

Nowe leki przeciwzakrzepowe w prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków



dr hab. med. Tomasz Jaxa-Chamiec
Klinika Kardiologii CMKP, Szpital Grochowski,
Warszawa

Opracowano na podstawie: Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Current Clinical Evidence and Future Developments. J Am Coll Cardiol 2010;56:2067-76.

Migotanie przedsionków (AF – *atrial fibrillation*) jest najczęstszą arytmią serca. Nielezione lub leczone niewłaściwie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zatorowych, w tym udaru niedokrwienego mózgu i zgonu. Profilaktyka takich powikłań obejmuje stosowanie doustnych antagonistów witaminy K lub kwasu acetylosalicylowego. Niezwykle istotnym ograniczeniem przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K jest trudność w ustaleniu terapeutycznej, a zarazem bezpiecznej dawki. Jest to spowodowane ich farmakokinetyką, tzn. opóźnionym początkiem i końcem działania, wąskim wskaźnikiem terapeutycznym oraz łatwością, z jaką zawarta w pokarmach witamina K oraz inne leki wpływają na ich działanie.

Schirmer i wsp. przedstawiają w swojej pracy poglądowej perspektywy i nowe możliwości leczenia przeciwzakrzepowego, prognozując, że w niedalekiej przyszłości możliwe będzie odstąpienie od stosowania antagonistów witaminy K.

Jednym z leków, który być może zastąpi antagonistów witaminy K, jest bezpośredni inhibitor trombiny dabigatran, który w badaniu RE-LY okazał się nie tylko skuteczniejszy od warfaryny w zapobieganiu powikłaniom zatorowym, ale także od niej bezpieczniejszy. Duże nadzieje na zastosowanie u chorych z AF, wiąże się także z doustnymi inhibitorami czynnika Xa, takimi jak apiksaban czy rywaroksaban, zarejestrowanymi już w profilaktyce powikłań zakrzepowych u chorych poddawanych planowym zabiegom ortopedycznym.

Komentarz:

Częstość występowania migotania przedsionków (AF) rośnie wraz z wiekiem, podobnie jak ryzyko najgroźniejszego z powikłań AF, jakim jest udar mózgu mogący stać się przyczyną zarówno ciężkiego inwalidztwa, jak i przedwczesnej śmierci. Wykazano, że zakres niepełnosprawności pacjentów wynikającej z powikłań udarowych AF może być większy, niż dotychczas przypuszczano. Oprócz udarów z burzliwymi objawami neurologicznymi dochodzić może do często subklinicznych mikrozatorów prowadzących do stopniowego, postępującego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, przejawiającego się upośledzeniem funkcji poznawczych. Skuteczne i bezpieczne leczenie zapobiegające udarom mózgu nabiera zatem dodatkowego znaczenia. Od lat najskuteczniejszym sposobem zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u osób z AF jest przewlekłe stosowanie doustnych antagonistów witaminy K lub, gdy takie leczenie jest przeciwwskazane, kwasu acetylosalicylowego. Stosowanie antagonistów witaminy K ma wiele ograniczeń, spośród których najważniejszym jest zwiększenie ryzyka powikłań krwotocznych wynikające z trudności w ustaleniu skutecznej i bezpiecznej dawki terapeutycznej leku.

Praca poglądowa Schirmera i wsp. przedstawia opinię autorów na temat zastosowania u chorych z AF nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, tzn. bezpośrednich inhibitorów trombiny oraz inhibitorów czynnika Xa. Leki te w ostatnich latach znalazły już kliniczne zastosowanie w profilaktyce powikłań zakrzepowych po dużych operacjach ortopedycznych.

W 2009 r. opublikowano wyniki badania RE-LY¹ (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy Warfarin, Compared with Dabigatran), w którym oceniano skuteczność bezpośredniego inhibitora trombiny dabigatranu podawanego w dawce 2×110 mg/24 h lub 2×150 mg/24 h w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u pacjentów z AF. Okazało się, że lek ten podawany doustnie dwa razy dziennie staje się dziś alternatywą dla antagonistów witaminy K. Dabigatran ma znacznie szerszy wskaźnik terapeutyczny niż warfaryna, jest lekiem o stabilnym efekcie przeciwwzakrzepowym i przez to nie wymaga monitorowania parametrów krzepnięcia. Hamuje nie tylko wolną trombinę i trombinę związaną z włóknikiem, ale także indukowaną trombiną agregację płytek krwi. Ta ostatnia właściwość dodatkowo odróżnia go od klasycznych leków przeciwwzakrzepowych. Co ważne, nie wykazano po jego podaniu ani zahamowania, ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. W badaniu RE-LY eteksyłan dabigatranu okazał się skuteczniejszy i bezpieczniejszy od warfaryny. Podkreślenia wymaga fakt, że istotną wyższość dabigatranu, zwłaszcza w dawce 2×150 mg/24 h, nad warfaryną wykazano nawet wówczas, gdy odsetek pacjentów, u których wartości INR były terapeutyczne (w badaniu RE-LY wynosił on $>60\%$), znacznie przekraczał stwierdzany w codziennej praktyce klinicznej. Z uwagi na jednoznaczne wyniki badania w październiku 2010 r. lek został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) w tym nowym wskazaniu, a następnie, z początkiem bieżącego roku, umieszczony we wskazaniach amerykańskich towarzystw kardiologicznych (klasa rekomendacji I, poziom dowodów B) do zastosowania u pacjentów zarówno z napadowym, przetrwałym, jak i utrwalonym AF.² Ostatnio, po analizach podgrup badania RE-LY, FDA zawęziła wskazania do stosowania dabigatranu u osób z klirensiem kreatyniny >30 ml/min wyłącznie do dawki 150 mg podawanej dwa razy dziennie, uznając, że korzyści z dawki mniejszej są zbyt małe. Warto dodać, że w Europie dobiega obecnie końca proces rejestracji dabigatranu do stosowania u chorych z AF. Leki przeciwwzakrzepowe z drugiej z nowych grup, tzn. inhibitory czynnika Xa, charakteryzują się jeszcze szerszym od inhibitorów trombiny wskaźnikiem terapeutycznym, nie powodują także nasilenia objawów po odstawieniu. Podobnie do inhibitorów trombiny, choć w innym mechanizmie, nie zwiększają aktywności płytek. Najlepiej poznanymi przedstawicielami tej grupy leków są obecnie apiksaban i rywaroksaban, dopuszczone już przez Komisję Europejską do stosowania w profilaktyce żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów poddawanych planowym operacjom ortopedycznym.

Korzyści wynikające ze stosowania apiksabanu u chorych z AF wykazano dotychczas w grupie chorych z przeciwwskazaniami do stosowania warfaryny. Badanie AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes)³ przerwano wcze-

śniej niż planowano z powodu istotnej wyższości apiksabanu nad kwasem acetylosalicylowym. Nie wykazało ono ponadto różnic pod względem częstości poważnych krwawień. Apiksaban porównano z warfaryną w zakończonym niedawno badaniu ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Szczegółowe wyniki tego badania ogłoszone będą na zbliżającym się kongresie ESC w Paryżu, ale już teraz podano informację, że u chorych z AF lek ten jest przynajmniej tak samo skuteczny jak warfaryna.⁴

Skuteczność rywaroksabanu w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z AF wykazano w niedawno opublikowanym badaniu ROCKET-AF (Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation).⁵ Lek ten okazał się co najmniej tak samo skuteczny jak warfaryna w zapobieganiu powikłaniom zatorowym przy podobnym bezpieczeństwie stosowania. Walorem rywaroksabanu jest jego farmakokinetyka umożliwiająca stosowanie w jednej dobowej dawce, co nie jest możliwe w przypadku innych dotychczas badanych leków (zarówno apiksaban, jak i rywaroksaban podawane są dwa razy dziennie).

Wydaje się, że omawiane leki już wkrótce zrewolucjonizują codzienną praktykę kliniczną. Warto natomiast zwrócić uwagę na fakt, że brak możliwości monitorowania parametrów krzepliwości oraz brak swoistego antidotum może być istotnym utrudnieniem w sytuacjach nagłych, np. krwotoków, przedawkowania leku czy konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Bardzo ważne wydaje się również porównanie nowych preparatów metodą *head-to-head*, co będzie miało dodatkowe znaczenie dla wykorzystania poszczególnych preparatów u konkretnych pacjentów. Wreszcie, z wielkim zainteresowaniem oczekiwać należy na kliniczne potwierdzenie innych, poza wpływem na układ krzepnięcia, potencjalnych właściwości inhibitorów trombiny, takich jak oddziaływania ograniczające dysfunkcję śródbłonna i spowalniające proces miażdżycowy.⁶

Piśmiennictwo:

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139-1151.
2. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:1144-1150.
3. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011;364:806-17.
4. Bristol-Myers Squibb. Eliquis (apixaban) meets primary and key secondary endpoints in phase 3 ARISTOTLE study [press release]. June 22, 2011.
5. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial In Atrial Fibrillation: rational and design of the ROCKET-AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-347.
6. Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005;352:1685-95.