

Nová orální antikoagulancia v léčbě akutního koronárního syndromu

Karel Kopřiva, Petr Neužil

Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Standardní součástí sekundární prevence u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) je duální antiagregační terapie. I přesto zůstává u těchto nemocných zvýšené riziko infarktu myokardu (IM) a kardiovaskulárního úmrtí. Vzhledem k patofyziologickému mechanismu AKS se jako jedna z možností, jak toto riziko dále redukovat, jeví dlouhodobá antikoagulační léčba. Nová orální antikoagulancia (NOAC) jsou dnes běžně užívána v indikaci žilní trombózy i prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace u fibrilace síní. Několik preparátů z této skupiny bylo testováno v klinických studiích v indikaci sekundární prevence u AKS. Ve všech proběhlých studiích byla však léčba NOAC spojena se zvýšením výskytu krvácivých komplikací, což limitovalo potenciální přínos léčby v redukci ischemických příhod a pouze studie s rivaroxabanem úspěšně dokončila fázi III. Tato studie (ATLAS ACS2-TIMI 51) s rivaroxabanem v nízké dávce zaznamenala příznivý výsledek z hlediska poměru přínosu a rizika léčby NOAC u AKS. V článku předkládáme přehled provedených studií s NOAC u AKS a diskutujeme problematiku zařazení NOAC do rutinní klinické praxe v této indikaci.

Klíčová slova: nová orální antikoagulancia, akutní koronární syndrom, antitrombotická léčba, sekundární prevence.

Novel oral anticoagulants in treatment of acute coronary syndrome

Dual antiplatelet therapy is a standard component of secondary prevention in patients with acute coronary syndrome (ACS). In spite of this, there remains an increased risk of myocardial infarction (MI) and cardiovascular death in these patients. Given the pathophysiological mechanism of ACS, long-term anticoagulant therapy appears to be one of the options of how to further reduce this risk. Nowadays, novel oral anticoagulants (NOACs) are routinely used to treat venous thrombosis as well as to prevent stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Several agents of this group have been tested in clinical trials in the indication of secondary prevention in ACS. In all the trials performed, however, treatment with NOACs was associated with an increase in the rate of bleeding complications, which limited the potential benefit of treatment in reducing ischaemic events, and only a trial with rivaroxaban successfully completed phase III. This trial (ATLAS ACS 2-TIMI 51) with low-dose rivaroxaban reported a favourable result in terms of the risk-benefit ratio of treatment with NOACs in ACS. The article presents an overview of performed trials with NOACs in ACS and discusses the issue of implementation of NOACs in routine clinical practice in this indication.

Key words: novel oral anticoagulants, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, secondary prevention.

Interv Akut Kardiol 2015; 14(1): 26–30

Úvod

Nejčastějším patofyziologickým mechanismem akutního koronárního syndromu je ruptura aterosklerotického plátu věnčitě tepny s následným vytvořením intrakoronárního trombu. Součástí dlouhodobé prevence recidivy ischemických příhod je proto i antitrombotická léčba. Nejčastěji se jedná o duální antiagregační terapii, tedy kombinaci aspirinu a inhibitoru receptoru P2Y₁₂. V posledních dvou dekáдах došlo k zásadním změnám v léčbě akutního koronárního syndromu a v důsledku toho i k významnému zlepšení prognózy pacientů s AKS. Ale i při dodržení veškerých sekundárně preventivních opatření a adekvátní revaskularizaci je riziko ischemických příhod po prodělaném AKS stále relativně vysoké (kolem 10–11 % v prvním roce) (1, 2).

Vytvoření trombu u AKS je spouštěno zejména aktivací trombocytů. Nicméně při ruptuře aterosklerotického plátu dochází také k aktivaci koagulační kaskády, vedoucí k vytvoření trombinu a poté fibrinového trombu. U pacientů po prodělaném AKS bylo pozorováno dlou-

hodobé zvýšení hladiny trombinu (3, 4). Tyto poznatky vedly k představě, že účinnější inhibice aktivity trombinu by mohla přinést další snížení výskytu ischemických příhod.

Mechanismů, jak limitovat koagulační aktivitu, je několik. Je možné blokovat syntézu koagulačních faktorů, což je mechanismus působení antagonistů vitamínu K, například warfarinu. Na rozdíl od warfarinu, spočívá mechanismus účinku NOAC v selektivní inhibici koagulačních faktorů. První skupina NOAC využívá přímé inhibice faktoru IIa (trombinu). Mezi zástupce této skupiny patří například ximelagatran a dabigatran. Na rozdíl od warfarinu působí tyto preparáty mechanismem přímé inhibice jak volného, tak vázaného trombinu. Druhou skupinou jsou inhibitory faktoru Xa, který v koagulační kaskádě katalyzuje konverzi protrombinu na trombin. Do této skupiny patří zejména rivaroxaban, apixaban, edoxaban, darexaban, letaxaban a otamixaban. Na rozdíl od přímé inhibice trombinu, brání inhibice faktoru Xa jen tvorbě nového trombinu, aniž by došlo k narušení enzymatické aktivity trombinu preexistujícího, zejména jeho

účinků na aktivaci proteinu C. Inhibitory faktoru Xa by měly teoreticky být účinnější vzhledem k čistě antikoagulační aktivitě bez nežádoucího vlivu na hemostázu (5).

Přehled studií

Hodnocení antitrombotické léčby v klinických studiích musí zohledňovat jak účinnost, tak bezpečnost, tedy především výskyt krvácivých komplikací. Fáze II klinických studií se zaměřují hlavně na bezpečnost léčby a dávkovací schéma a fáze III pak zejména na vlastní klinickou účinnost. V indikaci sekundární prevence AKS byla testována řada preparátů ze skupiny NOAC ve studiích fáze II. Nicméně pouze se dvěma z nich (rivaroxaban a apixaban) byla provedena i studie fáze III.

Antagonisté vitamínu K

Dlouho bylo jedinou možností perorální antikoagulace podávání antagonistů vitamínu K. Nejvíce používaným lékem této skupiny je warfarin. Ve studiích CHAMP a CARS u pacientů po akutním koronárním syndromu nevedla kom-

Tabulka 1. Studie fáze II s NOAC v sekundární prevenci AKS

Studie a počet pacientů	Studijní medikace	Bezpečnostní cílový ukazatel	Cílový ukazatel účinku
APPRAISE n = 1 715	Apixaban 2,5 mg 2 × d, 10 mg 1 × d	Závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácení (dle ISTH) Placebo: 3,0 % Apixaban 2,5 mg 2 × d: 5,7 % Apixaban 10 mg 1 × d: 7,9 %	KV úmrtí, IM, těžká rekurentní ischemie, ischemická CMP Placebo: 8,7 % Apixaban 2,5 mg 2 × d: 7,6 % Apixaban 10 mg 1 × d: 6,0 %
ATLAS ACS TIMI 46 n = 3 491	Rivaroxaban 5 mg 1 × d, 2,5 mg 2 × d, 10 mg 1 × d, 5 mg 2 × d, 15 mg 1 × d, 7,5 mg 2 × d, 20 mg 1 × d, 10 mg 2 × d	Klinicky významné krvácení (TIMI) Placebo: 3,3 % Rivaroxaban 5 mg 1 × d: 7,4 % Rivaroxaban 10 mg 1 × d: 10,8 % Rivaroxaban 20 mg 1 × d: 16,0 % Rivaroxaban 2,5 mg 2 × d: 4,8 % Rivaroxaban 5 mg 2 × d: 11,0 % Rivaroxaban 10 mg 2 × d: 14,6 %	Úmrtí, IM, CMP, těžká rekurentní ischemie s revaskularizací Placebo: 7,0 % Rivaroxaban 5 mg 1 × d: 8,7 % Rivaroxaban 10 mg 1 × d: 5,3 % Rivaroxaban 20 mg 1 × d: 5,2 % Rivaroxaban 2,5 mg 2 × d: 5,3 % Rivaroxaban 5 mg 2 × d: 4,4 % Rivaroxaban 10 mg 2 × d: 6,5 %
REDEEM n = 1 861	Dabigatran 50, 75, 110, 150 mg 2 × d	Závažné krvácení (dle ISTH) Placebo: 0,5 % Dabigatran 50 mg 2 × d: 0,8 % Dabigatran 75 mg 2 × d: 0,3 % Dabigatran 110 mg 2 × d: 2,0 % Dabigatran 150 mg 2 × d: 1,2 %	KV úmrtí, IM, ischemická CMP Placebo: 3,8 % Dabigatran 50 mg 2 × d: 4,6 % Dabigatran 75 mg 2 × d: 4,9 % Dabigatran 110 mg 2 × d: 3,0 % Dabigatran 150 mg 2 × d: 3,5 %
RUBY-1 n = 1 279	Darexaban 10 mg 1 × d, 5 mg 2 × d, 30 mg 1 × d, 15 mg 2 × d, 60 mg 1 × d, 30 mg 2 × d	Závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácení (modifikace dle ISTH) Placebo: 2,8 % Darexaban 5 mg 2 × d: 5,7 % Darexaban 15 mg 2 × d: 6,3 % Darexaban 30 mg 2 × d: 9,8 % Darexaban 10 mg 1 × d: 5,0 % Darexaban 30 mg 1 × d: 5,1 % Darexaban 60 mg 1 × d: 6,5 %	Úmrtí, IM, CMP, těžká rekurentní ischemie Placebo: 4,4 % Darexaban 5 mg 2 × d: 3,8 % Darexaban 15 mg 2 × d: 6,3 % Darexaban 30 mg 2 × d: 5,9 % Darexaban 10 mg 1 × d: 3,8 % Darexaban 30 mg 1 × d: 6,4 % Darexaban 60 mg 1 × d: 7,8 %

KV – kardiovaskulární; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction; ISTH – International Society of Thrombosis and Haemostasis (14, 15, 19, 21, 36)

binace aspirinu s warfarinem k lepším výsledkům ve srovnání s monoterapií aspirinem (6, 7). V jiných studiích (APRICOT-2, ASPECT-2, WARIS-2) však došlo při této kombinaci k významnější redukci ischemických příhod než při monoterapii warfarinem, ale za cenu zvýšeného rizika krvácení (8, 9, 10). V rámci metaanalýz pak redukce mortality při terapii warfarinem pozorována nebyla (11, 12).

Kromě potenciálního rizika krvácení mají antagonisté vitamínu K další limitace, zejména řadu interakcí, což vede k méně předvídatelnému účinku a nutnosti monitorace léčby. Vzhledem ke všem těmto okolnostem, nebyly antagonisté vitamínu K zařazeny do rutinní léčby akutního koronárního syndromu a byla vyvinuta nová generace antitrombotik.

Ximelagatran

Ximelagatran byl prvním přímým inhibítorem trombinu, který byl uveden na trh. Ve studii fáze II (ESTEEM) byla hodnocena účinnost a bezpečnost dlouhodobé léčby ximelagatranem u pacientů s AKS (13). Výskyt složeného cílového ukazatele (úmrtí, infarkt myokardu, recidiva těžké ischemie) byl ve skupině s ximelagatranem významně snížen o 24 %. Ačkoli byl následně ximelagatran stažen z trhu pro hepatotoxicitu (významné zvýšení transamináz u 6–7 %

pacientů), poskytla studie ESTEEM první impuls ke konceptu dlouhodobé léčby novými orálními antikoagulancii v sekundární prevenci AKS.

Dabigatran

Dabigatran je přímý reverzibilní inhibitor trombinu. U pacientů s AKS byl dabigatran testován ve studii fáze II (studie RE-DEEM). Ve studii RE-DEEM bylo 1 861 pacientů s AKS randomizováno do skupin s jednou ze čtyř dávek dabigatranu (50, 75, 110 a 150 mg) dvakrát denně (2 × d) nebo placebem (14). Naprostá většina nemocných zároveň užívala i duální antiagregační léčbu. Ve skupině pacientů léčených dabigatranem byl pozorován zvýšený výskyt krvácivých komplikací se závislostí na dávce. Zvýšený výskyt krvácení při terapii dabigatranem byl častější u žen a nemocných starších 77 let, kteří užívali dávku 110 mg 2 × d a 150 mg 2 × d. Nebyl však pozorován jediný případ intrakraniálního krvácení. Dabigatran ve všech dávkách významně snížil hladinu D-dimerů jako ukazatele snížené tvorby trombinu, nicméně výskyt ischemických příhod byl nízký, a proto nebylo možné prokázat účinnost dabigatranu v sekundární prevenci. Dá se tedy uzavřít, že dabigatran podávaný společně s duální antiagregační terapií u vysoce rizikových nemocných s AKS vedl (v závislosti na dávce) ke 2–4násobnému zvýšení rizika krvácení, zatímco

jeho účinek na prevenci nových ischemických příhod zůstává nejasný. Studie fáze III, cílená na účinnost dabigatranu v redukci ischemických příhod u AKS, se zatím neplánuje.

Rivaroxaban

Rivaroxaban je také perorální přímý inhibitor faktoru Xa. Rivaroxaban byl testován ve studii fáze II (studie ATLAS ACS-TIMI 46). Tato studie zařadila 3 491 nemocných s recentním AKS, tedy téměř dvojnásobek pacientů ve srovnání se studiemi APPRAISE nebo RE-DEEM (15). V aktivní větvi bylo podáváno 5 mg, 10 mg, 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu buď v jedné, nebo dvou denních dávkách, spolu se standardní antiagregační léčbou. Byl pozorován trend k redukci primárního cílového ukazatele účinku (úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda), zatímco se zvyšující se dávkou narůstal počet krvácivých komplikací.

Na základě příznivého poměru přínosu a rizika byly v následné studii fáze III použity dávky 2,5 mg 2 × d a 5 mg 2 × d. Tato studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 byla doposud nejrozsáhlejší studií testující inhibitory faktoru Xa u nemocných s AKS. Bylo do ní zařazeno více než 15 000 pacientů, kterým byl podáván rivaroxaban (v jedné ze zmíněných dávek) nebo placebo navíc k antiagregační terapii (16). Mezi vyřazující kritéria patřila (kromě rizikových faktorů

Tabulka 2. Studie fáze III s NOAC v sekundární prevenci AKS

Studie a počet pacientů	Studijní medikace	Primární cílový ukazatel	Celková mortalita	Závažné krvácení +	Fatální krvácení
APPRAISE-2 n = 7 392	Apixaban 5 mg 2 × d	KV úmrtí, IM, ischemická CMP Apixaban: 13,2%/rok Placebo: 14%/rok RRR: 5,0% (P = 0,51)	Apixaban: 7,1%/rok Placebo: 6,6%/rok RRR: 8,0% (P = 0,51)	Apixaban: 2,4%/rok Placebo: 0,9%/rok ARI: 1,5% (P = 0,001)	Apixaban: 0,3%/rok Placebo: 0,0%/rok ARI: 0,3%
ATLAS ACS-2 TIMI 51 n = 15 526	Rivaroxaban 2,5 mg 2 × d nebo 5,0 mg 2 × d	KV úmrtí, IM, CMP Rivaroxaban (obě dávky): 8,9% Placebo: 10,7% RRR: 16,0% (P = 0,008)*	Rivaroxaban 2,5 mg 2 × d: 2,9% Rivaroxaban 5,0 mg 2 × d: 4,4% Placebo: 4,5% RRR: Rivaroxaban 2,5 mg 2 × d: 32% (P = 0,004) Rivaroxaban 5,0 mg 2 × d: 5,0% (P = 0,89)*	Rivaroxaban (obě dávky): 2,1% Placebo: 0,6% ARI: 1,5% (P < 0,001)*	Rivaroxaban (obě dávky): 0,3% Placebo: 0,2% ARI: 0,1% (P = 0,66)*

RRR – snížení relativního rizika; ARI – zvýšení absolutního rizika u studijní medikace; KV – kardiovaskulární. + Závažné krvácení hodnoceno dle TIMI bez souvislosti s aortokoronárním bypassesem.

* Výskyt přepočítán na 2 roky (5, 16, 20)

krvácení) i fibrilace síní, CMP nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze při užívání duální antiagregační léčby, výraznější poškození renálních nebo jaterních funkcí, anémie nebo předpoklad dlouhodobého užívání nesteroidních antiflogistik. Ve skupině s rivaroxabanem došlo k významnému snížení primárního cílového ukazatele – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, nebo CMP (8,9% vs. 10,7%, $P = 0,008$). V podskupině s dávkou rivaroxabanu 2,5 mg 2 × d bylo zásadní snížení výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 34%) i mortality celkové (o 32%), což ale nebylo pozorováno v podskupině s dávkou 5 mg 2 × d. Proti placebo zvýšil rivaroxaban výskyt závažného krvácení (2,1% vs. 0,6%, $P < 0,001$) i krvácení intrakraniálního (0,3% vs. 0,2%, $P = 0,009$), ale fatální krvácení významně zvýšeno nebylo (0,3% vs. 0,2%, $P = 0,66$). Nižší dávka rivaroxabanu způsobila méně často fatální krvácení než dávka vyšší (0,1 vs. 0,4%, $P = 0,04$) a snížila riziko trombózy stentu o 35% (17). Na základě výsledků studie ATLAS ACS 2–TIMI 51 schválila v roce 2013 Evropská léková agentura i Evropská komise užití rivaroxabanu v dávce 2,5 mg 2 × d pro prevenci atherotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem s elevací kardiomarkerů (18).

Apixaban

Apixaban je reverzibilní přímý inhibitor faktoru Xa, který byl u AKS hodnocen ve studiích APPRAISE (19) a APPRAISE-2 (20).

Do studie APPRAISE (studie fáze II) bylo zařazeno 1 715 pacientů s AKS, kterým byl navíc k antiagregační terapii podáván apixaban v jednom ze čtyř dávkovacích schémat (2,5 mg 2 × d, 10 mg 1 × d, 10 mg 2 × d nebo 20 mg 1 × d) nebo placebo. Obě větve s nejvyšší dávkou apixabanu byly předčasně ukončeny již v randomizační fázi studie pro výrazný nárůst krvácivých příhod. Celkově byl v této studii pozorován trend ke snížení výskytu ischemických příhod za cenu

častějšího krvácení v závislosti na dávce (čistý klinický přínos 0,3% pro apixaban 2,5 mg 2 × d a 1,6% pro apixaban 2,5 mg 1 × d) (19).

Do následné studie fáze III (APPRAISE-2) bylo zařazeno 7 392 pacientů s AKS a vysokým rizikem recidivy. Apixaban v dávce 5 mg 2 × d (toto dávkování nebylo použito v žádné z větví studie fáze II) byl srovnáván s placebem za současného podávání standardní antiagregační terapie (20). Již v časně fázi studie byl pozorován výrazný nárůst závažných krvácivých komplikací ve skupině s aktivní léčbou (1,3% ve skupině s apixabanem proti 0,5% ve skupině placebové, $P = 0,001$). Mezi krvácivými komplikacemi bylo pozorováno i intrakraniální krvácení a několik případů fatálního krvácení. Ve výskytu cílového ukazatele (úmrtí, IM, ischemická CMP) přitom nebyl pozorován významný rozdíl (7,5% ve skupině s apixabanem proti 7,9% v placebové skupině, $P = 0,51$). Studie byla proto předčasně ukončena.

Darexaban

Dosud zmínění zástupci ze skupiny NOAC patří mezi preparáty, které byly alespoň v některé z indikací již uvedeny na trh. Nyní je třeba zmínit několik dalších, které jsou zatím v různé fázi vývoje, nebo jejichž vývoj byl na základě prvních výsledků již pozastaven. Jedním z nich je darexaban, další přímý inhibitor faktoru Xa, který byl v rámci sekundární prevence testován ve studii RUBY-1. Do této studie fáze II bylo zařazeno 1 279 pacientů s AKS, kterým byl podáván darexaban (v jednom z šesti dávkovacích schémat) nebo placebo za současné standardní protidestičkové léčby (21). Byla prokázána 2–4násobně vyšší frekvence krvácivých komplikací ve srovnání s placebem, aniž by došlo ke snížení výskytu cílového ukazatele. Studie fáze III s darexabanem provedena již nebyla a vývoj preparátu byl pozastaven vzhledem k velké konkurenci na trhu s léky ze stejné skupiny.

Letaxaban

Také letaxaban, další lék ze skupiny přímých antagonistů Xa, byl hodnocen v sekundární prevenci AKS. Ve studii AXIOM-ACS (studie fáze II) byl na souboru 2 753 nemocných testován letaxaban spolu s antiagregační terapií proti placebo (22). Ve skupině s letaxabanem nebyly pozorovány rozsáhlejší krvácivé komplikace dle TIMI skóre, ale při použití přísnějších kritérií byl zvýšený nárůst krvácení patrný, aniž by došlo k poklesu výskytu závažných kardiovaskulárních příhod (MACE).

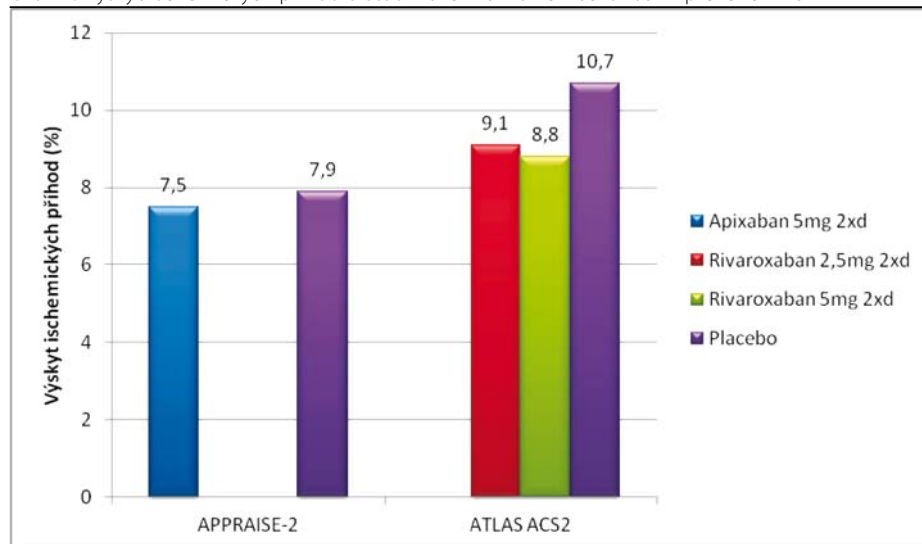
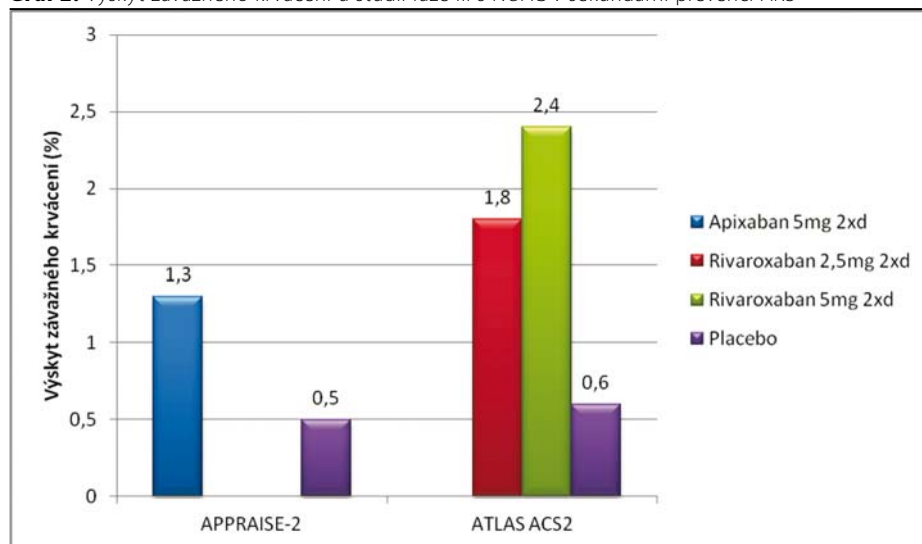
Otamixaban

Pro úplnost by měl být zmíněn další antagonistu faktoru Xa, otamixaban, ačkoli jde o preparát intravenózní. Otamixaban byl ve studiích SEPIA-ACS1 TIMI 42 (fáze II) (23) a TAO (fáze III) (24) testován u pacientů s AKS bez ST – elevací (NSTEMI), plánovaných k intervenční léčbě, ve srovnání s kombinací heparinu s eptifiatidem. Ve studii TAO nedošlo ve skupině s otamixabanem k redukcí primárního cílového ukazatele a byl pozorován nárůst krvácivých komplikací. Otamixaban se tedy v indikaci NSTEMI neosvědčil.

Diskuze

NOAC jasně prokázaly svou účinnost v prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní (25, 26, 27). Význam NOAC u pacientů s AKS byl testován v několika studiích fáze II. Prakticky veškeré z těchto studií prokázaly konzistentní nárůst výskytu krvácivých komplikací v závislosti na dávce. Jak bylo zmíněno výše, některé z těchto studií byly již v časně fázi ukončeny předčasně pro výrazný nárůst krvácení.

Výsledek jediných dvou studií, které dosáhly fáze III klinického výzkumu (ATLAS ACS 2–TIMI 51 a APPRAISE-2) (16, 20), byl z hlediska účinnosti rozdílný, což může působit překvapivě vzhledem k tomu, že v obou případech byl podáván preparát ze stejné skupiny (inhibitor faktoru Xa)

Graf 1. Výskyt ischemických příhod u studií fáze III s NOAC v sekundární prevenci AKS**Graf 2.** Výskyt závažného krvácení u studií fáze III s NOAC v sekundární prevenci AKS

v populaci pacientů s AKS. Rozdílný výsledek obou studií může být vysvětlen několika důvody. V první řadě může jít o odlišnosti v populaci zařazených pacientů. Například do studie s rivaroxabanem nebyli zařazováni nemocní s anamnézou CMP nebo TIA, kteří užívali duální antiagregaci. Nemocní ve studii APPRAISE-2 byli významně vyššího věku a měli častěji závažné komorbidity, jako je renální insuficience nebo diabetes (16, 20).

Dalším možným vysvětlením rozdílného výsledku obou studií je dávkování. Oba preparáty byly již v minulosti hodnoceny ve studiích fáze III v rámci prevence CMP u nemocných s fibrilací síní. Denní dávka apixabanu ve studii APPRAISE-2 byla stejná jako ve studiích ARISTOTLE a AVERROES u fibrilace síní (5 mg 2×d). Naproti tomu denní dávka rivaroxabanu ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 s nejlepší účinností (2,5 mg 2×d) představovala jen čtvrtinové množství dávky použité ve studii ROCKET AF s fibrilací síní (20 mg 1×d) (16, 26, 28, 29).

První metanalýza týkající se léčby NOAC u AKS byla publikována v roce 2012 (30). Tato metanalýza zahrnovala 31 286 nemocných ze sedmi studií s reálným AKS a léčbou NOAC. Ve skupině nemocných s AKS léčených NOAC došlo až k 3násobnému nárůstu závažných krvácivých komplikací a 2násobnému nárůstu jakýchkoliv krvácivých příhod a lehkému snížení rizika složeného cílového ukazatele. Z hlediska čistého klinického přínosu nebyl ve skupině s NOAC pozorován statisticky významný rozdíl proti placebu.

Následně publikovaná metanalýza (Olgren et al.) obdobně analyzovala sedm studií, ve kterých byla použita NOAC spolu s antiagregační léčbou (31). Tato metanalýza zahrnovala celkem 30 866 nemocných s AKS. Opět se zaměřila na účinnost (MACE) a bezpečnost (závažné krvácení dle kritérií TIMI). V této metanalýze bylo pozorováno snížení MACE při použití NOAC spolu s antiagregační léčbou v monoterapii o 30%, ale nárůst krvácivých příhod narostl o celých 79%. Pokud byla terapie NOAC kombinována s duální antiagregační léčbou,

byla redukována četnost MACE pouze o 13% a počet krvácivých komplikací vzrostl o 134%. Nejlepší kombinace snížení MACE a nejmenší nárůst krvácivých komplikací byl tedy při kombinaci NOAC s antiagregační léčbou v monoterapii. Tento závěr přinesl dilema vzhledem k tomu, že v léčbě AKS je standardně doporučována antiagregace duální.

Limitací obou metanalýz je, že v nich byly použity údaje ze studií fáze II i fáze III klinického zkoušení. Fáze II klinických zkoušek jsou zaměřeny více na bezpečnost a parametr účinnosti nemá dostatečnou statistickou výpovědní hodnotu. Navíc studie fáze II sloužily také ke stanovení dávkovacího schématu. V metanalýzách byly tedy hodnoceny i dávky, které se z hlediska bezpečnostního profilu neosvědčily. Riziko krvácení tím v konečném hodnocení metanalýz mohlo být nadhodnoceno. Další limitací metanalýz jsou i odlišnosti v definici cílových ukazatelů, krvácivých komplikací i vylučujících kritérií u jednotlivých studií.

Při hledání optimální léčby u pacientů po AKS se na základě provedených studií ukazuje jako zcela zásadní dávkování. Studie ATLAS ACS2-TIMI 51 jako jediná prokázala přínos terapií NOAC u AKS a potvrdila tak, že volbou správné dávky je možné najít rovnováhu mezi účinností a bezpečností. Nízká dávka rivaroxabanu (2,5 mg 2×d) byla evropskými institucemi schválena pro klinické použití pro prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s AKS (18).

Nicméně rutinní použití rivaroxabanu v této indikaci by bylo spojeno s řadou problematických aspektů. Například podle současných doporučení má být u nemocných s AKS v rámci sekundární prevence preferována duální antiagregace zahrnující kromě aspirinu i některý z novějších inhibitorů P2Y12, tedy ticagrelol nebo prasugrel. Tato forma duální antiagregace však nebyla doposud testována ani v jedné ze zmíněných studií, kde byly použity NOAC a nelze předvídat, jaká by byla bezpečnost takové kombinace vzhledem k vyšší účinnosti prasugrelu i ticagrelolu ve srovnání s clopidogrelem.

Dále není jasné, jak mají být léčeni pacienti, kteří v době vzniku AKS mají již jinou indikaci k perorální antikoagulační léčbě, zejména fibrilaci síní. Tito nemocní byli ze studie ATLAS ACS2-TIMI 51 vyloučeni. Léčba nízkou dávkou NOAC (jako ve studii ATLAS ACS2-TIMI 51) by pacienty s fibrilací síní vystavovala zvýšenému riziku CMP a systémové embolizaci. Naopak vyšší dávka NOAC (jako ve studii APPRAISE-2) by vedla v kombinaci s duální antiagregací k neúměrnému zvýšení rizika krvácení.

Kromě toho je nutné si uvědomit, že účinek NOAC není doposud možné jednoduše a rychle

antagonizovat antidotem. Specifický antagonist inhibice faktoru Xa je teprve ve vývoji (32). Další studie by tedy měly být zaměřeny na tyto aspekty, tedy na možnosti kombinace NOAC a ticagrelolu či prasugrelu a na dávkování NOAC u pacientů s fibrilací síní (či jinou indikací k antikoagulaci). Je také třeba soustředit se na specifické subpopulace pacientů (např. pacienti s anamnézou CMP/TIA) s odlišným poměrem rizika ischemie a krvácení. Zároveň by měla pokračovat snaha o vývoj a testování specifického antidota, což by mohlo zvýšit bezpečnost léčby NOAC.

Probíhající studie PIONEER AF-PCI bude u pacientů s fibrilací síní po implantaci stentu srovnávat léčbu rivaroxabanem s warfarinem za současného užívání duální antiagregace, přičemž část pacientů bude užívat i prasugrel nebo ticagrelol (33). Byla zahájena také studie REDUAL-PCI, která bude hodnotit efekt léčby dabigatranem v kombinaci s antiagregační léčbou ticagrelorem nebo clopidogrelem ve srovnání s léčbou warfarinem a duální antiagregací u pacientů s fibrilací síní, kterým byla provedena PCI (34). Taktéž byla ohlášena studie s apixabanem (35) a jsou v plánu i studie s edoxabanem. Teprve výsledky těchto a dalších studií v příštích letech pomohou upřesnit význam dlouhodobé léčby NOAC u ischemické choroby srdeční.

Závěr

Cílem antitrombotické léčby po proběhlém AKS je snížení výskytu ischemických příhod. Dlouhodobá antikoagulační léčba některým preparátem ze skupiny NOAC v kombinaci s léčbou antiagregační by tak mohla vést k dalšímu zlepšení prognózy po proběhlém AKS. Ve všech proběhlých studiích byla však léčba NOAC spojena se zvýšením výskytu krvácivých komplikací, což limitovalo potenciální přínos léčby v redukci ischemických příhod. Pouze studie ATLAS ACS2-TIMI 51 s rivaroxabanem v nízké dávce v kombinaci s antiagregací zaznamenala příznivý výsledek z hlediska poměru přínosu a rizika. Nicméně rivaroxaban, ani jiný preparát ze skupiny NOAC, nebyl dosud hodnocen v kombinaci s ticagrelolem či prasugrelem, ani u pacientů s fibrilací síní a akutním koronárním syndromem. Před zařazením NOAC do rutinní terapie AKS je proto nutné provést další studie zaměřené zejména na stanovení optimální dávky a optimální kombinace s antiagregační léčbou a na hodnocení ve specifických skupinách pacientů.

Literatura

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015.

2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057.

3. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61–68.

4. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood*. 2003; 102(8): 2731–2735.

5. Bassand JP. Novel oral anticoagulants in acute coronary syndrome: re-evaluating the thrombin hypothesis. *EuroIntervention*. 2014; 9(11): 1333–1341.

6. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet*. 1997; 350(9075): 389–396.

7. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557–563.

8. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9327): 109–113.

9. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT) -2 Trial. *Circulation*. 2002; 106(6): 659–665.

10. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 969–974.

11. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241–250.

12. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519–526.

13. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789–797.

14. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–2789.

15. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.

16. Gibson CM, Mega JL, Burton P, et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 161: 815–821.

17. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.

18. Bayer HealthCare AG. Bayer's Xarelto® approved in the EU for secondary prevention after an acute coronary syndrome. 2013. Available at: <http://press.healthcare.bayer.com/en/press/news-details-page.php/15050/2013-0292>.

19. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.

20. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.

21. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541–2554.

22. Goldstein S, Bates E, Bhatt D, et al. Safety evaluation of the factor Xa inhibitor TAK-442 in subjects with acute coronary syndromes: phase 2 AXIOM-ACS trial results. *Eur Heart J* 2011; 32(Suppl.). abstr 2430.

23. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 787–795.

24. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr, et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(11): 1145–1155.

25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151.

26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.

27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–889.

28. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 806–817.

29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–891.

30. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, et al. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1537–1545.

31. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1670–1680.

32. Laulicht B, Bakhr S, Jiang X, et al. Antidote for New Oral Anticoagulants: Mechanism of Action and Binding Specificity of PER977. Available at: <http://www.persphere.com/content/presentations/presentations.htm>.

33. ClinicalTrials.gov. A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban (JNJ39039039; BAY-59-7939) and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830543>.

34. ClinicalTrials.gov. Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864>.

35. ClinicalTrials.gov. Triple vs. Dual Therapy. 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02080858>.

36. Liew A, Darvish-Kazem S, Douketis JD. Is there a role for novel oral anticoagulants in patients with an acute coronary syndrome? A review of the clinical trials. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123(11): 617–622.

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2013

Článek přijat po přepracování: 20. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2015

MUDr. Karel Kopřiva

Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 151 19 Praha 5
karel.kopriva@homolka.cz