

Doustne antykoagulanty non-VK już nie „nowe”!

Non-vitamin K oral antagonist no more new!

Janina Stępińska¹, Beata Wożakowska-Kapłon², Piotr Pruszczyk³, Zbigniew Kalarus⁴

¹Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Leki przeciwzakrzepowe stanowią we współczesnej medycynie jedną z najczęściej stosowanych grup preparatów, zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ze względu na przeważnie długi zalecany czas terapii doustne leki przeciwzakrzepowe mają szczególną wartość. Od kilku dekad aż do niedawna jedynymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi były pochodne kumaryny, będące antagonistami witaminy K i działające w wyniku hamowania w wątrobie syntezy aktywnych postaci czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, VII, IX, X).

Badania nad antagonistami witaminy K są prowadzone już od ponad wieku, a uczonymi, którym bezpośrednio zawdzięczamy odkrycie i syntezę tych substancji byli William Henry Howell i Jay McLean. Barwna historia odkrycia warfaryny prowadzi od obserwacji zagadkowej choroby krwotocznej bydła spożywającego gnijące siano zawierające tę pochodną kumaryny, poprzez zastosowanie jej jako głównego składnika w produkowanej na skalę przemysłową truciznie przeciwko gryzoniom, aż do lat 50. XX wieku, kiedy to lek został zarejestrowany i opatentowany pod nazwą Coumadin [1]. Mimo niewątpliwego postępu, wręcz rewolucji, jaka dokonana się dzięki zastosowaniu leków przeciwkrzepliwych w kardiologii, terapii antagonistami witaminy K towarzyszyły liczne wady i ograniczenia, takie jak nieprzewidywalna odpowiedź na lek, konieczność stałego monitorowania wskaźników krzepliwości krwi i częstej zmiany dawki preparatu, wąskie okno terapeutyczne, powolny początek i koniec działania oraz liczne interakcje między innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta, a także ze składnikami pokarmu. Wszystkie te utrudnienia powodowały, że w praktyce tylko około połowa pomiarów międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) mieściła się w zalecanej oknie terapeutycznym i dlatego od dawna poszukiwano alternatywy terapeutycznej dla warfaryny. Historię tych poszukiwań i prób można prześledzić na

przykładzie badań klinicznych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF), u których warfarynę próbowano zastąpić ksymelagatranem, idraparinuxem czy też terapią skojarzoną dwoma lekami przeciwkrzepliwymi: kwasem acetylosalicylowym i klopidoogrelem. Wszystkie próby kończyły się niepowodzeniem i wydawało się, że warfaryny długo nie uda się zastąpić żadnym innym doustnym antykoagulantem.

Pozytywne wyniki prób klinicznych z bezpośrednim inhibitorem trombiny — dabigatranem oraz inhibitorami czynnika Xa — riwaroksabanem, apiksabanem, rejestracja dla tych leków w głównych wskazaniach klinicznych, jakimi są prewencja i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zatorowości płucnej oraz prewencja udaru u chorych z niezastawkowym AF spowodowały, że leki te zagościły w wytycznych najważniejszych kardiologicznych towarzystw naukowych w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Publikowane są wyniki kolejnych badań, ostatnio z edoksabanem, który jest w trakcie procedur rejestracyjnych.

Wszystkie wymienione molekuly odróżnia od warfaryny wybiórcze działanie na jeden aktywny czynnik krzepnięcia (II lub X), brak interakcji z pokarmem, brak konieczności systematycznej kontroli wskaźnika protrombiny oraz krótszy czas rozpoczęcia i zakończenia działania. Te wspólne cechy w połączeniu z faktem, że cała „rodzina” tych cząsteczek pojawiła się w armamentarium leków przeciwkrzepliwych niedawno, bo na przełomie pierwszej i drugiej dekady XXI wieku, spowodowały, że uzyskały one status „nowych doustnych antykoagulantów” (NOAC, *new oral anticoagulants*). Przymiotnik „nowe” znamionował również brak doświadczenia z NOAC zarówno w rutynowej terapii, jak i w odniesieniu do określonych sytuacji klinicznych, takich jak niewydolność nerek, przygotowanie do zabiegu operacyjnego, terapia skojarzona, przestawianie chorego z warfaryny na NOAC i odwrotnie. I chociaż nadal terapia przeciwzakrzepowa

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska, Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, e-mail: janina@stepinska.pl.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

przy użyciu NOAC dla wielu lekarzy w naszym kraju stanowi wyzwanie, skomplikowane dodatkowo względami ekonomicznymi utrudniającymi powszechne zastosowanie leku u chorych z niezastawkowym AF (brak refundacji dla NOAC w Polsce), to należy pamiętać, że leki te są wykorzystywane już od kilku lat.

Od czasu ogłoszenia wyników pierwszego dużego, wielośrodkowego randomizowanego badania z dabigatranem (RELY) w populacji chorych z niezastawkowym AF mija 6 lat, a od opublikowania wyników badania z rivaroksabanem (ROCKET-AF) i apiksabanem (AVERROES, ARISTOTLE) mijają 4 lata [2–5]. Eteksylan dabigatranu we wskazaniu prewencja udaru u chorych z niezastawkowym AF jest stosowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej od 19 listopada 2010 r., a w Europie od 4 sierpnia 2011 r. Riwaroksaban w podobnym wskazaniu został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) 19 grudnia 2011 r., a przez Agencję Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych (FDA, *United States Food and Drug Administration*) 4 listopada 2011 r. Należy również pamiętać, że oba leki rejestrację we wskazaniu zapobieganie żylny chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego zyskały już w 2008 r., a więc ponad 6 lat temu. Stosunkowo najpóźniej został zarejestrowany w powyższych wskazaniach apiksaban, ponieważ w Europie dostępny jest od 18 maja 2011 r., natomiast w profilaktyce udaru w AF został dopuszczony do obrotu na naszym kontynencie 20 września 2012 r., a 2 miesiące później w podobnym wskazaniu w Stanach Zjednoczonych. Wszystkie wymienione NOAC zyskały również rejestrację w profilaktyce i leczeniu zatorowości płucnej.

Doświadczenia lekarzy z NOAC stają się coraz bogatsze, a ich działanie w konkretnych sytuacjach klinicznych nie stanowi już niewiadomej. Czy w sytuacji, kiedy nasze doświadczenie wynika już nie tylko z badań klinicznych, ale również rejestrów, a w bazach PUBMED liczba publikacji na temat NOAC, jaką zanotowano w chwili powstawania tego tekstu, przekracza 4300 pozycji, leki te nadal powinny być opatrzone przymiotnikiem „nowe”? Czy określenie takie nie powinno być zarezerwowane jedynie dla cząsteczek, które niedawno pokazały się na rynku?

Kodeks Dobrych Praktyk Przemysłu Farmaceutycznego — dokument wyznaczający normy działań promocyjnych i odnoszący się do wszelkich metod i form reklamy produktów leczniczych w Polsce — zakazuje określenia „nowy” w stosunku do produktów leczniczych po upływie 12 miesięcy od daty ich wprowadzenia do obrotu w Polsce [6].

Wielu kardiologów wyraża opinię o potrzebie zmiany, przyjętej przed kilku laty, spontanicznie na potrzeby „chwili”, nazwy dotyczącej tej klasy leków przeciwzakrzepowych.

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease*) zaproponowała zastąpienie

nazwy „*new oral anticoagulants*” nazwą „*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*”, co prawdopodobnie lepiej opisuje tę klasę leków przeciwkrzepliwych, wskazując na odmienny od antagonistów witaminy K sposób ich działania [7]. Jednocześnie pozostawienie przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego akronimu NOAC, będącego skrótem pełnej nazwy klasy tych leków i zdomowionego dość silnie w literaturze tematu pozwala na pozostawienie skojarzeń myślowych i ułatwia komunikację [8]. Warto wspomnieć o branych pod uwagę przez Europejską Grupę Roboczą i rozważanych propozycjach dotyczących zmiany nazwy, takich jak: „*non-monitored oral anticoagulants*” (NOAC), „*non-warfarin oral anticoagulants*” (NOAC), „*non-vitamin K antagonists oral anticoagulants*” (NOAC). Zapewne skrót polskiej nazwy klasy leków (NDA) obejmującej bezpośredniego inhibitora trombiny oraz inhibitory czynnika Xa, a w przyszłości inne, będące w fazie prób klinicznych inhibitory czynników krzepnięcia, np. IX lub XII, nie doczekał się tak wyraźnych i jednoznacznych skojarzeń jak skrót NOAC w literaturze anglojęzycznej. Tym łatwiej zaproponować i przyjąć zmianę polskiej nomenklatury: „nowe doustne antykoagulanty (NDA) na: „**doustne antykoagulanty nie-antagoniści witaminy K**”, w przypadku których zastosowany byłby skrót **‘DAnonVK’**. Proponujemy stosowanie takiego właśnie nazewnictwa w przyszłych publikacjach, stanowiskach ekspertów i wytycznych publikowanych w polskiej literaturze medycznej.

Konflikt interesów: Janina Stępińska — udział w badaniach naukowych, honoraria za wykłady, uczestnictwo w grupach doradczych: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Pfizer; Beata Wożakowska-Kapłon — honoraria za wykłady, uczestnictwo w grupach doradczych: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Pfizer; Piotr Pruszczyk — udział w badaniach naukowych, honoraria za wykłady, uczestnictwo w grupach doradczych: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Pfizer; Zbigniew Kalarus — honoraria za wykłady dla firm: Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Bayer, BMS, uczestnictwo w Komitecie Doradczym Boehringer Ingelheim.

Piśmiennictwo

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*, 2008; 141: 757–763.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
5. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
6. http://infarma.pl/fileadmin/doc_uplo...Praktyk_Marketin-gowych_7_02_2012.pdf.
7. Husted S, de Caterina R, Andreotti F et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb Haemost*, 2014; 111: 781–782.
8. Lip GH, Camm AJ, Hylek EM et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants: an appeal for consensus on terminology. *Chest*, 2014; 145: 173–177.