

# Fondaparynuks w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych kończyn dolnych – wyniki badania CALISTO

## OPIS BADANIA

W badaniu CALISTO (Comparison of Arixtra in lower Limb Superficial vein Thrombosis with placebo) 3002 pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych kończyn dolnych przydzielono losowo do grupy leczonej fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg/24h podskórnie (s.c.) przez 45 dni lub do grupy otrzymującej placebo. Kryterium włączenia do badania stanowił wiek >18 lat i ostra zakrzepica żył powierzchownych stwierdzona na odcinku o długości  $\geq 5$  cm, potwierdzona w badaniu USG. Na pierwotny punkt oceny końcowej badania składały się: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, objawowa zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, postęp zakrzepicy do poziomu ujścia żyły odpiszczelowej do żyły udowej oraz nawrót zakrzepicy żył powierzchownych, oceniane łącznie w 47. dniu od rozpoczęcia leczenia. Bezpieczeństwo terapii oceniano, monitorując częstość występowania powikłań krwotocznych.

Powikłania składające się na pierwotny punkt oceny końcowej w grupie leczonej fondaparynuksiem wystąpiły u 0,9% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej – u 5,9%. Stosowanie fondaparynuksu skutkowało więc 85% względną redukcją ryzyka. Przełożyło się to na  $NNT=20$  (*number needed to treat* – liczba chorych, których należy leczyć, aby uniknąć jednego powikłania) dla pierwotnego punktu końcowego.  $NNT$  dla zatorowości płucnej wynosił 300, a dla zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich ocenianych razem – 88. Stwierdzono też redukcję częstości występowania wszystkich składowych pierwotnego punktu końcowego ocenianych oddzielnie (z wyjątkiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Powyższe wyniki były istotne statystycznie również po 77 dniach od rozpoczęcia terapii. Dodatkowo w grupie leczonej fondaparynuksiem liczba pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu z powodu postępu zakrzepicy była znacząco mniejsza. Skuteczność terapii była widoczna także we wszystkich podgrupach utworzonych na podstawie m.in.: wieku, płci, masy ciała, wskaźnika masy ciała, klirensu kreatyniny czy obecności żyłaków kończyn dolnych w momencie randomizacji.

Częstość istotnych klinicznie krwawień była niewielka i podobna w obu grupach – w 47. dniu po randomizacji stwierdzono tylko po jednym przypadku ciężkiego krwawienia. W grupie aktywnego leczenia nie obserwowano przypadków trombocytopenii.

Fondaparynuks podawany w dawce 2,5 mg s.c./24h przez 45 dni okazał się bezpieczny i skuteczny w zapobieganiu powikłaniom zakrzepicy żył powierzchownych kończyn dolnych.

lek. Piotr Niewiński

Opracowano na podstawie: Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.



#### Komentarz:

dr hab. n. med. Dariusz Janczak  
Klinika Chirurgiczna oraz Kliniczny  
Oddział Chirurgii Naczyniowej,  
4. Wojskowy Szpital Kliniczny  
z Polikliniką, Wrocław

Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych kończyn dolnych to często spotykana patologia naczyń żylnych. Lekarze pierwszego kontaktu niejednokrotnie ją bagatelizują z powodu łagodnego przebiegu. Należy jednak pamiętać, że choroba ta może być groźna – stwarza ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i powikłań zakrzepowo-zatorowych (zator tętnicy płucnej) oceniane na 3-8%. Wytyczne leczenie zakrzepicy żył powierzchownych są mało precyzyjne. Lekarze stosują więc różne metody terapii uzależnione od nasilenia objawów klinicznych, rozległości zmian, towarzyszącej choroby podstawowej, chorób współistniejących i rodzaju zaburzeń krzepnięcia krwi. W większości przypadków stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne i okłady z octanowinianu glinu przy zachowanej umiarkowanej aktywności ruchowej. Wielu lekarzy nie wdraża leczenia przeciwzakrzepowego czy kompresjoterapii.

Etiologia choroby może być bardzo złożona i często pozostaje niejasna. Zawsze towarzyszy jej element triady Virchowa, tj. zastój krwi, uszkodzenie ściany naczynia i zwiększone ryzyko prozakrzepowe. Pamiętajmy także o tym, że do zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych kończyn dolnych może dojść w związku z istnieniem choroby nowotworowej (zakrzepica żył powierzchownych może być jej rewelatorem), przewlekłego stanu zapalnego oraz trombofilii. Jednym z warunków wystąpienia zakrzepicy jest proces zaburzający homeostazę układu krzepnięcia krwi.

Ponad 50 lat temu w postępowaniu przeciwzakrzepowym zastosowano heparynę niefrakcjonowaną (HNF) – lek o mało przewidywalnej farmakokinetyce. Wraz z upływem lat coraz lepiej poznawano mechanizmy krzepnięcia oraz utwierdzano się, że farmakokinetyka HNF jest rzeczywiście kłopotliwa. Mimo to HNF jest do dziś powszechnie stosowanym lekiem przeciwzakrzepowym. Dalsze badania doprowadziły do wytworzenia heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz), będącej produktem chemicznej lub enzymatycznej depolimeryzacji HNF. HDCz mają korzystniejszy od HNF profil farmakokinetyczny, dzięki czemu łatwiej przewidzieć ich działanie przeciwzakrzepowe. Nadal jednak zdecydowana większość łańcuchów HDCz nie wykazuje działania przeciwzakrzepowego (75-80%). Tylko 1/5 łańcuchów polisacharydowych warunkuje zdolność antyagregacyjną leków tej grupy. Jedynie fragmenty (specyficzne sekwencje pentasacharydowe) HDCz inaktywują czynniki krzepnięcia przez aktywację antytrombiny III, co hamuje działania trombiny i czynnika Xa.

HDCz oraz HNF mają wiele cech niepożądanych. Wiążą się nieswoiście z białkami osocza, przez co mają zmienny i często nie-

przewidywalny efekt przeciwzakrzepowy. Cechują się małą biodostępnością oraz osobniczo zmienną opornością działania. Wynika to z naturalnego pochodzenia leków (leki te nie są syntetyzowane chemicznie).

Na drodze syntezy chemicznej wytworzono fondaparynuks. Ma on budowę specyficznego (czystego chemicznie) pięciocukru odpowiadającą za właściwe i celowane działanie przeciwzakrzepowe. Lek ten wykazuje 7-krotnie silniejsze działanie w porównaniu z HDCz. Jego biodostępność wynosi 100% i jest większa niż w przypadku HDCz (90%) i HNF (30%). Fondaparynuks, łącząc się z cząsteczką antytrombiny III, inaktywuje czynnik Xa układu krzepnięcia. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania, co wpływa na sposób jego stosowania. Podaje się pojedynczą stałą dawkę niezależnie od masy ciała (w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych 2,5 mg s.c./24h, a żył głębokich 7,5 mg s.c./24h). Fondaparynuks nie może inaktywować innych czynników krzepnięcia poza Xa. Aktywność leku można ocenić, oznaczając aktywność anty-Xa, badanie to nie jest jednak powszechnie dostępne w laboratoriach naszych szpitali.

Podczas leczenia fondaparynuks, podobnie jak w czasie stosowania HDCz, monitorowanie układu krzepnięcia nie jest bezwzględnie konieczne. Stałego monitorowania efektu terapeutycznego wymaga natomiast stosowanie HNF (oznaczanie APTT). Wynika to z niskiej biodostępności oraz niespecyficznego wiązania z białkami osocza, a tym samym trudno przewidywalnego działania HNF.

W badaniu CALISTO zastosowano fondaparynuks w dawce 2,5 mg s.c./24h przez 45 dni. Jego wyniki wykazały bezwzględne zmniejszenie ryzyka niekorzystnych zdarzeń niepożądanych (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) o 5 punktów procentowych. Stosowanie leku nie wiązało się z częstszym występowaniem krwawień ani innych poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono też trombocytopenii wywołanej heparyną (HIT – *heparin-induced thrombocytopenia*), która po zastosowaniu HNF może występować częściej niż po HDCz. W związku z tym w przypadku pacjentów z HIT fondaparynuks może być alternatywą dla heparyn. Skuteczność fondaparynuksu (85%) jest podobna do skuteczności innych leków przeciwzakrzepowych w leczeniu i profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W innych badaniach, np. OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), OASIS-6 (Sixth OASIS) i Matisse, porównywano skuteczność fondaparynuksu i enoksaparyny w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych, zawału mięśnia sercowego i zatorowości płucnej. Oba leki były równie skuteczne, przy czym ryzyko poważnych krwawień było zdecydowanie mniejsze u pacjentów otrzymujących fondaparynuks.

Stosowanie tego leku w kardiologii interwencyjnej jest jednak ograniczone, ponieważ w odróżnieniu od HDCz nie hamuje on aktywacji krzepnięcia zachodzącej przy kontakcie krwi z cewnikami stosowanymi do przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI – *percutaneous coronary intervention*).

Wysokie bezpieczeństwo stosowania leku w dawce 2,5 mg i jego skuteczność może zmienić sposób terapii wielu chorych. Tym

---

bardziej że dalsze prace i badania naukowe pozwoliły na wytworzenie kolejnej generacji tego leku – pochodnej fondaparynuksu o nazwie idraparynuks [idraparynuks nie jest jeszcze wprowadzony do lecznictwa – przyp. red.]. Lek ten charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania (ok. 80 h; w przypadku fondaparynuksu jest to od 17 h u osób młodych do 21 h u pacjentów w wieku podeszłym). Umożliwia to jego podawanie raz w tygodniu. Takie dawkowanie zdecydowanie zwiększa komfort leczonych przewlekle pacjentów. Powinowactwo idraparynuksu do antytrombiny jest 10-krotnie większe niż fondaparynuksu.

Fondaparynuks, podobnie jak HDCz, wydalany jest głównie przez nerki. Jego stosowanie jest przeciwwskazane u chorych z upośledzoną czynnością nerek i klirensiem kreatyniny <30 ml/min dla dawki 7,5 mg. Problem stanowi też brak antidotum na przeciwwskrzepowe działanie fondaparynuksu, ale dotyczy to również HDCz. Jedynym lekiem zalecanym w przypadku krwawień wywołanych fondaparynuksiem jest rekombinowany czynnik VIIa (eptakog), który po ok. 6 godz. od podania normalizuje czas krzepnięcia. Należy więc ściśle przestrzegać wskazań i przeciwwskazań do stosowania fondaparynuksu.

Podsumowując, fondaparynuks jest lekiem skutecznym, prostym w stosowaniu i niewymagającym monitorowania w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych kończyn dolnych. W związku z powyższym coraz częściej znajduje zastosowanie w praktyce klinicznej. Stanowi alternatywę dla HNF i HDCz, szczególnie w przypadku małopłytkowości indukowanej heparyną. Na powszechność stosowania fondaparynuksu może wpłynąć analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność tego sposobu leczenia. Ze względu na wartość terapeutyczną leku należałoby jednak wziąć pod uwagę nie cenę, lecz jego skuteczność i bezpieczeństwo.

#### Piśmiennictwo:

1. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
2. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
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:Suppl:454S-545S.
4. Wichers IM, Haighton M, Büller HR, Middeldorp SA. Retrospective analysis of patients treated for superficial vein thrombosis. *Neth J Med* 2008;66:423-7.
5. Windyga J. Leczenie wstępne i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich. *Hematol* 2010;12:119-25.
6. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism. Risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298-310.
7. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145:286-95.
8. Crowther M, Lim W. Fondaparinux – evolution or revolution in anticoagulant care? *Pol Arch Med Wewn* 2007;117(3):65-7.
9. Tomkowski W. Postępowanie w chorobie zakrzepowo-zatorowej. *Pol Merk Lek* 2008 XXIV. Supl.2,14.
10. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
11. Czerchawski L, Witkiewicz W. Nowe antykoagulanty w praktyce klinicznej. *Pol Przegl Chir* 2009;81(6):523-31.
12. Büller HR, Ander TC, Davidson B, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.
13. Büller HR, Ander TC, Davidson B, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparin. *N Engl J Med* 2007;357:110-12.