

# Rywaroksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich — przełom terapii przeciwzakrzepowej

Rivaroxaban in treatment of deep venous thrombosis. Review article

**Witold Z. Tomkowski**

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie (Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw, Poland)

Polska Fundacja do Walki z Zakrzepicą THROMBOSIS (Polish Foundation Against Thrombosis)

---

### Streszczenie

W artykule omówiono zastosowanie rywaroksabanu — bezpośredniego, doustnego inhibitora aktywnego czynnika X (Xa) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich.

**Słowa kluczowe:** rywaroksaban, zakrzepica żył głębokich, bezpośredni inhibitor aktywnego czynnika X (Xa)

Chirurgia Polska 2011, 13, 2, 137–141

### Abstract

Application of rivaroxaban — orally administered, direct factor Xa inhibitor, in treatment of deep venous thrombosis was covered in review article.

**Key words:** rivaroxaban, deep venous thrombosis, direct Xa inhibitor

Polish Surgery 2011, 13, 2, 137–141

---

## Rywaroksaban

Pod koniec 2011 roku rywaroksaban (nazwa międzynarodowa: rivaroxaban) został zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym w Polsce, do terapii ostrej fazy zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) oraz długotrwałego leczenia (wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej) tego schorzenia. Od wielu dziesięcioleci jest pierwszym przeciwzakrzepowym lekiem doustnym niewymagającym kontroli laboratoryjnej, który pomyślnie przebrnął III fazę badań klinicznych i znalazł się w armamentarium terapii DVT.

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa), biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpo pochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując pośrednio wytwarzanie trombiny, a także powstawanie skrzeplin. Rywaroksaban bezpośrednio nie hamuje trombiny i nie wykazano, aby wpływał na płytki krwi [1–12].

Biodostępność rywaroksabanu po podaniu doustnym wynosi 80%. Jego okres półtrwania wynosi około 9 godzin, a maksymalne stężenie jest osiągane po 2–4 godzinach od doustnego podania. Rywaroksaban w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (92–95%) — głównie z albuminami [1–6]. Eliminacja rywaroksabanu odbywa się drogą pokarmową oraz przez nerki. Około 2/3 podanej doustnie dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu w postaci niezmienionej jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe [5–6].

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Według badań przeprowadzonych *in vitro* rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) [6]. Pomyślne wyniki randomizowanych badań klinicznych stały się podstawą do zarejestrowania rywarok-

sabanu dla dorosłych chorych, u których wykonano wymianę stawu biodrowego lub kolanowego [8–11]. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki rywaroksabanu [3]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi, zatem należy zachować ostrożność, stosując rywaroksaban w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania go u chorych z klirens kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min [3]. Dla skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ zależności podawanej dawki rywaroksabanu od stężenia tego leku w osoczu (zmiany wynosiły ok. 25%). Z podanych danych wynika, że dawkowanie rywaroksabanu nie zmienia się w zależności od masy ciała chorego [3]. Przeciwwskazania do zastosowania rywaroksabanu są następujące [1–12]:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym;
- choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym;
- ciąża i karmienie piersią.

Istotne są interakcje rywaroksabanu z innymi lekami; nie zaleca się go u pacjentów, u których jednocześnie jest stosowane systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (tj. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) lub u pacjentów, u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp i w związku z tym mogą znacznie zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu, co z kolei prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia [3, 6]. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca pospolitego) może prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4 [3, 6]. Stosowanie rywaroksabanu wraz z kwasem acetylosalicylowym oraz innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań krwotocznych [13]. Należy podkreślić, że nie istnieje specyficzne antidotum, który znosiłoby farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu. W razie przedawkowania tego leku, aby zmniejszyć jego wchłanianie, można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, istnieje małe prawdopodobieństwo, aby rywaroksaban podlegał dializie.

### **Zastosowanie rywaroksabanu w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej rozległych zabiegów ortopedycznych – wymiana stawu kolanowego lub biodrowego**

W kontrolowanych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach kli-

nicznych III fazy programu *The Regulation of Coagulation in Major Orthopedic Surgery Reducing the Risk of DVT and PE (RECORD)* [8–11] brało udział około 13 000 pacjentów. Rywaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę podawano po upływie przynajmniej 6 godzin od zabiegu operacyjnego. Komparator stanowiła enoksaparyna, której podawanie w dawce 40 mg raz na dobę rozpoczynano na 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym [8–10], lub enoksaparyna podawana zgodnie z rejestracją w Stanach Zjednoczonych 2 razy 30 mg/dobę [11].

We wszystkich czterech badaniach klinicznych III fazy [8–11] rywaroksaban znamienne zmniejszał częstość występowania wszystkich epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*). Ponadto, we wszystkich czterech badaniach klinicznych częstość występowania objawowej VTE (objawowa DVT, niezakończony zgonem zator tętnicy płucnej [PE, *pulmonary embolism*] oraz zgon związany z VTE) była niższa u pacjentów stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami stosującymi enoksaparynę.

Dla głównego punktu końcowego służącego do oceny bezpieczeństwa, czyli ciężkich krwawień, nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania powikłań krwotocznych w grupie pacjentów przyjmujących 10 mg rywaroksabanu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi enoksaparynę [8–11].

U pacjentów, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe, cewnika nie należy usuwać wcześniej niż po upływie 18 godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną dawkę rywaroksabanu należy podać nie wcześniej niż po upływie 6 godzin od usunięcia cewnika. Jeśli nakłucie lędźwiowe zostało wykonane w sposób urazowy, należy opóźnić przyjęcie rywaroksabanu o 24 godziny [8–11].

### **Rywaroksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich**

Wyniki badań EINSTEIN DVT i EXT [13] autorstwa *The EINSTEIN investigators* są przełomowymi doniesieniami dotyczącymi leczenia DVT: ostrej fazy choroby, długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej oraz przedłużonej profilaktyki wtórnej. Do badania EINSTEIN DVT włączono 3449 chorych, z których 1731 otrzymywało rywaroksaban przez początkowe 3 tygodnie 2 razy po 15 mg, a następnie 1 raz po 20 mg przez 3, 6 i 12 miesięcy od początku leczenia ostrego epizodu DVT (warto podkreślić, że część chorych z tej grupy otrzymywała na początku terapii heparyny do 48 godzin przed podaniem rywaroksabanu). Częstość nawrotów VTE w grupie otrzymującej rywaroksaban wyniosła 2,1%, a w grupie kontrolnej 3% (stosowano w niej ogólnie akceptowane leczenie ostrej fazy choroby: enoksaparynę 1 mg/kg mc. 2 razy/d. oraz antagonistę witaminy K [VKA, *vitamin K antagonists*]; HR [*hazard ratio*] 0,68; 95% CI [*confidence interval*] 0,44–1,04,  $p < 0,001$  dla *non inferiority*). Częstość powikłań krwotocznych była podobna w obu grupach.

W badaniu EINSTEIN *Extension* [13], które dotyczyło kontynuacji terapii po przerwaniu leczenia w początko-

wo zdefiniowanym okresie 6- lub 12-miesięcznym, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w porównaniu z placebo. Do grupy otrzymującej 20 mg rywaroksabanu raz na dobę włączono 602 chorych, a grupa placebo składała się z 594 chorych. Nawroty VTE wystąpiły u 7,1% chorych z grupy placebo w porównaniu z 1,3% w grupie otrzymującej rywaroksaban. Poważne powikłania krwotoczne nie różniły się znamienne statystycznie (0,7% w grupie rywaroksabanu i 0 w grupie placebo).

W badaniu EINSTEIN DVT złamano powszechnie obowiązujący dogmat polegający na konieczności zastosowania w ostrej fazie leczenia DVT heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low molecular weight heparin*), jako leków z wyboru. Wyniki badania EINSTEIN EXT wskazują, że obecnie stosowana zasada akceptowania nawrotów VTE po zaprzestaniu terapii z zastosowaniem VKA (do 10% nawrotów VTE w 1. roku po odstawieniu warfaryny czy acenokumarolu w przypadku zakrzepicy idiopatycznej) staje się nie do przyjęcia. W świetle opublikowanych badań kontynuacja długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej z zastosowaniem rywaroksabanu jest niezwykle skuteczna i co bardzo ważne — bezpieczna, ze względu na niską częstość poważnych powikłań krwotocznych.

### Znaczenie epidemiologiczne zakrzepicy żył głębokich dla zdrowia publicznego w Polsce

Zakrzepica żył głębokich stanowi poważny problem zdrowotny, który powoduje istotne następstwa. W Ameryce Północnej i Europie roczna zapadalność na DVT wynosi w przybliżeniu 160/100 000. Dane dotyczące 25 krajów Unii Europejskiej wskazują, że na DVT zapada rocznie około 684 000 mieszkańców Unii. Przenosząc te dane na populację Polski, można oszacować roczną zapadalność na DVT w Polsce na około 60 000 przypadków, niestety większość chorych z DVT nie jest diagnozowana, a prawidłowe rozpoznanie stawia się rzadko. Trudności w dostępie do szybko wykonanego badania ultrasonograficznego układu żył głębokich, niemożność oznaczenia D-dimeru, a także niska świadomość lekarska sprawiają, że większość przypadków DVT nie jest leczona [14].

### Diagnostyka zakrzepicy żył głębokich w Polsce

W procesie diagnostycznym DVT niezbędna jest analiza prawdopodobieństwa klinicznego wystąpienia epizodu DVT, wsparta oznaczeniem D-dimeru oraz wykonaniem badania ultrasonograficznego układu żył głębokich. Warto dodać, że u połowy pacjentów, u których występują objawy kliniczne DVT, choroby tej nie potwierdza się obiektywnymi testami [14]. Szczególną trudność sprawiają pacjenci, u których nie występują lub występują jedynie skąpe objawy kliniczne DVT, bagatelizowane często przez chorego i lekarzy. Tego typu bezobjawowych klinicznie pacjentów, a jednak z potwierdzoną obiektywnym testem DVT, jest około 50%. Należy podkreślić, że utajona DVT może się stać źródłem śmiertelnego PE, a nagłe zatrzymanie krążenia i oddychania jest pierwszym i jedynym objawem VTE w dużym odsetku przypadków VTE [14].

Główną metodą obrazowania służącą do rozpoznawania lub wykluczania DVT jest ultrasonografia żył głębokich oparta na próbie uciskowej, poszerzonej o badanie dopplerowskie oceniające przepływ i kontrastowanie kolorem. Czułość i swoistość badania ultrasonograficznego w przypadku objawowej DVT jest wysoka. Największa czułość dotyczy badania odcinka proksymalnego układu żył głębokich kończyn dolnych (żyła podkolanowa i powyżej). Czułość USG w przypadkach objawowych zakrzepicy zlokalizowanej w odcinku dystalnym (poniżej żyły podkolanowej) jest znacznie mniejsza. W przypadkach bezobjawowych lub skąpoobjawowych czułość badania ultrasonograficznego jeszcze bardziej spada. Dlatego stosowanie tej metody, jako metody przesiewowej w diagnostyce DVT, u chorych z wysokim ryzykiem jej rozwoju (np. hospitalizowanych w oddziałach zachowawczych) nie jest zalecane [14].

### Dotychczasowy kanon leczenia zakrzepicy żył głębokich — ostra faza terapii oraz wielomiesięczne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą antagonistów witaminy K

Heparyny drobnocząsteczkowe stanowią podstawę terapii ostrej fazy DVT. U wielu pacjentów stosuje się je również we wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej. Są lekami z wyboru w wielomiesięcznym leczeniu epizodu DVT u chorego ze współistniejącym nowotworem złośliwym [14].

U pacjentów z DVT początkowe leczenie ostrej fazy choroby tylko za pomocą VKA (w Polsce stosowane są warfaryna i acenocumarol) wiąże się z niedopuszczalnie dużą częstością występowania nawrotów VTE w początkowym okresie terapii. Konieczne jest więc jednoczesne początkowe parenteralne podawanie heparyn oraz wczesna oraz późniejsza długotrwała wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem VKA.

Stosowanie VKA w Polsce napotyka wiele trudności. Nie istnieje tu ani sieć klinik leczenia przeciwzakrzepowego, nie stworzono również możliwości wykorzystania w leczeniu domowym wykonywania oznaczeń międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) z zastosowaniem nieskomplikowanych urządzeń i pasków (ani urządzenia do oznaczania INR, ani paski nie są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia).

### Leczenie ostrej fazy zakrzepicy żył głębokich (czas trwania 5–7 dni)

Dożylnie podawanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) w postaci ciągłego wlewu (początkowo  $\geq 1250$  jm./godz.) musi być poprzedzone podaniem bolusa UFH ( $\geq 5000$  jm.). Opisane postępowanie wymaga hospitalizacji i jest obecnie, nawet w szpitalach, rzadko stosowane. Jeżeli jednak w szpitalu stosuje się UFH w początkowym leczeniu DVT, szybkie uzyskanie (w ciągu 24 godz.) i utrzymanie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) w przedziale terapeutycznym

(wydłużenie 1,5–2,5 raza w stosunku do wartości kontrolnej) zmniejsza częstość występowania nawrotów zakrzepicy żyłnej [14]. Wyniki randomizowanych prób klinicznych oraz codzienna praktyka lekarska wskazują na to, że LMWH podawane podskórnie zastąpiły UFH w leczeniu DVT. Leczenie przeciwzakrzepowe należy więc zwykle rozpoczynać od podawania LMWH [14].

Heparyny drobnocząsteczkowe charakteryzują się stałą zależnością efektu od dawki oraz przewidywalną dostępnością biologiczną po podaniu podskórnym. Nie wymagają monitorowania laboratoryjnego poza oceną liczby płytek. Potrzeba monitorowania aktywności anti-Xa jest ograniczona do indywidualnego dawkowania poszczególnych preparatów w sytuacji niewydolności nerek lub otyłości (patrz szczegółowe informacje o poszczególnych lekach dostępne na [www.thrombosis.pl](http://www.thrombosis.pl)). Leki można podawać raz na dobę. Właściwości te sprawiają, że LMWH są preferowane u pacjentów z niepowikłaną DVT, leczonych w trybie ambulatoryjnym [14]. Na podstawie dwóch niedawnych prób klinicznych nową możliwością leczenia DVT jest podawanie fondaparinyksu. Lek ten podaje się raz na dobę [14].

Podawanie VKA powinno się rozpoczynać w 1. dniu leczenia LMWH, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy, operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień.

Dawka VKA powinna być modyfikowana w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (docelowo INR 2,5). Wartości INR powyżej 4 wiążą się ze wzrostem częstości występowania powikłań krwotocznych. Heparyny drobnocząsteczkowe należy podawać przez co najmniej 5 dni, a ich stosowanie przerwać, kiedy u pacjenta uzyskane zostaną stabilne wartości INR w przedziale terapeutycznym (2–3) przez 2 kolejne dni terapii LMWH i VKA [14].

### **Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa (długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe)**

U pacjentów z pierwszym epizodem DVT bez utrzymujących się czynników ryzyka, podawanie VKA należy zasadniczo kontynuować przez 3–6 miesięcy. Pacjenci z utrzymującymi się czynnikami ryzyka mogą wymagać dłuższego leczenia. U pacjentów z nawrotem idiopatycznej DVT leczenie powinno być prowadzone bezterminowo. Optymalna długość doustnego leczenia przeciwzakrzepowego zależy od ryzyka nawrotu VTE. W procesie podejmowania decyzji dotyczącej zaprzestania długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego (profilaktyki wtórnej) pomocne może być oznaczenie stężenia D-dimeru przed planowaną decyzją oraz miesiąc po odstawieniu antykoagulacji, a także stwierdzenie obecności rezydualnych skrzeplin zlokalizowanych w układzie żył głębokich potwierdzonych badaniem ultrasonograficznym [14].

Indywidualnie dobierane dawki LMWH mogą być stosowane jako leczenie w szczególnych sytuacjach, takich jak ciąża, kiedy podawanie VKA jest przeciwwskazane, a także u pacjentów z chorobą nowotworową, którzy często wykazują oporność na działanie VKA, oraz u chorych niewspółpracujących, u których istnieją poważne trudności w utrzymaniu terapeutycznych wartości INR podczas stosowania VKA (sytuacja ta często dotyczy polskich pacjentów) [14].

Prowadzone są intensywne badania dotyczące przedłużonej (poza minimalny opisany powyżej okres) wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań brak jednoznacznych zaleceń dotyczących rodzaju leków, ich dawek oraz okresu podawania w przedłużonej wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej.

W przypadku rozpoznania DVT w obrębie łydki zaleca się podawanie LMWH, a następnie VKA przez 3 miesiące. Idiopatyczną DVT podudzi należy leczyć przez dłuższy czas [14]. Należy podkreślić, że natychmiastowe uruchomienie chorego oraz stosowanie przez co najmniej 2 lata pończoch uciskowych wytwarzających ciśnienie 30–40 mm Hg w okolicy kostki (klasa II) powoduje szybsze ustępowanie bólu i obrzęku, a także ogranicza występowanie przewlekłej niewydolności żyłnej [14].

Fondaparinyks jest równie skuteczny i bezpieczny w początkowym okresie leczenia DVT, jak LMWH (początkowe 5–7 dni terapii ostrej fazy choroby, należy jednak pamiętać, że fondaparinyksu nigdy nie stosowano we wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej) [14]. U pacjentów z niewydolnością nerek terapeutyczne dawki LMWH wiążą się z dużym ryzykiem poważnego krwawienia, ponieważ ich okres półtrwania jest wydłużony, a eliminacja LMWH odbywa się głównie drogą nerkową — dlatego pacjentów z niewydolnością nerek lekarz powinien skierować do szpitala [14]. U chorych z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min można bezpiecznie stosować pełne dawki lecznicze UFH [14].

W przypadku konieczności pełnej antykoagulacji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jako lek przeciwzakrzepowy należy w większości sytuacji wybierać UFH, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z LMWH, a także dobrze znaną skuteczność siarczanu protaminy w leczeniu powikłań krwotocznych u pacjentów otrzymujących UFH.

Dopuszczalne jest stosowanie LMWH w wielomiesięcznej profilaktyce wtórnej u pacjentów z przebyłym epizodem DVT. Zalecana dawka nie została jednoznacznie określona. Oceniając dotychczasowe badania oraz bardzo rozległą codzienną praktykę kliniczną, wynosi ona około 50–80% dawki terapeutycznej odpowiedniej LMWH [14].

Jeśli LMWH są stosowane we wtórnej profilaktyce DVT u chorego ze współistniejącą chorobą nowotworową, zalecana dawka LMWH wynosi 100% dawki terapeutycznej przez pierwszy miesiąc od początku terapii, a następnie około 75–80% dawki terapeutycznej przez 5 kolejnych miesięcy. Potem można zastosować LMWH, stosując połowę dawki terapeutycznej. Dopuszczalne jest stosowanie VKA u chorych z wyleczonym procesem nowotworowym [14].

### **Nowy sposób terapii zakrzepicy żył głębokich z zastosowaniem rywaroksabanu, zmieniający dotychczasowy kanon**

W ostrej fazie terapii DVT możliwe jest zastosowanie przez 3 tygodnie rywaroksabanu w dawce 2 razy po 15 mg przez 3 tygodnie. Ta fundamentalna zmiana leczenia uzupełnia dotychczas stosowane w ostrej fazie LMWH,

UFH oraz fondaparynuks o nowy, możliwy do zastosowania w monoterapii lek doustny, który nie wymaga kontroli laboratoryjnej. Rywaroksaban w ostrej fazie terapii należy jednak podawać dłużej niż LMWH, a więc przez 3 tygodnie w 2 dawkach po 15 mg. Jest to pierwsza zasadnicza różnica obu typów terapii. Ostra faza terapii została więc wydłużona do 3 tygodni.

Oczywiście, tak jak w każdym przypadku planowanego leczenia przeciwzakrzepowego, konieczne jest oznaczenie grupy krwi, wyjściowego APTT, INR, liczby płytek krwi oraz stężenia kreatyniny, jeśli jest planowane zastosowanie rywaroksabanu. Jak podano powyżej, rywaroksabanu nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min — konieczne jest zatem w każdym przypadku oznaczenie również klirensu kreatyniny oraz analiza przeciwwskazań, a także interakcji lekowych dotyczących rywaroksabanu, podanych na początku artykułu. Jeśli w początkowej terapii DVT zastosowano LMWH, to pierwszą dawkę rywaroksabanu należy podać po 12 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia LMWH — jeśli LMWH są stosowane w 2 dawkach terapeutycznych lub po 24 godzinach — gdy LMWH stosuje się w 1 dawce terapeutycznej. Takie postępowanie zmniejszy możliwość wystąpienia powikłań krwotocznych w ostrej fazie terapii. Po 3 tygodniach leczenia ostrej fazy DVT rozpoczyna się fazę długotrwałą terapii polegającą na podawaniu rywaroksabanu w dawce 20 mg raz/dobę. Fazę tę należy kontynuować zgodnie z zasadami opisanymi powyżej. Tak jak już wspomniano, w trakcie leczenia nie jest wymagana kontrola laboratoryjna. Brak konieczności kontroli laboratoryjnej efektywności terapii jest kolejną, fundamentalną różnicą pomiędzy terapią konwencjonalną a nowoczesną z zastosowaniem rywaroksabanu. Jeśli zaistnieją sytuacje kliniczne wpływające na wydolność nerek, liczbę płytek krwi, wystąpią powikłania krwotoczne czy pilna konieczność wykonania zabiegu operacyjnego, czy zabiegów interwencyjnych na naczyniach tętniczych, oznaczenie czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) [15] może być użyteczne w relatywnej ocenie maksymalnego stężenia rywaroksabanu. Postępowanie kliniczne będzie w przedstawionych sytuacjach zależeć od znajomości farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu opisanych powyżej.

Tak jak wspomniano, nie istnieje specyficzne antidotum, który zniósłoby działanie rywaroksabanu. W razie przedawkowania tego leku, aby zmniejszyć jego wchłanianie, można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego. Postępowanie w przypadku wystąpienia krwawień zagrażających życiu u chorych przyjmujących rywaroksaban obejmuje stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa (rFVII a, *recombinant factor VIIa*); proponowane dawki to

20–120 ug/kg koncentratu kompleksu protrombiny (PCCs, *prothrombin complex concentrates*; APCCs, *activated prothrombin complex concentrates*) oraz aktywowanego czynnika X (FXa, *activated factor X*) [15]. W przypadku krwawień o mniejszym znaczeniu klinicznym wskazane jest postępowanie zgodne z ogólnie przyjętymi zasadami [14].

## Piśmiennictwo (References)

1. Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with Factor Xa and thrombin inhibitors: Is there an alternative to warfarin? *Discov Med.* 2009; 8: 196–203.
2. Turpie AG. Direct Factor Xa and direct thrombin inhibitors: a clinical trial update. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2009; 12: 497–508.
3. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29: 182–191.
4. Duggan ST, Scott LJ, Plosker GL. Rivaroxaban: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs* 2009; 69: 1829–1851.
5. Samama MM, Gerotziapas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 92–104.
6. Haas S. New anticoagulants — towards the development of an “ideal” anticoagulant. *Vasa* 2009; 38: 13–29.
7. Jiang J, Hu Y, Zhang J *et al.* Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor — in elderly Chinese subjects. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 234–241.
8. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ *et al.* RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2765–2775.
9. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE *et al.* RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39.
10. Lassen MR, Ageno W, Borris LC *et al.* RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2776–2786.
11. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL i wsp. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
12. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 15–20.
13. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
14. Tomkowski W, Zawilska K, Chęciński P *et al.* Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych: „Konsensus Polski” — aktualizacja 2011. *Acta Angiologia* 2011; 17 Supl. A: 1–22.
15. Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 593–603.

### Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Prof. dr hab. n. med. Witold Z. Tomkowski  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
ul. Płocka 26  
01–138 Warszawa  
e-mail: www.thrombosis.pl