

# Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe

## Komentarz do artykułu „Sulodeksyd w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich – badanie SURVET”

### Abstract

Unprovoked venous thromboembolism (VTE) – proximal venous thrombosis or pulmonary embolism – should be treated either 3 months or indefinitely if the risk of bleeding is low. This article summarizes the efficacy and safety of extended therapy of VTE with direct oral anticoagulants (DOAC) in comparison with warfarin, as well as the role of acetylsalicylic acid (ASA) for the long-term prevention of recurrent VTE. As the Survet study showed, for some patients who have already completed at least 6 months of anticoagulant treatment for their index VTE event, an oral glycosaminoglycan – sulodexide associated with compression therapy is a good choice, because it decreases the incidence of recurrences of VTE without detectable risks for the patients' safety.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

### Keywords:

extended therapy of venous thromboembolism, VTE, direct oral anticoagulants, DOAC, acetylsalicylic acid, ASA, glycosaminoglycan

### Article history:

Received: 11.01.2017

Accepted: 15.02.2018

Krystyna Zawilska

Uniwersytet Medyczny  
im. K. Marcinkowskiego,  
Centrum Diagnostyczno-Lecznicze  
INTERLAB w Poznaniu

Niesprowokowana przejściowymi czynnikami ryzyka, nazywana dawniej idiopatyczną, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest chorobą przewlekłą z dużą skłonnością do nawrotów. Jeśli przerwiemy leczenie przeciwkrzepliwe po 3-12 miesiącach leczenia ostrego epizodu tej choroby, to do nawrotu dochodzi po 5 latach u 30% [1], a po 10 latach u 40% pacjentów [2]. Ryzyko nawrotu jest większe u mężczyzn niż u kobiet – po 5 latach odpowiednio 36% vs. 24% [1]. W nawrocie ŻChZZ śmiertelność osiąga 3,6% [3]. Z licznych badań klinicznych wynika, że stosowanie leków z grupy antagonistów witaminy K (VKA), a także bezpośrednio działających doustnych antykoagulantów (DOAC) zapobiega w 80-90% nawrotom ŻChZZ. Dlatego w myśl aktualnych zaleceń u chorych na niesprowokowaną proksymalną zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i/lub zatorowość płucną (ZP) po zakończeniu obowiązkowego 3-miesięcznego leczenia powinno się stosować przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe, jeśli nie ma dużego ryzyka krwawień [4, 5]. Czas leczenia należy ustalać indywidualnie, po uzgodnieniu z pacjentem, oceniając ryzyko nawrotu oraz ryzyko powikłań krwotocznych.

Poważne krwawienia występują rocznie u 1,5-6,0% pacjentów przewlekłe leczonych VKA, a śmiertelność z ich powodu przekracza 13% [6]. Najgroźniejszym powikłaniem jest krwotok wewnątrzczaszkowy, stanowiący około 8,7% poważnych krwawień, prowadzący do zgonu u 46-55% pacjentów [7]. DOAC powodują mniej poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień (1,2-2,3%/rok) w porównaniu z VKA [8-10]. Krwawienia spowodowane stosowaniem inhibitorów czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) przebiegają łagodniej niż u pacjentów leczonych VKA. Dotyczy to szczególnie krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień z przewodu pokarmowego, prawdopodobnie z powodu krótszego czasu półtrwania i bardziej stabilnej farmakokinetyki tej grupy leków w porównaniu z VKA [11].

Skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego z zastosowaniem DOAC lub kwasu acetylosalicylowego (ASA) zostały poddane ocenie w kilku badaniach klinicznych.

Dabigatran w dawce 150 mg 2 x dziennie badany w grupach po ~1400 pacjentów wykazał podobną skuteczność jak warfaryna, a spowodował mniej poważnych i klinicznie istotnych mniejszych powikłań krwotocznych. W innej próbie klinicznej w grupie ~680 pacjentów leczonych dabigatranem stwierdzono istotne zmniejszenie częstości nawrotów ŻChZZ, ale częstość powikłań krwotocznych była znamienne większa niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej otrzymującej placebo [8].

Apiksaban w badaniu AMPLIFY-EXTENSION w obu dawkach (2,5 mg 2 x/dobę i 5 mg 2 x/dobę) wykazał podobną, bardzo dobrą skuteczność i bezpieczeństwo w ciągu 12-miesięcznego leczenia w grupach po ~800 pacjentów, włączony po zakończeniu 6- lub 12-miesięcznego stosowania warfaryny [9].

W badaniu ENSTEIN-EXTENSION grupy liczące ~600 pacjentów po 6-12 miesiącach standardowego leczenia przeciwkrzepliwego otrzymywały rywaroksaban w dawce 20 mg albo placebo. Wykazano, że stosowanie rywaroksabanu przez kolejne 6 lub 12 miesięcy wiązało się ze znaczną redukcją ryzyka nawrotu ŻChZZ z 7,1% do 1,3% (HR = 0,18; p < 0,001) w porównaniu z placebo. Częstość poważnych krwawień była nieznacznie większa (0,7% wobec 0,0%; p = 0,11), zwracał jednak uwagę wzrost odsetka klinicznie istotnych krwawień mniejszych w grupie rywaroksabanu (5,4% w porównaniu z 1,2% w grupie placebo) [10].

Randomizowane badania kliniczne WARFASA i ASPIRE wykazały, że kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 100 mg/d zmniejsza o ~30% ryzyko nawrotu ŻChZZ, bez istotnego zwiększenia częstości powikłań krwotocznych [12, 13]. Dlatego, zgodnie z aktualnymi zaleceniami, jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania ASA, lek ten

\* Adres do korespondencji: Krystyna Zawilska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB w Poznaniu, e-mail: [k.zawilska@interia.pl](mailto:k.zawilska@interia.pl)

jest wartościową opcją terapeutyczną u pacjentów po zakończeniu standardowego leczenia pierwszego epizodu ŻChZZ [4].

Skuteczniej niż ASA nawrotom ŻChZZ zapobiega rywaroksaban w dawce 20 mg lub 10 mg 1 x dziennie, powodując porównywalną z ASA liczbę powikłań krwotocznych. Wniosek ten wynika z niedawno opublikowanego badania EINSTEIN CHOICE, w którym porównano w 3 grupach po ~1100 pacjentów w średnim wieku  $\sim 58 \pm 15$  lat skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w dawce 20 mg/d, rywaroksabanu w dawce 10 mg/d i ASA 100 mg/d, po zakończeniu trwającego 6-12 miesięcy leczenia ostrego epizodu ŻChZZ. Okres obserwacji wynosił do 12 miesięcy. Częstość nawrotów ŻChZZ w obu grupach pacjentów otrzymujących rywaroksaban była znamiennej mniejsza niż w grupie leczonych ASA – odpowiednio 1,5%, 1,2% i 4,4%. Częstość poważnych krwawień była podobna – 0,5% w grupie rywaroksabanu 20 mg, 0,4% w grupie rywaroksabanu 10 mg i 0,3% w grupie ASA. Odsetek klinicznie istotnych krwawień mniejszych wynosił odpowiednio 2,7%, 2% i 1,8% [14]. Zastrzeżenie budzi mały odsetek powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem rywaroksabanu w dawce 20 mg/d. Lek ten w tej samej dawce spowodował w badaniu EINSTEIN EXTENSION poważne krwawienia u 0,7%, a klinicznie istotne krwawienia mniejsze u 5,4% badanych [10]. Może to być związane z prawem większych liczb, gdyż w badaniu EINSTEIN CHOICE grupa otrzymująca rywaroksaban była niemal 2-krotnie większa niż w badaniu EINSTEIN EXTENSION. Badanie SURVET, opublikowane w *Circulation* – czasopiśmie o wysokim standardzie naukowym – wykazało, że również sulodeksyd, który jest naturalnym glikoaminoglikanem o działaniu przeciwzakrzepowym i profibrynolitycznym, stosowany doustnie w dawce 500 SLU 2 x dziennie łącznie z kompresjoterapią przez 2 lata (po zakończeniu standardowego leczenia przeciwkrzepliwego) zmniejsza ~2-krotnie ryzyko nawrotu ŻChZZ [HR 0,45 (95% CI: 0,24-0,84; p = 0,01)], bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo [15]. Trudno porównywać wyniki prób klinicznych oceniających przydatność różnych leków w przewlekłym leczeniu przeciwkrzepliwym, gdyż badania te różnią się m.in. liczebnością grup, kryteriami włączenia, średnim wiekiem pacjentów lub czasem obserwacji. Na przykład w próbie klinicznej EINSTEIN EXTENSION średni wiek badanych wynosił  $\sim 58$  lat  $\pm 16$ , 27% pacjentów chorowało na cechującą się mniejszą skłonnością do nawrotów ŻChZZ związaną z przemijającym czynnikiem ryzyka zakrzepowego, u 38% rozpoznano zatorowość płucną, u 4-5% współistniała aktywna choroba nowotworowa, a 14-18% pacjentów przeżyło 2 incydenty ŻChZZ [10]. Do badania SURVET włączano wyłącznie pacjentów po 1. epizodzie niesprowokowanej ŻChZZ, tylko 7,6% osób przeżyło ZP, choroba nowotworowa stanowiła kryterium wykluczające, podobnie jak zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie

płucne, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub niedobór antytrombiny, a średni wiek wynosił  $\sim 56 \pm 14$  lat [15].

Należy podkreślić, że ŻChZZ jest chorobą wieku starszego – średni wiek to  $68 \pm 17,8$  roku [16], roczna zachorowalność wynosi 0,8-3,9/1000 osób ogólnej populacji, 2 – 7/1000 osób w wieku  $\geq 70$  lat i 3-12/1000 osób w wieku  $\geq 80$  lat [17]. Średnia wieku pacjentów włączanych do omawianych wyżej badań, łącznie z badaniem SURVET, jest mniejsza niż średnia wieku osób chorujących na ŻChZZ w codziennej praktyce. Dlatego wnioski wynikające z prób klinicznych wymagają potwierdzenia w leczeniu ogólnej populacji pacjentów.

Na podstawie analizy wyników badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków w przewlekłym leczeniu ŻChZZ można sądzić, że sulodeksyd jest lekiem zmniejszającym znacząco częstość nawrotów ŻChZZ (o  $\sim 50\%$ ), a przy tym bezpieczniejszym od ASA. W badaniu EINSTEIN CHOICE w grupie pacjentów otrzymujących ASA w czasie do 12 miesięcy ryzyko poważnych krwawień wyniosło 0,3%, krwawień istotnych klinicznie – 1,8% [14]. W badaniu SURVET trwającym 24 miesiące poważne krwawienia nie wystąpiły, 2 klinicznie istotne krwawienia małe zarejestrowano zarówno w grupie leczonych sulodeksydem, jak i w grupie kontrolnej [15]. Dlatego sulodeksyd mógłby znaleźć zastosowanie jako przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych i umiarkowanym zagrożeniem nawrotom ŻChZZ, jako dodatkowe zabezpieczenie u pacjentów z małym ryzykiem nawrotu ŻChZZ, u osób z licznymi chorobami współistniejącymi, a także w przypadku nietolerancji ASA. Takie postępowanie mogłoby się przyczynić do poprawy sposobu leczenia ŻChZZ i umożliwić redukcję zachorowalności i śmiertelności z powodu tej choroby. Weryfikacji może wymagać ewentualny korzystny wpływ sulodeksydu na częstość występowania zespołu pozakrzepowego. Badanie przeprowadzone w stosunkowo nielicznej grupie chorych po przebyciu ŻŻG, w którym średni czas obserwacji wynosił 60 miesięcy, wykazało, że przewlekłe stosowanie sulodeksydu zmniejsza częstość zespołu pozakrzepowego w porównaniu z ASA i z leczeniem standardowym [18]. Interesujące byłoby też bezpośrednie porównanie działania sulodeksydu z ASA, a także z apiksabanem, który w przewlekłym leczeniu okazał się lekiem powodującym mniej krwawień niż rywaroksaban lub dabigatran, przy czym wniosek ten wynika z metaanalizy badań klinicznych, a nie z bezpośredniego porównania tych leków [19]. Wyniki uzyskane w badaniu EINSTEIN CHOICE uzasadniają również projekt porównania sulodeksydu z rywaroksabanem w dawce 10 mg/d. Praktyczne znaczenie miałyby również porównawcza ocena farmakoekonomiczna leków stosowanych przewlekłe w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ.

## Piśmiennictwo/References

- [1] Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123:1794–1801.
- [2] Pradoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199–205.
- [3] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodgers MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152:578–589.

- [4] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–352.
- [5] Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:32–67.
- [6] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:8930–900.
- [7] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007;120:700–705.
- [8] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709–718.
- [9] Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apiban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708.
- [10] The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510.
- [11] Bleker SM, Brekelmans MPA, Eerenberg ES, et al. Clinical impact of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with factor Xa inhibitors or vitamin K antagonists. An individual patient data meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017;117:1944–1951.
- [12] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959–1967.
- [13] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979–1987.
- [14] Weitz JI, Lensing WA, Prins MH, et al; for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–1222.
- [15] Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015;132:1891–1897.
- [16] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
- [17] ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014;12:1580–90.
- [18] Luzzi R, Belcaro G, Dugall M. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:594–599.
- [19] Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, Mcmurtry MS. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int Angiol* 2014;33:301–308.