

Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) — co nowego w 2017 roku?

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) — what was new in 2017?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszą na świecie arytmią. Istotnie zwiększa ono ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru mózgu. Wyniki niektórych badań pokazują, że jest to wzrost aż 5-krotny [1, 2]. Dlatego też doustne antykoagulanty (OAC, *oral anticoagulants*)/antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) od dawna

są podstawą leczenia pacjentów z AF, co zapewnia redukcję (o 64%) ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu oraz zmniejszenie (o 26%) ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn w porównaniu z grupą kontrolną lub placebo [3].

Sześć lat temu w grupie OAC dostępne były tylko VKA (np. warfaryna czy acenokumarol). Ze względu na zmienność międzypersonalną i populacyjną ich efektu działania przeciwkrzepliwego, wielu lekarzy niechętnie przepisywało VKA w obawie przed krwawieniem i z powodu błędnego postrzegania ryzyka zakrzepowego dla poszczególnych pacjentów [2]. Dlatego też aż 50% chorych z AF nie otrzymywało OAC w celu zapobiegania udarom niedokrwiennym mózgu [3]. Wyniki nowych badań pokazują, że nowsza grupa leków — doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*) są tak samo lub nawet bardziej skuteczne niż „klasyczne doustne antykoagulanty” w zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z niezastawkowym AF [4–8]. Biorąc pod uwagę to, że w ostatnich latach zmienia się codzienna praktyka przepisywania leków przeciwkrzepliwych, szczególnie ważne wydaje się śledzenie nowych doniesień naukowych oraz ciągłe uzupełnianie wiedzy dotyczącej zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa NOAC. Istotne jest także obserwowanie wyników badań, które zostały uwzględnione w wytycznych towarzystw naukowych.

W ostatnich latach nie tylko bardzo zmieniły się możliwości farmakoterapii oraz wiedza na temat stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i zakrzepowo-zatorowego w tej grupie chorych, ale także struktura demograficzna pacjentów oraz podejście lekarzy do codziennej problematyki leczenia przeciwzakrzepowego.

Niedawno opublikowano wyniki ogromnego rejestru GLORIA-AF (*Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients With Atrial Fibrillation*) — kompleksowego programu rejestrowego pacjentów z AF, który powstał w celu oceny leczenia przeciwzakrzepowego [9]. Metodologia rejestru GLORIA-AF zakłada ciągłe zbieranie danych od pacjentów z nowo rozpoznanym niezastawkowymi AF.

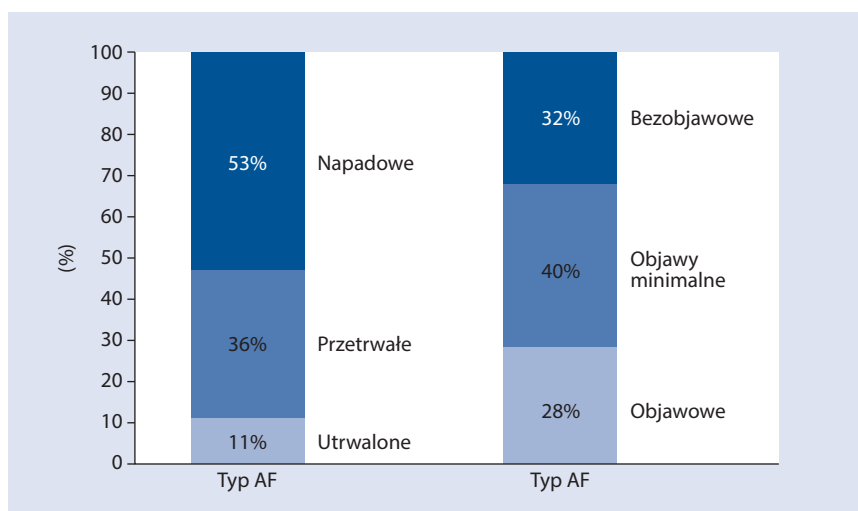
Od listopada 2011 roku do grudnia 2014 roku w sumie 15 641 pacjentów z 984 ośrodków w 44 krajach wzięło udział w badaniu. Spośród nich 15 092 kwalifikowało się do dalszej analizy (Europa 7108 [47,1%]; Ameryka Północna 3403 [22,5%]; Azja 3071 [20,3%]; Ameryka Łacińska 913 [6,0%]; i Afryka/Bliżni Wschód 597 [4,0%]) [10]. Najbardziej rozpowszechnionymi chorobami współistniejącymi na początku badania były: nadciśnienie tętnicze (74,6%), hiperlipidemia (39,9%), niewydolność serca (24,2%), cukrzyca (23,1%), przerost mięśnia lewej komory (20,3%), choroba tętnic wieńcowych (20,3%). Napadowe AF stwierdzono u 53,4% pacjentów, u 35,5% osób zaobserwowano przetrwałą AF, a u 11,1% — utrwalone AF, w porównaniu z 62,6%, 33,8% i 3,7%, odpowiednio, w fazie 1 (ryc. 1) [10]. AF było objawowe u 28,2% chorych, a dające minimalnie objawy lub bezobjawowe w 71,8% przypadków (ryc. 1) [10].

Doustne antykoagulanty przepisano 79,9% pacjentom. Prawie połowa (47,6%) otrzymała NOAC, a 32,3% — VKA. Kwas acetylosalicylowy (ASA) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem przeciwplatekcyjnym przyjmowało 12,1% osób; 7,8% chorych nie otrzymało leku przeciwzakrzepowego (ryc. 2). Wśród pacjentów z CHA₂DS₂-VASc równym 1 19,3%

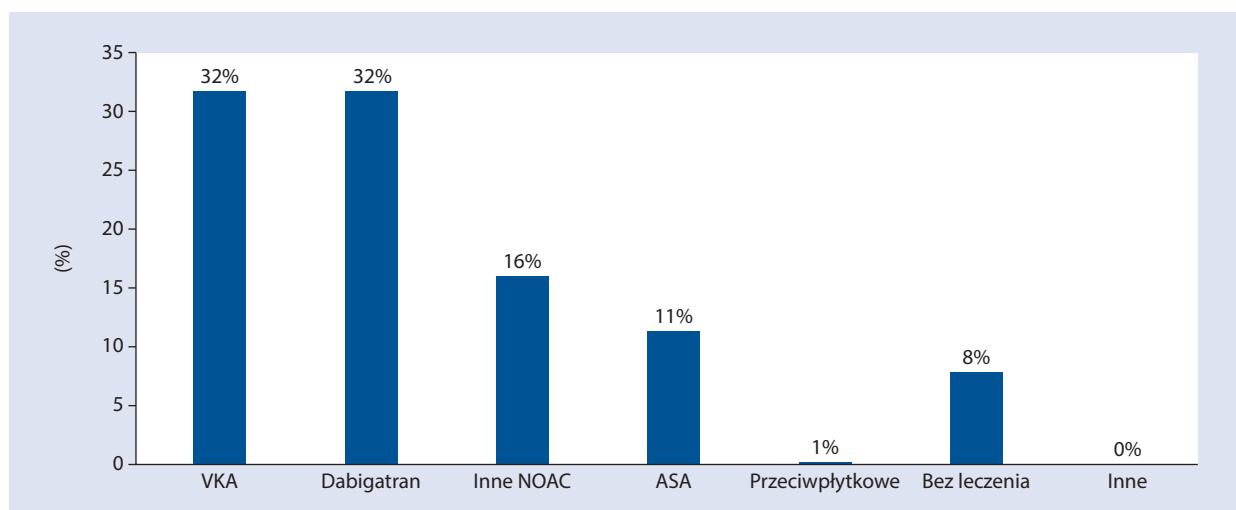
Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel: ++48 22 599-19-58, faks: ++48 22 599-19-57, e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Supplement Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2017



Rycina 1. Typy migotania przedsionków (AF) według rejestru GLORIA-AF [9]



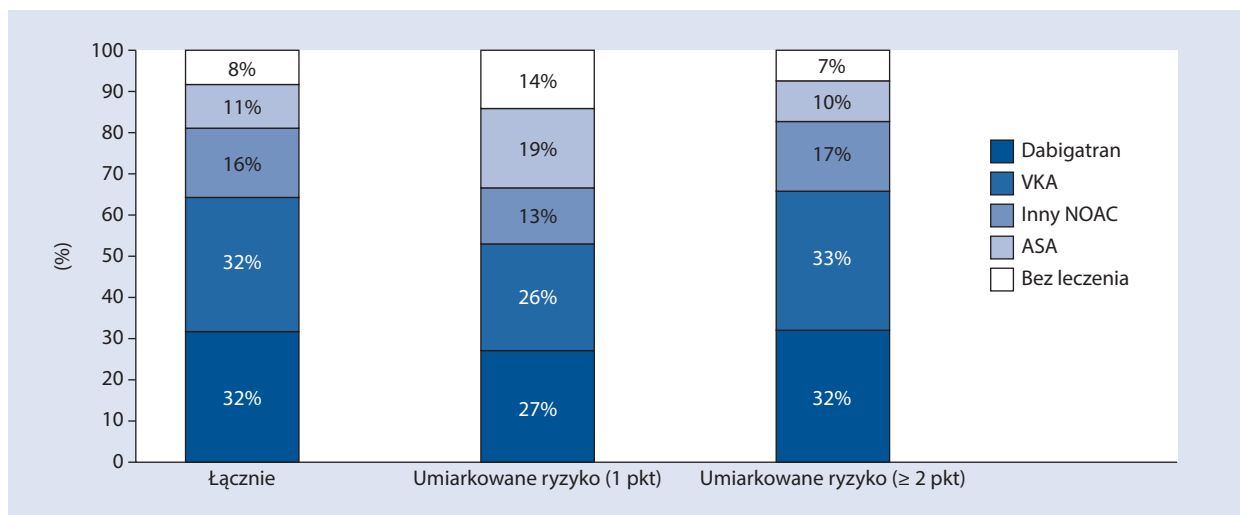
Rycina 2. Rodzaj leczenia przeciwzakrzepowego w migotaniu przedsionków według rejestru GLORIA-AF [9]; ASA — kwas acetylosalicylowy; NOAC — doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; VKA — antagoniści witaminy K

przyjmowało ASA, a 14,1% nie zostało poddanych terapii przeciwkrzepliwej. Również w podgrupie chorych z CHA_2DS_2 -VASc ≥ 2 10% otrzymywało ASA, a 6,8% nie było leczonych. W ośrodkach europejskich 52,3% pacjentów stosowało NOAC, a 37,8% — VKA. ASA lub inne leki przeciwpłytkowe przepisano 6,0% pacjentów, natomiast 3,8% chorych nie zostało poddanych terapii przeciwkrzepliwej (ryc. 3). Na początku fazy drugiej rejestru GLORIA-AF zaobserwowano dużą częstość przepisywania NOAC u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AF, co było widoczne już w pierwszych latach po wprowadzeniu NOAC na rynek, zwłaszcza w Europie i Ameryce Północnej, gdzie leki te były przepisywane częściej niż VKA. Pokazuje to, jak istotne znaczenie mają obecnie NOAC w leczeniu pacjentów z AF.

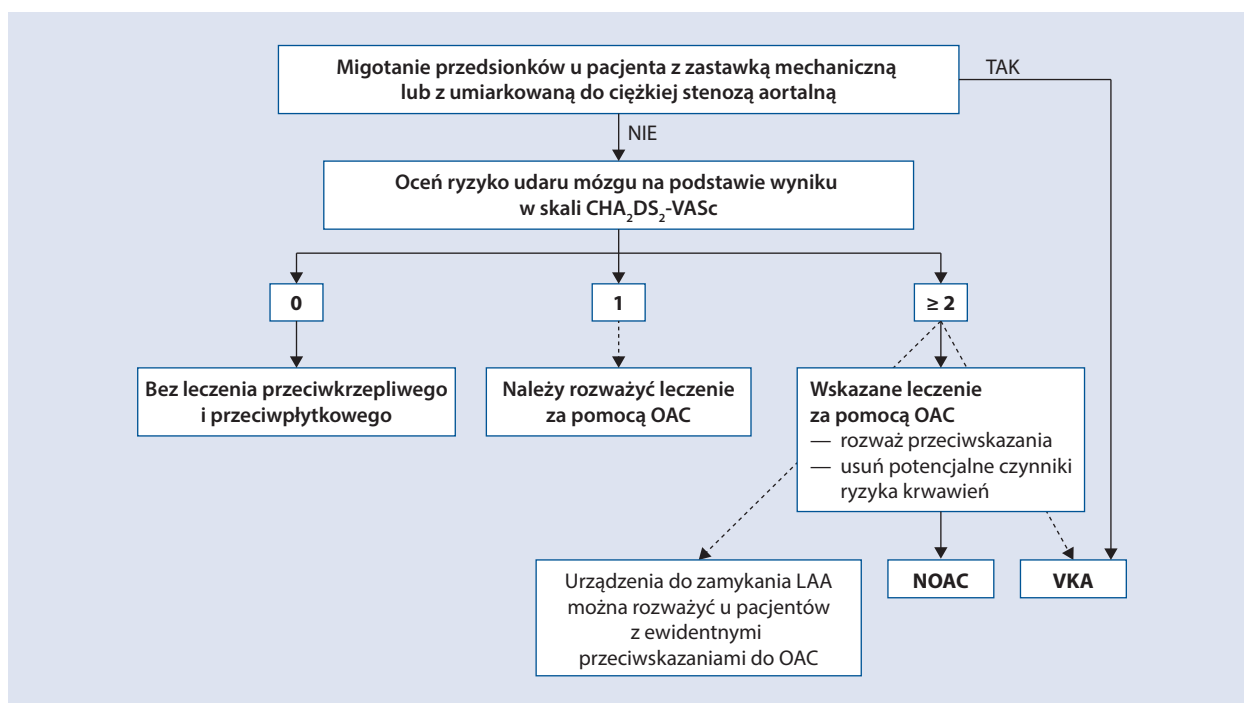
Jest to tym bardziej ważne w kontekście wyników nowych badań dotyczących AF. W 2016 roku opublikowano nowe

wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [10], w których — podobnie jak w poprzedniej edycji — utrzymano istotną preferencję NOAC nad VKA (ryc. 4). Ponadto, ubiegły rok przyniósł rewolucję na polskim rynku leczenia przeciwzakrzepowego. Było to związane z zarejestrowaniem w Polsce po raz pierwszy antidotum dla NOAC — idarucizumabu, odwracającego działanie jednego z dostępnych na polskim rynku NOAC — dabigatranu, co pozwala na bezpieczną antykoagulację przy zastosowaniu tej substancji, a także na ewentualne szybkie odwrócenie jego działania w przypadku wystąpienia krwawienia.

Opublikowana niedawno w „New England Journal of Medicine” analiza dotycząca odwracania działania przeciwzakrzepowego dabigatranu u pacjentów, u których istnieją wskazania do pilnego leczenia operacyjnego lub tych,



Rycina 3. Rodzaj leczenia przeciwzakrzepowego w migotaniu przedsionków w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego według rejestru GLORIA-AF [9]; ASA — kwas acetylosalicylowy; NOAC — doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; VKA — antagoniści witaminy K



Rycina 4. Pozycja poszczególnych metod leczenia przeciwzakrzepowego w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [10]; LAA — uszko lewego przedsionka; NOAC — doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; OAC — doustne antykoagulanty; VKA — antagoniści witaminy K

u których wystąpiło krwawienie, pokazała, że idarucizumab stanowi skuteczne antidotum dla dabigatranu [11]. Pierwotnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było maksymalne procentowe odwrócenie efektu antykoagulacyjnego dabigatranu w ciągu 4 godzin po podaniu idarucizumabu na podstawie mierzonego czasu krzepnięcia. Do badania włączono 503 pacjentów. Mediana maksymalnego odwró-

cenia działania dabigatranu, ocenianego na podstawie zmian parametrów krzepnięcia, wynosiła 100% (95% CI 100–100). U pacjentów, u których zastosowano dabigatran z powodu krwawienia, średni czas do zakończenia krwawienia wyniósł 2,5 godziny, a w drugiej grupie mediana czasu do rozpoczęcia planowanej procedury operacyjnej wynosiła 1,6 godziny. Po 90 dniach zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 6,3%

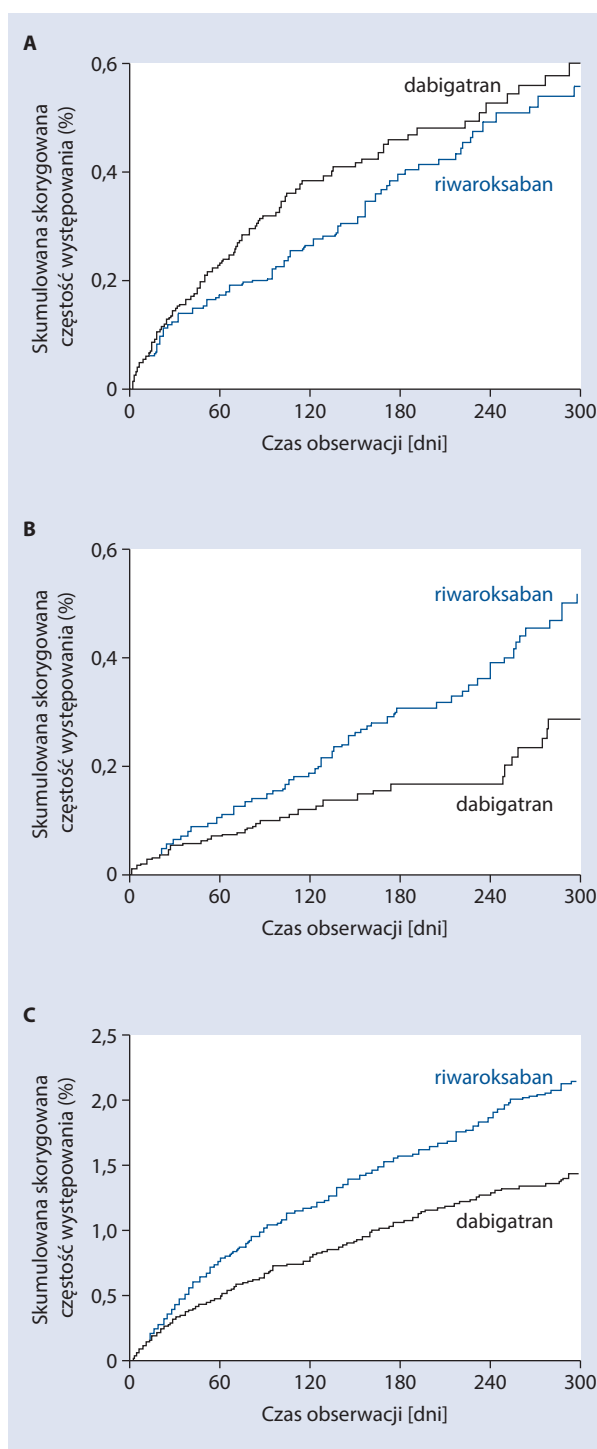
osób z grupy z krwawieniem oraz u 7,4% pacjentów z grupy poddanej operacji. Nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane związane z podaniem idarucizumabu.

Pozycję NOAC wzmocniły także nowe metaanalizy opublikowane w ciągu ostatnich miesięcy. Jedną z nich to praca Bajaj i wsp. [12]. Sześć randomizowanych badań zostało uwzględnionych w ostatecznej analizie/przeglądzie. Zebrano dane o niedokrwiennych udarach mózgu, poważnych krwawieniach i złożonym pierwszorzędnym punkcie końcowym dotyczącym bezpieczeństwa, zdefiniowanym na podstawie różnych randomizowanych badań kontrolowanych. Sześć badań z randomizacją obejmujących 59 627 pacjentów, porównujących sześć strategii leczenia, zostało włączonych do analizy. Wszystkie strategie profilaktyki wiązały się z porównywalnym ryzykiem udaru niedokrwiennego. W analizie oceny bezpieczeństwa i skuteczności apiksaban, edoksaban i dabigatran wypadły w rankingu lepiej — zarówno w stosunku do VKA, jak i riwaroksabanu (ryc. 4).

Bardzo istotnych danych dostarczyło także badanie Grahama i wsp. [13]. Jego celem było porównanie ryzyka udaru zakrzepowo-zatorowego, krwotoku śródczaszkowego, poważnego pozaczaszkowego krwawienia, w tym poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i śmiertelności w grupie pacjentów z AF, którzy rozpoczęli leczenie dabigatranem lub riwaroksabanem w celu prewencji udaru mózgu. Przeanalizowano dane 11 8891 chorych z AF w wieku 65 lat lub więcej (ryc. 5).

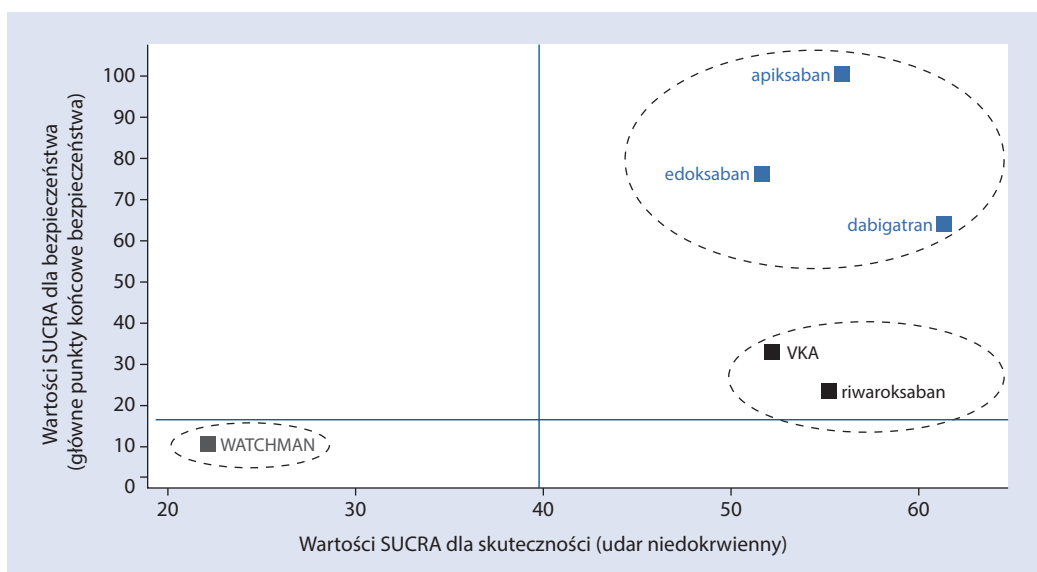
Podczas obserwacji wystąpiły 2537 epizody sklasyfikowane jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w tym 306 udarów mózgu, 176 krwawień śródczaszkowych, 1209 istotnych krwawień pozaczaszkowych, z czego 1018 (84,2%) stanowiły krwawienia z przewodu pokarmowego. W czasie obserwacji zmarło łącznie 846 pacjentów. Zastosowanie riwaroksabanu wiązało się ze statystycznie nieistotnym zmniejszeniem ryzyka udaru zakrzepowo-zatorowego (HR 0,81; 95% CI 0,65–1,01); statystycznie istotnym wzrostem ryzyka krwotoku śródczaszkowego (HR 1,65; 95% CI 1,20–2,26) oraz poważnych krwawień pozaczaszkowych (HR 1,48; 95% CI 1,32–1,67), w tym poważnych krwawień z przewodu pokarmowego (HR 1,40; 95% CI 1,23–1,59). Stwierdzono także wzrost ryzyka zgonu, który był na granicy istotności statystycznej (HR 1,15; 95% CI 1,00–1,32). Warto zauważyć, że zwiększona częstość krwotoku śródczaszkowego podczas leczenia riwaroksabanem przekroczyła obserwowane u pacjentów zmniejszenie ryzyka udaru zakrzepowo-zatorowego.

Zawężono także analizę do 30 dni obserwacji, podczas których ryzyko zgonu wynosiło, odpowiednio, 9,2% (udar zakrzepowo-zatorowy), 31,8% (krwotok śródczaszkowy), 3,1% (poważne krwawienia pozaczaszkowe), 3,3% (poważne krwawienie z przewodu pokarmowego), 2,7% (wszystkich hospitalizowanych z pozaczaszkowym krwawieniem) i 9,7% (świeży zawał serca). Opisane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz punktów końcowych nie różniło się istotnie



Rycina 5. Porównanie riwaroksabanu i dabigatranu u pacjentów z migotaniem przedsionków; A. Udar zakrzepowo-zatorowy; B. Krwotok śródczaszkowy; C. Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego

między wyselekcjonowanymi podgrupami. Jedynie w stosunku do poważnych krwawień z przewodu pokarmowego zwiększone ryzyko leczenia riwaroksabanem zmniejszało się wraz z wiekiem, a śmiertelność podczas terapii tym lekiem była



Rycina 6. Porównanie współczynników skuteczności i bezpieczeństwa [18]; VKA — antagoniści witaminy K

znacząco większa u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz u osób z $\text{CHADS}_2 > 2$ (ryc. 6).

Ostatnim z bardzo istotnych artykułów naukowych, o których nie można zapomnieć, omawiając najważniejsze badania dotyczące NOAC z ostatnich miesięcy, jest badanie Nielsena i wsp. [14]. Dotyczyło ono małych dawek NOAC, a konkretnie ich skuteczności i bezpieczeństwa. Miało na celu przeanalizowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apiksabanu 2,5 mg, dabigatranu 110 mg i riwaroksabanu 15 mg w porównaniu z warfaryną u pacjentów z AF, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą OAC. 55 644 pacjentów z AF, którzy spełnili kryteria włączenia, zostało podzielonych na grupy według rodzaju terapii: apiksaban ($n = 4400$), dabigatran ($n = 8875$), riwaroksaban ($n = 3476$), warfaryna ($n = 38\,893$). Średni wiek całej populacji wynosił 73,9 roku. W ciągu roku obserwacji stosowanie apiksabanu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia incydentu niedokrwiennego: udaru mózgu/zatoru w krążeniu obwodowym (4,8%), podczas gdy w przypadku dabigatranu, riwaroksabanu oraz warfaryny częstość tych zdarzeń wynosiła odpowiednio 3,3%, 3,5% i 3,7%. Przeanalizowano ryzyko wystąpienia niekorzystnych incydentów podczas leczenia poszczególnymi NOAC w porównaniu z warfaryną i wykazano, że iloraz szans wynosił 1,19 (95% CI 0,95–1,49) dla apiksabanu, 0,89 (95% CI 0,77–1,03) dla dabigatranu i 0,89 (95% CI 0,69–1,16) dla riwaroksabanu.

W omawianym badaniu dotyczącym zmniejszenia dawki NOAC w schematach przeciwzakrzepowych zanotowano, że stosowanie apiksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę wiązało się z tendencją do wyższego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu/zatorowości obwodowej w porównaniu z warfaryną, natomiast w przypadku riwaroksabanu 15 mg podawanego raz dziennie i dabigatranu 110 mg stosowanego

dwa razy dziennie wykazano tendencję do obniżania ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Częstość występowania krwawień (głównego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa) była znacząco niższa dla dabigatranu, ale nie różniła się istotnie dla apiksabanu i riwaroksabanu w porównaniu z warfaryną.

W innym z badań oceniano zastosowanie NOAC u pacjentów, u których wystąpił już uprzednio udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny [15]. Odnotowano, że w tej grupie chorych apiksaban i dabigatran zmniejszały ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (udar niedokrwienny mózgu lub krwawienie wewnątrzczaszkowe) podobnie skutecznie jak warfaryna (HR 0,70; 95% CI 0,33–1,48 oraz HR 0,53; 95% CI 0,26–1,07), jednocześnie nie zwiększając istotnie ryzyka poważnych krwawień.

Inne interesujące badania odnoszą się do rzadko poruszanego problemu, jakim jest podwyższone ryzyko występowania osteoporozy i związanych z nią złamań u osób leczonych OAC [16]. W analizie dotyczącej ponad 50 000 pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo wykazano, że u osób, u których zastosowano dabigatran, ryzyko wystąpienia złamań było o około 70% niższe (RR 0,38; 95% CI 0,22–0,66) niż u chorych przyjmujących warfarynę. Jest to tym istotniejsze, że potwierdza również inną tezę zawartą w kolejnym badaniu, które pokazało, że w długotrwałej obserwacji leczenie dabigatranem generuje niższe koszty niż w przypadku stosowania warfaryny, ponieważ wiąże się z mniejszą koniecznością wykonywania badań dodatkowych oraz znacznie mniejszą potrzebą wizyt w szpitalu [17].

Podsumowując, NOAC stanowią bardzo ważną, coraz powszechniej stosowaną opcję leczenia przeciwzakrzepowego w grupie pacjentów z AF. W ciągu pierwszych kilku lat po zarejestrowaniu dabigatranu, a później innych NOAC, wyka-

zono, że są one potrzebną i bardzo chętnie stosowaną grupą leków, które w kolejnych latach stopniowo wyprzedzają VKA w niemalże wszystkich aspektach. Wyniki najnowszych badań pokazują, że cechują się one coraz lepiej zbadanymi bezpieczeństwem i skutecznością, a „na czoło wyścigu NOAC” zaczynają się wysuwać konkretne substancje, np. dabigatran.

Konflikt interesów: honoraria wykładowe od Boehringer Ingelheim oraz MSD.

Piśmiennictwo

- Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet*. 2002; 359: 593–603.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983–988.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857–867.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–2104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al.; for the Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006; 27: 3018–3026.
- Tulner LR, Van Campen JP, Kuper IM, et al. Reasons for under-treatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging*. 2010; 27: 39–50.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al.; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 777–785.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–2962.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
- Bajaj NS, Kalra R, Patel N, et al. Comparison of approaches for stroke prophylaxis in patients with non-valvular atrial fibrillation: network meta-analyses of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163608.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(11): 1662–1671.
- Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017; 356: j510.
- Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2017; 48(8): 2142–2149. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017474.
- Lau WC, Chan EW, Cheung CL, et al. Association between dabigatran vs warfarin and risk of osteoporotic fractures among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 2017; 317(11): 1151–1158. doi: 10.1001/jama.2017.1363.
- Reynolds SL, Ghate SR, Sheer R, et al. Healthcare utilization and costs for patients initiating Dabigatran or Warfarin. *Health Qual Life Outcomes*. 2017; 15(1): 128. doi: 10.1186/s12955-017-0705-x.
- Bajaj NS, Kalra R, Patel N, et al. Comparison of approaches for stroke prophylaxis in patients with non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163608. doi: 10.1371/journal.pone.0163608.