

# Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa w ostrych zespołach wieńcowych

## Direct factor Xa inhibitors in acute coronary syndromes

Mariusz Kłopotowski, Łukasz A. Małek, Witold Rużyłło

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2009; 5, 1 (15): 35-40

**Słowa kluczowe:** leczenie przeciwkrzepliwe, czynnik Xa, ostry zespół wieńcowy, badanie kliniczne

**Key words:** antithrombotic treatment, factor Xa, acute coronary syndrome, clinical trial

### Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają, obok nowotworów, główną przyczyną zgonów w krajach uprzemysłowionych [1]. Badania nad lekami, które skuteczniej niż dotychczas stosowane zapobiegałyby zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym budzą więc ogromne zainteresowanie i nadzieję [2]. Wprowadzenie do leczenia kwasu acetylosalicylowego, a następnie dołączenie doustnego antykoagulantu lub drugiego leku przeciwplatekowego (klopidogrelu i ostatnio prasugrelu) pozwoliło zredukować śmiertelność oraz liczbę kolejnych zdarzeń niedokrwiennych u chorych po zawale mięśnia sercowego [3–6]. Jednakże, pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego i przestrzegania zasad wtórnej prewencji, w ciągu roku u kilkunastu procent chorych dochodzi do kolejnych incydentów wieńcowych lub zgonów [7, 8]. Potencjalne korzyści płynące z intensywnej terapii przeciwplatekowej i przeciwkrzepliwej mogą być dodatkowo zminimalizowane na skutek wystąpienia powikłań krwotocznych [9].

Zasadne jest więc poszukiwanie bardziej efektywnej farmakoterapii, zapobiegającej większej liczbie kolejnych incydentów niedokrwiennych i niezwiększającej przy tym ryzyka krwawień. Obok leczenia przeciwplatekowego, duże nadzieje wiąże się z nowymi lekami przeciwkrzepliwymi, w tym bezpośrednimi, selektywnymi inhibitorami aktywnego czynnika X (Xa) [10]. Szczególnym optymizmem napawają wyniki badań z tą grupą leków w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych po zabiegach ortopedycznych [11, 12]. Jeden z preparatów – rivaroksaban

– został już zarejestrowany w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu kolanowego lub biodrowego [13]. Równocześnie prowadzonych jest kilka badań, które mają ustalić skuteczność i bezpieczeństwo tej grupy leków w porównaniu z warfaryną w długoterminowej antykoagulacji chorych z migotaniem przedsionków [14–16].

W niniejszym artykule przedstawiono mechanizm działania inhibitorów czynnika Xa, wynikające z tego korzyści i niebezpieczeństwa oraz omówiono dotychczasowy stan wiedzy i potencjalną rolę tej grupy leków w terapii pacjentów z chorobą wieńcową, a w szczególności z ostrym zespołem wieńcowym (OZW).

### Podstawa działania inhibitorów czynnika Xa

Uszkodzenie śródbłonka i pęknięcie blaszki miażdżycowej u chorych z OZW powoduje aktywację układu krzepnięcia oraz płytek krwi. W rezultacie dochodzi do powstania skrzepliny, która w szybkim czasie całkowicie bądź częściowo zamyka światło naczynia wieńcowego, prowadząc do niedokrwienia mięśnia sercowego [17]. Leki hamujące aktywność płytek krwi oraz leki przeciwkrzepliwe stanowią jeden z zasadniczych elementów zapobiegania zawałom mięśnia sercowego i leczenia ich ostrej fazy [18, 19].

Obecnie, z różnych wskazań, w leczeniu przeciwkrzepliwym krótko- lub długoterminowym możemy stosować: heparynę niefrakcjonowaną (ang. *unfractionated heparin*, UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *low molecu-*

**Adres do korespondencji/Corresponding author:** lek. med. Mariusz Kłopotowski, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 72, faks +48 22 613 38 19, e-mail: mkłopotowski@hotmail.com  
Praca wpłynęła 17.02.2009, przyjęta do druku 11.03.2009.

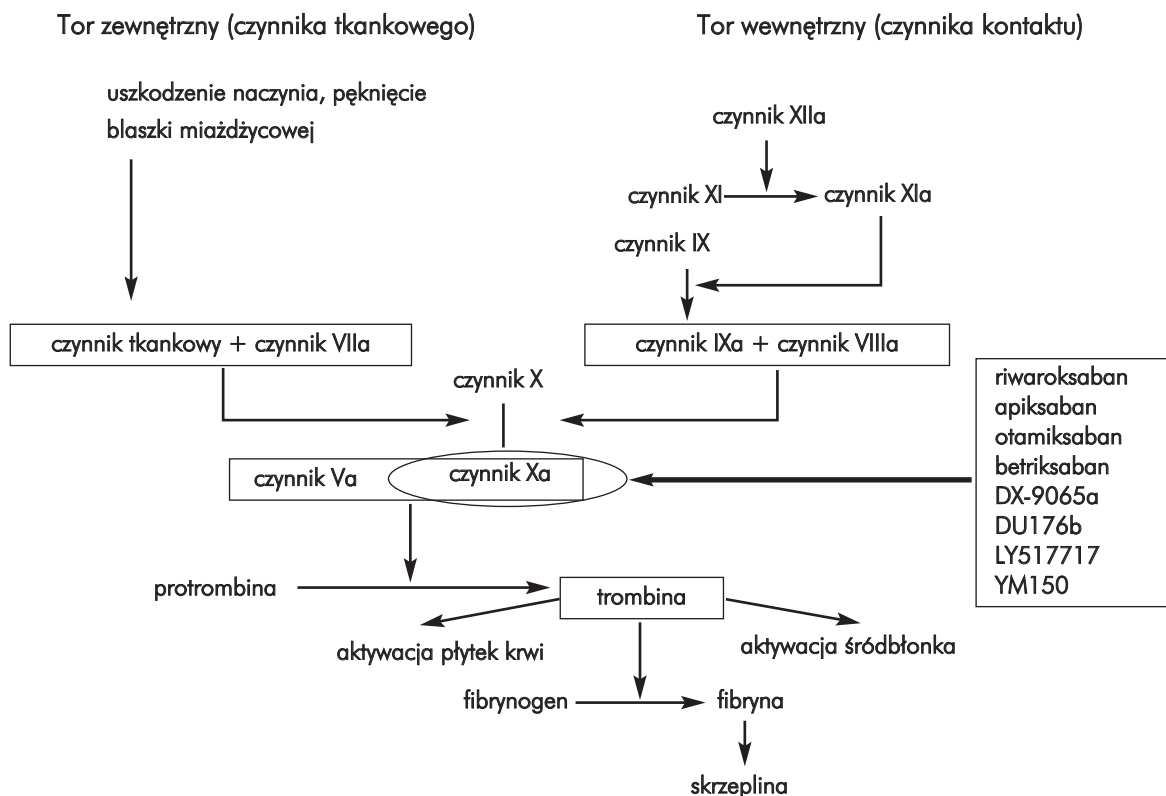
lar weight heparin, LMWH), syntetyczny pentasacharyd – fondaparynuks, antagonistów witaminy K (warfarynę lub acenokumarol) oraz bezpośredni inhibitor trombiny – bivalirudynę [2]. Kolejną grupą leków są bezpośrednie, selektywne inhibitory aktywnego czynnika X – ksabany [20].

O ile w leczeniu ostrych stanów kardiologicznych parenteralne antykoagulanty stanowią cenną alternatywę dla UFH, to nadal oczekiwana jest wygodniejsza i skuteczniejsza przewlekła terapia przeciwkrzepliwa [21, 22]. Heparyna niefrakcjonowana, LMWH oraz fondaparynuks są podawane pozajelitowo, co ogranicza ich długoterminowe stosowanie, szczególnie w warunkach ambulatoryjnych. Antagoniści witaminy K występują jedynie w formie doustnej, ale mają wąskie okno terapeutyczne, nieprzewidywalną, zależną od czynników genetycznych farmakokinetykę oraz wchodzi w interakcje z pokarmem i innymi lekami często stosowanymi u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi [21, 22]. W rezultacie terapia warfaryną lub acenokumarolem wymaga stałego monitorowania wskaźnika INR. Systematyczna kontrola INR bywa jednak uciążliwa, a zalecane wartości wskaźnika uzyskuje się zaledwie u mniej niż połowy chorych. Pozostali chorzy albo są narażeni na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych (z zagrażającymi życiu włącznie), albo nie są leczeni skutecz-

nie, mimo regularnego przyjmowania leku [23]. Ograniczenia te sprawiły, że konieczne stało się poszukiwanie cząstek skutecznie hamujących krzepnięcie krwi, niewymagających stałej kontroli i korygowania dawki.

Teoretycznie poprawa bezpieczeństwa leku przeciwkrzepliwego poprzez zwiększenie okna terapeutycznego, skrócenie okresu półtrwania, możliwość szybkiego odwrócenia działania w razie przedawkowania oraz przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy pozwoliłaby zniwelować ryzyko powikłań krwotocznych, zwiększając jednocześnie skuteczność prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych [10].

W przeciwieństwie do „tradycyjnych” leków przeciwkrzepliwych działających nieselektywnie na kaskadę układu krzepnięcia, nowe leki ukierunkowane są na hamowanie aktywności pojedynczych enzymów [2]. Potencjalnie hamowanie któregośkolwiek z czynników kaskady krzepnięcia zmniejsza ryzyko powstania skrzepliny. Jednak dopiero czynnik Xa oraz trombina (czynnika IIa) są wspólnymi elementami zewnętrznego i wewnętrznego toru krzepnięcia (ryc. 1.). Z uwagi na centralne miejsce w hemostazie czynnik Xa stał się atrakcyjnym celem dla leczenia farmakologicznego. W rezultacie przez ostatnie lata nastąpił dynamiczny rozwój badań nad powstaniem cząstek bezpośrednio i selektywnie blokujących aktywny czyn-



Ryc. 1. Uproszczony schemat układu krzepnięcia. Strzałką zaznaczono miejsce działania bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa

Fig. 1. Simplified diagram of anticoagulation cascade. Arrow shows the place of action of direct factor Xa inhibitors

nik X, a obecnie jesteśmy świadkami „wyścigu” o zarejestrowanie pierwszego preparatu z tej grupy leków w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. Wystarczy wspomnieć, że arytmia ta dotyczy szacunkowo 4,5 mln chorych w Unii Europejskiej i 2 mln w Stanach Zjednoczonych, a ich liczba stale rośnie [20, 24].

Czynnik X jest syntetyzowaną w wątrobie proteazą serynową zależną od witaminy K, która pod wpływem innych enzymów kaskady krzepnięcia przechodzi w formę aktywną. W połączeniu z aktywnym czynnikiem V, w obecności jonów wapnia, czynnik Xa tworzy tzw. kompleks protrombiny, katalizujący przekształcenie protrombiny (czynnik II) w trombinę (czynnik IIa) (ryc. 1.). Jedną cząstką czynnika Xa katalizuje powstanie około tysiąca aktywnych molekuł trombiny.

Zahamowanie czynnika Xa może odbywać się bezpośrednio poprzez wiązanie z jego miejscem aktywnym albo, jak w przypadku UFH, LMWH oraz fondaparinyksu, za pośrednictwem antytrombiny, przy czym wymienione leki cechuje coraz większa selektywność [2, 21]. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa wiążą się w stosunku 1:1 zarówno z wolnym czynnikiem Xa, jak i znajdującym się w kompleksie protrombiny, przez co teoretycznie mogą wywoływać większy efekt przeciwkrzepliwy [25, 26]. Istotną zaletą tych leków jest nieindukowanie trombocytopenii oraz osteoporozy, co bywa poważnym powikłaniem przy stosowaniu heparyn [20]. Dodatkowo, w odróżnieniu od heparyn, po odstawieniu bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa nie obserwowano przejściowego stanu nadkrzepliwości w mechanizmie zwiększonej aktywności trombiny „z odbicia”

(ang. *rebound effect*) [27]. Warto jednak przypomnieć, że zastosowanie selektywnych inhibitorów czynnika Xa: fondaparinyksu i zbyt małych dawek otamiksabanu, podczas interwencji wieńcowej wiązało się z powstawaniem skrzepin w cewniku. Fakt ten wytłumaczono częściowo brakiem wpływu tych leków (w przeciwieństwie do UFH i LMWH) na aktywność czynników toru wewnętrznego krzepnięcia (czynnika kontaktu). Teoretycznie może to mieć znaczenie nie tylko podczas zabiegów wewnątrznaczyniowych, ale również u chorych ze sztucznymi zastawkami.

Ciekawym i wartym odnotowania faktem jest zmniejszenie przez selektywny inhibitor Xa restenozy po angioplastyce balonowej [28, 29]. Obserwacja ta dotyczy jednak jedynie modelu zwierzęcego i nie została jak dotąd potwierdzona u ludzi.

Z praktycznego punktu widzenia trzeba pamiętać, że bezpośrednie inhibitory Xa nie pozostają bez wpływu na czas koalinowo-kefalinowy oraz czas protrombinowy [25, 26]. Parametrów tych nie używa się jednak w celu monitorowania efektów leczenia. Ograniczeniem tej grupy leków jest brak antidotum w razie przedawkowania lub krwawienia, ale ich czas półtrwania jest zbliżony do heparyn drobnocząsteczkowych [2].

Biorąc pod uwagę fakt, że ksabany wywierają przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy i nie wymagają stałego monitorowania, rozpoczęto badania I fazy u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (tab. 1.). Rozwijają się one w dwóch kierunkach: bezpośrednie inhibitory czynnika Xa podawane dożylnie w ostrej fazie OZW (otamiksaban, DX-9065a) oraz doustnie u chorych po zawale mięśnia sercowego w prewencji wtórnej incydentów niedokrwiennych

**Tabela 1.** Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa w ostrych zespołach wieńcowych i innych wskazaniach

**Table 1.** Direct factor Xa inhibitors in acute coronary syndromes and other indications

Lek	Droga podania	Biodostępność	Okres półtrwania [godz.]	Droga eliminacji	Badania kliniczne ostry zespół wieńcowy/ /profilaktyka wtórna po zawale	Wybrane badania kliniczne w innych grupach chorych
<b>W ostrym zespole wieńcowym</b>						
Otamiksaban	<i>i.v.</i>	–	2–3	nerkowa ≈ 25%	SEPIA-ACS 1 – TIMI 42	–
DX-9065a	<i>i.v.</i>	–	1–5	nerkowa 75–80%	XaNADU-ACS	–
<b>W profilaktyce wtórnej po zawale</b>						
Riwaroksaban	<i>p.o.</i>	60–80%	6–9	nerkowa ≈ 65%	ATLAS ACS TIMI 46 ATLAS ACS TIMI 51	RECORD 1-3 (aloplastyka stawu) EINSTEIN-DVT/PE (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich) ROCKET AF (migotanie przedsionków)
Apiksaban	<i>p.o.</i>	50–85%	12	nerkowa ≈ 25%	APPRAISE I APPRAISE II	ADVANCE 1–3 (aloplastyka stawu) ARISTOTLE (migotanie przedsionków)

(riwaroksaban, apiksaban). Dodanie leku przeciwkrzepliwego do podwójnego leczenia przeciwplatekowego budzi oczywiście obawę o zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych [30]. Dotychczas brakowało badań oceniających taką koncepcję leczenia u chorych po zawale mięśnia sercowego i bez dodatkowych wskazań do antykoagulacji [31]. Z kolei wyniki analiz porównujących skuteczność terapii kwasem acetylosalicylowym vs kwasem acetylosalicylowym z warfaryną u chorych po incydentach wieńcowych nie są spójne [4, 32–34]. Badanie WARIS-2 wykazało korzyść z dołączenia warfaryny do kwasu acetylosalicylowego u chorych po zawale serca w prewencji kolejnych zdarzeń niedokrwiennych, ale za cenę większej liczby krwawień [4]. Inne badania nie potwierdziły jednak przewagi terapii skojarzonej [32, 33]. Opublikowana w 2006 r. metaanaliza wykazała, że na 1000 chorych otrzymujących dodatkowo warfarynę z docelowym INR 2–3, u 20 unika się niezakończonych zgonem zawału serca, a u 10 udaru niedokrwiennego mózgu, przy czym efekt ten osiąga się kosztem dodatkowych 10 poważnych krwawień [35].

Nie można jednak zapomnieć, że inhibitory Xa są odrębną grupą leków i dodane w odpowiedniej dawce do „standardowego” leczenia mogą okazać się skuteczne w zapobieganiu kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym bez zwiększenia liczby powikłań krwotocznych. Innym lekiem przeciwkrzepliwym niewymagającym monitorowania, który w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym zmniejszył liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych bez istotnego statystycznie zwiększenia odsetka krwawień, był bezpośredni inhibitor trombiny – ksimegatan [36]. Lek został jednak wycofany z użycia z uwagi na hepatotoksyczność.

## Badania kliniczne w ostrym zespole wieńcowym

### Otamiksaban

Pierwsze duże badanie kliniczne z otamiksabanem mające na celu wybranie optymalnej dawki leku dotyczyło chorych poddawanych planowej angioplastyce wieńcowej, których randomizowano do grupy otrzymującej jedną z 5 dawek otamiksabanu lub heparyny niefrakcjonowanej [37]. Stosowanie inhibitorów glikoproteiny (GP) IIb/IIIa pozostawiono w gestii operatora. Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci istotnej zmiany stężenia fragmentów protrombiny (F1+2) w porównaniu z UFH stwierdzono jedynie w przypadku najwyższej dawki leku. Z kolei inny pierwszorzędowy parametr oceny – aktywność anty-Xa – wzrastał wraz ze wzrostem dawki leku. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły ocena krwawień oraz incydentów niedokrwiennych. Istotne zdarzenia krwotoczne w trakcie pierwszych 3 dni od zabiegu występowały w poszczególnych grupach z podobną częstością co u chorych leczonych UFH. Nie obserwowano także różnic między grupami w odniesieniu do częstości zdarzeń niedokrwiennych. Zwrócono jednak uwagę na wystąpienie u 2 chorych, którzy otrzymali najniższą daw-

kę otamiksabanu, a jednocześnie nie byli leczeni inhibitorem GP IIb/IIIa, zakrzepicy na cewniku lub liderze.

Niedawno zakończyła się rekrutacja pacjentów do pierwszego badania leku u chorych pośredniego lub wysokiego ryzyka z ostrym zespołem wieńcowym bez przetwałego uniesienia odcinka ST, którzy zostali zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zakwalifikowani do wczesnego leczenia inwazyjnego [38]. Wszyscy chorzy otrzymywali jednocześnie podwójne leczenie przeciwplatekowe, a około zabiegowo jedną z 5 dawek otamiksabanu lub UFH z eptifibatydem. W grupie otamiksabanu dopuszczalne było podanie ratunkowe eptifibatydu w razie nawrotu niedokrwienia lub powikłań zakrzepowych w trakcie angioplastyki wieńcowej. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę częstości zgonów, zawałów serca, potrzeby pilnej rewaskularyzacji i konieczność ratunkowego zastosowania eptifibatydu w ciągu 7 dni od zabiegu. Wyniki badania zostaną zaprezentowane wkrótce.

### DX-9065a

Pierwsze badanie kliniczne ukierunkowane na ocenę farmakokinetyki i farmakodynamiki leku u osób z chorobą sercowo-naczyniową przeprowadzono w grupie 73 osób poddawanych planowej angioplastyce wieńcowej [39]. Lek podawano dożylnie w postaci stałego bolusa, a następnie stosowano wlew leku lub placebo przez 72 godziny zgodnie z jednym z czterech dostosowanych do masy chorego schematów. Obserwowane nieliczne nieduże krwawienia dotyczyły głównie miejsca wkłucia, a ich częstość nie zmieniła się istotnie wraz ze zmianą dawki wlewu. W czasie infuzji oraz w okresie eliminacji leku nie obserwowano także istotnych zmian stężenia hemoglobiny, kreatyniny w surowicy, liczby płytek krwi oraz aktywności enzymów wątrobowych w poszczególnych grupach. Stężenie leku w surowicy korelowało silnie z aktywnością anty-Xa, czasem protrombinowym i INR, ale znacznie słabiej z czasem kaolinowo-kefalinowym. Następnie wykonano badanie II fazy u 402 chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez przetwałego uniesienia odcinka ST, których randomizowano do leczenia około zabiegowego UFH, niską lub wysoką dawką DX-9065a (bolus plus wlew) [40]. Stwierdzono niższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niedokrwiennego dla wyższego stężenia leku w surowicy w momencie zakończenia leczenia (zgon, zawał serca niezakończony zgonem, potrzeba pilnej rewaskularyzacji), przy nieistotnym wzroście prawdopodobieństwa dużych krwawień.

## Badania kliniczne w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego

### Riwaroksaban

Do badania klinicznego II fazy włączono prawie 3500 chorych po przebyłym niedawno OZW [41]. Oprócz różnych dawek riwaroksabanu (5, 10, 20 mg raz na dobę lub 2,5, 5, 10 mg dwa razy na dobę) lub placebo przez

6 miesięcy, chorzy otrzymywali monoterapię przeciwplatekowaną w postaci kwasu acetylosalicylowego lub dwulekową terapię przeciwplatekową (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel). Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa terapii za pomocą analizy częstości dużych i małych krwawień wg skali TIMI oraz jakichkolwiek krwawień wymagających pomocy medycznej. Wraz ze zwiększaniem się dawki rivaroksabanu wzrastała częstość krwawień, ale nie krwawień dużych (3,3% dla placebo, 6,1% dla dawki 5 mg/dobę do 15,3% dla dawki 20 mg/dobę). Nie obserwowano cech uszkodzenia wątroby. Jednocześnie oceniano skuteczność leku w zapobieganiu zdarzeniom niedokrwinnym. W całej grupie chorych leczonych rivaroksabanem odnotowano 21-procentową względną redukcję ( $p = 0,10$ ) pierwszorzędnego punktu oceny skuteczności terapii (zgon, zawały serca niezakończone zgonem, udary mózgu lub potrzeba pilnej rewaskularyzacji) oraz istotną 31-procentową względną redukcję ( $p = 0,028$ ) drugorzędowego punktu oceny skuteczności terapii nowym lekiem (zgon, zawały serca niezakończone zgonem, udary mózgu). Ponieważ od dawna najwięcej kontrowersji budziło łączenie terapii przeciwkrzepliwych z podwójną terapią przeciwplatekową, grupę tę poddano oddzielnej ocenie w odniesieniu do dawek leku wybranych do badania dalszej fazy, tj. 2,5 lub 5 mg dwa razy na dobę. W grupie placebo częstość zdarzeń niedokrwinnych wyniosła 11,9% w porównaniu z 6,6% w grupie leczonej ksabanem ( $HR = 0,54$ ,  $p = 0,08$ ). W grupie chorych leczonych inhibitorem Xa obserwowano jednocześnie nieistotnie więcej ciężkich powikłań krwotocznych (1,2 vs 0%,  $p = 0,17$ ). Randomizacja do badania III fazy rozpoczęła się w grudniu 2008 r. Ma w nim wziąć udział 16 tys. chorych [42].

### Apiksaban

Do badania II fazy włączono 1715 chorych po przebytym przed maksimum tygodniem ostrym zespole wieńcowym oraz z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka nawracających zdarzeń niedokrwinnych (m.in. podeszły wiek, cukrzyca, choroba tętnic obwodowych, niewydolność nerek, incydenty niedokrwienne w wywiadzie), których randomizowano do grup otrzymujących dawki leku: 2,5 mg dwa razy na dobę, 10 mg raz lub dwa razy na dobę oraz 20 mg raz na dobę, przez 6 miesięcy [43]. Wszyscy chorzy otrzymywali także kwas acetylosalicylowy, a stosowanie kłopidogrelu pozostawiono do decyzji lekarza. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę częstości krwawień zgodnie ze skalą ISTH. Dodatkowo oceniano częstość występowania zdarzeń niedokrwinnych w postaci zgonów, zawałów serca niezakończonych zgonem, udarów mózgu i nawracających epizodów niedokrwinnych. Analiza przeprowadzona w trakcie badania wykazała znaczny wzrost częstości krwawień w grupach chorych leczonych dwiema najwyższymi dawkami apiksabanu, co doprowadziło do wstrzymania dalszego leczenia zgod-

nie z tymi schematami. W pozostałej grupie stwierdzono wzrost częstości dużych lub istotnych klinicznie niedużych krwawień w przypadku wyższej dawki leku (10 mg raz na dobę). W grupie tej obserwowano jednak trend do spadku częstości zdarzeń niedokrwinnych. Nie obserwowano jednocześnie istotnych różnic w odniesieniu do schematu leczenia przeciwplatekowego (monoterapia lub podójne leczenie przeciwplatekowe). Lek nie był hepatotoksyczny.

Na początku marca bieżącego roku powinno się rozpocząć badanie III fazy z udziałem 10 800 chorych z OZW, którzy w profilaktyce wtórnej będą otrzymywać apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub placebo [44].

### Podsumowanie i przyszłość bezpośrednich inhibitorów Xa

Dotychczasowe badania II fazy pozwoliły na wybranie skutecznych, a jednocześnie bezpiecznych dawek bezpośrednich inhibitorów Xa. Ich wyniki są zachęcające i pozwalają przypuszczać, że u części chorych bezpośrednio inhibitory czynnika Xa, podawane w formie dożylniej lub doustnej, w połączeniu z leczeniem przeciwplatekowym mogą zmniejszać ryzyko kolejnych incydentów wieńcowych, nie zwiększając przy tym ryzyka krwawień. Nie wykazano ponadto, aby leki te cechowały inne istotne działania niepożądane, a w szczególności hepatotoksyczność.

Wydaje się jednak, że największe znaczenie ma staranne wyselekcjonowanie chorych mogących odnieść korzyść z takiego połączenia oraz dobór odpowiedniej dawki leku i czasu leczenia. Niestety, chorzy wysokiego ryzyka, którzy mogliby najbardziej zyskać na dodatkowym leczeniu przeciwkrzepliwym, są również najbardziej zagrożeni krwawieniami z powodu współistniejących chorób czy zaawansowanego wieku. Mimo opublikowanych ostatnio prac przedstawiających bezpieczeństwo i korzyści potrójnej terapii, należy wyraźnie podkreślić, że skojarzenie dwóch leków przeciwplatekowych z antykoagulantem niesie ze sobą ryzyko poważnych powikłań krwotocznych [30, 31].

Trudo dziś spekulować, czy bezpośrednie selektywne inhibitory Xa zastąpią inne leki przeciwkrzepliwie w leczeniu OZW lub dołączą do obecnego standardu – kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem – po zawale mięśnia sercowego i na jak długi okres. Przeniesienie wyników badań na praktykę kliniczną może się okazać utrudnione także z tego względu, że na dynamicznie rozwijającym się rynku leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych pojawiają się nowe preparaty. W przedstawionych badaniach klinicznych porównywano bowiem dożylnie inhibitory Xa z heparyną, tymczasem w warunkach klinicznych stosowane są coraz częściej nowsze leki, takie jak fondaparinux czy bivalirudyna. Podobna sytuacja ma miejsce w prewencji wtórnej, gdzie doustne inhibitory Xa dołączane były do leczenia przeciwplatekowego kłopidogrelem, a nie zarejestrowaną ostatnio przez FDA nową pochodną tienopirydyny – prasugrelem.



Otwarte pozostaje także pytanie o zastosowanie inhibitorów Xa u chorych opornych lub uczulonych na leki przeciwkrwotoczowe oraz u osób po zawale serca ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji np. z powodu migotania przedsionków.

### Piśmiennictwo

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- Hirsch J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007; 116: 552-560.
- ISIS-2 (Second International study of infarct survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction:ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P i wsp. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-974.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR i wsp. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ i wsp. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091-1094.
- Jackevicius CA, Tu JV, Demers V i wsp. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med* 2008; 359: 1802-1810.
- Małek ŁA, Rużyłło W. Krwawienie i oporność na leki – cienie współczesnego leczenia przeciwkrwotoczowego i przeciwkrzepliwego w kardiologii. *Post Kardiol Interw* 2008; 4: 74-79.
- Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1238-1247.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-2786.
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-pl.pdf>
- A Prospective, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicenter, Event-Driven, Non-Inferiority Study Comparing the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Rivaroxaban (BAY 59-7939) With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00403767*
- A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00412984*.
- A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group, Multi-Center, Multi-National Study for Evaluation of Efficacy and Safety of DU-176b Versus Warfarin In Subjects With Atrial Fibrillation – Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE – AF TIMI – 48). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00781391*.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndrome. *Heart* 2000; 83: 361-366.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
- Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 29: 155-165.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin R i wsp. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28: 880-913.
- Hirsch J, Guyatt G, Albers GW i wsp. Antithrombotic and thrombolytic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> ed.). *Chest* 2008; 133: 71S-105S.
- Jones M, McEwan P, Morgan CL i wsp. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91: 472-477.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
- Kakar P, Watson T, Lip GY. Drug evaluation: rivaroxaban, an oral, direct inhibitor of activated Factor X. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 256-265.
- Kubitza D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 843-855.
- Hermans C, Claeys D. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 471-481.
- Ragosta M, Gimple LW, Gertz LW i wsp. Specific factor Xa inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation* 1994; 89: 1262-1271.
- Schwartz RS, Holder DJ, Holmes DR i wsp. Neointimal thickening after severe coronary artery injury is limited by short-term administration of a factor Xa inhibitor. Results in a porcine model. *Circulation* 1996; 93: 1542-1548.
- Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA i wsp. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. Implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-825.
- Nguyen MC, Lim YL, Walton A i wsp. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-1722.
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT i wsp. The Combination Hemotherapy And Mortality Prevention (CHAMP) study group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 557-563.
- Herlitz J, Holm J, Peterson M i wsp. LoWASA study group. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction. The LoWASA study. *Eur Heart J* 2004; 25: 232-239.
- Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR i wsp. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the APRICOT 2 trial. *Circulation* 2002; 106: 659-665.
- Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG i wsp. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519-526.
- Wallentin L, Wilcox R, Weaver WD i wsp. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-797.
- Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH i wsp. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention. The SEPIA-PCI Trial. *Circulation* 2007; 115: 2642-2651.
- A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy, Dose-Ranging Study, Including an Active Control of Unfractionated Heparin and Eptifibatid, to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Otamixaban, in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome and Planned Early Invasive Strategy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00317395*.
- Alexander JH, Dyke CK, Yang H i wsp. Initial experience with factor-Xa inhibition in percutaneous coronary intervention: the XaNADU-PCI pilot. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 234-241.
- Alexander JH, Yang H, Becker RC i wsp. First experience with direct, selective factor Xa inhibition in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the XaNADU-ACS trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 439-447.
- Gibson C i wsp. ATLAS ACS TIMI 46 trial. AHA Scientific Sessions, New Orleans 2008.
- A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Event-Driven Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Subjects With a Recent Acute Coronary Syndrome. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00809965*.
- Alexander JH i wsp. APPRAISE-1 trial. European Society of Cardiology Congress, Munich 2008.
- Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events – A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Subjects With a Recent Acute Coronary Syndrome. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00831441*.