

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Witold Z. Tomkowski

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa;

Członek *Study Management and Coordinating Committee* w programie EINSTEIN;

Prezes Polskiej Fundacji do Walki z Zakrzepicą „THROMBOSIS” (www.thrombosis.pl)



W jednym z grudniowych numerów NEJM ukazały się dwa istotne artykuły dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZZG) (EINSTEIN DVT), przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u osób, u których wystąpił epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (EINSTEIN EXT) oraz pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów poddawanych wymianie stawu biodrowego (ADVANCE-3). W obu projektach (EINSTEIN oraz ADVANCE-3) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo bezpośrednich, drobnocząsteczkowych, doustnych inhibitorów aktywnego czynnika X (Xa). W projektach oznaczonych akronimem EINSTEIN oceniono rywaroksaban (nazwa międzynarodowa: rivaroxaban), natomiast w badaniu ADVANCE — apiksaban (nazwa międzynarodowa: apixaban). *Nota bene* czas chyba wytoczyć zdecydowaną walkę purystom językowym, którzy MUSZĄ nazywać wszystko „po polsku”. Myślę, że zarówno pisownia, jak i brzmienie nazw międzynarodowych leków powinny pozostać bez zmian. Dotychczasowa stosowana w tym względzie praktyka sprawia, że polski lekarz musi pamiętać „spolszczoną” nazwę międzynarodową i nazwę międzynarodową.

Doustne inhibitory aktywnego czynnika X (apixaban, rivaroxaban i edoxaban) są wysoce wybiórczymi, bezpośrednimi inhibitorami Xa, odznaczającymi się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- i zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując pośrednio wytwarzanie trombiny, a także powstawanie skrzepliny. Leki z omawianej grupy bezpośrednio nie hamują trombiny oraz nie wykazano, żeby wpływały na płytki krwi. Okres półtrwania rivaroxabanu wynosi ok. 9 godzin, a apixabanu 12 godzin, a ich maksymalne stężenie jest osiągane po 2–4 godzinach od doustnego podania. Eliminacja rivaroxabanu i apixabanu odbywa się drogą pokarmową (odpowiednio 67% i 75%) oraz przez nerki (odpowiednio 33% i 25%).

Wyniki badań EINSTEIN DVT i EXT przedstawione w NEJM (2010; 363: 2499–2510), autorstwa The EINSTEIN

Investigators, są przełomowymi doniesieniami dotyczącymi leczenia ZZG: ostrej fazy choroby, przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej i przedłużonej wtórnej profilaktyki. Do badania EINSTEIN DVT włączono 3449 chorych, z których 1731 otrzymywało rivaroxaban początkowo przez 3 tygodnie 2 × 15 mg, a następnie 1 × 20 mg przez 3, 6 i 12 miesięcy od początku leczenia ostrego epizodu ZZG (warto podkreślić, że część chorych z tej grupy otrzymywała na początku terapii heparyny do 48 h przed podaniem rivaroxabanu). Częstość nawrotów ŻChZZ w grupie otrzymującej rivaroxaban wyniosła 2,1%, a w grupie kontrolnej 3% (stosowano w niej ogólnie akceptowane leczenie ostrej fazy choroby: enoxaparin 1 mg/kg mc. 2 × na dobę oraz antagonistę witaminy K) (HR 0,68; 95% CI 0,44–1,04; p < 0,001 dla *non-inferiority*). Częstość powikłań krwotocznych była podobna w obu grupach.

W badaniu EINSTEIN Extension, które dotyczyło kontynuacji terapii po przerwaniu leczenia w początkowo zdefiniowanym okresie 6- lub 12-miesięcznym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo rivaroxabanu v. placebo. Do grupy otrzymującej 20 mg rivaroxabanu 1 raz na dobę włączono 602 chorych a grupa przyjmująca placebo składała się z 594 chorych. Nawroty ŻChZZ wystąpiły u 7,1% osób z grupy placebo v. 1,3% w grupie otrzymującej rivaroxaban. Poważne powikłania krwotoczne nie różniły się znacząco statystycznie (0,7% w grupie rivaroxabanu i 0% w grupie placebo).

W badaniu EINSTEIN DVT złamano powszechnie obowiązujący dogmat polegający na konieczności zastosowania w ostrej fazie leczenia ZZG heparyn drobnocząsteczkowych jako leków z wyboru. Muszę się przyznać, że jako członek *Study Management and Coordinating Committee* byłem przeciwny takiemu rozwiązaniu, tym bardziej że zastosowano je również w toczącym się badaniu EINSTEIN PE, które jest dedykowane leczeniu zatoru tętnicy płucnej. Oczekuję na przedstawienie analizy częstości nawrotów ŻChZZ w grupie otrzymującej rivaroxaban, podzielonej na dwie podgrupy: wstępnie leczonej heparynami drobnocząsteczkowymi (do 48 h jak mówił protokół) i tych, którzy otrzymywali od początku jedynie rivaroxaban. Jeśli wspomniana częstość nawrotów

ŻChZZ będzie mniejsza w początkowym okresie w grupie otrzymującej heparyny, to będzie to przemawiało za utrzymaniem w dotychczasowym schemacie powszechnie akceptowanego leczenia ostrej fazy ZZG (przez pierwsze 5–7 dni terapii stosowanie heparyn lub fondaparinuxu), po którym będzie możliwa wielomiesięczna terapia rivaroxabanem. Jest to lek, który nie wymaga kontroli, wchodzi w nieliczne interakcje, daje stały poziom antykoagulacji, co upraszcza zarówno współpracę z chorym, jak i codzienną praktykę lekarską.

Wyniki badania EINSTEIN EXT wskazują, że obecnie stosowana zasada akceptowania nawrotów ŻChZZ po zaprzestaniu terapii z użyciem antagonistów witaminy K (do 10% nawrotów ŻChZZ w 1. roku po odstawieniu warfaryny czy acenokumarolu) staje się nie do przyjęcia. W świetle opublikowanych badań kontynuacja przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej z zastosowaniem rivaroxabanu jest niezwykle skuteczna i, co bardzo ważne, bezpieczna ze względu na niską częstość poważnych powikłań krwotocznych. Wnioski nasu-

wają się same — przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe wydłużamy dlatego, że płacimy za to „małą cenę”, którą jest niska częstość poważnych powikłań krwotocznych. Natomiast jaką cenę zapłacimy za rivaroxaban w PLN — tego jeszcze nie wiemy. Wszyscy — chorzy i lekarze — chcą, aby nie była za wysoka.

Badanie ADVANCE-3 opublikowane w NEJM (2010; 363: 2487–2498), autorstwa Michaela Lassena i wsp., podobnie jak wiele innych badań z zastosowaniem doustnych antagonistów Xa, dowiodło lepszej skuteczności i porównywalnego bezpieczeństwa apixabanu podawanego 2,5 mg 2 razy na dobę przez 35 dni w porównaniu z enoxaparyną przyjmowaną w dawce 40 mg co 24 godziny również przez 35 dni. Oba leki stosowano jako pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych poddanych wymianie stawu biodrowego. Warto podkreślić, że apixaban stosowano po 12–24 godzinach upływających od zamknięcia rany pooperacyjnej.

Konflikt interesów: Członek SMCC