

Czy już spełniliśmy marzenia pacjentów i lekarzy o idealnym leku przeciwkrzepliwym?

prof. dr hab. n. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach

Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin



Tak jak lata 80. i 90. były dla kardiologii erą statyn (większość badań potwierdzających ich skuteczność powstało w tamtych czasach, a przede wszystkim zostały wprowadzone na rynek medyczny i cena preparatów tak spadła, że stały się dostępne dla pacjentów), a potem dwie dekady zostały zarezerwowane dla ostrych zespołów wieńcowych, tak obecnie mamy dekadę środków przeciwkrzepliwych.

Starzejąca się populacja, paradoksalnie postęp medycyny, szczególnie kardiologii, sprzyja epidemii niewydolności serca, w tym różnego rodzaju zaburzeń rytmu, a zwłaszcza migotaniu przedsionków. Oczywiście fakt ten wymusza coraz powszechniejsze, długotrwałe stosowanie środków przeciwkrzepliwych, głównie w prewencji udaru mózgu i różnego rodzaju zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. *Primum non nocere* — to stare powiedzenie lekarskie wymusiło na współczesnej farmakologii poszukiwanie w celu znalezienia możliwie jak najlepszych leków przeciwkrzepliwych — skutecznych w prewencji wyżej wymienionych powikłań i jednocześnie powodujących jak najmniej powikłań krwotocznych, a dodatkowo przyjaznych w stosowaniu przez chorych. No i oczywiście tanich, co już nie jest takie oczywiste w naszym kraju.

W ostatnich latach zarejestrowano w różnych wskazaniach doustne leki przeciwkrzepliwie: dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i, niedostępny w Polsce, endokksaban. Dabigatran jest bezpośrednim wybiórczym inhibitorem trombiny. Rivaroksaban, apiksaban i endokksaban są bezpośrednimi wybiórczymi inhibitorami aktywnego czynnika X. Stosowanie doustnych bezpośrednich inhibitorów IIa i Xa nie wymaga rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi.

Wracając do kardiologii, wyżej wymienione leki mają wskazania do zastosowania przede wszystkim w migotaniu i trzepotaniu przedsionków u chorych bez zastawkowej wady serca po ocenie ryzyka udaru mózgu wg ogólnie znanej skali CHA₂DS₂-VASc.

Największą zaletą leków nowej generacji — NOAC (*Non-vitamin K antagonist Oral Anti Coagulants*) jest ich bezpieczeństwo, prosty sposób dawkowania i brak konieczności monitorowania.

Opublikowano już wiele badań i rejestrów na temat ich zastosowania w niezastawkowym migotaniu przedsionków, m.in. komentowane poniżej badanie XANTUS [1].

Tak naprawdę wcześniejsze cztery inne badania z różnymi NOAC zdecydowały o zastosowaniu tych leków ze wskazaniem na niezastawkowe migotanie przedsionków. Są to badania: RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) z dabigatranem [2], ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) z rivaroksabanem [3], ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) z apiksabanem [4] i ENGAGE AF-TIMI 48 (*Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*) z endokksabanem [5].

Celem badania XANTUS [1] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rivaroksabanu w prewencji udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Jest to badanie prospektywne, obserwacyjne, przeprowadzone wśród dużej, bo liczącej aż 6784 pacjentów w różnych krajach, grupy. Obserwacja chorych trwała średnio 329 dni. Warto podkreślić, że dane demograficzne badanej grupy są reprezentatywne dla populacji w codziennej praktyce lekarskiej, w której chciałoby się zastosować NOAC: średnia wieku wynosi 71,5 roku, z czego 37% pacjentów przekroczyło 75. rok życia. Przeważali mężczyźni (59%), ale grupa kobiet była istotna pod względem liczebności. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu można określić raczej jako średnie. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2 punkty, a średnia wartość CHAD₂DS₂-VASc — 3,4 punkta. Również ryzyko uszkodzenia nerek nie było zbyt duże w populacji badania XANTUS — u 85,6% osób klirens kreatyniny wynosił ≥ 50 ml/min [1].

Wróćmy do „marzeń” o cechach idealnego leku przeciwkrzepliwego na przykładzie rivaroksabanu w populacji pacjentów leczonych w ramach badania XANTUS [1].

1. Przede wszystkim — czy rivaroksaban był skuteczny i bezpieczny? W badaniu XANTUS u 96% chorych po zastosowaniu terapii nie wystąpiły żadne, związane z leczeniem (*treatment emergent*), przypadki udarów mózgu lub zatorowości obwodowej, poważnych krwawień lub zgonów z dowolnej przyczyny. Bezpieczeństwo i skuteczność rivaroksabanu wykazano zresztą we wcześniej przeprowadzonym badaniu ROCKET-AF [3], w którym

porównano jego działanie z powszechnie stosowaną warfaryną. Stwierdzono nie gorsze (*non-inferiority*) działanie w zapobieganiu udarom i zatorowości obwodowej, zanotowano porównywalną częstość występowania poważnych krwawień. W badaniu XANTUS stwierdzono niską częstość występowania związanych z leczeniem zgonów z dowolnej przyczyny (1,9%/rok), poważnych krwawień (2,1%/rok), udarów mózgu i zatorowości obwodowej (0,8%/rok). Również często podnoszony w literaturze przedmiotu problem poważnych krwawień z przewodu pokarmowego nie potwierdził obaw lekarzy praktyków; zapadalność na nie nie przekroczyła 1% na rok (0,9%/rok). Odpowiadając zatem na pierwsze pytanie — był skuteczny i bezpieczny.

2. Czy lek jest bardziej przyjazny dla pacjenta w porównaniu z warfaryną/acenokumarolem? Oczywiście wiele cech rivaroksabanu wykazujących, że tak jest, wynika z jego farmakokinetyki — jest lekiem doustnym, łatwo się go dawkuje, nie ma konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia (przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy), brak istotnych interakcji z pokarmami i lekami, charakteryzuje się szybkim początkiem i szybkim końcem działania. W badaniu XANTUS ponad 75% pacjentów wyraziło zadowolenie z leczenia, a 80% kontynuowało schemat przyjmowania rivaroksabanu raz na dobę przez cały, trwający 1 rok, okres obserwacji.
3. Następną cechą idealnego leku powinna być jego dostępność i niska cena. Komentując te cechy z punktu widzenia polskiego lekarza, o ile lek jest dostępny, to niestety jest drogi, o czym już wspomniałam na początku komentarza, co powoduje, że bardzo często polskich pacjentów na niego nie stać, a już najgorzej jest, jeżeli przerywają oni terapię ze względu na cenę bez porozumienia z lekarzem. Mimo to liczba chorych leczonych

rivaroksabanem w Polsce jest znaczna (wg IMS Health w ubiegłym roku ponad 97 000 pacjentów) i ciągle rośnie.

Podsumowując, dobrze że powstało kolejne badanie dotyczące nowej generacji doustnych leków przeciwkrzepliwych i to dotyczące dużej grupy chorych w codziennej praktyce lekarskiej, bo poszerza ono wiedzę na ich temat. Oczywiście to jeszcze nie koniec tej drogi. Nie można zapominać o konieczności edukacji lekarzy, którzy wprowadzają tę grupę leków, o korzyściach, ale również zagrożeniach — nie każdy chory powinien je stosować, nie każdy chory w takich samych dawkach. Ponadto możliwość monitorowania stężenia leku w nagłych przypadkach jest ograniczona, wciąż brakuje antidotum. Ale z drugiej strony, czy tak często antidotum jest realnie potrzebne? Odpowiedź na to pytanie zostawiam nam — lekarzom praktykom.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Camm AJ, Amarencu P, Haas S et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015; Sep 1. Pii: ehv66 [Epub ahead of print].
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2011; 365: 981–992.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. ENGAGE AF-TIMI. Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2093–2104.