

**Nowoczesne doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K
w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Praca napisana w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

mgr Anna Kierzek

kierownik specjalizacji:

mgr Tomasz Burycz

Streszczenie:

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest schorzeniem występującym pod postacią zakrzepicy żył głębokich lub ostrej zatorowości płucnej. Jest trzecią, najczęstszą, przyczyną ostrego zespołu sercowo-naczyniowego. Nowoczesne doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K są lekami preferowanymi w pierwszych 3 miesiącach leczenia ŻChZZ u pacjentów bez choroby nowotworowej. Są one przeznaczone do leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencji nawrotów ZZG i ZP u dorosłych. Biorąc pod uwagę ich istotne działanie kliniczne, nie dziwi fakt, iż leki te są aktualnie zalecane m. in. przez ASH, NICE, a także Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Niewątpliwie stanowią ważną grupę leków o działaniu przeciwkrzepliwym. W pracy omówione zostaną zalety tej grupy leków, jak również działania niepożądane i ograniczenia związane z ich stosowaniem.

Wstęp

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest schorzeniem występującym pod postacią zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) lub ostrej zatorowości płucnej (OZP). Jest trzecią, najczęstszą, przyczyną ostrego zespołu sercowo-naczyniowego, ustępując jedynie przewlekłym i ostrym zespołom wieńcowym oraz udarowi mózgu [1,2]. ŻChZZ rozwija się każdego roku u 1–2 na 1000 osób w populacji ogólnej, zatem w Polsce u około 50–60 tysięcy osób rocznie [1]. Roczne wskaźniki zapadalności na 100 000 mieszkańców wynoszą 39–115 dla zatorowości płucnej (ZP) i 53–162 dla ZŻG. ŻChZZ występuje prawie 8 razy częściej u osób w wieku ≥ 80 lat niż w 5 dekadzie życia [2].

Choroba pod postacią ZŻG najczęściej rozwija się w kończynach dolnych i jest to jej typowa lokalizacja, ale może również wystąpić w tzw. nietypowej lokalizacji, czyli w żyłach głębokich: jamy brzusznej, mózgowia, kończyn górnych. Najczęstszymi jej powikłaniami są zespół pozakrzepowy (ZPZ), który rozwija się u 20–50% chorych na ZŻG oraz przewlekłe nadciśnienie płucne. Za istotną cechę ŻChZZ należy uznać skłonność do nawrotów, szczególnie w przypadku tzw. niesprowokowanego epizodu, a zatem niezwiązanego z żadnym uchwytnym czynnikiem ryzyka tej choroby. Ryzyko nawrotu wynosi wtedy 10% w ciągu 2 lat i $>30\%$ w ciągu 10 lat od zakończenia stosowania leczenia przeciwkrzepliwego [1].

Dane epidemiologiczne wskazują, że ŻChZZ stanowi istotny problem zdrowotny dla współczesnych społeczeństw, a w najbliższych latach jej wpływ na zdrowie populacyjne w Europie i pozostałych regionach świata będzie istotnie wzrastał, pociągając za sobą coraz wyższe koszty ekonomiczne i społeczne [1,2].

Na temat rozpoznawania i leczenia ŻChZZ wypowiadają się znaczące autorytety naukowe. Wielodyscyplinarny zespół ekspertów, utworzony pod auspicjami American Society of Hematology (ASH), współpracując z McMaster University GRADE Center (Hamilton, Ontario, Kanada), opracował w 2018 roku wytyczne dotyczące różnych aspektów postępowania w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Wytyczne te, odnoszące się do zasad leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) u chorych bez współistniejącej choroby nowotworowej, zostały zaktualizowane w 2020 roku [2]. Również brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE) opublikował w marcu 2020 roku wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ŻChZZ. Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące ostrej zatorowości płucnej z 2019 roku zostały zaimplementowane do wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W Polsce zostały również opublikowane rekomendacje, które są zawarte w Konsensusie Polskich

Ekspertów z 2017 r. [3]. W leczeniu ŻChZZ znaczącą rolę odgrywa farmakoterapia i na niej głównie skoncentrowane zostanie poniższe omówienie tematu. Postępowanie w leczeniu szczególnych grup pacjentów (np. z chorobą nowotworową) wymaga odrębnego omówienia i nie zostanie zaprezentowane w tej pracy.

1.1 Rozpoznanie zakrzepicy żył głębokich

Do objawów klinicznych, sugerujących ŻŻG, należą asymetryczny obrzęk i bolesność kończyny. Autorzy wytycznych NICE (2020) zalecają w takim przypadku, w celu wykluczenia innych niż ŻŻG przyczyn tych dolegliwości, przeprowadzenie dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego. Kliniczne prawdopodobieństwo ŻŻG należy ocenić za pomocą 2-stopniowej skali Wellsa (tabela 1) [3].

Tabela 1. Skala Wellsa oceniająca prawdopodobieństwo kliniczne zakrzepicy żył głębokich [5].

Cecha kliniczna	Liczba punktów
nowotwór złośliwy (pacjent leczony onkologicznie w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub otrzymujący obecnie terapię paliatywną)	1
porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	1
niedawne unieruchomienie w łóżku przez >3 dni lub duża operacja w ciągu ostatnich 12 tygodni, wymagająca znieczulenia ogólnego lub miejscowego	1
bolesność miejscowa wzdłuż przebiegu żył głębokich kończyny dolnej	1
obrzęk całej kończyny dolnej	1
obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli)	1
obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie)	1
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe)	1
przebyte ŻŻG	1
inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ŻŻG	-2

Interpretacja wyników przebiega w oparciu o uzyskaną sumę punktów. Jeśli objawy występują na obu kończynach dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone. Wynik ≤ 1 oznacza, że u pacjenta występuje małe prawdopodobieństwo wystąpienia ZŻG kończyn dolnych ($\leq 10\%$). Zaleca się więc rozpoczęcie procesu diagnostycznego od oznaczenia stężenia dimeru D. Ujemny wynik tego badania pozwala odstąpić od dalszej diagnostyki [4]. Wynik ≥ 2 oznacza, że ZŻG jest prawdopodobna, a u chorych zaleca się rozpoczęcie diagnostyki od wykonania USG proksymalnych żył kończyn dolnych oraz oznaczenia stężenia dimeru D, jeśli nie stwierdzono zakrzepicy w obrazie USG [3].

1.2 Diagnostyka zatorowości płucnej

Prawdopodobieństwo zachorowania na ZP określa się na podstawie oceny ryzyka zakrzepowego według skali Wellsa (tabela 2) oraz skali genewskiej (tabela 3), które pozwalają ocenić i określić je jako małe ($\leq 5\%$), pośrednie (ok. 20%) lub duże ($>50\%$) [4].

Tabela 2. Skala Wellsa oceniająca prawdopodobieństwo kliniczne zatorowości płucnej [4].

Zmienna	Wersja oryginalna (liczba punktów)	Wersja uproszczona (liczba punktów)
czynniki predysponujące:		
przebyta ZŻG lub ZP	1,5	1
przebyty w ciągu ostatnich 4 tyg. zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5	1
nowotwór złośliwy (niewyleczony)	1	1
objawy podmiotowe: krwioplucie	1	1
objawy przedmiotowe:		
częstotliwość rytmu serca $\geq 100/\text{min}$	1,5	1
objawy ZŻG	3	1
Ocena kliniczna: inne rozpoznanie mniej prawdopodobne	3	1

niż ZP		
--------	--	--

Interpretacja wyników przebiega w oparciu o uzyskaną sumę punktów. W wersji oryginalnej obejmuje 2 poziomy (0–4 ZP mało prawdopodobna, ≥ 5 ZP prawdopodobna) lub 3 poziomy (0–1 małe prawdopodobieństwo, 2–6 pośrednie, ≥ 7 duże), a w wersji uproszczonej 2 poziomy (0–1 ZP mało prawdopodobna, ≥ 2 ZP prawdopodobna). Proces diagnostyczny u chorych z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem ZP (< 6 pkt w skali Wellsa) obejmuje oznaczenie stężenia dimeru D w osoczu, a u chorych z prawdopodobieństwem dużym (> 6 pkt w skali Wellsa) należy od razu wykonać badanie obrazowe: wentylacyjno-perfuzyjną scyntyografię płucną (SP) albo angiografię metodą tomografii komputerowej (angio-TK) [4].

Tabela 3. Zmodyfikowana skala genewska oceniająca prawdopodobieństwo kliniczne zatorowości płucnej [4].

Zmienna		Wersja oryginalna (liczba punktów)	Wersja uproszczona (liczba punktów)
czynniki predysponujące:			
wiek > 65 lat		1	1
przebyta ZŻG lub ZP		3	1
zabieg chirurgiczny lub złamanie w ciągu ostatniego miesiąca		2	1
nowotwór złośliwy (niewyleczony)		2	1
objawy podmiotowe			
jednostronny ból kończyny dolnej		3	1
krwioplucie		2	1
objawy przedmiotowe			
częstotliwość rytmu serca	75–94/min	3	1
	≥ 95 /min	5	2

ból podczas ucisku żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk	4	1
--	---	---

Skalę genewską zwalidowano tylko dla pacjentów ambulatoryjnych. Interpretacja wyników przebiega w oparciu o uzyskaną sumę punktów. W wersji oryginalnej prawdopodobieństwo kliniczne obejmuje 2 poziomy (0–5 ZP mało prawdopodobna, ≥ 6 ZP prawdopodobna) lub 3 poziomy (0–3 małe prawdopodobieństwo, 4–10 pośrednie, ≥ 11 duże). Tak samo w wersji uproszczonej 2 poziomy (0–2 ZP mało prawdopodobna, ≥ 3 ZP prawdopodobna) lub 3 poziomy (0–1 małe prawdopodobieństwo, 2–4 pośrednie, ≥ 5 duże) [4].

2. Patogeneza i czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W połowie XIX wieku Rudolf Virchow opisał 3 czynniki, które odgrywają główną rolę w patogenezie ŻChZZ. Należą do nich:

- zwolnienie przepływu krwi
- zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolitycznym
- uszkodzenie ściany naczynia.

Współlistnienie co najmniej 2 spośród ww. wymienionych czynników świadczy zwykle o występowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych [6]. Do rozwoju ŻChZZ silnie predysponują (iloraz szans [OR – odds ratio] >10): złamanie kości kończyny dolnej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca bądź migotania przedsionków (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), wymiana stawu biodrowego lub kolanowego, poważny uraz, zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), przebyta ŻChZZ, uraz rdzenia kręgowego.

Umiarkowanymi czynnikami ryzyka (OR 2-9) są: artroskopia stawu kolanowego, choroby autoimmunologiczne, przetoczenie krwi, cewniki naczyniowe i elektrody w żyłach centralnych, stosowanie chemioterapii, zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, stymulacja erytropoezy, hormonalna terapia zastępcza (w zależności od jej rodzaju), doustna antykoncepcja, zapłodnienie in vitro, okres połogu, infekcja (w szczególności zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego i ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV – *human immunodeficiency virus*]), choroba zapalna jelit, nowotwór złośliwy (największe ryzyko stanowi choroba z przerzutami), udar mózgu z porażeniem kończyny, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, trombofilia.

Do słabych czynników ryzyka (OR <2) zalicza się: unieruchomienie w łóżku przez dłużej niż 3 dni, unieruchomienie związane z pozycją siedzącą (np. przedłużona podróż

samochodem lub samolotem), wiek, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, chirurgię laparoskopowa (np. cholecystektomię), otyłość, ciążę, żylaki. W następstwie współistnienia czynników ryzyka związanych z chorym (zwykle trwałych) oraz tych związanych z określoną sytuacją (najczęściej przejściowych) dochodzi do rozwoju ŻChZZ. Podział na przejściowe i trwałe czynniki ryzyka jest ważny dla oceny ryzyka nawrotów ŻChZZ i decyzji o przewlekłej antykoagulacji [2, 6].

3. Leczenie

Wstępne leczenie przeciwkrzepliwe jest podobne w ŻŻG i OZP. W leczeniu wstępnym ŻChZZ stosuje się dożylnie heparynę niefrakcjonowaną (HNF) lub podskórnie podaje się heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) albo fondaparynuks [21]. Skutecznym narzędziem terapeutycznym pozwalającym efektywnie walczyć z ŻŻG i ZP są leki przeciwkrzepliwe (antykoagulanty). Chociaż zwiększają one ryzyko wystąpienia krwawień, to jest ono mniejsze w przypadku bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC¹) niż przy stosowaniu antagonistów witaminy K (VKA) [2]. VKA hamują wytwarzanie czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K poprzez hamowanie w wątrobie cyklicznej przemiany tej witaminy do postaci zredukowanej. Ponadto, zmniejszając pośrednio krzepliwość oraz syntezę czynników II, VII, IX i X, zmniejszają również stężenie białek C i S zależnych od witaminy K i hamujących krzepnięcie. Dlatego przy rozpoczynaniu leczenia VKA wymagają stosowania równolegle leków przeciwkrzepliwych podawanych pozajelitowo przez co najmniej 5 dni. Działanie przeciwkrzepliwe jest opóźnione o 5 dni po zmianie dawki, a także po rozpoczęciu terapii, ze względu na zmienne okresy półtrwania uprzednio wyprodukowanych krążących czynników krzepnięcia. Natomiast DOAC, które hamują bezpośrednio czynnik II lub Xa, zapewniają natychmiastowy efekt przeciwkrzepliwym. Natychmiastowe działanie DOAC umożliwia wybranym pacjentom, z grupy małego ryzyka, rozpoczęcie leczenia ŻChZZ, w tym zatorowości płucnej (ZP), w warunkach ambulatoryjnych [7]. W przypadku ostrej fazy ZP wysokiego ryzyka terapię przeciwwzakrzepową należy rozpocząć od HNF. Jeśli natomiast występuje ostra ZP pośredniego lub niskiego ryzyka można stosować HDCz [20].

Eksperti ASH podkreślają korzyści wynikające ze stosowania DOAC:

1) znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych (bezwzględne zmniejszenie ryzyka [ARR]: o 6/1000 osób; 95% CI: 3–9);

¹ DOAC - *direct oral anticoagulants*, określane również jako NOAC - *non-vitamin K oral anticoagulants*, a w polskiej literaturze jako nowe doustne leki przeciwwzakrzepowe.

2) nie ma konieczności częstego dostosowywania dawki leku (w przypadku VKA dawka dostosowywana jest do wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR]);

3) mniejsze restrykcje żywieniowe;

4) nie ma konieczności wstępnego leczenia z zastosowaniem antykoagulantu podawanego pozajelitowo (dotyczy chorych leczonych rywaroksabanem i apiksabanem; w przypadku dabigatranu i edoksabanu takie wstępne leczenie jest konieczne) [1].

W określonych grupach chorych na ŻChZZ, jak wskazują autorzy wytycznych ASH, może się jednak okazać, że VKA będą lepszym wyborem niż DOAC. Dzieje się tak u chorych z upośledzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub wątroby czy w przypadku na zespole antyfosfolipidowego (APS), gdzie zastosowanie VKA może okazać się bardziej korzystne. Także występowanie chorób współistniejących, wymagających leczenia inhibitorami (np. amiodaronem, werapamilem, ketokonazolem, chinidyną, klarytromycyną) lub induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną) glikoproteiny-P bądź cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może skłaniać do zastosowania VKA. Ponadto w przypadku chorób przewodu pokarmowego mogących upośledzać wchłanianie leków (np. zespół krótkiego jelita, stan po operacji bariatrycznej), skrajnego niedożywienia lub skrajnej otyłości, a nawet sytuacja ekonomiczna pacjenta może decydować o wyborze tańszych VKA zamiast DOAC [2].

Leków z grupy NOAC (*non-vitamin K oral anticoagulants*), czyli inhibitorów czynnika Xa (apiksaban, rywaroksaban i edoksaban) oraz inhibitora trombiny (dabigatran), nie powinno się stosować u kobiet w ciąży i matek karmiących piersią, u chorych w wieku <18 lat, u chorych z wszczepionymi mechanicznymi zastawkami serca, u chorych z zespołem antyfosfolipidowym „potrójnie dodatnim” (tzn. z występowaniem antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG lub IgM oraz przeciwciał przeciwko β_2 -glikoproteinie I) lub z ciężką wrodzoną trombofilią [8]. W przypadku większości pacjentów podawanie VKA należy rozpocząć od dawki podtrzymującej – np. 5 mg warfaryny na dobę. U osób starszych lub z chorobami wątroby, złym stanem odżywienia bądź niewydolnością wątroby konieczne może być stosowanie mniejszych dawek początkowych tego leku. Czynniki takie jak: biegunka, gorączka lub nadczynność tarczycy mogą nasilać działanie VKA, a czynniki genetyczne mogą predysponować do mniejszego zapotrzebowania na tę grupę leków lub oporności na ich działanie [7].

3.1 Charakterystyka nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych

NOAC/DOAC są lekami preferowanymi w pierwszych 3 miesiącach leczenia ŻChZZ u pacjentów bez choroby nowotworowej [8]. Leki Pradaxa, Xarelto, Eliquis, Lixiana, według informacji zawartych w Charakterystykach Produktu Leczniczego, przeznaczone są do leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencji nawrotów ZZG i ZP u dorosłych. Pradaxa zawiera eteksylan dabigatranu jako prolek, który po podaniu doustnym ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę. Dabigatran jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym i bezpośrednim inhibitorem trombiny. W jego obecności w znacznym stopniu zahamowana jest przemiana fibrynogenu w fibrynę, co zapobiega powstawaniu skrzepliny. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, tę związaną z włóknikiem oraz agregację płytek indukowaną przez nią. Lek podaje się doustnie, w dawce 300 mg produktu leczniczego Pradaxa, w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni [9,10]. We wstępnym leczeniu przeciwkrzepliwym stosuje się dożylnie heparynę niefrakcjonowaną lub podskórną heparynę drobnocząsteczkową albo fondaparynuks [21].

Lek Xarelto zawiera rywaroksaban, będący wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, który przerywa wewnątrz oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na funkcję płytek krwi. Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZZG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP. Tabletki należy przyjmować doustnie w trakcie posiłku [11].

Lek Eliquis zawiera apiksaban, który jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZZG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej

ZŻG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę [12]. Dawkę 5 mg należy zmniejszyć do 2,5 mg na dobę u pacjentów, u których występują 2 z 3 poniższych kryteriów: wiek powyżej 80 lat, stężenie kreatyniny w surowicy większe lub równe 1,5 mg/dl, masa ciała mniejsza lub równa 60 kg [17].

Edoksaban, występujący pod nazwą handlową Lixiana, jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, proteazy serynowej umiejscowionej na końcu wspólnego szlaku kaskady krzepnięcia. Edoksaban hamuje aktywność wolnego czynnika Xa oraz protrombinazy. Hamowanie aktywności czynnika Xa w kaskadzie krzepnięcia zmniejsza ilość powstającej trombiny, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów. Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni. Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo nie należy jednocześnie stosować edoksabanu. Należy indywidualnie dostosować okres leczenia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej oraz zapobiegania nawrotowej ŻChZZ po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia. Krótkie cykle leczenia (przynajmniej 3 miesiące) należy stosować w przypadku tymczasowych czynników ryzyka (np. przebyty niedawno zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższe cykle leczenia należy stosować w przypadku trwałych czynników ryzyka lub idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej [13]. Dawkę należy zmodyfikować i zmniejszyć do 30 mg raz na dobę u osób z CrCL od 15 do 50 ml/min. [18].

3.2 Różnice w stosowaniu nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych

Eksperti ASH traktują leki z grupy DOAC równorzędnie i nie wskazują, by którykolwiek z nich miał przewagę nad innym, chociaż podkreślają, że między poszczególnymi lekami istnieją różnice, które mogą przemawiać za wyborem konkretnego leku u konkretnego pacjenta [1]. Na przykład dla chorych z istotnym upośledzeniem czynności nerek prawdopodobnie najlepszym lekiem będzie apiksaban, ponieważ jest on w najmniejszym stopniu wydalany przez ten narząd spośród wszystkich DOAC. Najwyższy wskaźnik eliminacji przez nerki wykazują natomiast dabigatran i edoksaban (odpowiednio ok. 80 i 50%). W niewydolności nerek przy klirensie kreatyniny <15 ml/min. rywaroksaban,

apiksaban i edoksaban są przeciwwskazane. U osób z klirensiem kreatyniny 15–30 ml/min leki te można stosować w zredukowanych dawkach (rywaroksaban 15 mg/dobę, apiksaban 2,5 mg 2 × dz., edoksaban 30 mg/dobę) pod warunkiem okresowej oceny ryzyka krwawienia. Podobne zmniejszenie dawki rywaroksabanu zaleca się również przy klirensie kreatyniny 30–49 ml/min. W niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min przeciwwskazane jest stosowanie dabigatranu. Przy klirensie kreatyniny 30–50 ml/min stosuje się zmniejszone dawki leku 110 mg 2 × dz. albo 150 mg 1 × dz., należy jednak zachować ostrożność. U chorych

z niewydolnością wątroby, określoną jako kategoria B w skali Childa-Pugha, nie należy stosować rywaroksabanu. Natomiast u osób z lekko upośledzoną czynnością wątroby najlepiej wybrać dabigatran, którego usuwanie z ustroju w najmniejszym stopniu zależy od klirensu wątrobowego. Inhibitorów czynnika Xa nie należy jednak stosować u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem wystąpienia krwawienia. W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby (kategoria C w skali Childa-Pugha) wszystkie DOAC są przeciwwskazane [2,7,8,20].

Chociaż, jak już wspomniano, DOAC należy traktować równorzędnie, warto zwrócić uwagę na jedną różnicę. Pacjenci z ŻChZZ, którzy byli nowymi użytkownikami apiksabanu, mieli niższy odsetek nawrotów ŻChZZ i krwawień niż nowi użytkownicy rywaroksabanu [15]. Apiksaban wydaje się też być skuteczniejszy niż rywaroksaban w zapobieganiu rozwojowi nawracającej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i poważnych krwawień. Zatem apiksaban może być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową [16].

Tabela 4. Porównanie parametrów farmakokinetycznych NOAC [19].

Parametr	Dabigatran	Rywaroksaban	Apiksaban	Endoksaban
Prolek	Tak	Nie	Nie	Nie
Biodostępność [%]	3-7	70-100	50	62
T _{max} [h]	1,5-2	2-4	1-3	1-2
V _d [l]	50-70	50	23	107
Stopień wiązania z białkami [%]	35	>90	87	55
T _{1/2} [h]	12-14	5-13	~12	10-14
Metabolizm	20% sprzęganie z	65% CYP3A4 CYP2J2	73% CYP3A4/5,	50% CYP3A4/5

	kwasem glukuronowym		1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2	
Substrat dla CYP3A4	Nie	Tak	Tak	Tak
Substrat dla P-gp	Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat dla innych transporterów	Nieznany	BCRP	BCRP	Nieznany
Wydalenie	80% nerki, 20% wątroba	33% nerki, 66% wątroba	25% nerki, 75% wątroba	50% nerki, 50% wątroba
Interakcje lek-lek	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4
Interakcje lek-pożywienie	Wydłużenie t_{max} do 2 h	AUC wzrost~40%	Brak	Brak
Dawkowanie	2 x dz	1 x dz	2 x dz	1 x dz

Interakcje farmakodynamiczne NOAC dotyczą głównie ich stosowania łącznie z lekami przeciwplatekowymi (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor) oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). W terapii skojarzonej ryzyko wystąpienia krwawień może wzrastać do 60%, dlatego zaleca się skracanie do niezbędnego minimum czasu leczenia NOAC i 1-2 lekami przeciwplatekowymi. Interakcje farmakokinetyczne dotyczą powinowactwa do białek błonowych glikoproteiny P (P-gp) oraz eliminacji w wątrobie przy udziale enzymów cytochromu CYP450. Stąd leki będące silnymi inhibitorami P-gp oraz enzymów CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia leków w osoczu i zwiększać ryzyko krwawienia. Natomiast induktory tych enzymów mogą zmniejszać efekt ich działania [22].

3.3 Schemat leczenia wg ASH

Zaproponowany przez ekspertów ASH sposób leczenia ŻChZZ uwzględnia poszczególne fazy antykoagulacji. Pierwsza faza to leczenie wstępne, trwające, w zależności od zastosowanego antykoagulantu, 5–21 dni. W tym czasie należy podjąć decyzje odnośnie do miejsca leczenia (dom czy szpital), zastosowania leczenia trombolitycznego oraz ewentualnego wszczepienia filtra do żyły głównej dolnej. Następnie autorzy wytycznych sugerują,

aby

w leczeniu nowego epizodu zakrzepicy (faza 2 - leczenie podstawowe²) stosować krótsze leczenie przeciwkrzepliwe, tj. przez 3–6 miesięcy u chorych z ŻŻG i/lub ZP: sprowokowaną przez przejściowy lub przez przewlekłe występujący czynnik ryzyka, jak i niesprowokowaną. Fazę 3 określana jest mianem profilaktyki wtórnej i jest ona z założenia bezterminowa. W tym czasie włącza się leczenie chorych, u których bezterminowa antykoagulacja ma przynieść większą korzyść kliniczną niż zakończenie stosowania leku przeciwkrzepliwego po ukończeniu fazy 2. Do tej grupy należą przede wszystkim pacjenci z ŻChZZ sprowokowaną przez przewlekłe występujący czynnik ryzyka oraz pacjenci z niesprowokowaną ŻChZZ. Eksperti ASH sugerują, w ramach profilaktyki wtórnej, stosowanie leku przeciwkrzepliwego, a nie kwasu acetylosalicylowego (ASA). Ponadto zalecają, by u chorych przyjmujących VKA w ramach wtórnej profilaktyki ŻChZZ, utrzymywać INR w przedziale 2,0–3,0. Natomiast w leczeniu przy użyciu DOAC stosować standardowe, a nie zmniejszone dawki tych leków [1].

Najważniejszym przeciwwskazaniem do stałego stosowania leków przeciwkrzepliwych jest zwiększone ryzyko poważnego krwawienia. Czynnikiem ryzyka są m.in. starszy wiek, przebyte krwawienie, nowotwór złośliwy, niewydolność wątroby lub nerek, nadciśnienie tętnicze, małopłytkowość, przebyty udar mózgu, konieczność stosowania leków przeciwplatek, alkoholizm, niedokrwistość oraz skłonność do częstych upadków. Do przeciwwskazań terapii NOAC w ostrej ZP należą: umiarkowane i ciężkie zwężenie zastawki mitralnej, mechaniczna proteza zastawkowa, klirens kreatyniny <15 ml/min. (w przypadku dabigatranu <30ml/min.), leczenie nerkozastępcze, zaawansowana niewydolność wątroby, ciąża i karmienie piersią, zespół antyfosfolipidowy, nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego i układu moczowego, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, krwawienie podpajęczynówkowe, masa ciała >120 kg. Chorych stale przyjmujących lek przeciwkrzepliwy powinno się częściej niż raz w roku poddać dokładnej ocenie pod kątem wskazań i przeciwwskazań do kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego [2,20].

Otyłość jest czynnikiem ryzyka zaburzeń zakrzepowych, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), z powodu zaburzenia równowagi między adipokinami prozakrzepowymi i przeciwzakrzepowymi. Prowadzi to do przewlekłego stanu zapalnego, upośledzenia fibrynolizy i wzmożonej aktywacji płytek krwi indukującej kaskadę krzepnięcia. Wytyczne The International Society on Thrombosis and Haemostasis dotyczące leczenia

² Leczenie podstawowe odnosi się do minimalnego okresu, w którym chory musi otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwe w dawkach terapeutycznych w celu leczenia pierwszego epizodu ŻChZZ, zanim rozważy się odstawienie leczenia przeciwkrzepliwego lub wdroży długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe nakierowane na zapobieganie nawrotom ŻChZZ (profilaktyka wtórna) - Windyga J.: Leczenie zakrzepicy...

ŻChZZ nie zalecają stosowania NOAC u pacjentów o masie ciała > 120 kg lub o wskaźniku masy ciała (BMI) > 40 kg/m² ze względu na ograniczone dane kliniczne w tej populacji. Dowody na stosowanie NOAC u pacjentów ze skrajną masą ciała są nieliczne, zarówno w leczeniu ŻChZZ, jak i zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Jednak apiksaban i rywaroksaban wydają się mieć najkorzystniejsze profile skuteczności i bezpieczeństwa. Nie było klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na apiksaban między pacjentami w grupach o dużej i małej masie ciała. Natomiast wyniki analizy przeprowadzonej przez Cohen i współpracowników *post hoc* potwierdzają stosowanie apiksabanu u pacjentów o masie ciała ≥ 120 kg lub BMI > 40 kg/m² [14].

3.4 Odwracanie działania przeciwkrzepliwego

W przypadku pacjentów, którzy byli leczeni VKA, poważne krwawienia powinno się leczyć za pomocą witaminy K oraz koncentratu czynników zespołu protrombiny. Idarucyzumab jest skuteczny w odwracaniu efektu przeciwkrzepliwego dabigatranu. Stosowany jest w dawce 5mg i.v. w dwóch dawkach po 2,5mg w odstępie 15 min. Z kolei andeksanet α skutecznie odwraca działanie inhibitorów czynnika Xa. Stosowany jest w formie bolusa i.v. 15-30 min., a następnie wlewu i.v. przez 2 godziny. W przypadku zastosowania rywaroksabanu (powyżej 7 godzin) i apiksabanu należy podać bolus 400mg, wlew 400mg w ilości 4mg/min; zaś w przypadku rywaroksabanu (poniżej 7 godzin) i edoksabanu: bolus 800mg, wlew 960 mg w ilości 8mg/min. W Polsce nie jest zarejestrowany, jednak uzyskał akceptację Food and Drug Administration [7,20]. W porównaniu z VKA oraz innymi DOAC ilość poważnych krwawień jest mniejsza w przypadku apiksabanu. Ponadto, w porównaniu z rywaroksabanem i dabigatranem, apiksaban charakteryzuje się mniejszym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego [7]. Natomiast u chorych, u których następuje zmiana terapii z NOAC na VKA, sugeruje się jednoczesne stosowanie NOAC i VKA tak długo, aż INR znajdzie się w zakresie terapeutycznym, zamiast terapii pomostowej z użyciem HDCz lub HNF [8].

Podsumowanie

Niewątpliwie NOAC stanowią ważną grupę leków o działaniu przeciwkrzepliwym. Powyżej przedstawiono szereg zalet tej grupy leków, nie pomijając jednocześnie działań niepożądanych i ograniczeń związanych z ich stosowaniem. Biorąc pod uwagę ich istotne

działanie kliniczne, nie dziwi fakt, iż leki te są aktualnie zalecane m. in. przez ASH, NICE, a także Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Piśmiennictwo:

1. Windyga J.: Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Omówienie wytycznych American Society of Hematology 2020. Med. Prakt., 2021; 1: 10–21.
2. Referowska M., Leśniak W.: Rozpoznawanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2019. Med. Prakt., 2020; 3: 8–38.
3. Lisicka M., Bienias P., Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne NICE 2020, Medycyna po Dyplomie 2021, nr 02.
4. Zawilska K.: Rozpoznawanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Omówienie wytycznych American Society of Hematology 2018. Med. Prakt., 2019; 6: 14–20.
5. Wells PS i in. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2003 Sep 25;349(13):1227-35. doi: 10.1056/NEJMoa023153. PMID: 14507948.
6. Dybowska M. i in., Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, Chirurgia po Dyplomie 2021, nr 05.
7. Wigle P. i in., Anticoagulation: updated guidelines for outpatient management, American Family Physician, 2019; 100 (7): 426–434, tłum. Pustkowski M. <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/artykuly/253601,leczenie-przeciwwzakrzepowe-zaktualizowane-wytyczne-postepowania-pozaszpitalnego>
8. Zawilska K.: Optymalne leczenie przeciwkrzepliwe w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Omówienie wytycznych American Society of Hematology 2018. Med. Prakt., 2019; 7-8: 10–19
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa 150mg, https://www.boehringer-ingenheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/2018.01.08_pradaxa150_chpl.pdf
10. Tomkowski W.Z, Nowo zarejestrowane leki przeciwzakrzepowe: rywaroksaban i dabigatran, Hematologia 2010, tom 1, nr 2, 151–156.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto 15 mg, http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Xarelto_15mg.pdf
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Eliquis, http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Eliquis.pdf
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lixiana, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pl.pdf

14. Cohen A.T. i in., Efficacy, Safety, and Exposure of Apixaban in Patients with High Body Weight or Obesity and Venous Thromboembolism: Insights from AMPLIFY. *Advances in Therapy* 38, 3003–3018 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01716-8>
15. Dawwas GK, Leonard CE, Lewis JD, Cuker A. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. *Ann Intern Med.* 2022 Jan;175(1):20-28. doi: 10.7326/M21-0717. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34871048.
16. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Jan;6(1):e20-e28. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30558988.
17. Agrawal A, Kerndt CC, Manna B. Apixaban. [Updated 2021 Oct 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507910/>
18. Padda IS, Chowdhury YS. Edoxaban. [Updated 2021 Dec 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565876/>
19. Roberti R. i in., Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice. *Front Pharmacol.* 2021 May 26;12:684638. doi: 10.3389/fphar.2021.684638. PMID: 34122113; PMCID: PMC8188985.
20. Gałęcka-Nowak M. i in., Nowoczesne doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, w: *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*, red. Pruszczyk P. i in., Warszawa 2021, s. 218-222.
21. Bienias P., Goliszek S., Heparyny i fondaparynuks, w: *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*, red. Pruszczyk P. i in., Warszawa 2021, s. 209-217.
22. Kasprzak J. i in., Doustne antykoagulanty nowej generacji - aspekty praktyczne Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w: *Folia Cardiologica* 2016, tom 11 , n r 5 , s. 377–393.