

Apiksaban u pacjentów z migotaniem przedsionków



lek. Joanna Boidol
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca
i Elektroterapii SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca
w Zabrze

Opracowano na podstawie: Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.

Opis badania

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie udaru mózgu, u osób z migotaniem przedsionków to jeden z ważniejszych elementów terapii tej licznej populacji pacjentów. Connolly i wsp. opublikowali w „New England Journal of Medicine” wyniki badania AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes). Było to prospektywne badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu – doustnego inhibitora czynnika Xa i kwasu acetylosalicylowego w populacji osób z migotaniem przedsionków obarczonych zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, u których terapia antagonistami witaminy K była nieskuteczna lub występowały przeciwwskazania do jej zastosowania. Badanie obejmowało 5599 pacjentów (średnia wieku 70 +/-10 lat) z migotaniem przedsionków z 36 państw. Apiksaban stosowano w dawce 2 x 5 mg/24 h, dawkę kwasu acetylosalicylowego (w zakresie 81-324 mg/24 h) ustalał indywidualnie badacz. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu ewidentnych korzyści obserwowanych w grupie leczonej apiksabanem. Terapia tym lekiem w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym wiązała się z ponad 50% redukcją pierworzędownego punktu końcowego, zdefiniowanego jako wystąpienie udaru mózgu lub zakrzepicy obwodowej w trakcie obserwacji

trwającej średnio około 1,1 roku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie umieralności całkowitej, jak również częstości poważnych krwawień lub krwotoków śródczaszkowych. Należy dodać, że częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych była istotnie niższa w grupie apiksabanu (12,6% v. 15,9%).

Na podstawie wyników AVERROES autorzy wnioskują, że apiksaban w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym redukuje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udarów mózgu, bez istotnego zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy nie mogą być leczeni doustnymi antagonistami witaminy K.

Komentarz:



lek. Joanna Boidol
prof. dr hab. med. Zbigniew Kalarus
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Migotanie przedsionków to najczęstsza arytmia nadkomorowa. Ma istotne znaczenie kliniczne nie tylko ze względu na częstość występowania, ale przede wszystkim z uwagi na niekorzystne następstwa, w tym skrócenie przeżycia. Arytmia dotyczy 1-2% populacji ogólnej, a szacuje się, że liczba ta w ciągu najbliższych 30-40 lat ulegnie podwojeniu, co jest następstwem systematycznie wydłużającego się czasu życia i zwiększającej się populacji osób z niewydolnością serca.^{1,2} Główne następstwa migotania przedsionków to: upośledzenie jakości życia, indukcja lub progresja niewydolności serca, a przede wszystkim zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym aż 5-krotny wzrost ryzyka udaru mózgu.³ Pacjenci z udarem mózgu w przebiegu migotania przedsionków mają gorsze rokowanie, obarczeni są większym ryzykiem zgonu, są w większym stopniu niepełnosprawni i bardziej narażeni na powtórny udar w porównaniu z osobami po udarze niedokrwiennym o innej etiologii. Jednym z najważniejszych elementów strategii postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u tej licznej populacji chorych jest stratyfikacja ryzyka powikłań udarowych i właściwe prowadzenie leczenia profilaktycznego.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ekspertów European Society of Cardiology ocena ryzyka wystąpienia u tych chorych powikłań zakrzepowo-zatorowych powinna być oparta na skali CHADS₂ i skali CHA₂DS₂-VASc. Podstawą leczenia profilaktycznego powikłań są doustne leki przeciwzakrzepowe. Do niedawna dysponowaliśmy tylko jedną grupą doustnych antykoagulantów, a mianowicie antagonistami witaminy K. Stosowanie leków z tej grupy ma jednak istotne ograniczenia, związane m.in. z powolnym początkiem działania, wąskim oknem terapeutycznym, koniecznością częstego oznaczania INR i modyfikacji daw-

ki, zależnością efektów działania od różnic osobniczych, interakcjami z innymi lekami i składnikami pożywienia. Według publikowanych danych w populacji osób mających wskazania do stosowania takiej profilaktyki tylko u około 40-50% jest ona zalecana, a u około połowy z nich udaje się uzyskać i utrzymać INR w zalecanym przedziale terapeutycznym (INR 2,0-3,0).⁴ Oznacza to, że tylko około 15% pacjentów z migotaniem przedsionków i wskazaniami do stosowania antagonistów witaminy K jest leczonych skutecznie.

Czy zatem dysponujemy innymi, alternatywnymi metodami skutecznej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków? Z publikowanych danych wiemy, że kwas acetylosalicylowy charakteryzuje się istotnie niższą skutecznością w redukcji ryzyka udaru mózgu (kwas acetylosalicylowy zmniejsza to ryzyko o około 20%, a antagoniści witaminy K o około 40%).³ W badaniu ACTIVE wykazano mniejszą skuteczność rozszerzonej terapii antyagregacyjnej za pomocą kwasu acetylosalicylowego w skojarzeniu z kłopidogrelem (redukcja ryzyka udaru mózgu o około 28%), a ponadto większe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.⁵

To zapewne główne przesłanki prowadzonych w ostatnich latach intensywnych badań nad wdrożeniem do praktyki klinicznej u pacjentów z migotaniem przedsionków nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, należących do klasy doustnych bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. eteksyłan dabigatranu) i doustnych inhibitorów czynnika Xa (np. rywaroksaban, apiksaban). Pierwszym nowym, zarejestrowanym już, doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, którego skuteczność i bezpieczeństwo w migotaniu przedsionków wykazano w badaniu RE-LY, jest dabigatran. Stwierdzono, że lek ten w dawce 2 × 110 mg zapobiega udarom mózgu oraz epizodom zakrzepowo-zatorowym nie gorzej niż antagoniści witaminy K, a ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa.⁶

W komentowanym przez nas badaniu AVERROES⁷ autorzy badali porównawczo apiksaban (bezpośredni inhibitor czynnika Xa) z kwasem acetylosalicylowym w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków i zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, u których terapia antagonistami witaminy K była nieskuteczna bądź istniały przeciwwskazania do jej stosowania. Uzyskane wyniki wskazują, że ten nowy lek istotnie redukuje częstość udarów mózgu oraz zatorowości obwodowej bez jednoczesnego zwiększania ryzyka poważnych powikłań krwotocznych lub krwawień śródczaszkowych w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Na szczególną uwagę, naszym zdaniem, zasługuje grupa 764 pacjentów z migotaniem przedsionków po przebytym udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwiennym, czyli z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, określanym na podstawie skali CHADS₂. W tej grupie u pacjentów leczonych apiksabanem stwierdzono istotnie niższy odsetek ponownych udarów mózgu oraz innych powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z leczonymi kwasem

acetylosalicylowym (2,5% v. 8,3%). Wyniki badania wskazują, że apiksaban może stanowić nową ważną alternatywę w profilaktyce udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków, które nie mogą być skutecznie i bezpiecznie leczone antagonistami witaminy K.

Z niecierpliwością oczekujemy na wyniki trwającego obecnie badania ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation), porównującego apiksaban z warfaryną stosowane u pacjentów z migotaniem przedsionków, które znacznie pogłębi naszą wiedzę na temat przydatności nowego leku w leczeniu populacji pacjentów z tym trudnym schorzeniem.

Piśmiennictwo:

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2006;27:949-953.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-1046.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
4. Wittkowsky AK. Effective anticoagulation therapy: defining the gap between clinical studies and clinical practice. *Am J Manag Care* 2004;10:S297-S306.
5. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.