

Rivaroksaban w terapii przeciwkrzepliwej u chorego z trombofilią wrodzoną nieskutecznie leczonego warfaryną

Rivaroksaban in antithrombotic therapy in patient with hereditary thrombophilia who is not well-treated with warfarin

Kamilla Wesołowska¹, Paweł Kośmider¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Prezentujemy opis przypadku 55-letniego chorego na trombofilię wrodzoną, z przebytą zatorowością płucną i nawracającymi epizodami zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, nieskutecznie leczonego antagonistami witaminy K. Zdecydowano o zmianie dotychczasowej terapii przeciwkrzepliwej u chorego. Autorzy na podstawie prezentowanego przypadku zwracają uwagę na trudność w podejmowaniu decyzji terapeutycznych oraz niewielką liczbę doniesień naukowych dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z trombofilią wrodzoną.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 83–85

Słowa kluczowe: trombofilia wrodzona, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, antagoniści witaminy K, rivaroksaban

ABSTRACT

A case report of a 55-year-old patient with hereditary thrombophilia, pulmonary embolism and recurrent

episodes of deep vein thrombosis ineffectively treated with vitamin K antagonists. The patient was determined to change the previous antithrombotic therapy. The authors on the basis of the present case draw attention to the difficulty in making therapeutic decisions and the small number of studies reporting on antithrombotic therapy in patients with hereditary thrombophilia.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 83–85

Key words: hereditary thrombophilia, venous thromboembolism, vitamin K antagonists, rivaroksaban

WPROWADZENIE

Trombofilia to stan nadkrzepliwości, który jest nabyty lub uwarunkowany genetycznie. Trombofilia wrodzona związana z mutacją czynnika V Leiden jest najczęściej występującą postacią nadkrzepliwości i dotyczy około 5% populacji polskiej oraz zwiększa 4-8-krotnie ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE, *venous thromboembolism*) [1, 2]. U heterozygot ryzyko to jest zwiększone około 5-krotnie, ale tylko 10% nosicieli czynnika V Leiden w ciągu całego życia zachoruje na VTE (najczęściej w wieku > 50 lat) [3]. Poniżej przedstawiono przypadek mężczyzny z trombofilią wrodzoną pod postacią heterozygotycznej mutacji V Leiden nieskutecznie leczonego przeciwkrzepliwie warfaryną.

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Kośmider
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
e-mail: paawel.kosmider@gmail.com

OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 55 lat, z przebytą zatorowością płucną w 1999 roku, z nawracającymi epizodami zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami podudzi, po implantacji kardiostymulatora dwujamowego typu DDD z powodu objawowej choroby węzła zatokowego, z niedokrwistością z niedoboru żelaza (Fe) niereagującą na suplementację, porfirią skórą późną został przyjęty do kliniki kardiologii celem wymiany układu stymulującego serce. W trakcie hospitalizacji wykonano zabieg bez powikłań. Stwierdzono brak skuteczności dotychczasowej terapii przeciwkrzepliwej antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Mimo wielokrotnych hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył kończyn dolnych odsetek czasu utrzymywania się wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w przedziale terapeutycznym (TTR, *time in therapeutic range*) wynosił mniej niż 60%. Zdecydowano o modyfikacji dotychczasowej terapii włączając riwaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę.

OMÓWIENIE

Przebyta zatorowość płucna w młodym wieku, liczne epizody VTE oraz dodatni wynik badania genetycznego w kierunku mutacji V Leiden (heterozygota) zdecydowały o rozpoznaniu trombofilii wrodzonej u opisywanego chorego. Dodatkowo pacjent był obciążony licznymi chorobami przewlekłymi, takimi jak: objawowa choroba węzła zatokowego, porfiria późna skórna, niedokrwistość z niedoboru żelaza z zaburzeniami wchłaniania (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,6 g/dl; średnia objętość krwinek [MCV, *mean cell volume*] 78,3 fl), otyłość. U chorego zastosowano terapię VKA w ramach prewencji wtórnej VTE. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2014 roku, dotyczących rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej, oraz polskich wytycznych, dotyczących profilaktyki i leczenia VTE, chorzy z VTE powinni być leczeni przeciwkrzepliwie przez co najmniej 3 miesiące (klasa zaleceń Ia) [4]. U chorych z kolejnymi nawrotami VTE oraz u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia leczenie przeciwkrzepliwe powinno być bezterminowe [5]. Powszechnie stosowani przedstawiciele leków z grupy VKA, tacy jak warfaryna i acenokumarol,

wymagają od chorego i lekarza dużego zaangażowania w proces terapeutyczny, by osiągnąć odpowiedni i bezpieczny poziom INR. Ten cel terapii nie zawsze jest uzyskiwany — tak było u opisanego chorego. Zastosowanie przedstawicieli doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), takich jak riwaroksaban, dabigatran czy apiksaban, jest łatwiejsze. W porównaniu z lekami z grupy VKA te leki działają szybko, dieta nie ma wpływu na ich dawkowanie czy też wchłanianie, znane są jedynie nieliczne interakcje lekowe, a terapia tymi lekami nie wymaga systematycznej kontroli wartości INR. W badaniu klinicznym EINSTEIN-PE z udziałem 4832 pacjentów specjaliści potwierdzili skuteczność i bezpieczeństwo riwaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej i VTE, otrzymując wyniki porównywalne z wynikami terapii konwencjonalnej za pomocą VKA [6]. Także w obserwacji długoterminowej (190 dni) w badaniu EINSTEIN *Extension* ryzyko ponownego nawrotu ostrej VTE w grupie leczonej riwaroksabaniem było mniejsze o 82% w porównaniu z przyjmującymi placebo [7]. W wytycznych *American College of Chest Physicians* z 2016 oraz w wytycznych ESC leki z grupy NOAC uznano za preferowane w leczeniu VTE przez pierwsze 3 miesiące [8].

PODSUMOWANIE

Do dziś opublikowano nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania NOAC u chorych z trombofilią wrodzoną [9]. Ze względu na to autorzy niniejszej pracy uznali, że przypadek opisanego pacjenta zasługuje na prezentację. Podczas 6-miesięcznej obserwacji chory, leczony stosowanym na dobę riwaroksabaniem w dawce 20 mg, pozostawał bez nawrotu incydentu zakrzepicy oraz zatorowości płucnej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Zawilska K. Wrodzona trombofilia a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. *Hematologia*. 2013; 4(1): 35–42.
2. Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zaburzenia hemostazy. In: Gajewski P. ed. *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 1842–1845.
3. Łopaciuk S, Bykowska K, Wertun-Baranowska B, et al. Występowanie czynnika V Leiden wśród chorych na zakrzepicę żylną i kliniczna charakterystyka nosicieli tej mutacji. *Acta Haematol Pol*. 1997; 28: 317.

4. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. *Kardiol Pol.* 2014; 72(11): 997–1053, doi: [10.5603/kp.2014.0211](https://doi.org/10.5603/kp.2014.0211), indexed in Pubmed: [25524375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524375/).
5. Zawilska K, Jaeschke R, Tomkowski W, et al. Polskie wytyczne profilaktyki leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: aktualizacja 2009. *Med Prakt.* 2009; 4.
6. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366(14): 1287–1297, doi: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572), indexed in Pubmed: [22449293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449293/).
7. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903), indexed in Pubmed: [21128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128814/).
8. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(1): 32–67, doi: [10.1007/s11239-015-1317-0](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1317-0), indexed in Pubmed: [26780738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780738/).
9. Citro R, Panza A, Bottiglieri G, et al. Surgical treatment of impending paradoxical embolization associated with pulmonary embolism in a patient with heterozygosis of factor V Leiden. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013; 14(10): 745–747, doi: [10.2459/JCM.0b013e32833893f9](https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32833893f9), indexed in Pubmed: [20639767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639767/).