

Riwaroksaban w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa



Jesteśmy świadkami dynamicznych zmian w leczeniu przeciwkrzepliwym. Nowe doustne leki przeciwkrzepliwie: antagonisty trombiny — dabigatran oraz inhibitor aktywnego X czynnika krzepnięcia — riwaroksaban są już zarejestrowane i coraz częściej stosowane w Polsce w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Apiksaban, inny inhibitor X aktywnego czynnika, najpew-

niej wkrótce uzyska taką rejestrację. Kolejnym bardzo ważnym wskazaniem do stosowania leków przeciwkrzepliwych jest zapobieganie i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Warto pamiętać, że wszystkie trzy wyżej wymienione leki są już stosowane w prewencji pierwotnej zakrzepicy żyłnej u chorych poddawanych planowym operacjom ortopedycznym, tj. wymianie stawu kolanowego lub biodrowego. Ponadto ukończono i opublikowano badania wskazujące na podobną do warfaryny skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu [1] lub riwaroksabanu [2] w terapii chorych z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych. Wyniki badania Einstein DVT [2] były podstawą zarejestrowania riwaroksabanu jako jedyne go przedstawiciela nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz w profilaktyce wtórnej, tj. zapobieganiu jej nawrotom lub zatorowości płucnej (PE). Warto podkreślić, że dawkowanie riwaroksabanu w tym wskazaniu jest odmienne od stosowanego u chorych z migotaniem przedsionków. U pacjentów z ostrym epizodem ŻChZZ przez pierwsze 3 tygodnie leczenia riwaroksaban powinien być podawany w dawce 15 mg 2 razy dziennie, a w późniejszym okresie w dawce 20 mg raz dziennie.

W kwietniu bieżącego roku opublikowano kolejne bardzo ważne badanie dotyczące riwaroksabanu, tym razem w terapii objawowej PE [3]. Do randomizowanego otwartego badania zakwalifikowano ponad 4800 stabilnych hemodynamicznie chorych z ostrą PE. Pacjentów leczono średnio przez 9 miesięcy albo riwaroksabanem dawkowanym w powyżej opisany sposób, albo standardowo, tj. enoksaparyną przez kilka dni, a następnie warfaryną z docelowym INR 2–3. Pierwotny punkt końcowy, czyli nawrót objawowej ŻChZZ (zatorowości lub zakrzepicy żyłnej) wystąpił podobnie często u chorych leczonych inhibitorem aktywnego X czynnika krzepnięcia i u pacjentów leczonych standardowo (odpowiednio 2,1% i 1,8%). Tym samym autorzy stwierdzili podobną skuteczność obu sposobów terapii w leczeniu objawowej PE.

W omawianym badaniu rozpoznawano duże krwawienia, jeżeli powodowały one spadek stężenia hemoglobiny o przynajmniej 2 g/dl, kiedy wymagały przetoczenia minimum 2 j. koncentratu krwinek czerwonych lub jeżeli wystąpiło krwawienie zaotrzewnowe, śródczaszkowe lub do innych narządów kry-

tycznych. Mimo braku różnicy w częstości występowania wszystkich powikłań krwotocznych między dwoma grupami, to jednak riwaroksaban spowodował 2-krotnie mniej dużych krwawień. Wystąpiły one odpowiednio u 1,1% i 2,2 (HR 0,49; 95% CI 0,31–0,79; $p = 0,003$) chorych leczonych nowym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym i w grupie leczonej standardowo. Jest to bardzo ważny argument w dyskusji na temat bezpieczeństwa stosowania leków w terapii przeciwkrzepliwiej, której celem jest leczenie chorób zakrzepowo-zatorowych, ale przy jak najmniejszym ryzyku poważnych krwawień.

Interesującą koncepcją jest terapia chorych z ŻChZZ doustnym lekiem bez konieczności stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. Wiadomo, że obecne standardy wskazują, iż u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K istnieje konieczność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych przez co najmniej 5 dni, aż do uzyskania drugiego terapeutycznego wskaźnika INR. W badaniu Einstein PE, w ramieniu riwaroksabanu również było dopuszczalne wcześniejsze leczenie epizodu zatorowości enoksaparyną, ale prawie 60% badanych otrzymało powyżej 2 dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Warto podkreślić, że w wcześniejszym badaniu Einstein DVT 30% chorych leczonych riwaroksabanem nie otrzymało nawet 1 dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Dane te wskazują na realną możliwość leczenia pacjentów z ŻChZZ 1 doustnym lekiem przeciwkrzepliwym, bez konieczności kilkudniowego jednoczesnego podskórnego podawania heparyn drobnocząsteczkowych, co może skrócić okres hospitalizacji. Tym bardziej, że wskaźnik TTR (*time in therapeutic range*) w tym kontrolowanym badaniu wyniósł 62,7%, a INR > 3 był obserwowany niemal przez 16% czasu terapii. Jednocześnie 94% chorych przyjmowało riwaroksaban zgodnie z zaleceniami lekarskimi.

Na podstawie wyników badań Einstein DVT i Einstein PE wiadomo, że riwaroksaban jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu objawowej ŻChZZ i już jest zarejestrowany oraz praktycznie stosowany w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, a zapewne wkrótce również uzyska rejestrację w leczeniu objawowej PE. Wprowadzenie nowoczesnego doustnego leku przeciwkrzepliwego do terapii objawowej ŻChZZ w moim przekonaniu znacznie uprości terapię, poprawi komfort pacjentów i może realnie wpłynąć na skrócenie okresu hospitalizacji.

Konflikt interesów: honoraria wykładowe i komitet doradczy firmy Bayer.

Piśmiennictwo

- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2342–2352.
- Bauerachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2499–2510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1287–1297.