

Dabigatran – nowa nadzieja leczenia przeciwkrzepliwego? ***Dabigatran – a new hope for anticoagulant treatment?***

Adam Kowalczyk, Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Leczenie przeciwkrzepliwe jest obecnie stosowane u dziesiątek milionów pacjentów na całym świecie, niosąc ze sobą poważne skutki, nie tylko epidemiologiczne, ale również ekonomiczne. Większość chorych z grup ryzyka wymaga długoterminowej terapii doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K, posiadającymi stosunkowo niski indeks terapeutyczny oraz obciążonymi obowiązkiem regularnej kontroli parametrów krzepnięcia, co znacznie zwiększa koszty terapii i obniża komfort życia pacjenta. Zakres wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego, zarówno preparatami doustnymi, jak i stosowanymi w iniekcjach podskórnych, obejmuje wiele gałęzi medycyny, w tym kardiologię, neurologię oraz chirurgię urazowo-ortopedyczną i wiąże się ze stosowaniem leków o najróżniejszym punkcie uchwytu i trudnościach w zastosowaniu.

Wielkość rynku farmaceutycznego w tej dziedzinie jest niewątpliwym stymulatorem dla koncernów farmaceutycznych do poszukiwania leku prostego w aplikacji, o wysokim profilu bezpieczeństwa i braku konieczności monitorowania skuteczności leczenia. W swym pierwotnym założeniu wszystkie powyższe kryteria ma spełnić etaksylan dabigatranu (dostępny jako preparat Pradaxa®), okrzyknięty nową nadzieją leczenia przeciwkrzepliwego. Czy rzeczywiście jest w stanie sprostać tym wymogom? Treść artykułu, oparta na obecnie dostępnych wynikach licznych badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach, być może zawiera odpowiedź na to pytanie. *Geriatrics 2010; 4: 106-111.*

Słowa kluczowe: dabigatran, leczenie przeciwkrzepliwe, warfaryna, enoksaparyna, incydent zakrzepowo-zatorowy, ŻChZZ, migotanie przedsionków

Summary

Anticoagulant treatment is currently administered to dozens of millions of patients worldwide, having severe epidemiology and economical consequences. Most of the patients in the risk groups need long-term treatment with orally administered anticoagulant drugs, which are characterized by relatively low therapeutic index and obligation of regular coagulation monitoring, what rises the costs of therapy and lowers the quality of patient's life. Indications for anticoagulant treatment, orally or subcutaneously administered, cover many disciplines of medicine like cardiology, neurology or orthopedic/trauma surgery and require to administer drugs of different points of action and difficulty of usage.

The size of the anticoagulant drugs pharmacological market is an unquestionable stimulant for Drug Companies to research for a new drug, that would be easy in administration, present high safety profile and no need for efficacy monitoring. In it's primary assumption all these requirements should be met by dabigatran etaxilate (available as a medicament Pradaxa®), acclaimed as a new hope for anticoagulant treatment. Is it really capable of reaching these goals? This article, based on the results of currently available multiple clinical trials, will try to give an answer to that question. *Geriatrics 2010; 4: 106-111.*

Keywords: dabigatran, anticoagulant treatment, warfarin, enoxaparin, VTE, atrial fibrillation

Etaksylan dabigatranu jest stosunkowo nowym lekiem na rynku, wprowadzonym przez koncern Boehringer Ingelheim pod nazwą Pradaxa®, choć geneza grupy chemicznej, z której pochodzi preparat sięga lat osiemdziesiątych XX. wieku. W przyjmowanej postaci jest związkiem nieaktywnym. Dopiero w jelitach i wątrobie jest metabolizowany do postaci aktywnej, dabigatranu, i działa silnie hamująco bezpośrednio na aktywność trombiny [1], zarówno wolnej, jak i związanej, w efekcie powodując blokadę powstawania skrzepu. Zaletą leku jest fakt, że nie jest on metabolizowany przez kompleks cytochromu p450. Skutkuje to nielicznymi interakcjami, głównie z lekami z grupy przeciwkrzepliowych, przeciwplatekothowych oraz amiodaronem, chinidyną i werapamilem. Wyniki pracy niemieckich naukowców [2] potwierdziły, że umiarkowane uszkodzenie wątroby nie wpływa znacząco na farmakokinetykę i farmakodynamikę leku. 80% aktywnego leku jest eliminowane przez nerki, dlatego lek ma ograniczone zastosowanie u chorych cierpiących na niewydolność nerek, a przy ciężkiej postaci niewydolności leczenie preparatem jest przeciwwskazane. Stosowany jest w formie doustnych kapsułek. Dieta i przyjmowanie z posiłkami nie wpływa na jego farmakokinetykę. Osiąga przewidywalne i stałe aktywne stężenie w osoczu po podaniu konkretnej dawki. Wyklucza to konieczność obserwacji parametrów krzepnięcia, zarówno przy rozpoczynaniu terapii (okres wysycania), jak i w stosowaniu długofalowym. Obecnie prowadzony jest wielośrodkowy program prób klinicznych RE-VOLUTION® [3] i międzynarodowa populacja badana ma przekroczyć 38 000 pacjentów. W skład programu wchodzi randomizowane badania z podwójną ślepą próbą obejmujące zastosowanie dabigatranu w porównaniu do standardowej terapii przeciwkrzepliwej, m.in. w prewencji udaru niedokrwinnego u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE-LY®), prewencji pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (RE-NOVATE®, RENOVATE II®, RE-MODEL®, RE-MOBILIZE®), leczeniu objawowej ŻChZZ (RE-COVER®, RE-COVER II®), prewencji wtórnej ŻChZZ (RE-MEDY®, RE-SONATE®) [4,5], czy też prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego (RE-DEEM®). Wyniki poszczególnych badań stanowią obecnie podstawę wskazań do stosowania dabigatranu jako leku alternatywnego dla doustnych antykoagulantów i heparyn.

Terapia krótkoterminowa w profilaktyce incydentu zakrzepowo-zatorowego, będąca domeną chirurgii

urazowo-ortopedycznej, jest stosowana u ponad 900 000 pacjentów rocznie na terenie Unii Europejskiej (głównie po przebyciu całkowitej alloplastyki stawu kolanowego lub biodrowego) i została zdominowana przez preparaty heparyn drobnocząsteczkowych. Wykazują one silne działanie hamujące na czynnik Xa i śladowy wpływ na trombinę. Mają określone dawkowanie oparte o masę ciała pacjenta, a wiek nie wpływa znacząco na farmakokinetykę leku. Są metabolizowane głównie w wątrobie, co pozwala na stosunkowo bezpieczne użycie u chorych z towarzyszącą łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Heparyny drobnocząsteczkowe znalazły również zastosowanie u chorych w ostrych zespołach wieńcowych oraz wypełniły niszę terapii antykoagulacyjnej u kobiet w ciąży. W przeciwieństwie do doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K, nie wymagają monitorowania parametrów krzepnięcia. Jednakże stosowanie powyższych leków niesie ze sobą konieczność edukacji pacjenta, prawidłowej techniki wykonania iniekcji podskórnej i zachowania zasad aseptyki. Iniekcje są tolerowane przez pacjentów, ale wpływają negatywnie na jakość ich życia. Podawanie podskórne jest związane z licznymi powikłaniami. Do najczęstszych należą krwiaki w miejscu podania, krwawienia, małopłytkowość poheparynowa, rozległe krwiaki przy omyłkowym podaniu domięśniowym i osteoporoza, w przypadku wielomiesięcznego stosowania. RE-MODEL® [6], randomizowane badanie III fazy z podwójną ślepą próbą mające na celu porównanie skuteczności enoksaparyny i dabigatranu w zapobieganiu incydentowi zakrzepowo-zatorowego u pacjentów po zabiegu całkowitej alloplastyki stawu kolanowego jednoznacznie wykazało taką samą skuteczność dabigatranu i enoksaparyny oraz podobny profil bezpieczeństwa. Za główny punkt końcowy oceny skuteczności przyjęto incydent zakrzepowo-zatorowy i/lub śmierć pacjenta, a za punkt bezpieczeństwa poważne krwawienie. Badanie objęło 2076 osób losowo otrzymujących: dabigatran w dawce 150 mg lub 220 mg dziennie, rozpoczynając od połowy dawki w ciągu 1-4 h od zabiegu lub enoksaparynę w dawce 40 mg dziennie rozpoczynając aplikację wieczorem przed zabiegiem i kontynuując leczenie przez 6-10 dni. Mediana obserwacji wyniosła 3 miesiące. Pojawienie się głównego punktu skuteczności zaobserwowano u 37.7% (193 z 512) pacjentów w grupie otrzymującej enoksaparynę, wynik 36.4% (183 z 503) uzyskano w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 220 mg

i u 40.5% (213 z 526) pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg dabigatranu. Poważne krwawienie wystąpiło adekwatnie u 1.3% badanych leczonych enoksaparyną i 1.5% otrzymujących dabigatran w obu dawkach. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości incydentów ostrego zespołu wieńcowego lub wzrostu poziomu transferaz wątrobowych w osoczu w trakcie leczenia i następczej 3-miesięcznej obserwacji. Aktualnie przeprowadzane jest bliźniacze badanie RE-MOBILIZE® [7] różniące się jedynie badaną populacją, w tym przypadku próbie klinicznej poddana jest grupa pacjentów z Ameryki Północnej.

Niemalże identyczne wnioski nasuwają się w oparciu o randomizowane badanie RE-NOVATE® [8], przeprowadzone z podwójną ślepą próbą na grupie 3494 pacjentów, którzy przeżyli zabieg całkowitej alloplastyki stawu biodrowego i następnie zostali losowo objęci leczeniem przez 28-35 dni (mediana wyniosła 33 dni) dabigatranem lub enoksaparyną. Podobnie jak w badaniu RE-MODEL®, pacjentów przydzielono do jednej z trzech grup przyjmujących kolejno: 220 mg dabigatranu dziennie (1157 osób), 150 mg dabigatranu dziennie (1147 osób) stosując obie dawki 1-4 h od zabiegu oraz 40 mg enoksaparyny dziennie (1162 osoby) rozpoczynając wieczór przed zabiegiem. Tak samo, jak w badaniu RE-MODEL® za główny punkt końcowy oceny skuteczności przyjęto składową incydentu zakrzepowo-zatorowego i/lub śmierć pacjenta, a za punkt bezpieczeństwa poważne krwawienie. Główny punkt skuteczności wystąpił u 6.0% (53 z 880) w grupie przyjmującej dabigatran w dawce 220 mg dziennie, 8.6% (75 z 874) przy dawce 150 mg dziennie, a u osób otrzymujących enoksaparynę 6.7% (60 z 897). Nie zaobserwowano różnic między grupami w częstości występowania incydentu poważnego krwawienia, ostrego zespołu wieńcowego oraz wzrostu poziomu transferaz wątrobowych w osoczu. Powyższe wyniki zostały potwierdzone w bliźniaczym badaniu klinicznym RE-NOVATE II®, z tą różnicą, że badana była jedynie dawka 220 mg dabigatranu, a udział wzięło 1920 pacjentów.

Doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) działają głównie na zasadzie blokowania aktywności lub syntezy czynników krzepnięcia z zespołu protrombiny (II, VII, IX, X). Charakteryzują się stosunkowo niskim indeksem terapeutycznym, zmiennym osobniczo dawkowaniem, koniecznością regularnego monitorowania parametrów krzepnięcia (wskaźnik INR),

co zwiększa koszty terapii i wpływa niekorzystnie na jakość życia pacjenta. Leczenie obarczone jest licznymi powikłaniami krwotocznymi i ze strony układu pokarmowego. Dodatkowo leki te często wchodzi w interakcje farmakologiczne z terapeutykami stosowanymi w większości dziedzin medycyny. Jednym z podstawowych zastosowań doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K jest profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z migotaniem przedsionków, które jest najczęstszą arytmia u osób dorosłych w praktyce klinicznej. Częstość występowania migotania przedsionków rośnie wraz z wiekiem. Jest ono odpowiedzialne za co trzecie przyjęcie do szpitala z powodów kardiologicznych. Szacuje się, że w USA na napadowe migotanie przedsionków cierpi ponad 2.5 mln ludzi, zaś w Unii Europejskiej 4.7 mln. Liczba ta będzie sukcesywnie wzrastać ze względu na proces starzenia się populacji. Występowanie incydentów udaru niedokrwiennego, będącego poważnym powikłaniem migotania przedsionków, szacuje się na około 3 miliony przypadków na całym świecie w ciągu roku, co tylko potwierdza skalę problemu. Badaniem przełomowym w wytyczeniu zastosowania dabigatranu było niewątpliwie randomizowane badanie III fazy RE-LY® [8], z podwójną ślepą próbą. Założeniem badania miało być wykazanie podobnej skuteczności warfaryny i dabigatranu (w dwóch różnych dawkach) oraz bezpieczeństwa terapeutyku w leczeniu przeciwkrzepliwym u pacjentów z migotaniem przedsionków. W próbie klinicznej wzięło udział 18,113 pacjentów z migotaniem przedsionków otrzymujących 110 mg lub 150 mg dabigatranu 2 razy dziennie lub warfarynę w dawce umożliwiającej uzyskanie terapeutycznego poziomu wskaźników krzepnięcia (INR 2,0-3,0). Mediana obserwacji wyniosła 2 lata. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności było wystąpienie incydentu udaru niedokrwiennego lub systemowego incydentu zakrzepowo-zatorowego oraz zgon pacjenta. Za główny końcowy punkt bezpieczeństwa przyjęto wystąpienie udaru krwotocznego lub poważnego krwawienia. Wystąpienie głównego końcowego punktu skuteczności określono na 1.69% rocznie dla warfaryny, 1.53% rocznie dla dabigatranu w dawce 110 mg oraz 1.11% rocznie dla dabigatranu w dawce 150 mg. Wystąpienie poważnego krwawienia zaobserwowano u 3.36% pacjentów rocznie w grupie otrzymującej warfarynę w porównaniu do 2.71% pacjentów rocznie w grupie przyjmującej dabigatran w dawce 110 mg i 3.11% pacjentów rocznie przy dawce 150 mg. Częstość

wystąpienia udaru krwotocznego wyniosła 0.38% pacjentów rocznie przyjmujących warfarynę, 0.12% dla grupy otrzymującej 110 mg dabigatranu i 0.10% dla dawki 150 mg. Śmiertelność we wszystkich trzech grupach była podobna i wyniosła 3.64%-4.13% rocznie. Wyniki potwierdziły taką samą skuteczność i profil bezpieczeństwa warfaryny i dabigatranu w obu dawkach. Szczegółowa analiza wyników wykazała mniejsze ryzyko udaru niedokrwiennego i systemowego incydentu zakrzepowo-zatorowego dla dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy dziennie przy takim samym ryzyku powikłań krwotocznych (w tym udaru) oraz podobną skuteczność warfaryny i dabigatranu w dawce 110 mg 2 razy dziennie, przy rzadszych powikłaniach krwotocznych ze strony dabigatranu. Obecnie przeprowadzane jest badanie kliniczne RELY-ABLE® [9]. Jest to wielośrodkowy projekt dalszej długotrwałej obserwacji przebiegu i skutków leczenia pacjentów, którzy ukończyli próbę kliniczną RE-LY®.

Szukając dalszych możliwości zastosowania dabigatranu jako leku alternatywnego dla warfaryny wykorzystano oba leki w porównawczym leczeniu objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) [10,11]. Według danych statystycznych w Polsce co roku na ŻChZZ zapada około 50 000 mieszkańców [12]. Choroba ta ma liczne powikłania systemowe, wśród których za najgroźniejszy uważa się objawowy zator tętnicy płucnej, który występuje u około 20 000 chorych na ŻChZZ. Powyższe powikłanie cechuje się 30% śmiertelnością, natomiast odpowiednio dobrane leczenie przeciwkrzepliwe pozwala zredukować ryzyko zgonu pacjenta do 8%. Badaniem klinicznym porównującym efektywność oraz bezpieczeństwo dabigatranu i warfaryny w leczeniu objawowej ŻChZZ jest badanie randomizowane RE-COVER® i RE-COVER II® [13] z podwójną ślepą próbą. RE-COVER® objęło 2539 pacjentów, z których 1274 otrzymywało dabigatran w dawce 150 mg 2 razy dziennie, a 1265 warfarynę w dawce pozwalającej na uzyskanie terapeutycznego poziomu wskaźnika INR (zakres 2.0-3.0) przez okres od 8 do 11 dni (mediana czasu 9 dni). Głównym końcowym punktem skuteczności był incydent objawowej, obiektywnie potwierdzonej ŻChZZ w ciągu 6 miesięcy lub powiązanego z ŻChZZ zgonu pacjenta. Końcowe punkty bezpieczeństwa obejmowały incydenty krwawienia, ostrego zespołu wieńcowego i wzrost poziomu transferaz wątrobowych w osoczu. Nawracające incydenty ŻChZZ zaobserwowano u 2.4% (30 z 1274) pacjentów w grupie stosującej dabigatran w porówna-

niu do 2.1% (27 z 1265) pacjentów otrzymujących warfarynę. Incydenty poważnego krwawienia odnotowano u 1.6% pacjentów w grupie otrzymującej dabigatran i 1.9% przyjmującej warfarynę. Nieznaczne krwawienia były obecne u 16.1% pacjentów w grupie dabigatranu i 21.9% u osób w grupie warfaryny. Częstość zgonów, incydentów ostrego zespołu wieńcowego i podwyższonego poziomu transferaz wątrobowych w osoczu były podobne dla obu grup. Wyniki powyższego badania pokazują, że dabigatran stosowany w dawce 150 mg 2 razy dziennie i standaryzowana terapia warfaryną (poziom INR 2.0-3.0) posiadają taką samą skuteczność w leczeniu ostrej objawowej ŻChZZ oraz prezentują podobny poziom bezpieczeństwa. W bieżącym roku są prowadzone kolejne wielośrodkowe randomizowane badania RE-MEDY® i RE-SONATE® mające na celu sprawdzenie skuteczności dabigatranu w prewencji ŻChZZ.

Terapia przeciwkrzepliwa jest powszechnie stosowana u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W Polsce częstość występowania NSTEMI-ACS szacuje się na ponad 100 000 przypadków rocznie, STEMI na ponad 50 000 [14]. W obu przypadkach leki przeciwkrzepliwe są nieodzowne w połączeniu z lekami przeciwplatekcyjnymi. Standardem jest stosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub alternatywnie heparyny drobnocząsteczkowej, zwykle w przypadku, gdy pacjent uprzednio ją przyjmował. Inną opcją leczniczą jest podanie fundaparynuksu, aczkolwiek jest on zarezerwowany głównie dla przypadków o niejasnej ścieżce terapeutycznej ostrego zespołu wieńcowego (inwazyjna czy zachowawcza). Specjalną sytuacją jest również zastąpienie heparyn preparatem biwalirudyny u chorych z małopłytkowością poheparynową. Przydatność i bezpieczeństwo zastosowania dabigatranu u chorych z ostrym zespołem wieńcowym próbowano ocenić w randomizowanym badaniu II fazy RE-DEEM® [15]. Wzięło w nim udział 1861 pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia serca i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Losowo przydzielono ich do pięciu grup, w których wszystkie otrzymywały standardowe leczenie przeciwplatekowe (ASA i klopidogrel). Dodatkowo cztery grupy przyjmowały różną dawkę dabigatranu, 50 mg (n=369), 75 mg (n=368), 110 mg (n=406) i 150 mg (n=347), a piąta placebo (n=371). Za główny punkt końcowy przyjęto incydent poważnego lub małego krwawienia istotnego klinicznie, zaś za punkty drugorzędne wszelkie zgony pacjentów

związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym zawał mięśnia serca niezakończony zgonem pacjenta lub udar niedokrwienny. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Częstość wystąpienia głównego punktu końcowego wynosiła odpowiednio 2% dla dawki 50 mg, 1% dla 75 mg, 6% dla 110 mg i 4% dla 150 mg vs. 1% uzyskany w grupie placebo. Incydent małego krwawienia istotnego klinicznie był obecny u 9% pacjentów w grupie 50 mg, 14% w grupie 75 mg, 23% zarówno w grupie 110 mg, jak i 150 mg vs. 7% placebo. Z drugorzędnych punktów końcowych odnotowano przypadek udaru niedokrwiennego w grupie placebo. Jedyne wnioski, jakie można wyciągnąć dotychczas z tego badania, to możliwość bezpiecznego użycia dabigatranu u chorych przyjmujących standardowe leczenie przeciwkrzepliwe (ASA + klopidogrel), natomiast ustalenie jasnych wskazań klinicznych dla wysokich dawek dabigatranu u chorych z ostrym zespołem wieńcowym wymaga dalszych badań.

Podczas konferencji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Barcelona 2009) zostały przedstawione dwa ciekawe artykuły dotyczące właściwości dabigatranu *In vitro*. Praca naukowa [16] wykazała, że skrzep, nawet po uformowaniu, ma silne właściwości propagujące dalsze wykrzepianie, a największą rolę w tym procesie odgrywa związana na jego powierzchni trombina zachowująca swoją fibrynogenną aktywność. W badaniu *In vitro* porównywano zdolność zahamowania tego procesu przez dabigatran i inhibitory czynnika Xa (rivaroksaban i apiksaban). Wyniki potwierdziły skuteczność dabigatranu w bezpośredniej dezaktywacji trombiny związanej ze skrzepem, a co za tym idzie zatrzymanie dalszego postępu wykrzepiania na skalę istotną klinicznie. Inhibitory czynnika Xa (rivaroksaban i apiksaban) nie miały powyższego działania. Praca naukowa [17] dotyczyła potencjalnego zastosowania dabigatranu jako leku alternatywnego dla heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej u pacjentów po alloplastyce zastawek serca. Badanie *In vitro* wykazało taką samą skuteczność dabigatranu i obu heparyn w zapobieganiu tworzenia się skrzepu na mechanicznej zastawce serca. Pozwala to sądzić, iż dabigatran może potencjalnie zyskać zastosowanie w terapii przeciwkrzepliwej u chorych po zabiegu wymiany zastawek serca.

Bez względu na wskazania, celem leczenia antykoagulacyjnego jest zminimalizowanie ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego przy utrzymaniu maksymalnego bezpieczeństwa stosowania, wyrażonego zwykle w niskim ryzyku poważnego krwawienia (w tym udaru krwotocznego) podczas stosowania konkretnego terapeutycznego. Ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego można określić m.in. za pomocą skali CHADS₂. W niedalekiej przyszłości należy spodziewać się przynajmniej kilkunastu prób klinicznych oraz sukcesywnego rozszerzania wskazań dla dabigatranu. Zakres badań obejmie niewątpliwie profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, prewencję udarów niedokrwiennych nie tylko na podłożu zaburzeń rytmu serca, zapobieganie incyidentom zakrzepowo-zatorowym w przebiegu niewydolności krążenia czy też cukrzycy powikłanej nadciśnieniem tętniczym. Dabigatran (dostępny jako preparat Pradaxa[®]) jest nawet dziesięciokrotnie droższy od ekwiwalentu terapeutycznego warfaryny czy acenokumarolu. Należy jednak zwrócić uwagę na brak konieczności monitorowania wskaźników krzepnięcia, co w długofalowej perspektywie znacząco zmniejsza rzeczywiste koszty leczenia. Dodatkowym efektem przewidywalnego stężenia i działania leku w danej dawce jest również oszczędność czasu pacjenta, co niewątpliwie poprawia jego jakość życia, a jest to zysk nie do przecenienia. Ze względu na bardzo zachęcające wyniki dotychczas ukończonych badań klinicznych i wielkie nadzieje związane z obecnie prowadzonymi próbami, można śmiało powiedzieć, że pojawił się pewien przełom w leczeniu przeciwkrzepliwym. Jeśli wskazania do stosowania dabigatranu będą stopniowo rozszerzane, a z biegiem czasu nastąpi obniżenie bezpośredniej ceny preparatu, to jest wysoce prawdopodobne, że dabigatran dokona znacznej ekspansji na rynku leków przeciwkrzepliwych.

Adres do korespondencji:

Adam Kowalczyk

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk

Tel.: (+48 58) 349 39 10

E-mail: adamkowalczyk@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Di Nisio M, et al. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-40.
2. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1414-9.
3. RE-VOLUTION® Thromboembolic Clinical Trials; Evaluating the efficacy and safety of dabigatran etexilate against current standard therapy.
4. ClinicalTrials.gov. A Randomised, Multicenter, Double-Blind, Active Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate, 150 mg b.i.d Administered Orally (Capsules) for 18 Months, Compared to Warfarin Tablets p.r.n. (Target INR) for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism. Schulman S, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361.
5. ClinicalTrials.gov. Twice-Daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Proximal Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism.
6. Eriksson BI, et al. Oral Dabigatran Etexilate vs. Subcutaneous Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Replacement: the RE-MODEL Randomized Trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5:2178-85.
7. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
8. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
9. ClinicalTrials.gov. RELY-ABLE Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation Who Completed RE-LY Trial and a Cluster Randomised Trial to Assess the Effect of a Knowledge Translation Intervention on Patient Outcomes.
10. Schulman S, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361.
11. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Randomised, Double Blind, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Oral Dabigatran Etexilate (150 mg Bid) Compared to Warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism, Following Initial Treatment (5-10 Days) With a Parenteral Anticoagulant Approved for This Indication.
12. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na podstawie wytycznych AHCP (*Chest* 2001;119:1, supl.) i ESC (*Eur Heart J* 2000;21:1301-36).
13. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Randomised, Double Blind, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Oral Dabigatran Etexilate (150 mg Bid) Compared to Warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism, Following Initial Treatment (5-10 Days) With a Parenteral Anticoagulant Approved for This Indication.
14. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na podstawie wytycznych AHCP (*Chest* 2001; 119:1, supl.) i ESC (*Eur Heart J* 2000;21:1301-36).
15. ClinicalTrials.gov. Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel: Multi-Centre, Prospective, Placebo Controlled, Cohort Dose Escalation Study (RE-DEEM).
16. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kurtisch I, Wiene W. Dabigatran inhibits both clot-bound and fluid phase thrombin in vitro: Effects compared to heparin and hirudin. *Eur Heart J* 2009;30:332.
17. Maegdefessel L, Linde T, Krapiec F, Steinseifer U, Van Ryn J, Hauroeder B, Comparison of dabigatran, unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *Eur Heart J* 2009;30:405.