

Dabigatran rzuca wyzwanie warfarynie w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu u osób z migotaniem przedsionków

Neil E. Schwartz, MD, PhD, Gregory W. Albers, MD

Stanford Stroke Center,
Department of Neurology &
Neurological Sciences,
Stanford University, Palo Alto,
Kalifornia, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Neil E. Schwartz, MD, PhD
Stanford Stroke Center,
Department of Neurology &
Neurological Sciences,
Stanford University, Palo Alto,
CA.

e-mail: neuro1@stanford.edu

Neurol Clin 28 (2010) 887-898

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (3): 12-14

SŁOWA KLUCZOWE: leczenie przeciwkrzepliwe, dabigatran, profilaktyka, badania, warfaryna

Migotanie przedsionków (atrial fibrillation, AF) na całym świecie stanowi jedną z głównych przyczyn udaru niedokrwiennego mózgu. Zapadalność na AF rośnie wraz z wiekiem, a jej rozpowszechnienie wśród osiemdziesięciolatków osiąga 10%.¹ Odsetek udarów związanych z tą powszechną arytmia rośnie wraz ze starzeniem się populacji. W badaniu Framingham prawie 1/4 wszystkich udarów u osób po 80 roku życia była związana z migotaniem przedsionków.² Poza tym wielkość ogniska niedokrwiennego, do powstania którego dochodzi na tle AF, zwykle jest większa niż obszar niedokrwienia spowodowanego innymi przyczynami, co wiąże się z większą niesprawnością i śmiertelnością.³

Znaczenie stosowanej od ponad 50 lat warfaryny (w niektórych krajach, w tym w Polsce, częściej stosuje się acenokumarol – przyp. tłum.) w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu u osób z migotaniem przedsionków zostało po raz pierwszy przedstawione 20 lat temu. Wyniki serii badań randomizowanych wykazały jej wyjątkową skuteczność (spadek ryzyka względnego o blisko 70%) w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu i zaskakująco małą częstość występowania krwotoku śródmózgowego czy poważnego krwotoku systemowego.⁴

Mimo znakomych wyników badań klinicznych i mocnego poparcia w międzynarodowych wytycznych zarówno lekarze, jak i pacjenci niechętnie akceptowali leczenie warfaryną w migotaniu przedsionków. Rzadkie stosowanie warfaryny wynika z niedogodności związanych z monitorowaniem krzepnięcia krwi, interakcji lekowych oraz z niektórymi pokarmami, a także z sugerowanego niedoszacowania w badaniach klinicznych częstości występowania powikłań krwotocznych leczenia. Oszacowano, że jedynie około połowa pacjentów z migotaniem przedsionków kwalifikujących się do terapii warfaryną rzeczywiście jest tak leczona.⁵ Ponadto nawet u przyjmujących lek często wartości wskaźników krzepnięcia nie utrzymują się w zakresie terapeutycznym. Jest to po części spowodowane nieliniową farmakokinetyką warfaryny oraz jej interakcjami w wieloma innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie oraz podażą witaminy K (która konkuruje z warfaryną w hamowaniu czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K) w produktach spożywczych. Chociaż u pacjentów włączonych do badań klinicznych zwykle INR mieści się w zakresie terapeutycznym (czyli od 2,0 do 3,0) przez około 2/3 czasu,⁶ praktyczne doświadczenia związane z leczeniem warfaryną sugerują powszechną nieoptymalną kontrolę doustnej terapii przeciwkrzepliwej.⁷ Ma to bardzo istotne znaczenie kliniczne, ponieważ skuteczność warfaryny silnie wiąże się z czasem, w którym parametry krzepnięcia mieszczą się w zakresie terapeutycznym.⁸

Ze względu na obciążenia związane z leczeniem warfaryną rozpoczęto intensywne poszukiwania bezpiecznego, skutecznego i mniej uciążliwego leku przeciwkrzepliwego, który znalazłby zastosowanie w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków. Wcześniejsi konkurenci, leki przeciwpyłtkowe i połączenie warfaryny w małej dawce z kwasem

acetylosalicylowym, nie zdołali dorównać skuteczności warfaryny stosowanej w typowej dawce. Niedawno zwrócono uwagę na bardziej swoiste inhibitory kaskady krzepnięcia, takie jak antagoniści czynnika Xa czy bezpośrednie inhibitory trombiny (IIa).⁹ Kluczowymi cechami tych nowych leków jest brak konieczności monitorowania koagulogramu, prostsza farmakokinetyka, szybszy początek i koniec działania oraz brak lub niewielkie interakcje z innymi lekami i składnikami pokarmowymi. Idealnie byłoby, gdyby istniało antidotum odwracające działanie takich leków, jak również test biologiczny oceniający ich aktywność.

Ponieważ uzyskanie skuteczności wyższej niż warfaryny jest prawie niemożliwe, aktualnie prowadzone badania dotyczące nowych antykoagulantów zwykle są projektowane z wykorzystaniem modelu typu non-inferiority (mający wykazać, że badany lek jest nie mniej skuteczny od dotychczas stosowanego – przyp. tłum.). Wykazanie, że nowy lek jest nie mniej skuteczny w profilaktyce udaru i zatorowości układowej mogłoby prowadzić do jego wyboru, jeśli byłby on dużo łatwiejszy w stosowaniu niż warfaryna. Pierwszym lekiem bliskim osiągnięcia tego celu był ksymelagatran, bezpośredni inhibitor trombiny, który w dwóch badaniach randomizowanych obejmujących pacjentów z migotaniem przedsionków okazał się nie mniej skuteczny od warfaryny i charakteryzował się podobnym ryzykiem powikłań krwotocznych.^{10,11} Niestety rzadkie, ale potencjalnie zagrażające życiu działanie hepatotoksyczne leku okazało się zbyt dużą przeszkodą w rejestracji i został on wycofany. Po dwóch dekadach rywalizacji w randomizowanych badaniach obejmujących chorych z migotaniem przedsionków warfaryna pozostała lekiem niepokonanym. Aż do dzisiaj.

Wyniki opublikowanego ostatnio badania Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) wskazują, że pozycja warfaryny w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu u osób z migotaniem przedsionków jest zagrożona.¹² Badanie RE-LY jest największym dotyczącym profilaktyki udaru u chorych z migotaniem przedsionków. W tej próbie klinicznej 18 000 pacjentów z AF i co najmniej jednym dodatkowym naczyniowym czynnikiem ryzyka udaru losowo przydzielono do przyjmowania jednej z dwóch różnych dawek dabigatranu lub warfaryny. Podobnie jak ksymelagatran, eteksylan dabigatranu (prolek aktywnej cząsteczki dabigatranu) jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Dabigatran został już zaaprobowany w Europie i Kanadzie jako lek stosowany w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po przebytej endoprotezoplastyce stawu biodrowego i kolanowego. Podany doustnie charakteryzuje się szybkim początkiem działania (1 do 2 godzin) i względnie krótkim czasem półtrwania (12 do 17 godzin). Ponieważ dabigatran w sposób przewidywalny zmienia stan krzepnięcia krwi oraz rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami i składnikami pokarmowymi, monitorowanie koagulogramu podczas jego przyjmowania nie jest konieczne.¹³ Wchodzi on jednak w interakcję z amiodaronem, co ma istotne znaczenie u chorych z migotaniem przedsionków.

W badaniu RE-LY dabigatran był przyjmowany w dawce 110 lub 150 mg dwa razy na dobę. We wcześniejszym badaniu fazy II, oceniającym skuteczność dabigatranu u chorych z migotaniem przedsionków, stosowanie leku w dawce 300 mg dwa razy na dobę było związane z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych, podczas gdy dawka 50 mg dwa razy na dobę zwiększała częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych.¹⁴ Warfaryna była podawana w sposób jawny, a ocena punktów końcowych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia była prowadzona z użyciem zaślepienia. W grupie leczonej warfaryną doskonała kontrola przeciwwkrzepliwego działania leku (u pacjentów przyjmujących warfarynę INR mieścił się w zakresie terapeutycznym przez 64% czasu leczenia) wiązała się z jego skutecznością ocenianą na podstawie klinicznych punktów końcowych, takich jak udar mózgu lub zatorowość układu (1,69% na rok). W grupie pacjentów otrzymujących dabigatran w większej dawce częstość występowania punktów końcowych była jeszcze mniejsza: 1,11% na rok, co odpowiadało względnemu ryzyku 0,66 (0,53 do 0,82, $p < 0,001$). Co więcej, udokumentowano istotnie statystycznie korzyści pod względem występowania wtórnych punktów końcowych, takich jak udar krwotoczny mózgu i udar prowadzący do zgonu lub inwalidztwa. Obserwacje te są bezprecedensowe.

Mała częstość występowania zdarzeń końcowych tego badania przekłada się na dużą liczbę pacjentów, którzy musieli być leczeni większą dawką dabigatranu, aby zapobiec jednemu udarowi w porównaniu do osób leczonych warfaryną (>350 pacjentów). Można byłoby jednak zapobiec dużo większej liczbie udarów, jeśli istotny odsetek niechętnych do przyjmowania warfaryny pacjentów z migotaniem przedsionków obciążonych wysokim ryzykiem jego wystąpienia podjąłby próbę leczenia dabigatranem.

W porównaniu z osobami leczonymi warfaryną w grupie chorych otrzymujących małą dawkę dabigatranu częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu była podobna, stwierdzono jednak istotnie mniej powikłań krwotocznych. Ta różnica między grupą pacjentów przyjmujących dabigatran w dawce 110 i 150 mg dwa razy na dobę sugeruje, że dawkowanie tego nowego leku powinno być ustalane indywidualnie: mniejsza dawka dla pacjentów obciążonych mniejszym ryzykiem wystąpienia incydentów zatorowych, ale większym ryzykiem powikłań krwotocznych, natomiast większa dawka dla obciążonych większym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu.

Biorąc pod uwagę zasady rejestracji, mała bezwzględna różnica w częstości występowania incydentów da jedynie ograniczone podstawy do zamiany leku na dabigatran u pacjentów, których stan neurologiczny w trakcie terapii warfaryną jest stabilny. Pacjenci dotychczas nieleczeni warfaryną, chorzy, u których trudno jest utrzymać INR w zakresie terapeutycznym lub u których wystąpiły powikłania krwotoczne związane z przyjmowaniem warfaryny, a także ci, którzy przyjmują wiele innych leków, są najlepszymi kandydatami do terapii dabigatranem. Istotnym problemem może być koszt leczenia – nowy lek będzie prawdopodobnie drogi. Niemniej

brak konieczności monitorowania koagulogramu prawdopodobnie zniweluje pewne koszty leczenia.

Mimo zachęcających wyników badania RE-LY pozostaje kilka ważnych nierozwiązanych problemów. Czas obserwacji w badaniu był krótki (2 lata), a bezpieczeństwo stosowania dabigatranu, szczególnie pod względem hepatotoksyczności, powinno być oceniane przez dłuższy okres. Wśród pacjentów otrzymujących dabigatran w większej dawce, w porównaniu z chorymi leczonymi warfaryną, zaobserwowano niewielki, ale istotny wzrost częstości występowania zawału mięśnia sercowego (ryzyko względne 1,38 [1,00-1,91], $p=0,048$), co będzie wymagało dalszych badań. Wyjaśnienia wymagać będzie również ocena korzyści i ryzyka związanego z łączeniem dabigatranu i leków przeciwplatek (około 20% pacjentów w badaniu RE-LY otrzymywało dodatkowo kwas acetylosalicylowy). Dabigatran jest metabolizowany i wydalany głównie przez nerki, dlatego bezpieczeństwo i skuteczność leczenia u pacjentów z migotaniem przedsionków i niewydolnością nerek stanowi tutaj także istotny problem. Chorzy, u których klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min, zostali wykluczeni z badania RE-LY. Co ważne, nie istnieje znane antidotum ani środek odwracający działanie dabigatranu. Chociaż w porównaniu z warfaryną czas półtrwania leku jest krótki, z pewnością zdarzą się sytuacje, gdy konieczne będzie szybkie odwrócenie działania leku u chorych z krwotokiem lub wymagających leczenia chirurgicznego w trybie pilnym. Wpływ czynnika VII czy koncentratu zespołu protrombiny na krzepnięcie krwi u chorych leczonych dabigatranem nie został oceniony. Sam brak testu laboratoryjnego służącego do monitorowania leczenia stanowi miecz obosieczny. Biomarker byłby pomocny w ocenie niepowodzenia leczenia lub w ocenie pacjentów z powikłaniami krwotocznymi.

Podsumowując, wyniki badania RE-LY są niepodważalne i ekscytujące. To przełomowe badanie stanowi postęp w profilaktyce udaru niedokrwienego mózgu. Pojawiła się wreszcie na horyzoncie bezpieczna, skuteczna i łatwa w stosowaniu alternatywa dla leczenia warfaryną.

Konflikt interesów

G.W.A był konsultantem firmy Boehringer Ingelheim i otrzymuje od niej fundusze na badanie kliniczne.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 21

28. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate. *Stroke* 2008; 39: 924–928.
29. Alshehlee A, Walbert T, DeGeorgia M, Preston DC, Furlan AJ. The impact of accreditation council for graduate medical education duty hours, the July phenomenon, and hospital teaching status on stroke outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18: 232–238.

Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu ze *Stroke* 2010 June; 41: 1307-1309, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
3. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–1764.
4. Albers GW, Sherman DG, Gress DR, Paulseth JE, Petersen P. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann Neurol.* 1991; 30: 511–518.
5. Glazer NL, Dublin S, Smith NL, French B, Jackson LA, Hrachovec JB, Siscovick DS, Psaty BM, Heckbert SR. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 246–252.
6. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systemic review and metaregression. *Chest.* 2006; 129: 1155–1166.
7. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, Bian J. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 967–973.
8. White HD, Gruber M, Feysi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 239–245.
9. Sobieraj-Teague M, O'Donnell M, Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35: 515–524.
10. Olsson SB. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 1691–1698.
11. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005; 293: 690–698.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–1151.
13. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47: 285–295.
14. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. 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.

30. Pancioli AM, Broderick J, Kothari R, Brott T, Tuchfarber A, Miller R, Khoury J, Jauch E. Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA* 1998; 279: 1288–1292.
31. Bhardwaj A. Assessment of regional acute stroke care. *Stroke* 2002; 33: 1339–1340.
32. Vaishnav AG, Pettigrew LC, Ryan S. Telephonic guidance of systemic thrombolysis in acute ischemic stroke: safety outcome in rural hospitals. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008; 110: 451–454.