

## Leki przeciwkrzepliwe w chorobach serca i naczyń — stan obecny i perspektywy

Piotr Dobrowolski, Przemysław Kosiński, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

Leki przeciwkrzepliwe są obecnie jedną z podstawowych grup środków terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. W niniejszym artykule przedstawiono mechanizmy działania, farmakokinetykę, dawkowanie, monitorowanie oraz działania niepożądane poszczególnych grup leków przeciwkrzepliwych. Obecnie leki te dzieli się ze względu na drogę ich podawania na parenteralne i doustne. Ostatnio opublikowane zbiorcze opracowania, dotyczące współczesnych trendów rozwoju tej grupy leków, stanowiły dla autorów niniejszego podsumowania wzór schematu przedstawienia i przypomnienia podstawowych wiadomości na temat: heparyn, heparyn drobnocząsteczkowych, pentasacharydów, bezpośrednich inhibitorów trombiny (dożylnych i doustnych), antagonistów witaminy K oraz nowszych leków z tej grupy, które jeszcze nie są zarejestrowane. Więcej uwagi poświęcono lekom nowszym, niedawno zarejestrowanym w Polsce (fondaparinux, warfaryna).

**Słowa kluczowe:** leki przeciwkrzepliwe, heparyny, doustne bezpośrednie inhibitory trombiny, pentasacharydy

### FARMAKOLOGIA KLINICZNA ANTYKOAGULANTÓW PARENTERALNYCH (LEKÓW PRZECIWTROMBINOWYCH DO STOSOWANIA PARENTERALNEGO)

Do antykoagulantów parenteralnych obecnie zalicza się heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular weight heparin*) oraz nową grupę pochodnych syntetycznych pentasacharydów — fondaparinux i idraparinux. Pochodne heparyny hamują krzepnięcie krwi na skutek potęgowania działania antytrombiny III (AT III, *antithrombin III*) i podawane są dożylnie lub podskórnie.

#### Heparyna niefrakcjonowana

Heparyna jest zbudowana z łańcuchów polisacharydowych, których masa cząsteczkowa waha się od 3000 do

30 000 daltonów (śr. ok. 15 000). Zaledwie 1/3 łańcuchów heparyny zawiera unikalną sekwencję pentasacharydów, która wykazuje wysokie powinowactwo do antytrombiny (AT, *antithrombin*) i to właśnie ta unikalna sekwencja jest odpowiedzialna za większość działań antykoagulacyjnych heparyn. Mechanizm działania heparyn opiera się na pośredniej aktywacji AT III. Kompleks ATIII/heparyna wykazuje hamujące działanie głównie na trombinę i czynnik Xa.

Heparyny niefrakcjonowane muszą być podawane parenteralnie. Można stosować ciągle wlewy dożylnie lub zastrzyki podskórne (*s.c.*). Nie zaleca się jednak drogi podskórnej, ponieważ biodostępność wynosi zaledwie 30% i jest osobniczo zmienna. Dawki leku podawanego podskórnie musiałyby być zatem znacznie większe niż we wlewie dożylnym. W osoczu krwi istnieją białka, które konkurują z AT III o połączenie z heparyną, co znacząco zmniejsza jej działanie przeciwkrzepliwe. Liczba tych białek jest zmienna osobniczo. Fakt ten jest podstawą różnej odpowiedzi na leczenie heparyną oraz oporności na ten preparat.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Akademia Medyczna w Warszawie  
ul. S. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
e-mail: kjfilip@amwaw.edu.pl

Heparyna niefrakcjonowana jest rozkładana przez heparynazę wątrobową i wydalana przez nerki w postaci uroheparyny. Efekt leczniczy UFH zależy od zastosowanej dawki. Heparynę niefrakcjonowaną podaje się, stosując dawki ustalone lub zależnie od masy ciała pacjenta. Leczenie UFH wymaga monitorowania za pomocą oznaczania czasu aktywowanej częściowej trombotoplastyny (APTT, *activated partial prothrombin time*). Uważa się, że przedłużenie APTT 1,5–2 razy w stosunku do wartości wyjściowej odzwierciedla zastosowanie dawki terapeutycznej.

Z uwagi na duże doświadczenie w stosowaniu tego leku działania niepożądane UFH są stosunkowo dobrze poznane. Głównym powikłaniem leczenia heparyną jest krwawienie, przy czym mogą to być niewielkie wylewy krwawe w miejscu podania lub poważne krwawienia często zagrażające życiu (najczęstszym jest krwawienie z przewodu pokarmowego).

Innym powikłaniem jest występowanie trombocytopenii poheparynowej (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*), której istotą jest powstanie przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko neoepitopom utworzonym pod wpływem heparyny w cząsteczce czynnika płytkowego 4 (PF 4, *platelet factor 4*), uwalnianego z ziarnistości alfa płytek krwi. Dochodzi do zwiększenia produkcji trombin i do powstawania zakrzepów, co wiąże się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi. Rozróżnia się dwa typy małopłytkowości poheparynowej: HIT typu 1 oraz HIT typu 2. Podział ten uwzględnia czas pojawiania się HIT od początku terapii, zmniejszenie liczby płytek, jak również rokowanie.

Osteoporoza jest powikłaniem po długotrwałym stosowaniu UFH (> 6 mies.). Heparyna niefrakcjonowana łączy się z osteoblastami, te zaś uwalniają substancje aktywujące osteoklasty. Nie jest do końca wyjaśnione, czy po zaprzestaniu podawania UFH osteoporoza jest odwracalna, czy też nie.

W przypadku krwawienia przy podawaniu UFH ich działanie przeciwkrzepliwe można odwrócić, podając dożylnie siarczan protaminy. W przybliżeniu miligram siarczaniu protaminy neutralizuje 1000 j. heparyny niefrakcjonowanej.

### Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe od kilku lat z powodzeniem zastępują heparyny niefrakcjonowane w większości wskazań klinicznych. Uzyskuje się je na drodze chemicznej lub enzymatycznej depolaryzacji naturalnych heparyn.

Wykazują one wszystkie zalety heparyn niefrakcjonowanych, przy czym mniejsze jest ryzyko wystąpienia zespołu HIT, a podawanie — zdecydowanie wygodniejsze.

Heparyna drobnocząsteczkowa to fragment cząsteczki heparyny stanowiący około 1/3 masy cząsteczkowej UFH. Podobnie jak heparyny niefrakcjonowane, LMWH mają budowę heterogenną i składają się z łańcuchów polisacharydowych, których masa waha się od 2000 do 9000 daltonów. Około 1/5 łańcuchów zawiera w swojej budowie sekwencje pentasacharydowe, które warunkują zdolność antyagregacyjną LMWH. Podobnie do UFH heparyny drobnocząsteczkowe działają przeciwkrzepliwie przez aktywację AT, z czego wynika hamowanie działania trombin i czynnika Xa.

Heparyny drobnocząsteczkowe wykazują korzystniejszą farmakokinetykę w porównaniu z UFH. Ich biodostępność po podaniu *s.c.* wynosi ponad 90%, co prawdopodobnie wynika z lepszej absorpcji krótkich łańcuchów LMWH po podaniu podskórnym. Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych wiąże się z uzyskaniem bardziej przewidywalnego efektu przeciwkrzepliwego niż podczas stosowania UFH. Wynika to z mniejszego powinowactwa krótkich łańcuchów LMWH do białek osocza. Ponadto heparyny drobnocząsteczkowe cechuje dłuższy okres półtrwania w porównaniu z heparynami niefrakcjonowanymi. Dodatkowo okres półtrwania cząsteczki LMWH nie zależy od podanej dawki. Heparyny drobnocząsteczkowe są wydalane przez nerki i w przypadku ich niewydolności mogą ulegać kumulacji w organizmie.

Dawkowanie LMWH ustala się zwykle na podstawie masy ciała pacjenta i nie wymaga ono monitorowania. Istnieją jednak szczególne sytuacje, takie jak ciąża, niewydolność nerek (w szczególności przy klirensie kreatyniny < 30 ml/min) oraz znaczna otyłość, gdy zalecane jest monitorowanie działania przeciwkrzepliwego LMWH. W tym celu oznacza się aktywność anty-Xa.

W zakresie działań niepożądanych profil LMWH wydaje się nieco bezpieczniejszy niż UFH. Podobnie jak w leczeniu innymi antykoagulantami krwawienia są najczęstszymi działaniami niepożądanymi LMWH. Występowanie HIT podczas terapii heparynami drobnocząsteczkowymi jest znacznie rzadsze w porównaniu z leczeniem heparynami niefrakcjonowanymi. Ponadto ryzyko wystąpienia osteoporozy jest znacznie mniejsze w przypadku LMWH.

W trakcie leczenia heparynami niefrakcjonowanymi istnieje zależność między wydłużeniem APTT i czasu krzepnięcia krwi po aktywacji (ACT, *activated coagulation*

time) a wzrostem ryzyka krwawienia. W jednym z badań ustalono, że wydłużenie APTT o 10 s zwiększa ryzyko krwawienia o 7%. Metaanaliza badań porównujących obie grupy heparyn — LMWH i UFH — podawanych chorym z ostrymi zespołami wieńcowymi, jak również pacjentom z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową sugeruje zmniejszoną liczbę powikłań w grupie osób otrzymujących heparyny drobnocząsteczkowe w porównaniu z grupą otrzymującą UFH. Wykazano ponadto zwiększoną liczbę incydentów krwotocznych u pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), którzy otrzymywali heparyny łącznie z kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie leków fibrynolitycznych z heparynami również zwiększa ryzyko krwawienia.

Nie ma specyficznego preparatu, który odwróciłby w 100% działanie antykoagulacyjne LMWH w przypadku, gdy krwawienie wystąpi w trakcie ich podawania. Dzieje się tak dlatego, że siarczan protaminy nie łączy się z krótkimi łańcuchami heparyny i przywraca w całości aktywność czynnika IIa, zaś aktywność czynnika Xa — tylko w 60%.

#### **Pentasacharydy — fondaparinux i idraparinux**

Fondaparinux jest syntetycznym pentasacharydem wiążącym się w sposób odwracalny wyłącznie z antytrombiną. Z kolei idraparinux to syntetyczna pochodna fondaparinuxu o dłuższym działaniu.

Fondaparinux wykazuje 7-krotnie silniejsze działanie przeciwkrzepliwe w porównaniu z LMWH. Jego mechanizm działania polega na odwracalnym połączeniu wyłącznie z AT, co powoduje wybiórcze hamowanie czynnika Xa.

Biodostępność fondaparinuxu po podaniu *s.c.* wynosi 100%, jest więc wyższa niż LMWH oraz znacznie wyższa niż UFH. Preparat jest wchłaniany bezpośrednio po podaniu, a jego okres półtrwania wynosi około 17 godzin u osób młodych oraz około 21 godzin u osób starszych. Różnica ta wynika ze zmniejszonej wydolności nerek w podeszłym wieku. Fondaparinux jest wydalany całkowicie z moczem, dlatego nie powinno się go podawać chorym z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Stosowany w dawkach 2–8 mg wywołuje przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy i wykazuje liniową farmakokinetykę po podaniu *s.c.* Podobnie jak fondaparinux, idraparinux powoduje wybiórcze hamowanie czynnika Xa, jednak jego powinowactwo do AT jest 10-krotnie większe. Tym właśnie faktem próbuje się tłumaczyć znacznie dłuższy okres półtrwania, wynoszący około 80 godzin. Aktywność anty-Xa idraparinuxu zależy od dawki.

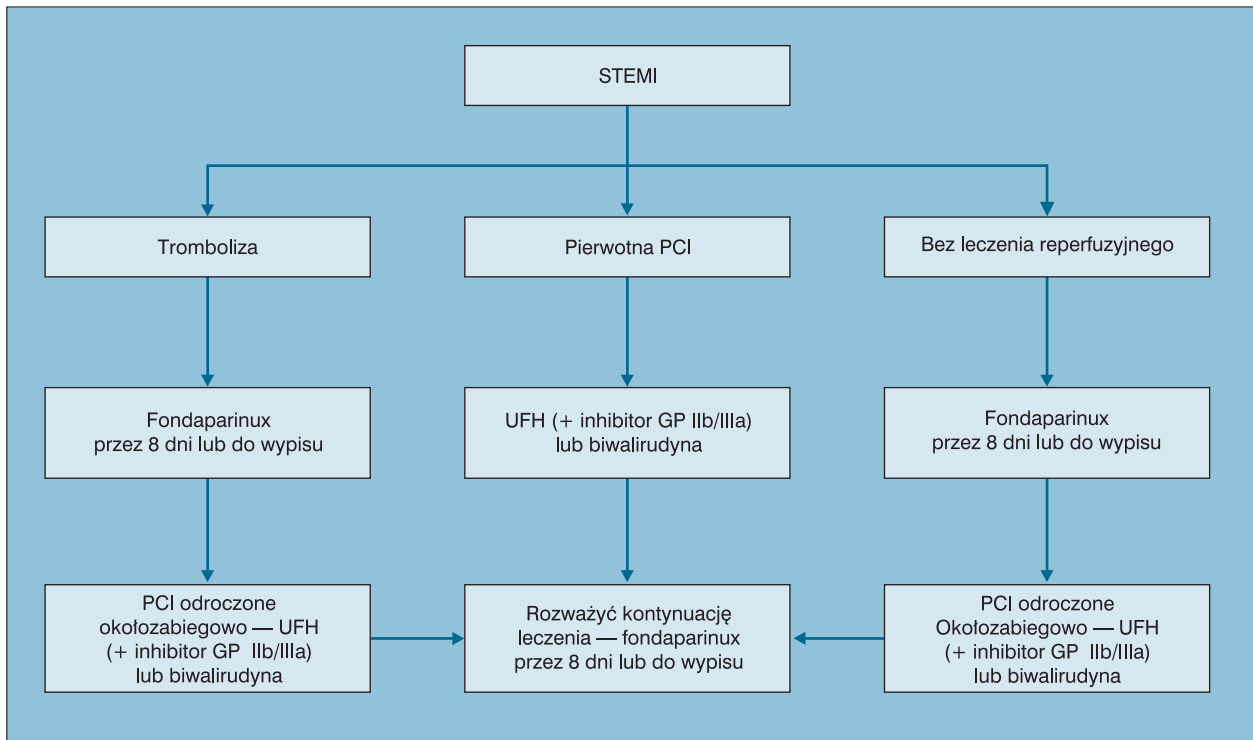
Fondaparinux podaje się raz dziennie, natomiast idraparinux — raz w tygodniu, ze względu na jego bardzo długi okres półtrwania. Fondaparinux w dawce 2,5 mg można stosować zarówno u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*), jak i u osób po zabiegach ortopedycznych. Dawkę 7,5 mg podaje się pacjentom z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Fondaparinux i idraparinux nie wpływają znacząco na wydłużenie APTT. Podczas leczenia nie wymagają monitorowania, jednak w razie konieczności oznacza się aktywność anty-Xa.

Inhibitory czynnika Xa wykazują znacznie mniej działań niepożądanych w porównaniu z LMWH i UFH. Podstawowym działaniem niepożądanym podczas ich stosowania są krwawienia. Nie wywołują HIT i uważa się, że w trakcie ich podawania rzadziej występuje osteoporoza jako niepożądane działanie leczenia [1].

Inhibitory czynnika Xa — pentasacharydy — pojawiły się na rynku farmaceutycznym dopiero w XXI wieku, wraz z rejestracją fondaparinuxu w 2001 roku [2].

W nowych standardach postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST opublikowanych w 2007 roku fondaparinux wprowadzono do armamentarium terapeutycznego leczenia niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI, *unstable angina non ST-elevation myocardial infarction*) na równi z UFH, enoksaparyną i biwalirudyną. Wybór jednego z 4 leków przeciwtrombinowych jest podyktowany zarówno wybraną strategią postępowania terapeutycznego (w przypadku leczenia inwazyjnego — preferowana UFH lub biwalirudyna), jak i ryzykiem krwawienia (w przypadku dużego ryzyka krwawienia — preferowany fondaparinux lub biwalirudyna). Również w zawałach serca typu STEMI postuluje się potrzebę stosowania fondaparinuxu jako leku z wyboru praktycznie u wszystkich chorych, z wyjątkiem postępowania okołoinwazyjnego (PCI), gdy preferowana jest heparyna niefrakcjonowana z dodatkiem dożylnych leków przeciwplatek z grupy antagonistów GP IIb/IIIa lub alternatywnie — biwalirudyna. W praktyce nie są dostępne nowe standardy postępowania w STEMI, dlatego postulowane algorytmy mają obecnie charakter czysto autorski. Jeden z takich algorytmów, stosowanych na co dzień w 2007 roku w *McMaster University* w Kanadzie, zaprezentowano na rycinie 1.



**Rycina 1.** Proponowany algorytm postępowania dotyczący stosowania leków przeciwtrombinowych u pacjentów z ostrym zawałem serca z przerwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), uwzględniający typ leczenia (fibrynoliza, angioplastyka wieńcowa = przezskórna interwencja wieńcowa [PCI, *percutaneous coronary intervention*] lub brak reperfuzyji), zaproponowany przez Mehte w ośrodku kanadyjskim i przedstawiony na Światowym Kongresie Trombony i Hemostazy w Genewie w 2007 roku [3]; inhibitor GP IIb/IIIa — inhibitor receptorów płytkowych GP IIb/IIIa; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana

### Bezpośrednie inhibitory trombiny

Mechanizm działania bezpośrednich inhibitorów trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitors*) polega na połączeniu z trombiną i blokowaniu jej aktywności. W leczeniu stosuje się hirudynę oraz jej syntetyczne analogi — bivalirudynę oraz argatroban.

Hirudynę po raz pierwszy uzyskano z pijawek lekarskich. Jest to polipeptyd o czasie połowicznego rozpadu 90–120 min przy podaniu *i.v.*; usuwany przez nerki. Nieznany jest selektywny antagonistą hirudyny, który odwraca jej działanie przeciwkrzepliwne. Hirudyna bywa stosowana w leczeniu HIT.

Bivalirudyna i argatroban to małe cząsteczki syntetycznych analogów hirudyny o czasie połowicznego rozpadu około 25 min w przypadku bivalirudyny i 45 min w przypadku argotrobanu. W większości metabolizowane są przez enzymy wątrobowe i, podobnie jak hirudyna, nie mają swoistego antagonisty. Bezpośrednie inhibitory trombiny wykazują biologiczne i farmakokinetyczne cechy decydujące o ich korzystniejszym działaniu w porównaniu z heparynami. W przeciwieństwie do UFH i LMWH

bezpośrednie inhibitory trombiny inaktywują trombinę związaną z fibryną, co stanowi o ich większej zdolności przeciwkrzepliwiej. Jednak największą zaletą hirudyny i jej pochodnych jest bardziej przewidywalny efekt przeciwkrzepliwym w porównaniu z heparynami, co wiąże się z brakiem powinowactwa białek osocza do DTI.

Ryzyko krwawienia podczas stosowania DTI oszacowano w kilku badaniach. Przeprowadzono metaanalizę badań porównujących bivalirudynę z UFH. Biorąc pod uwagę powikłania, takie jak — łącznie liczone — zgony i poważne krwawienia, zaobserwowano mniej działań niepożądanych podczas podawania bivalirudyny.

### PORÓWNANIE GŁÓWNYCH WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNYCH HEPARYN NIEFRAKCJONOWANYCH, HEPARYN DROBNO CZĄSTECZKOWYCH, PENTASACHARYDÓW ORAZ BEZPOŚREDNICH INHIBITORÓW TROMBINY

Działanie heparyn niefrakcjonowanych jest ograniczone przez zmienną efektywność, co wiąże się głównie ze słabą biodostępnością podczas podania *s.c.* oraz niespecy-

ficznym wiązaniem z białkami osocza. Wymagane jest zatem stałe monitorowanie efektu terapeutycznego.

Działanie heparyn drobnocząsteczkowych jest bardziej przewidywalne, a ich stosowanie nie wymaga monitorowania. Fakt ten jest związany ze zmniejszonym wiązaniem się LMWH z białkami osocza oraz zredukowaną neutralizacją przez PF 4.

Fondaparinux i idraparinux mają zbyt małe cząsteczki, aby związać AT z trombiną, nie inaktywują trombiny i nie wpływają na czynność płytek. Jedynym białkiem osocza, z jakim się wiążą, jest AT, przez co nasilają neutralizację czynnika Xa. Całkowita dostępność biologiczna syntetycznych pentasacharydów po podaniu s.c. wynosi około 100%. Leczenie fondaparinuxem i idraparinuxem nie wymaga monitorowania.

Bezpośrednie inhibitory trombiny łączą się z trombiną i powodują zahamowanie jej aktywności. Nie łączą się z innymi białkami osocza i nie oddziałuje na nie PF 4, dzięki czemu efekt terapeutyczny DTI jest znacznie bardziej przewidywalny niż UFH. Powyżej wymienione cechy 4 podstawowych grup leków antytrombinowych podano w tabeli 1.

## ANTAGONIŚCI WITAMINY K

### — DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Antagoniści witaminy K hamują  $\gamma$ -karboksylację cząsteczek kwasu glutaminowego prekursorów czynników krzepnięcia zespołu protrombiny zależnych od witaminy K — II, VII, IX i X. Leki z tej grupy pojawiły się już w latach 40. XX wieku, a pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem doustnych antagonistów witaminy K rozpoczęto w 1954 roku.

Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych z grupy antagonistów witaminy K jest trudne zarówno z uwagi na konieczność ścisłego monitorowania efektów przeciwkrzepliwych, jak i ryzyko interakcji lekowych. Wykazano, że wiele powszechnie stosowanych leków oraz niektórych składników diety wpływa w różnym stopniu na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę antagonistów witaminy K. Wykazano wahania we wchłanianiu, wydalaniu, wiązaniu z białkami osocza oraz produkcji czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Wynika z tego potrzeba zmiany dawek i częstszej kontroli międzynarodowego czynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) podczas terapii antagonistami witaminy K, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji.

Dawniej do monitorowania leczenia doustnymi antykoagulantami stosowano czas protrombinowy, będący miarą aktywności zależnych od witaminy K osoczowych czynników II, VII, IX i X. Badanie to służy ocenie zewnętrznej drogi aktywacji trombiny. Metoda badania polega na dodaniu do ubogopłytkowego osocza cytrynianowego tromboplastyny i jonów wapnia. Zauważono jednak, że wyniki, a w związku z tym także dawkowanie leku, znacznie się różniły w zależności od rodzaju zastosowanej tromboplastyny. Dlatego w 1983 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wprowadziła w monitorowaniu leczenia doustnymi antykoagulantami metodę referencyjną, rekomendując w tym celu użycie INR — współczynnika protrombiny podniesionego do potęgi ISI (*international sensitivity index*), określającego aktywność użytej do badania tromboplastyny. Z kolei współczynnik protrombi-

**Tabela 1. Porównanie podstawowych właściwości heparyn niefrakcjonowanych (UFH, *unfractionated heparin*), drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular weight heparin*), pentasacharydów i bezpośrednich inhibitorów trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitor*)**

	UFH	LMWH	Pentasacharydy	DTI
Wymagana obecność kofaktora	+++	+++	+++	–
Wydalenie przez nerki	+/-	++	+	++
Nieswoiste wiązanie z białkami osocza	+++	+	+	–
Biodostępność po podaniu s.c.	+	++	+++	+
Przewidywalność efektu terapeutycznego	–	++	++	++
Hamowanie aktywności trombiny	+++	+	–	+++
Aktywacja płytek	+++	+	–	–
HIT	+++	+	–	–
Zmniejszenie masy kostnej	+++	+	–	–

s.c. — podskórnie; HIT (*heparin induced thrombocytopenia*) — trombocytopenia poheparynowa

ny to stosunek czasu protrombinowego pacjenta do czasu osocza kontrolnego.

Dawkowanie antagonistów witaminy K musi być u każdego pacjenta indywidualne ze względu na trudny do przewidzenia, zmienny efekt działania. Dawkę leku ustala się na podstawie pomiarów INR przez 5–7 dni. Lek powinien być przyjmowany raz na dobę o tej samej porze. Trzeba pamiętać, że całkowity efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po około 3–5 dniach leczenia, zatem w tym czasie u pacjentów wymagających takiej terapii należy stosować LMWH.

Gdy przez okres 3–4 tygodni wskaźnik INR ma zadowalające wartości, można wydłużyć przerwę w oznaczaniu wskaźnika INR nawet do 4–6 tygodni lub dłużej. Należy pamiętać, że powikłania zatorowo-zakrzepowe występują częściej, gdy INR wynosi poniżej 2, a krwawienia będące powikłaniem terapii — gdy INR przekroczy 4,5.

Na świecie najczęściej stosowanym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym jest warfaryna. Lek ten — w Polsce przez wiele lat niedostępny — uważa się za antykoagulant z wyboru w Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach [4]. Brakuje szerszych badań porównujących acenokumaryl z warfaryną. Pojedyncze wskazują, że, być może, leczenie warfaryną, a nie — dotąd najczęściej stosowanym w Polsce — acenokumarolem wiąże się ze znacząco wyższym odsetkiem pacjentów otrzymujących leczenie antykoagulacyjne o prawidłowej jakości [5]. W Polsce warfaryna jest dostępna od stosunkowo niedawna i nadal rzadko podawana w porównaniu z acenokumarolem. Tym bardziej wskazane jest przypomnienie zasad jej stosowania (tab. 2.). W Polsce warfaryna jest zarejestrowana do stosowania w:

- leczeniu i zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
- wtórnym zapobieganiu zawałowi serca i zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar mózgu lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale serca;
- zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar mózgu lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek.

#### DOUSTNE BEZPOŚREDNIE INHIBITORY TROMBINY

Ximelagatran i dabigatran to nowe leki przeciwkrzepliwne stosowane doustnie, z którymi wiązano istotną nadzieję, że zastąpią dotychczasowych antagonistów witaminy K. Zarejestrowany do leczenia w kilku krajach ximelagatran producent wycofał z rynków farmaceutycznych

**Tabela 2. Ogólne zasady podawania oraz rozpoczęcia i kontynuowania terapii warfaryną (w Polsce preparat jest dostępny w tabletkach po 3 mg lub 5 mg); poniższe zasady dotyczą pacjentów z samoistną wartością INR poniżej 1,2**

Dzień terapii	INR	Dawka warfaryny [mg/d.]
1	–	10
2	–	10
3	< 2	10
	2–2,4	5
	2,5–2,9	3
	3,0–3,4	2,5
	3,5–4,0	1,5
	> 4,0	Opuścić jeden dzień dawkowania
4–6	< 1,4	10
	1,4–1,9	7,5
	2,0–2,4	5
	2,5–2,9	4,5
	3,0–3,9	3
	4,0–4,5	Opuścić jeden dzień dawkowania, potem 1,5
7	> 4,5	Opuścić dwa dni dawkowania, potem 1,5
	1,1–1,4	Zwiększyć o 20%*
	1,5–1,9	Zwiększyć o 10%*
	2,0–3,0	Utrzymać dawkę
	3,1–4,5	Zmniejszyć o 10%*
	> 4,5	Opuszczać dawki do czasu, aż INR < 4,5, następnie kontynuować dawkę zmniejszoną o 20%*

\*W stosunku do tygodniowej dawki warfaryny; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy czynnik znormalizowany

z uwagi na zbyt duże ryzyko hepatoksyczności. Obecnie kończą się procedury rejestracyjne dotyczące dabigatranu i w 2008 roku ma być dostępny w krajach Unii Europejskiej.

Oba powyższe wymienione preparaty to w rzeczywistości proleki, które po podaniu doustnym są metabolizowane do czynnych metabolitów. Ximelagatran jest metabolizowany do melagatranu w wielu narządach, na przykład w wątrobie, w płucach, w jelitach i w nerkach. Dabigatran jest szybko i całkowicie przekształcany do formy aktywnej przez hydrolizę za pomocą esteraz osoczowych. Ximelagatran wywoływał mniej krwawień w porównaniu z LMWH czy doustnymi antagonistami witaminy K.

Jak wspomniano, producent ximelagatranu podjął decyzję o wycofaniu leku z rynku i dalszych badaniach w lutym 2006 roku. Decyzja ta zapadła z powodu powtarzających się powikłań związanych z uszkodzeniem wą-

troby u pacjentów przyjmujących ten preparat. Początkowo odnotowywano ponad 3-krotny wzrost stężenia transaminazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) po zażyciu tego leku u około 8% pacjentów. Jednak na definitywne wycofanie leku zdecydowano się po uzyskaniu jednoznacznych dowodów na nieakceptowane ryzyko uszkodzenia wątroby w badaniu klinicznym przeprowadzonym przez producenta leku.

Dotychczas przeprowadzono badania nad dabigatranem wśród ograniczonej liczby pacjentów, nie zanotowano jednak poważnych uszkodzeń wątroby. Przeprowadzono wiele badań porównujących skuteczność leczenia i ryzyko krwawienia ximelagatranu i doustnych antagonistów witaminy K. Mimo wycofania ximelagatranu z dalszych badań uważa się, że doustne DTI mogą w przyszłości stanowić ważną alternatywę dla acenokumarolu i warfaryny we wszystkich wskazaniach. Dotychczasowe badania nad ximelagatranem były obiecujące — udowodniono w nich skuteczność tego leku podobną do skuteczności antagonistów witaminy K, przy INR w granicach 2–3 i niższym ryzyku krwawienia. Z tym większą nadzieją oczekiwana jest rejestracja i wprowadzenie na rynki farmaceutyczne drugiego przedstawiciela tej grupy — dabigatranu. Warto jednak pamiętać, że — jak dotąd — brakuje substancji odwracającej właściwości przeciwkrzepliwie doustnych inhibitorów trombiny.

Porównanie właściwości ximelagatranu i dabigatranu zawarto w tabeli 3.

**Tabela 3. Porównanie właściwości ximelagatranu i dabigatranu według Weitzza [6]**

Właściwości	Dabigatran	Ximelagatran
Ciężar cząsteczkowy	628 daltonów	474 daltony
Biodostępność (%)	5	20
Formulacja	Kapsułki	Tabletki
Metabolizm w układzie CYP 450	Nie	Nie
Okres półtrwania	14–17 h	4–5 h
Wydalenie nerkowe (%)	80	80
Hepatotoksyczność	Nie dowiedziono	Udowodniona

## DOUSTNE INHIBITORY CZYNNIKA Xa

Wyniki badań z zastosowaniem fondaparinuxem udowodniły skuteczność działania przeciwkrzepliwego opierającego się na inhibicji czynnika Xa, co przyczyniło się do przeprowadzenia dalszych badań w poszukiwaniu bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa [7]. Obecnie dostępne są wyniki badań dotyczące kilku takich substancji, między innymi takich leków, jak:

- razaxaban (DPC-906);
- riwaroxaban (BAY 59–7939);
- waroxaban (LY 5157117);
- apixaban;
- YM 150.

Uważa się, że preparaty te cechuje dość znaczna rozpiętość terapeutyczna i niskie ryzyko krwawienia przy skuteczności porównywalnej do skuteczności enoksaparyny (LMWH). Obecne badania obejmują krótki okres obserwacji — maksymalnie 10 dni podawania leku, jednak bardzo obiecujące wyniki wnoszą potrzebę dalszej oceny skuteczności i działań niepożądanych badanych preparatów, w tym hepatotoksyczności. Bardzo silna konkurencja wielkich firm farmaceutycznych produkujących leki z tej grupy — Bayer (riwaroxaban), Bristol-Myers-Squibb (razaxaban, apixaban) i Eli Lilly (waroxaban) — zapowiada dużą liczbę randomizowanych badań klinicznych nad tymi lekami, toczących się obecnie lub projektowanych [8].

## PIŚMIENNICTWO

1. Hirsh J. Fondaparinux. BC Decker Inc, Hamilton 2007; 1–58.
2. Witz J.I., Hirsh J., Samama M.M. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 265S–286S.
3. Mehta S. How to use fondaparinux in acute coronary syndromes? Oral presentation at ISTH Congress, Geneva 2007.
4. Nutescu E.A., Shapiro N.L., Chevalier A., Amin A.N. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Clev. Clin. J. Med.* 2005; 72: S2–S6.
5. Pattacini C. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin vs acenokumarol). *Thromb. Res.* 1993; 70 (supl. 1): S24.
6. Witz J.I. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 (supl. 1): 65–67.
7. Caterina R., Husted S., Wallentin L. i wsp. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 880–913.
8. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 (supl. 1): 60–64.