

Nowe doustne antykoagulanty — czy czas na indywidualizację leczenia? Komentarz do wyników badań z ksabanami

prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska

Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa



Od dawna wiadomo, jakie kryteria powinien spełniać idealny lek przeciwkrzepliwy: powinien być lekiem doustnym o łatwym sposobie dawkowania (najlepiej raz dziennie), bez konieczności monitorowania leczenia. Lek ten powinien mieć przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy; nie wchodzić w interakcje z innymi preparatami

ani pokarmami. Powinien być lekiem skutecznym, czyli hamować aktywność układu krzepnięcia, ale również bezpiecznym, a więc nie powodować poważnych powikłań krwotocznych, a jednocześnie działanie tego leku powinno być odwracalne. Dodatkowo leki powinny się charakteryzować dobrą biodostępnością i słabym wiązaniem z białkami osocza. Czytając tę charakterystykę, można powiedzieć, że na pewno kryteriów tych nie spełniają doustne antykoagulanty, antywitamina K (AVK). Z kolei nie należy zapominać, że skuteczność AVK w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym i doświadczenie wynikające z kilkudziesięciu ich lat stosowania powoduje, że trudno je zastąpić nowymi lekami. Antywitamina K działa na kilku poziomach kaskady krzepnięcia: wpływają na protrombinę (czynnik II), prokonwertynę (czynnik VII), osoczowy składnik tromboplastyny, czynnik Christmаса, czynnik antyhemofilowy (czynnik IX) i czynnik Stuarta (czynnik X).

Nowe doustne antykoagulanty, które w ostatnich kilku latach badano w ramach profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków (AF), są lekami z dwóch grup: 1. doustne bezpośrednie inhibitory czynnika IIa, do których należy zarejestrowany już w wymienionym wskazaniu dabigatran, 2. doustne, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, tzw. ksabany. Do grupy ksabanów należą: riwaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, waroksaban, razaksaban. Obie grupy nazywa się nowymi doustnymi antykoagulantami. Jednak coraz częściej mówi się, że ze względu na mechanizm działania, należy je wyraźnie oddzielać [1].

Znamy już wyniki badań dwóch leków z grupy ksabanów w porównaniu z warfaryną u chorych z AF w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych: badania z riwaroksabanem — ROCKET AF — i badania z apiksabanem — ARISTOTLE. Założenia obu badań są podobne, choć niejednakowe. W ROCKET AF osoby badane stanowią populację wyższego ryzyka. Kryterium włączenia do badania ROCKET AF był przebyty udar/TIA lub zatorowość obwodowa, co uznaje się za najistotniejszy czynnik ryzyka kolejnego udaru. Jeśli chorzy nie spełniali tego kryterium, musieli mieć 2 inne czynniki udaru mózgu. W ARISTOTLE do włączenia wystarczyła obecność 1 czynnika ryzyka. Ta różnica w kryteriach włączenia spowodowała, że populacja badania ROCKET AF miała średnio 3,2 pkt wg skali CHADS2 v. 2,1 pkt w populacji badania ARISTOTLE. W ROCKET AF prawie 3-krotnie większa populacja chorych miała co najmniej 3 pkt wg CHADS2. Można oczywiście prowadzić dyskusję metodologiczną: oba badania były nastawione na *non inferiority* i to kryterium zostało w nich spełnione. Natomiast porównując grupy wg *intention to treat*, pierwotny punkt końcowy wystąpił istotnie rzadziej w grupie leczonej apiksabanem w porównaniu z warfaryną (1,27% v. 1,6%; $p = 0,01$), a w badaniu ROCKET nie było różnicy między grupami. Riwaroksaban wykazał przewagę nad warfaryną, gdy porównano grupy stosujące leczenie (1,7% v. 2,2%; $p = 0,02$). Żaden z badanych leków nie zmniejszał częstości występowania udarów niedokrwiennych. Profil bezpieczeństwa riwaroksabanu spełniał kryteria *non inferiority*, chociaż znamiennej więcej było krwawień z przewodu pokarmowego. Zarówno riwaroksaban, jak i apiksaban zmniejszają liczbę udarów krwotocznych w porównaniu z warfaryną. Apiksaban zmniejsza dodatkowo występowanie poważnych powikłań krwotocznych 2,13% v. 3,09%; $p < 0,001$, a ryzyko krwawień śródczaszkowych redukuje o ponad 50% (HR 0,42; 0,33% v. 0,8%; $p < 0,001$). Wśród osób leczonych riwaroksabanem również stwierdzono redukcję krwawień śródczaszkowych; względna redukcja wynosiła 31% (HR 0,69) [2, 3].

W kontekście AVK decydujące znaczenie ma również *compliance*; wiadomo, że utrzymywanie INR w docelowym przedziale jest trudne. Wszyscy liczą na to, że pacjenci będą przyjmowali nowe doustne antykoagulanty i że przy systematycznym stosowaniu leków nie będzie problemu z utrzymaniem działania przeciwkrzepliwego na tym samym poziomie. Riwaroksaban był stosowany w ROCKET AF raz dziennie, apiksaban w ARISTOTLE dwa razy w ciągu doby. Badacze ROCKET AF zdecydowali o dawkowaniu raz dziennie, kierując się farmakokinetyką leku.

Riwaroksaban uzyskał rekomendacje FDA w listopadzie 2011 r., a w grudniu 2011 r. został zarejestrowany przez Komisję Europejską we wskazaniu: zapobieganie udarowi i zatorowości obwodowej u dorosłych z niezastawkowym AF, z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka: wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijające niedokrwienie mózgu, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca. Badanie z apiksabanem skończyło się nieco później, dlatego jego proces rejestracyjny jest opóźniony w stosunku do riwaroksabanu.

Niektórzy uważają, że zahamowanie kaskady krzepnięcia na „wyższym” poziomie skutkuje lepszymi rezultatami, dlatego zahamowanie czynnika Xa może być skuteczniejsze niż zahamowanie czynnika IIa. Opublikowana analiza potencjalnych korzyści klinicznej netto, na podstawie analizy populacji rejestru duńskiego, jednak tego nie potwierdza [4].

Powstaje pytanie, czy ksabany spełniają kryteria leków, które określa się idealnymi lekami przeciwkrzepliwymi? Na pewno spełniają one niektóre z kryteriów. Brakuje nam doświadczenia z tymi lekami; nie wiemy, jak je stosować w niektórych populacjach pacjentów, np. u dzieci, u kobiet w ciąży, u chorych z wadami zastawkowymi, a także w niektórych sytuacjach klinicznych, takich jak wady serca, wszczepione zastawki, niewydolność nerek, wątroby; nie mamy antidotum. Jednak na pewno nowe doustne antykoagulanty stanowią element ogromnego postępu w możliwościach leczenia przeciwkrzepliwego.

Konflikt interesów: honoraria z tytułu udziału w sponsorowanych sesjach naukowych, badaniach klinicznych lub ciążach doradczych następujących producentów leków: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Pfizer, Orion.

Piśmiennictwo

1. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost*, 2007; 5 (suppl. 1): 60–64.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray J et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
4. Banerjee A, Lanen DA, Torp-Pedersen C et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a “real world” atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemosth*, 2012; 107: doi: 10.1160/TH11-11-0784.