VIA MEDICA

PRACA POGLĄDOWA

Hematologia
2010, tom 1, nr 2, 151–156
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–0768

Nowo zarejestrowane leki przeciwzakrzepowe: rywaroksaban i dabigatran

Approved, new antithrombotic agents: rivaroxaban and dabigatran

Witold Z. Tomkowski

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Streszczenie

W artykule omówiono zarejestrowane nowe leki przeciwzakrzepowe — rywaroksaban i dabigatran. Przedstawiono mechanizm działania, wchłanianie, eliminację, interakcje, wskazania, przeciwwskazania oraz wyniki badań klinicznych III fazy.

Słowa kluczowe: rywaroksaban, dabigatran, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, migotanie przedsionków

Hematologia 2010; 1: 151–156

Abstract

Approved new antithrombotic agents: rivaroxaban and dabigatran etexilate were discussed with regards of mechanism of activity, absorption, elimination, indications, contra-indications and results of published phase III clinical trials.

Key words: rivaroxaban, dabigatran, venous thromboembolism, atrial fibrillation

Hematologia 2010; 1: 151–156

Wprowadzenie

Rywaroksaban i eteksylan dabigatranu to nowe leki przeciwzakrzepowe zarejestrowane w Unii Europejskiej, a tym samym w Polsce, w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych po operacyjnej wymianie stawów biodrowego i kolanowego na sztuczne. Trwają bardzo zaawansowane badania kliniczne w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków w terapii ostrej fazy oraz w długotrwałej wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*), ostrymi zespołami wieńcowymi i migotaniem przedsionków. Wyniki badania RE-LY dotyczącego efektywności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu w tym wskazaniu już opublikowano. Wydaje się, że lekarz praktyk musi się zapoznać z charakterystyką rywaroksabanu i dabigatranu, ponieważ wkrótce zrewolucjonizują one codzienną praktykę kliniczną.

Rywaroksaban

Rywaroksaban (*rivaroxaban*) jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa), biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując pośrednio wytwarza-

Adres do korespondencji: Witold Z. Tomkowski, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: w.tomkowski@igichp.edu.pl; Polska Fundacja do Walki z Zakrzepicą „THROMBOSIS", www.thrombosis.pl

nie trombiny, a także powstawanie skrzepliny. Rywaroksaban bezpośrednio nie hamuje trombiny; nie wykazano także, by wpływał na płytki krwi [1–11].

Rywaroksaban jest pochodną oksazolidonu, którego bidostępność po podaniu doustnym wynosi 80%. Jego okres półtrwania to około 9 godzin, a maksymalne stężenie jest osiągane po 2–4 godzinach od doustnego podania. Rywaroksaban w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (92–95%), głównie z albuminami [1–6]. Eliminacja rywaroksabanu odbywa się drogą pokarmową oraz przez nerki. Około 2/3 podanej doustnie dawki podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa — z kałem. Pozostała 1/3 dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionej, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe [5–6]. Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Według badań przeprowadzonych *in vitro* rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-glikoproteiny (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (BCRP, *breast cancer resistance protein*) [6].

Pomyślne wyniki randomizowanych badań klinicznych stały się podstawą do zarejestrowania rywaroksabanu do stosowania u dorosłych chorych, którym wymieniono staw biodrowy lub kolanowy [8–11]. W grudniu 2009 roku przedstawiono wyniki badań (EINSTEIN *Extension*) dotyczących zastosowania rywaroksabanu w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych, którzy przebyli zakrzepicę żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) lub zator tętnicy płucnej. Wyniki tych badań okazały się bardzo korzystne dla rywaroksabanu w porównaniu z placebo, ale jeszcze ich nie opublikowano, dlatego nie zostaną szczegółowo omówione w tym artykule.

Zalecana i zarejestrowana po rozległych zabiegach ortopedycznych dawka leku to 10 mg rywaroksabanu doustnie, raz na dobę. Dawkę tę należy podać w ciągu 6–10 godzin od zakończenia zabiegu ortopedycznego, pod warunkiem zadowalającej hemostazy [4]. Rywaroksaban może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego. W Polsce przyjęto okres 5 tygodni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej dla pacjentów po wymianach stawów — zarówno biodrowego, jak i kolanowego, dlatego polskie zalecenia nieco się różnią od zaleceń obowiązujących w innych krajach europejskich, w których rekomenduje się stosowanie pierwotnej profilaktyki tylko przez 2 tygodnie po wymianie stawu kolanowego, a 5 tygodni jedynie po wymianie stawu biodrowego.

U pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny 50––80 ml/min) lub umiarkowaną (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) niewydolnością nerek nie ma potrzeby zmiany dawki rywaroksabanu [3]. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi, należy zatem zachować ostrożność, stosując go w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się podawania rywaroksabanu u osób, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 15 ml/min [3]. W przypadku skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ zależności podanej dawki rywaroksabanu od jego stężenia w osoczu (zmiany wynosiły ok. 25%). Z podanych danych wynika, że dawkowanie rywaroksabanu nie zmienia się w zależności od masy ciała chorego [3]. Przeciwskazania do zastosowania rywaroksabanu to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym, choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, ciąża i karmienie piersią [1–11].

Niezwykle istotne są interakcje rywaroksabanu z innymi lekami, dlatego nie zaleca się go u pacjentów, u których jednocześnie stosuje się leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych (ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i posakonazol) lub u chorych przyjmujących inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami, zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, dlatego mogą znacznie zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu, co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia [3, 6]. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca pospolitego) może prowadzić do obniżenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4 [3, 6].

U pacjentów, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe, cewnika nie należy usuwać wcześniej niż po upływie 18 godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną jego dawkę powinno się podać nie wcześniej niż po upływie 6 godzin od usunięcia cewnika. Jeśli nakłucie lędźwiowe wykonano w sposób urazowy, należy opóźnić przyjęcie rywaroksabanu o 24 godziny [8–11]. Trzeba podkreślić, że nie istnieje specyficzne antidotum, które znosiłoby farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu. W przypadku przedawkowania, aby zmniejszyć jego wchłanianie, można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi ist-

nieje małe prawdopodobieństwo, aby rywaroksaban podlegał dializie.

W kontrolowanych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych III fazy [8–11] brało udział około 13 000 pacjentów (program RECORD). Podawanie rywaroksabanu w dawce 10 mg raz na dobę rozpoczynano po upływie przynajmniej 6 godzin od zabiegu operacyjnego. Komparator stanowiła enoksaparyna, której stosowanie w dawce 40 mg raz na dobę rozpoczynano 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym [8–10], lub enoksaparyna podawana zgodnie z rejestracją w Stanach Zjednoczonych (2 × 30 mg na dobę) [11]. We wszystkich czterech badaniach klinicznych III fazy rywaroksaban znamiennie zmniejszał częstość wszystkich epizodów VTE. Ponadto we wszystkich czterech badaniach klinicznych częstość objawowej VTE (objawowa DVT, niezakończony zgonem zator tętnicy płucnej oraz zgon związany z VTE) była niższa u chorych stosujących rywaroksaban niż u pacjentów przyjmujących enoksaparynę. Dla głównego punktu końcowego służącego do oceny bezpieczeństwa, czyli ciężkich krwawień, nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w zakresie częstości powikłań krwotocznych w grupie chorych przyjmujących 10 mg rywaroksabanu w porównaniu z pacjentami stosującymi enoksaparynę [8–11].

Eteksylan dabigatranu

Eteksylan dabigatranu *(dabigatran etexilate)* jest drobnocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu. Dabigatran to silny, kompetycyjny, odwracalny, bezpośredni inhibitor trombiny [3, 5, 6, 12, 13]. Zahamowanie trombiny zapobiega powstawaniu skrzepliny, zatem przemiana fibrynogenu w fibrynę w obecności dabigatranu jest w znacznym stopniu zahamowana. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z włóknikiem oraz agregację płytek indukowaną trombiną. Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu na drodze hydrolizy — katalizowanej przez esterazę — do substancji czynnej, dabigatranu. Dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym jest niewielka i wynosi około 6,5% [12, 13].

Po doustnym podaniu dabigatranu maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 2–6 godzin. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża o 2 godziny czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu. Średni okres półtrwania dabigatranu stosowanego przez kilka tygodni u pacjentów poddawanych rozległej operacji ortopedycznej wynosił 14–17 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki [3, 13]. Dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w umiarkowanym stopniu (ok. 35%). Wiązanie to występuje niezależnie od stężenia leku. Tylko 6% podanej dawki jest wydalane z kałem, natomiast 85% — w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością zależną od wskaźnika przesączania kłębuszkowego [5, 12].

W badaniach nad interakcjami dabigatranu nie wykazano zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450 po podaniu tego leku. Nie odnotowano interakcji między omawianym lekiem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną, digoksyną i diklofenakiem [3, 5, 12, 13]. Stwierdzono natomiast, że stosowanie amiodaronu zwiększa stężenie dabigatranu u zdrowych uczestników o 60% [3, 5, 6]. U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem dawkę leku należy zmniejszyć do 150 mg na dobę. Przeciwwskazania do zastosowania dabigatranu to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), istotne klinicznie czynne krwawienie, zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia, samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy, niewydolność wątroby lub czynna choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie, stosowanie chinidyny, ciąża i karmienie piersią [2, 12–18].

Stosowania dabigatranu nie zaleca się u pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu z pooperacyjnym założeniem na stałe cewnika nadtwardówkowego. Podanie pierwszej dawki leku powinno nastąpić najwcześniej po 2 godzinach od usunięcia cewnika [2, 14–16]. W trakcie leczenia dabigatranem należy zachować ostrożność w przypadku stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak: werapamil, klarytromycyna itd. Silne preparaty pobudzające aktywność glikoproteiny P, takie jak rifampicyna lub ziele dziurawca, mogą zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na dabigatran. Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego podawania powyższych substancji [2, 3, 5, 6, 12, 13]. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano wpływu inhibitorów pompy protonowej na częstość krwawień lub skuteczność leczenia podczas stosowania dabigatranu [14–16].

U chorych poddanych wymianie stawu kolanowego lub biodrowego zalecana dawka dabigatranu wynosi 220 mg raz na dobę; podaje się ją w postaci 2 kapsułek w dawce 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki (110 mg) w ciągu 1–4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego [14–16]. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, łącznie przez 35 dni (5 tygodni). Informacje dotyczące stosowania dabigatranu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) są ograniczone. Podczas stosowania go u tych chorych należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg. Jednak pierwsza dawka po alloplastyce stawu kolanowego lub biodrowego wynosi 75 mg podana w ciągu 1–4 godzin po zakończeniu zabiegu [14–16], a następnie należy kontynuować terapię, stosując 2 kapsułki raz na dobę (w Polsce łącznie przez 35 dni także po wymianie stawu kolanowego). Trzeba również zachować ostrożność, stosując dabigatran u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg. Nie istnieje antidotum dla dabigatranu. Najprawdopodobniej może on być usuwany z organizmu za pomocą dializy, jednak w badaniach klinicznych nie uzyskano danych uzasadniających przydatność kliniczną tej metody.

Zarówno w dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i w ich metaanalizie [14–16] potwierdzono skuteczność stosowanych dawek. Pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (wymianie stawu kolanowego lub wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali dabigatran w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu 1–4 godzin po zakończeniu operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg na dobę, o ile nie stwierdzano zaburzeń hemostazy. Komparator stanowiła enoksaparyna w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie podawana po zabiegu raz na dobę. W badaniu RE-MODEL [14] (wszczepienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6–10 dni (w Polsce w takiej sytuacji zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową przez 35 dni), a w badaniu RE-NOVATE [15] (wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego) profilaktykę stosowano przez 28–35 dni. Leczeniem objęto łącznie odpowiednio ponad 2000 pacjentów poddanych wymianie stawu kolanowego i około 3500 osób poddanych wymianie stawu biodrowego.

W obu badaniach złożony punkt końcowy obejmował częstość potwierdzonych za pomocą obiektywnego testu epizodów VTE, w tym zatorowość płucną oraz proksymalną i dystalną DVT (zarówno objawową, jak i bezobjawową, potwierdzaną za pomocą flebografii wstępującej) oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z istotnego klinicznie epizodu VTE (w tym zator tętnicy płucnej, proksymalna DVT — zarówno objawowa, jak i bezobjawowa, potwierdzona za pomocą flebografii wstępującej) oraz obejmował zgony związane z VTE. Wyniki obu badań wykazały, że skuteczność przeciwzakrzepowa i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu w dawkach 220 mg i 150 mg były porównywalne (*non-inferior*) ze skutecznością i bezpieczeństwem podawania enoksaparyny pod względem poddanych analizie punktów końcowych. Nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa między mężczyznami a kobietami [14, 15].

Wyniki badania RE-LY [17] stanowią przełom — niezwykle istotny dla pacjentów z migotaniem przedsionków oraz dla opiekujących się nimi lekarzy. Do omawianego badania włączono 18 113 osób. Dwie dawki dabigatranu — 2 × 110 mg na dobę oraz 2 × 150 mg na dobę — były zaślepione dla pacjentów i badaczy. Warfarynę stosowano zgodnie z przyjętymi zasadami w niezaślepiony sposób. Częstość udaru mózgu i zatorów systemowych była statystycznie znamiennie niższa u pacjentów otrzymujących dabigatran w dawce 2 × 150 mg (1,1%) niż w grupie przyjmującej dabigatran w dawce 2 × 110 mg (1,53%) oraz warfarynę (1,69%). Podobne dane dotyczyły częstości niedokrwiennego udaru mózgu. Częstość krwotocznego udaru mózgu w grupach przyjmujących dabigatran w dawce 110 mg lub 150 mg wyniosła odpowiednio 0,12% oraz 0,10% i była statystycznie znamiennie mniejsza niż w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę (0,38%). Częstość powikłań krwotocznych innych niż krwawienia śródczaszkowe była podobna w grupach pacjentów otrzymujących dabigatran i warfarynę (odpowiednio 2,51% w przypadku stosowania 110 mg dabigatranu; 2,84% w przypadku przyjmowania 150 mg dabigatranu oraz 2,67% w grupie leczonej warfaryną).

W grupie pacjentów otrzymujących dabigatran stwierdzono większą częstość zawału serca (przyczyna tego zjawiska nie jest w pełni wyjaśniona) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Odsetek chorych otrzymujących dabigatran, u których stwierdzono 3-krotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wyniósł 2% — zarówno w grupie leczonej dawką 110 mg, jak i 150 mg. Podobną częstość wzrostu aktywności transaminaz obserwowano w grupie otrzymującej warfarynę.

Badanie RE-LY było pierwszym, którego wyniki — bardzo korzystne dla dabigatranu — mogą zmienić dotychczasową praktykę kliniczną (uciążliwe dla pacjenta i lekarza długotrwałe stosowanie warfaryny oraz innych antagonistów witaminy K, wymagające stałej kontroli wartości INR (*international normalized ratio*) dotyczącą leczenia przeciwzakrzepowego stosowanego u osób z migotaniem przedsionków. Jednak w omawianym wskazaniu dabigatran nie został dotychczas zarejestrowany i w związku z tym obecnie nie może być stosowany w profilaktyce udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków.

W randomizowanym, wykonanym metodą podwójnej ślepej próby, badaniu RE-COVER [18] oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu u pacjentów z ostrym epizodem VTE. Wszyscy chorzy w początkowym okresie terapii otrzymywali parenteralnie, średnio przez 9 dni, heparyny drobnocząsteczkowe lub heparynę niefrakcjonowaną. Długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe polegało na podawaniu dabigatranu w dawce 2 × 150 mg na dobę lub warfaryny, tak aby INR w trakcie terapii mieścił się w zakresie 2–3. Analizowanymi w omawianym badaniu punktami końcowymi były częstość nawrotów VTE oraz częstość zgonów zależnych od nawrotu VTE w okresie 6 miesięcy obserwacji. Ocena bezpieczeństwa polegała na ocenie częstości krwawień, ostrych zespołów wieńcowych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz aktywności enzymów wątrobowych. U 30 chorych (2,4%) spośród 1274 włączonych do grupy leczonej dabigatranem oraz u 27 (2,1%) spośród 1265 osób, u których stosowano warfarynę, wystąpiły nawroty VTE. Różnica ryzyka w obu grupach wyniosła 0,4% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,8–1,5; $p < 0,001$ dla określonego na wstępie marginesu *non-inferiority*]). Poważne powikłania krwotoczne wystąpiły u 20 (1,6%) chorych z grupy otrzymującej dabigatran oraz u 24 (1,9%) pacjentów leczonych warfaryną. Jakiekolwiek powikłania krwotoczne wystąpiły u 205 (16,1%) osób leczonych dabigatranem oraz u 277 (21,1%) pacjentów otrzymujących warfarynę. Obie badane grupy nie różniły się w zakresie liczby zgonów, ostrych zespołów wieńcowych oraz liczby pacjentów z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych. Wyniki badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu (porównywalne z warfaryną) w stałej dobowej dawce 2 × 150 mg u pacjentów długotrwale leczonych z powodu ostrego epizodu VTE. Podobnie jak u chorych z migotaniem przedsionków, dabigatran nie został jeszcze zarejestrowany do stosowania w długotrwałym leczeniu przeciwzakrzepowym zatoru tętnicy płucnej czy DVT.

Podsumowanie

Wyniki badań klinicznych dotyczące zastosowania rywaroksabanu i dabigatranu w chirurgii ortopedycznej zachęcają do szerszego stosowania obu leków u chorych poddanych elektywnej wymianie stawów kolanowych i biodrowych na sztuczne. Barierą w tego typu postępowaniu jest koszt terapii oraz brak odpowiedniej refundacji. Należy podkreślić, że w badaniach dotyczących chirurgii ortopedycznej rywaroksaban okazał się lekiem skuteczniejszym od komparatora, którym była enoksaparyna.

Oczekiwania większości klinicystów dotyczą jednak uproszczenia długotrwałego, wielomiesięcznego leczenia przeciwzakrzepowego (wskazania ortopedyczne to jedynie kilka tygodni pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej) i zwiększenia jego bezpieczeństwa. Wydaje się, że coraz bliższy jest moment, w którym osiągnięcie wspomnianych celów będzie możliwe dzięki zastosowaniu rywaroksabanu lub dabigatranu, a lekarz praktyk nie będzie się więcej obawiał uciążliwości związanych ze stosowaniem antagonistów witaminy K [1].

Tak jak w przypadku chirurgii ortopedycznej, zastosowanie nowych leków w długotrwałym leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z VTE czy migotaniem przedsionków będzie determinowane kosztami terapii. Wydaje się jednak, że jednostkowa cena leczenia szybko się zmniejszy, ponieważ kilka firm farmaceutycznych jest zaangażowanych w intensywne badania kliniczne III fazy dotyczące nowych cząsteczek, wśród których należy wymienić — choćby spośród badanych doustnych inhibitorów Xa — apiksaban i edoksaban. Konkurencja sprawi zapewne, że cena tej grupy leków szybko się zmniejszy, pociągając za sobą także obniżenie kosztów terapii doustnymi inhibitorami trombiny.

Konsekwencją oczekiwanego scenariusza będzie więc rewolucja codziennej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia przeciwzakrzepowego — szerokie zastosowanie doustnych inhibitorów Xa i IIa. Znajomość charakterystyki zarejestrowanych nowych leków przeciwzakrzepowych stanowi dla lekarza praktyka klucz, który jest niezbędny do ich bezpiecznego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Zikria J., Ansell J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? Discov. Med. 2009; 8: 196–203.
2. Turpie A.G. Direct factor Xa and direct thrombin inhibitors: a clinical trial update. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 2009; 12: 497–508.
3. Wittkowsky A.K. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. J. Thromb. Thrombolysis 2010; 29: 182–191.
4. Duggan S.T., Scott L.J., Plosker G.L. Rivaroxaban: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. Drugs 2009; 69: 1829––1851.
5. Samama M.M., Gerotziafas G.T. Newer anticoagulants in 2009. J. Thromb. Thrombolysis 2010; 29: 92–104.
6. Haas S. New anticoagulants — towards the development of an "ideal" anticoagulant. Vasa 2009; 38: 13–29.
7. Jiang J., Hu Y., Zhang J. i wsp. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor — in elderly Chinese subjects. Thromb. Haemost. 2010; 103: 234–241.
8. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. i wsp.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2765––2775.
9. Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. i wsp.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 31–39.
10. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. i wsp.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2776–2786.
11. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. i wsp.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 2009; 373: 1673–1680.
12. Garcia D., Libby E., Crowther M.A. The new oral anticoagulants. Blood 2010; 115: 15–20.
13. Hull R.D. Oral antithrombotic inhibitors: dabigatran etexilate, meeting an unmet need? Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2009; Aug 24 [artykuł dostępny *on-line*].
14. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. i wsp.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J. Thromb. Haemost. 2007; 5: 2178–2185.
15. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. i wsp.; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949–956.
16. Wolowacz S.E., Roskell N.S., Plumb J.M., Caprini J.A., Eriksson B.I. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. Thromb. Haemost. 2009; 101: 77–85.
17. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1139–1151.
18. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 2342–2352.