stanowiskach eksperckich Europejskiego Stowarzyszenia Rytmu Serca (*European Heart Rhythm Association* – EHRA), wytycznych dotyczących leczenia zawału serca oraz rewaskularyzacji mięśnia sercowego, a także w przewodniku dotyczącym stosowania leków przeciwkrzepliwych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC).<sup>4-7</sup> Główne zastosowania NOAC przedstawiono w **TABELLI 1**.

Z kolei wyniki badania COMPASS dają podstawę do stosowania rywaroksabanu w dawce 2 × 2,5 mg dziennie w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (*acetylsalicylic acid* – ASA) jako skutecznej metody zapobiegania zgonom, udarom i zawałowi serca u pacjentów ze stabilną CAD, rytmem zatokowym oraz miażdżycą tętnic obwodowych. Należy jednak pamiętać o wzroście liczby krwawień, co powoduje, że tego typu terapię trzeba

**TABELA 1** Kliniczne zastosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K

Zastosowanie kliniczne	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
prewencja udarów i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków	+	+	+	+
leczenie / prewencja zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	+	+	+	+
prewencja zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych i obwodowych	-	-	-	+

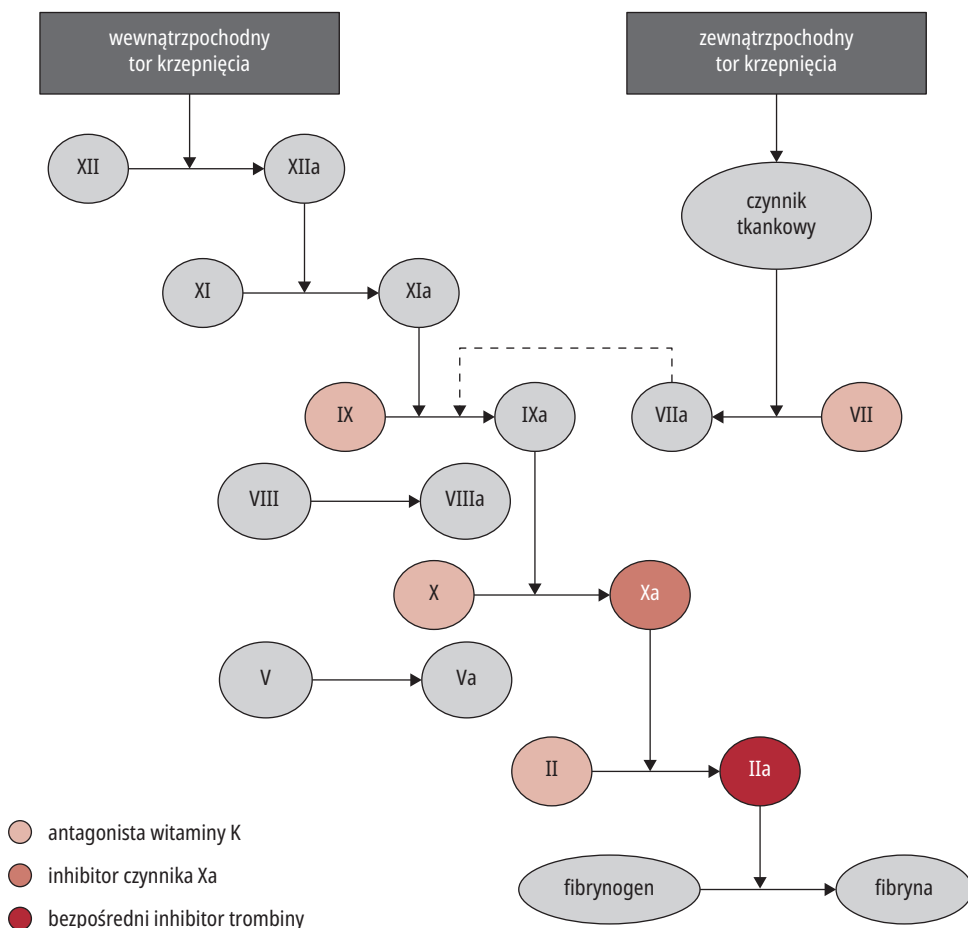
indywidualizować w zależności od ryzyka incydentów niedokrwiennie-zakrzepowych i krwotocznych. Skuteczna prewencja powikłań niedokrwiennych jest zasadniczym celem terapeutycznym u pacjentów z miażdżycą tętnic. Można stwierdzić, że zastosowanie „naczyniowych” dawek rywaroksabanu wyznacza początek nowej ery w farmakologicznej prewencji powikłań miażdżycy tętnic. W niniejszym stanowisku ekspertów starano się udzielić odpowiedzi na pytanie, dlaczego tak właśnie jest.

**Molekularne mechanizmy działania NOAC, różnice między OAC a NOAC. Farmakokinetyka i farmakodynamika**

W XX wieku jedynym dostępnym w Polsce doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, podobnie jak w innych krajach tej części Europy, był acenokumarol. W 2006 roku zarejestrowano w Polsce drugi preparat z grupy VKA — warfarynę. Z punktu widzenia skuteczności terapeutycznej nie ma istotnych różnic pomiędzy tymi lekami. Przewaga warfaryny polega jedynie na tym, że była częściej stosowana w większości krajów Europy Zachodniej, na niej też oparto większość badań klinicznych i ją wymienia się w wytycznych postępowania.

Preparaty NOAC debiutowały na rynkach farmaceutycznych w pierwszej dekadzie XXI wieku. W przeciwieństwie do VKA, które zmniejszają syntezę czynników krzepnięcia z grupy protrombiny (czynnik II, VII, IX i X) i białek o działaniu przeciwzakrzepowym (białka C i białka S), nowe leki charakteryzują się wysoką selektywnością w stosunku do pojedynczych składowych kaskady krzepnięcia — czynnika Xa lub trombiny (czynnik IIa), stanowiących wspólny element zewnątrz- i wewnątrz-pochodnego toru krzepnięcia.<sup>8</sup> Uproszczony schemat mechanizmu działania VKA i NOAC przedstawiono na RYCINIE 1.

**RYCINA 1** Schemat działania doustnych leków przeciwkrzepliwych (na podstawie Salem i wsp.)<sup>9</sup>



**TABELA 2** Stężenia w osoczu oraz parametry krzepnięcia krwi u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K<sup>2</sup>

Parametr	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
spodziewany zakres najwyższego stężenia w osoczu (ng/ml)	64–443	69–321	91–321	184–343
spodziewany zakres najniższego stężenia w osoczu (ng/ml)	31–225	34–230	31–230	12–137
czas protrombinowy	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
aktywowany czas krzepnięcia	↑(↑)	↑	↑	↑
czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu	↑↑↑↑	–	–	–

Preparaty NOAC nie wymagają rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia. W odpowiedzi na zmiany w koagulogramie nie należy modyfikować ich dawkowania. Jednak ilościowa ocena stężenia leków i ich działania antykoagulacyjnego może być istotna w sytuacjach zagrożenia życia, takich jak poważne incydenty zakrzepowe lub krwotoczne, potrzeba pilnej operacji, ostra niewydolność wątroby lub nerek czy wystąpienie interakcji z innymi lekami lub przedawkowania.

W porównaniu z lekami z grupy VKA monitorowanie działania NOAC jest znacznie trudniejsze. Oznaczanie INR nie ma zastosowania w tej grupie pacjentów.<sup>9</sup> Dodatkowo, wszystkie te preparaty wykazują różny wpływ na parametry krzepnięcia w zależności od aktualnego stężenia leku w osoczu. Dlatego też, aby prawidłowo interpretować parametry krzepnięcia podczas leczenia NOAC, należy znać czas, jaki upłynął od momentu przyjęcia ostatniej dawki leku, a także właściwy dla danej substancji czas, w którym osiąga ona swoje maksymalne stężenie w osoczu (*peak level*), i czas, gdy to stężenie jest minimalne (*through level*). Wyniki otrzymane na podstawie próbki krwi uzyskanej po 3 godzinach od przyjęcia leku będą się znacznie różnić od tych uzyskanych po 12 czy 24 godzinach, a nawet i po 6 godzinach. W TABELI 2 przedstawiono spodziewane zakresy najwyższego i najniższego stężenia w osoczu poszczególnych NOAC oraz parametry krzepnięcia krwi, na które wpływają te leki.<sup>4</sup> Co więcej, zależnie od ogólnego stanu zdrowia pacjenta, czasami trzeba również wziąć pod uwagę zmiany czasu półtrwania leku, zależne między innymi od funkcji nerek. Jest to szczególnie istotne w przypadku dabigatranu, który jest w większości metabolizowany przez nerki.

W przypadku NOAC nie obserwuje się tak wielu interakcji z pokarmem jak przy stosowaniu

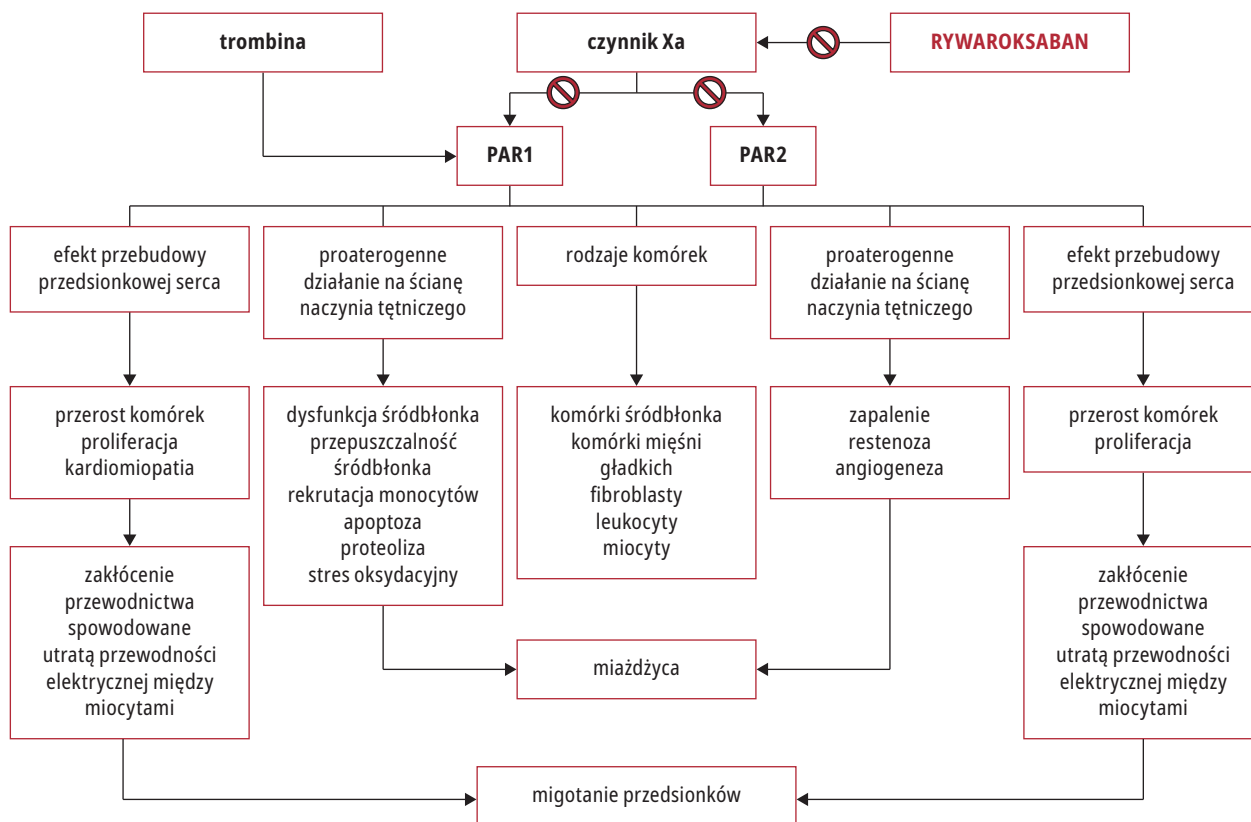
VKA. Spożywane pokarmy nie wpływają na działanie dabigatranu i apiksabanu, leki te można stosować niezależnie od posiłków.<sup>10,11</sup> Wchłanianie dabigatranu zależy od równowagi kwasowo-zasadowej w przewodzie pokarmowym, ale leki, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H<sub>2</sub>, tylko nieznacznie wpływają na jego wchłanianie, dlatego dabigatran można przyjmować niezależnie od ich stosowania.<sup>12,13</sup> Natomiast przyjmowanie rywaroksabanu wraz z pokarmem zwiększa jego wchłanianie i dostępność biologiczną o około 39%, dlatego też zaleca się przyjmowanie leku w czasie posiłku. Szczegóły dotyczące wchłaniania, dostępności biologicznej i metabolizmu poszczególnych NOAC przedstawiono w TABELI 3.

Mimo że NOAC w porównaniu z VKA wykazują znacznie mniej interakcji, przy stosowaniu tej grupy leków również należy brać pod uwagę możliwe działania niepożądane występujące po połączeniu z inną substancją. Kwestię tę szczegółowo omówiono w nowym praktycznym przewodniku EHRA z 2018 roku.<sup>4</sup>

Mechanizm działania NOAC wiąże się również z hamowaniem receptorów aktywowanych przez proteazy (*protease-activated receptors* – PAR). Zahamowanie PAR1 i PAR2 wpływa na wiele komórek poza płytkami krwi oraz hamuje wiele procesów prowadzących do miażdżycy. Co ważne, rywaroksaban oddziałuje nie tylko na receptory PAR1 (podobnie jak VKA i bezpośredni inhibitor trombiny – dabigatran), ale również na receptory PAR2, przez co wpływa także na redukcję miejscowego stanu zapalnego, zmniejsza migrację leukocytów przez śródbłonek, redukuje angiogenezę oraz zmniejsza objętość blaszki miażdżycowej na modelu zwierzęcym, co bezpośrednio przekłada się na jego działanie przeciwnapalne i przeciwmiażdżycowe. O ile jednak hipoteza hamowania aktywności receptorów PAR2 oparta jest na modelach doświadczalnych w warunkach *in vitro*, o tyle analiza innych badań klinicznych z lekami oddziałującymi na receptory PAR wydaje się potwierdzać, że leki pozbawione wpływu na PAR2 działają mniej korzystnie. Przykładem może tu być worapaksar — antagonistą PAR1, którego zastosowanie skutkuje mniejszym ryzykiem rewaskularyzacji tętnic kończyn u pacjentów z PAD, przy jednoczesnym większym ryzyku krwawień z uwagi na dominującą dystrybucję PAR1 na płytkach.<sup>14</sup> Plejotropowe działanie rywaroksabanu wydaje się bardzo prawdopodobne, jeśli weźmie się również pod uwagę, że korzystne działanie wykazuje już niewielka „naczyniowa” dawka tego leku (2 × 2,5 mg), a modyfikacja punktu końcowego w badaniu COMPASS, w postaci redukcji śmiertelności całkowitej, jest charakterystyczna właśnie dla leków mających właściwości plejotropowe. Mechanizmy działania NOAC przez receptory PAR1 i PAR2 przedstawiono na RYCINIE 2.<sup>15</sup>

**TABELA 3** Wchłanianie i metabolizm doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K<sup>2</sup>

Właściwości	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
dostępność biologiczna, %	3–7	50	62	66 przy przyjęciu bez pokarmu; 80–100 przy przyjęciu z pokarmem
protek	tak	nie	nie	nie
klirens pozanerkowy/nerkowy w procentach przyjętej dawki (przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek), %	20/80	73/27	50/50	65/35
wiązanie z białkami osocza, %	35	87	55	95
metabolizm wątrobowy z wykorzystaniem CYP3A4	nie	tak (eliminacja, umiarkowany udział CYP3A4 ~25%)	minimalny (<4% eliminacji)	tak (eliminacja wątrobowa ~18%)
wchłanianie w zależności od przyjmowania pokarmu	bez wpływu	bez wpływu	wchłanianie lepsze o 6%–22%	wchłanianie lepsze o 39%
wchłanianie w zależności od przyjmowania antagonistów receptora H <sub>2</sub> i inhibitorów pompy protonowej, %	od –12 do –30	bez wpływu	bez wpływu	bez wpływu
działanie u pacjentów rasy azjatyckiej, %	+25	bez wpływu	bez wpływu	bez wpływu
czas połowicznej eliminacji, godz.	12–17	12	10–14	5–9 u młodych; 11–13 u starszych
inne	dyspepsja (5%–10%)	–	–	dawki 15 mg/20 mg – obowiązek przyjmowania z pokarmem



**RYCINA 2** Reprezentacja lokalizacji komórkowych PAR1 i PAR2 oraz potencjalny wpływ aktywacji PAR za pośrednictwem trombiny lub czynnika Xa na ścianę naczynia krwionośnego i mięsień sercowy oraz wynikający z tego wpływ na proces miażdżycowy i migotanie przedsionków (zmodyfikowano na podstawie Spronk i wsp.<sup>15</sup>); receptory aktywowane przez proteazy (*protease-activated receptors* – PAR)

## Badania z randomizacją porównujące VKA i NOAC u pacjentów z AF poddanych PCI

Optymalne skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwie oraz czas trwania terapii skojarzonej u pacjentów z AF poddawanych PCI były i wciąż są tematem badań. Dołączenie dwóch lub jednego leku przeciwplatekowego po zabiegu PCI u chorych wymagających leczenia przeciwkrzepliwego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Na możliwość skrócenia lub konieczność wydłużenia DAPT wskazuje kliniczna oraz angiograficzna ocena pacjenta, a nie typ zastosowanego stentu (stent uwalniający lek [*drug-eluting stent* – DES]/stent metalowy [*bare metal stent* – BMS]), przy czym nowoczesne DES wydają się bezpieczniejsze niż BMS. Co więcej, wyniki ostatnich badań sugerują, że krótki czas stosowania DAPT (1 mies. po zabiegach w stabilnej dławicy lub 6 mies. w OZW) jest bezpieczny u chorych starszych i z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych.<sup>16-19</sup> Obowiązujące schematy postępowania u chorych po planowych zabiegach PCI, publikowane w kolejnych wytycznych towarzystw naukowych, ulegają ciągłej ewolucji i zmianom związanym z wynikami nowych badań. Kierunek tych zmian zmierza do częstszego stosowania NOAC w porównaniu z VKA oraz do ograniczenia stosowania potrójnej terapii na rzecz terapii podwójnej (tj. przyjmowanie OAC w skojarzeniu tylko z jednym lekiem przeciwplatekowym, w celu ograniczenia ryzyka powikłań krwotocznych, przy czym warunkiem jest niezwiększenie ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwiennych i śmiertelności).<sup>4,6,7</sup>

Pierwszym badaniem z randomizacją, w którym wykazano korzyści ze stosowania jednego leku przeciwplatekowego z przeciwzakrzepowym było badanie WOEST (What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) z warfaryną.<sup>1</sup> Oceniano w nim leczenie kłopidogrelem i VKA w porównaniu ze standardową terapią potrójną z dodanym ASA. Częstość występowania krwawień była mniejsza w grupie leczonej tylko kłopidogrelem i VKA niż w grupie leczonej standardowo, co było spowodowane mniejszą liczbą incydentów małych krwawień (odpowiednio, duże i małe krwawienia, 14,0% vs 31,3%;  $p < 0,0001$ ; duże krwawienia, 3,2% vs 5,6%;  $p = 0,16$ ). Częstości zawałów serca (3,2% vs 4,6%), udarów (1,1% vs 2,8%), ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia (7,2% vs 6,7%) i zakrzepicy w stencie (1,4% vs 3,2%) nie różniły się istotnie między grupami. Śmiertelność całkowita po roku była natomiast istotnie niższa w grupie, w której stosowano podwójną terapię w porównaniu z grupą z potrójną terapią (2,6% vs 6,4%;  $p = 0,027$ ).<sup>1</sup> Niemniej jednak badane grupy były zbyt małe, aby móc wiarygodnie ocenić wpływ zastosowanego leczenia na powikłania niedokrwienne.

Kolejnymi badaniami porównującymi terapię lekiem przeciwzakrzepowym i jednym

przeciwplatekowym z terapią potrójną są badania z lekami z grupy NOAC. W badaniu PIONEER AF-PCI (Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) oceniano bezpieczeństwo 3 strategii leczenia po PCI z implantacją stentu u 2124 pacjentów z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym niezastawkowym AF.<sup>20</sup> Stosowane schematy leczenia były następujące: 1) rywaroksaban w małej dawce 15 mg raz na dobę (10 mg, jeśli klirens kreatyniny 30–50 ml/min) plus inhibitor P2Y<sub>12</sub> przez 12 miesięcy; 2) rywaroksaban w bardzo małej dawce (2,5 mg 2 ×/d) plus DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy. Po zakończeniu 1 lub 6 miesięcy DAPT pacjenci otrzymywali rywaroksaban w dawce 15 mg raz na dobę (10 mg, jeśli klirens kreatyniny 30–50 ml/min) plus ASA w małej dawce (75–100 mg na dobę) przez pozostałą część 12-miesięcznego leczenia; 3) standardowa terapia potrójna z VKA (warfaryna) raz na dobę (z docelowym INR 2,0–3,0) plus DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy. Pacjenci, którzy stosowali terapię przez 1 lub 6 miesięcy, następnie byli leczeni warfaryną z ASA w dawkach jak wyżej przez pozostałą część 12-miesięcznego leczenia.

Wyniki badania PIONEER AF-PCI wykazały, że oba sposoby dawkowania rywaroksabanu zmniejszają ryzyko klinicznie istotnych powikłań krwotocznych po roku w porównaniu ze standardową potrójną terapią z VKA i zmienionym czasem trwania DAPT (16,8% w grupie 1., 18,0% w grupie 2. i 26,7% w grupie 3.; hazard względny [*hazard ratio* – HR] 1 vs 2 – 0,59; 95-procentowy przedział ufności [*confidence interval* – 95% CI] 0,47–0,76; HR 2 vs 3, 0,63; 95% CI 0,50–0,80). W obu grupach otrzymujących rywaroksaban istotnie rzadziej występowały też krwawienia wymagające opieki medycznej w porównaniu z grupą poddaną standardowej terapii (HR 1 vs 3 – 0,61; 95% CI 0,47–0,80; HR 2 vs 3, 0,67; 95% CI 0,52–0,86). Odsetki zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru we wszystkich trzech grupach były porównywalne, niemniej jednak nie uprawniało to badaczy do sformułowania wniosków z uwagi na zbyt małą moc badania dla tych drugorzędowych punktów końcowych. Częstość zakrzepicy w stencie była mała i podobna we wszystkich badanych grupach. Warto zwrócić uwagę, że rywaroksaban podawany w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie nie był wcześniej badany pod kątem zapobiegania udarowi u pacjentów z AF.<sup>20</sup>

W badaniu RE-DUAL PCI (Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention) oceniano bezpieczeństwo stosowania

dwóch dawek dabigatranu (110 mg lub 150 mg  $2 \times dz.$ ) w skojarzeniu z kłopidogrelem lub tika-grelorem (podwójna terapia bez ASA) w porównaniu ze standardową terapią potrójną (VKA, ASA i kłopidogrel lub tikagrelor) u 2725 pacjentów z AF poddawanych PCI.<sup>2</sup> Oceniane łącznie duże krwawienia lub klinicznie jawne nieduże krwawienia, jak również oceniane oddzielnie tylko duże krwawienia wystąpiły istotnie rzadziej w grupach otrzymujących podwójną terapię dabigatranem 110 mg i 150 mg w porównaniu ze standardową terapią potrójną (VKA + DAPT). Choć badanie nie pozwalało wiarygodnie ocenić pojedynczych punktów końcowych związanych ze skutecznością, miało ono wystarczającą moc, aby ocenić – w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (zgon, udar, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub nieplanowana rewaskularyzacja) – czy badana interwencja (NOAC + inhibitor P2Y<sub>12</sub>) jest nie gorsza (badania typu *non-inferiority*) niż leczenie za pomocą VKA + DAPT ( $p = 0,005$ ). U chorych z AF leczonych PCI obydwie dawki dabigatranu zastosowane w badaniu RE-DUAL PCI w połączeniu z inhibitorem P2Y<sub>12</sub> powodowały istotną redukcję powikłań krwotocznych w porównaniu z terapią potrójną warfaryną, inhibitorem P2Y<sub>12</sub> i ASA.<sup>2</sup> Obserwowano równoważność w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym. Również metaanaliza uwzględniająca badania WOEST, PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI sugeruje, że prawdopodobieństwo zwiększenia ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas podwójnej terapii w porównaniu z terapią potrójną jest małe.<sup>21</sup>

Do badania z randomizacją AUGUSTUS (An Open-label,  $2 \times 2$  Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention), którego wyniki ostatnio opublikowano, włączono 4614 pacjentów z AF, którzy przebyli OZW lub zostali poddani PCI. U tych chorych zaplanowano dołączenie inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> do apiksabanu lub VKA oraz do ASA lub placebo przez 6 miesięcy.<sup>22</sup> Kłopidogrel przyjmowało 93% pacjentów, tikagrelor 6%, a prasugrel 1%. Dawka dobową apiksabanu wynosiła  $2 \times 5$  mg z redukcją do  $2 \times 2,5$  mg u osób, które przekroczyły 80. rok życia, z masą ciała  $\leq 60$  kg lub poziomem kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl (2 z 3 kryteriów). Pierwszorzędowy punkt końcowy (duże lub małe, ale klinicznie istotne krwawienia) wystąpił u 10,5% pacjentów przyjmujących apiksaban i u 14,7% pacjentów przyjmujących VKA (HR 0,69; 95% CI 0,58–0,81) oraz u 16,1% pacjentów przyjmujących ASA i 9% pacjentów, którzy otrzymali placebo (HR 1,89; 95% CI 1,59–2,24). Częstość wystąpienia zgonu lub kolejnej hospitalizacji (drugorzędowy punkt końcowy) była niższa u pacjentów przyjmujących apiksaban

(23,5% vs 27,4%; HR 0,83; 95% CI 0,74–0,93) i porównywalna u pacjentów przyjmujących ASA lub placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości wystąpienia zgonu lub zdarzeń niedokrwiennych (udar, zawału serca, zakrzepicy w stencie [potwierdzonej bądź prawdopodobnej] lub powtórnej rewaskularyzacji) pomiędzy grupami przyjmującymi apiksaban lub VKA oraz ASA lub placebo, ale badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby umożliwić ocenę powikłań niedokrwiennych. W świetle powyższego stwierdzenia należy jednak zauważyć, że zakrzepica w stencie wystąpiła numerycznie (1,9%), ale nie statystycznie częściej u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami z grupy przyjmującej ASA. Biorąc pod uwagę podwójny i dwuczynnikowy projekt badania AUGUSTUS, odsetek pacjentów z krwawieniami (pierwszorzędowy punkt końcowy) był najniższy w grupie przyjmującej apiksaban i placebo (7,3%), a najwyższy w grupie przyjmującej VKA i ASA (18,7%), przy czym należy pamiętać, że wymienione wyżej schematy leczenia były dołączone do inhibitora receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub>. Podobnie, najmniejszą skumulowaną częstość zgonu i/lub ponownej rewaskularyzacji po 6 miesiącach stwierdzono u pacjentów leczonych apiksabanem i placebo (22%), a najwyższą – u pacjentów leczonych VKA i ASA (27,5%).

Zakończenie trwającego obecnie badania ENTRUST-AF PCI (Evaluation of the Safety and Efficacy of an Edoxaban-based Compared to a Vitamin K Antagonist-based Antithrombotic Regimen in Subjects With Atrial Fibrillation Following Successful Percutaneous Coronary Intervention [PCI] With Stent Placement) z edoksabanem jest zaplanowane na czerwiec 2019.<sup>23</sup> Trudności w sformułowaniu jednoznacznych zaleceń wynikają również z faktu, że badania zarówno z rywaroksabanem, dabigatranem, jak i z apiksabanem nie miały wystarczającej mocy statystycznej, aby udowodnić równoważność stosowanych w nich zmniejszonych dawek tych leków w celu zapobiegania zakrzepicy w stencie i innych zdarzeń związanych z niedokrwieniem.

Ograniczona jest również liczba danych uprawniających do łączenia NOAC z tikagrelorem lub prasugrelem. Obecnie, w najnowszych wytycznych ESC nie są rekomendowane w schemacie terapii potrójnej, niemniej jednak inaczej sytuacja może się przedstawiać w schematach terapii podwójnej.<sup>7</sup> W podgrupie z badania REDUAL PCI zastosowanie tikagreloru w połączeniu z dabigatranem okazało się bezpieczne i skuteczne.<sup>24</sup> W TABELI 4 zestawiono wyniki badań z randomizacją dotyczących zastosowania OAC i NOAC po zabiegach PCI u pacjentów z AF.

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na rutynowe stosowanie schematów podwójnej terapii (NOAC + inhibitor P2Y<sub>12</sub>) u chorych z AF

**TABELA 4** Podsumowanie badań z randomizacją dotyczących zastosowania antagonistów witaminy K i doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K po przeszczepionych interwencjach wieńcowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

Badanie / lek	Cel	Liczba chorych	Wybrane kryteria włączenia	Wybrane kryteria wyłączenia	Punkty końcowe	Wnioski
WOEST <sup>1</sup> VKA	ocena leczenia samym klopidogrelem w porównaniu z ASA i klopidogrelem u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe po PCI	573	wiek 18–80 lat długotrwałe wskazanie do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (co najmniej 1 rok po zakończeniu badania) istotna choroba wieńcowa (zweżenie co najmniej 75% w angiografii lub FFR <0,80) ze wskazaniem do wykonania PCI	krwawienia wewnątrzczaszkowe w wywiadzie wstrząs kardiogeny wrzód trawienny w ciągu ostatnich 6 mies. małopłytkowość (stężenie płytek mniejsze niż $50 \times 10^9/l$ ) poważne krwawienie w ciągu ostatnich 12 mies. (zgodnie z kryteriami TIMI)	główny punkt końcowy: wystąpienie jakiegokolwiek epizodu krwawienia podczas rocznej obserwacji dodatkowe punkty końcowe: zgon zawał serca udar ponowna rewaskularyzacja tętnicy poddanej PCI zakrzepica w stencie	u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe i poddawanych PCI stosowanie klopidogrelu bez ASA wiązało się z istotnym zmniejszeniem powikłań krwotocznych i brakiem wzrostu częstości in cydentów zakrzepowych
PIONEER AF-PCI <sup>4</sup> rywaroksaban	ocena 3 strategii leczenia u pacjentów z niezastawkowym AF poddawanych PCI: 1. rywaroksaban 15 lub 10 mg 1 × dz. + inhibitor P2Y <sub>12</sub> przez 12 mies. 2. rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. + DAPT przez 1, 6 lub 12 mies., po czym rywaroksaban 15 lub 10 mg 1 × dz. + ASA do 12 mies. 3. standardowa terapia potrójna z warfaryną 1 × dz. (INR od 2,0 do 3,0) + DAPT przez 1, 6 lub 12 mies., po czym warfaryna z ASA do 12 mies.	2124	napadowe, przetrwałe lub utrwalone niezastawkowe AF aktualnie wykonana PCI z implantacją stentu	przeżyty udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu klinicznie istotne krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 12 mies. klirens kreatyniny <30 ml/min niedokrwistość o nieznanym przyczynie (stężenie hemoglobiny <10 g/dl) inny stan, o którym wiadomo, że zwiększa ryzyko krwawienia	główny punkt końcowy bezpieczeństwa: wystąpienie istotnego klinicznie krwawienia podczas rocznej obserwacji dodatkowe punkty końcowe: duże, małe i wymagające oceny lekarskiej krwawienia analizowane oddzielnie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar analizowane łącznie	u osób z AF poddawanych PCI z implantacją stentu, stosowanie rywaroksabanu w małej dawce z inhibitorem P2Y <sub>12</sub> przez 12 mies. i rywaroksabanu w bardzo małej dawce z DAPT przez 1, 6 lub 12 mies. wiązało się z niższym odsetkiem klinicznie jawnych krwawień niż standardowe leczenie OAC plus DAPT we wszystkich 3 grupach skuteczność leczenia była podobna, niemniej jednak szerokie przedziały ufności nie pozwalają na sformułowanie wniosków w tym zakresie
RE-DUAL PCI <sup>7</sup> dabigatran	ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania terapii dwulekowej (inhibitor P2Y <sub>12</sub> bez ASA + dabigatran) w porównaniu z terapią trójlekową (2 leki przeciwplatekcyjne + warfaryna) u chorych z niezastawkowym AF poddawanych PCI 1. dabigatran 110 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y <sub>12</sub> 2. dabigatran 150 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y <sub>12</sub> 3. warfaryna plus inhibitor P2Y <sub>12</sub> + ASA <100 mg przez 3 mies. (BMS)/6 mies. (DES)	2725	pacjenci z niezastawkowym AF, którzy przed PCI otrzymywali VKA lub go nie otrzymywali, ale ze wskazaniami do długotrwałej terapii przeciwkrzepliwej OZW leczony PCI z implantacją stentu lub stabilna choroba wieńcowa z ≥1 zmianą skutecznie leconą PCI z implantacją stentu	wstrząs kardiogeny lub leczenie trombolityczne OZW przeżyty udar mózgu w ostatnim miesiącu duża operacja chirurgiczna w ostatnim miesiącu duże krwawienie w ciągu ostatniego miesiąca niedokrwistość niewydolność nerek (eCrCl <30 ml/min) aktywna choroba wątroby	główny punkt końcowy: wystąpienie dużego lub klinicznie istotnego krwawienia w ciągu rocznej obserwacji dodatkowy punkt końcowy: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zawał serca, udar lub inna zatorowość), zgon lub nieplanowana rewaskularyzacja oceniane łącznie	wśród pacjentów z AF poddawanych PCI ryzyko krwawienia było mniejsze przy podwójnej terapii dabigatranem i inhibitorem P2Y <sub>12</sub> niż w potrójnej terapii z warfaryną, inhibitorem P2Y <sub>12</sub> i ASA. Podwójna terapia była nie gorsza niż potrójna w aspekcie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych



Badanie / lek	Cel	Liczba chorych	Wybrane kryteria włączenia	Wybrane kryteria wyłączenia	Punkty końcowe	Wnioski
AUGUSTUS <sup>22</sup> apiksaban	<p>porównanie apiksabanu z warfaryną oraz ocena ryzyka i korzyści stosowania ASA u chorych z AF leczonych PCI z powodu ostrego zespołu wieńcowego</p> <p>1. apiksaban 5 mg 2 × dz. (2,5 mg × 2) + inhibitor P2Y<sub>12</sub> + ASA</p> <p>2. apiksaban 5 mg 2 × dz. (2,5 mg × 2) + inhibitor P2Y<sub>12</sub></p> <p>3. warfaryna + inhibitor P2Y<sub>12</sub> + ASA</p> <p>4. warfaryna + inhibitor P2Y<sub>12</sub></p> <p>* Inhibitor P2Y<sub>12</sub> przez 6 mies., ASA od dnia OZW do PCI/randomizacji po PCI</p>	4614	<p>napadowe, przetrwałe lub utrwalone AF wymagające leczenia przeciwzakrzepowego OZW (zawał serca, niestabilna dławica) leczony PCI w ciągu ostatnich 14 dni lub zachowawczo lub stabilna choroba wieńcowa leczona PCI</p>	<p>inne niż AF wskazania do przewlekłej antykoagulacji niewydolność nerek (CrCl &lt;30 ml/min)</p> <p>krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie</p> <p>wykonane lub planowane CABG z powodu obecnego OZW</p> <p>koagulopatie, aktywne krwawienia</p>	<p>główny punkt końcowy: duże lub klinicznie jawne nieduże krwawienie w ciągu 6 miesięcy</p> <p>główne dodatkowe punkty końcowe: zgon lub hospitalizacja z każdego powodu</p> <p>zgon lub incydent niedokrwienne</p> <p>inne dodatkowe punkty końcowe: zgon</p> <p>zawał serca</p> <p>udar</p> <p>zakrzepica w stencie</p> <p>pilna rewaskularyzacja</p> <p>hospitalizacja</p>	<p>u pacjentów z AF po przebytych OZW lub zabiegu PCI, leczonych inhibitorem P2Y<sub>12</sub> dodanie apiksabanu, ale bez dołączenia ASA, skutkowało istotnym zmniejszeniem krwawień i częstości kolejnych hospitalizacji bez istotnej różnicy w wystąpieniu zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z pacjentami leczonymi VKA, ASA, lub VKA + ASA</p>
ENTRUST-AF PCI <sup>23</sup> edoksaban	<p>ocena, czy strategia przeciwzakrzepowa oparta na edoksabaniu zmniejsza ryzyko powikłań krwotocznych po PCI w porównaniu z OAC plus konwencjonalne podwójne leczenie przeciwpytykowe u pacjentów z AF wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Dodatkowo porównywanie względniego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych między badanymi grupami.</p> <p>1. edoksaban 60 mg (lub 30 mg) 1 × dz. + inhibitor P2Y<sub>12</sub> (klopidogrel)</p> <p>2. VKA + inhibitor P2Y<sub>12</sub> (klopidogrel) + ASA 100 mg przez 30 dni</p>	1500	<p>niezastawkowe AF ze wskazaniem do przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego po skutecznym zabiegu PCI z implantacją stentu</p> <p>skuteczne PCI pod względem zarówno angiograficznym, jak i klinicznym</p>	<p>duże ryzyko dużych krwawień lub przebyte duże powikłania krwotoczne</p> <p>udar niedokrwienne w ciągu ostatnich 2 tygodni</p> <p>niekontrolowane nadciśnienie</p> <p>niedokrwistość (stężenie hemoglobiny &lt;8 mg/dl)</p> <p>niewydolność nerek (CrCl &lt;15 ml/min)</p>	<p>główny punkt końcowy</p> <p>bezpieczeństwa: częstość występowania dużych lub klinicznie jawnych niedużych krwawień</p> <p>główny punkt końcowy skuteczności: oceniane łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar, epizody zatorowe, zawał serca i pewna zakrzepica w stencie</p>	<p>wyniki nieogłoszone, badanie w trakcie, planowane zakończenie w marcu 2019 r.</p>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ASA – kwas acetylosalicylowy, BMS – stent metalowy, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CrCl – kilirens kreatyniny, DAPT – podwójna terapia przeciwpytykowa, DES – stent uwalnijący lek, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, OAC – doustne leki przeciwkrzepliwne, PCI – przeszczepiona interwencja wieńcowa, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction, VKA – antagonisty witaminy K

po zabiegach PCI. U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwiennych w pierwszej kolejności należy, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, stosować schematy oparte na 1–6-miesięcznej terapii potrójnej. Gdy ryzyko powikłań niedokrwiennych nie jest duże, szczególnie u osób ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, jako alternatywę wobec obowiązujących schematów należy rozważyć terapię podwójną bezpośrednio po zabiegu PCI u chorych z niezastawkowym AF wymagających przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego: 1) z wykorzystaniem rywaroksabanu 15 mg raz dziennie w połączeniu z kłopidogrelem (przy klirensie kreatyniny 30–49 ml/min, zmniejszając dawkę rywaroksabanu do 10 mg); 2) dabigatranu 150 mg 2 razy dziennie (preferowana dawka) lub 110 mg 2 razy dziennie w połączeniu z kłopidogrelem lub tikagrelor; 3) apiksabanu 5 mg 2 razy dziennie w połączeniu z kłopidogrelem (2,5 mg 2 × dz. u pacjentów w wieku 80 lat lub starszych, z masą ciała poniżej 60 kg lub ze stężeniem kreatyniny 1,5 mg/dl lub większym [2 z 3 kryteriów]).

#### **Badania z randomizacją z NOAC w OZW i ich implikacje kliniczne. Miejsce NOAC w terapii OZW — aktualne zalecenia ESC**

Podstawą leczenia chorych po OZW, niezależnie od strategii postępowania (leczenie farmakologiczne, PCI i/lub pomostowanie aortalno-wieńcowe [*coronary artery bypass grafting* – CABG]), jest stosowanie DAPT przez 12 miesięcy. Preferuje się przy tym łączenie ASA z silnymi inhibitorami P2Y<sub>12</sub> (tikagrelor, prasugrel). Natomiast połączenie ASA z kłopidogrelem zaleca się tylko u chorych przyjmujących przewlekle doustne leki przeciwzakrzepowe (VKA, NOAC), u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania silnych inhibitorów P2Y<sub>12</sub>, lub gdy te leki są niedostępne albo pacjent odmówi ich przyjmowania z przyczyn ekonomicznych.

Pomimo stosowania leczenia zgodnego z wytycznymi, z wykorzystaniem zabiegów rewaskularyzacji serca, DAPT, intensywnego obniżania cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości oraz realizacji pozostałych zaleceń w ramach prewencji wtórnej, pacjenci po OZW w dalszym ciągu narażeni są na duże ryzyko wystąpienia ponownych incydentów sercowo-naczyniowych. Może to być częściowo związane z nasiloną generacją trombiny, obserwowaną u osób po OZW.<sup>25</sup> Istnieją dowody, że OAC są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń niedokrwiennych po OZW, oraz że ich połączenie z lekami przeciwplateletowymi jest skuteczniejsze niż stosowanie każdej z ww. grup leków osobno. Terapia skojarzona z wykorzystaniem warfaryny lub acenokumaru wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.<sup>26</sup> Dlatego też stosowanie OAC w połączeniu z lekami przeciwplateletowymi zaleca się wyłącznie u pacjentów po OZW,

u których istnieją inne wskazania do przewlekłej antykoagulacji (AF, stan po wszczęciu mechanicznej protezy zastawkowej, obecność skrzepiny w lewej komorze serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa itp.). W celu zmniejszenia ryzyka krwawień zaleca się przy tym skrócenie czasu trwania terapii potrójnej po implantacji stentu DES do 6 miesięcy, a w przypadku dużego ryzyka powikłań krwotocznych do miesiąca lub całkowitego zaniechania jej stosowania. Po wcześniejszym zakończeniu terapii potrójnej zaleca się kontynuowanie do 12 miesięcy po OZW terapii podwójnej: lek przeciwkrzepliwy z grupy NOAC lub VKA w połączeniu z kłopidogrelem lub ASA. Po 12 miesiącach zaleca się monoterapię (NOAC lub VKA).<sup>7</sup>

Wprowadzenie do praktyki klinicznej NOAC zapoczątkowało serię badań mających na celu ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa w zapobieganiu ponownym incydentom niedokrwiennym u pacjentów po OZW.

W badaniu APPRAISE II (Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome) oceniano efekt terapii apiksabanem w dawce 5 mg 2 razy dziennie u pacjentów po OZW przyjmujących standardowe leczenie przeciwplatetowe. Badanie zakończono przed czasem, po włączeniu 7392 osób, ze względu na brak wpływu tej terapii na częstość występowania zgonu z przyczyn sercowych, zawału serca i udaru niedokrwienego mózgu, przy istotnie zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych, w tym krwotoków śródczaszkowych oraz ciężkich krwawień zakończonych zgonem.<sup>27</sup>

W badaniu RE-DEEM (Dabigatran vs Placebo in Patients with Acute Coronary Syndromes on Dual Antiplatelet Therapy) oceniano wpływ 4 różnych dawek dabigatranu (50 mg 2 × dz., 75 mg 2 × dz., 110 mg 2 × dz., 150 mg 2 × dz.) w porównaniu z placebo na ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych oraz aktywność krzepnięcia u 1861 pacjentów z zawałem serca, z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST, poddanych standardowej terapii przeciwplatekowej.<sup>28</sup> Podczas 6-miesięcznej obserwacji w grupie chorych leczonych dabigatranem zaobserwowano, zależnie od dawki, 2–4-krotne zwiększenie ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszenie aktywności prozakrzepowej osocza ze zmniejszeniem stężenia D-dimeru średnio o 45% po 4 tygodniach terapii. Badanie to nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej do oceny wpływu różnych dawek dabigatranu na częstość występowania powikłań niedokrwiennych (zgon, zawał serca, udar niedokrwienny mózgu) oraz szczegółowej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla tego sposobu leczenia.<sup>28</sup>

Z kolei w badaniu ATLAS ACS 2–TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) oceniono wpływ terapii rywaroksabanem w dawce

2 razy dziennie 2,5 mg oraz 2 razy dziennie 5 mg w porównaniu z placebo na ryzyko wystąpienia powikłań niedokrwiennych i krwotocznych u 15 526 stabilnych pacjentów po przebytych OZW poddanych DAPT.<sup>29</sup> Rywaroksaban w obu dawkach zmniejszył częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego oceniającego skuteczność (zgon z przyczyn sercowych, zawał serca, udar mózgu), przy zwiększonym ryzyku krwawień niezwiązanych z CABG oraz krwawień śródczaszkowych, a także braku różnic w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem. Wpływ terapii rywaroksabanem na śmiertelność był zależny od dawki leku. Stosowanie leku w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów z przyczyn sercowych (2,7% vs 4,1%; p = 0,002) oraz śmiertelności całkowitej (2,9% vs 4,5%, p = 0,002) w porównaniu z placebo, czego nie zaobserwowano dla dawki 5 mg 2 razy dziennie.<sup>29</sup>

Biorąc pod uwagę wyniki wyżej wymienionych badań, w aktualnych wytycznych ESC dotyczących postępowania w OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z 2015 roku, postępowania w ostrym zawał serca z uniesieniem odcinka ST z 2017 roku oraz dla rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2018 roku<sup>5,6,30</sup> rekomenduje się rozważenie dołączenia do podwójnej terapii przeciwplatekowej rywaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B) tylko u pacjentów: 1) bez wcześniejszego wywiadu udaru mózgu lub przejściowego ataku niedokrwiennego; 2) leczonych kłopidogrelem; 3) u których stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań niedokrwiennych przy małym ryzyku powikłań krwotocznych.

### **Badania z randomizacją dotyczące NOAC w przewlekłej stabilnej CAD i PAD — implikacje kliniczne**

W wytycznych ESC dotyczących PAD u wszystkich objawowych chorych zaleca się monoterapię lekiem przeciwplatekowym – ASA lub kłopidogrelem (IA). Pacjenci bezobjawowi z chorobą tętnic kończyn dolnych nie mają wskazań do leczenia przeciwplatekowego (IIIA), podczas gdy u bezobjawowych chorych ze zwężeniem w tętnicy szyjnej powyżej 50% należy rozważyć leczenie przeciwplatekowe małą dawką ASA (IIaC).<sup>31</sup> Pacjenci po interwencji na tętnicach obwodowych, po miesięcznej podwójnej terapii przeciwplatekowej mają wskazania do ASA lub kłopidogrelu. Przewlekłe leczenie OAC stosuje się tylko w przypadku współistniejących wskazań do takiej terapii, czyli w przypadku AF, wszczepionej mechanicznej zastawki serca, skrzepliny w jamie serca lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. OAC można łączyć z lekiem przeciwplatekowym w przypadku niedawnego zabiegu rewaskularyzacyjnego. Celem stosowania leków przeciwplatekowych jest zapobieganie niedokrwieniu kończyn,

ale również zapobieganie wszelkim incydentom sercowo-naczyniowym, które są częstą przyczyną zgonów w tej populacji.<sup>32</sup> Autorzy wytycznych nie odnoszą się jednak do badania COMPASS, gdyż jego wyniki nie były jeszcze opublikowane. Natomiast wiedząc o przedwczesnym przerwaniu badania z powodu stwierdzonych korzyści terapii małą dawką rywaroksabanu z ASA, autorzy wytycznych brali pod uwagę konieczność uaktualnienia zaleceń.

Europejskie zalecenia postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej opublikowano w 2013 roku, czyli kilka lat przed badaniem COMPASS.<sup>33</sup> Wytyczne dotyczące leczenia przeciwplatekowego w stabilnej CAD są podobne – zaleca się stosowanie jednego leku przeciwplatekowego – ASA (IA) lub kłopidogrelu (IB). Podwójne leczenie przeciwplatekowe stosuje się tylko po PCI, a doustne antykoagulanty tylko wówczas, gdy istnieją dodatkowe wskazania do ich przyjmowania.<sup>33</sup>

Opublikowane w 2017 roku wyniki badania COMPASS mogą zmienić postępowanie w miażdżycy, czyli zarówno w CAD, jak i w PAD.<sup>3</sup> Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu, rywaroksabanu w dawce „naczyniowej” wraz z ASA oraz ASA w monoterapii w celu zmniejszenia ryzyka zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w CAD lub PAD. Było to badanie z randomizacją, z grupą kontrolną, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby do momentu wystąpienia określonej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do badania włączono 27 395 chorych ze stabilną miażdżycą tętnic (CAD i /lub PAD), których przydzielono losowo do jednej z trzech grup: 1) rywaroksaban 2,5 mg 2 razy dziennie i ASA 100 mg, 2) rywaroksaban 5 mg 2 razy dziennie i 3) ASA 100 mg.

Terapia skojarzona wiąże się zawsze z ryzykiem zwiększenia liczby powikłań krwotocznych. Dlatego też, dobierając dawkę rywaroksabanu do ramienia leczenia łączonego z ASA wykorzystano doświadczenia z wcześniejszego badania ATLAS ACS 2-TIMI 51, którego wyniki opisano w rozdziale części „Badania z randomizacją z NOAC w OZW i ich implikacje kliniczne. Miejsce NOAC w terapii OZW – aktualne zalecenia ESC”.<sup>29</sup>

W kryteriach włączenia do badania COMPASS dokładnie sprecyzowano definicję PAD i CAD. Definicja PAD była następująca (jedno z poniższych kryteriów):

- przebycie w przeszłości pomostowania aortalno-udowego
- przebycie w przeszłości pomostowania tętnic kończyn
- przebycie w przeszłości przezskórnej angioplastyki tętnic biodrowych
- przebycie w przeszłości przezskórnej angioplastyki tętnic pod pachwinowych
- przebycie w przeszłości amputacji kończyny lub stopy z powodu choroby tętnic

• chromanie przestankowe w wywiadzie ze spełnionym co najmniej jednym z poniższych kryteriów:

- wskaźnik kostka–ramię <0,90
- stwierdzone w angiografii lub w badaniu metodą USG doplerowskiego istotne ( $\geq 50\%$ ) zwężenie tętnicy obwodowej
- przebyta rewaskularyzacja tętnic szyjnych
- bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej powyżej 50% stwierdzone w angiografii lub ultrasonograficznym badaniu doplerowskim.

Definicja CAD była następująca (jedno z poniższych kryteriów):

- zawał serca w ciągu minionych 20 lat
- wielonaczyniowa CAD z występującymi obecnie lub w przeszłości objawami stabilnej lub niestabilnej dławicy piersiowej
- wielonaczyniowa PCI
- wielonaczyniowe CABG.

Kryteriami włączenia do badania COMPASS były PAD lub CAD. Choroba wieńcowa musiała dotyczyć osób w wieku 65 lat lub starszych, a jeśli byli młodsi, musiała współistnieć miażdżycza w dwóch lub więcej łóżyskach naczyniowych lub obecne były co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka (np. czynne palenie, cukrzyca, niewydolność nerek oszacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego <60 ml/min), niewydolność serca, nielakunarny udar niedokrwieny mózgu co najmniej 1 miesiąc wcześniej.

Takie założenia dotyczące kryteriów włączenia spowodowały, że w badaniu wzięli udział pacjenci z bardzo zaawansowaną miażdżycą. Należy zwrócić uwagę, że z badania wyłączono chorych przyjmujących wcześniej OAC, czyli założono, że nie dotyczy ono osób z AF. Wyłączono również pacjentów ze wskazaniami do DAPT, czyli przez rok po OZW lub po implantacji stentu.

Pozostałe kryteria wyłączenia z badania COMPASS obejmowały udar mózgu przebyty w ciągu ostatniego miesiąca lub kiedykolwiek przebyty udar mózgu krwotoczny lub lakunarny, niewydolność serca w III lub IV klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association – NYHA) lub z istotnym uszkodzeniem lewej komory (frakcja wyrzutowa <30%), zaawansowana niewydolność nerek (oszacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego <15 ml/min), a także przyjmowanie innego niż ASA leku przeciwplatekowego.

Badanie przerwano rok przed planowanym terminem zakończenia z powodu wykazania skuteczności stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie w skojarzeniu z ASA. Grupa przyjmująca rywaroksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie nie różniła się od grupy otrzymującej ASA pod względem częstości występowania złożonego punktu końcowego, natomiast zaobserwowano więcej dużych krwawień. Średni czas obserwacji w chwili przerwania badania wyniósł 23 miesiące. W grupie rywaroksabanu

w skojarzeniu z ASA pierwotny punkt końcowy złożony ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów i zawałów serca wystąpił u 379 pacjentów (4,1%) w porównaniu z 496 osobami (5,4%) w grupie ASA ( $p < 0,001$ ). Relatywna redukcja zdarzeń wynosiła 24% (HR 0,76). Interesujący jest fakt, że największa redukcja dużych zdarzeń dotyczyła udaru mózgu. Wystąpił on u 142 chorych (1,6%) w grupie otrzymującej ASA i u 83 pacjentów (0,9%) w grupie stosującej rywaroksaban w skojarzeniu z ASA ( $p < 0,001$ ; HR 0,58). W grupie leczenia łączonego obserwowano więcej dużych krwawień (288 pacjentów [3,1%] vs 170 pacjentów [1,9%];  $p < 0,001$ ). Relatywny wzrost liczby dużych krwawień wynosił 70% (HR 1,7). Liczba krwawień zakończonej zgonem i krwawień śródczaszkowych nie różniła się istotnie między tymi grupami. Liczba zgonów była niższa w grupie rywaroksabanu w skojarzeniu z ASA w porównaniu z samym ASA (313 [3,4%] vs 378 [4,1%];  $p = 0,01$ ; HR 0,82). Mimo istotnie większej liczby powikłań krwotocznych, uwzględniając redukcję złożonego punktu końcowego, leczenie rywaroksabanem w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie w połączeniu z ASA 100 mg przynosi korzyść kliniczną netto w postaci 20% relatywnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W populacji badania COMPASS chorobę wieńcową stwierdzono w każdej z grup wśród 90,5–90,8% populacji, natomiast PAD wśród 27,1–27,4% populacji. Chorobie tętnic obwodowych często towarzyszyła CAD. Poza wynikami dotyczącymi całej populacji badania COMPASS wyniki badania oceniano również osobno w populacji stabilnej CAD oraz w grupie pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych lub szyjnych.<sup>34,35</sup> Wyniki w każdej grupie są spójne z wynikami całego badania COMPASS. W ocenianych populacjach zwraca uwagę kilka elementów. Najczęstszymi powikłaniami krwotocznymi są krwawienia z przewodu pokarmowego. W badaniu dodatkowo oceniano przydatność stosowania inhibitorów pompy protonowej, na przykładzie pantoprazolu, w obniżaniu częstości występowania krwawień z przewodu pokarmowego. Tej części badania jeszcze nie opublikowano, a może być przydatna do interpretacji wyników.

Interesujący jest fakt, że wśród osób z CAD zaobserwowano istotną statystycznie redukcję zgonów u pacjentów leczonych rywaroksabanem w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA stosowanym w ramach w monoterapii (262 [3%] spośród 8313 vs 339 [4%] spośród 8261;  $p = 0,0012$ ; HR 0,77], której nie obserwowano w grupie osób z PAD. Różnica ta może wynikać z wielkości populacji. Wśród pacjentów z PAD liczba zgonów wynosiła 129 (5%) spośród 2492 w grupie rywaroksabanu z ASA w porównaniu z 142 (6%) z 2504 w grupie ASA. Dodatkowo wykazano istotną redukcję występowania dużych powikłań miażdżycy kończyn dolnych, w tym

amputacji, które wystąpiły u 32 chorych (1%) leczonych rywaroksabanem z ASA w porównaniu z 60 (2%) w grupie osób przyjmujących tylko ASA ( $p = 0,0037$ ; HR 0,54).

Należy dodać, że COMPASS to pierwsze i jak dotąd jedyne badanie z randomizacją oceniające działanie NOAC u pacjentów z przewlekłą objawową miażdżycą. Wcześniej w dwóch badaniach oceniano skuteczność warfaryny w podobnych grupach pacjentów. W badaniu WARIS II oceniano działanie warfaryny, warfaryny w skojarzeniu z ASA oraz ASA w monoterapii w leczeniu 3630 pacjentów po przebytych zawałach serca.<sup>26</sup> W 4-letniej obserwacji, w porównaniu z ASA, wykazano znamiennej redukcję występowania złożonego punktu końcowego (zgonu, zawału serca lub udaru niedokrwinnego) zarówno u pacjentów otrzymujących warfarynę w monoterapii, jak i w grupie poddanej terapii skojarzonej. Stosowanie warfaryny znacząco zwiększyło jednak ryzyko wystąpienia dużych powikłań krwotocznych ( $p < 0,001$ ). W badaniu WAVE grupę 2161 pacjentów z PAD poddano randomizacji do grupy leczonej OAC w skojarzeniu z lekiem przeciwplateletowym lub grupy stosującej lek przeciwplateletowy w monoterapii.<sup>36</sup> W 3-letniej obserwacji, w grupie terapii skojarzonej, nie wykazano istotnej redukcji występowania złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu) ani powikłań miażdżycy obwodowej, natomiast zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka krwawień zagrażających życiu (ryzyko względne [*relative risk* – RR] 3,41; 95% CI 1,84–6,35;  $p < 0,001$ ).<sup>36</sup>

W styczniu 2018 roku zakończyła się rekrutacja do badania VOYAGER PAD, w którym 6500 osób z PAD kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego lub interwencyjnego leczonych ASA w dawce 100 mg na dobę randomizowano do grupy stosującej rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie lub do grupy otrzymującej placebo. W badaniu dopuszcza się jednoczesne stosowanie przez krótki czas po interwencji inhibitorów P2Y<sub>12</sub>. Badanie zostanie zakończono po osiągnięciu założonej liczby 1015 zdarzeń wchodzących w złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niedokrwienności, ostre niedokrwienie kończyny, amputacja). Badanie VOYAGER PAD jest badaniem międzynarodowym, wielośrodkowym, z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby.<sup>37</sup>

Reasumując, wyniki badania COMPASS mogą stanowić przełom w terapii miażdżycy. Leczenie łączone rywaroksabanem w dawce 5 mg 2 razy dziennie i ASA w dawce 100 mg przynosi długotrwałe korzyści kliniczne zarówno w stabilnej CAD, jak i objawowej miażdżycy tętnic obwodowych. Rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie podawany w skojarzeniu z ASA zarejestrowano do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje CAD lub objawowa PAD, obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwienności.

## Podsumowanie

Doustne leki przeciwkrzepliwe są powszechnie stosowane w terapii zapobiegającej zatorowości obwodowej, w tym w celu zmniejszenia ryzyka udaru u pacjentów z AF i po wszczepieniu sztucznych zastawek serca. Z kolei wciąż zwiększa się populacja chorych wymagających stosowania nie tylko OAC, ale także DAPT. Klasyycznym przykładem jest pacjent z AF i stabilną CAD lub OZW leczony za pomocą PCI. Decyzja o czasie trwania terapii potrójnej (OAC + DAPT) jest trudna i musi być oparta na indywidualnej ocenie ryzyka kolejnych incydentów zakrzepowych, takich jak zgon, zawał serca czy udar niedokrwienny mózgu, a więc efektywności leczenia z jednoczesnym oszacowaniem ryzyka poważnych powikłań krwotocznych, między innymi udaru krwotocznego mózgu i krwawień z przewodu pokarmowego, czyli oceną bezpieczeństwa stosowanej terapii. W ostatnich latach, kiedy w leczeniu przeciwzakrzepowym zaczęto stosować NOAC, terapie potrójna i podwójna (NOAC + inhibitor receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub>) stały się bezpieczniejsze, przynajmniej ze skutecznością porównywalną z lekami starszej generacji – VKA. Dowiedziano tego dla trzech obecnych na polskim rynku leków z grupy NOAC – dabigatranu (inhibitora trombiny), rywaroksabanu i apiksabanu (inhibitorów czynnika krzepnięcia Xa). Wyniki badań z randomizacją z edoksbanem (inhibitorem czynnika Xa) będą ogłoszone wkrótce.

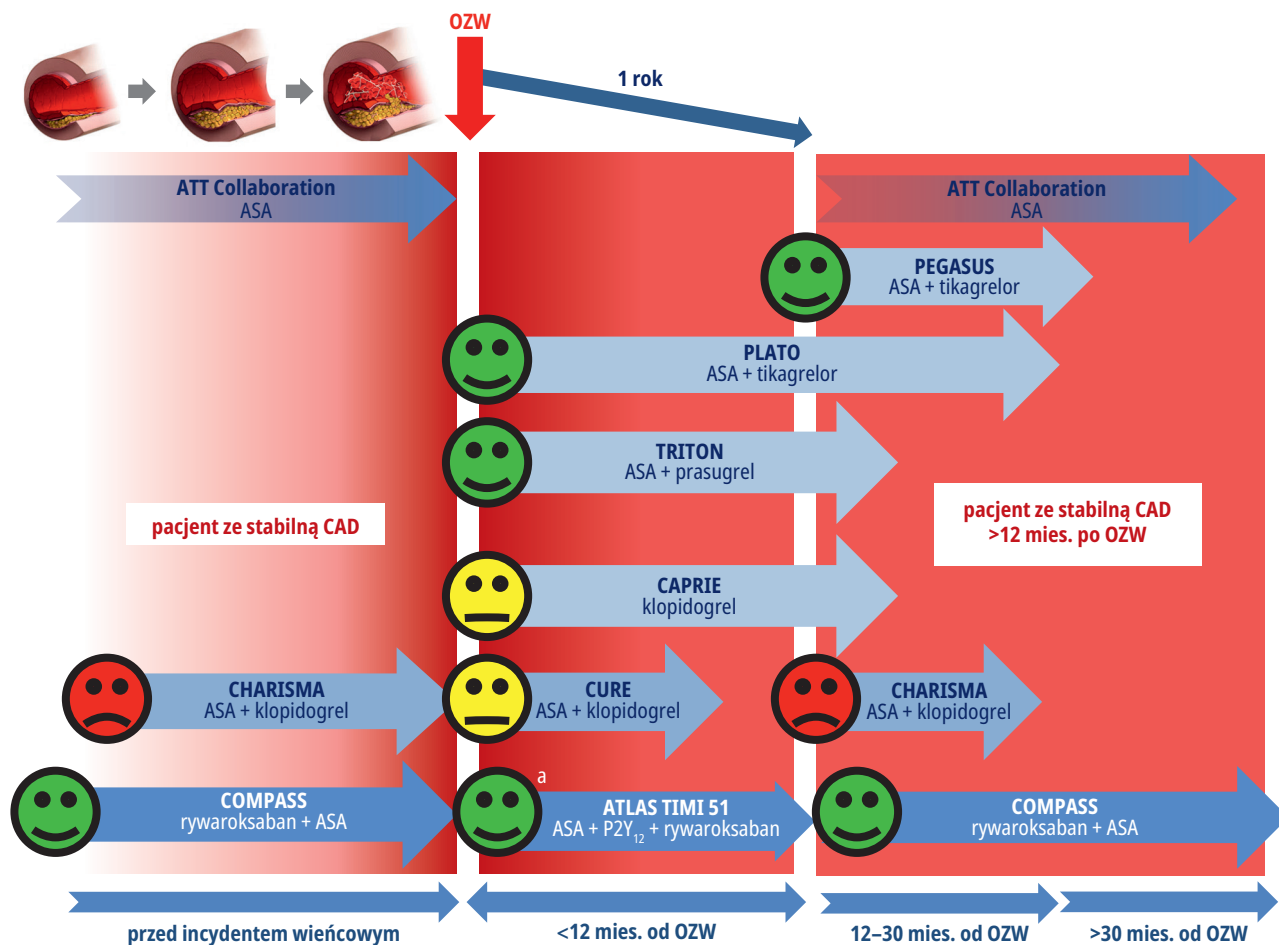
Niezależnie od wskazań do stosowania NOAC wynikających z ryzyka udaru mózgu, a także różnych koncepcji leczenia chorych wymagających jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych w związku z zabiegami PCI okazało się, że rywaroksaban stosowany w małej dawce („naczyniowej”) zmniejsza ryzyko kolejnych incydentów zakrzepowych, jeżeli doda się go do DAPT u pacjentów po przebytych OZW. W wytycznych ESC zaleca się jednak w tym przypadku ostrożność, ponieważ taka terapia zwiększa jednocześnie częstość występowania powikłań krwotocznych. Należy zatem jeszcze raz podkreślić znaczenie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka. Dlatego też zdecydowano o klasie zaleceń IIB („można rozważyć”). Brak konieczności okresowego oznaczania wskaźnika INR i na tej podstawie doboru dawki starszej generacji leków przeciwzakrzepowych, acenokumarułu i warfaryny, też przyczynił się do zwiększenia popularności NOAC.

Niewątpliwie jednak najciekawsze okazało się to, czego nikt nie przewidywał, a mianowicie potencjalny wpływ plejotropowego mechanizmu działania leków z grupy NOAC poprzez receptory PAR1 i PAR2, znajdujące się na płytkach krwi i wielu innych komórkach, na modyfikację przebiegu miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych. Kliniczne korzyści wypływające z tych nowo odkrytych działań NOAC udowodniono

obecnie dla jednego leku z tej grupy – rywaroksabanu. W wielośrodkowym badaniu z randomizacją COMPASS, przeprowadzonym w populacji ponad 27 000 pacjentów ze stabilną CAD i/lub PAD, udowodniono, że w grupie leczonej rywaroksabanem w skojarzeniu z ASA pierwotny punkt końcowy złożony ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów i zawałów serca wystąpił istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej tylko ASA.<sup>1</sup> Relatywna redukcja zdarzeń wynosiła 24%, a największa dotyczyła udaru mózgu. Także liczba zgonów była istotnie niższa w grupie leczonej rywaroksabanem w skojarzeniu z ASA w porównaniu z samym ASA. Mimo istotnie większej liczby powikłań krwotocznych, przy uwzględnieniu redukcji złożonego punktu końcowego, leczenie rywaroksabanem w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie w połączeniu z ASA w dawce 100 mg przynosi korzyść kliniczną netto w postaci 20-procentowej relatywnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei w podgrupie pacjentów z PAD wykazano istotne zmniejszenie występowania dużych powikłań miażdżycy kończyn dolnych, w tym amputacji.

Wydaje się, że wyniki badania COMPASS mogą stanowić przełom w terapii miażdżycy, i to nie tylko u osób z CAD. Biorąc pod uwagę olbrzymią liczbę pacjentów z CAD (około 3 mln osób) i/lub PAD w Europie i w Polsce oraz nadal największą liczbę zgonów w naszym kraju z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (51% u kobiet i 41% u mężczyzn, w tym osób w wieku produkcyjnym – 18–65 lat), każda nowa terapia zmniejszająca liczbę zgonów i inwalidztwa spowodowanego chorobami tętnic jest bardzo oczekiwana.<sup>38</sup> Tym bardziej, że nadumieralność w Polsce jest niezwykle wysoka – 38% mężczyzn i 17% kobiet umiera przed osiągnięciem 65. roku życia i jest to najwyższy współczynnik w Unii Europejskiej.<sup>39,40</sup> Większość tych zgonów jest spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego, a więc przede wszystkim miażdżycą. Można się więc spodziewać, że wyniki badania COMPASS zostaną uwzględnione w kolejnej edycji wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia stabilnej CAD oraz PAD. **RYCINA 3** jest kluczową ilustracją stanowiska ekspertów dotyczącego zastosowania NOAC u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych i obwodowych na tle innych badań dotyczących leczenia przeciwplatekcyjnego i przeciwkrzepliwego. Należy przy tym zaznaczyć, że nie dotyczy ona prewencji udaru mózgu u chorych z AF. Badania te omówiono w części „Badania z randomizacją porównujące VKA i NOAC u pacjentów z AF poddanych PCI”.

Na zakończenie nie sposób nie wspomnieć o ogłoszonych (i równoległe opublikowanych) podczas Kongresu ESC w 2018 roku, wynikach badania COMMANDER HF (Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and



**RYCINA 3.** Kluczowa ilustracja stanowiska ekspertów dotyczącego zastosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych i obwodowych na tle innych badań dotyczących leczenia przeciwplateletowego i przeciwkrzepliwego. Opis: Zastosowanie optymalnych modeli terapii przeciwplateletowej/przeciwkrzepliwiej u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) stanowiło obiekt wielu różnych badań klinicznych z randomizacją. Leczenie to można podzielić na 3 okresy: przed ostrym zespołem wieńcowym (OZW) u pacjenta ze stabilną CAD, bezpośrednio po OZW (przyjmując w uproszczeniu najczęstszy model rocznej terapii przeciwplateletowej po OZW) oraz leczenie w okresie późniejszym – więcej niż rok po OZW. Przy czym można przyjąć, że wieloletnie leczenie po OZW nie różni się zasadniczo od modelu leczenia przed OZW. Proponowana rycina mogłaby zatem stanowić również model kołowy, gdzie pacjent po wielu latach po OZW leczony jest tak samo jak osoba leczona w ramach prewencji incydentu wieńcowego. Na rycinie symbolami uśmiechniętej zielonej twarzy oznaczono wyniki badań klinicznych stanowiących aktualnie najmocniejszy dowód w kategoriach medycyny opartej na faktach (EBM) na preferowanie takiego właśnie modelu postępowania. Symbolem smutnej czerwonej twarzy oznaczono badania, w których proponowany schemat postępowania nie okazał się istotnie statycznie lepszy od porównywanej alternatywy (np. badanie CHARISMA). Należy zwrócić uwagę, że część badań nie miała charakteru prospektywnych programów klinicznych z randomizacją (np. ATT Collaboration), dlatego stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w monoterapii jest wynikiem konsensusu ekspertów opartego na dużej metaanalizie badań – tych badań nie oznaczono symbolami twarzy; dla części badań przyjęto symbol żółtej, neutralnej twarzy – są to badania korzystne dla proponowanej terapii (np. ASA + kłopidogrel po OZW, albo kłopidogrel zamiast ASA po OZW), ale na podstawie wyników nowszych badań stały się one aktualnie gorszym sposobem postępowania niż np. podawanie połączenia ASA + tikagrelor lub ASA + prasugrel

**a** Alternatywa tylko dla pacjentów bez wcześniejszego udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu leczonych ASA i kłopidogrelem, klasa zaleceń IIB według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.<sup>6</sup>

Skróty: P2Y<sub>12</sub> – inhibitor receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub>

Coronary Disease).<sup>41</sup> U 5022 pacjentów z niewydolnością serca, ze zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych i frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 40\%$ , rozpoznaną CAD i z rytmem zatokowym stosowano rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie lub placebo. Chorzy przyjmowali leki wykorzystywane w leczeniu niewydolności serca (99,5%) oraz ASA (93,1%) lub DAPT (34,8%). Jednak złożony punkt końcowy (zgon z każdej przyczyny, udar mózgu i zawał serca) wystąpił z podobną częstością w obu

grupach, przy również podobnym poziomie bezpieczeństwa obu terapii. Wyniki te świadczą o tym, że podstawowy mechanizm działania rywaroksabanu (wpływ na układ krzepnięcia) oraz potencjalny wpływ mechanizmów pleiotropowych, a więc jego oddziaływanie poprzez wspomniane receptory PAR1 i PAR2, prawdopodobnie nie leżą u podstawy zdarzeń sercowo-naczyniowych występujących u pacjentów z bardziej zaawansowaną niż w badaniu COMPASS niewydolnością serca.

## INFORMACJE O ARTYKULE

**KONFLIKT INTERESÓW** Wszyscy autorzy otrzymali honoraria wykładowe za udział w sesjach satelitarnych i gremiach doradczych następujących firm farmaceutycznych – producentów leków przeciwkrwepnych i przeciwkrzepiających: MB, Bayer, Sanofi; KfJ, Adamed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Polpharma, Sanofi; MG, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim; JL, AstraZeneca, Bayer; ML, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer; JS, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Polpharma, Sanofi; AW, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Sanofi; WW, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu (uaktualnienie z dnia 20.05.2019): Witkowski A, Barylski M, Filipiak KJ, i wsp. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the treatment of coronary and peripheral atherosclerosis. Expert Consensus of the Association for Cardiovascular Interventions, Working Group on Intensive Cardiac Care and Resuscitation, and Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2019; 77: 490-508. doi: 10.5603/KP.a2019.0033 (wersja angielska).

## PIŚMIENNICTWO

- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, i wsp. 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: 1107-1115.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, i wsp. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1513-1524.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, i wsp. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319-1330.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, i wsp. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1330-1393.
- Ibanez B, James S, Agewall S, i wsp. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70: 1082.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, i wsp. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: 87-165.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, i wsp. 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: 213-260.
- Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29: 10-20.
- van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med.* 2012; 125: 417-420.
- Wang L, Zhang D, Raghavan N, i wsp. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38: 448-458.
- Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51: 687-694.
- Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 549-558.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, i wsp. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36: 386-399.
- Bonaca MP, Creager MA, Olin J, i wsp. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 2157-2164.
- Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, i wsp. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res.* 2014; 101: 344-351.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, i wsp. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2038-2047.
- Valgimigli M, Patilalakis A, Thury A, i wsp. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 805-815.
- Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, i wsp. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J.* 2017; 38: 1034-1043.
- Varenne O, Cook S, Sideris G, i wsp. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018; 391: 41-50.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, i wsp. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015; 169: 472-478.e5.
- Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1580-1582.

- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, i wsp. The AUGUSTUS investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1509-1524.
- Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J.* 2018; 196: 105-112.
- Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, i wsp. Subgroup analysis from the REDUAL PCI trial: dual antithrombotic therapy with dabigatran in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. Paper presented at: AHA Scientific Sessions 2017; Nov 14, 2017; Anaheim, California.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, i wsp. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994; 90: 61-68.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, i wsp. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347: 969-974.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, i wsp. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 365: 699-708.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, i wsp. 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.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366: 9-19.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 267-315.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, i wsp. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39: 763-816.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, i wsp. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 (Suppl 1): S1-S75.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2949-3003.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, i wsp. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 205-218.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, i wsp. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 219-229.
- Anand S, Yusuf S, Xie C, i wsp. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial I. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 217-227.
- Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, i wsp. Rationale and design for the vascular outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J.* 2018; 199: 83-91.
- Jankowski W, Kuskowski P, Strojny M, Trawka J. Analiza zmian społeczno-demograficznych oraz wpływu złego odżywiania, niedostatecznej aktywności fizycznej, nałogów i innych czynników ryzyka na rozpowszechnienie oraz koszty cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych w Polsce. Stan obecny i prognoza do 2030 roku. *KPMG w Polsce.* 2018; 1-76.
- Informacja o sytuacji społeczno-gospodarczej kraju w 2016 r. Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spolesczno-gospodarczej/informacja-o-sytuacji-spolesczno-gospodarczej-kraju-w-2016-r-1,56.html>.
- Sytuacja demograficzna Polski na tle Europy. Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-na-tle-europy,27,1.html>.
- Zannad F, Anker SD, Byra WM, i wsp. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1332-1342.