

Czy dabigatran jest idealnym lekiem przeciwzakrzepowym? Komentarz do badania RE-LY

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Doustne leki przeciwzakrzepowe muszą być przyjmowane codziennie przez ogromną grupę chorych z migotaniem przedsionków (AF), protezą zastawkową serca czy żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Szacuje się, że tylko w naszym kraju z powodu AF należy podać 50 mln dawek tych leków rocznie! Do niedawna nie mieliśmy al-

ternatywy dla antagonistów witaminy K (VKA) – leki przeciwpyłtkowe (badanie ACTIVE-W) oferują gorszą ochronę przy podobnym ryzyku powikłań krwotocznych [1], natomiast długotrwałe stosowanie heparyny jest kosztowne, ryzykowne u osób z upośledzoną czynnością nerek oraz wiąże się z dodatkowymi działaniami niepożądanymi, takimi jak osteoporoza, tętnienie czy małopłytkowość.

Niestety, najczęściej stosowane preparaty – warfaryna i acenokumarol – nie są pozbawione znaczących wad, do których należy powolny początek działania, wąskie okno terapeutyczne, znaczne różnice w odpowiedzi pomiędzy poszczególnymi chorymi, liczne interakcje z lekami i składnikami pożywienia. Konieczny jest też regularny pomiar wskaźnika INR w celu odpowiedniej modyfikacji dawki. Wprowadzenie oznaczenia polimorficznych wariantów genów dla enzymów metabolizujących warfarynę (izoformy cytochromu *CYP2C9*, kompleksu reduktazy nadtlenu witaminy K – *VKORC1*) oraz możliwość oznaczania wskaźnika INR w domu przyspieszają osiągnięcie celu terapeutycznego i ułatwiają prowadzenie terapii, jednak wiążą się ze znacznym kosztem [2].

W praktyce właściwe stosowanie doustnych leków często okazuje się trudne. Dane z badań klinicznych, w których zawsze uczestniczą odpowiednio dobrani pacjenci i lekarze, dowodzą, że tylko ok. 60% wykonanych pomiarów wskaźnika INR mieści się w docelowym przedziale, co więcej, chorzy z mniejszym odsetkiem terapeutycznych wartości mieli znacząco więcej epizodów powikłań zatorowych, przy większym ryzyku krwawień.

Dabigatran jest przedstawicielem nowej grupy leków przeciwzakrzepowych, hamujących aktywną trombinę (czynnik IIa), zarówno związaną z fibryną, jak i w postaci wolnej, poprzez swoiste i odwracalne wiązanie się z miejscem aktywnym enzymu. W swoim mechanizmie działania, przeciwnie do VKA, nie wpływa na syntezę natural-

nych antykoagulantów, takich jak białko C czy S. Podawany jest w postaci proleku, który ulega przemianie do postaci czynnej w przewodzie pokarmowym, osiąga szczyt aktywności w ciągu 2 godz., ma okres półtrwania (14–17 godz.) pozwalający na dawkowanie 2 razy na dobę. Lek nie przechodzi metabolizmu w wątrobie, wydalany jest w 80% w niezmienionej postaci przez nerki. Nie obserwuje się znaczących interakcji ze składnikami pożywienia czy z lekami wpływającymi na aktywność cytochromu CYP. Co najważniejsze, dabigatran wywołuje przewidywalny efekt terapeutyczny, dzięki czemu nie wymaga monitorowania czasu krzepnięcia.

Pierwszym lekiem z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny, który zastosowano klinicznie u człowieka, był ksimelagatran. Preparat ten został zarejestrowany w Europie dla prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po wymianie stawu biodrowego lub kolanowego. Mimo obiecujących wyników u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (THRIVE) i AF (SPORTIFF) lek nie został dopuszczony na rynek amerykański przez FDA, a w 2006 r. wycofano go z użycia na wniosek producenta. Powodem było uszkodzenie wątroby, które pojawiało się u chorych przyjmujących preparat powyżej 35 dni, mogąc doprowadzić do ostrej niewydolności narządu.

Badania kliniczne z zastosowaniem dabigatranu tworzą program nazwany przez producenta RE-VOLUTION, na który składają się zakończone już badania nad prewencją pierwotną (RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE) oraz trwające jeszcze próby kliniczne nad terapią i wtórną prewencją zakrzepicy żyłnej (RE-SOLVE, RE-COVER, RE-MEDY). Uzyskane wyniki wskazują na porównywalną z enoksaparyną skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych.

Wyniki badania RE-LY dowodzą, że dabigatran jest także skuteczny i bezpieczny u chorych z AF. W mniejszej z badanych dawek (2×110 mg/dobę) okazał się podobnie skuteczny, ale bardziej bezpieczny niż warfaryna, w większej dawce (2×150 mg/dobę) lek powodował zbliżone ryzyko krwawień, ale dawał lepszą ochronę przed powikłaniami zatorowymi. Co ważne, w trakcie długoterminowej obserwacji nie stwierdzono cech hepatotoksyczności, a do najczęściej występujących działań niepożądanych należały objawy dyspeptyczne.

Podczas analizy wyników badania RE-LY zwraca uwagę większa częstość zawałów serca w grupie przyjmującej dabigatran, co może być dziełem przypadku (graniczna istotność statystyczna, drugorzędowy punkt końcowy w analizie danych) lub wynikać z postulowanego wcześniej korzystnego efektu działania warfaryny. W badaniu OASIS-2 u chorych po przebytym ostrym epizodzie wieńcowym otrzymujących przez 5 miesięcy warfarynę (łącznie z kwasem acetylosalicylowym) rzadziej występował zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar niż u pacjentów przyjmujących tylko kwas acetylosalicylowy [3]. Wyniki cytowanego badania wskazywały także na związek efektu prewencji wtórnej ze skutecznością leczenia przeciwzakrzepowego, więc należałoby raczej oczekiwać lepszych wyników w ramieniu dabigatranu, zwłaszcza jego większej dawki.

Warto również dokonać dalszej analizy wyników terapii wśród chorych stosujących równocześnie amiodaron, który zwiększał skuteczność dabigatranu w prewencji powikłań zatorowych. Powyższą obserwację tłumaczy się bardziej efektywnym działaniem przeciwzakrzepowym leku związanym ze zwiększeniem stężenia dabigatranu przez leki hamujące glikoproteinę P, takie jak właśnie amiodaron, chinidyna lub werapamil. Można wówczas oczekiwać zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, jednak taka analiza nie została przeprowadzona w odniesieniu do danych z badania RE-LY. Być może jednak istnieje inny mechanizm, który wiąże się z przewlekłą terapią amiodaronem, na co wskazują wyniki badania ATHENA prowadzonego z podobną cząsteczką – dronedaronem [4].

Powyższe wątpliwości mogą zniknąć z chwilą zakończenia kolejnych długoterminowych badań z dabigatranem, spośród wymienionych powyżej należy wspomnieć kontynuację badania RE-LY – RELY-ABLE, czy ocenę skuteczności u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym – RE-DEEM. W wyścigu pomiędzy nowymi lekami przeciwzakrzepowymi dabigatran wysunął się na czoło, wyprzedzając preparaty, które uczestniczą w toczących się jesz-

cze podobnych badaniach, takich jak ROCKET (riwaroksaban), BOREALIS (biotynylowany idraparinuxs). Nie tylko ksimezagatran został wycofany przedwcześnie, także doświadczenia z wcześniejszą postacią idraparinuxsu (badanie AMADEUS), który powodował więcej krwawień niż warfaryna, stały się powodem zatrzymania prac nad tym lekiem i opracowaniem formy ze skutecznym antidotum.

Czy dabigatran jest idealnym lekiem przeciwzakrzepowym? Niewątpliwie ma szereg przewag nad warfaryną, ale nie jest lekiem bez wad, do których należy zaliczyć nie tylko wysoką cenę, ale także brak odpowiedniej „odtrutki”. Nie ma również możliwości monitorowania efektu przeciwzakrzepowego – przeznaczony do tego celu test z ekaryną jest drogi i trudno dostępny. Większość moich pacjentów, gdy dowiaduje się o leku, który nie wymaga badań „rozrzedzenia” krwi, od razu chce go przyjmować. Odwołując się do wyników badania RE-LY, można obecnie zalecać dabigatran chorym z AF i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru. Od siebie dodałbym – dobrze współpracującym, ponieważ nie mamy możliwości bezpośredniej kontroli skuteczności terapii.

Piśmiennictwo

1. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
2. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-64.
3. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 475-84.
4. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.