

Nowe doustne antykoagulanty w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej u osób z migotaniem przedsionków

New oral anticoagulants in stroke and systemic embolism prevention in patients suffering from atrial fibrillation

Justyna Śleszycka, Marcin Demkow

Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2011; 7, 3 (25): 242–247

DOI: 10.5114/pwki.2011.24742

Słowa kluczowe: doustne antykoagulanty, apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban

Key words: oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban

Wprowadzenie

Pomimo trudności w stosowaniu antagonistów witaminy K wynikających z opóźnionego czasu ich działania, aktywności prozakrzepowej w pierwszych godzinach po przyjęciu, bardzo licznych interakcji z lekami i składnikami diety, dużej zmienności międzyosobniczej i wewnątrzosobniczej w zapotrzebowaniu na dawkę leku zapewniającą terapeutyczne wartości INR, przez prawie 60 lat nie było alternatywnej metody doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Ostatnio nowe preparaty o szybkim początku działania, przewidywalnej farmakokinetyce i farmakodynamice, niewykazujące interakcji ze składnikami diety, niewymagające monitorowania terapii, które sprawdziły się już w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej u osób po zabiegach ortopedycznych [1], oceniano w badaniach III fazy w profilaktyce udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków.

Niniejsze opracowanie ma na celu podsumowanie wiedzy na temat nowych doustnych antykoagulantów: apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu.

Apiksaban – badania AVERROES i ARISTOTLE

Apiksaban jest bezpośrednim odwracalnym inhibitorem aktywnego czynnika X. Hamuje czynnik Xa wolny, związany ze skrzepem oraz kofaktorem Va i fosfolipidami

powierzchniowymi w kompleks protrombiny [2]. Dostępne dotychczas inhibitory czynnika Xa (heparyna i fondaparinux) działają za pośrednictwem antytrombiny III, która słabiej niż protrombina wiąże się z czynnikiem Xa, kiedy ten tworzy kompleks protrombiny. Z kolei właśnie czynnik Xa związany w kompleks protrombiny najefektywniej promuje krzepnięcie, przekształcając protrombinę w trombinę. Apiksaban w 45–80% wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie osiąga po 2 godzinach, okres półtrwania leku wynosi 8–15 godzin [3]. Jest eliminowany z organizmu poprzez metabolizm oksydacyjny (CYP3A4) i wydalanie z moczem (30%) oraz z żółcią (70%). W niewielkim stopniu jest substratem dla glikoproteiny P – białka wchodzącego w skład błony komórkowej i odpowiedzialnego za usuwanie substancji obcych, w tym leków, z wnętrza komórek. Nie opisano interakcji apiksabanu ze składnikami diety, natomiast jednoczesne stosowanie leku z silnymi inhibitorami CYP3A4 (rytonawir, ketokonazol) zwiększa ryzyko krwawienia i jest przeciwwskazane. Z kolei jednoczesne podawanie apiksabanu z innymi substratami dla glikoproteiny P (werapamil, amiodaron, ryfampicyna, ziele dziurawca) może zmieniać stężenie leku w organizmie, dlatego wymaga dużej ostrożności.

Po obiecujących wynikach badania AVERROES, w którym apiksaban w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym o 54% zmniejszył częstość występowania udarów mózgu i zatorowości systemowej (1,6% vs 3,7%; 0,45;

Adres do korespondencji/Corresponding author:

prof. dr hab. n. med. Marcin Demkow, Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 343 43 42, faks: +48 22 343 45 16, e-mail: mdemkow@ikard.pl

Praca wpłynęła: 18.07.2011, wersja poprawiona: 10.09.2011, przyjęta do druku: 15.09.2011.

95% CI = 0,32–0,62; $p < 0,001$) i jednocześnie nie zwiększała ryzyka krwawienia [4, 5], nie zawiodyły oczekiwani niedawno ogłoszone wyniki badania ARISTOTLE. 18 201 chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z zastawkową wadą serca i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru przydzielono losowo, metodą podwójnie ślepej próby do grupy leczonej apiksabanem w dawce 5 mg 2-krotnie w ciągu doby (2,5 mg 2-krotnie w ciągu doby, jeśli eGFR < 25 ml/min/1,73 m²) lub warfaryną stosowaną w zmiennej dawce w celu uzyskania wartości INR mieszczących się w przedziale 2,00–3,00 [6]. Apiksaban w porównaniu z warfaryną o 21% redukowało częstość udarów mózgu i zatorowości systemowej (1,27% vs 1,60%, 0,79; 95% CI = 0,66–0,95; $p < 0,001$ dla *noninferiority*, $p = 0,011$ dla *superiority*), o 31% zmniejszyło ryzyko dużych krwawień (2,13% vs 3,09%; 0,69; 95% CI = 0,60–0,80; $p < 0,001$) i o 11% redukowało śmiertelność całkowitą (3,53% vs 3,94%; 0,89; 95% CI = 0,80–0,99; $p = 0,047$) [7]. Zmniejszenie częstości wystąpienia udarów w dużej mierze wynikało z prawie 50-procentowej redukcji częstości wystąpienia udarów krwotocznych. Pacjenci leczeni apiksabanem w porównaniu z osobami przyjmującymi warfarynę rzadziej przerywali terapię i rzadziej obserwowano u nich krwawienia z przewodu pokarmowego. Korzyści ze stosowania apiksabanu nie zależały od stopnia kontroli INR w poszczególnych ośrodkach biorących udział w badaniu [8]. Średni procent czasu trwania badania, kiedy pacjenci uzyskiwali terapeutyczne wartości INR, wyniósł 62%, natomiast mediana czasu obserwacji – 1,8 roku. U pacjentów leczonych apiksabanem obserwowano mniejszą częstość występowania zawałów serca w stosunku do grupy osób leczonych warfaryną, jednak obserwacja ta nie uzyskała istotności statystycznej.

Ze względu na przewidywalne działanie leku terapia apiksabanem nie wymaga monitorowania. U zdrowych ochotników czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) oraz INR zwiększały się w zależności od dawki leku i korelowały z jego stężeniem w surowicy. W dawkach terapeutycznych apiksaban minimalnie wpływa na oba te parametry, natomiast stopień zahamowania czynnika Xa wydaje się dość wiarygodnie odzwierciedlać działanie leku. Nie ma swobodnego antidotum dla apiksabanu.

Dabigatran – badanie RELY

Dabigatran to kompetycyjny, więc odwracalny, inhibitor aktywnego czynnika II, czyli trombiny. Hamuje trombinę wolną, trombinę związaną z fibryną, blokuje indukowaną trombiną aktywację płytek krwi. Eteksylan dabigatranu w postaci mesylanu jest nieczynnym prolekiem aktywowanym w wyniku hydrolizy poprzez esterazy w osoczu i wątrobie. Biodostępność dabigatranu wynosi 7,2%, lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu około 0,5–2 godzin po podaniu doustnym [9]. Okres półtrwania wynosi 12–17 godzin. Główną rolę w eliminacji dabigatranu odgrywają nerki: do 85% leku usuwane jest z moczem w posta-

ci niezmienionej, pozostała część wydalana się z żółcią w postaci glukuronianów. Dabigatran może być stosowany u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa A według skali Childa-Pougha). U pacjentów z istotnie zmniejszoną wydolnością nerek (GFR 15–30 ml/min/1,73 m²) należy zmniejszyć dawkę leku [zalecane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności (*Food and Drug Administration*, FDA) 75 mg 2-krotnie w ciągu doby]. Stadium V przewlekłej choroby nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) jest przeciwwskazaniem do terapii dabigatranem [10].

W badaniu RELY porównywano skuteczność dabigatranu w stosunku do warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej u osób z migotaniem przedsionków niezwiązanym z zastawkową wadą serca oraz przynajmniej umiarkowanym ryzykiem udaru mózgu [11]. 18 113 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej warfaryną, dabigatranem w dawce 110 mg 2-krotnie w ciągu doby lub 150 mg 2-krotnie w ciągu doby. Badanie było utajnione w odniesieniu do dawki dabigatranu, nie natomiast w odniesieniu do rodzaju leku. Mediana czasu obserwacji wynosiła około 2 lat. Stopień kontroli INR wyrażono metodą Rosendaala jako średni procent czasu trwania badania, w którym wartości INR mieściły się w przedziale 2,00–3,00. Dla całej grupy pacjentów leczonych warfaryną czas ten wyniósł średnio 64% czasu trwania badania i różnił się pomiędzy ośrodkami.

W badaniu RELY wykazano, że u osób z migotaniem przedsionków i przynajmniej umiarkowanym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu leczenie 110 mg dabigatranu 2 razy dziennie wiązało się z podobną częstością występowania udarów czy zatorowości obwodowej w porównaniu z leczeniem warfaryną (0,91; 95% CI = 0,74–1,11; $p < 0,05$) i jednocześnie z mniejszą częstością występowania istotnych krwawień 2,71% vs 3,36% ($p < 0,05$), natomiast leczenie 150 mg dabigatranu 2-krotnie w ciągu doby wiązało się z mniejszą częstością występowania udarów i zatorowości obwodowej (0,66; 95% CI = 0,53–0,82, $p < 0,05$) i podobną częstością występowania istotnych krwawień 3,11% vs 3,36% ($p = 0,31$) [12].

U osób leczonych warfaryną stwierdzono mniejszą roczną częstość występowania zawału serca (0,53%) niż u osób leczonych dabigatranem (0,72% dla mniejszej i 0,74% dla większej dawki dabigatranu; $p < 0,05$). Nie wiadomo, czy większa częstość występowania zawałów serca u osób leczonych dabigatranem wynikała z tego, że dabigatran nie chroni pacjentów przed zawałami serca równie skutecznie jak warfaryna, czy z tego, że warfaryna redukuje częstość występowania zawałów serca. Raportowano, że u pacjentów leczonych dabigatranem, którzy nie przyjmowali jednocześnie kwasu acetylosalicylowego, zwiększało się stężenie tromboksanu wydalanego w moczu, może to przemawiać za paradoksalnym aktywującym płytki działaniem dabigatranu [13].

Dabigatran i warfaryna wykazywały podobny profil działań niepożądanych z wyjątkiem dyspepsji, która zna-

miennie częściej występowała u osób leczonych dabigatranem. Częstość występowania dyspepsji nie wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki leku. Dyspepsja może wynikać z tego, że w kapsułce dabigatranu prolek jest osadzony na peletkach kwasu winowego, który ma obniżyć pH soku żołądkowego i wspomagać wchłanianie aktywnego składnika. Właśnie dyspepsja występująca u 6–12% osób leczonych dabigatranem była przyczyną tego, że pacjenci częściej przerywali terapię nowym antykoagulantem niż warfaryną (21% vs 17%).

Na podstawie analizy podgrup pacjentów uczestniczących w badaniu RELY wyodrębnionych względem stopnia kontroli INR wykazano, że stopień kontroli tego parametru w danym ośrodku nie wpływał na skuteczność leczenia dabigatranem w odniesieniu do udaru mózgu, zatorowości obwodowej czy poważnego krwawienia. Korzyści ze stosowania dabigatranu, rozpatrywane jako możliwość uniknięcia złożonego punktu końcowego (udar mózgu, zatorowość obwodowa, zator tętnicy płucnej, zawał serca, zgon lub poważne krwawienie), były natomiast większe w ośrodkach, w których uzyskiwano gorszą kontrolę INR [14].

Bezpieczeństwo dabigatranu jest w dalszym ciągu oceniane w badaniu RELY-ABLE, w ramach którego przedłużono obserwację pacjentów uczestniczących w badaniu RELY.

Ze względu na przewidywalne działanie dabigatranu nie ma konieczności monitorowania terapii. Zarówno APTT, jak i INR wzrastają w zmienny sposób, nieodzwierciedlający rzeczywistego stężenia leku w surowicy, dlatego też parametry te nie są pomocne w ocenie skuteczności terapii. Wydaje się natomiast, że zmiany wartości czasu trombinowego (TT) korelują liniowo ze zmianami stężenia dabigatranu w organizmie, dlatego też mogą odzwierciedlać aktywność leku. Nie zaleca się jednak rutynowego oznaczania TT podczas leczenia dabigatranem. Zmiany czasu ekarynowego, choć parametr ten nie jest dostępny w praktyce klinicznej, precyzyjnie odzwierciedlają aktywność dabigatranu.

Nie istnieje antidotum, które odwracałoby działanie dabigatranu. W przypadku przedawkowania leku najistotniejsze jest utrzymanie wysokiej diurezy. Ze względu na niewielki stopień wiązania się dabigatranu z białkami osocza (około 1/3) hemodializa ma szansę usunąć około 60% leku w ciągu 2–3 godzin [10]. Przeciwciała monoklonalne przeciwko dabigatranowi szybko i skutecznie odwracają przeciwzakrzepowe działanie leku *in vitro* w surowicy ludzkiej oraz w organizmach szczurów [15].

Edoksaban – badanie ENGAGE AF TIMI 48

Edoksaban to bezpośredni inhibitor czynnika Xa. Lek wchłania się z przewodu pokarmowego w około 50%. Maksymalne stężenie osiąga po 1–2 godzinach od przyjęcia. Okres półtrwania, wynoszący 9–11 godzin, umożliwia stosowanie leku jednorazowo w ciągu doby. Edoksaban

w 35% wydalana się z moczem, pozostała część leku jest usuwana z kałem. Jego efektywność i bezpieczeństwo w porównaniu z warfaryną w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej umiarkowanym ryzykiem wystąpienia udaru (CHADS₂ ≥ 2) oceniane są w badaniu ENGAGE AF TIMI 48 [16]. Do badania włączono 20 500 pacjentów; jest to badanie z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Rekrutację do badania zamknięto, średni okres obserwacji zaplanowano na 2 lata. Wyników można się spodziewać w pierwszej połowie przyszłego roku.

Rywaroksaban – badanie ROCKET-AF

Rywaroksaban jest bezpośrednim wybiórczym inhibitorem czynnika Xa. Charakteryzuje się dużą biodostępnością (80–100%), szybkim czasem działania po podaniu doustnym. Dwie trzecie leku metabolizowane jest przez enzymy wątrobowe (CYP3A4, CYP2J2), z tego połowa wydalana z żółcią i połowa z moczem, pozostałe 1/3 leku w postaci niezmienionej również wydalana jest z moczem. Badanie ROCKET-AF zaplanowano w celu wykazania, że rywaroksaban nie jest mniej skuteczny od warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej u osób z migotaniem przedsionków, które przebyły udar mózgu bądź przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego albo które mają duże ryzyko wystąpienia udaru [17]. 14 264 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej warfaryną, tak aby osiągnąć docelową wartość INR 2,5 (pomiędzy 2,0 a 3,0), lub do grupy leczonej rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę. Pacjenci z upośledzoną czynnością nerek (GFR 49–30 ml/min/1,73 m²) otrzymywali mniejszą dawkę rywaroksabanu – 15 mg jednorazowo. Badanie było utajnione względem stosowanego antykoagulantu, mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy. Na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania wykazano, że rywaroksaban nie był mniej skuteczny od warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej: pierwszorzędowy punkt końcowy występował z częstością 1,70 u osób leczonych rywaroksabanem i 2,15 u osób leczonych warfaryną ($p < 0,05$) [18, 19]. Tezy tej nie dowiedziono na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, gdzie udar mózgu czy zatorowość obwodowa zdarzały się z częstością 2,12 vs 2,42 ($p = 0,117$). Istotne krwawienia występowały z podobną częstością w obu grupach ($p = 0,576$), natomiast w grupie leczonej rywaroksabanem rzadziej obserwowano krwawienie prowadzące do zgonu czy krwawienie wewnątrzczaszkowe ($p < 0,05$). Kilka szczegółów związanych z badaniem ROCKET-AF budzi wątpliwości. Zastanawia, czy analiza *on treatment*, zastępując analizę *intention to treat*, nie zaprzepaściła korzyści, jakie mogły wyniknąć z wcześniej przeprowadzonej randomizacji. Średni procent czasu trwania badania, kiedy pacjenci uzyskiwali terapeutyczny INR, wynosił 55% – to mniej

niż udawało się osiągnąć w innych badaniach [20]. Wydaje się, że gdy stopień kontroli INR nie sięga 60%, warfaryna nie może być godnym przeciwnikiem jako lek przeciwkrzepliwy. Warto jednak podkreślić fakt, że populacja pacjentów włączonych do badania ROCKET-AF odznaczała się dużym ryzykiem wystąpienia incydentu zatorowego.

Ze względu na przewidywalne działanie leku terapia rywaroksabanem nie wymaga monitorowania. Aktywność leku koreluje liniowo z wartościami czasu protrombinowego, jednak nie zaleca się rutynowego stosowania tego parametru do oceny skuteczności leczenia. Co więcej, należy zachować dużą ostrożność w interpretacji zmian czasu protrombinowego zachodzących pod wpływem rywaroksabanu. Wydaje się natomiast, że stopień zahamowania aktywności czynnika X w wiarygodny sposób odzwierciedla stężenie leku w surowicy i w wyjątkowych sytuacjach parametr ten może służyć do monitorowania terapii. Krwawienie spowodowane przedawkowaniem rywaroksabanu można leczyć aktywnym czynnikiem X, świeżo mrożonym osoczem lub aktywnym czynnikiem VII. Ze względu na silne wiązanie się leku z białkami osocza hemodializa nie jest efektywną metodą usuwania rywaroksabanu z organizmu. Nie istnieje swoiste antidotum.

Aktualne wytyczne

Zgodnie z zaleceniami European Society of Cardiology każdy pacjent z migotaniem przedsionków powinien mieć wyliczone ryzyko wystąpienia incydentu zatorowego przynajmniej na podstawie skali CHADS₂ [21]. Wybrani chorzy, obciążeni większym ryzykiem wystąpienia udaru, wymagają bardziej precyzyjnej oceny. Zaleca się, aby u tych osób ryzyko rozwoju powikłań zatorowych oszacować, wykorzystując skalę CHA₂DS₂-VASc. W nowej skali litery V, A, Sc oznaczają odpowiednio: chorobę układu sercowo-naczyniowego w postaci przebytego zawału serca, miażdżycę tętnic obwodowych lub blaszek miażdżycowych w aorcie uwidocznionych na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, wiek pomiędzy 65 a 74 lata oraz płeć żeńską. Dodatkowo podkreślono wpływ wieku na zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru, przynajmniej osobom powyżej 74. roku życia 2 punkty. Uważa się, że za pomocą nowej skali bezbłędnie można wskazać chorych z prawdziwie małym ryzykiem wystąpienia udaru – CHA₂DS₂-VASc = 0, którzy nie wymagają leczenia przeciwkrzepliwego w profilaktyce powikłań zatorowych migotania przedsionków [22]. Równoległe z oszacowaniem ryzyka epizodu zatorowego należy ocenić ryzyko wystąpienia ewentualnych powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego. W tym celu można się posłużyć skalą HAS-BLED uwzględniającą ciśnienie skurczowe powyżej 160 mm Hg, zaburzenia czynności nerek i wątroby, przebyte krwawienie czy udar mózgu, zmienne wartości INR, zaawansowany wiek, jednoczesne przyjmowanie leków zwiększających skłonność do krwawienia, takich jak leki przeciwpyłkowe czy niesteroidowe leki przeciwzapalne, oraz nadużywanie alkoholu. Pacjent,

który otrzyma 3 i więcej punktów w tej skali, odznacza się dużym ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia.

Dabigatran, na równi z warfaryną, może być stosowany w celu zapobiegania incydentom zatorowym u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z zastawkową wadą serca i przynajmniej umiarkowanym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości systemowej (CHA₂DS₂-VASc \geq 2 lub CHADS₂ \geq 1) [21]. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu dabigatranem skala HAS-BLED będzie pomocna w doborze dawki leku: chory z małym ryzykiem wystąpienia krwawienia (HAS-BLED < 3) może otrzymywać 150 mg dabigatranu 2-krotnie w ciągu doby, podczas gdy u chorego odznaczającego się dużym ryzykiem wystąpienia krwawienia (HAS-BLED \geq 3) należy rozważyć redukcję dawki do 110 mg 2-krotnie w ciągu doby.

W aktualizacji wytycznych American Heart Association przytoczono wyniki badania RELY, jednak dabigatranu nie włączono do rekomendowanych antykoagulantów ze względu na brak rejestracji przez FDA [23]. Rejestracja ta pojawiła się w październiku 2010 r. Co ciekawe, FDA zarejestrowała dabigatran w dawkach innych niż analizowane w badaniu RELY [24]. I tak, dawkę 75 mg zaleca się osobom z istotnie upośledzoną wydolnością nerek i została ona wyznaczona na podstawie farmakodynamiki i farmakokinetyki leku. Dawkę 150 mg, według FDA, powinny natomiast otrzymywać wszystkie pozostałe osoby, gdyż wnikliwa analiza wyników badania RELY nie pozwoliła zidentyfikować pacjentów, u których korzyści wynikające ze stosowania 110 mg dabigatranu usprawiedliwiłyby rezygnację ze skuteczniej działającej większej dawki leku [25].

1 lipca br. rywaroksaban otrzymał rejestrację FDA w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po aloplastyce stawu kolanowego i biodrowego [26].

W Polsce dostępne są dwa spośród wymienionych nowych doustnych antykoagulantów: dabigatran w dawkach 75 mg i 110 mg oraz rywaroksaban w dawce 10 mg. Oba leki są zarejestrowane w celu zapobiegania żylnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u osób powyżej 18. roku życia po planowej aloplastyce stawu kolanowego lub biodrowego. Dużą przeszkodą dla stosowania tych leków u pacjentów z migotaniem przedsionków, poza brakiem rejestracji w tym wskazaniu, będzie wysoka cena obu preparatów.

Podsumowanie

Wydaje się, że pojawienie się nowych doustnych antykoagulantów rozpoczyna kolejną erę leczenia przeciwkrzepliwego. Preparaty te nie wchodzi w interakcje ze składnikami diety, ale nie są pozbawione interakcji z lekami. Podawane są w stałych dawkach, choć dwa spośród nich – apiksaban i dabigatran – muszą być przyjmowane 2-krotnie w ciągu doby. Charakteryzują się szybkim początkiem działania przeciwkrzepliwego. Ich efekt może nato-

miast utrzymywać się stosunkowo długo, dlatego należy zachować odstęp 2–3 dni pomiędzy ostatnią dawką leku a większym zabiegiem chirurgicznym. Ku wygodzie pacjentów nowe leki nie wymagają monitorowania terapii. Czy nie przysporzy to jednak trudności w podejmowaniu decyzji klinicznych? Możliwość oznaczenia INR, którego wartość odzwierciedla działanie antagonistów witaminy K, pozwala precyzyjnie wyznaczyć moment, kiedy badanie lub leczenie inwazyjne staje się bezpieczne. Daje to poczucie kontroli terapii, przemawiający do wyobraźni dowód działania leku. Obawy związane z brakiem narzędzia do monitorowania leczenia nowymi antykoagulantami nie muszą być jednak zbyt duże: podobnie nie monitorujemy na co dzień skuteczności działania heparyn drobnocząsteczkowych, po oznaczeniu aktywności czynnika Xa sięgamy wyjątkowo rzadko. Niewątpliwie konieczna jest modyfikacja dawki nowych leków u osób ze zmniejszoną wydolnością nerek [25]. Szybka niewydolność nerek była kryterium wyłączającym ze wszystkich omawianych powyżej badań, stąd też nie ma informacji na temat bezpieczeństwa nowych leków w tej grupie pacjentów.

Dużą przeszkodą w powszechnym używaniu nowych antykoagulantów będzie ich wysoka cena, natomiast fakt, że nie wymagają one monitorowania terapii, może ostatecznie ograniczyć koszty leczenia.

Wyniki omawianych badań są obiecujące, choć sceptycy zwrócą pewnie uwagę na stosunkowo krótki czas obserwacji. Trudno nie ubolewać nad tym, że rywaroksaban wykazywał podobną do warfaryny skuteczność w analizie zgodnie z protokołem badania, a nie zgodnie z zaplanowanym leczeniem [20]. Pewien niepokój budzi brak antidotum dla nowych leków. Co godne podkreślenia, wszystkie nowe antykoagulanty w porównaniu z warfaryną zmniejszają ryzyko wystąpienia udarów krwotocznych. Postulowano, że może to wynikać z faktu, iż każdy z nowych leków hamuje pojedynczy czynnik krzepnięcia w odróżnieniu od warfaryny, która inaktywuje wszystkie czynniki zespołu protrombinazy. Może nie bez znaczenia jest również to, że żaden z nowych antykoagulantów nie działa na kompleks czynnika tkankowego z aktywnym czynnikiem VII, natomiast warfaryna zmniejsza aktywność czynnika VII [20]. Dalszej analizy wymaga wpływ dabigatranu na częstość występowania zawałów serca.

O ile zarówno w badaniu RELY w stosunku do dabigatranu, jak i w badaniu ROCKET AF w stosunku do rywaroksabanu obserwowano tendencję w kierunku zmniejszenia śmiertelności w grupie osób leczonych nowym antykoagulantem, o tyle w badaniu ARISTOTLE wykazano, że apixaban w porównaniu z warfaryną istotnie redukuje śmiertelność całkowitą.

Podsumowując – z ostrożnością i jednocześnie z uzasadnionym optymizmem możemy spojrzeć na nowe doustne antykoagulanty, gdyż wydaje się, że dzięki nim leczenie przeciwnie będzie nie tylko mniej uciążliwe dla pacjentów, ale i skuteczniejsze.

Piśmiennictwo

- Borris LC. Rivaroxaban and dabigatran etexilate: two new oral anticoagulants for extended postoperative prevention of venous thromboembolism after elective total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130: 583-589.
- Kłopotowski M, Małek Ł A, Rużyłto W. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa w ostrych zespółach wieńcowych. *Post Kardiol Interw* 2009; 5: 35-40.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z i wsp. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74-81.
- Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S i wsp. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010; 159: 348-353.e1.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C i wsp. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM i wsp. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331-339.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- Lars W. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Sweden for the ARISTOTLE Investigators.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E i wsp. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-399.
- Dabigatran: Drug information. Available at www.uptodate.com. Accessed on Apr 29, 2011.
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A i wsp. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805-810.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G i wsp. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419-1426.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD i wsp. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-983.
- Van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A i wsp. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in vitro and in vivo models. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1130.
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM i wsp. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNti-coagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635-641.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for pre-

- vention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340-347.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
 19. Off orbit? ROCKET AF: Rivaroxaban noninferior to warfarin, but superiority analyses at odds. Available at www.theheart.org. Accessed on Nov 15, 2010.
 20. Del Zoppo GJ, Eliasziw M. New options in anticoagulation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 952-953.
 21. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH i wsp. European Society of Cardiology guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
 22. Lip GY. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124: 111-114.
 23. Wann LS, Curtis AB, January CT i wsp. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-123.
 24. FDA approves dabigatran for stroke prevention, embolism, in AF patients. Available at www.theheart.org. Accessed on Oct 20, 2010.
 25. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364: 1788-1790.
 26. FDA approves rivaroxaban to reduce risk of blood clots after hip, knee replacements. Available at www.fda.gov. Accessed on Jul 5, 2011.