

# Czy doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K zwiększają ryzyko zawału serca?

Stefan Grajek, Marta Kałużna-Oleksy

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

## Jak cytować / How to cite:

Grajek S, Kałużna-Oleksy M, Do non-vitamin K antagonist oral anticoagulants increase the risk of myocardial infarction? *Kardiol Pol.* 2022; 80(1): 16–24, doi: 10.33963/KPa.2022.0017

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Kałużna-Oleksy, I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 92 22, e-mail: marta.kaluzna@wp.pl  
Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2022

## STRESZCZENIE

Stosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u chorych z migotaniem przedsionków, w prewencji udarów mózgu i zatorowości obwodowej, w porównaniu z warfaryną ma większą skuteczność, jednocześnie przy mniejszej liczbie powikłań krwotocznych. Jednakże wyniki wielu badań wskazują, że inhibitory trombiny w przeciwieństwie do inhibitorów czynnika Xa zwiększają ryzyko zawału serca. Prezentowana metaanaliza potwierdza to spostrzeżenie. Dabigatran w porównaniu z warfaryną zwiększa ryzyko zawału serca o 30%. Ten wzrost ryzyka jest również istotnie większy w porównaniu z antagonistami czynnika Xa. W metaanalizie omówiono konsekwencje kliniczne tego fenomenu u chorych z migotaniem przedsionków leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową i pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową.

**Słowa kluczowe:** doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K, NOAC, ryzyko, zawał serca

## OD BADANIA RE-LY DO BADANIA PIONEER

Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) u chorych z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) z uwagi na większą, w porównaniu z warfaryną, skuteczność w prewencji udarów mózgu i zatorowości obwodowej przy mniejszej liczbie powikłań krwotocznych jest powszechnie akceptowane [1]. Od kilku lat wytyczne europejskie zgodnie rekomendują ich stosowanie. W 2009 roku opublikowano wyniki dużego badania z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*), porównującego skuteczność dabigatranu i warfaryny w leczeniu chorych z przewlekłym AF (RE-LY) [2]. Wyniki były niejednoznaczne. Dabigatran w dawce 110 mg 2 × dziennie w porównaniu z warfaryną nie redukowało istotnie udarów mózgu, jak i zatorowości obwodowej ale istotnie rzadziej obserwowano powikłania krwotoczne. I odwrotnie, dabigatran w dawce 150 mg 2 × dziennie istotnie redukowało częstość udaru mózgu i zatorowości obwodowej, ale powikłania krwotoczne występowały w podobnym odsetku, jak u chorych leczonych warfaryną. U chorych leczonych dabigatranem zaobserwowano zaskakujący wzrost liczby zawałów serca (MI, *myocardial infarction*). Odpowiednie liczby dla

dawek 110 mg i 150 mg wynosiły 86 i 89 pacjentów, dla warfaryny 63. Te wyraźne różnice powodowały wzrost względnego ryzyka (RR, *relative risk*) MI i wynosiły odpowiednio dla obu dawek dabigatranu RR 1,35 (0,98–1,87) oraz RR 1,38 (1,0–1,91) [2]. W trakcie debaty, podczas rejestracji leku w USA ujawniono, że „nie zauważono” 69 powikłań krwotocznych, jednego udaru mózgu, jednego zatoru obwodowego, pięciu epizodów przejściowego niedokrwienia mózgu oraz 28 skąpoobjawowych i czterech jawnych klinicznych MI [3, 4]. W 2012 roku Uchino [5] przedstawił rezultaty metaanalizy dotyczącej wpływu dabigatranu na ryzyko ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*). Autor porównał wyniki stosowania dabigatranu w różnych wskazaniach klinicznych (AF, aktywna zakrzepica żył, prewencja zakrzepicy) z różnymi komparatorami (enoksaparyna, warfaryna, placebo) i do analizy włączył oryginalne wyniki z badania RE-LY [2]. Wykazał, że lek zwiększa ryzyko MI o 30% [5]. W tej sytuacji koniecznym stało się ponowne przeliczenie incydentów zawałowych [6]. Skorygowana liczba MI była nadal większa w porównaniu z warfaryną i wynosiła dla dawek dabigatranu 110 mg i 150 mg odpowiednio 98 i 97, dla warfaryny 75. Ponownie oszacowane ryzyko MI dla dawek 110 mg i 150 mg u chorych

wchodzących do badania (*intention to treat*) wynosiło: RR 1,29 (0,96–1,75) i RR 1,27 (0,94–1,71), dla obu dawek łącznie RR 1,28 (0,98–1,67). U chorych biorących przez cały okres badania leki (*on-treatment*) odpowiednie wskaźniki ryzyka dla dawki 110 mg i 150 mg wynosiły: RR 1,32 (0,95–1,84) oraz RR 1,30 (0,98–1,81). Po korekcie ponownie oszacowane ryzyko MI formalnie nie osiągnęło istotności statystycznej, nadal jednak „ocierało” się o tę granicę i wynosiło niezmiennie około 30% [6]. W wielu kolejnych metaanalizach potwierdzono istotny wzrost ryzyka MI u chorych leczonych dabigatranem [7–12]. Co więcej w przeciwieństwie do rywaroksabanu i apiksabanu dabigatran istotnie zwiększał ryzyko MI w różnych wskazaniach klinicznych (AF, ACS, aktywna zakrzepica żył, prewencja zakrzepicy) i różnych komparatorach (enoksaparyna, warfaryna, placebo) [7–10]. Lip i wsp. [13] u pacjentów z AF pośrednio porównali wyniki leczenia dabigatranem, rywaroksabanem i apiksabanem [2, 13–15]. We wszystkich tych RCT wspólnym komparatorem była warfaryna. U leczonych dabigatranem wykazano wyraźnie większe ryzyko MI w porównaniu z apiksabanem i rywaroksabanem [13], jednak w konkluzji stwierdzono, że zaobserwowane różnice w między lekami z grupy NOAC wymagają potwierdzenia w RCT bezpośrednio porównujących poszczególne leki. Jak wiadomo, takich badań jak dotąd nie wykonano. W 2013 roku Artang i wsp. [9] dowiedli, iż cała grupa bezpośrednich inhibitorów trombin (DTI, *direct thrombin inhibitors*) do których należy dabigatran, w porównaniu z warfaryną istotnie zwiększa o około 30% ryzyko MI, podczas gdy inhibitory czynnika X (*FXa inhibitors*) nieco zmniejszają lub pozostają bez istotnego wpływu na ryzyko MI. W 2016 roku Morimoto i wsp. [12] dokonali sieciowej metaanalizy porównującej wyżej wymienione NOAC, dodatkowo dołączając edoksaban w dawce 30 mg i 60 mg, ksymelagatran oraz aspirynę i idraparynuks. W porównaniu z warfaryną pierwotny złożony punkt końcowy — definiowany nieco odmiennie w każdym z analizowanych badań — był dla wszystkich NOAC podobny, natomiast ryzyko MI było zróżnicowane, przy czym najwyższe charakteryzowało dabigatran w dawce 110 mg [12]. Cytowane powyżej wnioski z metaanaliz obciążających DTI oparto na analizie wyników RCT.

Dane z dużych rejestrów codziennej praktyki klinicznej (RWD, *real world registry*) w większości nie potwierdziły wzrostu ryzyka MI po leczeniu dabigatranem [16–19].

Jakkolwiek w jednym z nich, u pacjentów z AF zmianie warfaryny na dabigatran w porównaniu z chorymi leczonymi stale warfaryną, towarzyszył istotny wzrost ryzyka MI [20]. W największej metaanalizie szacującej RCT i RWD łącznie (powyżej 550 tysięcy chorych) nie stwierdzono wzrostu ryzyka MI podczas leczenia dabigatranem [21]. Różnice w wynikach między RCT i RWD wynikają przede wszystkim z odmiennych założeń badawczych i niejednorodnych zmiennych zakłócających. Nie kwestionując dużej wartości informacyjnej RWD, RCT nadal stanowią „złoty standard” w badaniach klinicznych [22–25]. To właśnie

na wynikach tych badań oraz okresowo publikowanych metaanalizach opierają się nieustannie modernizowane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*). W badaniu RE-LY [2] wzrost ryzyka MI był niewielki i wynosił 0,74% na rok w grupie dabigatranu i 0,53% w grupie warfaryny. Oszacowany NNH (*number needed to harm*) tj. liczba chorych z MI wywołanych przez dabigatran wynosiła około 1/500. Skuteczność dabigatranu w prewencji udarów mózgu i zatorowości obwodowej uzasadniała opinię, że obserwowane korzyści przewyższają niewielki wzrost ryzyka MI [22]. Opinię można było akceptować do czasu publikacji wyników badań u chorych z AF leczonych NOAC oraz pierwotną angioplastyką (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Pierwszym było PIONEER AF PCI z rywaroksabanem [26] następnie RE-DUAL PCI z dabigatranem [27], kolejne AUGUSTUS z apiksabanem [28] i ostatnie ENTRUST AF PCI z edoksabanem [29]. Wyniki leczenia tym ostatnim lekiem chorych z AF zaprezentowano najpóźniej [30] i jako ostatni z „wielkiej czwórki” pojawił się w Polsce.

### KRAJOBRAZ PO BADANIU PIONEER

Wymienione badania ukazały się w latach 2016–2019, chorzy z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*) stanowili 40%–50%, pozostali ACS. Niewielki wzrost liczby zawałów w porównaniu z warfaryną stwierdzono w badaniu ENTRUST AF-PCI (edoksaban 60 mg) 29 vs 23 [29], natomiast bardzo wyraźny w badaniu RE-DUAL PCI, dla obu dawek łącznie 70 vs 29 [27]. Dla dawki 110 mg RR zgonu, MI i zakrzepicy w stencie (ST, *stent thrombosis*) wynosiło odpowiednio: 1,12 (0,76–1,65); 1,51 (0,94–2,41) oraz 1,86 (0,78–4,40). Lepsze rezultaty uzyskano przy zastosowaniu dawki 150 mg. Ryzyko zgonu, MI i ST wynosiło odpowiednio: RR 0,83 (0,51–1,34); RR 1,16 (0,66–2,04); RR 0,99 (0,35–2,81). W rekomendacjach ESC zasugerowano u chorych z AF leczonych PCI stosowanie większej dawki dabigatranu. Oczywiście, u pacjentów z AF leczonych dabigatranem można i wykonuje się zabiegi PCI, podnoszone zastrzeżenia nie łączą się w żaden sposób z wykonywaniem zabiegu, ale z prozakrzepowymi właściwościami leku. Agresywna terapia przeciwplatekowa w okresie okołozabiegowym po części neutralizuje potencjalny wzrost ryzyka MI, jakkolwiek podwyższone ryzyko utrzymuje się przez cały okres zażywania dabigatranu.

Nagromadzone dane i narastające wątpliwości wokół DTI, skłoniły nas do skonstruowania metaanalizy oceniającej wpływ NOAC na ryzyko MI u chorych z AF [31]. Osiem RCT spełniło kryteria włączenia. Analizowana populacja obejmowała 81 943 chorych, a spośród nich 1653 (2,1%) osoby przebyły MI. Wyselekcjonowana populacja spełniała następujące kryteria:

- wszyscy chorzy mieli utrwalone AF;
- każdy z „wielkiej czwórki” NOAC był prezentowany przez dwa RCT: u nieleczonych PCI i leczonych PCI;
- we wszystkich badaniach komparatorem była warfaryna.

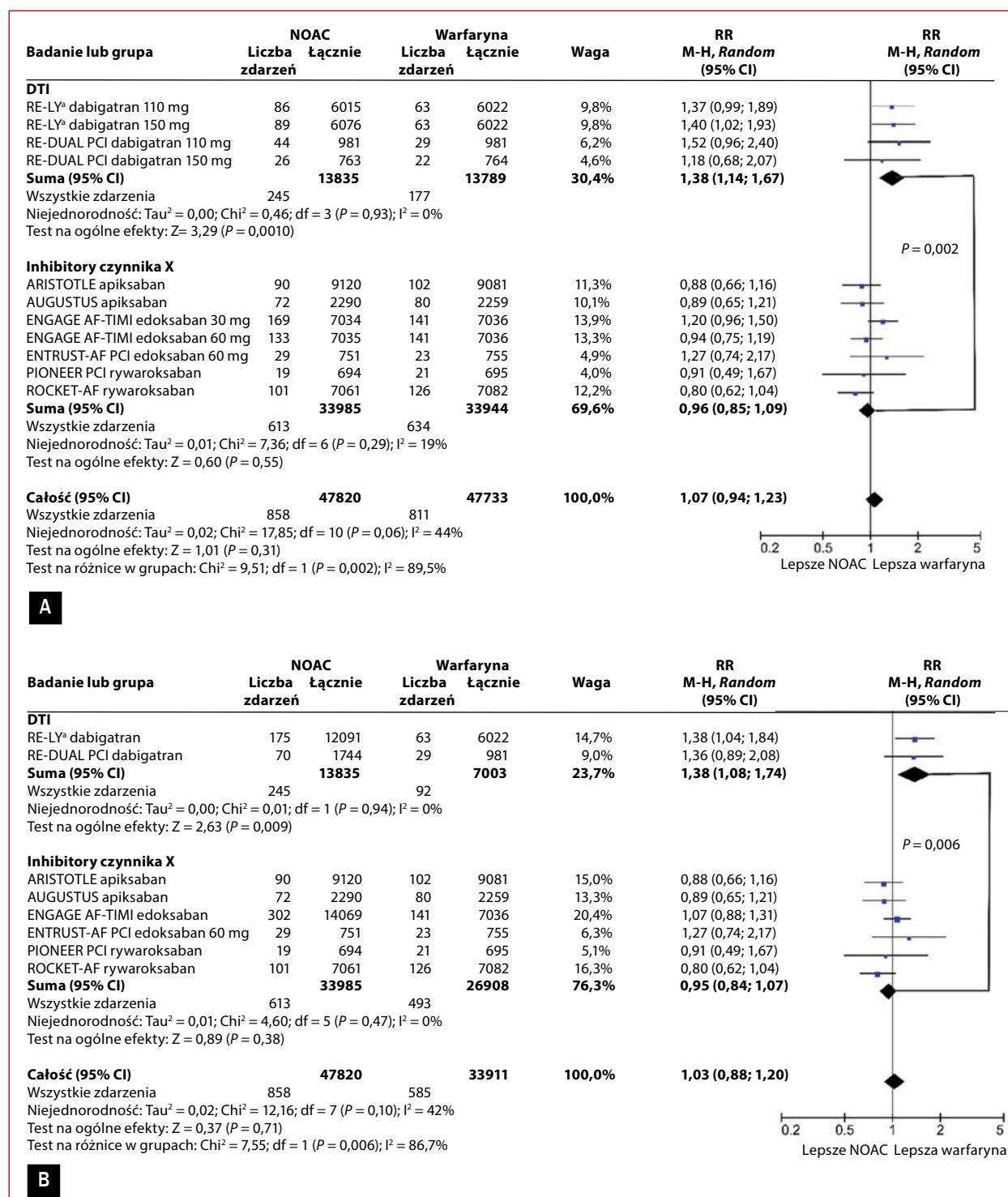
Populacja ta prezentowała najbardziej homogeną grupę chorych spośród cytowanych powyżej metaanaliz. Ocenę danych przeprowadzono na podstawie oryginalnych danych z badania RE-LY [2], jak i po uwzględnieniu poprawek Hohnlosera [6]. Nadto bezpośrednie porównania z warfaryną wykonywano dwukrotnie. Po pierwsze porównanie obu dawek dabigatranu z warfaryną pozwalało na ocenę wielkości ryzyka MI dla każdej z dawek. W badaniach RE-LY [2] i RE-DUAL PCI [27] grupa kontrolna (warfaryna) dla obu dawek dabigatranu była wspólna, przez co taki sposób obliczeń podwajał liczbę chorych z grupy kontrolnej. Mogło to prowadzić do niewłaściwego odczytania poziomu istotności statystycznej. Analizę powtarzano więc po raz drugi, sumując obie subpopulacje (dawki: 110 mg + 150 mg) oszacowując łączny wskaźnik ryzyka MI. Podobną strategię obliczenia zastosowano dla badania ENGAGE AF, w którym testowano dwie dawki edoksabanu 30 mg x 2 i 60 mg x 2 przy wspólnej grupie kontrolnej [30]. Z badania PIONEER oceniano tylko rekomendowaną dawkę rywaroksabanu 15 mg x 1 [26], z badania ARISTOTLE apiksaban w dawce 5 mg x 2 [28]. Na **rycynie 1** zaprezentowano wynik oszacowanego ryzyka MI przy stosowaniu NOAC z uwzględnieniem poszczególnych dawek dabigatranu i edoksabanu (**ryc. 1A**) i po ich połączeniu (**ryc. 1B**). Dabigatran w porównaniu z warfaryną w obu oszacowaniach istotnie zwiększał ryzyko MI o 38%. Inhibitory czynnika Xa w porównaniu z warfaryną redukowały ryzyko MI o około 4%–5% (różnica nieistotna). Nadto zanotowano istotną różnicę między dabigatranem a inhibitorami czynnika Xa. Po zastosowaniu korekty Hohnlosera [6] oszacowania nie zmieniły się zarówno w grupie *intention to treat* jak i *on treatment* [31]. Leczenie dabigatranem porównaniu z warfaryną, jak i inhibitorami czynnika Xa obciążone było istotnym wzrostem ryzyka MI. Wyniki naszej metaanalizy potwierdziły spostrzeżenia z lat ubiegłych, dodatkowo uwzględniając badania, w których wykonano PCI z zastosowaniem NOAC z pojedynczą (SAPT, *single antiplatelet therapy*) lub podwójną (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) terapią przeciwplateletową. Z kolei analiza sieciowa pozwoliła ocenić ryzyko MI porównując poszczególne dawki analizowanych leków między sobą (**ryc. 2**). Obie dawki dabigatranu istotnie zwiększają ryzyko MI, szczególnie w porównaniu z rywaroksabanem i apiksabanem oraz, co zaskakuje, z warfaryną. Wyniki naszej metaanalizy są zgodne z analizami sieciowymi innych autorów [11, 32]. W **tabeli 1** zaprezentowano oszacowany wskaźnik SUCRA (w skali od 1% do 100%), który w istocie jest listą badanych leków najskuteczniej redukujących ryzyko MI. Rywaroksaban 15 mg — 90% skuteczności, apiksaban 5 mg — 80%, dabigatran 150 mg — 14%, dabigatran 110 mg — 8%, warfaryna — 52%. Wynik rankingu jest jednoznaczny, najłagodniejszą protekcję MI gorszą od grupy kontrolnej wykazuje dabigatran w obu dawkach. Klasyfikacja ujawniła różnicowany wpływ NOAC na ryzyko MI co potwierdza opinie iż w przypadku tej grupy leków nie można mówić o efekcie klasy.

## MECHANIZM

Mechanizm prokoagulacyjnego działania dabigatranu jest niejasny. Supresja trombiny po dabigatranie jest słabsza niż po warfarynie. Efekt działania zależy od jego stężenia w surowicy, kiedy poziom leku się obniża może dochodzić do paradoksalnego generowania kompleksu trombiny [33]. Paradoks hiperkoagulacyjny może być następstwem supresji kompleksu trombina-trombomodulina (TM) i uaktywnienia negatywnego mechanizmu zwrotnego poprzez hamowanie aktywności białka C [34]. W pracy Artanga i wsp. [9] zasugerowano mechanizm „eksplozji trombinowej”, tj. rozczepienie kompleksu trombina-lek w obecności podwyższonych stężeń czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*), uwalnianego z pękającej blaszki miażdżycowej. Niezależnie od aktywności TM czy białka C, jak również od stężenia TF, leki blokujące czynnik X nie wpływają na kompleks trombiny i nie wykazują podobnych własności prokoagulacyjnych [34]. Niektórzy postulują wzrost aktywności płytek przez zwiększenie gęstości ich receptorów trombinowych PAR-1 i PAR-4 [35], inni sugerują wzrost markerów zapalnych w trakcie leczeniu DTI [33]. Z powodu zakrzepicy w stencie i wzrostu ryzyka MI [38, 39] rekomendacje dla biwalirudyny, dożylnego DTI, w kolejnych wytycznych zostały obniżone z klasy I do IIa u chorych z NSTEMI i klasy IIa do IIb u chorych z STEMI [37]. Wydaje się, że leki tej grupy w pewnych nefizjologicznych warunkach mogą wykazać paradoksalny efekt prokoagulacyjny.

## IMPLIKACJE KLINICZNE

Pro-koagulacyjny fenomen dabigatranu nie powinien być dłużej ignorowany. Po badaniu RE-LY [2] ryzyko MI oceniano u jednego chorego na około 500 leczonych; NNH = 500 [3]. Ten niewielki wzrost można było pominąć, uwzględniając pozostałe korzyści z leczenia dabigatranem [22]. Po publikacjach oceniających wpływ NOAC u chorych z AF leczonych PCI, oszacowane ryzyko MI znacznie wzrosło. NNH obliczone łącznie dla obu dawek wynosi 219 (1057–122), dla dawki 110 mg NNH = 184, dla dawki 150 mg NNH = 231. Po korekcie Hohnlosera [6] odpowiednie wartości wynosiły: 232, 184 i 268 [31]. Stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) w ostrej fazie MI, od lat zalecane w wytycznych ESC, oparto na wynikach metaanalizy Yusufa [40] z 1998 roku. U 98 486 chorych z MI, którym dodano do standardowego leczenia (fibrinoliza, heparyna, azotany) ACEI, stwierdzono istotną redukcję 30-dniowej śmiertelności o 0,5%. W tej grupie zysk terapeutyczny oszacowany liczbą NNT (*number needed to treat*) wyniósł 200. Jest to ten sam rząd wielkości co NNH dla dabigatranu. Wszystkie NOAC są rekomendowane w tej samej klasie zaleceń [41, 42], jakkolwiek różnice między nimi mogą mieć wpływ na skuteczność podwójnej (DAT, *dual antithrombotic therapy*) lub potrójnej (TAT, *triple antithrombotic therapy*) terapii przeciwzakrzepowej. U chorych z ACS lub CCS i rytmem zatokowym, po implantacji



Rycina 1. Metaanaliza wyników dla zawału serca

<sup>a</sup>Oryginalne dane z badania RE-LY [2]

Skróty: AF (*atrial fibrillation*), migotanie przedsionków; CI (*confidence interval*), przedział ufności; DTI (*direct thrombin inhibitors*), bezpośrednie inhibitory trombiny; M-H, Mantel-Haenszel; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PCI (*percutaneous coronary intervention*), przeszczona interwencja wieńcowa; RR (*risk ratio*), ryzyko względne

<b>Dabigatran 110 mg</b> RR (95% CI)						<b>Leczenie 1</b>	
1,05 (0,72–1,55)						MI <sup>a</sup>	
1,09 (0,75–1,56)	<b>Dabigatran 150 mg</b> RR (95% CI)					MI <sup>b</sup> <i>intention to treat</i>	<b>Leczenie 2</b>
1,10 (0,75–1,63)					MI <sup>b</sup> <i>on treatment</i>		
<b>1,60 (1,14–2,24)</b>		<b>1,52 (1,07–2,15)</b>	<b>Apiksaban</b> RR (95% CI)				
<b>1,55 (1,12–2,14)</b>	<b>1,43 (1,02–2,00)</b>						
<b>1,53 (1,09–2,15)</b>	1,39 (0,98–1,97)						
<b>1,43 (1,02–2,01)</b>	1,36 (0,96–1,93)	0,89 (0,66–1,20)	<b>Edoksaban 60 mg</b> RR (95% CI)				
1,38 (0,99–1,92)	1,27 (0,91–1,79)	0,89 (0,66–1,20)					
1,37 (0,97–1,92)	1,24 (0,87–1,77)	0,89 (0,66–1,20)					
<b>1,73 (1,20–2,49)</b>	<b>1,64 (1,14–2,37)</b>	1,08 (0,79–1,48)	0,89 (0,66–1,20)	<b>Rywaroksaban</b> RR (95% CI)			
<b>1,67 (1,17–2,38)</b>	<b>1,54 (1,08–2,19)</b>	1,08 (0,79–1,48)	0,89 (0,66–1,20)				
<b>1,65 (1,14–2,39)</b>	<b>1,50 (1,03–2,17)</b>	1,08 (0,79–1,48)	0,89 (0,66–1,20)				
<b>1,42 (1,09–1,84)</b>	<b>1,34 (1,02–1,77)</b>	0,88 (0,72–1,09)	0,99 (0,79–1,23)	0,82 (0,65–1,04)	<b>Warfaryna</b> RR (95% CI)		
<b>1,37 (1,06–1,76)</b>	1,26 (0,97–1,64)	0,88 (0,72–1,09)	0,99 (0,79–1,23)	0,82 (0,65–1,04)			
<b>1,35 (1,03–1,76)</b>	1,23 (0,92–1,63)	0,88 (0,72–1,09)	0,99 (0,79–1,23)	0,82 (0,65–1,04)			

**Rycina 2.** Pośrednie i bezpośrednie porównanie warfaryny i doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K w przypadku zawału serca

<sup>a</sup>Oryginalne dane z badania RE-LY [2]; <sup>b</sup>wyniki reanalizy badania RE-LY [6]

Skróty: CI (confidence interval), przedział ufności; MI (myocardial infarction), zawał serca; RR (relative risk), ryzyko względne

**Tabela 1.** Ranking badanych leków najskuteczniej redukujących ryzyko MI

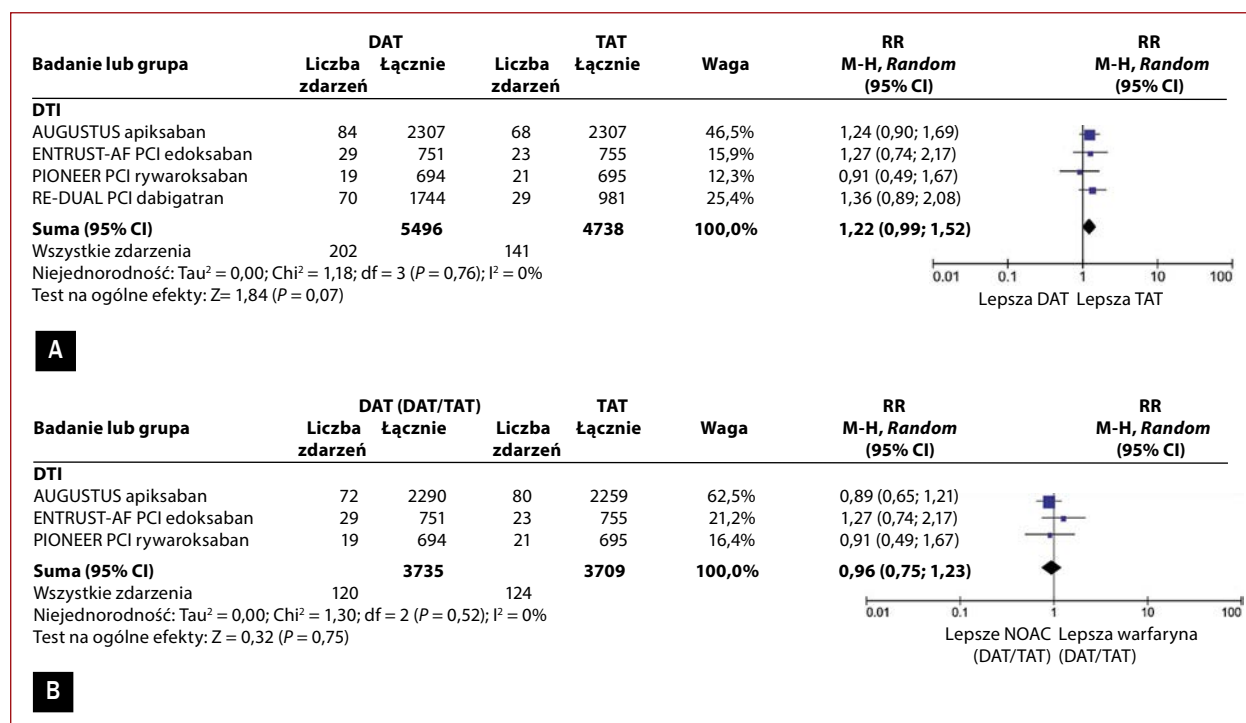
Leczenie	MI <sup>a</sup>	MI <sup>b</sup> <i>intention to treat</i>	MI <sup>b</sup> <i>on treatment</i>
	SUCRA		
Rywaroksaban 20/15 mg dziennie	90,1	90,3	90,0
Apiksaban 5/2,5 mg 2 × dziennie	79,1	78,8	78,5
Edoksaban 60 mg dziennie	56,4	55,7	54,9
<b>Warfaryna</b>	<b>52,2</b>	<b>51,5</b>	<b>50,9</b>
Dabigatran 150 mg 2 × dziennie	14,0	16,4	18,5
Dabigatran 110 mg 2 × dziennie	8,2	7,4	7,3

<sup>a</sup>Oryginalne dane z badania RE-LY [2]; <sup>b</sup>wyniki reanalizy badania RE-LY [6]

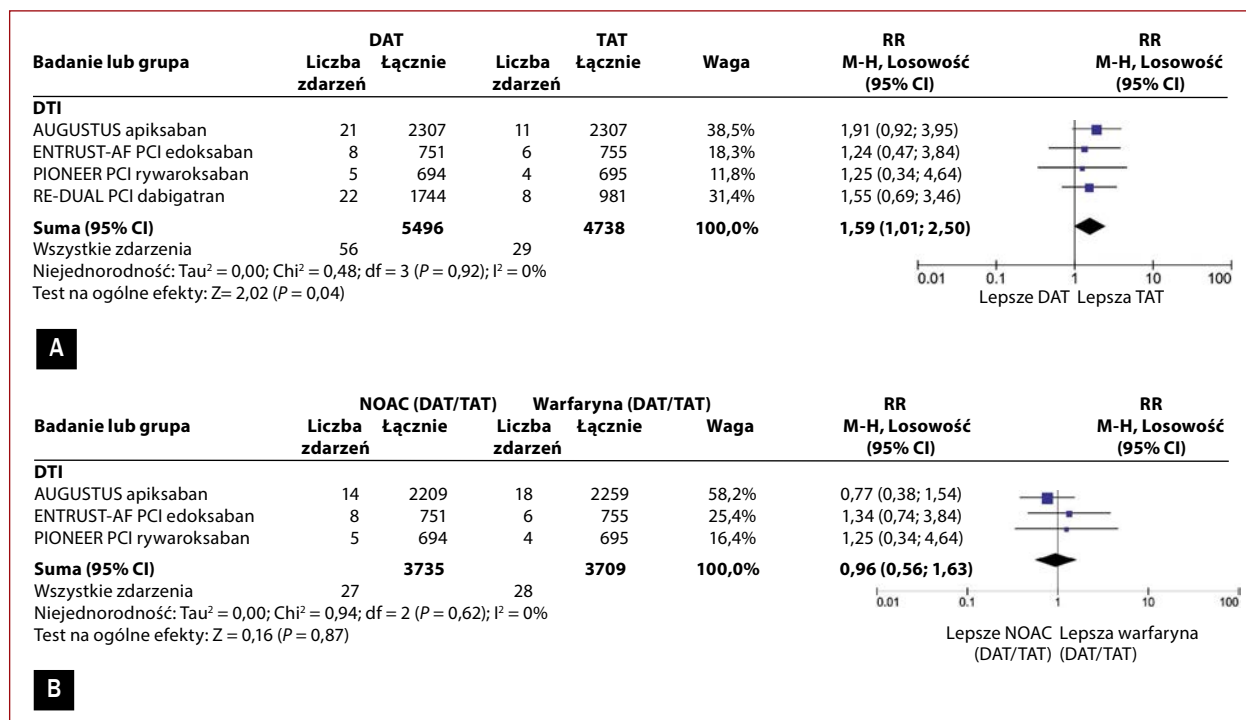
Skróty: MI (myocardial infarction), zawał serca; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve

stentu z uwagi na podobną skuteczność przy istotnie rzadszych powikłaniach krwotocznych w porównaniu z DAPT, zalecana jest pojedyncza terapia przeciwplatekowa (SAPT) [43–45]. Niektórzy sądzą, że u chorych z AF leczonych NOAC, po implantacji stentu przedwczesna rezygnacja z DAPT na rzecz SAPT, może skutkować wzrostem powikłań niedokrwiennych [46]. W dyskusji wokół adekwatnego leczenia tej grupy chorych (TAT vs DAT), koncentrowano się przede wszystkim nad doбором optymalnej terapii przeciwplatekowej, błędnie zakładając podobną skuteczność wszystkich NOAC. W naszej metaanalizie dowiedliśmy zróżnicowanej skuteczności leków tej grupy [31].

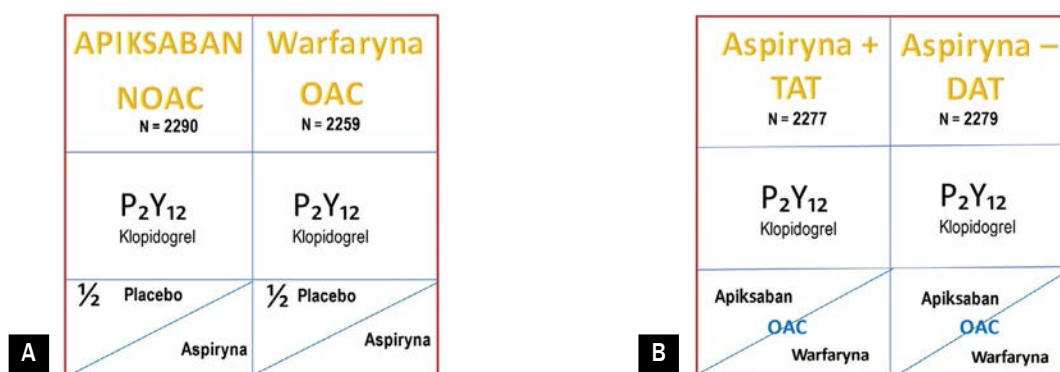
Gargiulo i wsp. [46], porównując TAT vs DAT w badaniach PIONEER AF PCI [26], RE-DUAL PCI [27], ENTRUST AF PCI [29], AUGUSTUS [28], u chorych leczonych DAT wykazali istotną redukcję powikłań krwotocznych z niepokojącym wzrostem ryzyka powikłań niedokrwiennych: dla MI RR 1,22 (0,99–1,52), dla zakrzepicy w stencie (ST) RR 1,59 (1,01–2,50) (ryc. 3A i 4A). Gargiulo [46] nie uwzględnił zróżnicowanego działania NOAC, nadto w budowę do metaanalizy wyniki badania AUGUSTUS wybrał schemat porównujący TAT vs DAT (ryc. 5B). Przy takim podziale, na leczonych i nieleczonych aspiryną (aspiryna+ vs aspiryna-) w każdej z badanych grup jedna połowa zażywała



**Rycina 3.** Niedokrwiennie punkty końcowe: zawał serca — rekonstrukcja danych. **A.** Na podstawie Gargiulo i wsp. [46]; **B.** Według projektu metaanalizy autorów  
Skróty: CI (confidence interval), przedział ufności; DAT (dual antithrombotic therapy), podwójna terapia przeciwzakrzepowa; M-H, Mantel-Haenszel; NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; PCI (percutaneous coronary intervention), przeszczepowa interwencja wieńcowa; RR (risk ratio), ryzyko względne; TAT (triple antithrombotic therapy), potrójna terapia przeciwzakrzepowa



**Rycina 4.** Niedokrwiennie punkty końcowe: zakrzepica w stencie — rekonstrukcja danych. **A.** Na podstawie Gargiulo i wsp. [46]; **B.** Według projektu metaanalizy autorów  
Skróty: CI (confidence interval), przedział ufności; DAT (dual antithrombotic therapy), podwójna terapia przeciwzakrzepowa; M-H, Mantel-Haenszel; NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; PCI (percutaneous coronary intervention), przeszczepowa interwencja wieńcowa; RR (risk ratio), ryzyko względne; TAT (triple antithrombotic therapy), potrójna terapia przeciwzakrzepowa



**Rycina 5.** Schemat użyty do analizy w metaanalizie autorów (A) i wykorzystany przez Gargiulo i wsp. [46] (B)

Skróty: DAT (*dual antithrombotic therapy*), podwójna terapia przeciwzakrzepowa; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; OAC (*oral anticoagulants*), doustne antykoagulanty; TAT (*triple antithrombotic therapy*), potrójna terapia przeciwzakrzepowa

apiksaban, a druga warfarynę (ryc. 5B). Jak wynika z naszej metaanalizy (tab. 1) protekcyjne działanie apiksabanu jest od 5 do 10 razy silniejsze w porównaniu z dabigatranem 150 mg i 110 mg. Przyjmując zgodnie z badawczym założeniem naszej metaanalizy podział: NOAC vs warfaryna (ryc. 5A), niezależnie do terapii przeciwplatekowej (SAPT lub DAPT) oraz wykluczając wyniki badania RE-DUAL PCI [27], nie stwierdziliśmy wzrostu ryzyka MI i ST. Na rycinach 3B i 4B przedstawiono wyniki obliczeń. Po powyższej korekcie ryzyko MI wynosiło RR = 0,96 (0,75–1,23) (ryc. 3B), zaś ST RR = 0,96 (0,56–1,63), (ryc. 4B), były więc nieistotne. Nasze obliczenia dowodzą, że w optymalizacji TAT lub DAT należy uwzględnić nie tylko składową przeciwplatekową ale także rodzaj leku przeciwkrzepliwego. Niektórzy sądzą, że dodanie do dabigatranu tikagreloru zamiast klopidogrelu, częściowo niweluje wzrost ryzyka MI [47]. Koncepcję tę zaprezentowano nawet w wytycznych EHRA z 2021 roku [42]. Jej słabością jest niewielka liczba (n = 327) chorych leczonych taką strategią [47], wzrost ryzyka powikłań krwotocznych przy stosowaniu zalecanej dawki dabigatranu 150 mg × 2 z tikagrelorem. W celu zminimalizowania krwawień, po 6 miesiącach leczenia rekomendowano deeskalację z tikagreloru do klopidogrelu [42]. Jak wiadomo, stosowanie NOAC jest istotnym czynnikiem wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych [48], zaś u chorych z AF i leczonych PCI konieczność dodania terapii przeciwplatekowej dodatkowo je zwiększa. W trakcie rocznej obserwacji chorych podwyższonego ryzyka powikłań krwotocznych u leczonych SAPT powikłania krwotoczne stwierdzono w 4,9%, DAPT — 8,9%, NOAC + SAPT — 9,1%, NOAC + DAPT — 11,7% [48]. Podsumowując, sądzę że powinniśmy preferować NOAC nie zwiększające ryzyka MI i celem zmniejszenia powikłań krwotocznych wystarczająco skuteczne w połączeniu z klopidogrelem, bez łączenia z silnymi lekami przeciwplatekowymi (tikagrelor, prasugrel). Spośród NOAC inhibitory czynnika X (rywaroksaban i apiksaban) winny być lekami rekomendowanymi w pierwszej

kolejności, szczególnie u chorych z AF i współistniejącą chorobą niedokrwienną.

#### Informacje o artykule:

**Konflikt interesów:** SG — wynagrodzenia za wykłady od firm: Servier, AstraZeneca, Bayer. MK-O — brak konfliktu interesów.

#### Piśmiennictwo

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955–962, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0, indexed in Pubmed: 24315724.
- Proietti M, Hijazi Z, Andersson U, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151, doi: 10.1056/NEJMoa0905561, indexed in Pubmed: 19717844.
- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1200–1202, doi: 10.1056/NEJMe0906886, indexed in Pubmed: 19717843.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010; 363(19): 1875–1876, doi: 10.1056/NEJMc1007378, indexed in Pubmed: 21047252.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012; 172(5): 397–402, doi: 10.1001/archinternmed.2011.1666, indexed in Pubmed: 22231617.
- Hohnloser S, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial. *Circulation*. 2012; 125(5): 669–676, doi: 10.1161/circulationaha.111.055970, indexed in Pubmed: 22215856.
- Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012; 2(5), doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592, indexed in Pubmed: 23043126.
- Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013; 24(8): 628–635, doi: 10.1097/MCA.0000000000000031, indexed in Pubmed: 24145765.
- Artang R, Rome E, Nielsen JD, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol*. 2013; 112(12): 1973–1979, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.027, indexed in Pubmed: 24075284.
- Loke YK, Pradhan S, Yeong JKY, et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted

- indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(4): 707–717, doi: 10.1111/bcp.12376, indexed in Pubmed: 24617578.
11. Tornoyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with long-term non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58(5): 483–494, doi: 10.1016/j.pcad.2015.12.001, indexed in Pubmed: 26674596.
  12. Morimoto T, Crawford B, Wada K, et al. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol*. 2015; 66(6): 466–474, doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.018, indexed in Pubmed: 26162944.
  13. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(8): 738–746, doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.019, indexed in Pubmed: 22575324.
  14. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation. *N Eng J Med*. 2011; 365(10): 883–891, doi: 10.1056/nejmoa1009638, indexed in Pubmed: 21830957.
  15. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011; 365(11): 981–992, doi: 10.1056/nejmoa1107039.
  16. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(22): 2264–2273, doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.020, indexed in Pubmed: 23562920.
  17. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131(2): 157–164, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061, indexed in Pubmed: 25359164.
  18. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(4), doi: 10.1161/JAHA.115.001798, indexed in Pubmed: 25862791.
  19. Lee CJY, Gerds TA, Carlson N, et al. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1): 17–26, doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.036, indexed in Pubmed: 29957227.
  20. Larsen T, Rasmussen L, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial Ischemic Events in ‘Real World’ Patients with Atrial Fibrillation Treated with Dabigatran or Warfarin. *Am J Med*. 2014; 127(4): 329–336.e4, doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005, indexed in Pubmed: 24361757.
  21. 2Wei AH, Gu ZC, Zhang C, et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580,000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies. *Int J Cardiol*. 2018; 267: 1–7, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.048, indexed in Pubmed: 29801762.
  22. Eikelboom JW, Weitz JI. Anticoagulation therapy. Dabigatran and risk of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9(5): 260–262, doi: 10.1038/nrcardio.2012.34, indexed in Pubmed: 22411291.
  23. Sipahi I, Celik S, Akyol A. Dabigatran’s ‘real-world’ data about risk of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding contradicts with randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(10): 945–946, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.066, indexed in Pubmed: 23810890.
  24. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Reply: Dabigatran’s ‘real-world’ data about risk of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding contradicts with randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(10): 946–947, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.067, indexed in Pubmed: 23810887.
  25. Hohnloser SH, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants and myocardial infarction: the dust is settling. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1): 27–28, doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.037, indexed in Pubmed: 29957228.
  26. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375(25): 2423–2434, doi: 10.1056/NEJMoa1611594, indexed in Pubmed: 27959713.
  27. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377(16): 1513–1524, doi: 10.1056/NEJMoa1708454, indexed in Pubmed: 28844193.
  28. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380(16): 1509–1524, doi: 10.1056/NEJMoa1817083, indexed in Pubmed: 30883055.
  29. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1335–1343, doi: 10.1016/s0140-6736(19)31872-0, indexed in Pubmed: 31492505.
  30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093–2104, doi: 10.1056/NEJMoa1310907, indexed in Pubmed: 24251359.
  31. Grajek S, Kaluzna-Oleksey M, Siller-Matula JM, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with or without percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. *J Pers Med*. 2021; 11(10), doi: 10.3390/jpm11101013, indexed in Pubmed: 34683155.
  32. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology*. 2020; 71(1): 27–37, doi: 10.1177/0003319719874255, indexed in Pubmed: 31533437.
  33. Dale B, Eikelboom JW, Weitz JI, et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 35(2): 295–301, doi: 10.1007/s11239-012-0857-9, indexed in Pubmed: 23242974.
  34. Furugohri T, Sugiyama N, Morishima Y, et al. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb Haemost*. 2011; 106(6): 1076–1083, doi: 10.1160/TH11-06-0382, indexed in Pubmed: 22012070.
  35. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, et al. Dabigatran enhances platelet reactivity and platelet thrombin receptor expression in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(3): 473–476, doi: 10.1111/jth.13595, indexed in Pubmed: 27992120.
  36. Christersson C, Oldgren J, Wallentin L, et al. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J Intern Med*. 2011; 270(3): 215–223, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02354.x, indexed in Pubmed: 21255134.
  37. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Considerations for the choice between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention as revascularization strategies in major categories of patients with stable multivessel coronary artery disease: an accompanying article of the task force of the 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 204–212, doi: 10.1093/eurheartj/ehy532, indexed in Pubmed: 30165435.
  38. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 384(9943): 599–606, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61216-2, indexed in Pubmed: 25131979.
  39. Grajek S, Michalak M, Gwizdala A, et al. Patients treated with bivalirudin are still at higher risk of stent thrombosis: a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials of bivalirudin and heparin for percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Pol*. 2018; 76(4): 740–749, doi: 10.5603/KP.a2018.0024, indexed in Pubmed: 29350380.
  40. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998; 97(22): 2202–2212, doi: 10.1161/01.cir.97.22.2202, indexed in Pubmed: 9631869.
  41. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612, indexed in Pubmed: 32860505.



42. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(10): 1612–1676, doi: 10.1093/europace/euab065, indexed in Pubmed: 33895845.
43. Grajek S, Olasińska-Wiśniewska A, Michalak M, et al. Triple versus double antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and stent implantation: a metaanalysis of randomized trials. *Kardiologia Pol.* 2019; 77(9): 837–845, doi: 10.33963/KP.14899, indexed in Pubmed: 31411184.
44. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(5): 582–589, doi: 10.1001/jamacardio.2019.6175, indexed in Pubmed: 32101251.
45. Eyileten C, Postula M, Jakubik D, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) versus vitamin K antagonists (VKA) for atrial fibrillation with elective or urgent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis with a particular focus on combination type. *J Clin Med.* 2020; 9(4), doi: 10.3390/jcm9041120, indexed in Pubmed: 32295160.
46. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019; 40(46): 3757–3767, doi: 10.1093/eurheartj/ehz732, indexed in Pubmed: 31651946.
47. Oldgren J, Steg P, Hohnloser S, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J.* 2019; 40(19): 1553–1562, doi: 10.1093/eurheartj/ehz059, indexed in Pubmed: 30793734.
48. Smits P, Frigoli E, Tijssen J, et al. Abbreviated antiplatelet therapy in patients at high bleeding risk with or without oral anticoagulant therapy after coronary stenting: an open-label, randomized, controlled trial. *Circulation.* 2021; 144(15): 1196–1211, doi: 10.1161/circulationaha.121.056680, indexed in Pubmed: 34455849.