

Samokontrola INR u pacjentów leczonych warfaryną – wyniki badania THINRS

dr n. med. Krystian Josiak
Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław
Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of Home Testing of International Normalized Ratio on Clinical Events. *N Engl J Med* 2010;363:1608-1620.

OPIS BADANIA

Badanie THINRS: u pacjentów z migotaniem przedsionków lub mechaniczną protezą zastawkową przewlekłe leczonych warfaryną cotygodniowa domowa samokontrola INR w porównaniu z comiesięczną kontrolą w poradni przeciwzakrzepowej nie przynosi dodatkowych korzyści w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu, poważnego krwawienia i zgonu.

Celem prospektywnego badania z randomizacją THINRS (The Home INR Study) była weryfikacja hipotezy, opartej na wcześniejszych doniesieniach, że cotygodniowa domowa samodzielna kontrola INR (*international normalized ratio*) za pomocą koagulometru w porównaniu ze standardową kontrolą INR prowadzoną przez poradnię przeciwzakrzepową raz w miesiącu zwiększy skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłego leczenia warfaryną. Do badania włączono 2922 pacjentów (średnia wieku $67 \pm 9,6$ lat; 98% mężczyzn) wymagających przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną z powodu migotania przedsionków (83%) lub wszczepionej mechanicznej protezy zastawkowej. Losowo przydzielono ich do jednej z dwóch grup – cotygodniowej samodzielnej kontroli INR za pomocą koagulometru w domu ($n=1465$) lub comiesięcznej kontroli INR w wyspecjalizowanej poradni prowadzącej leczenie przeciwzakrzepowe ($n=1457$). Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego poważnego powikłania, tj. udaru mózgu, ciężkiego krwawienia lub zgonu. Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano: czas, w którym INR mieścił się w zakresie terapeutycznym, tj. między 2 a 3, satysfakcję pacjenta z prowadzonego leczenia oraz jakość życia. Pacjentów obserwowano przez 2 do 4,75 lat. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania ujętego w definicji głównego punktu końcowego nie różnił się istotnie między obiema badanymi grupami (HR 0,88; 95% CI 0,75-1,04; $p=0,14$). Różnicy takiej nie ujawniono również w analizie podgrup uwzględniającej wskazania do leczenia warfaryną, czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego przed włączeniem do badania, wiek oraz liczbę punktów w skali CHADS₂ (skala oceny ryzyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków) w przypadku chorych z migotaniem przedsionków bez mechanicznej protezy zastawkowej. W grupie samokontroli stwierdzono natomiast większą liczbę nieciężkich krwawień. W czasie obserwacji w grupie samokontroli czas, w którym INR znajdował się w zakresie terapeutycznym, był nieznacznie dłuższy (bezwzględna różnica między grupami wyniosła 3,8 punk-

tu procentowego; $p<0,001$); obserwowano również niewielką poprawę, jeśli chodzi o satysfakcję chorych ze stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego oraz jakość życia. Koszty prowadzenia terapii między grupami nie różniły się istotnie.

Wyniki badania nie potwierdzają, aby częstsza samodzielna kontrola INR w domu miała przewagę nad standardową comiesięczną kontrolą laboratoryjną w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu, ciężkich krwawień i zgonu u chorych wymagających przewlekłego leczenia warfaryną.

Komentarz:



dr n. med. Krystian Josiak,^{1,2}
prof. dr hab. med. Waldemar
Banasiak²

¹ Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

² Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych dihydroksykumaryny (w Polsce acenokumarol i warfaryna) są skuteczne w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz u osób z wszczepioną mechaniczną protezą zastawkową, a także w zapobieganiu i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ich stosowanie wiąże się jednak z wieloma problemami. Działanie przeciwzakrzepowe tej grupy leków jest trudne do przewidzenia i w dużym stopniu zależy od wpływu bardzo wielu czynników genetycznych i środowiskowych, do których należą m.in. możliwa obecność różnych wariantów mutacji genu enzymu 2C9 układu cytochromu P450, zawartość witaminy K w przyjmowanych pokarmach, stopień aktywności fizycznej, choroby wątroby, gorączka, a także liczne farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje z innymi lekami (warfaryna może wchodzić w interakcje z ok. 250 różnymi lekami). W związku z tym leczenie przeciwzakrzepowe doustnymi antagonistami witaminy K wymaga monitorowania za pomocą częstych oznaczeń INR i odpowiedniego dostosowywania dawki leku w celu uniknięcia z jednej strony powikłań krwotocznych, a z drugiej nieskuteczności terapii i zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Postępowanie takie nie zapewnia jednak często stabilnego działania przeciwzakrzepowego, a stanowi duże obciążenie dla pacjenta i całego systemu opieki zdrowotnej. Pojawienie się na rynku małych przenośnych koagulometrów, które pozwalają na samodzielne wykonywanie pomiaru INR przez pacjenta w domu, stworzyło możliwość prowadzenia częstszej, a tym samym, jak się wydawało, lepszej kontroli leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Wyniki wcześniejszych analiz wskazywały, że cotygodniowa samokontrola INR w porównaniu ze standardową kontrolą laboratoryjną raz w miesiącu mogłaby poprawiać skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii.¹ Opublikowane 21 października 2010 r. na łamach „New England Journal of Medicine” wyniki dużego badania z randomizacją THINRS nie potwierdziły jednak przewagi częstszej samodzielnej kontroli INR w domu nad standar-

dową comiesięczną kontrolą laboratoryjną w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu, ciężkich krwawień oraz zgonu u chorych wymagających przewlekłego leczenia warfaryną i tym samym chyba ostatecznie rozwiały nadzieję na choćby częściowe wyeliminowanie wad leczenia pochodnymi dihydroksykumaryny.

Równocześnie od kilku miesięcy docierają do nas informacje o triumfalnym wkroczeniu do praktyki leczenia przeciwzakrzepowego nowych grup doustnych leków przeciwzakrzepowych, tj. bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran) oraz inhibitorów aktywnego czynnika X (rywaroksaban). Leki te charakteryzują się przewidywalnym, zależnym od dawki działaniem przeciwzakrzepowym, co eliminuje, tak uciążliwą w przypadku pochodnych dihydroksykumaryny, konieczność monitorowania laboratoryjnego. Znacznie mniejsze jest również ryzyko ich interakcji z innymi lekami i pokarmem. Ich historia w kardiologii rozpoczęła się od prezentacji w sierpniu 2009 r. wyników badania RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy), w którym wykazano, że stosowanie dabigatranu, w porównaniu z leczeniem warfaryną, może przynieść dodatkowe korzyści u pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Dabigatran w dawce 2×110 mg w odniesieniu do głównego punktu końcowego obejmującego łącznie udar mózgu i zator w krążeniu systemowym był nie mniej skuteczny od warfaryny, a dawka 2×150 mg okazała się skuteczniejsza. Jednocześnie częstość udaru krwotocznego podczas stosowania dabigatranu w obu testowanych dawkach była ok. 3-krotnie mniejsza niż w grupie chorych leczonych warfaryną, a ryzyko ciężkiego krwawienia było dla dawki 110 mg mniejsze, a dla dawki 150 mg podobne jak w przypadku leczenia warfaryną.² Na wyniki tego badania oczekiwał nie tylko cały świat medyczny, ale przede wszystkim pacjenci, którzy wielokrotnie bezterminowo przyjmowali warfarynę czy acenokumarol, ze wszystkimi konsekwencjami takiego leczenia. Kierując się tymi wynikami, 20 września 2010 r. panel ekspertów doradzający Food and Drug Administration (FDA) jednomyślnie zaaprobował rejestrację dabigatranu w prewencji udarów mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, a 19 października 2010 r. FDA zarejestrowała lek w tych wskazaniach. Z kolei Canadian Cardiovascular Society (CCS) w opublikowanych 26 października 2010 r. najnowszych wytycznych dotyczących migotania przedsionków uznało dabigatran za lek alternatywny, a w wielu sytuacjach preferowany w stosunku do warfaryny, mimo że nie został on jeszcze oficjalnie zaaprobowany w Kanadzie.³ Należy podkreślić, że taka sytuacja nie zdarza się często w standardowych procedurach akceptacji leków. Wydaje się, że jednym z istotnych powodów takiej decyzji są bardzo obiecujące wyniki przedstawionego powyżej badania RE-LY. Jak rzadko które z badań przeprowadzonych w ostatnich latach może ono znacząco wpłynąć na zmianę zasad terapii przeciwzakrzepowej u milionów ludzi na świecie.

Kolejnym znaczącym krokiem było zaprezentowanie 1 listopada wstępnych wyników badania 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), w którym wykazano korzyści z zastosowania innego nowego doustnego leku przeciwzakrzepowego – rywaroksabanu – w porównaniu z warfaryną u pacjentów z migotaniem przedsionków będących w grupie umiarkowanego i zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu (≥ 3 w skali CHADS₂). Podkreślenia wymaga porównywalna częstość występowania dużych i małych powikłań krwotocznych, z mniejszą częstością śmiertelnych krwawień i krwawień domózgowych w grupie leczonych rywaroksabanem.

Oczywiście należy dalej krytycznie śledzić wszystkie informacje na temat nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Jesteśmy przekonani, że kolejne doniesienia powinny przynieść odpowiedzi na wiele pytań dotyczących ich zastosowania w praktyce w różnych sytuacjach klinicznych, a przede wszystkim u pacjentów po implantacji sztucznych zastawek serca. Wszystkie znaki jednak wskazują, że jeden z najdłużej stosowanych leków we współczesnej medycynie – warfaryna – jest poważnie zagrożony.

Piśmiennictwo:

1. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-411.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
3. Canadian Cardiovascular Society 2010 Atrial Fibrillation Guidelines: www.ccs.ca.