

Przydatność doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – wskazówki wyboru sposobu doustnego leczenia

Usefulness of non-vitamin K antagonist anticoagulants in therapy of venous thromboembolism – tips for choice of oral treatment

Marzanna Paczyńska, Michał Ciurzyński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus

Streszczenie

Pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową wymagają przewlekłego, często bezterminowego leczenia przeciwkrzepliwego. Leczenie to może być prowadzone za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych lub antykoagulantów doustnych. Wśród tych ostatnich przez wiele lat standardem było stosowanie antagonistów witaminy K. Dostępne obecnie doustne leki przeciwzakrzepowe, niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), udowodniły swoją skuteczność i bezpieczeństwo w wielu badaniach klinicznych. Mogą być dobrą alternatywą dla terapii standardowej. Niniejsza praca zawiera wskazówki ich zastosowania w zależności od profilu ryzyka pacjenta.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, leczenie przeciwkrzepliwie, antykoagulanty doustne

Folia Cardiologica 2016; 11, 5: 421–426

Wstęp

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) manifestuje się klinicznie jako ostra zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) lub zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych (DVT, *deep vein thrombosis*). Częstość VTE wynosi 1–2 przypadki na 1000 osób rocznie [1]. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa wymaga natychmiastowego rozpoznania, ponieważ nieleczona może w ostrej fazie spowodować zgon, a w dłuższym okresie prowadzić do trwałej niepełnosprawności. W jej leczeniu wyróżnia się trwającą kilka dni fazę ostrą oraz wielomiesięczną, a niekiedy nawet dożywotnią fazę przewlekłej terapii.

W pierwszych dniach leczenia należy stosować parenteralnie: heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), fondaparinux, a w przypadkach zatorowości przebiegającej z niestabilnością hemodynamiczną wymagane jest podanie leczenia fibrynolitycznego lub interwencja zabiegowa. U chorych stabilnych hemodynamicznie, bez ryzyka dekompensacji, tak szybko, jak jest to możliwe, powinno się włączać leki doustne: antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) lub doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), które są następnie stosowane w wielomiesięcznym leczeniu prze-

wlekłym. W wybranych przypadkach można od pierwszego dnia terapii stosować NOAC: riwaroksaban lub apiksaban.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wskazówki, którymi należy się kierować w wyborze leczenia doustnego VTE.

Doustne preparaty stosowane w leczeniu VTE

Leczenie za pomocą VKA było złotym standardem leczenia VTE przez ponad 50 lat. Podawanie warfaryny lub acenokumarolu u wielu chorych można rozpocząć już od pierwszego dnia terapii łącznie z UFH, LMWH lub fondaparinuxem i kontynuować co najmniej 5 dni aż do chwili, gdy międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) będzie w przedziale terapeutycznym (2,0–3,0) przez 2 kolejne dni. Leki te mają udowodnioną skuteczność w leczeniu i profilaktyce VTE, nie są jednak pozbawione wad.

Od kilku lat na rynku dostępne są NOAC. Preparaty te są wygodne w stosowaniu i pozbawione większości niedogodności związanych z zastosowaniem VKA. Aktualnie stosowane NOAC to: dabigatran, riwaroksaban, apikasaban i edoksaban. Pierwszy z nich, dabigatran, jest bezpośrednim inhibitorem trombiny, pozostałe zaś to inhibitory czynnika Xa.

Dabigatran

Dabigatran jest prolekiem. Po podaniu doustnym jest aktywowany przez esterazy osocza i wątroby. Najwyższe stężenie w osoczu osiąga po około 1,5 godziny od podania. Średni okres półtrwania leku wynosi około 8 godzin po podaniu jednej dawki, wydłuża się do 12–14 godzin po ponawianiu dawek, a u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min może wynosić ponad 24 godziny. Lek w 80% jest eliminowany przez nerki, w 20% przez wątrobę [2].

Riwaroksaban

Riwaroksaban wchłania się z przewodu pokarmowego w około 80%, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2–4 godzinach. Posiłek zwiększa wchłanianie leku, dlatego powinien on być przyjmowany w trakcie posiłku. Okres półtrwania riwaroksabanu wynosi 5–9 godzin (11–13 godzin u osób w podeszłym wieku). Jest w około 33% eliminowany przez nerki w postaci metabolitów i w postaci niezmetabolizowanej [3].

Apiksaban

Apiksaban ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie osiąga 3–4 godziny po podaniu tabletki, a jego okres półtrwania wynosi około 12 godzin. Lek jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Ma liczne drogi eliminacji: z podanej dawki 25% to metabolity wydalone z kałem, wydalanie przez nerki odbywa się w około 27%, ponadto jest wydalany z żółcią.

Edoksaban

Edoksaban jest wchłaniany z przewodu pokarmowego w około 62% podanej dawki, maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,5 godziny, okres półtrwania wynosi 10–14 godzin. Jeśli chodzi o drogi eliminacji, to 60% edoksabanu jest usuwane z kałem, 35% z moczem [4].

Dzięki szybkiemu początkowi działania i łatwości dawkowania bez konieczności kontroli stężenia antykoagulacji ta stosunkowo nowa grupa leków znajduje coraz częstsze zastosowanie w stanach wymagających profilaktyki i leczenia przeciwkrzepliwego i jest konkurencją dla stosowanych od około 60 lat VKA. Należy jednak pamiętać, że leki te są przeciwwskazane w zaawansowanej chorobie nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

Badania kliniczne dotyczące leczenia VTE z zastosowaniem NOAC

W licznych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w leczeniu VTE.

W badaniu RE-COVER porównywano częstość występowania nawracającej, objawowej VTE w 2 grupach chorych: leczonych dabigatranem (1274 osoby) i warfaryną (1265 pacjentów). Punktem końcowym była częstość występowania nawracającej VTE w ciągu 6 miesięcy. Parenteralne leczenie przeciwkrzepliwe stosowano w obu grupach średnio przez 10 dni. W odniesieniu do punktu końcowego dabigatran nie był gorszy niż warfaryna (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,10; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,65–1,84). Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do dużych krwawień, a w grupie przyjmującej dabigatran wystąpiło mniej wszystkich krwawień [5]. Skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu potwierdzono w badaniu RECOVER II [6].

W dużych próbach EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE jako alternatywy leczenia standardowego (enoksaparyna i warfaryna) użyto riwaroksabanu w dawkach 2 × 15 mg przez 3 tygodnie, a następnie 1 × 20 mg. Do badania EINSTEIN-PE włączono 4832 chorych z PE.

Riwaroksaban nie był gorszy od standardowej terapii w ocenie częstości nawrotu VTE (HR 1,12; 95% CI 0,75–1,68). Poważne lub klinicznie istotne krwawienia wystąpiły z jednakową częstością w obu grupach, ale odnotowano mniej dużych krwawień w grupie przyjmującej riwaroksaban [7]. Podobnie duże próby kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych z PE apiksabanem i edoksabanem, które w Polsce są mniej dostępne niż riwaroksaban i dabigatran. W badaniu AMPLIFY porównywano leczenie apiksabanem w dawce 2 × 10 mg przez 7 dni, następnie 1 × 5 mg z terapią konwencjonalną u 5395 chorych z VTE (w tym 1836 z PE). Apiksaban był podobny pod względem skuteczności (nawrót objawów lub zgon związany z VTE): ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,84; 95% CI

0,60–1,18. Duże krwawienia występowały rzadziej w grupie apiksabanu (RR 0,31; 95% CI 0,17–0,55) [8].

Badanie Hokusai-VTE porównywało edoksaban w dawce 1 × 60 mg z terapią konwencjonalną w grupie 8240 chorych z VTE (w tym 3319 z PE). Edoksaban był porównywalny z warfaryną w odniesieniu do głównego punktu końcowego (nawrót objawów VTE lub zgon: HR 0,89; 95% CI 0,70–1,13). Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa rzadziej występował w grupie edoksabanu: HR 0,81; 95% CI 0,71–0,94; p = 0,004 [9].

Przytoczone badania potwierdziły równą skuteczność i profil bezpieczeństwa NOAC w porównaniu z warfaryną w leczeniu chorych z VTE. W ostatnich latach coraz częściej stosuje się NOAC w tym wskazaniu.

Stratyfikacja ryzyka oraz zasady wyboru leczenia chorych z ostrą PE

Niewątpliwie najgroźniejszą postacią VTE jest PE. W większości przypadków PE jest konsekwencją zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych – dlatego obie jednostki traktuje się wspólnie w ramach diagnostyki i leczenia.

Aktualnie obowiązującym dokumentem dotyczącym rozpoznawania i postępowania w przypadku ostrej PE są wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2014 roku [1]. Leczenie PE w jej ostrej fazie głównie zależy od oceny ryzyka wczesnego zgonu. Klasyfikacja stopnia ciężkości epizodu choroby opiera się na szacowanym ryzyku zgonu związanym z PE, określanym na podstawie śmiertelności szpitalnej lub 30-dniowej. Ta stratyfikacja, która ma istotne znaczenie zarówno dla diagnostyki, jak i terapii jest oparta na ocenie stanu klinicznego pacjenta w chwili rozpoznania oraz wynikach badań laboratoryjnych i obrazowych. Za PE wysokiego ryzyka uważa się pacjentów we wstrząsie lub z hipotonią spowodowaną PE, natomiast PE niewysokiego ryzyka rozpoznaje się w przypadku braku tych objawów.

Ocena kliniczna

W ocenie ryzyka stabilnego hemodynamicznie chorego z PE szczególnie ważne jest badanie podmiotowe i przedmiotowe. Na tej podstawie opracowano wiele skal szacowania ryzyka wczesnego zgonu. Obecnie dobrze udokumentowana i ze względów praktycznych najłatwiejsza do zastosowania jest skrócona skala ciężkości zatorowości płucnej (sPESI, *simplified pulmonary embolism severity index*) oparta na parametrach klinicznych (tab. 1) [1].

Skala ta pozwala wyodrębnić pacjentów z dobrym wczesnym rokowaniem w przebiegu PE. Wykazano, że u pacjentów uzyskujących 0 pkt według skali sPESI 30-dniowa śmiertelność wynosi około 1,0%, a w grupie chorych z 1 lub większą liczbą punktów – około 11% [10].

Tabela 1. Skrócony indeks ciężkości zatorowości płucnej (sPESI, *simplified pulmonary embolism severity index*)

Parametr	Punktacja
Wiek > 80 lat	1
Nowotwór	1
Przewlekła niewydolność serca	1
Przewlekła choroba płuc	1
Tętno powyżej 110/min	1
Skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mm Hg	1
Saturacja < 90%	1

Wskaźniki laboratoryjne

Przeciążenie ciśnieniowe prawej komory serca prowadzi do uwolnienia peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*). Osoczone stężenie tej substancji jest odzwierciedleniem przeciążenia prawej komory i występuje u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wczesnego zgonu i klinicznych zdarzeń niepożądanych. Niskie stężenia BNP i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) identyfikują pacjentów z korzystnym rokowaniem krótkoterminowym (wysoka wartość predykcja wyniku ujemnego).

U niektórych chorych z PE dochodzi do martwicy miokardium prawej komory. Jej markerem są troponiny sercowe. Podwyższone stężenie troponin sercowych I lub T oznaczanych testami wysokiej czułości wiąże się z gorszym rokowaniem – wyższą śmiertelnością w tej grupie chorych.

Badania obrazowe

Angiografia tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jest metodą diagnostyczną z wyboru w przypadku podejrzenia PE. Poza wizualizacją tętnic płucnych dostarcza informacji na temat powiększenia prawej komory. Iloraz wymiaru końcowo rozkurczowego prawej do lewej komory jest wskaźnikiem dysfunkcji prawej komory – jego wartość przekraczająca 0,9 wiąże się z wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń szpitalnych (zgon, pogorszenie kliniczne) [11, 12].

Przekłatkowe badanie echokardiograficzne jako łatwo dostępne i nieobciążające pacjenta jest często jednym z pierwszych badań diagnostycznych, które wykonuje się u chorego z podejrzeniem PE, a u pacjentów z potwierdzonym w innych badaniach rozpoznaniem służy także do stratyfikacji ryzyka. Stwierdzone w tym badaniu przeciążenie prawej komory jest czynnikiem prognostycznym niekorzystnego rokowania.

Żaden z wymienionych parametrów klinicznych, laboratoryjnych ani ustaleń uzyskanych na podstawie badań obrazowych nie może pojedynczo posłużyć do oceny ryzyka

Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka według przewidywanej wczesnej śmiertelności związanej z ostrą zatorowością płucną (na podstawie [1])

Ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu	Wskaźniki ryzyka i punktacja			
	Wstrząs lub hipotonia	sPESI $\geq 1^a$	Cechy dysfunkcji RV w badaniu obrazowym ^b	Wskaźniki sercowe ^c
Wysokie	+	(+) ^d	+	(+) ^d
Pośrednie-wysokie	-	+	Oba dodatnie	
Pośrednie-niskie	-	+	Żaden lub jeden wynik dodatni ^e	
Niskie	-	-	Ocena opcjonalna, jeśli wykonane obydwa testy ujemne ^e	

^aSkrócona skala ciężkości zatorowości płucnej (sPESI, *simplified pulmonary embolism severity index*) ≥ 1 pkt wskazuje na wysokie 30-dniowe ryzyko zgonu; ^bkryteria echokardiograficzne dysfunkcji RV obejmują: poszerzenie i/lub zwiększony stosunek końcoworozkurczowego wymiaru prawej do lewej komory (w większości badań podana wartość graniczna wynosiła 0,9 lub 1,0); hipokinezę wolnej ściany prawej komory (RV, *right ventricle*); zwiększoną szybkość fali zwrotnej trójdzielnej lub ich kombinacje. W angiografii metodą tomografii komputerowej w prezentacji czterojamowej zaburzenia funkcji RV zdefiniowano jako zwiększenie końcoworozkurczowego stosunku wymiaru prawej do lewej komory (z progami 0,9 lub 1,0); ^cmarkery uszkodzenia mięśnia sercowego (np. podwyższone stężenia sercowych troponin I lub T w osoczu) lub niewydolność serca w wyniku dysfunkcji RV (podwyższone stężenia peptydu natriuretycznego w osoczu); ^du pacjentów z hipotonią lub wstrząsem nie jest konieczne obliczanie sPESI ani wykonywanie badań laboratoryjnych; ^epacjenci z sPESI 0 oraz podwyższonymi wartościami biomarkerów sercowych lub objawami dysfunkcji RV w badaniach obrazowych są również klasyfikowani do kategorii pośredniego-niskiego ryzyka. Może tak się zdarzyć, jeśli wynik badań obrazowych lub biomarkerów będzie dostępny przed obliczeniem klinicznego wskaźnika stopnia ciężkości choroby [1]

chorego i ustalenia strategii postępowania. W tym celu należy brać pod uwagę kombinacje tych parametrów, definiując stopnie ryzyka klinicznego według tabeli 2, zaproponowanej w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) [1].

Leczenie chorych z ostrą PE w zależności od oceny ryzyka wczesnego zgonu

W zależności od oceny ryzyka wczesnego zgonu należy zastosować odpowiednie postępowanie terapeutyczne. Pacjenci z PE wysokiego ryzyka (obecność wstrząsu, hipotonii) kwalifikują się do natychmiastowego udrożnienia łożyska płucnego metodą trombolizy lub metodami zabiegowymi (embolektomia chirurgiczna lub przezskórna), powinno się u nich również niezwłocznie włączyć leczenie UFH dożylnie (*i.v.*, *intravenous*). W tej grupie nie należy stosować NOAC w początkowym okresie choroby, leki te można włączyć dopiero po ustąpieniu wstrząsu i stabilizacji hemodynamicznej.

U chorych pośredniego-wysokiego ryzyka leczenie, w opinii autorów, również powinno się zaczynać od preparatów parenteralnych. Do wyboru w początkowym okresie są UFH, LMWH lub fondaparinux w dawkach dostosowanych do masy ciała i wydolności nerek. W sytuacji poprawy stanu pacjenta należy jak najszybciej włączać preparaty doustne VKA lub NOAC.

U osób pośredniego-niskiego lub niskiego ryzyka należy rozpoczynać terapię od leków parenteralnych z jednoczesnym zastosowaniem VKA lub alternatywnie można stosować NOAC.

Riwaroksaban i apiksaban mogą być włączane już w pierwszej dobie terapii. Zastosowanie dabigatranu i edoksabanu musi być poprzedzone co najmniej 5-dniowym leczeniem pozajelitowym. Riwaroksaban należy stosować w dawce 2×15 mg przez pierwsze 21 dni leczenia, a następnie 1×20 mg. Zalecana dawka dabigatranu wynosi 2×150 mg lub 2×110 mg u pacjentów po 80. roku życia

lub przyjmujących werapamil. Wszystkie NOAC zostały przebadane u chorych z VTE w omówionych wcześniej dużych badaniach klinicznych i w leczeniu fazy ostrej PE otrzymały w wytycznych ESC klasę zaleceń I, poziom wiarygodności B. Należy pamiętać, że leki te są przeciwwskazane u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Przed rozpoczęciem terapii należy zawsze ocenić funkcję nerek i systematycznie ją powtarzać. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek badanie ich funkcji powinno być powtarzane co najmniej raz w roku, a u chorych z upośledzoną funkcją nerek – 2–3 razy w roku.

Zastosowanie NOAC jest skuteczne, bezpieczne oraz wygodne dla pacjenta i prowadzącego lekarza, wiąże się także z oszczędnościami dla systemu opieki zdrowotnej. W badaniach własnych autorzy ocenili 215 kolejnych pacjentów z PE (105 mężczyzn, 110 kobiet) w wieku 65,0 lat (zakres 19,5–91,1 roku) z PE hospitalizowanych w Akademickim Ośrodku Referencyjnym. W trakcie hospitalizacji zmarło 5 (2,3%) chorych. Po wypisie ze szpitala, jako leczenie przewlekłe, u 64 (30,5%) pacjentów zalecono stosowanie VKA włączanych w trakcie hospitalizacji, u 82 (39%) riwaroksabanu, a u 64 (30,5%) LMWH. Chorzy, którzy zostali wypisani do domu z zaleceniem przyjmowania riwaroksabanu, byli hospitalizowani istotnie krócej niż ci, którzy otrzymali VKA (6 [2–22] v. 8 [2–17] dni; $p = 0,0005$). Istotne różnice w czasie hospitalizacji stwierdzono dla chorych z sPESI równym 0 punktów oraz co najmniej 1 punkt [13].

W porównaniu z VKA leki z grupy NOAC powodują mniej istotnych krwawień, wszystkie z wyjątkiem apiksabanu zwiększają jednak ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Dlatego ten ostatni może być dobrym wyborem u chorych z takim wywiadem [14].

Po trwającej kilka dni ostrej fazie VTE należy zastosować długotrwałe leczenie przewlekłe. W zależności od czynników ryzyka VTE oraz szacowanego ryzyka krwawień terapia powinna trwać co najmniej 3–6 miesięcy lub w niektórych przypadkach bezterminowo. Czas trwania leczenia po

Tabela 3. Zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie ostrej zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) (źródło [1])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Po epizodzie PE wtórnym do przejściowej/odwracalnej obecności czynnika ryzyka doustne leczenie przeciwkrzepliwie przez 3 miesiące	I	B
Po epizodzie idiopatycznej PE doustne leczenie przeciwkrzepliwie przez co najmniej 3 miesiące	I	A
Po pierwszym epizodzie idiopatycznej PE u chorych z niskim ryzykiem krwawienia do rozważenia długotrwała antykoagulacja	IIa	B
Po drugim epizodzie idiopatycznej PE bezterminowe leczenie przeciwkrzepliwie	I	B
Przy przedłużonej antykoagulacji u chorych z prawidłową wydolnością nerek alternatywą dla VKA mogą być: riwaroksaban (1 × 20 mg) dabigatran (2 × 150 mg lub 2 × 110 mg; u chorych > 80 rż. lub stosujących werapamil) apiksaban (2 × 2,5 mg)	IIa	B
Podczas długotrwałej antykoagulacji należy regularnie oceniać stosunek ryzyka do korzyści leczenia	I	C
Przy odmowie lub nietolerancji jakiegokolwiek doustnego leczenia przeciwkrzepliwego można rozważyć stosowanie ASA w ramach długoterminowej profilaktyki VTE	IIb	B
U pacjentów z PE i chorobą nowotworową powinno się stosować LMWH podskórnie w dawce dostosowanej do masy ciała przez pierwsze 3–6 miesięcy	IIa	B
U pacjentów z PE i chorobą nowotworową po 3–6 miesiącach antykoagulacja powinna być kontynuowana bezterminowo lub do czasu wyleczenia choroby	IIa	C

VKA (*vitamin K antagonists*) – antagoniści witaminy K; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; VTE (*venous thrombembolism*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; LMWH (*low-molecular-weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa

ostрым epizodzie PE zaproponowany przez ekspertów ESC przedstawiono w tabeli 3 [1].

Wygodnym i wielokrotnie preferowanym przez pacjentów sposobem leczenia przedłużonego jest stosowanie NOAC. Według zaleceń ESC dabigatran, riwaroksaban i apiksaban mają w leczeniu przedłużonym klasę zaleceń IIa, poziom wiarygodności B.

Leczenie VTE u pacjentów z chorobą nowotworową

Choroba nowotworowa stanowi umiarkowany czynnik ryzyka VTE, zwiększając jej prawdopodobieństwo 2–9-krotnie [1]. Największe ryzyko zachorowania na VTE istnieje w przypadku szpiczaka mnogiego, raka mózgu i raka trzustki, ale najczęściej obserwuje się zakrzepicę w raku płuca, prostaty i jelita grubego ze względu na częstość występowania tych nowotworów. Preferowanym leczeniem VTE u pacjentów z chorobą nowotworową jest LMWH. Wykazała ona swoją przewagę nad VKA zwłaszcza wśród chorych aktywnie leczonych przeciwnowotworowo, dając około 50-procentową redukcję nawrotów VTE bez istotnej różnicy w liczbie krwawień [15]. Gorsza skuteczność VKA w tej grupie chorych ma prawdopodobnie związek z trudnościami w osiągnięciu efektywnej antykoagulacji spowodowanymi zmianami wchłaniania i metabolizmu leków (nudności i wymioty, wyniszczenie, hipoalbumine-

mia u chorych leczonych chemioterapią) [15]. Zgodnie z zaleceniami ESC u chorych z PE i chorobą nowotworową przez pierwsze 3–6 miesięcy leczenia powinno się stosować LMWH w dawce dostosowanej do masy ciała, następnie należy rozważyć długotrwałą antykoagulację – na czas nieokreślony lub do momentu wyleczenia choroby nowotworowej. W tym czasie można stosować VKA lub kontynuować terapię LMWH. Ze względu na zalecaną długotrwałość leczenia NOAC mogą być korzystną opcją terapeutyczną, biorąc pod uwagę łatwość ich stosowania. Metaanaliza badań RE-COVER I, II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Hokusai-VTE dotycząca podgrup pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przeciwkrzepliwie wykazała, że skuteczność i bezpieczeństwo NOAC są porównywalne z VKA, co zachęca do ich wykorzystania podczas długotrwałej terapii (> 3–6 miesięcy) u chorych z niskim ryzykiem krwawień [16].

Podsumowanie

Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K to stosunkowo nowa grupa preparatów farmakologicznych o coraz szerszym zastosowaniu we współczesnej kardiologii. Ich podstawowymi zaletami, w porównaniu do antagonistów witaminy K, są łatwość dawkowania i brak konieczności kontroli antykoagulacji. W porównaniu z leczeniem VKA powodują one mniej powikłań krwotocznych.

Udowodniono ich skuteczność i bezpieczeństwo w wielu próbach klinicznych. Dla dużej grupy chorych stanowią dobrą alternatywę w stosunku do tradycyjnego leczenia VTE.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Patients with venous thromboembolism require prolonged or often life-long anticoagulant treatment. The treatment may involve with low molecular weight heparins or oral anticoagulants. Vitamin K antagonists were standard oral therapy for years. Nowadays available non-vitamin K antagonist anticoagulants have proved their efficacy and safety in many trials. They present a good alternative for the standard therapy. In this article we provide tips for choice of oral treatment depending on individual risk.

Key words: venous thromboembolism, anticoagulant therapy, oral anticoagulants

Folia Cardiologica 2016; 11, 5: 421–426

Piśmiennictwo

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. i wsp. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3069, 69a–69k.
2. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436–1450.
3. Mueck W., Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53: 1–16.
4. Lip G.Y., Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1844–1855.
5. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342–2352.
6. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. i wsp. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–772.
7. EINSTEIN-PE Investigators; Buller H.R., Prins M.H. i wsp. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
8. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. i wsp. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 799–808.
9. Hokusai V.T.E.I., Buller H.R., Decousus H. i wsp. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1406–1415.
10. Jimenez D., Aujesky D., Moores L. i wsp. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1383–1389.
11. Schoepf U.J., Kucher N., Kipfmueller F. i wsp. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276–3280.
12. Becattini C., Agnelli G., Vedovati M.C. i wsp. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1657–1663.
13. Paczynska M., Kurnicka K., Lichodziejewska B. i wsp. [Acute pulmonary embolism: treatment with rivaroxaban results in shorter period of hospitalization compared to the standard therapy. *Academic Institute findings*]. *Kardiol. Pol.* 2016; 74: 650–656.
14. Yeh C.H., Gross P.L., Weitz J.I. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2014; 124: 1020–1028.
15. Short N.J., Connors J.M. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014; 19: 82–93.
16. van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L. i wsp. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 320–328.