

Światowy Kongres Kardiologiczny

Barcelona, 2–5 września 2006 r.

Nowe leki w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z migotaniem przedsionków

Migotanie przedsionków (AF) stanowi bardzo istotny czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Badania ostatnich lat bezsprzecznie wykazały, że najlepszym jak do tej pory leczeniem zapobiegającym powikłaniom zatorowym jest stosowanie pochodnych dikumarolu (redukcja wystąpienia zatoru blisko 70%). Stosowanie aspiryny (ASA), mimo że zmniejsza ryzyko zatoru o ok. 20%, jest jednak daleko niewystarczające w profilaktyce.

Sesje poświęcone zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z AF na tegorocznym Światowym Kongresie Kardiologii cieszyły się bardzo dużym zainteresowaniem. Jak wiadomo, niekwestionowana dotąd pozycja warfaryny wydawała się ostatnio zachwiana. Stało się to za sprawą badań zarówno nad nowej generacji lekami blokującymi trombinę, jak i lekami antyagregacyjnymi. Nowe leki rozbudziły nadzieje klinycystów na otrzymanie skuteczniejszych, bezpieczniejszych i bardziej praktycznych leków, które można by stosować w profilaktyce zatorowej u chorych z AF. Nadzieje te jednak, jak do tej pory, nie spełniły się. Wskazują na to opublikowane wyniki badań SPORTIF III i V oraz ACTIVE-W. Ksimelagatran, choć skuteczny w zapobieganiu powikłaniom zatorowym, okazał się toksyczny dla wątroby, natomiast kłopidogrel podawany profilaktycznie wraz ASA był nie tylko mniej skuteczny od warfaryny, ale i powodował więcej powikłań krwotocznych.

Podobne rozczarowanie towarzyszyło wynikom przedwcześnie przerwane badania AMADEUES. Porównywano w nim skuteczność i bezpieczeństwo podawania idraparinuksu i warfaryny u chorych z AF. Pełne wyniki badania będą ogłoszone na tegorocznym kongresie AHA w Chicago, ale już teraz wiadomo, że badanie musiało być przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonej liczby powikłań krwotocznych w grupie pentasacharydu.

Badania nad nowymi lekami wybiórczo hamującymi poszczególne fazy kaskady krzepnięcia nadal jednak trwają. Obiecujące są wstępne wyniki badań nad nowym, odmiennym chemicznie od ksimelagatranu, inhibitorem trombiny o nazwie dabigatran. Badania II fazy z tym lekiem okazały się wielce obiecujące. Trwa obec-

nie badanie fazy III o nazwie RE-LY, którego wstępnych wyników należy oczekiwać w połowie 2007 r.

Bardzo duże zainteresowanie budzą także badania nad nową generacją doustnych, bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa. Nowo zsyntetyzowane leki, takie jak otamixaban, apixaban czy rivaroxaban, są obecnie intensywnie badane. Właśnie rivaroxabanowi na tegorocznym kongresie w Barcelonie poświęcone było osobne sympozjum (*Advances in stroke prevention in atrial fibrillation. Novel therapeutic approaches*, wtorek, 5 września, godz. 14.00–15.00, Jakarta Room).

Rivaroxaban (BAY 59-7939) jest nowym doustnym lekiem, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa układu krzepnięcia. Posiada ponad 10 tys. razy większe powinowactwo do czynnika Xa niż inne znane osoczowe proteazy. Jego właściwością jest także to, że do reakcji blokującej czynnik Xa nie wymaga obecności kofaktora. Rivaroxaban hamuje protrombinazę i aktywność czynnika Xa zarówno wolnego, jak i zależnego od skrzepu. Takie oddziaływanie powoduje, że ma bezpośredni wpływ na produkcję trombiny. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że rivaroxaban zapobiega żyłnej i tętniczej zakrzepicy. Co bardzo ważne, w stosowanych dawkach nie powodował istotnego wydłużenia czasu krwawienia. Działa szybko i już po 2,5–4 godz. osiąga w surowicy stężenie terapeutyczne. Wydłuża czas protrombinowy łagodnie, wprost proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Nie ma właściwości kumulowania się. Czas półtrwania w stanie wolnym wynosi 5–9 godz. Nie wpływa na odstęp QTc. Jego podawanie nie kłóci się ze stosowaniem m.in. takich leków, jak digoksyna czy ASA. Wydalany jest w 66% przez nerki.

Badania kliniczne II fazy wykazały bardzo dobry efekt rivaroxabanu w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowym. W badaniach ODIXa-DVT oraz EINSTEIN-DVT lek był podawany przez 3 mies. w szerokim spektrum dawek od 10 do 60 mg (raz lub dwa razy dziennie). U ponad 1100 chorych po operacjach ortopedycznych i z objawami zapalenia żył głębokich okazał się równie skuteczny jak enoksaparyna. Był bardzo dobrze tolerowany i powodował mniej powikłań krwotocznych.

Bardzo ważne jest również to, że nie obserwowano przy jego stosowaniu jakichkolwiek objawów ubocznych, w tym także dotyczących wątroby. Obecnie trwa duże badanie III fazy z zastosowaniem rivaroxabanu. Jest to badanie RECORD (*Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE*). Badanie rozpoczęte w grudniu 2005 r. ma potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego bardzo interesującego leku. Trwają też przygotowania

do rozpoczęcia niebawem dużych, wieloośrodkowych badań oceniających skuteczność doustnych inhibitorów czynnika Xa, w tym także rivaroxabanu, u chorych z AF. Ich wyników oczekiwać będziemy z niewątpliwym zainteresowaniem.

Tomasz Jaxa-Chamiec

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa