

Leczenie zakrzepicy żył głębokich: odpowiedzi na siedem najważniejszych pytań

Anne H. Metzger, PharmD, BCPS;¹ Patricia R. Wigle, PharmD, BCPS;¹ Bradley E. Hein, PharmD;¹ Kim Thrasher, PharmD, BCPS, FCCP, CCP;³

Karissa Y. Kim, PharmD, CACP, BCPS;¹ Joseph Kiesler, MD²

¹ The James L. Winkle College of Pharmacy, University of Cincinnati, Ohio, USA

² Family Medicine Residency Program, University of Cincinnati, Ohio, USA

³ Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, Karolina Północna, USA

Treating DVT: Answers to 7 key questions

The Journal of Family Practice 2010;59(11):616-622, 622a

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik

Złożone zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego są przedmiotem pytań ze strony lekarzy rodzinnych. Oto oparte na dowodach z badań naukowych odpowiedzi, które pozwolą skutecznie leczyć zakrzepicę żył głębokich.

Zakrzepica tętnicza i żylna stanowią główną przyczynę zachorowań i zgonów w Stanach Zjednoczonych. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE – *venous thromboembolism*) występuje każdego roku u około 100 na 100 000 Amerykanów (0,1%), a liczba zachorowań na nią jest znacznie większa wśród pacjentów hospitalizowanych.¹ Wskaźnik zapadalności oraz wczesnej umieralności po wystąpieniu pierwszego epizodu zwiększa się z wiekiem. Umieralność oraz ryzyko zatorowości płucnej (PE – *pulmonary embolism*) po wystąpieniu zakrzepicy żył głębokich (DVT – *deep vein thrombosis*) zależą od jej umiejscowienia i skuteczności leczenia. Proksymalna zakrzepica żył głębokich wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia zatorowości płucnej. Wśród pacjentów z zatorowością płucną liczba zgonów w ciągu 3 miesięcy od ustalenia rozpoznania może wynosić nawet 17%.²

Podstawowym sposobem prewencji i leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej jest terapia przeciwzakrzepowa. Pacjenci z tą chorobą po wypisaniu ze szpitala są prowadzeni przez lekarzy rodzinnych. Terapię można prowadzić za pomocą: heparyny niefrakcjonowanej (UFH – *unfractionated heparin*), heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH – *low-molecular-weight heparins*), pośredniego inhibitora czynnika Xa – fondaparynuksu, bezpośrednich inhibitorów trombiny oraz antagonistów witaminy K. Wszystkie te leki są skuteczne, ale aby właściwie je stosować, należy pamiętać o uwarunkowaniach klinicznych i ograniczeniach, jakie niesie terapia z ich wykorzystaniem.

Ważne szczegółowe informacje dotyczące optymalnego stosowania tych leków przedstawiono w ósmym wydaniu zaleceń ACCP (American College of Chest Physicians) – Evidence-based Clinical Practice Guidelines – z 2008 r.³ Postępowanie zgodnie z tymi wytycznymi w celu maksymalizacji bezpieczeństwa pacjentów oraz minimalizacji zarówno kosztów, jak i niedogodności rodzi jednak wiele pytań ze strony lekarzy rodzinnych. Odpowiedzi przedstawione w artykule ułatwią uzyskanie maksymalnych korzyści z terapii.

1. Jakie metody można stosować w warunkach ambulatoryjnych w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej?

Zakrzepicę żył głębokich można leczyć za pomocą LMWH – dalteparyny, enoksaparyny lub tynzaparyny [w Polsce stosuje się głównie dalteparynę, enoksaparynę i nadroparynę – przyp. red.] – bądź inhibitora czynnika Xa – fondaparynuksu, do których dołącza się warfarynę. W warunkach ambulatoryjnych nie zaleca się stosowania UFH. Szpitalne leczenie za pomocą tego leku będzie konieczne głównie u pacjentów otyłych lub z klirensem kreatyniny < 30 ml/min.

Zalecenia praktyczne

- U pacjentów z nową zakrzepicą żylną należy rozpoczynać leczenie heparyną drobnocząsteczkową (LMWH – *low-molecular-weight heparin*), heparyną niefrakcjonowaną (UFH – *unfractionated heparin*) lub fondaparynuksiem w połączeniu z warfaryną. **A**
- Podawanie LMWH, UFH lub fondaparynuksu z warfaryną należy kontynuować przez co najmniej 5 dni do czasu, aż INR będzie wynosić ≥ 2 przez 24 h. **A**
- Należy prowadzić edukację pacjentów dotyczącą leczenia przeciwzakrzepowego, interakcji produktów żywnościowych i innych leków z warfaryną, a także objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawień. **A**

Siła zaleceń (SOR – *strength of recommendation*)

A Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją

B Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją

C Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

Tabela 1. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych i fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich

| Lek | Dawka |
|-----------------------------|---|
| Dalteparyna ²¹ | 100 j./kg s.c. co 12 h lub 200 j./kg s.c. co 24 h |
| Enoksaparyna ²² | 1 mg/kg s.c. co 12 h lub 1,5 mg/kg s.c. co 24 h |
| Tynzaparyna ²³ | 175 j. anty-Xa/kg s.c. co 24 h |
| Fondaparynuks ²⁴ | masa ciała <50 kg: 5 mg s.c. co 24 h masa ciała 50-100 kg: 7,5 mg s.c. co 24 h masa ciała >100 kg: 10 mg s.c. co 24 h |

s.c. – podskórnie

Podejmowano próby ambulatoryjnego leczenia zatorowości płucnej opartego na klinicznych regułach predykcyjnych, które służą do stratyfikacji pacjentów w zależności od czynników ryzyka, ale nie wykazano jednoznacznie bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania. Reguły predykcyjne są dostępne w internecie pod adresem: http://www.medicalcriteria.com/criteria/car_thrombosis.htm. Heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparynuks nie zostały zarejestrowane przez amerykańską FDA (Food and Drug Administration) do ambulatoryjnego leczenia zatorowości płucnej.

Dawkowanie LMWH i fondaparynuksu przedstawiono w tabeli 1, a zalecenia dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich – w tabeli 2.

2. Kiedy i w jakiej dawce należy rozpocząć podawanie warfaryny?

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym warfarynę można wdrożyć wkrótce po podaniu pierwszej dawki LMWH lub fondaparynuksu. Oba sposoby leczenia należy prowadzić przez co najmniej 5 dni, do czasu aż międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR – *international normalized ratio*) będzie wynosił ≥ 2 przez 24 h. Jeżeli w ciągu 5 dni INR nie osiągnie wartości równej 2, należy kontynuować podawanie LMWH lub fondaparynuksu. Docelowa wartość INR w leczeniu zakrzepicy żył głębokich wynosi 2,5 [docelową intensywność leczenia zwykle definiuje się jako INR w przedziale 2-3 – przyp. tłum.].

U większości pacjentów początkowa dawka warfaryny powinna wynosić 5-10 mg/24 h przez pierwsze dwa dni, przy czym dawkę 10 mg rezerwuje się dla młodszych pacjentów bez chorób współistniejących i nienarażonych na istotne klinicznie interakcje lekowe.⁴ Zastosowanie dawki początkowej ≤ 5 mg należy rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku, w przypadku występowania niektórych stanów klinicznych (np. choroba wątroby lub niewydolność serca), a także u pacjentów przyjmujących leki, które istotnie hamują metabolizm warfaryny.^{3,4} W tabeli 3 przedstawiono proponowany sposób rozpoczynania leczenia warfaryną u pacjentów ambulatoryjnych.

Podawanie warfaryny należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące, a nawet dłużej – w zależności od przyczyny zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz utrzymywania się czynników ryzyka. Po upływie 3 miesięcy od początku epizodu zakrzepowo-zatorowego należy ocenić ryzyko oraz korzyści związane z kontynuacją leczenia. U pacjentów z nowotworem złośliwym, u których ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest większe, przez pierwsze 3-6 miesięcy należy stosować LMWH, a następnie długoterminowe leczenie warfaryną lub LMWH do czasu wyleczenia nowotworu.^{3,4}

3. Czy nadszedł już czas, aby indywidualizować leczenie przeciwzakrzepowe w zależności od wyników badań genetycznych?

Nie. Ani FDA, ani autorzy wytycznych ACCP nie zalecają badań genetycznych przed rozpoczęciem leczenia warfaryną.^{5,6} Takie badania powinny być pomocne w określaniu optymalnej początkowej dawki warfaryny u poszczególnych pacjentów, nie ma jednak odpowiednich danych klinicznych, które potwierdzałyby zasadność takiej praktyki.⁵ Jeżeli badania kliniczne z randomizacją będą wskazywać na poprawę wyników leczenia w przypadku dawkowania warfaryny na podstawie badań farmakogenetycznych, to w przyszłości ocena genotypu może stać się zalecanym elementem postępowania terapeutycznego.

Ocenia się, że 1/3 pacjentów leczonych warfaryną może być narażona na zwiększone ryzyko niepomyślnych skutków leczenia ze względu na występowanie u nich genów, które powodują, że są oni bardziej lub mniej wrażliwi na działanie warfaryny.⁵ Za tę zmienność reakcji na warfarynę odpowiadają polimorficzne warianty dwóch genów – izoenzymu CYP 2C9 oraz podjednostki 1 kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K (VKORC1 – *vitamin K oxide reductase complex 1*).⁵

U pacjentów z pewnymi wariantami genu CYP2C9 może być konieczne zastosowanie mniejszych początkowych dawek warfaryny. Niektóre mutacje genu VKORC1 wpływają na enzym aktywujący witaminę K, będący celem działania grupy antagonistów witaminy K, w tym warfaryny. Mutacje tego genu powodują więc zróżnicowanie wrażliwości na warfarynę i u niektórych osób mogą być przyczyną dziedzicznej oporności na ten lek. Szacuje się, że warianty genetyczne VKORC1 występują u 14-37% osób rasy białej i Afroamerykanów oraz nawet u 89% Azjatów.⁵ FDA dopuściła do użytku kilka testów służących do wykrywania niektórych wariantów tych genów.

W sierpniu 2007 r. w USA wprowadzono zmianę w drukach informacyjnych o oryginalnym preparacie warfaryny i jej genetycznych postaciach, przedstawiając szczegółowo wpływ wariantów genetycznych na wrażliwość na warfarynę.⁷ W raporcie American Enterprise Institute-Brookings Joint Center for Regulatory Studies oszacowano, że badania genetyczne mogłyby zapobiec 85 000 przypadków poważnych krwawień i 17 000 udarów mózgu rocznie, co zmniejszyłoby wydatki na opiekę zdrowotną w związku z leczeniem warfaryną o 1,1 mld dol. Koszty badań genetycznych u 2 mln

Tabela 2. Leczenie zakrzepicy żył głębokich: zalecane możliwości^{3,4,21-24}

| Warfaryna | Heparyna niefrakcjonowana | Heparyny drobnocząsteczkowe |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa 5-10 mg/24 h przez pierwsze 1-2 dni. Mniejsza dawka początkowa u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby, niedożywionych, z niewydolnością serca lub po niedawnej poważnej operacji, u pacjentów wyniszczonych lub w podeszłym wieku, a także pacjentów otrzymujących leki hamujące metabolizm warfaryny przez izoenzym CYP2C9. Początkowe kontrolne oznaczenie INR po pierwszych 2-3 dawkach. Monitorowanie w fazie przewlekłego leczenia nie rzadziej niż co 4 tygodnie. W leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich podawanie razem z LMWH, UFH lub fondaparynuksiem przez co najmniej 5 dni do czasu, aż INR będzie wynosić ≥ 2 przez 24 h. Leczenie należy kontynuować przez ≥ 3 miesiące u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich kończyny górnej. | <ul style="list-style-type: none"> Podawanie UFH zaleca się u pacjentów otyłych lub z klirensem kreatyniny < 30 ml/min. UFH stosuje się w warunkach szpitalnych. | <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich zaleca się raczej podawanie LMWH raz lub dwa razy dziennie niż UFH. Wyjątek stanowią pacjenci otyli lub z klirensem kreatyniny < 30 ml/min. U ciężarnych pacjentek otrzymujących terapeutyczne dawki LMWH należy monitorować aktywność anty-Xa. |

LMWH (*low-molecular-weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa; UFH (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana

Amerykanów, u których każdego roku rozpoczyna się leczenie warfaryną, wyniosłyby około miliarda dolarów.⁶

4. Które interakcje lekowe warfaryny są istotne klinicznie?

Niektóre leki, suplementy diety oraz pokarmy mogą nasilać bądź hamować przeciwzakrzepowe działanie warfaryny, w tym także wpływać na ryzyko krwawienia. Lista takich leków kryje się pod angielskim skrótem mnemotechnicznym „8 A”: leki przeciwbakteryjne (*antibiotics*), leki przeciwgrzybicze (*antifungals*), leki przeciwdepresyjne (*antidepressants*), leki antyagregacyjne (*antiplatelets*), amiodaron (*amiodarone*), leki przeciwzapalne (*anti-inflammatories*), paracetamol (*acetaminophen*) w dużych dawkach oraz środki medycyny alternatywnej (*alternative remedies* [np. preparaty zawierające miłorząb japoński, dziurawiec, dzięgiel chiński – *dong quai*, kozieradkę, rumianek – przyp. red.]).⁸ Szczegółowe informacje na temat częstych interakcji warfaryny przedstawiono w tabeli 4.

Te i inne leki mogą wpływać na wchłanianie, dystrybucję i metabolizm warfaryny. Na przykład sukralfat i leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą hamować wchłanianie warfaryny z przewodu pokarmowego. Rozdzielając pory przyjmowania tych leków, można zminimalizować to działanie. Leki indukujące enzymy układu cytochromu P450 (np. ryfam-

picyna, karbamazepina) zwiększają eliminację warfaryny, natomiast leki hamujące enzymy układu cytochromu P450 (amiodaron lub itrakonazol) ją zmniejszają.² Większość istotnych klinicznie interakcji dotyczy wpływu na metabolizm warfaryny.

5. Jak należy postępować z pacjentem przyjmującym warfarynę, który wymaga również podawania leków antyagregacyjnych?

U takich pacjentów należy częściej monitorować przebieg leczenia, dążąc do utrzymywania INR bliżej dolnej granicy przedziału terapeutycznego (2-2,5).⁹ Powinno się też zwracać uwagę na inne leki przyjmowane przez pacjenta i unikać takich jak NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), które zwiększają ryzyko krwawienia. Jeżeli stosowanie NLPZ jest konieczne, należy unikać ich przewlekłego podawania, dużych dawek, a także stosowania takich leków z tej grupy, które charakteryzują się długim czasem półtrwania. Można również rozważyć skierowanie pacjenta do specjalnej przychodni leczenia przeciwzakrzepowego.

U wielu tych pacjentów występują choroby serca, w których zaleca się podwójne leczenie antyagregacyjne. Na przykład pacjenci ze stentami wszczepionymi do tętnic wieńcowych mogą wymagać podawania przez określony czas łącznie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Jednocześnie u pacjentów z tej grupy może występować migotanie przedsionków lub mogą oni mieć wszcze-

Tabela 3. Przeciętne dawkowanie warfaryny w celu uzyskania INR w przedziale 2-3

| | Zmiana dawki | Pacjenci z typową wrażliwością na warfarynę | Pacjenci z nadwrażliwością na warfarynę* |
|-------------------------|----------------------------|---|--|
| Początkowa dawka | | 5 mg/24 h | 2,5 mg/24 h |
| Pierwsze oznaczenie INR | | Po 3 dniach od pierwszej dawki | Po 3 dniach od pierwszej dawki |
| <1,5 | Zwiększyć dawkę o 50% | 7,5 mg/24 h | 5 mg/24 h |
| 1,5-1,9 | Utrzymać obecną dawkę | 5 mg/24 h | 2,5 mg/24 h |
| 2-3 | Zmniejszyć dawkę o 50% | 2,5 mg/24 h | 1,25 mg/24 h |
| 3,1-4 | Zmniejszyć dawkę o ok. 75% | 1,25 mg/24 h | 0,5 mg/24 h |
| >4 | Wstrzymać leczenie | Wstrzymać | Wstrzymać |
| Następne oznaczenie INR | | Za 2-3 dni | Za 2-3 dni |

*Do czynników wpływających na zwiększoną wrażliwość na warfarynę należą: wiek >75 lat, jawna klinicznie przewlekła niewydolność serca, biegunka, interakcje lekowe, zwiększony INR przed leczeniem, nadczynność tarczycy, nowotwory złośliwe, niedożywienie oraz ścisła dieta przez >3 dni.

Źródło: University of Washington Medical Center. Average daily dosing method. Dostępne w internecie pod adresem: http://vte.son.washington.edu/docs/VTE_flexible_initiation.pdf. Ostatni dostęp 26 września 2010 r.

pioną protezę zastawkową, co wymaga leczenia warfaryną. Dane dotyczące potrójnego leczenia wpływającego na hemostazę (kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i warfaryną) najczęściej dotyczą pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi lub poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Niestety, zwykle są to retrospektywne dane, uzyskane w grupach o małej liczebności i niespójne.¹⁰ U takich pacjentów trzeba wziąć pod uwagę zarówno zwiększone ryzyko krwawienia, jak i udokumentowaną wartość prewencyjną każdej z tych metod leczenia.

Jeżeli chodzi o pacjentów z wszczepionymi stentami, w wytycznych zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w mniejszej dawce oraz przerwanie podawania kłopidogrelu po upływie określonego czasu, w zależności od typu stentu.^{10,11} W jednym z badań wykazano jednak, że dawka kwasu acetylosalicylowego i wartości INR nie wpływały na ryzyko krwawienia u pacjentów otrzymujących potrójne leczenie.¹²

Pacjentów stosujących potrójne leczenie koniecznie trzeba poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wystąpienie krwawienia.

6. Jaki jest najlepszy sposób postępowania w przypadku stwierdzenia u pacjenta zbyt wysokiego INR?

Należy zminimalizować ryzyko krwawienia, jednocześnie zapewniając odpowiedni efekt przeciwzakrzepowy. Aby odwrócić działanie warfaryny bez wywołania oporności na ten lek, można podać witaminę K (fitomenadion) doustnie. Należy natomiast unikać podskórnego podawania witaminy K, ponieważ jej działanie jest wtedy nieprzewidywalne, a efekt opóźniony.⁴

Pacjentów z czynnym, w tym zagrażającym życiu, krwawieniem należy kierować do szpitala. Dożylne podawanie witaminy K powinno się stosować tylko u pacjentów z krwawieniem lub INR >20. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zbyt dużego INR u pacjentów otrzymujących warfarynę przedstawiono w wytycznych ACCP (tab. 5).⁴

7. Jakie nowe leki przeciwzakrzepowe są na horyzoncie?

W badaniach klinicznych ocenia się kilka alternatywnych substancji w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, a FDA zarejestrowała ostatnio jeden nowy lek.

Ksymelagatran, bezpośredni inhibitor trombiny, był obiecującym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, ale FDA nie dopuściła go do stosowania i ostatecznie został wycofany przez producenta, kiedy pojawiły się doniesienia o jego hepatotoksyczności oraz możliwości wywołania niedokrwienia mięśnia sercowego.^{13,14} Innymi nowymi lekami doustnymi, o których warto wiedzieć, są: inny bezpośredni inhibitor trombiny, dabigatran, oraz inhibitory czynnika Xa – rywaroksaban i apiksaban.

Dabigatran, doustny bezpośredni inhibitor trombiny podobny do ksymelagatranu, został zarejestrowany przez FDA w październiku 2010 r. ze wskazaniem do zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków. W badaniu RE-COVER porównano stosowanie dabigatranu i warfaryny w leczeniu ostrej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zarówno zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, jak i zatorowości płucnej. Jego celem było wykazanie braku niższości stosowanego leczenia dabigatranem (badanie typu *noninferiority*). Pacjentom podawano dabigatran w dawce 150 mg 2 × 24 h i warfarynę w dawce dobieranej indywidualnie w celu uzyskania INR w przedziale 2,0-3,0. Głównym parametrem oceny końcowej były nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu 6-miesięcznej obserwacji. Pod względem zapobiegania nawrotowej lub śmiertelnej żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej dabigatran był równie skuteczny jak warfaryna. Między obiema grupami nie stwierdzono różnicy w częstości występowania poważnych krwawień, ale wśród pacjentów leczonych dabigatranem odnotowano mniej poważnych krwawień oraz istotnych klinicznie krwawień niespełniających kryterium poważnego krwawienia. Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych.¹⁵

| Tabela 4. Ważne interakcje warfaryny* | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|--|--|
| | Leki przeciwiinfekcyjne | Leki wpływające na układ krążenia | Leki przeciwbólowe | Leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy | Leki wpływające na przewod pokarmowy | Suplementy ziołowe | Inne |
| Leki i inne substancje nasilające działanie warfaryny | Cyprofloksacyna, klarytromycyna, ko-trymoksazol, erytromycyna, flukonazol, gatyfloksacyna, itrakonazol, lewofloksacyna, metronidazol, tetracyklina, worykonazol | Amiodaron, atorwastatyna, fenofibrat, fluwastatyna, gemfibrozyl, lowastatyna, propafenon, ropinirol, symwastatyna | Paracetamol, celekoksyb, interferon, piroksykam, propoksyfen, tramadol | Alkohol (picie weekendowe – duża ilość spożyta w ciągu krótkiego czasu), cytalopram, entakapon, fenytyna, sertralina | Cymetydyna, oleje rybne, mango, omeprazol | Boldo i kozieradka pospolita, danshen, dzięgiel chiński (<i>dong quai</i>), kolcowój pospolity (kolcowój szkarłatny), quilinggao | Steroidy anaboliczne, fluorouracyl, gemcytabina, lewamizol/fluorouracyl, lewotyroksyna, tamoksyfen, toleterodyna, zyleuton |
| Leki i inne substancje osłabiające działanie warfaryny | Dikloksacylina, gryzeofulwina, nafcylina, ryfampicyna | Bozentan, cholestyramina | Azatiopryna, mesalamina | Alkohol, barbiturany, karbamazepina | Awokado (w dużych ilościach), produkty żywnościowe i preparaty do żywienia dojelitowego o dużej zawartości witaminy K, mleko sojowe, sukralfát | Żeń-szeń, zielona herbata | Terapia chelatująca, merkaptopuryna, tiamazol, preparaty multiwitaminowe, propylotioracyl, raloksyfen |
| Leki i inne substancje zwiększające ryzyko krwawienia | | Leki przeciwzakrzepowe, antyagregacyjne | NLPZ | | Alkohol | Czosnek, miforząd dwuklapowy, żeń-szeń | |

* Lista nie jest kompletna.
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
Opracowano na podst.: Ansell J. i wsp., Chest 2008.⁴

Tabela 5. Postępowanie w przypadku nadmiernie podwyższonego INR

| | |
|---|--|
| W przypadku każdego wzrostu INR powyżej przedziału terapeutycznego | Częściej monitorować INR i powrócić do podawania leku przeciwzakrzepowego w odpowiednio zmodyfikowanej dawce, kiedy INR zmniejszy się do wartości terapeutycznych. |
| INR powyżej przedziału terapeutycznego, ale $\leq 5,0$ i bez istotnego krwawienia | Zmniejszyć lub pominąć dawkę leku przeciwzakrzepowego; wzrost INR tylko minimalnie powyżej przedziału terapeutycznego lub związany z przemijającym czynnikiem przyczynowym może nie wymagać zmniejszenia dawki leku przeciwzakrzepowego. |
| INR $>5,0$, ale $<9,0$ i bez istotnego krwawienia | Pominąć jedną lub dwie dawki leku przeciwzakrzepowego. Alternatywnie, jeżeli u pacjenta istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, pominąć dawkę leku przeciwzakrzepowego i podać witaminę K (1-2,5 mg) doustnie. Jeżeli wymagane jest szybsze odwrócenie działania antagonisty witaminy K, ponieważ pacjent musi być poddany pilnej operacji, witamina K (<5 mg doustnie) spowoduje zmniejszenie INR w ciągu 24 godzin. Jeżeli INR nadal jest zbyt duży, należy podać dodatkową dawkę witaminy K (1-2 mg) doustnie. |
| INR $\geq 9,0$ | Wstrzymać leczenie warfaryną i podać witaminę K (2,5-5 mg doustnie). INR znacznie się zmniejszy w ciągu 24-48 godzin. W razie potrzeby podać dodatkową dawkę witaminy K. |
| Poważne krwawienie niezależnie od INR | Wstrzymać leczenie warfaryną i podać witaminę K (10 mg w powolnym wlewie dożylnym). W razie potrzeby można powtórzyć po 12 godzinach. Jeżeli to konieczne, podać świeżo mrożone osocze, koncentrat czynników kompleksu protrombiny lub rekombinowany czynnik VIIa. |
| Krwawienie zagrażające życiu | Wstrzymać podawanie warfaryny. Podać witaminę K (10 mg w powolnym wlewie dożylnym). W razie potrzeby można powtórzyć. Razem z witaminą K podać świeżo mrożone osocze, koncentrat czynników kompleksu protrombiny lub rekombinowany czynnik VIIa. |

Opracowano na podst.: Ansell J. i wsp., Chest 2008.⁴

W trzech badaniach – RE-MOBILIZE, RE-NOVATE i RE-MODEL – porównano skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu oraz enoksaparyny w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacjach wymiany stawu biodrowego lub kolanowego. W badaniu RE-MOBILIZE dabigatran był równie skuteczny co enoksaparyna podawana raz na dobę, ale nie w porównaniu z enoksaparyną dawkowaną dwa razy na dobę.¹⁶ W ba-

daniach RE-NOVATE i RE-MODEL również wykazano podobną skuteczność dabigatranu i enoksaparyny stosowanej raz na dobę.¹⁷⁻¹⁹ Poważne krwawienia wystąpiły u około 1% pacjentów zarówno w grupie leczonej dabigatranem, jak i enoksaparyną, a częstość występowania hepatotoksyczności była podobna.¹⁷⁻¹⁹

W badaniu RE-LY porównano warfarynę z dabigatranem stosowanym w dwóch różnych dawkach w celu zapobiegania

udarom mózgu i epizodom zatorowości w krążeniu systemowym u pacjentów z migotaniem przedsionków. Obie oceniane dawki dabigatranu (110 mg 2 × 24 h lub 150 mg 2 × 24 h) wykazywały podobną skuteczność jak warfaryna pod względem występowania głównego punktu oceny końcowej, a stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania udarów krwotocznych.¹⁹ Obecnie prowadzone są badania nad stosowaniem dabigatranu w ostrych zespółach wieńcowych.

Apiksaban i rywaroksaban to doustne inhibitory czynnika Xa, zarówno wolnego, jak i związanego z fibryną. Ich aktywność jest podobna jak w przypadku fondaparinyksu stosowanego we wstrzyknięciach. W badaniach RECORD 1, 2, 3 i 4 porównano rywaroksaban z enoksaparyną stosowaną raz lub dwa razy dziennie u pacjentów poddawanych wymianie stawu biodrowego lub kolanowego.²⁰ Rywaroksaban skuteczniej zapobiegał żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, a jego stosowanie wiązało się z podobną częstością występowania poważnych krwawień (w przybliżeniu 0,2%). Lek ten zarejestrowano w Kanadzie i Europie do profilaktyki przeciwzakrzepowej po poważnych operacjach ortopedycznych. Komitet doradczy FDA opowiedział się za rejestracją rywaroksabanu, ale FDA nie zaaprobowała jeszcze jego stosowania.

Trwają badania kliniczne III fazy nad stosowaniem rywaroksabanu i apiksabanu w innych wskazaniach. Jak dotąd nie ustalono ich bezpieczeństwa i profilu działań niepożądanych [na podstawie wyników badań klinicznych ADVANCE-2 oraz ADVANCE-3 w maju 2011 r. apiksaban został zarejestrowany przez EMA i dopuszczony do stosowania w 27 krajach Europy we wskazaniu zapobiegania żyłnej chorobie zatorowo-zakrzepowej u pacjentów po planowych zabiegach ortopedycznych w obrębie stawu biodrowego i kolanowego – przyp. red.]. Jeżeli te nowe leki zostaną zarejestrowane, trzeba będzie stosować je ostrożnie, dopóki nie zostaną wyjaśnione kwestie związane z odwracalnością ich działania, występowaniem zdarzeń niepożądanych w długoterminowej obserwacji, a także monitorowaniem leczenia. U niektórych pacjentów warfaryna wciąż może być najwłaściwszym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Adres do korespondencji: Anne H. Metzger, PharmD, BCPS, University of Cincinnati, The James L. Winkle College of Pharmacy, 3225 Eden Avenue, Cincinnati, OH 45267, USA. E-mail: metzgean@ucmail.uc.edu

© Copyright 2010 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

Jak należy postępować w tym przypadku zakrzepicy żył głębokich?

64-letni mężczyzna zgłasza się do ciebie z powodu wzmożonego ucieplenia i bolesności uciskowej prawej łydki występujących od 4 dni. Dwa tygodnie wcześniej przeprowadzono u niego operację wymiany stawu kolanowego. Przy wypisie ze szpitala otrzymał receptę na enoksaparynę, którą miał stosować w dawce 30 mg co 12 h przez 5 dni (łącznie 10 dawek). Mówi jednak, że nie zrealizował recepty ze względu na jej koszt (mimo częściowej odpłatności cena była wyższa od tego, ile jego zdaniem wart był lek).

Rozpoznajesz zakrzepicę żył głębokich, co potwierdza ultrasonografia dopplerowska żył, w której stwierdzono obecność skrzepiny sięgającej od żyły podkolanowej do żyły udowej. Pacjent nie ma objawów przedmiotowych zatorowości płucnej, nie zgłasza duszności ani bólu w klatce piersiowej, a obliczenia dokonane za pomocą dostępnego w gabinecie kalkulatora służącego do przewidywania zatorowości wskazują na małe ryzyko obecności tego stanu. Pacjent nie chce wrócić do szpitala, a według ciebie jest w stanie prowadzić leczenie w domu. Mężczyzna waży 98 kg i nie jest otyły, a stężenie kreatyniny w surowicy i morfologia krwi obwodowej są prawidłowe.

Pytanie: Jak należy leczyć tego pacjenta?

Decydujesz się na rozpoczęcie leczenia enoksaparyną w dawce 100 mg podskórnie co 12 h. Uczysz pacjenta właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i wypisujesz receptę na 10 ampułkostrzykawek. Mężczyzna rozumie, że stosowanie leku jest konieczne, i jest gotów zapłacić za częściowo refundowaną receptę. Rozpoczynasz również leczenie warfaryną w dawce 5 mg/24 h. Wyjaśniasz pacjentowi, że podczas przyjmowania warfaryny będzie musiał wykonywać często badania krzepnięcia krwi. INR ma oznaczyć w 3. i 5. dniu przyjmowania warfaryny. Jeżeli po 5 dniach INR będzie wynosił ≥ 2 , mężczyzna może przerwać leczenie enoksaparyną. Jeżeli w 5. dniu INR będzie wynosił < 2 , będzie musiał kontynuować leczenie enoksaparyną do czasu uzyskania INR ≥ 2 .

W 5. dniu INR u pacjenta wynosi 2,5, a więc zalecasz mu, aby przerwał przyjmowanie enoksaparyny i kontynuował systematyczne oznaczanie INR – pierwsze badanie ma wykonać w ciągu tygodnia od wizyty. INR pozostaje stabilny przez 3 miesiące leczenia warfaryną w dawce 5 mg/24 h. Wtedy otrzymujesz wiadomość z laboratorium, że INR u pacjenta jest nadmiernie podwyższony i wynosi 4,2.

Pytanie: Co mogło być przyczyną nadmiernego wzrostu INR u pacjenta?

Kontaktujesz się z pacjentem i pytasz, czy przyjmował lek zgodnie z zaleceniami i czy odżywał się normalnie. Pytasz również, czy nie zaczął przyjmować jakichś nowych leków.

Pacjent mówi, że przyjmował warfarynę i nie zmieniał diety, ale jest to ostatni dzień 7-dniowego leczenia metronidazolem, zleconego mu z powodu rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dodaje, że nie wystąpiło żadne krwawienie, nie zauważył też większych wybroczyn podskórnych ani ciemnego stolca. Nadmiernie zwiększony INR wynika prawdopodobnie z interakcji lekowej z metronidazolem. Mówisz pacjentowi, aby pominął jedną dawkę warfaryny, po czym ponownie sprawdził INR. Następnego dnia INR mieści się już w przedziale terapeutycznym. Pacjent kontynuuje leczenie warfaryną. INR pozostaje stabilny, a ból kończyny dolnej nie nawraca.

Piśmiennictwo:

1. Minichiello T, Fogarty PF. Diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med Clin North Am* 2008;92:443-465.
2. Deitcher SR, Carman TL. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002;4:223-238.
3. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):454S-545S.
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):160S-198S.
5. Bussey HL, Wittkowsky AK, Hylek EM, et al. Genetic testing for warfarin dosing? Not yet ready for prime time. *Pharmacotherapy* 2008;28:141-143.
6. McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. Health care savings from personalizing medicine using genetic testing: the case of warfarin. American Enterprise Institute-Brookings Joint Center for Regulatory Studies. November 2006. Available at: www.reg-markets.org/publications/abstract.php?pid=1127&printversion=1. Accessed October 2, 2010.
7. Coumadin [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2010.
8. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 2007;177:369-371.
9. Holmes DR, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:95-109.
10. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel and warfarin: Is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42:790-805.
11. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):776S-814S.
12. Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-164.
13. Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;450-456.
14. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. *JAMA* 2005;293:681-689.
15. 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.
16. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
17. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
18. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *Lancet* 2007;370:949-956.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Re-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
20. Hughes S. RECORD 1, 2 and 3 rivaroxaban trials published. *Heartwire* July 1, 2008. Available at: <http://www.theheart.org/article/878097.do>. Accessed November 24, 2008.
21. Fragmin [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai; 2010.
22. Lovenox [package insert]. Greenville, NC: Sanofi-Aventis; 2009.
23. Innohep [package insert]. Parsippany, NJ: LEO Pharmaceuticals Products; 2010.
24. Arixtra [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2010.



Komentarz:

prof. dr hab. med.

Andrzej Szuba

Klinika Chorób Wewnętrznych,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny,
Wrocław

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej, Wrocław

Doświadczenia autora związane z tematem poruszonym w artykule

Angiologią i problematyką zakrzepicy żyłnej zajmuję się od 25 lat – początkowo w Klinice Angiologii AM we Wrocławiu, później w Centrum Chorób Żylnych i Limfatycznych Uniwersytetu Stanforda w USA oraz w Klinice Chorób Wewnętrznych AM i w Klinice Chorób Wewnętrznych 4. Wojskowego Szpitala Kli-

nicznego we Wrocławiu. Prowadzę diagnostykę, profilaktykę, leczenie zachowawcze i interwencyjne zakrzepicy żył głębokich (ZŻG). Pracując w Centrum Chorób Żylnych i Limfatycznych, opracowałem zasady diagnostyki i leczenia chorych z jednoczesnym zajęciem układu żylnego i limfatycznego.¹

Różnice między metodami postępowania omawianymi w artykule (z uwzględnieniem zarejestrowanych leków) a stosowanymi w Polsce

W Polsce na liście leków refundowanych znajdują się cztery heparyny drobnocząsteczkowe, które można stosować w leczeniu ZŻG. Poza wymienionymi w artykule enoksaparyną i daltepararyną są to nadroparyna oraz ostatnio zarejestrowana i wprowadzona na listę leków refundowanych bemiparyna. Fondaparynuks jest zarejestrowany w Polsce i może być stosowany zamiennie z heparynami drobnocząsteczkowymi, jednak nie jest refundowany. Tynzaparyna posiada rejestrację europejską, ale również nie jest w naszym kraju refundowana. Z grupy antagonistów witaminy K w Polsce najczęściej stosuje się acenokumarol, chociaż warfaryna również od kilku lat jest dostępna i refundowana. Schemat dawkowania tych

leków nieco się od siebie różni. Leczenie acenokumarolem zwykle rozpoczynamy od dawki 4-6 mg w pierwszym i drugim dniu. W trzecim dniu kontrolujemy INR i modyfikujemy dawkowanie. W leczeniu przewlekłym, aby uzyskać wartość wskaźnika INR w zalecanym przedziale (2-3), zwykle wystarcza dawka 2-4 mg/24 h. U osób starszych i chorych z uszkodzeniem wątroby terapię rozpoczynamy od mniejszych dawek (2-4 mg). Ważne jest, aby leczenie zawsze rozpoczynać łącznie z podawaniem heparyny.^{2,3}

Wymienione w artykule nowe doustne leki przeciwzakrzepowe – dabigatran (doustny bezpośredni inhibitor trombiny) i rywaroksaban (doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa) – ostatnio zostały zarejestrowane w Polsce i wpisane na listę leków refundowanych. Wskazania do ich stosowania ograniczają się do prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego. Mamy nadzieję, że w niedalekiej przyszłości leki te będą również stosowane w leczeniu ZZG, co zwolni nas z obowiązku kontroli INR i sprawi, że leczenie przeciwzakrzepowe będzie prostsze i bezpieczniejsze.

Najczęstsze błędy w postępowaniu i sposoby ich unikania

Objawy ZZG są zwykle nieswoiste i wymagają różnicowania z innymi chorobami. Przy podejrzeniu ZZG lekarze często rozpoczynają leczenie przeciwzakrzepowe, nie wykonując badań potwierdzających rozpoznanie, takich jak oznaczenie stężenia dimerów D i badanie ultrasonograficzne żył głębokich. U części pacjentów prowadzi to do nieuzasadnionego leczenia przeciwzakrzepowego i narażenia ich na powikłania krwotoczne.

Kolejne błędy dotyczą samej terapii. Zdarza się, że lekarze stosują tylko heparynę drobnocząsteczkową, w ogóle nie wdrażając antagonistów witaminy K. Co prawda takie leczenie w niektórych przypadkach może być uzasadnione (np. u kobiet ciężarnych oraz pacjentów z chorobą nowotworową i nawrotem ZZG), jednak często prowadzi się je u pacjentów, którzy powinni być leczeni zgodnie ze standardami.^{2,3}

Błędem jest też rozpoczynanie leczenia od wdrożenia antagonistów witaminy K, bez włączenia w początkowym okresie heparyny. Takie postępowanie może prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych, ponieważ w pierwszych 36 godzinach stosowania tych leków dochodzi do zmniejszenia aktywności naturalnych antykoagulantów zależnych od witaminy K – białek C i S, a dopiero w następnych dobach do redukcji aktywności białek kompleksu protrombiny. Prowadzi to do przejściowej nadkrzepliwości i wzrostu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Należy też przypomnieć o kompresoterapii, która jest wymieniona w wytycznych,^{2,3} ale często się ją pomija. Leczenie uciskowe z użyciem indywidualnie dobranych pończoch lub rajstop uciskowych zaleca się już w początkowym okresie ZZG. Wczesna mobilizacja i kompresoterapia przyspieszają redukcję obrzęku i zapobiegają propagacji zakrzepu.⁴

Kolejnym błędem bywa niewłaściwy, najczęściej zbyt krótki czas prowadzenia leczenia. Błąd ten popełniają również lekarze w innych krajach, na co wskazują opublikowane niedawno wyniki rejestru OTIS-DVT (Outpatient Treatment of Deep Vein Thrombosis in Switzerland).⁵

Poważnym problemem związanym z leczeniem ZZG bywa pomijanie diagnostyki przyczyn samoistnej (niesprowokowanej) ZZG. Zakrzepica żył głębokich towarzyszy wszelkiego rodzaju koagulopatiom, zarówno uwarunkowanym genetycznie, jak i związanym z innymi chorobami (np. autoimmunologicznymi, zakaźnymi, nowotworowymi). Jest ona objawem paronowotworowym i może towarzyszyć wielu nowotworom. Wczesna diagnostyka tych chorób może umożliwić wcześniejsze i skuteczniejsze leczenie.

Istotne wyniki niedawno zakończonych badań, rzucające nowe światło na przedstawiane tezy

W grudniu 2010 r. (już po ukazaniu się komentowanego artykułu) opublikowano wyniki badania EINSTEIN-DVT, w którym porównywano skuteczność leczenia ZZG rywaroksabanem i enoksaparyną w grupie prawie 3500 pacjentów. Wykazały one podobną skuteczność leczenia samym rywaroksabanem co standardowa terapia polegająca na stosowaniu enoksaparyny wraz z doustnymi antagonistami witaminy K.⁶ Wyniki tego badania zbliżają nas do całkowitego zastąpienia w leczeniu ZZG antagonistów witaminy K lekami równie skutecznymi, lecz prostszymi w stosowaniu (nie ma konieczności kontroli INR).

Fakty, które trzeba zapamiętać

Czytelnik powinien utrwalić sobie podstawowe zasady prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego:

- rozpocząć leczenie ambulatoryjne od heparyny drobnocząsteczkowej łącznie z antagonistami witaminy K (warfaryną lub acenokumarolem)
- kontynuować leczenie heparyną do czasu uzyskania wskaźnika INR >2,0 przez dwa kolejne dni (minimum 5 dni)
- edukować pacjenta odnośnie możliwości powikłań, diety i interakcji lekowych.

Piśmiennictwo:

1. Szuba A, Razavi M, Rockson SG. Diagnosis and treatment of concomitant venous obstruction in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(8):799-803.
2. Zawilska K, Jaeschke R, Tomkowski W. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2009. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(Suppl 1):3-69.
3. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:67S-968S.
4. Partsch H. Bed rest versus ambulation in the initial treatment of patients with proximal deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(5):389-93.
5. Spirk D, Husmann M, Willenberg T, et al. Inconsistencies in the planning of the duration of anticoagulation among outpatients with acute deep-vein thrombosis. Results from the OTIS-DVT Registry. *Thromb Haemost* 2011;105(2):239-44.
6. EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510. Epub 2010 Dec 3.