

Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków po ostrym zespole wieńcowym lub przezskórnej angioplastyce wieńcowej.

Na podstawie: Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. *Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation*. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. [Epub ahead of print]

Dr hab. n. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Oddział Kliniczny Kardiologii, Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Wybór odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego u chorych z migotaniem przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF) oraz ostrym zespołem wieńcowym, (ang. *acute coronary syndrome* – ACS) bądź po zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary syndrome* – PCI) jest nie lada wyzwaniem. Połączenie tych leków wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka krwawień. Z drugiej strony leki przeciwkrzepliwe mają udokumentowaną skuteczność w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF, a leki przeciwplatekowe natomiast są konieczne u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowym bądź po PCI.

Celem badania AUGUSTUS (*Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation*) opublikowanego na łamach NEJM było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia apiksabanem z terapią antagonistą witaminy K (ang. *vitamin K antagonist* – VKA) oraz porównanie leczenia kwasem acetylosalicylowym (ang. *acetylosalicylic acid* – ASA) z placebo u chorych z AF i ACS lub po PCI otrzymujących lek z grupy P₂Y₁₂ przez 6 miesięcy. Chorzy byli randomizowani do badania w ciągu 14 dni od ACS lub PCI w sposób podwójny, tj. do grupy apiksabanu bądź VKA oraz do grupy ASA bądź placebo. Standardowo chorzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie, chyba, że spełniali dwa lub więcej kryteriów spośród poniższych:

wiek \geq 80 lat,

waga \leq 60 kg,

kreatynina \geq 1.5 mg/dl (133 μ mol/l),

wówczas otrzymywali dawkę 2.5 mg 2 razy dziennie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania były duże lub klinicznie istotne krwawienia wg klasyfikacji ISTH. Drugorzędowy punkt końcowy badania stanowiły zgony lub



hospitalizacje, a także zgony lub epizody niedokrwienne (udar mózgu, zawał serca, zakrzepica w stencie, pilna rewaskularyzacja).

Między wrześniem 2015 r. a kwietniem 2018 r. do badania włączono 4614 chorych w 33 krajach. Średni wiek pacjentów wynosił 70 lat, 29% populacji stanowiły kobiety. Charakterystyka podstawowa grup badanych nie różniła się znamienne. Najczęściej stosowanym inhibitorem P₂Y₁₂ był klopidogrel (93%). Spośród zrandomizowanych chorych 37.3% miało ACS i było poddanych PCI, 23.9% pacjentów miało ACS leczone farmakologicznie, a 38.8% badanych miało PCI w trybie planowym.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami: duże lub klinicznie istotne krwawienie w ciągu 6 miesięcznego okresu obserwacji wystąpiło u 10.5% pacjentów otrzymujących apiksaban oraz u 14.7% chorych stosujących VKA (HR 0.69, 95%CI 0.58-0.81; P<0.001). By uniknąć 1 krwawienia w ciągu 6 miesięcy należałoby leczyć 24 pacjentów apiksabanem zamiast VKA.

W zakresie leczenia przeciwplatekowego duże lub istotne klinicznie krwawienie wystąpiło u 16.1% badanych leczonych ASA oraz u 9% chorych otrzymujących placebo (HR 1.89, 95%CI 1.59-2.24; P<0.001), a liczba pacjentów leczonych ASA w porównaniu z placebo by wystąpiło jedno krwawienie wynosiła 14. Najwięcej krwawień wystąpiło w grupie VKA + ASA (18.7%), a najmniej w grupie apiksabanu + placebo (7.3%).

W trakcie 6 miesięcznego okresu obserwacji 23.5% chorych z grupy apiksabanu i 27.4% badanych z grupy VKA zmarło lub było hospitalizowanych (HR 0.83, 95%CI 0.74-0.93; P=0.002), a różnica ta wynikała z redukcji hospitalizacji (22.5% vs 26.3%), odsetek zgonów był natomiast porównywalny.

Porównanie w zakresie ASA vs placebo wykazało podobną częstość zgonów i hospitalizacji w obu grupach badanych (26.2% vs 24.7%, HR 1.08, 95%CI 0.96-1.21). Częstość zgonów lub hospitalizacji była największa w grupie chorych leczonych VKA z ASA (27.5), a najmniejsza w grupie apiksabanu z placebo (22%).

Nie było różnic między grupami apiksabanu i VKA w zakresie częstości występowania zgonów i epizodów niedokrwiennych tj. zawału serca, zakrzepicy w stencie, udaru lub pilnej rewaskularyzacji (6.7% w grupie apiksabanu vs 7.1% w grupie VKA). Nie było również różnic w zakresie częstości zgonów lub epizodów niedokrwiennych w grupie ASA vs placebo. Częstość występowania udarów mózgu była mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z VKA (HR 0.5, 95%CI 0.26-0.97).

Podsumowując, u pacjentów z AF i niedawnym ACS lub po PCI leczonych inhibitorem P₂Y₁₂ zastosowanie apiksabanu bez ASA (a zatem leczenie apiksabanem +



klopidogrelem) daje mniej powikłań krwotocznych oraz hospitalizacji, równocześnie bez istotnego wzrostu incydentów niedokrwiennych w porównaniu z leczeniem VKA lub ASA lub połączeniem tych leków.

KOMENTARZ: Maria Trusz-Gluza

Jest to kolejne duże badanie kliniczne poszukujące optymalnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS) lub poddanych planowej interwencji wewnątrzwieńcowej (PCI). Tym razem ocenianym lekiem z grupy doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC) był apiksaban. Badanie wykazało przewagę, przede wszystkim w zakresie bezpieczeństwa, leczenia podwójnego z zastosowaniem apiksabanu łącznie z inhibitorem P₂Y₁₂ (głównie klopidogrelem). Zachęciło to badaczy do przeprowadzenia nowej meta-analizy (publikacja w JAMA 2019), obejmującej dane od 10 026 chorych, pochodzące z badań AUGUSTUS, PIONEER-AF PCI (z rywaroksabanem) i RE-DUAL PCI (z dabigatranem) i WOEST. Wykazano, że najmniejsze ryzyko krwawienia dotyczyło zestawu lekowego NOAC + inhibitor P₂Y₁₂ [OR - porównanie wobec VKA + DAPT: VKA + inhibitor P₂Y₁₂ – 0,58 (0,31-1,08), NOAC + DAPT - 0,7 (0,38 – 1,23), NOAC + inhibitor P₂Y₁₂ – 0,49 (0,30 – 0,82)]. Nie stwierdzono różnic w zakresie występowania zdarzeń niedokrwiennych pomiędzy różnymi zestawami lekowymi [OR - porównanie wobec VKA + DAPT: VKA + inhibitor P₂Y₁₂ – 0,96 (0,60 – 1,46), NOAC + DAPT – 0,94 (0,60 – 1,15), NOAC + inhibitor P₂Y₁₂ – 1,02 (0,71 – 1,97)]. Mimo objęcia analizą dużej populacji chorych, liczba ta jest niewystarczająca dla oceny ryzyka poważnego, acz niezbyt częstego powikłania, jakim jest zakrzepica w stencie.

Wybór terapii w codziennej praktyce powinien nadal uwzględniać indywidualną charakterystykę leczonego pacjenta czyli płeć, wiek, kliniczną prezentację (ACS czy stabilna choroba wieńcowa), ryzyko zakrzepowo-zatorowe, ryzyko krwawienia, rodzaj stentu i inne informacje.

