

Nowe doustne antykoagulanty — zmierzch warfaryny w leczeniu migotania przedsionków

New oral anticoagulants — sunset for warfarin in therapy of atrial fibrillation

Marek Koziński¹, Karolina Obońska¹, Aldona Kubica², Eliano Pio Navarese¹, Jacek Kubica¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

WSTĘP

Szacuje się, że migotanie przedsionków (AF) występuje u ponad 6 mln Europejczyków. Ze względu na obserwowany wzrost średniej długości życia oraz częstości występowania chorób prowadzących do arytmii prognozuje się co najmniej 2-krotny wzrost liczby pacjentów z AF w ciągu kolejnych 50 lat [1].

Obecność AF wiąże się z 5-krotnym wzrostem ryzyka udaru mózgu. W konsekwencji ok. 20% wszystkich udarów mózgu jest powikłaniem AF. Ponadto pacjenci z udarem mózgu w przebiegu AF charakteryzują się większym stopniem niepełnosprawności niż osoby z udarami o innej etiologii [1].

OGRANICZENIA WARFARYNY

U pacjentów z AF z dużym i umiarkowanym ryzykiem zatorowości wykazano wysoką skuteczność warfaryny w porównaniu z placebo i lekami przeciwkrwotocznymi w redukcji ryzyka udaru mózgu. W klasycznej metaanalizie randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Harta i wsp. [2] warfaryna redukowała ryzyko udaru mózgu odpowiednio o 64% i 38% w odniesieniu do placebo i kwasu acetylosalicylowego (ASA).

Niestety, terapia warfaryną wiąże się z licznymi ograniczeniami związanymi: z dużą międzyosobniczą zmiennością działania leku i koniecznością regularnego monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) ze względu na wąski indeks terapeutyczny, opóźnionym początkiem działania i stosunkowo długo utrzymującym się efektem przeciwwkrzepowym po zaprzestaniu leczenia, licznymi interakcjami lekowymi, wpływem diety na działanie leku i ryzykiem poważnych krwawień. Z powodu powyższych ograniczeń terapia warfaryną jest stosowana u ok. 60–65% pacjentów ze wskazaniami do takiego leczenia [3, 4]. Mimo stwierdzonej istotnej zależności między ryzykiem udaru mózgu u pacjentów z AF a korzyściami z terapii warfaryną,

częstość stosowania leku tylko w nieznacznym stopniu różniła się w grupach uszeregowanych wg ryzyka zatorowości w rejestrze *Euro Heart Survey* [4]. Dodatkowo u znacznego odsetka pacjentów obserwuje się subterapeutyczne wartości INR związane z ograniczoną skutecznością terapii lub zbyt duże zahamowanie działania czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K prowadzące do wzrostu częstości poważnych krwawień [5].

NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY

Niedogodności związane z leczeniem warfaryną i ograniczona skuteczność leków przeciwkrwotocznych w zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z AF skłoniły do intensywnych badań nad nowymi doustnymi antykoagulantami. Pierwszy lek z tej grupy, ximelagatran, bezpośredni bloker trombiny, mimo bardzo obiecujących wyników badań klinicznych, w tym porównywalnej z warfaryną skuteczności w badaniach III fazy, został wycofany z rynku z powodu hepatotoksyczności [6]. Do tej pory podjęto próby wykorzystania w terapii AF doustnych antykoagulantów z dwóch grup: bezpośrednich blokerów trombiny (dabigatran, AZD0837) oraz doustnych inhibitorów czynnika Xa (riwaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, YM150). Substancje te znacznie różnią się właściwościami i dawkowaniem (tab. 1).

PRZEGLĄD WYNIKÓW NAJWAŻNIEJSZYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Obiecujące wyniki badań klinicznych II fazy oraz rejestracja dabigatranu i riwaroksabanu w profilaktyce żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej u pacjentów poddanych zabiegom ortopedycznym wzmogły zainteresowanie nowymi substancjami oraz przyczyniły się do przeprowadzenia prób klinicznych III fazy w leczeniu AF, których metodykę i wyniki przedstawiono poniżej oraz w tabelach 2 i 3.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Koziński, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel: +48 52 585 40 23, faks: +48 52 5854024, e-mail: marekkoziński@wp.pl

Praca wpłynęła: 8.09.2011 r. Zaakceptowana do druku: 21.09.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Charakterystyka nowych doustnych antykoagulantów testowanych w III fazie badań klinicznych w migotaniu przedsionków (AF)

	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Miejsce uchwytu	Ila	Xa	Xa	Xa
Prolek	Tak	Nie	Nie	Nie
Dawkowanie w AF	2 × 150 mg lub 2 × 110 mg lub 2 × 75 mg [®]	1 × 20 mg (1 × 15 mg)*	2 × 5 mg (2 × 2,5 mg) [#]	1 × 60 mg [^] (1 × 30 mg) [§] lub 1 × 30 mg [^] (1 × 15 mg) [§]
Czas do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego [h]	2	2–4	1–3	1–2
Czas półtrwania [h]	12–14	9–13	8–15	8–10
Eliminacja przez nerki [%]	80	33	40	35
Antidotum	Nie	Nie	Nie	Nie
Interakcje lekowe	werapamil, dronedaron, rifampicyna, karbamazepina, fenytoina	ketokonazol, itakonazol, worikonazol, klaritromycyna, chloramfenikol, inhibitory proteazy, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital	ketokonazol, itakonazol, worikonazol, klaritromycyna, chloramfenikol, inhibitory proteazy, rifampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital	ketokonazol, itakonazol, worikonazol, klaritromycyna, chloramfenikol, inhibitory proteazy, rifampicyna, karbamazepina, fenytoina
Rejestracja w terapii AF	Unia Europejska: dawki 110 i 150 mg Stany Zjednoczone: dawki 75 i 150 mg	Tak	Nie — lek oczekuje na rejestrację	Nie

*U pacjentów z klirens kreatyniny 30–49 ml/min; #u pacjentów z co najmniej 2 spośród poniższych kryteriów: wiek co najmniej 80 lat, masa ciała nie więcej niż 60 kg, stężenie kreatyniny w surowicy co najmniej 1,5 mg/dl; ^ dawki stosowane w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48; §u pacjentów z co najmniej 1 spośród poniższych kryteriów: klirens kreatyniny 30–50 ml/min, masa ciała nie więcej niż 60 kg, towarzyszące leczenie werapamilem lub chinidyną; ®dawka zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych dla pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min)

Dabigatran

W badaniu RE-LY 18 113 pacjentów z AF i co najmniej 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu w sposób losowy przydzielono do jednej z trzech grup otrzymujących: 1) dabigatran w dawce 2 × 110 mg, 2) dabigatran w dawce 2 × 150 mg (w obu grupach leczenie podwójnie zaślepione) lub 3) warfarynę (próba otwarta) [7]. Wykazano istotnie mniejszą częstość pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego udar mózgu i zatorowość obwodową u chorych leczonych dużą dawką dabigatranu w porównaniu z terapią warfaryną, przy porównywalnej skuteczności małej dawki dabigatranu i warfaryny (tab. 3). Korzyści z leczenia dabigatranem wynikały w przypadku obu dawek dabigatranu z redukcji ryzyka krwotocznych udarów mózgu w porównaniu z warfaryną oraz istotnego zmniejszenia ryzyka niedokrwinnego udaru mózgu u pacjentów leczonych dabigatranem w dawce 2 × 150 mg w stosunku do pacjentów otrzymujących warfarynę. Terapia małą dawką dabigatranu w odniesieniu do leczenia warfaryną wiązała się ze zmienną redukcją ryzyka poważnych krwawień, w tym zagrażających życiu i wewnątrzczaszkowych. Po 2 latach trwania badania terapię kontynuowało odpowiednio 79%, 79% i 83% pacjentów leczonych dabigatranem w dawce 2 × 110 mg, dabigatranem w dawce

2 × 150 mg i warfaryną. Najczęstszym powodem przerwania leczenia dabigatranem były dolegliwości dyspeptyczne obecne odpowiednio u 11,8%, 11,3 i 5,8% pacjentów. Subanaliza badania wykazała utrzymujące się korzyści z leczenia obiema dawkami dabigatranu także w porównaniu z pacjentami z dobrą kontrolą INR w czasie terapii warfaryną [8]. Obie dawki dabigatranu stosowane w badaniu RE-LY zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej, natomiast w Stanach Zjednoczonych do użytku dopuszczono jedynie wyższą dawkę leku. Swoją decyzję Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków motywował brakiem przekonującej przewagi dawki 2 × 110 mg nad dawką 2 × 150 mg w analizowanych subpopulacjach pacjentów [9].

Riwaroksaban

Skuteczność i bezpieczeństwo riwaroksabanu testowano w badaniu ROCKET-AF, w którym 14 264 pacjentów z AF i co najmniej 2 punktami w skali CHADS₂ zakwalifikowano do terapii riwaroksabanem w dawce 1 × 20 mg lub warfaryną [10]. Należy podkreślić, że do tego badania o charakterze podwójnie ślepej próby rekrutowano pacjentów ze znacznie wyższym ryzykiem udaru mózgu niż w badaniach RE-LY i ARISTOTLE. Spośród uczestników badania ROCKET-AF 87%

Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych III fazy dotyczących nowych doustnych antykoagulantów w terapii migotania przedsionków (AF)

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	AVERROES	ENGAGE AF-TIMI 48
Lek badany	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Apiksaban	Edoksaban
Lek porównywany	Warfaryna	Warfaryna	Warfaryna	Kwas acetylosalicylowy (81–324 mg)	Warfaryna
Liczba pacjentów	18 113	14 266	18 206	5599	21 107
Charakter badania	Otwarta próba — dabigatran vs. warfaryna, podwójne zaślepienie między dawkami dabigatranu	Podwójnie ślepa próba	Podwójnie ślepa próba	Podwójnie ślepa próba	Podwójnie ślepa próba
Kryteria włączenia	Udokumentowane w EKG w ciągu ostatnich 6 miesięcy AF i co najmniej 1 czynnik ryzyka udaru mózgu	Udokumentowane w co najmniej 2 zapisach EKG w ciągu 30 dni przed włączeniem AF i co najmniej 2 punkty w skali CHADS ₂	Udokumentowane w EKG w ciągu ostatnich 12 miesięcy AF lub trzepotanie przedsionków i co najmniej 1 czynnik ryzyka udaru mózgu	Wiek co najmniej 50 lat, udokumentowane w EKG w ciągu ostatnich 6 miesięcy AF i co najmniej 1 czynnik ryzyka udaru mózgu	Wiek co najmniej 21 lat, udokumentowane w EKG w ciągu ostatnich 12 miesięcy AF i co najmniej 2 punkty w skali CHADS ₂
Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych warfaryną lub acenokumarolem [%]	50	38	43	60	40 (założenie badania)
Średnia punktacja w skali CHADS ₂	2,1	3,5	2,1	2,1	–
Średni okres terapeutycznych wartości INR w grupie warfaryny w stosunku do całego okresu obserwacji [%]	64	55	62	–	–
Mediana okresu obserwacji [lata]	2,0	1,9	1,8	1,1 *	2,0 (założenie badania)

*Średni okres obserwacji, badanie przerwano przed końcem wcześniej planowanego okresu obserwacji z powodu istotnych korzyści związanych z terapią apiksabanem

Tabela 3. Zestawienie wyników badań klinicznych III fazy porównujących nowe doustne antykoagulanty z warfaryną

	RE-LY						ROCKET-AF ^			ARISTOTLE		
	Dabigatran 2 × 110 mg (n = 6015) (%/rok)	Dabigatran 2 × 150 mg (n = 6076) (%/rok)	Warfaryna (n = 6022) (%/rok)	Dabigatran 2 × 110 mg vs. warfaryna RR (95% CI)	Dabigatran 2 × 150 mg vs. warfaryna RR (95% CI)	Dabigatran 2 × 150 mg vs. dabigatran 2 × 110 mg RR (95% CI)	Riwaroksaban 1 × 20 mg lub 1 × 15 mg (n = 7111) (%/rok)	Warfaryna (n = 7133) (%/rok)	Riwaroksaban vs. warfaryna HR (95% CI)	Apiksaban 2 × 5 mg lub 2 × 2,5 mg (n = 9120) (%/rok)	Warfaryna (n = 9081) (%/rok)	Apiksaban vs. warfaryna HR (95% CI)
Udar mózgu lub zatorowość obwodowa	1,53	1,11	1,69	0,91 (0,74–1,11)	0,66 (0,53–0,82) NNT = 172	0,73 (0,58–0,91) NNT = 238	1,7	2,2	0,79 (0,66–0,96) NNT = 200	1,27	1,60	0,79 (0,66–0,95) NNT = 303
Udar krwotoczny	0,12	0,10	0,38	0,31 (0,17–0,56) NNT = 385	0,26 (0,14–0,49) NNT = 357	0,85 (0,39–1,83)	0,26	0,44	0,59 (0,37–0,93) NNT = 555	0,24	0,47	0,51 (0,35–0,75) NNT = 435
Udar niedokrwienny lub nieokreślony	1,34	0,92	1,20	1,11 (0,89–1,40)	0,76 (0,60–0,98) NNT = 357	0,69 (0,54–0,88) NNT = 238	1,34 [#]	1,42 [#]	0,94 (0,75–1,17)	0,97	1,05	0,92 (0,74–1,13)
Zawał serca	0,72	0,74	0,53	1,35 (0,98–1,87)	1,38 (1,00–1,91) NNH = 476	1,02 (0,76–1,38)	0,9	1,1	0,81 (0,63–1,06)	0,53	0,61	0,88 (0,66–1,17)
Śmiertelność całkowita	3,75	3,64	4,13	0,91 (0,80–1,03)	0,88 (0,77–1,00)	0,97 (0,85–1,11)	1,9	2,2	0,85 (0,70–1,02)	3,52	3,94	0,89 (0,80–0,99) NNT = 238
Poważne krwawienia*	2,71	3,11	3,36	0,80 (0,69–0,93) NNT = 154	0,93 (0,81–1,07)	1,16 (1,00–1,34)	3,6	3,4	1,04 (0,90–1,20)	2,13	3,09	0,69 (0,60–0,80) NNT = 104
Krwawienia zagrożające życiu*	1,22	1,45	1,80	0,68 (0,55–0,83) NNT = 172	0,81 (0,66–0,99) NNT = 286	1,19 (0,96–1,49)	1,3	1,9	0,69 (0,53–0,91)	0,52	1,13	0,46 (0,35–0,60) NNT = 164
Zysk kliniczny netto*	7,09	6,91	7,64	0,92 (0,84–1,02)	0,91 (0,82–1,00) NNT = 137	0,98 (0,89–1,08)	–	–	–	6,13	7,20	0,85 (0,78–0,92) NNT = 93

Dla różnic istotnych statystycznie obliczono: liczbę pacjentów, którą należy leczyć nowym lekiem przez 1 rok w porównaniu z warfaryną, aby zapobiec 1 punktowi końcowemu (NNT), oraz liczbę pacjentów, których leczenie nowym lekiem przez 1 rok w porównaniu z warfaryną będzie powodowało 1 niekorzystne zdarzenie (NNH); ^ analiza wg stosowanego leczenia; *różnice w definicjach między badaniami; [#]podano częstość udarów niedokrwiennych; HR — hazard względny; RR — ryzyko względne; 95% CI — 95-procentowy przedział ufności

uzyskało co najmniej 3 punkty w skali CHADS₂. Osoby z przebyłym udarem mózgu lub wywiadem zatorowości obwodowej albo przemijającego napadu niedokrwienia mózgu stanowiły w badaniu ROCKET-AF aż 54% populacji badanej. Natomiast objawy niewydolności serca występowały u 62% uczestników badania. Terapia riwaroksabanem okazała się nie mniej skuteczna od leczenia warfaryną pod względem występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, który obejmował udar mózgu i incydent zatorowości obwodowej (p dla równoważności terapii < 0,001). Ponadto, w przeprowadzonej wg protokołu badania analizie porównującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę riwaroksabanu (*per-protocol analysis*), z osobami leczonymi warfaryną terapia riwaroksabanem wiązała się z istotną redukcją występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (tab. 3). Niestety, różnica między grupami na korzyść riwaroksabanu w analizie pacjentów w zależności od przydzielonego leczenia (*intention to treat analysis*) — będącej standardem w badaniach klinicznych — nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej [2,1 vs. 2,4%; hazard względny (HR) 0,88; 95% przedział ufności (CI) 0,74–1,03; p dla wyższości riwaroksabanu 0,12]. Riwaroksaban nie różnił się od warfaryny pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa terapii, który obejmował poważne krwawienia oraz krwawienia małe istotne klinicznie (14,9 vs. 14,5%; HR 1,03; 95% CI 0,96–1,11). Riwaroksaban w porównaniu z warfaryną zmniejszał w badaniu ROCKET-AF częstość krwotocznych udarów mózgu (tab. 3), krwawień śródczaszkowych (0,5 vs. 0,7%; p = 0,02) oraz krwawień zakończonych zgonem (0,2 vs. 0,5%; p = 0,003). Leczenie riwaroksabanem było dobrze tolerowane, a liczba osób ze zdarzeniami niepożądanymi (81,4 vs. 81,5%) oraz częstość przerwania terapii przed końcem badania (23,7 vs. 22,2%) nie różniły się istotnie między grupami stosującymi riwaroksaban i warfarynę.

Niedawno zakończono prowadzone w Japonii badanie III fazy J-ROCKET-AF, w którym 1280 pacjentów z AF i co najmniej 2 czynnikami ryzyka w skali CHADS₂ przydzielano w sposób losowy do terapii riwaroksabanem (1 × 15 mg) lub warfaryną [11]. Riwaroksaban, w grupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, okazał się równie bezpieczny jak warfaryna pod względem występowania ocenianych łącznie poważnych i istotnych klinicznie krwawień (18,04 vs. 16,42%/rok; HR 1,11; 95% CI 0,87–1,41; p dla równoważności terapii < 0,001). Obserwowano także silny trend w kierunku redukcji epizodów zatorowości obwodowej i udaru mózgu wśród chorych leczonych riwaroksabanem (1,26 vs. 2,61%/rok; HR 0,49; 95% CI 0,24–1,00; p dla wyższości riwaroksabanu 0,05).

Apiksaban

Ogromny entuzjazm w środowisku kardiologów wywołały wyniki badania ARISTOTLE porównującego terapię apiksa-

banem 2 × 5 mg i warfaryną w migotaniu i trzepotaniu przedsionków [12]. Do projektu o charakterze randomizowanej, podwójnie ślepej próby włączono 18 201 pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu. W trakcie okresu obserwacji o medianie 1,8 roku apiksaban skuteczniej niż warfaryna redukował występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego niedokrwieniny i krwotoczny udar mózgu oraz zatorowość obwodową (1,27 vs. 1,60%; HR 0,79; 95% CI 0,66–0,95; p dla równoważności terapii < 0,001; p dla wyższości apiksabanu 0,01). Terapia apiksabanem wiązała się także ze znamiennej redukcją ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego oceniającego bezpieczeństwo terapii — poważne krwawienia wg kryteriów ISTH (tab. 3). Apiksaban w stosunku do warfaryny istotnie zmniejszał częstość krwotocznego udaru mózgu i krwawień wewnątrzczaszkowych, nie wpływając na ryzyko niedokrwienego udaru mózgu i zawału serca (MI). Przewaga apiksabanu nad warfaryną pod względem zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii przełożyła się w badaniu ARISTOTLE na znamiennej redukcję śmiertelności całkowitej, czego nie zaobserwowano w badaniach RE-LY i ROCKET-AF. Terapia apiksabanem była dobrze tolerowana przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane występowały z jednakową częstością w grupach apiksabanu i warfaryny — odpowiednio 81,5 vs. 83,1% oraz 35,0 vs. 36,5%. Na końcu okresu obserwacji klinicznej leczenie apiksabanem kontynuowało istotnie więcej chorych niż terapię warfaryną (84,7 vs. 82,5%; p = 0,001).

Jak wcześniej wspomniano, ok. 35–40% pacjentów ze wskazaniami do terapii warfaryną obecnie nie otrzymuje takiego leczenia. Przyczyną tego niepokojącego zjawiska są często obserwowane wcześniej lub przewidywane trudności w kontroli wskaźnika INR, a także wysokie ryzyko krwawień. Większość pacjentów nieprzyjmujących warfaryny jest obecnie leczona ASA. Celem randomizowanego badania AVERROES była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w dawce 2 × 5 mg w porównaniu z ASA w dawce 81–324 mg u pacjentów, którzy zdaniem lekarza prowadzącego nie są kandydatami do terapii warfaryną lub jej nie akceptują [13]. Do badania włączono 5599 pacjentów w wieku co najmniej 50 lat z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Badanie przerwano przedwcześnie wskutek decyzji komitetu sterującego. Terapia apiksabanem wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka, ocenianych łącznie, udaru mózgu i zatorowości obwodowej (1,6 vs. 3,7%/rok; HR 0,45; 95% CI 0,32–0,62; p dla wyższości apiksabanu < 0,001). Apiksaban w porównaniu z ASA redukował również ryzyko, ocenianych jako odrębne punkty końcowe, niedokrwienego udaru mózgu (1,1 vs. 3,0%/rok; HR 0,37; 95% CI 0,25–0,55; p < 0,001) i zatorowości obwodowej (0,1 vs. 0,4%/rok; HR 0,15; 95% CI 0,03–0,68; p = 0,01). Należy podkreślić, że apiksaban nie zwiększał ryzyka poważnych krwawień (1,4 vs. 1,2%/rok; HR 1,13; 95% CI 0,74–1,75; p = 0,57). Nie

wykazano istotnych różnic w częstości występowania krwotocznych udarów mózgu, krwawień śródczaszkowych, krwawień z przewodu pokarmowego, krwawień zakończonych zgonem i MI między grupami apiksabanu i ASA, przy mniejszej bezwzględnej liczbie zdarzeń u chorych leczonych apiksabanem. Obserwowano trend ku redukcji śmiertelności całkowitej w grupie osób leczonych apiksabanem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ASA (3,5 vs. 4,4%/rok; HR 0,79; 95% CI 0,62–1,02; $p = 0,07$). Dodatkowo, w grupie osób leczonych apiksabanem stwierdzono istotnie mniejszą liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (12,6 vs. 15,9%/rok; $p < 0,001$) w porównaniu z osobami otrzymującymi ASA. Na końcu okresu obserwacji terapię apiksabanem i ASA kontynuowało odpowiednio 82,1 i 79,5% pacjentów ($p = 0,03$).

SYTUACJE SZCZEGÓLNE **Przewlekła choroba nerek**

Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo nowych doustnych antykoagulantów nie były poddane ocenie u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek. Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) < 30 ml/min stanowił kryterium wykluczenia w badaniach RE-LY, ROCKET-AF i ARISTOTLE [7, 10, 12]. Upośledzona filtracja kłębuszkowa wydaje się mieć szczególne znaczenie w przypadku dabigatranu, wydalanego głównie przez nerki. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) zaleca określenie GFR przed włączeniem nowych doustnych antykoagulantów, a następnie coroczną kontrolę tego parametru, z wyjątkiem pacjentów z wartością GFR 30–49 ml/min, u których zalecany jest pomiar 2–3 razy w roku [14]. U osób z wartościami GFR 15–29 ml/min Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków, mimo braku odpowiednich badań klinicznych, zarejestrował dabigatran w dawce 2×75 mg. Natomiast wg ekspertów ESC pacjenci z GFR < 30 ml/min powinni być leczeni antagonistami witaminy K [14].

Pacjenci z dużym ryzykiem zawału serca

Wśród chorych otrzymujących dabigatran w badaniu RE-LY stwierdzono wyższe ryzyko MI o granicznej istotności statystycznej w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną (tab. 3) [7]. Niemniej, między grupami dabigatranu i warfaryny nie zaobserwowano różnic pod względem częstości hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej ani częstości rewaskularyzacji wieńcowych, przy zachowanych korzyściach pod względem śmiertelności sercowo-naczyniowej i wyniku klinicznego netto u pacjentów otrzymujących dabigatran [15]. Metaanaliza 7 badań obejmująca ponad 30 000 osób leczonych dabigatranem lub warfaryną z powodu AF lub prewencji bądź terapii żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej wykazała u chorych stosujących dabigatran wzrost ryzyka MI o 33%, przy redukcji śmiertelności całkowitej o 11% [16]. Lip i Lane [17] na podstawie analizy badań porównujących nowe doustne antykoagulanty z warfaryną sugerują, że różnica w występowaniu

MI między grupami wynika raczej z ochronnego działania warfaryny niż szkodliwego wpływu dabigatranu [17]. Jednak w badaniach ROCKET-AF i ARISTOTLE nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka MI u chorych leczonych odpowiednio riwaroksabanem i apiksabanem, a wręcz zanotowano mniejszą, choć nieistotną statystycznie, częstość MI u pacjentów stosujących nowe doustne antykoagulanty (tab. 3) [10, 12].

Skojarzone leczenie nowymi doustnymi antykoagulantami i podwójną terapią przeciwplatekową

Dostępne dane na temat bezpieczeństwa skojarzonego leczenia nowymi doustnymi antykoagulantami i podwójną terapią przeciwplatekową wskazują na dużą częstość powikłań krwotocznych [18–20]. W badaniu RE-DEEM, próbie klinicznej II fazy, oceniającej bezpieczeństwo i skuteczność różnych dawek dabigatranu w porównaniu z placebo u pacjentów po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym ($n = 1861$), częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, ocenianych łącznie poważnych krwawień wg skali ISTH oraz małych, ale istotnych klinicznie krwawień, w 6-miesięcznej obserwacji wynosiły 7,9% i 7,8% u chorych leczonych dawkami dabigatranu odpowiednio 2×110 mg i 2×150 mg w porównaniu z 2,3% u pacjentów otrzymujących placebo [18]. Z kolei w badaniu APPRAISE-2, próbie klinicznej III fazy, apiksaban w dawce 2×5 mg w porównaniu z placebo powodował u pacjentów po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym znamienne wzrost ryzyka poważnych krwawień wg skali TIMI (1,3 vs. 0,5%; HR 2,59; 95% CI 1,50–4,46; $p = 0,001$), bez istotnych korzyści pod względem redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [19]. Podobnie w badaniu ATLAS-ACS 2 terapia riwaroksabanem, stosowanym w kilkukrotnie mniejszych dawkach niż w AF (2,5 mg i 5 mg), wiązała się z istotnym wzrostem częstości poważnych zdarzeń krwotocznych niezwiązanych z zabiegiem postowania aortalno-wieńcowego wg skali TIMI (1,8; 2,5% i 0,6% odpowiednio u pacjentów stosujących riwaroksaban $1 \times 2,5$ mg, riwaroksaban 1×5 mg i placebo; $p < 0,001$ dla porównań każdej z dawek riwaroksabanu w stosunku do placebo) [20].

Uwzględniając powyższe fakty, konieczne są dalsze badania dotyczące optymalnego postępowania, w tym porównania ze schematami uwzględniającymi warfarynę, w grupie pacjentów z AF i wskazaniami do leczenia przeciwplatekowego z powodu przebitego ostrego zespołu wieńcowego i/lub wszczepionego stentu.

Kardiowersja

Aktualnie dysponujemy jedynie danymi z subanalizy badania RE-LY wskazującymi na bezpieczeństwo wykonywania kardiowersji w czasie terapii dabigatranem, pod warunkiem rozpoczęcia leczenia dabigatranem co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją i jego kontynuacji co najmniej 4 tygodnie po kardiowersji [21]. Częstości udarów mózgu i przypadków

zatorowości obwodowej były zbliżone wśród chorych leczonych obiema dawkami dabigatranu i warfaryną. Nie zaobserwowano także różnic w podgrupach osób, u których przed kardiowersją wykonano lub nie przezprzetykowe badanie echokardiograficzne. Dotychczas nie opublikowano subanaliz badań ROCKET-AF i ARISTOTLE dotyczących pacjentów poddanych kardiowersji.

Zmiana terapii między warfaryną i nowymi doustnymi antykoagulantami

U pacjentów wcześniej leczonych warfaryną ESC rekomenduje włączenie nowego doustnego antykoagulantu przy spadku wskaźnika INR do wartości ok. 2,0, przy jednoczesnym zaprzestaniu stosowania warfaryny [14]. W przypadku zmiany z nowego doustnego antykoagulantu na warfarynę wymagana jest czasowa terapia obydwoma lekami, której czas trwania zależy od funkcji nerek pacjenta. W przypadku dabigatranu zalecany czas trwania skojarzonego leczenia wynosi 3 dni przy GFR > 50 ml/min i 2 dni przy GFR 31–50 ml/min. Z kolei u chorych leczonych riwaroksabanem zaleca się oznaczenie wskaźnika INR drugiego dnia terapii warfaryną i odstawienie nowego doustnego antykoagulantu przy wartości INR wynoszącej co najmniej 2,0.

Terapia w okresie okołozabiegowym

Ze względu na szybki efekt przeciwzakrzepowy i krótkie działanie nowych doustnych antykoagulantów w przypadku większości zabiegów nie jest konieczne stosowanie terapii pomocowej heparyną drobnocząsteczkową [14]. Niemniej, ostateczna decyzja zależy od wzajemnej relacji ryzyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej oraz zdarzeń krwotocznych. W przypadku osób z wysokim ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu charakterystyka produktu leczniczego zaleca przerwanie podawania dabigatranu 2 dni przed zabiegiem u osób z GFR co najmniej 80 ml/min, 2–3 dni przed zabiegiem u osób z GFR 50–80 ml/min lub 4 dni przed zabiegiem u osób z GFR 30–50 ml/min. Z kolei producent riwaroksabanu rekomenduje odstawienie leku co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub interwencją chirurgiczną. Terapię nowymi doustnymi antykoagulantami można wznowić niezwłocznie po uzyskaniu prawidłowej hemostazy.

Aktualnie brakuje kontrolowanych badań dotyczących bilansu korzyści i ryzyka ablacji AF w czasie leczenia nowymi doustnymi antykoagulantami.

Przedawkowanie lub krwawienie w czasie terapii

Żaden z nowych doustnych antykoagulantów nie posiada powszechnie dostępnego antidotum. Przy przedawkowaniu zaleca się doustne podanie węgla aktywowanego [22]. U pacjentów z czynnym krwawieniem działanie nowych doustnych antykoagulantów powinno się potwierdzić, wykonując odpowiedni test laboratoryjny (aPTT dla dabigatranu, czas pro-

trombinowy lub aktywność czynnika Xa dla riwaroksabanu) [14]. W przypadku zatrucia dabigatranem lub ciężkiego krwawienia u pacjentów leczonych tym lekiem należy rozważyć wykonanie hemodializy, podczas gdy u chorych stosujących inne nowe doustne antykoagulanty takie postępowanie wydaje się nieskuteczne ze względu na ich silne wiązanie z białkami osocza. Podanie czynników krzepnięcia (osocze świeżone mrożone, koncentrat kompleksu protrombiny, aktywne czynniki VII) może ograniczyć krwawienie u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika Xa. Natomiast niepewny pozostaje wpływ tych preparatów na działanie dabigatranu, bezpośredniego inhibitora trombiny. W niedawno opublikowanym badaniu u 10 zdrowych ochotników niska dawka preparatu zawierającego zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (FEIBA, Baxter AG, Wiedeń, Austria) normalizowała parametry koagulologiczne, które wcześniej uległy odchyleniom w wyniku działania riwaroksabanu lub dabigatranu [23]. Niemniej, niekoniecznie musi to oznaczać całkowite odwrócenie efektu przeciwkrzepliwego nowych leków i hamować krwawienie.

TRWAJĄCE BADANIA KLINICZNE

Obecnie trwa badanie kliniczne III fazy ENGAGE AF-TIMI 48 porównujące terapię edoksabanem w dawkach 1 × 30 mg i 1 × 60 mg z warfaryną u pacjentów z AF i wysokim ryzykiem udaru mózgu (co najmniej 2 punkty w skali CHADS₂) [24]. Do tej randomizowanej, podwójnie ślepej próby klinicznej włączono 21 107 pacjentów. Podobnie jak w innych badaniach nowych doustnych antykoagulantów w AF, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający skuteczność będzie obejmował udar mózgu i epizod zatorowości obwodowej. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa terapii stanowią poważne krwawienia wg skali ISTH. Badanie zaprojektowano jako próbę kliniczną oceniającą równowagę edoksabanu i warfaryny. Przewidywany okres obserwacji będzie wynosił 2 lata. Wyników badania należy się spodziewać w 2013 roku.

PODSUMOWANIE

Spektakularny sukces nowych doustnych antykoagulantów w badaniach klinicznych skutkuje stopniową zmianą praktyki klinicznej [25, 26]. Na razie powszechne zastosowanie nowych leków w wielu krajach ogranicza ich wysoka cena. Opublikowana na łamach *Annals of Internal Medicine* analiza farmakoekonomiczna wskazuje jednak na dabigatran jako atrakcyjną alternatywę dla warfaryny u większości chorych, z wyjątkiem pacjentów leczonych warfaryną z bardzo dobrze kontrolowanym wskaźnikiem INR [27]. Dodatkowo brakuje danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności nowych doustnych antykoagulantów u pacjentów w bardzo podeszłym wieku, obarczonych wieloma chorobami współistniejącymi, często z problemami ze współpracą z lekarzem prowadzącym i z ryzykiem interakcji lekowych z powodu polipragmazji. Konieczne jest też przeprowadzenie odpowiednich badań

u chorych z AF i mechaniczną protezą zastawkową lub reumatyczną wadą serca.

Dabigatran ujęto w wytycznych ESC dotyczących AF z 2010 r. [1]. Ówczesne zalecenia wskazywały na dabigatran jako alternatywę dla warfaryny, a nie jako lek preferowany. W ogłoszonym właśnie uaktualnieniu wytycznych stwierdzono, że dabigatran, rivaroksaban i apiksaban powinny być preferowane w stosunku do antagonistów witaminy K u większości pacjentów z niezastawkowym AF (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A) [14]. Ponadto w przypadku dabigatranu zaleca się stosowanie dawki 2×150 mg, z wyjątkiem pacjentów w podeszłym wieku (co najmniej 80 lat), osób z towarzyszącą terapią lekami zwiększającymi przeciwzakrzepowe działanie dabigatranu, np. werapamilem, chorych z wysokim ryzykiem krwawienia (co najmniej 3 punkty w skali HAS-BLED) oraz osób z umiarkowanym uszkodzeniem nerek (GFR 30–49 ml/min), u których rekomendowana jest zredukowana dawka leku (2×110 mg) (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). Z kolei w przypadku rivaroksabanu preferowana dawka to 1×20 mg, z wyjątkiem chorych z wysokim ryzykiem krwawienia (co najmniej 3 punkty w skali HAS-BLED) oraz pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek (GFR 30–49 ml/min), u których należy rozważyć redukcję dawki do 1×15 mg (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C).

Mimo licznych podobieństw między nowymi doustnymi antykoagulantami należy podkreślić różnice między lekami. Dabigatran i apiksaban, w przeciwieństwie do rivaroksabanu i warfaryny, wymagają stosowania 2 razy dziennie, co może niekorzystnie wpływać na współpracę z pacjentem w zakresie przyjmowania leków. Dodatkowo brak wpływu nowych doustnych antykoagulantów na INR pozbawia lekarza możliwości obiektywnej weryfikacji stosowania leku przez pacjenta. Rivaroksaban był oceniany w badaniu ROCKET-AF w populacji pacjentów ze znacznie większym ryzykiem udaru mózgu niż dabigatran i apiksaban w badaniach RE-LY, ARISTOTLE i AVERROES. Dabigatran w dawce 2×150 mg oraz apiksaban okazały się skuteczniejsze od warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej. Natomiast wszystkie pozostałe schematy leczenia z zastosowaniem nowych doustnych antykoagulantów były równie efektywne jak warfaryna w redukcji występowania wymienionego punktu końcowego. W porównaniu z warfaryną terapia apiksabanem i dabigatranem w dawce 2×110 mg wiązała się z redukcją ryzyka poważnych krwawień, a rivaroksaban zmniejszał ryzyko krwawień zakończonych zgonem. Wszystkie badane leki powodowały mniej krwotocznych udarów mózgu i krwawień śródczaszkowych niż warfaryna oraz były dobrze tolerowane przez pacjentów. Jedynie dabigatran w dawce 2×150 mg zmniejszał w porównaniu z warfaryną ryzyko niedokrwienego udaru mózgu. Z kolei istotną statystycznie korzyść pod względem redukcji śmiertelności całkowitej stwierdzono tylko dla apiksabanu, choć względna redukcja tego punktu końcowego była zbliżona do osiągniętej w przypadku dabi-

gatranu i rivaroksabanu, odpowiednio w badaniach RE-LY i ROCKET-AF.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
2. 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: 857–867.
3. Darkow T, Vanderplas AM, Lew KH et al. Treatment patterns and real-world effectiveness of warfarin in nonvalvular atrial fibrillation within a managed care system. *Curr Med Res Opin*, 2005; 21: 1583–1594.
4. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2006; 27: 3018–3026.
5. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*, 2007; 23: 83–91.
6. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 690–698.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
8. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. 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.
9. 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.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
11. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J*, 2012 Jun 5. [Epub ahead of print].
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012 Aug 24. [Epub ahead of print].
15. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*, 2012; 125: 669–676.
16. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 397–402.
17. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*, 2010; 123: 785–789.
18. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2781–2789.
19. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365: 699–708.
20. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9–19.
21. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
22. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1413–1425.
23. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*, 2012; 108: 217–224.
24. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation 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.
25. Tenders M, Syzdl M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J*, 2012; 19: 4–10.
26. Pruszczyk P, Stepińska J, Banasiak W et al. Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia*, 2012; 70: 979–988.
27. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2011; 154: 1–11.