



BIULETYN  
Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2017, 5, 40-49  
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

## LECZENIE ANTYKOAGULACYJNE W OSTRYCH ZESPÓŁACH WIEŃCOWYCH I UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

Natalia Cichoń\*, Dominika Lach, Joanna Saluk-Bijak, Michał Bijak

Katedra Biochemii Ogólnej, Instytut Biochemii, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź

\* autorka korespondująca, tel: +42 635 4482, e-mail: [ncichon@biol.uni.lodz.pl](mailto:ncichon@biol.uni.lodz.pl)

Otrzymany 24.06.2017, zaakceptowany 23.08.2017, zamieszczony 25.10.2017

### STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia, w tym ostre zespoły wieńcowe oraz udary niedokrwienne mózgu, stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Rocznie w Europie z tego powodu dochodzi do 4 milionów zgonów. Wspólną cechą wymienionych schorzeń jest podłoże niedokrwienne, tym samym postępowanie terapeutyczne obejmuje stosowanie leków o podobnym mechanizmie działania przeciwzakrzepowego. Wyróżnia się leczenie przeciwplatekowe oraz antykoagulacyjne. Celem stosowania antykoagulantów jest prewencja incydentów zatorowo-zakrzepowych przez hamowanie aktywności enzymów kaskady krzepnięcia, do których zalicza się antagonisty witaminy K, inhibitory trombiny (pośrednie i bezpośrednie) oraz inhibitory czynnika Xa. W niniejszej pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym oraz udarze niedokrwinnym mózgu, a także różnice i podobieństwa w algorytmie postępowania.

**SŁOWA KLUCZOWE:** ostre zespoły wieńcowe, udar niedokrwienne mózgu, terapia przeciwzakrzepowa, terapia antykoagulacyjna.

### ABSTRACT

#### ANTICOAGULANT THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROMES AND ISCHEMIC STROKE

Cardiovascular diseases, including acute coronary syndromes and ischemic stroke, present a serious problem to modern medicine. In Europe, they lead to 4 million deaths each year. In both diseases the main cause of ischemia is vascular occlusion. Therefore, treatment relies on drugs with a similar antithrombotic action, and includes antiplatelet and anticoagulant therapy. Anticoagulants are used to prevent thromboembolic events by inhibiting the activity of enzymes of the coagulation cascade. They include: vitamin K antagonists, thrombin inhibitors (indirect and direct) and inhibitors of factor Xa. In this paper, the current state of the field of anticoagulant therapy is discussed, as it pertains to patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. In addition, the differences and similarities in the treatment algorithms for these conditions are described.

**KEYWORDS:** acute coronary syndrome, ischemic stroke, antithrombotic therapy, anticoagulant therapy.

### 1. Wstęp

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną śmierci na świecie i stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Rocznie ponad 4 miliony Europejczyków umiera z powodu chorób niedokrwiniowych, w szczególności zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [1]. Ostre zespoły wieńcowe (OZW) to grupa schorzeń charakteryzująca się niedokrwieniem mięśnia sercowego na skutek całkowitego ustania lub zmniejszenia przepływu krwi w tętnicach wieńcowych. Udary niedokrwienne mózgu (UNM) stanowią całościowe lub ogniskowe zaburzenia czynności mózgu, które trwają ponad 24 godziny i spowodowane są przyczynami naczyniowymi. Wśród nich występują udary będące powikłaniem OZW. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych w terapii OZW doprowadziło do zmniejszenia częstości występowania UNM w przebiegu OZW [2].

Leki przeciwkrzepliwie stanowią główną grupę farmaceutyków stosowanych w prewencji pierwotnej i wtórnej incydentów zatorowo-zakrzepowych. Wyniki pierwszych badań, opublikowane w latach 60-tych XX wieku przez Barranta i Jordana wykazały, że 6-dniowa aplikacja heparyny

poprzedzona przyjmowaniem antagonistów witaminy K spowodowała zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej [3]. Hamowanie aktywności enzymów kaskady krzepnięcia stanowi główny cel działania antykoagulantów, do których zaliczamy antagonisty witaminy K, inhibitory czynnika Xa oraz inhibitory trombiny [4].

Leki przeciwkrzepliwie, pomimo swojej udowodnionej skuteczności, wykazują szereg wad. W trakcie terapii lekami z grupy antagonistów witaminy K (VKA) konieczny jest stały monitoring wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) w celu dobrania odpowiedniej dawki leku, oceny skuteczności terapii i ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych w trakcie leczenia [5]. Niestety, w praktyce jedynie w ok. 50% przypadków wartość pomiaru wskaźnika INR mieści się w pożądanym zakresie terapeutycznym i pozwala na stosowanie leków przeciwkrzepliwych [6]. U pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wartość wskaźnika INR poniżej 2 znacząco podwyższa ryzyko udaru, natomiast wartość powyżej 3 dwukrotnie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych [7,8]. Alternatywą dla pacjentów niekwalifikujących się do terapii preparatami VKA

są nowe leki niebędące antagonistami witaminy K. Antykoagulanty należące do dwóch grup: inhibitorów trombiny (dabigatran) i bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (rywaroksaban i apiksaban) poza równie wysoką skutecznością, co antagoniści witaminy K, charakteryzują się brakiem konieczności stałego monitorowania wskaźnika INR. Nie pozostają jednak bez wad - w przeciwieństwie do leków VKA, nie jest możliwe zapobieganie niepożądanym rozległym krwawieniom, które mogą wystąpić w trakcie ich stosowania [9-11].

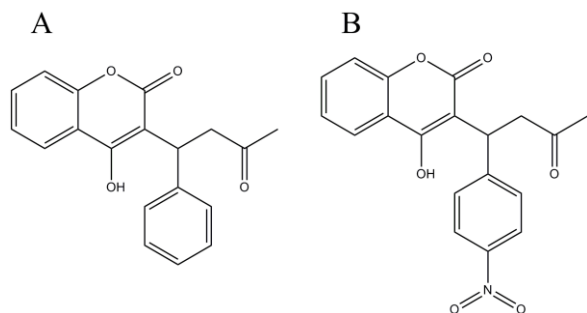
## 2. Leki antykoagulacyjne

W OZW terapia przeciwzakrzepowa stosowana jest w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych podczas ostrej fazy leczenia, a połączenie antykoagulantów i leków przeciwplatekcyjnych (skojarzenie dwóch i więcej leków) daje lepsze rezultaty kliniczne, aniżeli wyłącznie terapia antyagregacyjna [12].

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w leczeniu swoistym UNM od lat budzi wiele kontrowersji i jest przedmiotem ciągłych badań klinicznych [13]. Obecnie do grupy leków dopuszczonych do użytku klinicznego przez Europejską Agencję Leków w leczeniu UNM o podłożu zatoru sercopolodnego, podobnie jak w OZW wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, należą: warfaryna, acenokumarol, heparyna, dabigatran, riwaroksaban i apiksaban [14-16].

### 2.1. Antagoniści witaminy K: warfaryna i acenokumarol

Pierwsze próby kliniczne nad wykorzystaniem antagonistów witaminy K rozpoczęto już w latach 50-tych XX w. Obecnie powszechnie stosowane są pochodne dikumaryny - warfaryna (3-( $\alpha$ -fenylo- $\beta$ -acetyloetylo)-4-hydroksykumaryna) i acenokumarol (nitrofenyloacetyloetylo-4-hydroksykumaryna) (ryc.1). Antykoagulacyjne działanie warfaryny i acenokumarolu opiera się na zahamowaniu działania kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K (VKORC) [15], będącej enzymem potrzebnym do redukcji utlenionej formy witaminy K [17]. Zahamowanie działania VKORC prowadzi do niedoboru zredukowanej formy witaminy K będącej kofaktorem niezbędnym do potranslacyjnej karboksylacji reszt kwasu glutaminowego do kwasu  $\gamma$ -karboksylglutaminowego wykazującego powinowactwo do jonów  $Ca^{2+}$ . Modyfikacja ta jest katalizowana przez  $\gamma$ -karboksylazę i dotyczy N-końcowych regionów czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Konsekwencją inhibicji VKORC jest niezdolność wyżej wymienionych czynników do oddziaływania z jonami  $Ca^{2+}$  oraz tworzenia aktywnych kompleksów enzymatycznych na powierzchni fosfolipidów błon komórkowych, co zaburza procesy kaskady krzepnięcia [18, 19].



Ryc. 1. Wzory strukturalne - warfaryna (A), acenokumarol (B).

Początkowy efekt działania antykoagulacyjnego acenokumarolu i warfaryny można zaobserwować już po 24 godzinach od momentu podania leku, ale szczytowy efekt przeciwzakrzepowy pojawia się dopiero po upływie 3-5 dni od zażycia pierwszej dawki leku [16]. Parametrem różniącym działanie acenokumarolu i warfaryny jest czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu. W przypadku acenokumarolu wynosi on 2-3 godziny, a w przypadku warfaryny niespełna 1,5 godziny. Różni je również okres półtrwania wynoszący odpowiednio 8-10 godzin dla acenokumarolu i 36-42 godziny dla warfaryny. Leki te podobnie jak inni VKA są metabolizowane w wątrobie przy udziale cytochromów P450, przede wszystkim ich izoformy CYP2C9, a następnie wydalane wraz z moczem i kałem [17,20,21].

Efektywność terapii warfaryną i acenokumarolem u chorych z OZW znalazła swoje potwierdzenie w wielu badaniach klinicznych. Skojarzenie warfaryny z ASA wykazuje się większą skutecznością, jednakże zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień [22]. U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia mózgowych powikłań niedokrwiennych, stosowanie pochodnych dikumaryny znamienne zmniejsza ryzyko udaru mózgu i zgonu [23].

Metaanaliza sześciu badań klinicznych obejmująca łącznie ponad 11 tys. pacjentów po OZW ze współczynnikiem INR mieszczącym się w przedziale 2,0-3,0 wykazała, że terapia dwuskładnikowa zawierająca ASA (w dawce 80 - 325 mg dziennie) i warfarynę (dawka ustalona do uzyskania wartości INR 2,0-2,5), w porównaniu do monoterapii ASA, wiąże się ze zmniejszeniem częstości zawału serca (RR 0,56; 95% CI 0,46-0,69), udaru niedokrwiennego mózgu (RR 0,46; 95% CI 0,27-0,77), a także przypadków rewaskularyzacji (RR 0,80; 95% CI 0,67-0,95). Jednakże u pacjentów, u których stosowano terapię dwuskładnikową zaobserwowano zwiększenie ryzyka poważnych krwawień (RR 2,5; CI 1,7-3,7) przy czym nie odnotowano różnic w śmiertelności chorych (RR 0,96; CI 0,77-1,2) [24]. Zbieżne wyniki otrzymali Zhang i wsp. Przeprowadzona metaanaliza obejmowała 14 randomizowanych badań klinicznych, w których łącznie wzięło udział niespełna 27 tys. pacjentów po OZW. Punkty końcowe stanowiły: zawał, zgon oraz wystąpienie krwawienia. Analiza wykazała, że terapia ASA ( $\geq 100$  mg/dzień) + warfaryna (INR 2,0-3,0) w porównaniu do monoterapii ASA powodowała zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru (RR 0,594; 95% CI 0,45-0,79;  $p < 0,0001$ ) oraz zawału serca (RR 0,605; 95% CI 0,47-0,77;  $p < 0,0001$ ), a także zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień zarówno masywnych (RR 1,738; 95% CI 1,45-2,08;  $p < 0,0001$ ), jak i małych (RR 2,767; 95% CI 2,12-3,61;  $p < 0,0001$ ) [25].

Do podobnych wniosków doszli Andreotti i wsp., którzy w swojej metaanalizie podsumowali 14 randomizowanych badań klinicznych, które obejmowały ponad 25000 pacjentów po OZW ze współczynnikiem INR w przedziale 2,0-3,0. Autorzy zaobserwowali, że terapia dwuskładnikowa: warfaryna (1-3 mg/dobę) + ASA (75 - 325 mg/dobę), w porównaniu z monoterapią ASA istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci zgonów, zawału serca oraz udaru niedokrwiennego mózgu o podłożu zatorowo-zakrzepowym (OR 0,73; 95% CI 0,63 - 0,84;  $p < 0,0001$ ). Co ważne, w badaniu tym nie odnotowano istotnych różnic między grupami w wystąpieniu krwawień [26].

Z kolei badanie kliniczne prowadzone przez Fiedlera i wsp. obejmujące 600 pacjentów miało na celu określenie skuteczności terapii trójskładnikowej: warfaryna + ASA (75 - 200 mg/dobę) + kłopidogrel (75 mg/dobę) w zależności od czasu jej trwania, poprzez porównanie terapii prowadzonej przez 6 tygodni z terapią prowadzoną przez 6 miesięcy. Główny punkt końcowy obserwacji klinicznej stanowił zgon, zawał serca, zakrzepica w stencie, udar mózgu lub konieczność prowadzenia leczenia trombolitycznego po zawale serca, a także poważne krwawienie w ciągu 9 miesięcy. Zaobserwowano nieistotną statystycznie różnicę w występowaniu złożonego punktu końcowego u 30 pacjentów (9,8%) leczonych przez 6 tygodni w porównaniu z 27 pacjentami (8,8%) z grupy leczonej przez 6 miesięcy. Tym samym można wnioskować, że zarówno terapia 6-tygodniowa, jak i 6-miesięczna wykazują podobną skuteczność, a wybór czasu jej trwania musi być dostosowany indywidualnie dla każdego pacjenta [27].

Leczenie przy użyciu VKA wymaga stałej kontroli wskaźnika INR, którego wartość w tej terapii powinna być utrzymywana w przedziale od 2 do 3 [28]. Badania *Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial* (SPIRIT) potwierdzają, że stosowanie doustnych antykoagulantów tj. acenokumarolu i warfaryny, utrzymujących INR na poziomie 2-3, zmniejsza ryzyko nawrotów udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i z niedawno przeżytym udarem niedokrwiennym o blisko 70% [16,20]. Dawka terapeutyczna antagonistów witaminy K w prewencji UNM jest zależna od wartości INR i tym samym podlega stałej modyfikacji, nie powinna jednak przekraczać 6 mg na dzień w przypadku acenokumarolu i 10 mg na dzień w przypadku warfaryny [17]. Działania niepożądane stosowania VKA w prewencji UNM związane są z ryzykiem wystąpienia incydentów krwotocznych, martwicy skóry, ponadto VKA ma właściwości teratogenne [21].

Wieloośrodkowe badanie *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study* (SPAF), do którego włączonych zostało 1330 pacjentów z ciągłym lub epizodycznym migotaniem przedsionków, miało na celu określenie skuteczności terapii ASA (325 mg/dobę) lub warfaryną podawanych oddzielnie w porównaniu z placebo w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu lub zatorowości obwodowej (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wykazano, że w grupie otrzymującej placebo częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 6,3% rocznie, natomiast ASA powodowała zmniejszenie ryzyka o 42% (3,6%/rok; 95% CI 9-63%;  $p=0,02$ ). W podgrupie otrzymującej warfarynę czas protrombinowy wydłużony został o 1,3-1,8 razy, a ryzyko występowania pierwszorzędowego punktu końcowego zostało zmniejszone o 67% (warfaryna vs placebo; 2,3% vs 7,4% rocznie; 95% CI 27-85%;  $p=0,01$ ). Występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego lub zgonu zmalało odpowiednio o 58% ( $p=0,01$ ) i 32% ( $p=0,02$ ) przy zastosowaniu warfaryny i ASA. Natomiast ryzyko wystąpienia krwawienia wynosiło 1,5% dla warfaryny, 1,4% dla ASA oraz 1,6% dla placebo. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że zarówno ASA, jak i warfaryna wykazywały skuteczność w zapobieganiu wystąpieniu udaru niedokrwiennego oraz zatorowości obwodowej. Jednakże ze względu na liczne ograniczenia nie porównano skuteczności stosowania ASA i warfaryny, natomiast zdecydowano o przeprowadzeniu dalszych badań [29].

Kontynuacją badania SPAF było randomizowane badanie kliniczne *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Stu-*

*dy* (SPAF 2), w którym dokonano porównania skuteczności terapii warfaryną (INR 2,0-4,5, grupa badana) vs ASA (325 mg/dobę, grupa kontrolna) u pacjentów z migotaniem przedsionków w zapobieganiu UNM lub zatorowości obwodowej (pierwszorzędowy punkt końcowy). Badanie to posiadało dwa ramiona, w których wzięło udział 715 pacjentów w wieku  $\leq 75$  lat (kohorta 1) oraz 385 pacjentów w wieku  $> 75$  lat (kohorta 2). Odnotowano, że częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 2% i 4% rocznie odpowiednio dla terapii warfaryną i ASA. W grupie pacjentów poniżej 75 r.ż. pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie otrzymującej warfarynę występował w 1,3% przypadków rocznie, natomiast w grupie otrzymującej ASA - 1,9% (RR 0,67;  $p=0,24$ ). W grupie pacjentów powyżej 75 r.ż. warfaryna powodowała zmniejszenie pierwszorzędowego punktu końcowego o 1,2% rocznie (95% CI 1,7-4,1). Pierwszorzędowy punkt końcowy u pacjentów otrzymujących warfarynę występował u 3,6% pacjentów/rok, podczas gdy u pacjentów otrzymujących ASA 4,8%/rok (RR 0,73;  $p=0,39$ ). Na podstawie tego badania można stwierdzić, że warfaryna u pacjentów młodszych ( $\leq 75$  r.ż.) wykazuje lepsze działanie prewencyjne, jednakże jej skuteczność bezwzględna jest niewielka [30].

## 2.2. Inhibitory trombiny

Hamowanie aktywności trombiny ma szczególnie istotne znaczenie w leczeniu przeciwkrzepliwym. Enzym ten pełni bowiem kluczową rolę w kaskadzie krzepnięcia krwi wykazując wielokierunkowe działanie. Trombina aktywuje konwersję fibrynogenu do fibryny oraz czynnik XIII, zwrótnie wpływa na czynniki: V, VIII i XI, a także aktywuje inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną (TAFI), i tym samym hamuje fibrynolizę [21].

### 2.2.1. Pośrednie inhibitory trombiny - heparyna

Heparyna to naturalny czynnik zapobiegający krzepnięciu krwi produkowany przez komórki tuczne, wątroby, serca, płuc, czy jelit [31]. Obecnie w farmakologii wyróżnia się dwa rodzaje heparyn: niefrakcjonowaną (UFH) i drobnocząsteczkową (LMWH) [21]. Przeciwwzakrzepowy mechanizm działania heparyny polega na wytworzeniu kowalencyjnego kompleksu z osoczową serpiną - antytrombiną III (ATIII), nazywanego kompleksem ATH [21]. Za utworzenie tego kompleksu odpowiadają sekwencje pentasacharydowe heparyny oraz reszty lizyny zlokalizowane w cząsteczce ATIII. Związanie heparyny z ATIII prowadzi do zmian konformacyjnych ATIII, zwiększających jej zdolność wiązania się z proteazami serynowymi (i ich inaktywacji), zaangażowanymi w proces krzepnięcia. Cząsteczką docelową dla ATIII jest nie tylko trombina, ale również inne czynniki krzepnięcia, takie jak czynnik Xa, VIIa, IXa, XIa i XIIa. Heparyna może także hamować aktywność czynnika IIa przy udziale kofaktora heparyny HCII, wykazującego specyficzność tylko w stosunku do trombiny. Przyłączenie heparyny do HCII generuje zmianę konformacji N-końca HCII zwiększając powinowactwo tego białka do miejsca zewnętrznego I w cząsteczce trombiny. Wiązanie heparyna-HCII jest jednak 1000 razy słabsze niż wiązanie heparyna-ATIII [32].

Iniekcja UFH może następować dwiema drogami, poprzez wlew dożylny lub jako zastrzyki podskórne. Jednakże ze względu na niską biodostępność wynoszącą niespełna 30% nie zaleca się podawania UFH drogą podskórną. UFH wykazuje duże powinowactwo do białek osocza będących konkurencją dla ATIII i zaburzających farmakokinetykę he-

paryny [33]. Stosowanie UFH wymaga stałego monitorowania przy użyciu czasu kaolinowo-kefalinowego (test APTT), w którym podanie heparyny powinno wydłużać czas APTT od 1,5 do 2 razy w porównaniu z czasem wyjściowym [32].

Głównym skutkiem ubocznym stosowania UFH jest występowanie krwawień z krwiaków powstałych w miejscu podania leku oraz z układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia krwawień należy niezwłocznie przerwać iniekcję oraz zniwelować antykoagulacyjne działanie leku przy użyciu siarczanu protaminy. Innymi działaniami niepożądanymi są: indukowana heparyną trombocytopenia (HIT), wywołana związaniem heparyny z czynnikiem płytkowym 4 (PF4), osteoporoza będąca efektem długotrwałego stosowania heparyny prowadzącego do aktywacji osteoklastów. UFH posiada także działanie hepatotoksyczne [21].

Obecnie, ze względu na ryzyko wystąpienia licznych powikłań, odchodzi się od stosowania UFH i zastępuje się ją przez LMWH i heparynoidy (mukopolisacharydowe polisaccharany, wykazujące właściwości podobne do heparyny drobnocząsteczkowej) [34].

LMWH to fragment cząsteczki heparyny powstały w wyniku kwasowej i enzymatycznej degradacji UFH, posiadający około 1/3 jej masy cząsteczkowej. Przykładem LMWH jest enoksyparyna. LMWH charakteryzuje się korzystniejszą farmakokinetyką (jej biodostępność po podaniu dożylnym wynosi 90%) i bardziej przewidywalnym efektem działania w porównaniu z UFH, co związane jest z lepszą absorpcją krótkich łańcuchów LMWH oraz mniejszym powinowactwem do białek osocza. Dawka LMWH zależy od masy ciała pacjenta, a jej stosowanie wymaga ciągłego monitorowania czasu APTT [32,34].

Głównym skutkiem ubocznym wynikającym ze stosowania LMWH jest, jak w przypadku większości leków antykoagulacyjnych, ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych [34]. Jednakże podawanie LMWH charakteryzuje się większym bezpieczeństwem w porównaniu z UFH. Terapia LMWH wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia HIT, związanym z niskim powinowactwem LMWH do PF4 i rzadziej obserwowanym występowaniem osteoporozy [35].

Analiza 12 badań klinicznych przeprowadzona przez Murphy i wsp. [36] obejmowała przegląd ponad 49000 przypadków z OZW: 27131 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz 21945 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), którym przez 2-8 dni podawano LMWH w postaci enoksyparyny lub UFH. Wykazano, że stosowanie enoksyparyny w porównaniu z UFH wiązało się ze skuteczniejszym prowadzeniem wspomagającej terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów ze STEMI (OR 0,84; p = 0,015), natomiast u pacjentów ze stwierdzonym NSTEMI nie wykazano różnic (OR 0,97; p>0.05). Pomimo, że odnotowano wzrost krwawienia po podaniu LMWH (4,3 vs. 3,4%; OR 1,25; p = 0,019) to istotniejsze jest znaczne zmniejszenie występowania wtórnego incydentu niedokrwiennego, w szczególności u pacjentów ze STEMI [36].

Zbiorowe wyniki wielośrodkowych randomizowanych badań (*International Stroke Trial - IST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment - TOAST, Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial - TAIST, Heparin in Acute Embolic Stroke Trial - HAEST i Fraxiparin in Stroke Study for the treatment of ischemic stroke - FISS-tris*), prowadzonych jednocześnie w kilkunastu ośrodkach, w których łącznie wzięło udział 22655 pacjentów po przebytych UNM, którym podawano heparynę lub aspirynę oraz placebo wykazały, że

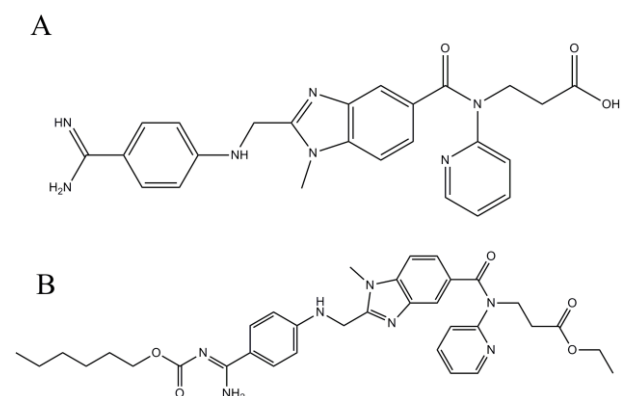
podawanie heparyny w ciągu 14 dni od wystąpienia udaru zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych i nawrotu udaru o ok. 4% w porównaniu z ASA i placebo. Jednakże terapia heparyną zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień w stosunku do aspiryny o ok. 6% i ok. 5% do placebo [37]. Tym samym nie potwierdzono większych korzyści terapeutycznych ze stosowania heparyny u pacjentów po udarze mózgu w porównaniu z ASA.

Obecnie odchodzi się od stosowania heparyn w prewencji UNM. Wytyczne *European Stroke Initiative (EUSI)* dopuszczają stosowanie heparyny jedynie w kilku przypadkach, przede wszystkim w przypadku kardiogennego UNM, genetycznie uwarunkowanych zaburzeń prozakrzepowych (niedobór białka S i C oraz oporność czynnika na aktywne białko C - tzw. mutacja Leiden) oraz zakrzepicy zatoru żylnych opony twardej i żył mózgowych [38]. Natomiast bezwzględny przeciwwskazaniem do zastosowania heparyny są: rozległe obszary niedokrwienia mózgu, wysokie nieopanowane ciśnienie tętnicze oraz zaburzenia mikrokrążenia mózgowego [39].

## 2.2.2. Bezpośrednie inhibitory trombiny

Leki z tej grupy bezpośrednio wiążą i hamują zarówno wolną, jak i związaną trombinę poprzez blokowanie jej oddziaływania z substratami. Co istotne, środki te nie wiążą się z białkami osocza i dzięki temu mają bardziej przewidywalne działanie w porównaniu z heparyną. Nie wchodzi również w interakcje z PF4 oraz czynnikiem von Willebranda, a także pozostają aktywne w czopie płytkowym [40].

Dabigatran (etyl 3-[[[4-[[[(heksylooksy)karbonylo]amino]iminometylo]fenylo]amino]metylo]-1-metylo-1H-benzimidazolo-5-yl] karbonylo](pirydyn-2-yl)amino]propanianu) (ryc. 2A) [41] to jedyny bezpośredni inhibitor czynnika IIa (aktywnej trombiny), dopuszczony do użytku klinicznego w prewencji UNM [17]. Mechanizm działania dabigatranu oparty jest na bezpośrednim hamowaniu aktywności trombiny poprzez niekwalencyjne, odwracalne wiązanie się z jej miejscem aktywnym [42].



Ryc. 2. Wzory strukturalne - dabigatran (A), eteksyłan dabigatranu (B).

Dabigatran podawany jest w formie proleku, eteksyłanu dabigatranu (ryc. 2B) ulegającemu szybkiemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym. Następnie przy udziale niespecyficznych esteraz osoczowych ulega on hydrolizie do aktywnej cząsteczki dabigatranu [32,42]. Maksymalne stężenie w osoczu oraz maksymalne działanie przeciwzakrzepowe

powe lek ten osiąga w czasie od 30 minut do 2 godzin od podania. Jego biodostępność waha się w przedziale od 3 do 7%, a okres półtrwania u osób z prawidłową pracą nerek wynosi od 12 do 17 godzin [17]. Dabigatran w 80% wydalany jest przez nerki w formie niezmiennionej, z tego też względu nie zaleca się jego podawania u osób z niewydolnością nerek. Pozostałe 20% ulega metabolizowaniu w wątrobie i na skutek reakcji sprzężania z kwasem glukuronowym wydalany jest wraz z żółcią [32]. Metabolizm dabigatranu w hepatocytach nie zachodzi przy udziale układu cytochromu P450, co w znaczny sposób obniża jego interakcję z innymi lekami. Jednakże należy pamiętać, że dabigatran jest substratem dla glikoproteiny P, toteż przyjmowanie leków hamujących jej działanie wiąże się z możliwością wzrostu stężenia dabigatranu we krwi [43]. Zazywanie dabigatranu powoduje wydłużenie czasu APTT, lecz tylko nieznacznie wpływa na zmianę czasu protrombinowego (PT) [32].

Głównym skutkiem ubocznym stosowania dabigatranu w prewencji UNM jest możliwość wystąpienia krwawień wewnątrzczaszkowych [21]. Zalecana dawka terapeutyczna dabigatranu w leczeniu UNM w zależności od klirensu kreatyniny wynosi 150 mg 2 razy na dobę lub 110 mg 2 razy na dobę [44].

Zakrojone na wielką skalę badania *The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy* (RELY), zajmujące się oceną bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dabigatranu w dawce 110 i 150 mg 2 razy na dobę u pacjentów z ryzykiem UNM i migotaniem przedsionków wykazały, że dabigatran podawany w dawce 110 mg wykazuje podobną skuteczność co warfaryna, jednocześnie powodując znacznie mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych. Natomiast dabigatran w dawce 150 mg w sposób znaczący obniża ryzyko udarów, ale wiąże się z porównywalnym do warfaryny ryzykiem wystąpienia krwawień wewnątrz-mózgowych [45].

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu II fazy RE-DEEM porównano bezpieczeństwo i skuteczność dabigatranu (w dawce 50, 75, 110 i 150 mg/ 2x dzień) skojarzonego z ASA i kłopidogrelem vs placebo u pacjentów po OZW (zarówno ze STEMI, jak i NSTEMI). Główny punkt końcowy stanowiło wystąpienie krwawienia, zarówno poważnego, jak i małego. W badaniu tym wykazano zależny od dawki wzrost ryzyka poważnych krwawień (odpowiednio 3,4%, 4,3%, 7,9%, 7,8% dla dawki dabigatranu: 50, 75, 110 i 150 mg/ 2x dzień vs. 2,2% dla placebo;  $p < 0,001$ ), ale jednocześnie w porównaniu z placebo, średnie stężenie D-dimerów we wszystkich grupach otrzymujących dabigatran było istotnie niższe zarówno po 1, jak i 4 tygodniach stosowania ( $p < 0,001$ ). Badanie to umożliwiło potwierdzenie bezpieczeństwa dodania dabigatranu do standardowego leczenia przeciwplatekowego, jednakże nie umożliwiło wyznaczenie jasných wskazań do ustalenia dawki leku [33].

Wielośrodkowe badanie kliniczne drugiej fazy DATAS II ma na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dabigatranem w dawce 150 mg x 2 razy dziennie w porównaniu z ASA w dawce 81 mg/dzień u pacjentów z przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) lub niewielkim udarem mózgu. Badanie to rozpoczęto w styczniu 2015 r., a przewidywana rekrutacja pacjentów zakończy się w grudniu 2017 r., natomiast szacowana wielkość populacji to 300 osób, podzielonych na dwie równoliczne grupy. Celem badania jest ustalenie bezpieczeństwa stosowania dabigatranu we wczesnej terapii antykoagulacyjnej u pacjentów po udarze, a także ustalenie częstości występowania trans-

formacji krwotocznej i czynników prognostycznych związanych z leczeniem dabigatranem. Zgodnie z wyjściową hipotezą nie ma różnic w częstości ukwotoczenia udaru po leczeniu dabigatranem i ASA. Uzyskanie satysfakcjonujących wyników pozwoli na przeprowadzenie badania III fazy [46].

Z kolei Sun i wsp. przeprowadzili metaanalizę sieciową w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa różnych form prewencji udaru mózgu w chorobach sercowo-naczyniowych i chorobach naczyniowych mózgu [47]. Analizowano terapię przeciwplatekową oraz antykoagulacyjną. Zaobserwowano, że w porównaniu z dabigatranem, zarówno stosowanie edoksabanu, jak i terapii dwuskładnikowej ASA+warfaryna, utrzymuje wyższy wskaźnik wszystkich typów udarów (OR 2,84; 95% CI 1,17-6,97) (OR 3,42; 95% CI 1,20-9,84). Również w prewencji udaru niedokrwinnego mózgu najlepszą skutecznością charakteryzował się dabigatran w porównaniu z placebo, ASA, ASA z dipirydamolem (OR 0,36; 95% CI 0,18 - 0,72), (OR 0,43; 95% CI 0,21 - 0,84) i (OR 0,41; 95% CI 0,17 - 0,94). Także ryzyko zgonu było najmniejsze w leczeniu dabigatranem w porównaniu z ASA, ASA z kłopidogrelem, edoksabanem i warfaryną (OR 0,48; 95% CI 0,23 - 0,97), (OR 0,40; 95% CI 0,17 - 0,92), (OR 0,27; 95% CI 0,10 - 0,72) i (OR 0,52; 95% CI 0,28 - 0,92). Natomiast leczenie z użyciem kombinacji ASA+kłopidogrel powodowało większe ryzyko występowania krwawienia śród-czaszkowego niż: placebo, apiksaban, monoterapia ASA, ASA+dipirydamol, cilostazol, monoterapia kłopidogrelem i dabigatran (OR 2,21; 95% CI 1,45 -3,40), (OR 2,11; 95% CI 1,05 - 4,17), (OR 1,53; 95% CI 1,11 - 2,15), (OR 1,78; 95% CI 1,01 - 3,03), (OR 4,17; 95% CI 1,37 - 14,28), (OR 1,85; 95% CI 1,22 - 2,86) i (OR 2,56; 95% CI 1,37 - 4,76). Należy wziąć pod uwagę, iż do tej metaanalizy włączone zostały różne choroby naczyniowe mózgu i sercowo-naczyniowe, między innymi migotanie przedsionków, zawał serca oraz rozległe udary pochodzenia sercowego. Pomimo podkreślenia przez autorów, że konieczne są dalsze uściślające badania, zalecają oni stosowanie dabigatranu w leczeniu chorób naczyniowych mózgu i sercowo-naczyniowych ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo [47]

### 2.3. Inhibitory czynnika Xa

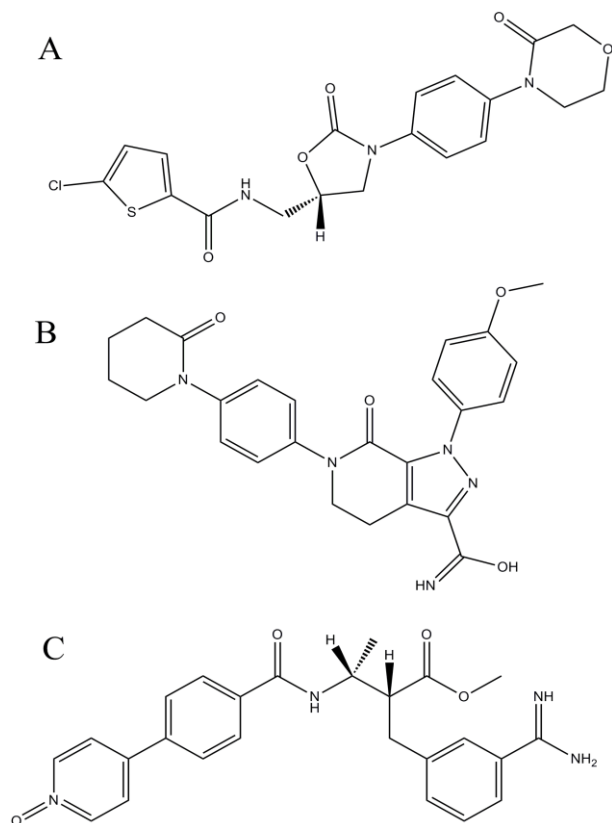
Czynnik Xa jest popularnym celem terapeutycznym, ponieważ wchodzi w skład kompleksu protrombiny. Jego hamowanie skutkuje uniemożliwieniem przekształcenia protrombiny w trombinę, a tym samym utworzenia skrzepu. Z punktu widzenia klinicznego inhibitory czynnika Xa posiadają wiele zalet: w ich przypadku niewymagane jest ścisłe monitorowanie laboratoryjne, charakteryzują się szerokim spektrum terapeutycznym i szybkim początkiem działania, ponadto wykazują minimalne interakcje z żywnością i lekami. W zależności od mechanizmu działania wyróżniamy pośrednie i bezpośrednie inhibitory czynnika Xa [48,49].

#### 2.3.1. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa - riwaroksaban, apiksaban, otamiksaban

Bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa są riwaroksaban - 5-chloro-N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-oksomorfolin-4-yl)fenylo]-1,3-oksazolidyn-5-yl)metyle) tiofeno-2-karboksamid, apiksaban - 1-(4-metoksyfenylo)-7-okso-6-[4-(2-okso-piperidyn-1-yl)fenylo]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo-[3,4-c]pirydino-3-karboksamid oraz otamiksaban - metylo-

(2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metylo]benzylo}-3-[[4-(1-oxi-dopyridyn-4-yl)benzoyl]amino]butanian (ryc. 3) [17,21].

Leki te blokują aktywność zarówno wolnego czynnika Xa znajdującego się w osoczu, jak również wchodzącego w skład kompleksu protrombiny występującej na błonach komórkowych. Nie hamują one jednak aktywności trombiny, jak również nie ingerują w proces aktywacji płytek krwi [50].



Ryc. 3. Wzory strukturalne - riwaroksaban (A), apiksaban (B), otamiksaban (C).

Riwaroksaban ulega szybkiemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym. Jego wysoka biodostępność zawiera się w przedziale 80-100% [16]. Maksymalne działanie przeciwzakrzepowe lek ten osiąga w ciągu 2 godzin od momentu podania, a jego efekt terapeutyczny jest utrzymywany do 12 godzin, po czym ulega całkowitemu zniesieniu w przeciągu 24 godzin [43]. Usuwanie riwaroksabanu z organizmu zachodzi dwiema drogami. 2/3 substancji aktywnej ulega metabolizowaniu w wątrobie przy udziale CYP450, a następnie wydalana jest z moczem i żółcią. Pozostała 1/3 usuwana jest przez nerki przy udziale glikoproteiny P [16].

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu II fazy ACS-TIMI ATLAS 46 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 46*) wzięło udział 3491 pacjentów po OZW (zarówno STEMI, NSTEMI, jak i UA), którzy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej ASA w monoterapii (grupa 1) oraz do grupy otrzymującej ASA z tienopirydynami (grupa 2). W obrębie tych grup pacjenci zostali podzieleni na podgrupy, w których jedna otrzymywała placebo (kontrola), natomiast druga riwaroksaban (5-20 mg/dobę w pojedynczej dawce lub podzielonej 2 razy dziennie). Główny punkt końcowy oceniający bezpieczeń-

stwo stanowiło wystąpienie krwawienia, natomiast punkt końcowy oceniający skuteczność stanowił zgon, zawał serca, udar lub pogłębienie niedokrwienia skutkujące koniecznością leczenia inwazyjnego występujące w ciągu 6 miesięcy. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wzrasta zależnie od dawki (5 mg: HR 2,21; 95% CI 1,25-3,91; 10 mg: HR 3,35; 95% CI 2,31-487; 15 mg: HR 3,60; 95% CI 2,32-5,58; 20 mg: HR 5,06; 95% CI 3,45-7,42;  $p < 0,0001$ ). Natomiast różnica w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w obu grupach w odniesieniu do bezpieczeństwa nie była istotna statystycznie ( $p = 0,10$ ). Riwaroksaban wpływał na obniżenie częstości występowania punktu końcowego w odniesieniu do skuteczności w porównaniu z placebo (3,9% vs 5,5%; HR 0,69; 95% CI 0,50-0,96;  $p = 0,0270$ ). Zastosowanie riwaroksabanu u pacjentów po OZW zmniejsza poważne niedokrwienie, jednocześnie zależnie od dawki zwiększa ryzyko krwawień [51]. Badanie to umożliwiło przeprowadzenie badania III fazy ACS-TIMI ATLAS 51, w którym oceniano stosowanie riwaroksabanu w niskich dawkach.

Do badania ACS-TIMI ATLAS 51, podobnie jak w badaniu II fazy, włączeni zostali pacjenci po OZW (STEMI, NSTEMI i UA - niestabilna dławica piersiowa). W badaniu tym oceniano skuteczność leczenia riwaroksabaniem w małych dawkach: 2x2,5 mg/dobę lub 2x5 mg/dobę w porównaniu z placebo. Do badania zakwalifikowanych zostało 15526 pacjentów, a czas obserwacji wynosił od 13 do 31 miesięcy. Punkt końcowy, określający skuteczność leku, stanowił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niedokrwieny. Częstość występowania punktu końcowego w grupie otrzymującej riwaroksaban była istotnie mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo (8,9% vs 10,7%; 95% CI 0,74-0,96;  $p = 0,008$ ). Znaczną poprawę obserwowano zarówno w grupie przyjmującej riwaroksaban w dawce 2x2,5 mg/dobę (9,1% vs 10,7%;  $p = 0,02$ ), jak i w dawce 2x5 mg/dobę (8,8% vs 10,7%;  $p = 0,03$ ). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,7% vs 4,1%;  $p = 0,002$ ) była istotnie mniejsza w grupie otrzymujących riwaroksaban (2x2,5 mg/dobę) vs placebo, natomiast nie odnotowano zmian w poprawie przeżycia u pacjentów otrzymujących riwaroksaban w wyższej dawce. Działania niepożądane w postaci poważnych krwawień niezwiązanych z leczeniem kardiochirurgicznym po zastosowaniu riwaroksabanu w porównaniu z placebo były istotnie częstsze (2,1% vs 0,6%;  $p < 0,001$ ), podobnie w przypadku krwawień wewnętrznych (0,6% vs 0,2%;  $p = 0,009$ ), jednakże częstość krwawień zakończonych zgonem była podobna w obydwu grupach (0,3% vs 0,2%;  $p = 0,66$ ). Mniejsza dawka riwaroksabanu (2x2,5 mg/dobę) wiązała się z mniejszą częstością występowania poważnych krwawień w porównaniu do dawki 2x5 mg/dobę (0,1% vs 0,4%;  $p = 0,04$ ).

Na podstawie tego badania można stwierdzić, że riwaroksaban u pacjentów z niedawno przeżytym OZW zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka krwawień, w tym krwawień śródcząskowych. Nie stwierdzono natomiast zwiększenia ryzyka krwawień zakończonych zgonem, tym samym skojarzenie małej dawki riwaroksabanu (2x2,5 mg) może stanowić korzystną strategię leczenia pacjentów po OZW [52].

Największym ograniczeniem leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów po UNM i TIA jest możliwość wystąpienia krwawienia śródcząskowego. Prospektywne badanie Gioia i wsp. oceniało możliwość zastosowania riwaroksabanu

przez 14 dni u pacjentów po UNM lub TIA (NIHSS <9 wg Skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia) ze współistniejącym migotaniem przedsionków. Pacjenci monitorowani (NIHSS) byli 1, 7 i 90 dnia od rozpoczęcia leczenia. Dawka riwaroksabanu ustalona została na podstawie czynności nerek (filtracja kłębuszkowa: 30-50 ml/min - 15 mg dziennie; >50 ml/min - 20 mg dziennie). Głównym punktem końcowym było wystąpienie krwawienia śródczaszkowego 7 dnia. U wszystkich pacjentów wykonano rezonans magnetyczny w 7 dniu leczenia, który nie wykazał żadnych objawów krwawienia śródczaszkowego. Na podstawie tego badania można przypuszczać, że riwaroksaban może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z łagodnym udarem o podłożu sercowo-naczyniowym lub TIA [53].

Metaanaliza wielu metod leczenia przeprowadzona przez Fanaroff i wsp. obejmowała 47 badań klinicznych, w których łącznie wzięło udział 196057 pacjentów z OZW lub po przebyłym zawale serca [54]. Badanie to miało na celu ocenę 8 dostępnych obecnie w USA i Europie leków stosowanych w monoterapii lub terapiach skojarzonych: ASA, kłopidogrel, riwaroksaban, apiksyban, prasugrel, tiklopidyna, tikagrelor, worapaksar. Punkt końcowy stanowił zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. W porównaniu z placebo wszystkie te leki wykazywały zmniejszenie ryzyka zgonu. Natomiast w porównaniu z monoterapią ASA jedynie skojarzenie ASA z tikagrelorem powodowało zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 0,80; 95% CI 0,68-0,93; p=0,048), natomiast terapia trójskładnikowa ASA+kłopidogrel+riwaroksaban w małej dawce związana była ze zmniejszeniem śmiertelności z każdej przyczyny (OR 0,67; 95% CI 0,49-0,90; p=0,009). Jednakże ryzyko masywnych krwawień dla terapii dwu- i trójskładnikowej wzrastało do odpowiednio 45-95% i 200-600%. Tym samym wyniki te potwierdzają, że przy stosowaniu leków przeciwkrzepliwych należy przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka [54].

Apiksaban charakteryzuje się znacznie niższą biodostępnością niż riwaroksaban, wynoszącą niespełna 50%. Jego maksymalne stężenie we krwi zostaje osiągnięte po upływie 3-4 godzin od chwili podania, a okres półtrwania wynosi od 9 do 14 godzin. Podobnie jak riwaroksaban, apiksaban eliminowany jest z organizmu dwiema drogami. 1/4 leku jest metabolizowana w wątrobie przez izoenzym CYP3A4, pozostała substancja aktywna wydalana jest przez nerki i drogi żółciowe przy udziale transportera glikoproteiny P [17,21].

Stosowanie apiksabanu oceniano w randomizowanym badaniu APPRAISE-2, w którym apiksaban w dawce 5mg 2 razy dziennie był stosowany w połączeniu z ASA lub ASA z kłopidogrelom (standardowa terapia przeciwplatekowa). Wykazano, że skojarzenie apiksabanu ze standardową terapią przeciwplatekową u pacjentów wysokiego ryzyka po przebyłym OZW było związane ze znacznym zwiększeniem liczby poważnych krwawień, a jednocześnie nie odnotowano różnicy w częstości występowania nawracających incydentów niedokrwiennych [55].

Najnowsze badania kliniczne ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events*), zajmujące się skutecznością i bezpieczeństwem stosowania doustnych inhibitorów czynnika Xa (riwaroksabanu i apiksabanu) i antagonistów witaminy K (warfaryny) w prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków wykazały, że stosowanie riwaroksabanu i apiksabanu ogra-

nicza ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych do 31%, tym samym o 11% obniżając wskaźnik śmiertelności występujący przy stosowaniu warfaryny [17,21,32].

Otamiksaban cechuje się szybkim początkiem działania (30 min od podania leku), krótkim okresem półtrwania (wynoszącym jedynie 25 min), ograniczonym wydalaniem nerkowym (<25%). W badaniu TAO (*Treatment of Acute Coronary Syndrome with Otamixaban*) porównano otamiksaban z heparyną niefrakcjonowaną skojarzoną z blokerem glikoproteiny IIb/IIIa - eptifibatydem u pacjentów z NSTEMI z zaplanowanym leczeniem interwencyjnym. Wykazano, że porównywane terapie nie różnią się znacząco co do zmniejszenia częstości incydentów niedokrwiennych, natomiast otamiksaban istotnie zwiększał ryzyko krwawień, tym samym po III fazie badań klinicznych nie zatwierdzono otamiksabanu jako antykoagulantu dla pacjentów ze NSTEMI przed rewaskularyzacją [56,57].

### 2.3.2. Pośrednie inhibitory aktywnego czynnika Xa

Ta grupa leków przeciwkrzepliwych nie współdziała bezpośrednio z proteazami kaskady krzepnięcia, natomiast posiadają one zdolność do oddziaływania z antytrombiną III. Przedstawicielem tej grupy jest fondaparynuks, jedyny dopuszczony do użytku klinicznego selektywny inhibitor czynnika Xa. Jest to syntetyczny analog pentasacharydu, podawany pozajelitowo (podanie podskórne, pierwsza dawka może być podana dożylnie). Posiada dodatkową grupę metylową, co odróżnia go od pierwotnej struktury heparyny, która zmniejsza niespecyficzne wiązanie z białkami osocza, tym samym zwiększając powinowactwo do ATIII. Wiązanie fondaparynuksu z ATIII zwiększa 300-krotnie jej powinowactwo do czynnika Xa. Po podaniu podskórnym lek ten wykazuje 100% biodostępności, około 94% związane jest z ATIII, stężenie maksymalne uzyskiwane jest po 2 godzinach, a wydalany jest w prawie niezmienionej formie przez nerki [58].

W OZW stała zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg/dobę i została określona na podstawie badania PENTUA, w którym porównywano cztery dawki leku (2,5, 4, 8 lub 12 mg/dobę) i enoksaparynę (1 mg/kg 2x dziennie) u pacjentów z NSTEMI. Złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca lub nawracające niedokrwienie) wystąpił odpowiednio u 27,9%, 35,9%, 34,7% i 30,3% dla dawki 2,5, 4, 8, 12 mg/dobę, natomiast dla enoksaparyny wynosił 35,7%. Najmniejsza częstość występowania punktu końcowego obserwowana była po leczeniu fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu zarówno z enoksaparyną, jak i fondaparynuksiem stosowanym w pozostałych dawkach (p<0,05) [59].

W badaniu OASIS-6 (*Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6*) oceniono skuteczność fondaparynuksu (w dawce 2,5 mg/dobę) u pacjentów z NSTEMI w porównaniu z enoksaparyną (w dawce 1 mg/kg m.c. 2x dziennie). W badaniu wzięło udział ponad 20000 osób, u których zaobserwowano podobne ryzyko powikłań (zgonu, zawału serca i niepodatnego na leczenie niedokrwienia) w obu grupach po 9 dniach obserwacji, natomiast ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia u pacjentów leczonych fondaparynuksiem było o około 50% mniejsze (2,2% vs. 4,1%; HR 0,52; p<0,001), a także w ciągu 30 (295 vs. 352; p=0,02) i 180 dni (574 vs. 638, p=0,05) odpowiednio małało ryzyko zgonu [60].

Metaanaliza obejmująca 7 badań klinicznych, w których łącznie wzięło udział 9618 pacjentów z OZW (głównie NS-

TEMI) porównywała stosowanie dwóch leków antykoagulacyjnych: fondaparynuksu i enoksaparyny. Badanie to wykazało, że nie ma różnic pomiędzy stosowaniem tych leków w częstości występowania zawału serca i udaru, a także co do ryzyka zgonu. Jednakże stosowanie fondaparynuksu po 10-dniowej obserwacji wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania drobnych (OR 0,40; 95% CI 0,27-0,58;  $p=0,00001$ ) lub masywnych krwawień (OR 0,46; 95% CI 0,32-0,66;  $p=0,0001$ ), a także łącznie masywnych i drobnych krwawień (OR 0,47; 95% CI 0,37-0,60;  $p=0,00001$ ). Autorzy postulują stosowanie fondaparynuksu u pacjentów z NSTEMI z uwagi na większy panel bezpieczeństwa [61].

Istnieje niewielka liczba danych na temat stosowania fondaparynuksu u chorych z UNM. Hackett i wsp. porównali efekty stosowania heparyny niefrakcjonowanej (5000 IU/8h) i fondaparynuksu (2,5 mg/dobę) w profilaktyce żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej u pacjentów z ostrym UNM. Wykazali, że podawanie fondaparynuksu nie wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, jak również na poprawę parametrów klinicznych w porównaniu ze standardową profilaktyką z użyciem heparyny [62].

### 3. Podsumowanie

Podstawą leczenia farmakologicznego pacjentów z OZW i UNM jest terapia przeciwplatekowa, jednakże ze względu na częste występowanie chorób współistniejących ryzyko wystąpienia wtórnych incydentów niedokrwiennych jest wysokie. Z tego powodu u tych pacjentów najlepsze efekty kliniczne obserwowane są w połączeniu terapii antyagregacyjnej i antykoagulacyjnej.

W niniejszej pracy omówiono skuteczność i wskazania do stosowania antykoagulantów, zarówno starszej (antagonistów witaminy K), jak i nowej generacji (inhibitory trombinu i czynnika Xa).

Leki przeciwzakrzepowe starszej generacji, jak warfaryna i acenokumarol, cechują się dużym ryzykiem powikłań krwotocznych i wymagają ciągłego monitorowania. Co więcej do problemów w ich stosowaniu zalicza się również osobnicze różnice we właściwościach farmakodynamicznych oraz interakcje z innymi lekami i żywnością. Z tej przyczyny w ciągu ostatnich lat wprowadzono nowe leki przeciwzakrzepowe, które charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa. Ponadto farmaceutyki nowszej generacji wykazują wysoką skuteczność zapobiegania powikłaniom zatorowo-zakrzepowym, przewidywalną farmakokinetykę i farmakodynamikę, a także małą interakcję z lekami i żywnością.

Nr grantu statutowego: 506/1136

### 4. Wykaz skrótów

APTT	czas kaolinowo-kefalinowy ( <i>activated partial thromboplastine time</i> )
ASA	kwasy acetylosalicylowy ( <i>acetylsalicylic acid</i> )
ATIII	antytrrombina III ( <i>antithrombin III</i> )
ATH	kompleks antytrrombina-heparyna ( <i>antithrombin-heparin complex</i> )
CYP	cytochrom P450 ( <i>Cytochrome P450</i> )
Cz. Xa	aktywny czynnik X
EFSA	Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności ( <i>European Food Safety Authority</i> )

EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>European Society of Cardiology</i> )
EUSI	<i>European Stroke Initiative</i>
HCII	kofaktor heparyny II ( <i>heparin cofactor II</i> )
HIT	trombocytopenia indukowana heparyną ( <i>heparin induced thrombocytopenia</i> )
INR	międzynarodowy wskaźnik znormalizowany ( <i>international normalized ratio</i> )
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa ( <i>low-molecular-weight heparin</i> )
NIHSS	Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia ( <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> )
NSTEM	zawał serca bez uniesienia odcinka ST ( <i>Non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
OZW (ACS)	ostry zespół wieńcowy ( <i>acute coronary syndrome</i> )
PF4	czynnik płytkowy 4 ( <i>platelet factor 4</i> )
PT	czas protrombinowy ( <i>prothrombin time</i> )
SPAF	<i>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study</i>
SPAF 2	<i>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study</i>
SPIRIT	<i>Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial</i>
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST ( <i>ST elevation myocardial infarction</i> )
TAFI	inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną ( <i>thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i> )
TIA	przemijający atak niedokrwienny ( <i>transient ischemic attack</i> )
UA	niestabilna dławica piersiowa ( <i>Unstable angina</i> )
UFH	heparyna niefrakcjonowana ( <i>unfractionated heparin</i> )
UNM (IS)	udar niedokrwienny mózgu ( <i>ischemic stroke</i> )
VKA	antagonista witaminy K ( <i>vitamin K antagonist</i> )
VKORC	kompleks reduktazy epoksydu witaminy K ( <i>vitamin K oxide reductase complex</i> )

### 5. Bibliografia

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Eur Heart J. 2016, 37(42), 3232-3245.
2. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B. Stroke. 1997, 28, 762-767.
3. Barritt DW, Jordan. SC. Lancet. 1960, 1, 1309-1312.
4. Schulman S. Best Pract Res Clin Haematol. 2012, 25, 361-377.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Ann Intern Med. 2007, 146, 857-867.
6. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Ibusuki K, Ushida H, Abe K, Tachibana S. Thromb Res, 2014, 134, 1198-1204.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. N Engl J Med. 2011, 364, 806-817.
8. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. JAMA. 2003, 290, 2685-2692.



9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med.* 2009, 361, 1139-1151.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. *N Engl J Med.* 2011, 365, 883-891.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. *N Engl J Med.* 2011, 365, 981-992.
12. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008, 133, 670S-707S.
13. Kobayashi A, Członkowska A. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii.* 2005, 1, 5-18.
14. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2012, 8(4), 161-175.
15. Yang E. *Vasc Health Risk Manag.* 2014, 10, 507-522.
16. Tanako-Esposito C, Chung. *Cleve Clin J Med.* 2015, 82(1), 49-63.
17. Sahib P, Pradesh H. *Suppl J Assoc Physicians India.* 2014, 62, 10-18.
18. Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M. *Medycyna Rodzinna.* 2008, 2, 48-60.
19. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. *Chest.* 2001, 119, 1-7.
20. Terecoasa E., Tiu C. Huertas N., Alonso de Leciñana M. *Romanian Journal of Neurology.* 2012, 11(2), 13-23.
21. Cheng-Ching E, Samaniego EA, Naravetla BR, Zaidat OO, Hussain MS. *Neurology.* 2012, 79, 68-76.
22. Chandrasekar S, Looma R, Shah P, Arora R. *Am J Ther.* 2013, 20(1), 61-66.
23. Lip GY, Lane DA. *Am J Med.* 2010, 123(9), 785-789.
24. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. *Ann Intern Med.* 2005, 16, 143(4), 241-250.
25. Zhang P, Li J, Wu C, Huang X, Li L, Zhang W, Shen C. *Herz.* 2017, 42(3), 295-306.
26. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. *Eur Heart J.* 2006, 27(5), 519-526.
27. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. *J Am Coll Cardiol.* 2015, 28, 65(16), 1619-1629.
28. Nowacki P, Bajer-Czajkowska A. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2008, 4(3), 147-152.
29. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Circulation.* 1991, 84(2), 527-539.
30. Halperin JL, Hart RG, Kronmal RA, McBride R, Pearce LA, Sherman DG. *Lancet.* 1994, 343, 687-691.
31. Mazurek J, Blaszkowska A, Rymaszewska J. *Nowiny Lekarskie.* 2013, 82(1), 83-88.
32. Bijak M, Bobrowski M. *Postępy Nauk Medycznych.* 2010, 10, 819-825.
33. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. *Eur Heart J.* 2011, 32(22), 2781-2789.
34. Dobrowolski P, Kosiński P, Filipiak K. *J. Choroby Serca i Naczyn.* 2007, 4(3), 130-136.
35. Alban S. *Eur J Clin Invest* 2005, 35(1), 12-20.
36. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, Mahaffey KW, Cohen M, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. *Eur Heart J.* 2007, 28(17), 2077-2086.
37. Whiteley WN, Adams HP, Bath PMW, Berge E, Sandset MP, Dennis M, Murray GD, Wong K-SL, Sandercock PAG. *Lancet Neurology.* 2013, 12(6), 539-545.
38. Ringleb PA, Boussier MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, Cervera A, Chamorro A, Cordonnier C, Csiba L, Davalos A, Diener HC, Ferro J, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Langhorne P, Leys KD, Lodder J, Markus HS, Mas JL, Mattle HP, Muir K, Norrving B, Obach V, Paolucci S, Ringelstein EB, Schellinger PD, Sivenius J, Skvortsova V, Sunnerhagen KS, Thomassen L, Toni D, von Kummer R, Wahlgren NG, Walker MF, Wardlaw J. *Cerebrovascular Diseases.* 2008, 25, 457-507.
39. Owecki MK, Kozubski W. *Udar Mózgu.* 2007, 9(2), 79-88.
40. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. *N Engl J Med.* 2005, 353, 1028-1040.
41. Rynkiewicz M, Rogulska U, Czernicki J. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie.* 2011, 2, 325-339.
42. Lee CJ, Ansell JE. *Br J Clin Pharmacol.* 2011, 72(4), 581-592.
43. Drzewoski J, Watała C. *Choroby Serca i Naczyń.* 2011, 8(4), 197-208.
44. Eikelboom JS, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Reilly PA, Brueckmann M, Clemens A, Connolly SJ. *J Thromb Haemost.* 2010, 1, 1438-1439.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. *N Engl J Med.* 2009, 17, 361(12), 1139-1151.
46. Ng KH, Sharma M, Benavente O, Gioia L, Field TS, Hill MD, Coutts SB, Butcher K, DATAS-2 Investigators. *Int J Stroke.* 2017, 1, 1747493017711947.
47. Sun Q, Chang S, Lu S, Zhang Y, Chang Y. *Clin Ther.* 2017, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.008.
48. Smith SA. *J Vet Emerg Crit Care.* 2009, 19(1), 3-10.
49. Toschi V, Lettino M. *Br J Clin Pharmacol.* 2011, 72(4), 563-580.
50. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. *Lancet.* 2009, 4, 374(9683), 29-38.
51. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. *N Engl J Med.* 2012, 5, 366(1), 9-19.
52. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, Hussain D, Kalashyan H, Buck B, Bussiere M, Jeerakathil T, Shuaib A, Emery D, Butcher K. *Stroke.* 2016, 47(7), 1917-1919.
53. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Ghalib M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. *N Engl J Med.* 2011, 25, 365(8), 699-708.
54. Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, Bhatt DL, James SK, Steg PG, Gibson CM, Ohman EM. *Int J Cardiol.* 2017, 15, 241:87-96. [w pracy nr 70]
55. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr, Bode C, Cohen M, French WJ, Hoekstra J, Rao SV, Ruzyllo W, Ruiz-Nodar JM, Sabaté M, Widimsky P, Kiss RG, Navarro Estrada JL, Hod H, Kerker P, Guneri S, Sezer M, Ruda M, Nicolau JC, Cavallini C, Ebrahim I, Petrov I, Kim JH, Jeong MH, Ramos Lopez GA, Laanmets P, Kovar F, Gaudin C, Fanouillere KC, Minini P, Hoffman EB, Moryusef A, Wiviott SD, Sabatine MS. *JAMA.* 2013, 18, 310(11), 1145-1155.
56. Gao C, Boylan B, Bougie D, Gill JC, Birenbaum J, Newman DK, Aster RH, Newman PJ. *J Clin Invest.* 2009, 119, 19(3), 504-511.
57. Kennedy B, Gargoum FS, Kennedy L, Khan F, Curran DR, O'Connor TM. *Curr Med Chem.* 2012, 19(20), 3388-3416.
58. Panucci CJ, Rondina MT. *Surgery* 2016, 3, pii: S0039-6060(16)30420-2.
59. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U,

PENTUA Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 16, 43(12), 2183-2190.

60. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. *N Engl J Med*. 2006, 6, 354(14), 1464-1476.
61. Bundhun PK, Shaik M, Yuan J. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017, 8, 17(1), 116.
62. Hackett CT, Ramanathan RS, Malhotra K, Quigley MR, Kelly KM, Tian M, Protetch J, Wong C, Wright DG, Tayal AH. *Thromb Res*. 2015, 135(2), 249-254.