

Nowe kierunki badań nad doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K u progu 2015 roku – na wyniki jakich badań klinicznych czekamy?

New directions in research on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants at the beginning of 2015 – the results of which clinical trials are waiting for?

Mariusz Tomaniak, Aleksandra Gąsecka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) nie są już tematem nowym. Wyniki metaanaliz podsumowujących badania kliniczne nad bezpieczeństwem i skutecznością NOAC wskazują, że leki te stanowią bardzo obiecującą grupę terapeutyczną, dlatego ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej będzie odgrywało coraz większą rolę. Trwające wieloośrodkowe badania prawdopodobnie pozwolą na dalsze rozszerzenie wskazań klinicznych do stosowania NOAC, a także pomogą rozwiązać problemy kliniczne stojące obecnie na przeszkodzie w ich upowszechnieniu. W niniejszym artykule podsumowano najważniejsze kierunki prowadzonych obecnie badań z zastosowaniem NOAC.

Słowa kluczowe: doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, NOAC, migotanie przedsionków, powikłania zakrzepowo-zatorowe, farmakoterapia

(Folia Cardiologica 2015; 10, 1: 25–37)

Wstęp

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) nie są już tematem nowym [1]. W 2008 roku jako pierwsze w Europie zarejestrowano dabigatran i riwaroksaban w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) u pacjentów po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego. Wymienione leki zostały również zaaprobowane do stosowania w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (nvAF, *non-valvular atrial fibrillation*) – dabigatran i riwaroksaban w 2011 roku, a apiksaban w 2012 roku – oraz w profilaktyce i leczeniu VTE. Chociaż 6-letni okres obecności na rynku farmaceutycznym dabigatranu i riwaroksabanu oraz 3-letni apiksabanu wydaje się krótki w porównaniu

z blisko 100-letnim doświadczeniem klinicznym w stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej oraz prawie 60-letnim w przypadku antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*), to wyniki metaanaliz podsumowujących badania kliniczne nad bezpieczeństwem i skutecznością NOAC w wymienionych wskazaniach jednoznacznie ukazują ich co najmniej taką samą skuteczność jak „starych” leków przeciwzakrzepowych, przy porównywalnej lub mniejszej częstości powikłań krwotocznych [2–4].

Większą skuteczność w profilaktyce VTE po operacjach ortopedycznych udowodniono w odniesieniu do riwaroksabanu w dawce 220 mg raz/dobę w czterech badaniach z cyklu **RECORD** (*Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip/Knee Arthroplasty*) oraz w przypadku apiksabanu w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę w badaniach **ADVANCE-2** i **ADVANCE-3** (*Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee/Hip Replacement*) w po-

równaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg raz/dobę [5, 6]. Stan ten znalazł odzwierciedlenie w wytycznych *American College of Chest Physicians (ACCP)* z 2012 roku, zgodnie z którymi stosowanie NOAC u pacjentów po planowej alloplastyce stawu biodrowego i kolanowego może się wiązać z większymi korzyściami klinicznymi niż podawanie heparyny drobnocząsteczkowej [7].

Na podstawie badań **RELY** (*Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*), **ROCKET** (*Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*), **ARISTOTLE** (*Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*) i **ENGAGE-TIMI 48** (*Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*) wykazano większą skuteczność dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy/dobę oraz apiksabanu w dawce 5 mg 2 razy/dobę lub 2,5 mg u pacjentów w wieku 80 i więcej lat, z masą ciała mniejszą lub równą 60 kg i stężeniem kreatyniny co najmniej 1,5 mg/dl w prewencji pierwotnej zatorowości systemowej i udaru mózgu w porównaniu z warfaryną, głównie wskutek redukcji częstości udaru krwotocznego [8–11]. Ponadto stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg, apiksabanu w obu dawkach i edoksabanu w dawce 60 mg i 30 mg łączyło się z istotnie mniejszą częstością dużych krwawień, a apiksaban dodatkowo obniżał ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych [8, 10, 11]. Niewątpliwą zaletą jest także, udokumentowana w odniesieniu do każdego z tych leków, redukcja ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego w stosunku do warfaryny [8–11]. Leki te spotkały się z uznaniem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), które w uaktualnionych w 2012 roku wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z AF zaleca włączenie leczenia NOAC (z wyjątkiem jeszcze niezarejestrowanego w Europie edoksabanu) u zdecydowanej większości pacjentów z nvAF jako przynoszące więcej korzyści i wygodniejsze w codziennej praktyce niż warfaryna [12].

Wszystkie NOAC okazały się także równie skuteczne, a jednocześnie bezpieczniejsze niż warfaryna w leczeniu i profilaktyce nawrotów VTE. W badaniach **RECOVER** (*A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism*), **EINSTEIN-DVT** i **EINSTEIN-PE** (*Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism*), **AMPLIFY** (*Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*) i **Hokusai-VTE** (*Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism*) wykazano redukcję zarówno częstości dużych krwawień, jak i istotnych klinicznie mniejszych krwawień podczas stosowania każdego z tych leków [13–17]. W wytycznych ESC z 2014 dotyczących postępowania w zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) dopuszcza się stosowanie wszystkich NOAC, w tym edoksabanu, w ostrej fazie PE pośredniego ryzyka zgonu, a także dabigatranu, riaroksabanu i apiksabanu

w przedłużonej terapii przeciwkrzepliwiej jako alternatywę dla heparyny lub VKA [18].

Wprowadzenie do leczenia NOAC pozwala wyeliminować wiele trudności związanych ze stosowaniem VKA. Leki te cechuje znacznie lepszy profil farmakokinetyczny ze względu na szybki początek działania, niewymagający stosowania heparyny w pierwszych dniach leczenia, oraz szersze okno terapeutyczne [19]. Minimalna międzyosobnicza zmienność odpowiedzi klinicznej i mniejsza skłonność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami oraz produktami spożywczymi zapewniają przewidywalny efekt i pozwalają na stałe dawkowanie leku bez potrzeby monitorowania jego stężenia lub wprowadzania restrykcji dietetycznych [19]. Ponadto zarówno zmiana leczenia z VKA na NOAC, jak i postępowanie okołoperacyjne u pacjentów przyjmujących NOAC wydają się w świetle dostępnych badań klarowne [19]. Początkowe obawy dotyczące korzyści ze stosowania NOAC u pacjentów w bardzo podeszłym wieku, z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) i poddanych politerapii nie potwierdziły się [20, 21]. Chociaż częstość powikłań krwotocznych w wymienionych wyżej grupach pacjentów zwiększa się, to nie zaobserwowano istotnych różnic w tym zakresie między terapią NOAC i VKA. Ani wiek powyżej 80. roku życia czy upośledzona funkcja nerek (zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji ds. Leków [EMA, *European Medicines Agency*] definiowana jako estymowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] > 30 ml/min w przypadku dabigatranu i edoksabanu, eGFR > 15 ml/min w przypadku riaroksabanu i apiksabanu), ani politerapia nie stanowią przeciwwskazań do leczenia bezpośrednimi lekami przeciwzakrzepowymi, pod warunkiem dostosowania dawki do profilu klinicznego pacjenta, regularnego monitorowania funkcji nerek podczas terapii oraz uwzględnienia interakcji farmakologicznych między inhibitorami glikoproteiny P (Pgp) a dabigatranem oraz między inhibitorami Pgp i zespołu enzymów cytochromu 3A4 (CYP3A4) a lekami hamującymi aktywny czynnik X (Xa) [19–21]. Pomocna przy podejmowaniu decyzji dotyczącej rodzaju leczenia przeciwkrzepliwego jest również, opracowana na podstawie wyników badania **APPRAISE**, skala SAME-TT₂R₂ (ryc. 1) pozwalająca zidentyfikować pacjentów nieefektywnie leczonych VKA, którzy szczególnie skorzystają ze zmiany terapii na NOAC [22]. Warto zwrócić uwagę, że wobec braku badań, w których bezpośrednio porównano by NOAC między sobą, zaleca się indywidualizację terapii u poszczególnych pacjentów na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych [19].

Nowe kierunki badań — NOAC w...

W świetle przedstawionych wyżej obiecujących wyników badań zrozumiałe wydają się próby oceny skuteczności NOAC także w innych sytuacjach klinicznych, dotychczas niejako zarezerwowanych dla terapii VKA. Najważniejsze

SAME-TT ₂ R ₂						
S	Sex	female	Płeć	żeńska	1	
A	Age	< 60 years	Wiek	< 60 rż.	1	
M	Medical history*		Wywiad kliniczny*		1	
e						
T	Treatment	interacting drugs	Przyjmowane leki	interakcje w VKA	1	
T	Tobacco use	within 2 years	Nikotynizm	w ciągu 2 poprzedzających lat	2	
R	Race	nonwhite	Rasa	inna niż kaukaska	2	
Maximum score					Suma	8
Nieefektywna terapia VKA ≥ 2						

Rycina 1. Skala SAME-TT₂R₂; *≥ 2 z wymienionych czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca lub zawał serca, choroba naczyń obwodowych, przewlekła niewydolność serca, stan po udarze niedokrwiennym mózgu, przewlekła choroba układu oddechowego, wątroby lub nerek; VKA (*vitamin K antagonist*) – antagoniści witaminy K (zmodyfikowano na podstawie [22])

kierunki badań obejmują zastosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów w potrójnej terapii przeciwkrzepliwo-przeciwplatekowej u pacjentów z nvAF po przeszłokórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), w prewencji epizodów zakrzepowozatorowych u pacjentów po kardiowersji lub ablacji oraz w prewencji wtórnej u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu.

...potrójnej terapii przeciwkrzepliwo-przeciwplatekowej

W wytycznych ESC z 2014 roku dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów ze wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego dabigatran, rivaroksaban i apiksaban usytuowano na równi z VKA, przyznając im klasę zaleceń IIa, poziom dowodów C [23]. Zgodnie z zaleceniami leczenie NOAC lub VKA w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) i klopidogrelem należy stosować przez miesiąc po elektrywnym zabiegu PCI i przez 6 miesięcy po zabiegu ze wskazań nagłych, a następnie kontynuować terapię do 12 miesięcy dwoma lekami – NOAC lub VKA w połączeniu z ASA lub klopidogrelem. U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych (≥ 3 pkt. wg skali HAS-BLED) można od początku rozważyć zastosowanie podwójnej terapii NOAC lub VKA i klopidogrelem. Co więcej, w ślad za wynikami badania **ATLAS ACS-TIMI 51**, u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych inwazyjnie oraz cechujących się niskim ryzykiem powikłań krwotocznych można rozważyć dołączenie do standardowego leczenia przeciwplatekowego rivaroksabanu w dawce

2,5 mg 2 razy/dobę, u chorych bez innych wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego. Wykazano skuteczność takiego postępowania w prewencji wtórnej zawału serca u osób z grupy wysokiego ryzyka, a także wpływ rivaroksabanu na obniżenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i z dowolnej przyczyny (śmiertelność całkowita) w tej populacji [23].

Trwają kolejne badania, których wyniki mogą się przyczynić do ustalenia optymalnego leczenia pacjentów z nvAF leczonych PCI. W celu oceny, czy NOAC są tak samo skuteczne i bezpieczne jako składniki potrójnej terapii (podwójna terapia przeciwplatekowa i lek przeciwkrzepliwy) jak VKA oraz z jakimi lekami przeciwplatekowymi (ASA, klopidogrelem, prasugrelem, tikagrelor) najlepiej je łączyć, są prowadzone rejestr **REWRAPS** (*Registry for Estimation of Warfarin and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients With Coronary Stent Implantation*) [24], a także dwie duże randomizowane próby kliniczne – badanie **PIONEER AF-PCI** (*A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention*) [25] nad rivaroksabanem oraz **RE-DUAL PCI** (*Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting*) [26] nad dabigatranem. Warto zwrócić uwagę, że obecnie według zaleceń ekspertów nowe inhibitory receptora P2Y₁₂ (tikagrelor i prasugrel) nie mogą być stosowane w terapii potrójnej [19], dlatego wyniki powyższych pionierskich prób wskażą, czy możliwe są nowe paradygmaty skojarzonego leczenia w tej obciążonej bardzo wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych grupie pacjentów.

... w prewencji epizodów zakrzepowo-zatorowych po kardiowersji i ablacji

Analiza *post-hoc* podgrup pacjentów, którzy podczas badań **RE-LY**, **ROCKET** i **ARISTOTLE** przebyli kardiowersję elektryczną, farmakologiczną lub ablację, wykazała, że także w tych sytuacjach klinicznych NOAC mogą stanowić racjonalną alternatywę dla VKA. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że ocena korzyści ze stosowania NOAC w tej podgrupie pacjentów nie była pierwotnym celem badań, do tego stwierdzenia należy się odnosić ostrożnie [27].

Znacznie bardziej wiarygodne wydają się wyniki zaprezentowanego na kongresie ESC we wrześniu 2014 roku w Barcelonie badania **X-VerT** (*Explore the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion*) [28], w którym porównywano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rivaroksabanu i warfaryny u pacjentów z AF ze wskazaniami do planowej kardiowersji. Częstość występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego służącego ocenie skuteczności leczenia (udar, przejściowego epizodu niedokrwienego mózgu [TIA *transient ischaemic attack*], zatoru systemowego, zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) nie różniła się istotnie w grupie przyjmującej rivaroksaban w porównaniu z grupą leczoną warfaryną i wynosiła odpowiednio 0,5% *versus* 1,02%. Nie zaobserwowano także różnic w zakresie częstości poważnych krwawień, które były pierwotnym punktem końcowym służącym ocenie bezpieczeństwa (0,61% podczas leczenia rivaroksabaniem *v.* 0,8% podczas terapii warfaryną). Co więcej, w grupie pacjentów przyjmujących rivaroksaban czas oczekiwania na kardiowersję był istotnie krótszy ze względu na trudności w osiągnięciu terapeutycznego międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) podczas stosowania warfaryny (mediana 22 *v.* 30 dni; *p* < 0,001). Niebawem można liczyć na doniesienia z podobnych prób klinicznych – **ARC** (*Anticoagulation With Rivaroxaban in Cardioversion*) z rivaroksabaniem [29], **EMANATE** (*Study Of The Blood Thinner, Apixaban, For Patients Who Have An Abnormal Heart Rhythm [Atrial Fibrillation] And Expected To Have Treatment To Put Them Back Into A Normal Heart Rhythm [Cardioversion]*) z apiksabanem [30] oraz **ENSURE-AF** (*Edoxaban vs. Warfarin in Subjects Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation*) z edoksabanem [31]. Na kongresie ESC zaprezentowano także wyniki metaanalizy badań, w których porównywano korzyści ze stosowania NOAC (rivaroksabanu i dabigatranu) oraz warfaryny podczas zabiegu ablacji w nvAF. Wykazano spadek częstości krwawień podczas stosowania NOAC w tej sytuacji klinicznej (5,36% *v.* 6,87%, względna redukcja ryzyka [RRR, *relative risk reduction*] 26%) przy braku różnic w zakresie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych (0,5% *v.* 0,42%) [32].

Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu po zabiegu ablacji jest przedmiotem rozpoczętego w grudniu 2014 roku badania klinicznego **AXAFA** (*Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy*) [33]. We wrześniu 2014 roku rozpoczęło się także badanie **OCEAN** (*Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial*), którego celem jest porównanie skuteczności rivaroksabanu w stosunku do ASA w prewencji epizodów zakrzepowo-zatorowych, w tym tak zwanego niemego klinicznie udaru mózgu u pacjentów po udanej procedurze ablacji z powodu nvAF [34]. Do badania zostaną również włączeni pacjenci z tylko 1 punktem w skali CHADS₂, dzięki czemu będzie możliwa ocena korzyści przedłużonego leczenia antykoagulantem także u chorych z grupy pośredniego ryzyka udaru mózgu, w przypadku których – zgodnie ze stanowiskiem ekspertów *Heart Rhythm Society* (HRS), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) oraz *European Cardiac Arrhythmic Society* (ECAS) z 2012 roku – decyzja o kontynuowaniu terapii przeciwkrzepliwej przez okres dłuższy niż 2 miesiące po zabiegu ablacji powinna być zindywidualizowana [35].

...w prewencji wtórnej udaru mózgu

Celem prowadzonych w Japonii badań **RELAXED** (*Recurrent Embolism Lessened by Rivaroxaban for Acute Ischemic Stroke*) [36] i **TRIPLE-AXEL** (*Rivaroxaban Versus Warfarin in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation*) [37] jest ustalenie optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF po udarze niedokrwienym lub TIA. W stanowisku EHRA z 2013 roku, dotyczącym praktycznych aspektów terapii NOAC, ponowne włączenie terapii antykoagulantem uzależniono od rozległości udaru mózgu, jednak wobec braku dużych prób klinicznych rekomendację tę oparto głównie na zaleceniach ekspertów [19]. Wyniki powyższych badań mogą uzupełnić tę lukę w dowodach naukowych oraz przyczynić się do optymalizacji terapii pacjentów po ostrym epizodzie niedokrwienym ośrodkowego układu nerwowego. W październiku 2014 roku rozpoczęła się także rekrutacja do badania **RE-SPECT ESUS** (*Dabigatran Etexilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source*) [38], którego celem jest ocena skuteczności dabigatranu w porównaniu z ASA w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów po udarze pochodzenia zatorowego o nieustalonej przyczynie. Rekrutacja pacjentów do podobnego badania **NAVIGATE ESUS** (*Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source*) dotyczącego rivaroksabanu trwa od grudnia 2014 roku [39].

Podsumowanie trwających obecnie najważniejszych badań z zastosowaniem NOAC przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie trwających najważniejszych badań z zastosowaniem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*)

NOAC w potrójnej terapii przeciw płytkowo-przeciwkrzepliwiej
<p>REWRAPS [24]</p> <p>Projekt: prospektywne, nierandomizowane, otwarte, jednośrodkowe, badanie kliniczne fazy 4., czas trwania: maj 2014–grudzień 2015</p> <p>Populacja: pacjenci w wieku > 20 lat ze stabilnym klinicznie nvAF, którzy przebyli procedurę PCI z implantacją stentu ponad rok wcześniej</p> <p>Grupa badana: riwaroksaban 15 mg raz/d. (10 mg raz/d., jeśli: wiek > 75 lat, GFR 30–49 ml/min, duże ryzyko powikłań krwotocznych, mała masa ciała)</p> <p>Grupa kontrolna: warfaryna (INR 2,0–3,0 u pacjentów < 70 lat, INR 1,6–2,6 u pacjentów ≥ 70 lat)</p> <p>Pierwotne punkty końcowe: złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu udaru mózgu, niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu, zatorowość systemowa, konieczność rewaskularyzacji (PCI lub CABG) oraz poważne krwawienia w ciągu 3 lat</p>
<p>PIONEER AF-PCI [25]</p> <p>Projekt: prospektywne, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy 3., czas trwania: maj 2013–sierpień 2016</p> <p>Populacja: pacjenci w wieku > 18 lat z napadowym, utrwalonym lub przetrwałym nvAF, którzy przebyli procedurę PCI z implantacją stentu</p> <p>Grupa badana 1.: riwaroksaban 15 mg raz/d. (10 mg gdy GFR 30–50 ml/min) i inhibitor P2Y12: kłopidogrel 75 mg raz/d. lub prasugrel 10 mg raz/d., lub tikagrelor 90 mg raz/d. przez 12 miesięcy</p> <p>Grupa badana 2.: warfaryna (INR 2,0–3,0), ASA 75–100 mg raz/d., inhibitor P2Y12: kłopidogrel 75 mg raz/d. lub prasugrel 10 mg raz/d., lub tikagrelor 90 mg raz/d. przez 1–6 miesięcy, następnie VKA (INR 2,0–3,0) w połączeniu z ASA 75–100 mg raz/d.</p> <p>Grupa kontrolna: riwaroksaban 2,5 mg 2 ×/d., ASA 75–100 mg raz/d., inhibitor P2Y12: kłopidogrel 75 mg raz/d. lub prasugrel 10 mg raz/d., lub tikagrelor 90 mg raz/d. przez 1–6 miesięcy, następnie riwaroksaban 15 mg raz/d. w połączeniu z ASA 75–100 mg raz/d.</p> <p>Pierwotne punkty końcowe: poważne krwawienia zdefiniowane zgodnie z kryteriami TIMI, małe krwawienia, krwawienia wymagające pomocy medycznej w ciągu 12 miesięcy</p>
<p>RE-DUAL PCI [26]</p> <p>Projekt: prospektywne, randomizowane, otwarte, z zaślepieniem punktów końcowych, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy 3., czas trwania: lipiec 2014–lipiec 2017</p> <p>Populacja: pacjenci w wieku > 18 lat z chorobą wieńcową: ostrym zespołem wieńcowym (STEMI, NSTEMI, niestabilną dławicą piersiową) lub stabilną chorobą wieńcową, którzy przebyli procedurę PCI ze wskazań nagłych lub elektrywną z implantacją stentu</p> <p>Grupa badana: eteksylian dabigatranu (110 mg i 150 mg 2 ×/d.) i kłopidogrel lub tikagrelor</p> <p>Grupa kontrolna: warfaryna (INR 2,0–3,0), kłopidogrel lub tikagrelor, ASA</p> <p>Pierwotne punkty końcowe: czas do zgonu lub pierwszego epizodu zakrzepowo-zatorowego (zawał serca, udar mózgu, zatorowość systemowa) oraz czas do pierwszego poważnego krwawienia, zdefiniowanego zgodnie z kryteriami ISTH w ciągu 30 miesięcy</p>
NOAC w prewencji epizodów zakrzepowo-zatorowych po kardiowersji
<p>ARC [29]</p> <p>Projekt: prospektywne, nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy 4., czas trwania: październik 2012–październik 2014</p> <p>Populacja: pacjenci w wieku > 18 lat z nvAF o nieznanym czasie trwania ze wskazaniami do kardiowersji elektrycznej</p> <p>Grupa badana: riwaroksaban 20 mg raz/d. przez 30 dni</p> <p>Grupa kontrolna: enoksaparyna 1 mg/kg mc. co 12 h lub 1,5 mg/kg mc. raz/d. i warfaryna 1–10 mg/nomogram enoksaparyny</p> <p>Pierwotne punkty końcowe: częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych w ciągu miesiąca po kardiowersji</p>
<p>EMANATE [30]</p> <p>Projekt: prospektywne, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy 4, czas trwania: lipiec 2014–styczeń 2016</p> <p>Populacja: pacjenci w wieku > 18 lat z nvAF o nieznanym czasie trwania ze wskazaniami do kardiowersji elektrycznej</p> <p>Grupa badana: apiksaban 2,5 lub 5 mg 2 ×/d.</p> <p>Grupa kontrolna: heparyna i/lub VKA</p> <p>Pierwotne punkty końcowe: złożony punkt końcowy (udar mózgu, zatorowość obwodowa, zgon z jakiegokolwiek przyczyny) oraz poważne krwawienie lub klinicznie istotnie nieduże krwawienie, zdefiniowane zgodnie z kryteriami ISTH w ciągu miesiąca po kardiowersji</p>

Tabela 1. cd. Podsumowanie trwających najważniejszych badań z zastosowaniem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*)

NOAC w prewencji wtórnej udaru mózgu

RELAXED [36]

Projekt: prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 4., czas trwania: luty 2014–maj 2016

Populacja: pacjenci w wieku > 20 lat z nvAF, u których w ciągu poprzedzających 48 h diagnozowano udar niedokrwienny mózgu lub TIA i rozpoczęto leczenie rivaroksabanem w ciągu 30 dni od udaru lub TIA

Pierwotne punkty końcowe: ponowny udar niedokrwienny mózgu oraz poważne krwawienie w ciągu 3 miesięcy po włączeniu do badania

TRIPLE-AXEL [37]

Projekt: prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2., czas trwania: styczeń 2014–grudzień 2015

Populacja: pacjenci w wieku > 19 lat z nvAF, u których zdiagnozowano udar niedokrwienny mózgu lub TIA

Grupa badana: rivaroksaban 10 mg raz/d. przez 5 kolejnych dni, następnie 20 mg raz/d. (15 mg gdy GFR 30–49 ml/min)

Grupa kontrolna: warfaryna i ASA dopóki INR < 1,7, następnie warfaryna w monoterapii (INR 2,0–3,0)

Pierwotne punkty końcowe: ponowny udar niedokrwienny mózgu oraz krwawienie śródczaszkowe w ciągu 30 dni po randomizacji

RE-SPECT ESUS [38]

Projekt: prospektywne, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 3., czas trwania: listopad 2014–listopad 2017

Populacja: pacjenci w wieku > 50 lat z wykluczonym nvAF, u których w ciągu poprzedzających 3–6 miesięcy zdiagnozowano udar niedokrwienny mózgu

Grupa badana: dabigatran 150 mg 2 ×/d. (110 mg jeśli wiek ≥ 75 lat, GFR 30–50 ml/min, krwawienie z przewodu pokarmowego w trakcie badania), ASA (placebo) raz/d.

Grupa kontrolna: ASA 100 mg raz/d., dabigatran (placebo)

Pierwotne punkty końcowe: ponowny udar mózgu (niedokrwienny, krwotoczny lub nieokreślony) oraz poważne krwawienie w ciągu miesiąca po randomizacji

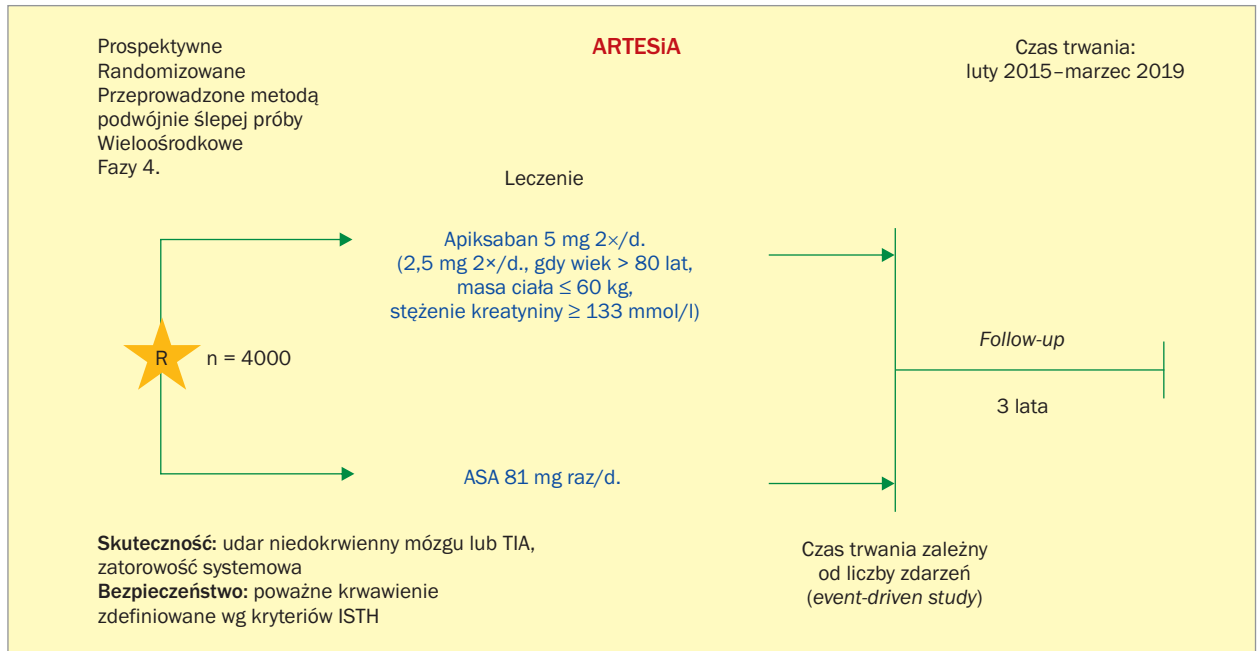
nvAF (*non-valvular atrial fibrillation*) – niezastawkowe migotanie przedsionków; PCI (*percutaneous coronary intervention*) – przeszłokarna interwencja wieńcowa; GFR (*glomerular filtration rate*) – współczynnik przesączania kłębuszkowego; INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; CABG (*coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; VKA (*vitamin K antagonist*) – antagonisty witaminy K; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; TIMI – *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST; ISTH – *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; TIA (*transient ischaemic attack*) – przejściowy epizod niedokrwienny mózgu

... w innych sytuacjach klinicznych

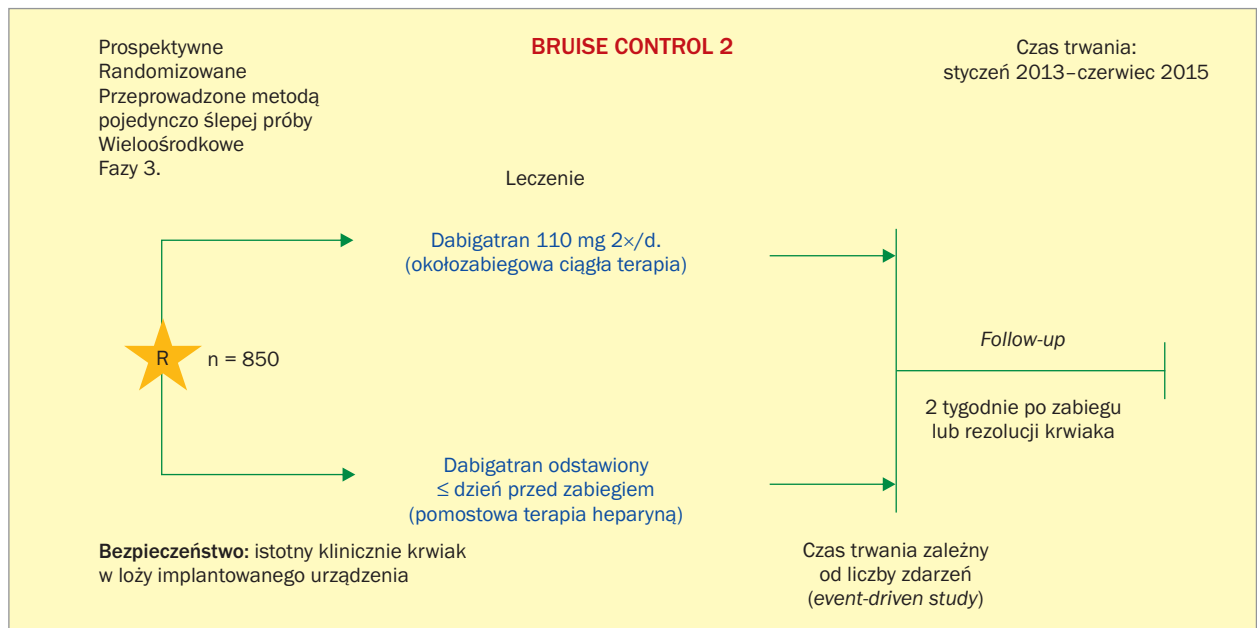
Opublikowane w 2012 roku wyniki badania **ASSERT** (*Results of the Asymptomatic AF and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the AF Reduction Atrial Pacing Trial*) pokazały, że w grupie pacjentów leczonych stałą elektrostymulacją serca i bez AF w wywiadzie epizody częstoskurczu przedsionkowego dłuższego niż 6 minut występowały aż u 30% chorych. Co więcej, wiązały się z 2,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego lub zatorowości systemowej [40]. Dane te nie pozostawiają wątpliwości, że także nieme klinicznie AF u pacjentów ze stymulatorem serca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem epizodów zakrzepowozatorowych. Niejasne pozostają natomiast korzyści ze stosowania leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych. Odpowiedzi na to pytanie mogą dostarczyć wyniki badania **ARTESiA** (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic Events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation*), w którym oceniano skuteczność apiksabanu w porównaniu z ASA w tej sytuacji klinicznej [41].

Na podstawie wyników badania **BRUISE CONTROL** (*Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial*), w którym oceniano bezpieczeństwo okołozabiegowej ciągłej terapii VKA, w porównaniu z okołozabiegową zamianą VKA na heparynę niefrakcjonowaną (terapia pomostowa) u pacjentów poddanych zabiegom implantacji stymulatora serca lub kardiowertera-defibrylatora, wykazano znacznie mniejszą częstość występowania istotnego klinicznie krwaka w łożu urządzenia w grupie pacjentów leczonych nieprzerwanie VKA (3,5% v. 16%, RRR 81%) [42]. Celem trwającego badania **BRUISE CONTROL 2** (*Strategy of Continued Versus Interrupted Dabigatran at Time of Device Surgery in Patients With Moderate to High Risk of Arterial Thromboembolic Events*) jest ocena korzyści ze stosowania dabigatranu w tej grupie chorych [43].

W prowadzonych obecnie badaniach **COMPASS** (*Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease*) i **COMMANDER HF** (*A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure*



Rycina 2. Schemat badania ARTESiA – apiksaban w redukcji epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niemym klinicznie migotaniem przedsionków (na podstawie [41]); r – randomizacja; n – liczba pacjentów włączonych do badania; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; TIA (*transient ischaemic attack*) – przejściowy epizod niedokrwienny mózgu; ISTH – *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

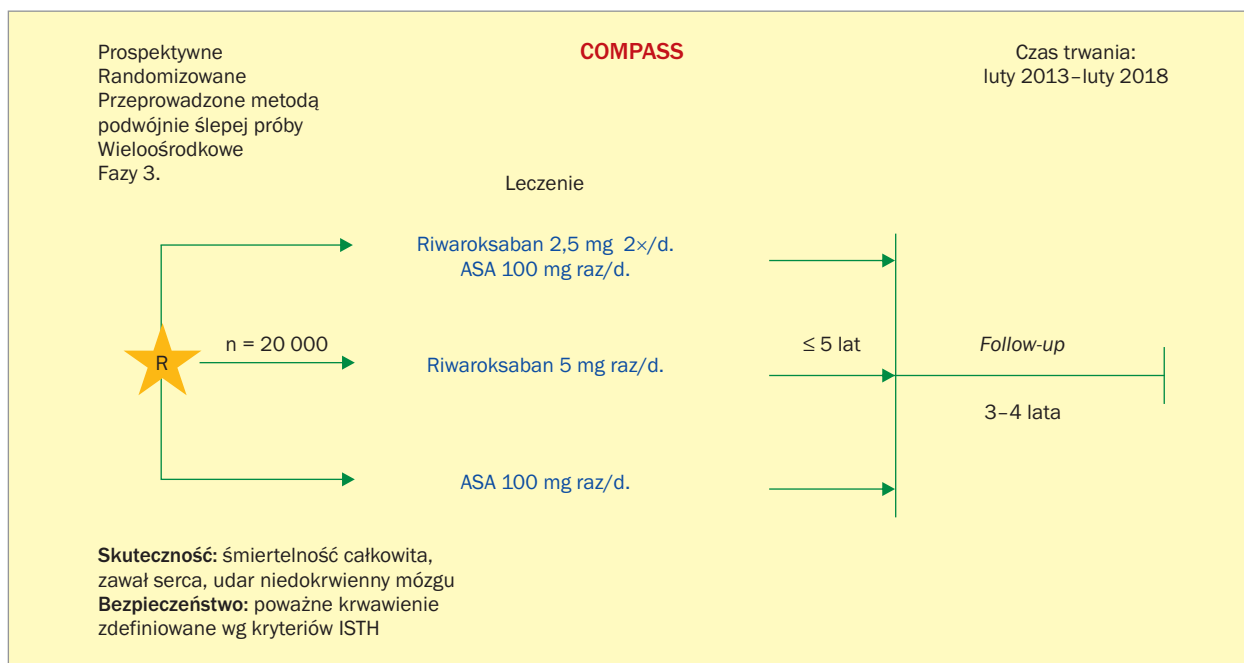


Rycina 3. Schemat badania BRUISE CONTROL 2 – stosowanie dabigatranu w okołozabiegowej ciągłej terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów poddanych zabiegom implantacji stymulatora serca lub kardiowertera-defibrylatora (na podstawie [43]); r – randomizacja; n – liczba pacjentów włączonych do badania

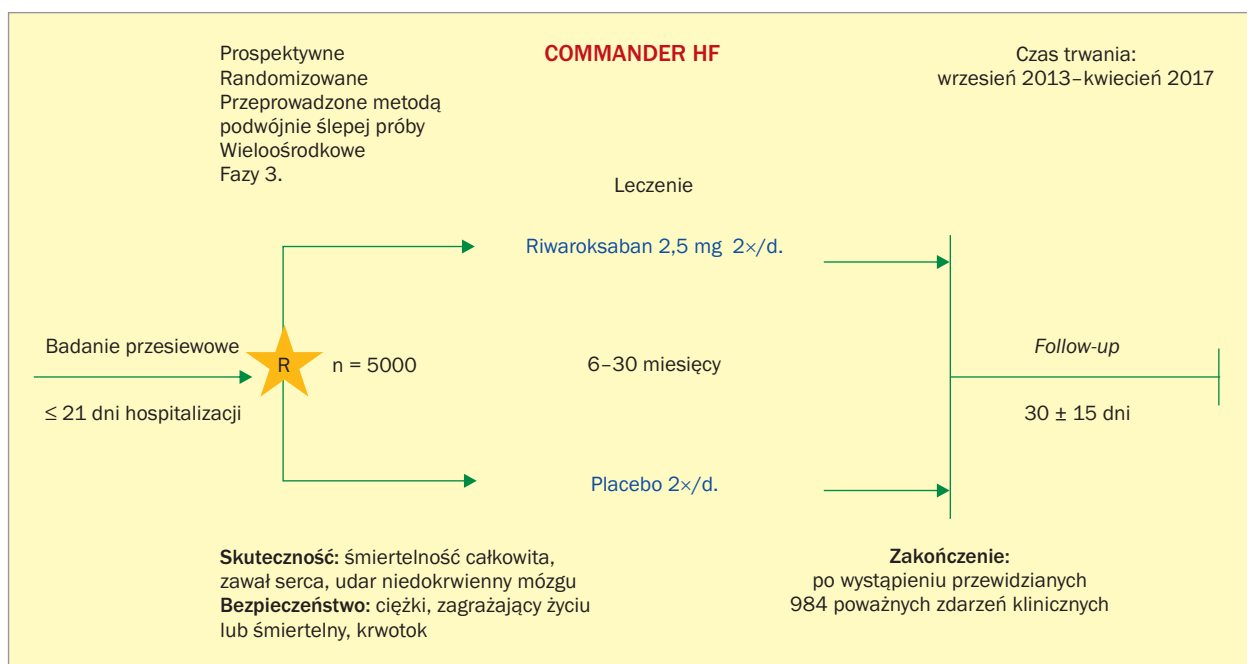
and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure) podjęto z kolei próbę oceny skuteczności rivaroksabanu w porównaniu z ASA lub placebo u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń obwodowych oraz u osób z chorobą

niedokrwienną serca po epizodzie zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca.

Schematy badań **ARTESiA** [41], **BRUISE CONTROL 2** [43], **COMPASS** [44] i **COMMANDER HF** [45] przedstawiono na rycinach 2–5.



Rycina 4. Schemat badania COMPASS – stosowanie riwaroksabanu w prewencji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń obwodowych (na podstawie [44]); ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; r – randomizacja; n – liczba pacjentów włączonych do badania; ISTH – *International Society on Thrombosis and Haemostasis*



Rycina 5. Schemat badania COMMANDER HF – stosowanie riwaroksabanu w prewencji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca po epizodzie dekomensacji przewlekłej niewydolności serca (na podstawie [45]); r – randomizacja; n – liczba pacjentów włączonych do badania

Pytania, na które wciąż szukamy odpowiedzi

Mimo że wprowadzenie na rynek NOAC jest kamieniem milowym w prewencji i leczeniu powikłań zakrzepowozatorowych w wielu stanach klinicznych, to leki te wciąż nie stanowią rozwiązania idealnego. Nie są pozbawione działań niepożądanych – w badaniach **RELY**, **ROCKET** i **ENGAGE-TIMI** zaobserwowano wyższy odsetek krwawień z przewodu pokarmowego podczas leczenia dabigatranem, riwaroksabanem i edoksabanem w porównaniu z VKA [8, 9, 11]. Dabigatran, zarówno w dawce 110 mg, jak i 150 mg, powodował więcej dolegliwości dyspeptycznych [8]. Pośrednie analizy wskazują na niższe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas leczenia dabigatranem w dawce 110 mg oraz apiksabanem w dawce 5 mg i taką dawkę można podawać chorym, którzy przebyli poważne krwawienie z przewodu pokarmowego [46]. Wyniki badania **RELY** sugerowały także o 28% większą częstość występowania zawału serca podczas leczenia dabigatranem [8], jednak opublikowane ostatnio wyniki analiz Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Association*), dotyczące stosowania tego leku w dawce 150 mg podawanej 2 razy/dobę u ponad 130 tysięcy pacjentów z nvAF w wieku ponad 65 lat objętych systemem *Medicare*, nie potwierdzają wzrostu ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego [47]. Istnieją także doniesienia dotyczące możliwości wystąpienia trombocytopenii podczas leczenia dabigatranem, riwaroksabanem oraz apiksabanem, której dotychczas nie stwierdzono w przypadku warfaryny [48]. Właściwości farmakokinetyczne, tak korzystne z punktu widzenia inicjacji terapii lub jej przerywania na czas zabiegów operacyjnych, mają również swoją drugą stronę – ze względu na krótki okres działania pominięcie nawet jednej dawki obniża skuteczność leczenia [19]. Wśród najpoważniejszych „zarzutów” wobec NOAC wymienia się także: krótki okres obserwacji w praktyce klinicznej, brak prostych metod oceny działania przeciwkrzepliwego oraz brak środka odwracającego efekt terapii [19].

Powikłania krwotoczne – czy wreszcie jest antidotum?

W przypadku wystąpienia krwawienia podczas leczenia VKA istnieje możliwość zastosowania środka odwracającego działanie zastosowanych leków – witaminy K. Obecnie brakuje natomiast na rynku farmaceutycznym swoistego antidotum dla dabigatranu, riwaroksabanu czy apiksabanu. Choć w większości przypadków krwawienia podczas terapii NOAC są niewielkie, a krwotoki zagrażające życiu bądź prowadzące do trwałego inwalidztwa występują rzadko, to opracowanie środków terapeutycznych wykazujących zdolność szybkiego odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego ma obecnie priorytetowe znaczenie w pracach nad NOAC [19].

Najbardziej zaawansowane badania kliniczne dotyczą swoistej odtrutki dla dabigatranu – idarucizumabu – będącego pierwszym związkiem, w odniesieniu do którego

potwierdzono właściwości antidotum dla leku z grupy terapeutycznej NOAC. Wyniki badań 2. oraz 3. fazy wykazały, że lek ten był dobrze tolerowany i w dawce 5 g lub podawany 2-krotnie w dawce 2,5 g prowadził do trwałego odwrócenia działania przeciwkrzepliwego wywołanego przez dabigatran [49]. Analizy farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne potwierdziły ponadto, że skuteczną antykoagulacją dabigatranem można przywrócić już po 24 godzinach po podaniu antidotum.

W czerwcu 2014 roku FDA nadała temu przeciwciału monoklalnemu status terapii przełomowej [50], a w maju 2014 roku rozpoczęto międzynarodowe badanie **RE-VERSE AD** (*A Study of the RE-VERSAl Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*), którego celem jest ocena stosowania idarucizumabu u pacjentów leczonych dabigatranem, u których doszło do niekontrolowanego krwawienia bądź u których konieczne jest wykonanie pilnych procedur inwazyjnych [51]. Jest to pierwsze badanie środka odwracającego działanie NOAC prowadzone z udziałem pacjentów, a nie zdrowych ochotników. Zakończenie tej próby klinicznej, w której biorą udział również polskie ośrodki, jest planowane na połowę 2017 roku. W Polsce badanie to koordynuje prof. Beata Wożakowska-Kapłon ze Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii.

Trwają również prace nad środkami pozwalającymi odwrócić działanie bezpośrednich inhibitorów Xa. Andeksanet alfa, cząsteczka wykazująca strukturalne podobieństwo do Xa, stanowi potencjalne antidotum dla riwaroksabanu oraz apiksabanu. Związek ten, przyłączając się do krążących w osoczu inhibitorów Xa i uniemożliwiając w ten sposób ich oddziaływanie na natywny czynnik krzepnięcia, pozwala przywrócić normalny przebieg kaskady układu krzepnięcia. Andeksanet alfa po wstępnym podaniu dożylnym w ciągu kilku minut pozwalał przywrócić ponad 90% aktywności czynnika Xa u około 70 % osób, u których go zastosowano. Efekt ten był jednak krótkotrwały (1–2 h) [52]. W celu utrzymania działania przeciwkrzepliwego konieczne jest prawdopodobnie stosowanie leku w postaci wlewu ciągłego. Skuteczność takiej strategii jest obecnie przedmiotem dalszych prób klinicznych [53, 54].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań w grupie liczącej łącznie 100 zdrowych ochotników sugerują, że jest to substancja bezpieczna, której stosowanie nie wiąże się z powikłaniami niedokrwinnymi ani z potencjalnie możliwym wytworzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko tej cząsteczce [52]. Trwa rekrutacja do dwóch międzynarodowych badań 3. fazy prowadzonych w populacji zdrowych ochotników: **ANNEXA** (*Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of fXA Inhibitors – Apixaban*) oraz **ANNEXA-R** (*Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of fXA Inhibitors – Rivaroxaban*), służących ocenie skuteczności andeksanetu alfa w odwracaniu efektów działania odpowiednio apiksabanu oraz riwaroksabanu [53, 54]. Nadal jednak jest oczekiwane rozpoczęcie badań

nad tą cząsteczką w grupie pacjentów, u których doszło do niekontrolowanego krwawienia podczas przyjmowania inhibitorów czynnika Xa.

Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki badań klinicznych nad NOAC, liczba pacjentów przyjmujących te leki, a w konsekwencji — również liczba krwawień pojawiających się podczas terapii NOAC, będzie się stale zwiększać. Dlatego prace nad wprowadzeniem do praktyki klinicznej substancji pozwalających szybko odwrócić działanie tych leków stanowią jeden z najważniejszych i najbardziej interesujących kierunków badań nad NOAC.

Krótki okres obserwacji klinicznych — czy teoria sprawdzi się w praktyce?

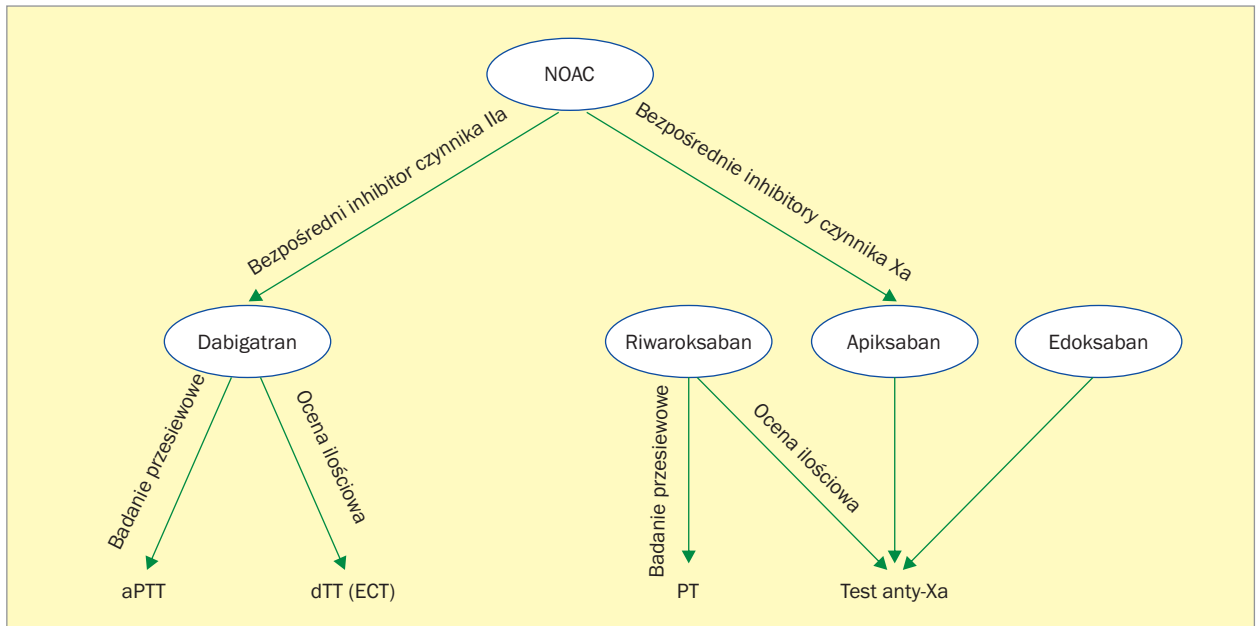
Zachwyt nad bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwkrzepowymi początkowo studziły obawy wynikające z krótkiego, maksymalnie 2-letniego, czasu stosowania tych leków w badaniach klinicznych, podczas gdy na przykład w profilaktyce udaru mózgu w AF wskazana jest wieloletnia kontynuacja leczenia. Opublikowane w 2013 roku wyniki badania **RELY-ABLE**, w którym oceniano korzyści ze stosowania dabigatranu u pacjentów z nvAF przez średni okres 4,3 roku, były spójne z danymi uzyskanymi podczas badań **RE-LY** [55]. Również na podstawie prowadzonych dotychczas rejestrów nie stwierdzono, aby skuteczność i bezpieczeństwo bezpośrednich doustnych antykoagulantów w praktyce były mniejsze niż w badaniach klinicznych [56, 57]. W celu obiektywizacji wyników pojedynczych rejestrów krajowych w kwietniu 2012 roku rozpoczęto globalne badanie rejestrowe **GLORIA-AF** (*Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment In Patients With Atrial Fibrillation*), do którego zostanie włączonych 56 tysięcy pacjentów z nowo zdiagnozowanym AF obciążonych ryzykiem udaru mózgu z 2200 ośrodków w 50 krajach Europy, Azji i Ameryki Południowej oraz ze Stanów Zjednoczonych i przyjmujących warfarynę, NOAC lub ASA [58]. Wyniki — porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych strategii terapeutycznych w warunkach codziennej praktyki klinicznej — będą dostępne w 2020 roku. Wcześniej, w 2018 roku, zakończy się prowadzone w Stanach Zjednoczonych podobne badanie **ORBIT-AF II** (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II*) [59]. Rejestry te umożliwią dokładną charakterystykę populacji pacjentów z AF, a także dostarczą informacji na temat procedur okołozabiegowych i strategii leczenia powikłań u pacjentów przyjmujących NOAC.

Brak możliwości monitorowania efektu przeciwkrzepliwego — czy mój pacjent stosuje się do zaleceń?

Ze względu na korzystny profil farmakokinetyczny podczas terapii NOAC nie zaleca się rutynowego monitorowania ich działania [19]. Należy jednak podkreślić, że w badaniach **RELY** i **ROCKET** częstość przerywania przez pacjentów leczenia dabigatranem bądź rivaroksabanem była większa

niż w przypadku warfaryny [8, 9]. Niestosowanie się do zaleceń w przypadku terapii NOAC niesie ze sobą wyższe ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych niż podczas stosowania warfaryny ze względu na szybkie wygasanie efektu działania tych leków [19]. Warto także zwrócić uwagę na to, że leki te różnią się biodostępnością, stopniem metabolizmu wątrobowego i sekrecji nerkowej, a ponadto nie są pozbawione możliwości interakcji, co również może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia [19]. W określonych sytuacjach klinicznych ocena stopnia antykoagulacji może być niezbędna. Należą do nich między innymi: wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwotocznych, ostra niewydolność wątroby lub nerek, podejrzenie przedawkowania leku, stany wymagające pilnej interwencji chirurgicznej [60]. Indywidualizacja terapii na podstawie testów do oceny efektu przeciwkrzepliwego mogłaby przynieść znaczne korzyści także u pacjentów otyłych, w starszym wieku, z przewlekłą chorobą wątroby lub nerek, a także u chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory i induktory Pgp lub CYP3A4 [60].

Możliwy jest bezpośredni pomiar osoczowego stężenia leków metodą tandemowej spektrometrii mas połączonej z chromatografią cieczową. Metoda ta jest jednak dostępna tylko w nielicznych ośrodkach referencyjnych, a długi czas oczekiwania na wynik wyklucza jej przydatność w nagłych sytuacjach klinicznych [60]. Jako badania przesiewowe zaleca się pomiar czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) w przypadku dabigatranu oraz czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) w przypadku rivaroksabanu, które wykazują liniowy wzrost do momentu osiągnięcia terapeutycznego stężenia leku w osoczu. Stwierdzenie wartości w zakresie normy laboratoryjnej pozwala wykluczyć przyjęcie leku przez pacjenta, natomiast podwyższone wartości nie korelują ze stopniem antykoagulacji [61]. W ocenie ilościowej w przypadku dabigatranu zaleca się pomiar ekarynowego czasu krzepnięcia (ECT, *ecarin clotting time*) lub czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT, *diluted thrombin time*), którego komercyjną wersją jest tak zwany **Hemoclot**[®] (*Hemoclot thrombin inhibitor*, HTI; *Hyphen BioMed*, Andresy, France). Najlepszym miernikiem stężenia inhibitorów Xa w osoczu jest test hamowania czynnika Xa (*chromogenic anti-factor Xa activity assay*). W przypadku apiksabanu testy przesiewowe aPTT i PT nie mają zastosowania ze względu na zbyt niską czułość. Zaleca się wówczas bezpośrednie wykonanie testu anty-Xa [61]. Ze względu na brak standaryzacji niezwykle ważne jest, aby każde laboratorium dokonało kalibracji dostosowującej testy do poszczególnych leków [60]. Zwiększenie dostępności w Polsce proponowanych w wytycznych i stanowiskach ESC, EHRA i ACCP badań mogłoby znacznie ułatwić stosowanie NOAC w grupach pacjentów szczególnie narażonych na nieoptymalny poziom antykoagulacji [7, 12, 19].



Rycina 6. Algorytm oceny efektu przeciwkrzepliwego doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) (zmodyfikowano na podstawie [60]); aPTT (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej trombolastyny po aktywacji; dTT (*diluted thrombin time*) – czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu; ECT (*ecarin clotting time*) – ekarynowy czas krzepnięcia; PT (*prothrombin time*) – czas protrombinowy; test anty-Xa – test hamowania czynnika Xa

Algorytm oceny efektu przeciwkrzepliwego NOAC przedstawiono na rycinie 6.

Podsumowanie

Metaanalizy przeprowadzonych dotychczas badań nad NOAC potwierdzają, że leki te stanowią bardzo obiecującą grupę terapeutyczną, dlatego ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej będzie odgrywało coraz większą rolę. Opublikowane ostatnio wyniki prób klinicznych pozwoliły na zwiększenie znaczenia tych związków w leczeniu między innymi pacjentów z AF po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu czy chorych z PE. Trwające wieloośrodkowe badania prawdopodobnie pozwolą na dalsze rozszerzenie

wskazań klinicznych do stosowania NOAC, a także pomogą rozwiązać stojące obecnie na przeszkodzie problemy kliniczne w ich upowszechnieniu. Należy jednak podkreślić, że niezależnie od ilości dostępnych danych naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo NOAC, nierozwiązanym zagadnieniem pozostaje nadal wysoki koszt terapii tymi lekami w Polsce wciąż należącej do niewielkiego grona krajów Unii Europejskiej, w którym żaden z NOAC nie znajduje się na liście leków refundowanych dla pacjentów z AF.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are no longer a new topic in clinical practice. Meta-analyses summarizing clinical studies on NOAC' safety and efficacy indicate that these drugs constitute a very promising therapeutic group. As a consequence, they will play an increasingly important role in clinical practice. Ongoing multicenter studies are likely to allow for further expansion of clinical indications for their use and overcome current obstacles associated with their use. The following article summarizes the most important directions in research on NOAC.

Key words: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC, atrial fibrillation, thromboembolism, pharmacotherapy

(Folia Cardiologica 2015; 10, 1: 25–37)

Piśmiennictwo

1. Stępińska J., Wożakowaka-Kapton B., Pruszczyk P. i wsp. Doustne antykoagulanty *non-VK* już nie „nowe”! *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 854–855.
2. Mitchell S.A., Simon T.A., Raza S. i wsp. The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013; 19: 619–631.
3. Kakkos S.K., Kirkkilelis G.I., Tsolakis I.A. Editor's choice – efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014; 48: 565–575.
4. Friedman R.J. Novel oral anticoagulants for VTE prevention in orthopedic surgery: overview of phase 3 trials. *Orthopedics* 2011; 34: 795–804.
5. Stevenson M., Scope A., Holmes M. i wsp. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: a single technology appraisal. *Health Technol. Assess.* 2009; 13 (supl. 3): 43–48.
6. Deeks E.D. Apixaban: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism after knee or hip replacement surgery. *Drugs* 2012; 72: 1271–1291.
7. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. i wsp.; American College of Chest Physicians. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): 7S–47S.
8. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
11. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2093–2104.
12. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 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; 33: 2719–2747.
13. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342–2352.
14. The EINSTEIN Investigators; Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. i wsp. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2499–2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
15. EINSTEIN-PE Investigators; Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. i wsp. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
16. Agnelli G., Büller H.R., Cohen A. i wsp.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 799–808.
17. Hokusai-VTE Investigators; Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A. i wsp. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 390.
18. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. i wsp.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3069, 3069a–3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
19. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2094–2106.
20. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E. i wsp. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30: 888–897.
21. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S. i wsp. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62: 857–864.
22. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B. i wsp. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest* 2013; 144: 1555–1563.
23. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2603–2605.
24. Fujita Health University. Registry for estimation of warfarin and rivaroxaban in atrial fibrillation patients with coronary stent implantation (REWRAPS). NLM Identifier: NCT02024230. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02024230>; 2013.
25. Janssen Scientific Affairs, LLC. A study exploring two strategies of rivaroxaban (JNJ39039039;BAY-59-7939) and one of oral vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF PCI). NLM Identifier: NCT01830543. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830543>; 2013.
26. Boehringer Ingelheim. Evaluation of dual therapy with dabigatran vs. triple therapy with warfarin in patients with AF that undergo a PCI with stenting (RE-DUAL PCI). NLM Identifier: NCT02164864. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864>; 2014.
27. Law E.H., Gordon W. Target-specific oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71: 1171–1176.
28. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. i wsp. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3346–3355.
29. John H. Stroger Hospital. Anticoagulation with rivaroxaban in cardioversion – the ARC study. NLM Identifier: NCT01747746. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01747746>; 2012.
30. Pfizer. Study of the blood thinner, apixaban, for patients who have an abnormal heart rhythm (atrial fibrillation) and expected to have treatment to put them back into a normal heart rhythm (Cardioversion) (EMANATE). NLM Identifier: NCT02100228. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02100228>; 2014.
31. Daiichi Sankyo Inc. Edoxaban vs. Warfarin in Subjects Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF). NLM Identifier: NCT02072434. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072434>; 2014.
32. Musat D., Garikipati N., Taub J. i wsp. Novel oral anticoagulants vs continuous warfarin peri-ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of embolic and bleeding complications. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (supl.): 390.

33. German Atrial Fibrillation Network. Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy (AXAFA). NLM Identifier: NCT02227550. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227550>; 2014.
34. Ottawa Heart Institute Research Corporation. Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial (OCEAN). NLM Identifier: NCT02168829. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02168829>; 2014.
35. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. i wsp. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 632–696.
36. Japan Cardiovascular Research Foundation. RELAXED: recurrent embolism lessened by rivaroxaban for acute ischemic stroke. NLM Identifier: NCT02129920. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02129920>; 2014.
37. Asan Medical Center. Rivaroxaban versus warfarin in acute ischemic stroke with atrial fibrillation (TripleAXEL). NLM Identifier: NCT02042534. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02042534>; 2014.
38. Boehringer Ingelheim. Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). NLM Identifier: NCT02239120. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239120>; 2014.
39. Bayer. Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source (NAVIGATE ESUS). NLM Identifier: NCT02313909. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02313909>; 2014.
40. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. i wsp. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 120–129.
41. Population Health Research Institute. Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA). NLM Identifier: NCT01938248. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248>; 2014.
42. Birnie D.H., Healey J.S., Wells G.A. i wsp. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2084–2093.
43. Ottawa Heart Institute Research Corporation. Strategy of Continued Versus Interrupted Dabigatran at Time of Device Surgery in Patients With Moderate to High Risk of Arterial Thromboembolic Events (BRUISE CONTROL 2). NLM Identifier: NCT01675076. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01675076>; 2013.
44. Bayer. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (COMPASS). NLM Identifier: NCT01776424. Dostępne na: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424>; 2013.
45. Janssen Research & Development, LLC. A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure (COMMANDER HF). NLM Identifier: NCT01877915. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01877915>; 2013.
46. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014; 383: 955–962.
47. FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin – 13 maja 2014. Dostępne na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470>.
48. Mima Y., Sangatsuda Y., Yasaka M. i wsp. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Intern. Med.* 2014; 53: 2523–2527.
49. Glund D., Stangier J., Schmolh M. i wsp. Abstract: Idarucizumab, a Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Elderly and Renally Impaired Subjects. 56th ASH Annual Meeting & Exposition, San Francisco, 6–9 grudnia 2014.
50. Boehringer Ingelheim Press Release – 30 czerwca 2014. U.S. FDA grants Breakthrough Therapy Designation to dabigatran etexilate specific investigational antidote. Dostępne na: http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/30_june_2014_dabigatranetexilate.html.
51. Boehringer Ingelheim. A Study of the RE-VERSAl Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (REVERSE AD). NLM Identifier: NCT02104947. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947>; 2014.
52. Portola Pharmaceuticals News Release – 9 stycznia 2015, San Francisco. Phase 3 ANNEXA-R Study of Andexanet Alfa and Factor Xa Inhibitor XARELTO(R) (rivaroxaban) Met Primary Endpoint With High Statistical Significance. Dostępne na: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=2005429>.
53. Portola Pharmaceuticals. A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban. NLM Identifier: NCT02220725. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220725>; 2014.
54. Portola Pharmaceuticals. A Study in Older Subjects to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Apixaban. NLM Identifier: NCT02207725. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207725>; 2014.
55. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. i wsp. The Long-Term Multi-center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013; 128: 237–243.
56. Labaf A., Carlwe M., Svensson P.J. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in clinical practice: a report from three centers in Sweden. *Thromb J.* 2014; 12: 29. doi: 10.1186/s12959-014-0029-6.
57. Southworth M.R., Reichman M.E., Unger E.F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1272–1274.
58. Boehringer Ingelheim. GLORIA-AF Registry Program – Second and Third Phases. NLM Identifier: NCT01468701. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468701>; 2011.
59. Janssen Scientific Affairs, LLC. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). NLM Identifier: NCT01701817. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701817>; 2013.
60. Lippi G., Favaloro E.J. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53: 185–197. doi: 10.1515/cclm-2014-0767.
61. Cuker A., Siegal D.M., Crowther M.A. i wsp. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1128–1139.