

AUGUSTUS: velký krok ke správné léčbě po PCI při fibrilaci síní

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum AGEL, Pardubice

Studie AUGUSTUS jako první prokázala převahu přímého antikoagulantia (NOAC) nad warfarinem pro léčbu koronární angioplastikou (PCI) u nemocných s fibrilací síní. Zároveň jako první přinesla data o poměru přínosu a rizika aspirinu, přidaného ke kombinaci antikoagulační léčby s clopidogrelem. Apixaban a clopidogrel se ukazují jako optimální volba pro velkou většinu takových nemocných. Přidání aspirinu je smysluplné zvažovat pouze pro vybrané pacienty s velmi vysokým ischemickým rizikem.

Klíčová slova: fibrilace síní, PCI, apixaban.

AUGUSTUS: a major step towards proper treatment after PCI in the setting of atrial fibrillation

The AUGUSTUS trial showed superiority of non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) over warfarin for PCI treatment of patients with atrial fibrillation as well as defined the real position of aspirin in the treatment of these patients. Apixaban and clopidogrel have been shown to be the best choice for most of the patients, with aspirin being considered only for a minority with a very high ischaemic risk.

Key words: atrial fibrillation, PCI, apixaban.

Úvod

Expanze koronárních intervencí do vyšších věkových skupin s sebou přinesla od počátku tisíciletí nový problém. Prokázaná přednost antikoagulační léčby pro prevenci embolizačních příhod při fibrilaci síní se setkala se známou předností duální protidestičkové léčby (DAPT) pro prevenci trombotických komplikací PCI. Empirická léčba kombinací antikoagulační léčby a DAPT („triple therapy“, TT) byla spojena s vysokým výskytem krvácení. Retrospektivní studie ukazovaly, že samotná DAPT neochrání tyto nemocné proti mozkovým příhodám a vynechání clopidogrelu neochrání proti příhodám koronárním. V roce 2013 publikovaná studie WOEST prolomila tabu o nemožnosti vynechání aspirinu po PCI a prokázala vyšší bezpečnost dvojkombinace warfarinu s clopidogrelem („dual therapy“, DT) proti TT (1). Výsledky numericky ukazovaly dokonce i na vyšší antiischemickou účinnosti DT,

ale nebyly statisticky průkazné. Poté přišly dvě další a podobně koncipované randomizované studie PIONEER AF-PCI a RE-DUAL (2, 3), které potvrdily vyšší bezpečnost DT (s přímým antikoagulantem, NOAC) proti TT (s warfarinem). Byla tím potvrzena vyšší bezpečnost DT z hlediska krvácení, ale zůstávala stále pochybnost, zda větší bezpečnost takové DT je výsledkem nahrazení warfarinu přímým antikoagulantem nebo zda je zcela zásadním důvodem vynechání aspirinu. Navíc žádná studie dosud přesvědčivě nedokázala, zda je vynechání aspirinu přijatelně bezpečné. Ambice vyřešit tyto otázky měla nedávno zveřejněná studie AUGUSTUS (4).

Metodika studie a spektrum nemocných

Do studie byli zařazeni nemocní s jakýmkoliv typem nevalvulární fibrilace síní, kteří prodělali akutní koronární syndrom (ACS), nebo kteří byli

léčeni PCI (plánovanou elektivní nebo urgentní pro ACS). Vyloučení ze studie byli nemocní s jiným důvodem pro trvalou antikoagulační léčbu (žilní tromboembolismus, mechanická chlopeň), s vážnou renální insuficiencí a s prodělaným mozkovým krvácením.

Randomizace určila pacienty k léčbě warfarin/apixaban a současně k léčbě aspirin/placebo. Ve výsledku tak vznikly čtyři skupiny nemocných: „dual therapy“ s warfarinem i apixabanem, „triple therapy“ s warfarinem a apixabanem. Všichni nemocní byli zároveň léčeni inhibitorem P2Y₁₂ (v 93 % clopidogrelem). Tímto uspořádáním je studie zcela ojedinělá.

Důležité je zmínit, že zahájení studijní léčby mělo být provedeno do dvou týdnů po zařazující příhodě (PCI nebo ACS). Průměrná doba do randomizace činila přitom 6,6 dne – závěry studie tedy nelze aplikovat na první dny po PCI nebo akutní koronární příhodě

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., ivovarvarovsky@gmail.com
Kardiologické centrum Agel, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(3): 166–168

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2019

(podobně jsou na tom ale studie PIONEER AF-PCI se 72 hodinami a RE-DUAL s dobou do randomizace pět dnů). Dávka apixabanu odpovídala obvyklému dávkování při fibrilaci síní. Studijní léčba byla ukončena po šesti měsících a dále byli nemocní léčeni podle obvyklých zvyklostí pracoviště.

Primárním hodnoceným ukazatelem studie byla bezpečnost léčby podle ISTH klasifikace krvácení. V této klasifikaci „major or clinically relevant nonmajor bleeding“ odpovídá následujícímu: fatální krvácení, krvácení do kritického orgánu (intrakraniální, intraspinální, intraokulární, retroperitoneální, hemoperikard, nitrokloubní, nitrosvalové s kompartment syndromem), krvácení s poklesem hemoglobinu o více než 20 g/l nebo s nutností dvou transfuzí, nutnost hospitalizace nebo chirurgické léčby nebo přerušení medikamentózní léčby. Sekundárními ukazateli studie byly kombinace úmrtí nebo hospitalizace a úmrtí nebo ischemická příhoda.

Zařazeno bylo během tří let celkem 4614 nemocných průměrného věku 70,7 roku, CHA2DS2-VASc skóre 4 a HAS-BLED skóre 3. Více než třetina nemocných absolvovala PCI pro ACS (37,3 %) nebo elektivní PCI (38,3 %), téměř čtvrtina nemocných byla medikamentózně léčena pro ACS bez PCI (23,9 %). Dominantním inhibitorem P2Y₁₂ byl clopidogrel (92,6 %), desetina nemocných byla léčena sníženou dávkou apixabanu (10 %). Pouze 3 % nemocných léče-

ných warfarinem mělo během studie zjištěno INR nad 3, dalších 23 % nemocných mělo INR pod 2. Předčasné ukončení léčby bylo srovnatelné pro warfarin/apixaban i pro aspirin/placebo.

Výsledky

Z hlediska bezpečnosti léčby se ukazuje jednoznačně lepší apixaban proti warfarinu (Number Needed to Treat, NNT=24). Vynechání aspirinu a použití DT je rovněž opatřením, které prokazatelně zvyšuje bezpečnost léčby (Number Needed to Harm, NNH=14). Hodnocení podle klasifikace krvácení TIMI nebo GUSTO vykazovalo podobné výsledky jako použité hodnocení dle ISTH. Při hodnocení ischemických ukazatelů léčby byla účinnější léčba apixabanem proti warfarinu pro snížení rizika úmrtí nebo hospitalizace – rozdíl byl dán snížením pravděpodobnosti hospitalizace při srovnatelné mortalitě (NNT=26). Rozdíl mezi aspirinem a placebem nebyl pro sekundární ischemické ukazatele statisticky významný. Výsledky po šesti měsících léčby shrnují tabulky 1, 2.

Přestože nebyly většinou zjištěny statisticky významné rozdíly v jednotlivých sledovaných ischemických ukazatelích, bude užitečné je pro budoucí praxi krátce komentovat. Celková i kardiovaskulární mortalita byla zcela srovnatelná pro všechny hodnocené antikoagulační i protidestičkové režimy. Aspirin proti placebu měl významný trend ke snížení rizika

trombózy stentu a ke snížení rizika infarktu myokardu nebo urgentní revaskularizace. Apixaban snižoval proti warfarinu statisticky významně o celou polovinu riziko mozkové příhody i mozkového krvácení. Výsledky shrnuje tabulka 3.

Diskuze

Apixaban v dávce obvyklé pro prevenci embolizačních příhod při fibrilaci síní prokázal převahu nad warfarinem při potřebě kombinace s protidestičkovou terapií. Pravděpodobnost závažného krvácení byla snížena o 31 %, pravděpodobnost úmrtí a hospitalizace byla snížena o 17 %. Přidání aspirinu k antikoagulační léčbě s clopidogrelem zvyšovalo pravděpodobnost závažného krvácení o 89 %, aniž by bylo spojeno se statisticky významnou redukcí ischemických příhod.

Studie WOEST prokázala, že vysazení aspirinu (DT) je bezpečnější z hlediska krvácení než léčba warfarin + clopidogrel + aspirin. Studie prokázala navíc překvapivé snížení ischemických příhod, ale nebyla pro takový důkaz dostatečně velká. Studie AUGUSTUS neprokázala při vysazení aspirinu žádné snížení ischemických příhod při léčbě warfarinem, ani při léčbě apixabanem. Naopak byl prokazatelný trend k vyššímu výskytu trombózy stentu a infarktu myokardu, ale jejich celkový počet byl malý. Údaje ze studie AUGUSTUS tak umožňují v budoucnosti zvažovat podávání aspirinu u těchto nemocných s vědomím, že má malý absolutní přínos pro snížení rizika ischemických příhod a vysoký potenciál zvýšit možnost vážného krvácení.

Rivaroxaban ve studii PIONEER AF-PCI byl podáván v nižší dávce, než je obvyklé pro léčbu nemocných s fibrilací síní. Dabigatran v nižší dávce 2 × 110 mg byl ve studii RE-DUAL spojen s vyšším výskytem ischemických příhod a Doporučené postupy ESC pro revaskularizaci myokardu doporučují pro tuto indikaci dávku 2 × 150 mg (5). Apixaban byl ve studii AUGUSTUS podáván v obvyklých dávkách pro léčbu fibrilace síní a má dobře dokumentovanou bezpečnost i antiischemickou účinnost.

Závěr

Studie AUGUSTUS posunula zásadním způsobem naše znalosti o správné léčbě pacientů, kteří při fibrilaci síní prodělali akutní koronární syndrom a/nebo podstoupili ko-

Tab. 1. Srovnání apixaban vs. warfarin

	Apixaban (n = 2 290)	Warfarin (n = 2 259)	Hazard ratio (95 % CI)
Krvácení dle ISTH	10,5 %	14,7 %	0,69 (0,58–0,81)
Úmrtí + hospitalizace	23,5 %	27,4 %	0,83 (0,74–0,93)
Úmrtí + ischemická příhoda	6,7 %	7,1 %	0,93 (0,75–1,16)

Tab. 2. Srovnání aspirin vs. placebo

	Aspirin (n = 2 277)	Placebo (n = 2 279)	Hazard ratio (95 % CI)
Krvácení dle ISTH	16,1 %	9,0 %	1,89 (1,59–2,24)
Úmrtí + hospitalizace	26,2 %	24,7 %	1,08 (0,96–1,21)
Úmrtí + ischemická příhoda	6,5 %	7,3 %	0,89 (0,71–1,11)

Tab. 3. Klinicky významné sekundární ukazatele

	Apixaban (n = 2 290)	Warfarin (n = 2 259)	HR (95 %CI)	Aspirin (n = 2 277)	Placebo (n = 2 279)	HR (95 %CI)
Úmrtí	3,3 %	3,2 %	1,03 (0,75–1,32)	3,1 %	3,4 %	0,91 (0,66–1,26)
Kardiovaskulární úmrtí	2,5 %	2,3 %	1,05 (0,72–1,52)	2,3 %	2,5 %	0,92 (0,63–1,33)
Mozková příhoda	0,6 %	1,1 %	0,50 (0,26–0,97)	1,8 %	1,7 %	1,06 (0,56–1,98)
Infarkt myokardu	3,1 %	3,5 %	0,89 (0,65–1,23)	6,3 %	7,8 %	0,81 (0,56–1,12)
Trombóza stentu	0,6 %	0,8 %	0,77 (0,38–1,56)	0,5 %	0,9 %	0,52 (0,25–1,08)
Urgentní revaskularizace	3,7 %	4,1 %	0,90 (0,59–1,38)	3,4 %	4,3 %	0,79 (0,51–1,21)

ronární angioplastiku. Apixaban v obvyklém dávkování při fibrilaci síní je bezpečnější i účin-

nější warfarinu. Přidání aspirinu k antikoagulační léčbě s clopidogrelem zásadně zvyšuje

riziko krvácení a má malý přínos pro redukci ischemických příhod.

LITERATURA

1. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW. 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.
2. Gibson CM, Mehran R, Bode C. Prevention of bleeding in

- patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434.
3. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–1524.

4. Lopes RD, Heizer G, Aronson R. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.