

Riwaroksaban — nowy lek w terapii objawowej żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej

Summary of the article:

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2499–2510

Katarzyna Wołkowska

Oddział Kardiologii i Chorób Naczyni, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Riwaroksaban jest doustnym inhibitorem czynnika Xa, którego stosowanie nie wymaga laboratoryjnego monitorowania parametrów układu krzepnięcia. Dotychczas uznanym wskazaniem do stosowania leku jest zapobieganie powikłaniom zatorowo-zakrzepowym u chorych po operacjach ortopedycznych.

Autorzy prezentowanej pracy po wstępnych badaniach określających m.in. optymalną dawkę i możliwość leczenia zakrzepicy żył głębokich zaproponowali program Einstein składający się z 3 randomizowanych badań oceniających stosowanie riwaroksabanu w różnych postaciach żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ).

Poniżej przedstawiono wyniki dwóch badań; *the Acute PE* właśnie trwa. W badaniu *the Acute DVT Study* autorzy ocenili możliwość stosowania riwaroksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT). Porównywano leczenie ostrej, objawowej zakrzepicy żył głębokich riwaroksabanem z leczeniem konwencjonalnym — wstępnie enoksaparyną, następnie doustnym antykoagulantem. Było to badanie otwarte, z randomizacją, typu *non-inferiority* (wykazanie nie gorszej skuteczności postępowania eksperymentalnego niż stosowanego w grupie kontrolnej), *event-driven* (do momentu wystąpienia odpowiedniej częstości punktów końcowych). Riwaroksaban stosowano w dawce 15 mg 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie, w grupie kontrolnej stosowano wstępne leczenie enoksaparyną, następnie doustnym antykoagulantem (warfaryną lub acenokumarolem) zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami terapii DVT. Leczenie przewlekłe w obu grupach stosowano przez 3, 6

lub 12 miesięcy. Planowany czas leczenia ustalał lekarz prowadzący chorego. Wartość INR określano co najmniej raz w miesiącu. Do badania kwalifikowano chorych z ostrą, objawową, potwierdzoną w badaniach obrazowych, proksymalną DVT, bez objawowej zatorowości płucnej (PE). Kryteriami wykluczającymi były, oprócz objawowej PE, leczenie terapeutycznymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej, fondaparinyksu, niefrakcjonowanej heparyny przez > 48 h, podanie > 1 dawki doustnego antagonisty witaminy K przed randomizacją, leczenie obecnego incydentu DVT fibrynolitycznie, trombektomią, założeniem filtra do IVC, obecność przeciwwskazań wymienionych w danych rejestracyjnych leków do leczenia antagonistami witaminy K lub heparyną drobnocząsteczkową. Ponadto kryteriami wykluczającymi w obu badaniach była obecność innych wskazań do stosowania antagonistów witaminy K, GFR < 30 ml/min, klinicznie istotna choroba wątroby: ostre zapalenie, przewlekłe aktywne zapalenie, marskość, stężenie ALAT w surowicy $\geq 3 \times N$, IZW, krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg, u kobiet wiek prokreacyjny w przypadku braku skutecznej antykoncepcji, ciąża, okres karmienia piersią, stosowanie leków silnie wpływających na cytochrom P450, uczestnictwo w innym badaniu farmakokinetycznym w ciągu poprzedzającego miesiąca i oczekiwany okres przeżycia < 3 miesięcy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był kolejny incydent ŻChZZ zdefiniowany jako DVT i/lub niezakończony zgonem lub śmiertelny epizod PE. Zgon był kwalifikowany

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Wołkowska, Oddział Kardiologii i Chorób Naczyni, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, e-mail: k.wolkowska@data.home.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

jako wtórny do PE, krwawienia lub innych określonych przyczyn. Główne powikłanie stosowanego leczenia zdefiniowano jako wystąpienie masywnego krwawienia lub istotnego klinicznie niemasywnego krwawienia. Dodatkowymi zdefiniowanymi punktami końcowymi były inne zdarzenia niepożądane: zgon niezależnie od przyczyny, incydenty naczyniowe — wieńcowe, mózgowo, zatorowość obwodowa, złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie epizodu ŻChZZ i masywnego krwawienia łącznie.

Do badania włączono 3449 chorych, z tego do grupy leczonej riwaroksabanem 1731 osób. Pacjenci włączeni do badania byli w średnim wieku ok. 55 ± 16 lat, ok. 56% stanowili mężczyźni, osoby o bardzo niskiej masie ciała stanowiły niewielki odsetek (≤ 50 kg ok. 2%), u ok. 80% masa ciała wynosiła 50–100 kg. Klirens kreatyniny w większości przypadków był dobry lub umiarkowanie obniżony: ≥ 80 ml/min w ok. 68%, w zakresie 50–79 ml/min w ok. 23%, 30–49 ml/min w ok. 6,8%. Zakrzepica żył głębokich była najczęściej idiopatyczna (u ok. 62% chorych) lub związana z przyczynami odwracalnymi (uraz, leczenie operacyjne lub unieruchomienie — łącznie u ok. 35% chorych); nowotwór lub rozpoznana trombofilia występowały odpowiednio u ok. 6% i 6,5% osób, ŻChZZ w wywiadzie opisano u ok. 19% chorych.

Stosowanie riwaroksabanu okazało się co najmniej równie skuteczne jak leczenie konwencjonalne. Główny punkt końcowy (epizod ŻChZZ) wystąpił u 36 (2,1%) chorych w grupie riwaroksabanu i u 51 (3%) osób w grupie leczonej konwencjonalnie (HR 0,68; 95% CI 0,44–1,04; $p < 0,001$ dla „nie gorsze niż” i $p = 0,08$ dla „lepsze niż”). Główne powikłanie wystąpiło w obu grupach u 8,1% chorych (138 i 139 osób; HR 0,97; 95% CI 0,76–1,22; $p = 0,77$), złożony punkt końcowy (epizod ŻChZZ i masywne krwawienie) wystąpił u 51 (2,9%) chorych w grupie riwaroksabanu i 73 (4,2%) w grupie leczonej konwencjonalnie (HR 0,67; 95% CI 0,47–0,95; $p = 0,03$). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

W drugim podbadaniu (*the Continued Treatment Study*) oceniono przedłużone stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego riwaroksabanem po incydencie ŻChZZ. To badanie, typu *superiority* (wykazanie wyższości postępowania eksperymentalnego nad stosowanym w grupie kontrolnej) było randomizowane, z zachowaniem podwójnie pozorowanej próby. W grupie chorych, którzy zakończyli 6–12-miesięczne leczenie przeciwzakrzepowe (acenokumarolem, warfaryną lub riwaroksabanem) po incydencie DVT lub PE, potwierdzonych badaniami obrazowymi, bez jednoznacznych wskazań do dalszej terapii przeciwzakrzepowej stosowano riwaroksaban w dawce 20 mg raz dziennie (grupa badana) lub placebo (grupa kontrolna) przez kolejne 6 lub 12 miesięcy. Chorzy włączeni do badania byli rekrutowani spośród osób, które zakończyły udział w jednym z pozostałych badań programu Einstein i spośród pacjentów leczonych w ramach rutynowej opieki medycznej.

Również w tym badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym był kolejny incydent ŻChZZ zdefiniowany jak powyżej. Dodatkowe punkty końcowe również były określone podobnie jak w badaniu *the Acute DVT Study*. Główne powikłanie stosowanego leczenia zdefiniowano jako wystąpienie masywnego krwawienia. Kryteria wykluczające obejmowały przeciwwskazania do stosowania terapii przeciwzakrzepowej, podobnie jak w badaniu przedstawionym powyżej.

Do badania włączono 1196 chorych, z czego do grupy leczonej riwaroksabanem 602 chorych. Uczestnicy badania byli nieco starsi (śr. wiek 58 ± 16 lat), odsetek mężczyzn był zbliżony. Klirens kreatyniny był nieco niższy (≥ 80 ml/min), stwierdzono go u 62% chorych, ale odsetek pacjentów w pozostałych przedziałach klirensu był porównywalny, z wyjątkiem grupy, w której brakowało danych, wynosiła ona ok. 9% (w badaniu *Acute DVT* — ok. 1%). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa była najczęściej idiopatyczna (u ok. 73% osób). Drugą najczęstszą przyczyną było unieruchomienie (u ok. 14% chorych). W wywiadzie ŻChZZ opisano u ok. 15% chorych, nowotwór u ok. 4,5%, a trombofilie u ok. 8% osób.

Przedłużone leczenie przeciwzakrzepowe z zastosowaniem riwaroksabanu u pacjentów po incydencie ŻChZZ okazało się skuteczniejsze niż placebo. Główny punkt końcowy wystąpił u 8 (1,3%) chorych w grupie leczonej v. 42 (7,1%) w grupie placebo (HR 0,18; 95% CI 0,09–0,39; $p < 0,001$; RRR 82%). Główne powikłanie — masywne krwawienie — wystąpiło u 4 (0,7%) chorych w grupie leczonej, u żadnego w grupie kontrolnej ($p = 0,11$). Masywne krwawienie lub krwawienie niemasywne istotne klinicznie wystąpiło u 36 (6%) osób leczonych riwaroksabanem i u 7 (1,2%) pacjentów otrzymujących placebo (HR 5,19; 95% CI 2,3–11,7; $p < 0,001$). Krwawienia nie były zakończone zgonem.

Podsumowując, autorzy stwierdzają, że riwaroksaban w terapii DVT ma korzystniejszy stosunek korzyści do ryzyka niż dotychczas stosowane schematy leczenia przeciwzakrzepowego, a jego stosowanie jest prostsze. Przedłużone leczenie po incydencie ŻChZZ, niezależnie od jego rodzaju i przyczyny, istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu przy akceptowalnym ryzyku krwawienia. Zdarzenia niepożądane niezwiązane z krwawieniem, zwłaszcza uszkodzenie wątroby, które wiąże się z stosowaniem riwaroksabanu, w obu badaniach występowało z porównywalną częstością w grupie otrzymującej badany lek i placebo lub poddanej leczeniu alternatywnemu. Ograniczeniem badania *Acute DVT* może być fakt, że było to badanie otwarte, ale według autorów analiza częstości występowania punktów końcowych w grupie badanej i kontrolnej, odsetek potwierdzonych podejrzeń nawrotu DVT w obu grupach, analiza demograficzna obu grup sugerują, że otwarty charakter badania nie miał istotnego wpływu na wyniki.

Konflikt interesów: nie zgłoszono