

Riwaroksaban i dabigatran — nowe możliwości prewencji żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i jej powikłań

Rivaroxaban and dabigatran — new possibilities in prevention of venous thromboembolic disease and its complications

Józef Drzewoski¹, Cezary Watała²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Zespolony w Zgierzu
²Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

W pracy opisano mechanizmy działania przeciwzakrzepowego oraz wyniki prób klinicznych, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną dwóch nowych leków doustnych z grupy bezpośrednich inhibitorów kluczowych proteaz serynowych kaskady krzepnięcia — dabigatranu i riwaroksabanu. Pierwszy jest selektywnym inhibitorem czynnika IIa, drugi — czynnika Xa. Wyniki badań klinicznych wskazują, że leki te mogą się przyczynić do istotnego postępu w profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wykazano wyższość leczenia riwaroksabanem nad standardową terapią przeciwzakrzepową heparynami drobnocząsteczkowymi lub antagonistami witaminy K u pacjentów poddanych totalnej plastyce stawów biodrowych i kolanowych. Dabigatran okazał się natomiast jedynie „niegorszy” od terapii standardowej. Podkreślenia wymaga fakt, że leczenie nowymi inhibitorami proteaz serynowych nie wymaga ścisłego monitorowania laboratoryjnego parametrów koagulologicznych. W pełni obiektywna ocena terapeutycznej przydatności obu leków wymaga jednak dalszych obserwacji.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 197–208

Słowa kluczowe: inhibitory czynników krzepnięcia, czynnik II, czynnik X, trombina, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, riwaroksaban, dabigatran

ABSTRACT

This review describes molecular mechanisms of anticoagulant action and the outcomes of several clinical trials performed on efficacy and safety of two new oral direct inhibitors of serine proteases: dabigatran and rivaroxaban. The outcomes of several large clinical trials indicate that these antithrombotic agents may be considered a significant progress in both prophylaxis and treatment of thromboembolic disorders. It was found that rivaroxaban appeared much more efficient than standard therapies with either low-weight heparins or vitamin K antagonists in patients after total-hip and total-knee arthroplasty. Otherwise, the use

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Cezary Watała
Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi
Uniwersytet Medyczny
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel.: 42 639 34 71, faks: 42 678 75 67
e-mail: cezary.watala@gmail.com

Publikacja wsparta grantem edukacyjnym firmy Bayer

Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1733–2346

of dabigatran has been shown to be “non-inferior” to the standard therapy. It should also be pointed out that there is no need for routine coagulation monitoring with rivaroxaban and dabigatran treatment. Further studies are warranted to assess therapeutic usefulness of these two drugs objectively.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 197–208

Key words: clotting factor inhibitors, factor II, factor X, thrombin, venous thromboembolic disease, rivaroxaban, dabigatran

WPROWADZENIE

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest ważną przyczyną śmiertelności oraz długoterminowej chorobowości. Uważa się, że jeden na 10 zgonów wśród osób hospitalizowanych w krajach Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych wiąże się z tą chorobą i jej powikłaniami, z których najgroźniejszy jest zator tętnicy płucnej [1]. We wczesnym okresie rozwoju objawy kliniczne zakrzepicy żylnnej, rozwijającej się najczęściej w żyłach głębokich łydki, są zazwyczaj niewielkie. Opóźnia to wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego, co niejednokrotnie stwarza poważne zagrożenie dla życia i zdrowia.

Duża częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza u osób poddanych dużym zabiegom ortopedycznym i pacjentów z migotaniem przedsionków, ma istotny wpływ na koszty opieki medycznej. W badaniach europejskich koszt 3-miesięcznej terapii ambulatoryjnej oceniano na 1899 USD, a 12-miesięcznego leczenia — na 3200 USD [2].

Uwzględniając częstość występowania żylnnej choroby zakrzepowo-zatorowej i jej powikłań oraz wynikające z tego koszty, wprowadzenie nowych leków przeciwkrzepliwych o lepszych właściwościach farmakologicznych, niewymagających stalego laboratoryjnego monitorowania parametrów koagulologicznych, stwarza uzasadnioną nadzieję na znaczne zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy żylnnej i jej konsekwencji. Celem pracy jest porównanie mechanizmów działania przeciwzakrzepowego oraz wyników prób klinicznych, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną dabigatranu i rivaroksabanu — dwóch leków z grupy bezpośrednich inhibitorów kluczowych ogniw kaskady krzepnięcia: czynnika IIa (trombiny) i czynnika Xa. Pierwszy z nich nawiązuje do wieloletniej tradycji badań dotyczących preparatów hamujących aktywność trombiny (heparyn), drugi, bardziej nowatorski pomysł, dotyczy hamowania aktywności innej kluczowej proteazy serynowej kaskady krzepnięcia — czynnika Xa.

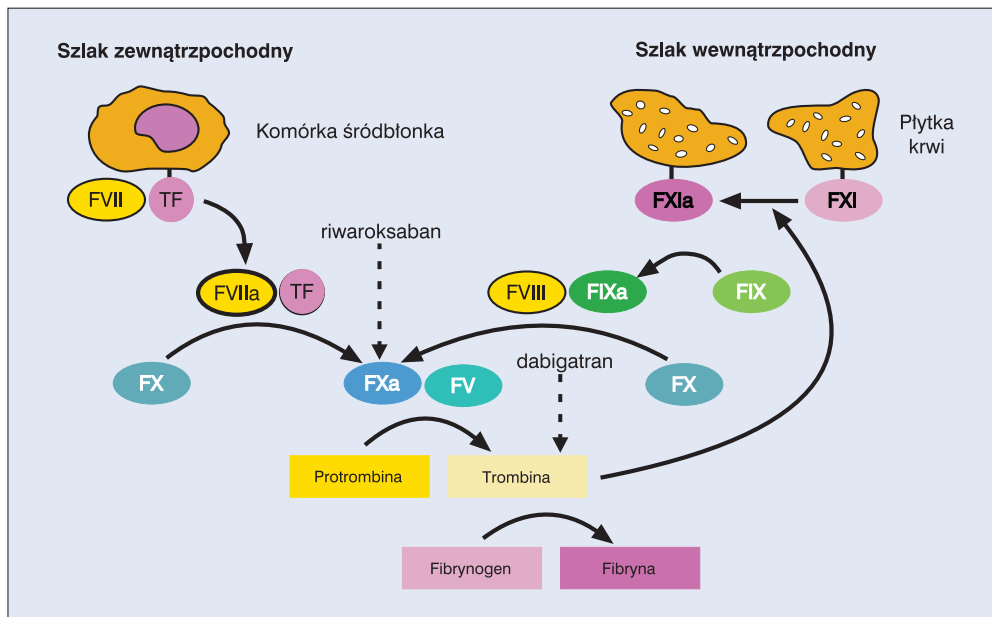
KASKADA KRZEPNIĘCIA

W warunkach fizjologicznych funkcjonowanie mechanizmów hemostazy zależy od sprawności wytworzenia trzech prokoagulacyjnych kompleksów enzymatycznych, składających się z zależnych od witaminy K proteaz serynowych, ich kofaktorów oraz substratów (najczęściej także proteaz serynowych), osadzonych razem na powierzchni dwuwarstwy fosfolipidowej błon komórkowych. Taka przestrzenna kompozycja tych kompleksów w matrycy lipidowej zapewnia przyspieszenie katalizy aktywacji kolejnych czynników „kaskady krzepnięcia” od 100 000 do 1 000 000 razy.

Proces krzepnięcia krwi ma charakter kaskadowy (ryc. 1) [3]. Zostaje on zapoczątkowany, gdy aktywny czynnik VII wiąże się z czynnikiem tkankowym (TF, *tissue factor*) znajdującym się w matrycy dwuwarstwy lipidowej błon komórkowych. Kompleks TF z aktywnym czynnikiem VII inicjuje szlak krzepnięcia poprzez aktywację czynników X i IX. Aktywny czynnik Xa katalizuje także proteolizę czynnika IX do IX α , przez co przyspiesza aktywację czynnika IX. Dużych ilości aktywnego czynnika Xa dostarcza kompleks czynników IX α i VIIIa (aktywny czynnik VIII — VIIIa jest około 50 razy bardziej wydajny od kompleksu TF–VIIa w aktywacji czynnika X). Niezależnie od źródła pochodzenia, aktywny czynnik Xa w kompleksie z czynnikiem Va katalizuje konwersję protrombiny do aktywnej trombiny (IIa) [4].

TROMBINA (CZYNNIK IIa) I CZYNNIK Xa

Trombina (aktywowany czynnik krzepnięcia II — EC 3.4.21.5) jest trypsyno-podobną proteazą serynową występującą w osoczu krwi. Powstaje z protrombiny (czynnik krzepnięcia II) przy udziale kompleksu protrombinazy (aktywny czynnik Xa, TF, nieenzymatyczny kofaktor — czynnik Va oraz fosfolipidy błon komórkowych), zaś w warunkach laboratoryjnych — pod wpływem tromboplastyny i aktywatorów. Trombina katalizuje powstanie nierozpuszczalnego włókna z fibrynogenu, umożliwia-



Rycina 1. Schemat kaskady krzepnięcia krwi — przerywanymi strzałkami zaznaczono miejsca działania riwaroksabanu i dabigatranu (na podstawie [3]); FVII (*factor VII*) — czynnik VII; TF (*tissue factor*) — czynnik tkankowy; FXIa (*activated factor XI*) — aktywny czynnik XI; FXI (*factor XI*) — czynnik XI; FVIIa (*activated factor VII*) — aktywny czynnik VII; FVIII (*factor VIII*) — czynnik VIII; FIXa (*activated factor IX*) — aktywny czynnik IX; FIX (*factor IX*) — czynnik IX; FX (*factor X*) — czynnik X; FXa (*activated factor X*) — aktywny czynnik X; FV (*factor V*) — czynnik V

jąc krzepnięcie krwi. Okres półtrwania trombiny w krwiobiegu ocenia się na około 60 godzin.

Czynnik krzepnięcia X (znany także jako protrombina-za lub czynnik Stuarta-Prowera — EC 3.4.21.6) jest endopeptydazą (proteazą) serynową syntetyzowaną w wątrobie z udziałem witaminy K. Jest aktywowany do czynnika Xa albo przez kompleks czynnika IXa i jego aktywnego kofaktora, czynnika VIIIa (tzw. kompleks wewnętrznej tenazy), albo przez kompleks czynnika VII z TF (tzw. kompleks zewnętrznej tenazy), stanowiąc pierwsze ogniwo tak zwanego szlaku generacji trombiny. Okres półtrwania czynnika X w krwiobiegu ocenia się na 40–48 godzin.

Nowy model komórkowy kaskady krzepnięcia zakłada istnienie trzech kluczowych etapów krzepnięcia:

- 1) inicjacji krzepnięcia na komórkach przenoszących TF i zdolnych do generowania śladowych ilości trombiny;
- 2) wzmocnienie sygnału prokoagulacyjnego przez trombinę generowaną przy udziale kompleksu TF i czynnika VII oraz
- 3) propagacji generacji trombiny na powierzchni płytek krwi.

Czynnik Xa odgrywa kluczową rolę we wszystkich tych trzech etapach i jest integralną składową kompleksu protrombinazy, generującego śladowe ilości trombiny na powierzchni komórek. Wygenerowana w śladowych ilo-

ściach trombina aktywuje płytki krwi, co sprzyja dalszemu wiązaniu na powierzchni płytek kofaktorów aktywacji kompleksu protrombinazy. Generacja aktywnej trombiny przyczynia się do aktywacji czynnika IX (IXa) na powierzchni komórek, który wraz z czynnikiem VIII tworzą tak zwany kompleks tenazy, przyczyniając się do wzmożonej aktywacji czynnika X i tworzenia nowych kompleksów protrombinazy. Jest to tak zwany „wybuch trombiny”, gdyż każda cząsteczka czynnika Xa w kompleksie może wygenerować około 1000 cząsteczek trombiny. Masowe tworzenie trombiny przyczynia się do szybkiej polimeryzacji włókniaka i tworzenia skrzepu [5].

FARMAKOLOGICZNA MODULACJA AKTYWNOŚCI CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA

Powikłania zakrzepowo-zatorowe stanowią jeden z najpoważniejszych problemów medycznych ze względu na ich coraz większą częstość i skutki. Jednym z najważniejszych czynników decydujących o dynamicznym narastaniu tego problemu jest starzenie się współczesnych społeczeństw — proces, który w sposób naturalny zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i jej konsekwencji, w tym ryzyko tworzenia zakrzepów wewnątrznaczyniowych. Kolejnym, niezmiernie istotnym aspektem poruszanego zagadnienia są następstwa powikłań zakrzepowych, pod postacią trwałego upośledzenia funkcji psychofizycz-

nych i drastycznego pogorszenia jakości życia lub zgonu sercowo-naczyniowego. Wśród dostępnych leków tromboprofilaktycznych można zasadniczo wyróżnić dwie grupy — te, które sprawdzają się głównie w profilaktyce zakrzepicy żyłnej (heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe [LMWH, *low molecular weight heparin*], antagoniści witaminy K) oraz te, które stosuje się w celu zmniejszenia ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych w naczyniach tętniczych (leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy [ASA, *acetylsalicylic acid*], pochodne tienopirydyny lub antagoniści receptora dla fibrynogenu) [6].

U podłoża mechanizmów działania leków przeciwzakrzepowych z pierwszej grupy leży zahamowanie syntezy lub aktywności czynnika X. Pochodne kumaryny są antagonistami witaminy K, niezbędnej do syntezy w wątrobie czynników II, VII, IX i X.

Heparyny (postać niefrakcjonowana i LMWH) wiążą się w osoczu krwi do antytrombiny — naturalnego, fizjologicznego inhibitora trombiny. Czynniki te wykazują zdolność hamowania aktywności kilku proteaz serynowych biorących udział w kaskadzie krzepnięcia: IIa, Xa, XIa i XIIa. Powinowactwo różnych heparyn do różnych proteaz serynowych w osoczu jest zróżnicowane. Na przykład, trombina dość silnie wiąże heparyny niefrakcjonowane i różne LMWH. Natomiast powinowactwo heparyn do czynnika Xa jest zróżnicowane.

Z klinicznego punktu widzenia skuteczność różnych preparatów zwiększa się wraz ze zwiększeniem selektywności do hamowania aktywności czynnika Xa. Preparaty LMWH skuteczniej hamują aktywację czynnika Xa niż heparyna niefrakcjonowana. Fondaparinux, środek oparty na bazie krytycznych sekwencji pentasacharidowych heparyny, wykazuje jeszcze większą selektywność niż klasyczne LMWH. Z uwagi na opisany mechanizm działania, hamowanie czynników krzepnięcia, takich jak czynnik IIa lub Xa, przez heparyny jest efektem „pośrednim”, gdyż zależy od obecności i dostępności antytrombiny (AT, *anti-thrombin*) we krwi, a nie od bezpośredniej interakcji heparyny z trombiną [7].

Ogromna większość leków o aktywności przeciwplatekowej to antagoniści powierzchniowych receptorów płytek krwi, kluczowych podczas agregacji płytek.

Wszystkie grupy leków przeciwkrzepliwych charakteryzują się licznymi ograniczeniami. Dla LMWH można wymienić:

- parenteralną drogę podawania;
- pośredni mechanizm działania przeciwkrzepliwego;

- niezdolność do blokowania/wiązania trombiny przez skrzep oraz
- ryzyko trombocytopenii.

Natomiast preparaty doustne z grupy antagonistów witaminy K cechuje:

- trudny do przewidzenia efekt farmakologiczny;
- wolny początek działania, niski wskaźnik terapeutyczny;
- wolno ustępujące działanie przeciwkrzepliwie;
- ryzyko dużych krwawień oraz
- możliwość licznych interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym z pożywieniem i innymi lekami.

Z tych powodów chorzy poddani terapii tymi lekami wymagają laboratoryjnego monitorowania skutków prowadzonego leczenia. Zwiększa to koszty terapii oraz może zmniejszać stopień wypełniania przez pacjenta zaleceń lekarskich [8]. Dlatego, nie ustają poszukiwania bezpieczniejszych, skuteczniejszych i łatwiejszych w dawkowaniu leków przeciwkrzepliwych. Ich efektem jest zsyntetyzowanie grupy specyficznych, bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa, wśród których szczególną rolę odgrywa riwaroksaban [9].

INHIBITORY PROTEAZ SERYNOWYCH KRZEPNIĘCIA NOWEJ GENERACJI

Nadzieję na istotny postęp w zakresie prewencji i leczenia powikłań zakrzepowych stwarzają nowe leki doustne działające bezpośrednio na kluczowe elementy kaskady krzepnięcia — trombinę (eteksylan dabigatranu) lub czynniki Xa (riwaroksaban i apiksaban). Oczekiwania są tym większe, że ich właściwości chemiczne, farmakodynamiczne i farmakokinetyczne mogą umożliwić skuteczniejszą, bezpieczniejszą i łatwiejszą modulację aktywności czynników krzepnięcia [10].

Strategie zmierzające do kontrolowanej modulacji poszczególnych ogniw kaskady krzepnięcia skupiały się na dwóch krytycznych etapach wykrzepiania:

- hamowaniu czynnika Xa (lub procesów wiodących bezpośrednio do jego powstawania), stojącego niejako na „skrzyżowaniu” szlaku zależnego od kallikreiny (tzw. szlak wewnętrzny) i szlaku zależnego od TF (tzw. szlak zewnętrzny) lub
- hamowaniu czynnika IIa (trombiny), „zamykającego” szlak powstawania włókna.

Drugą z tych strategii terapeutycznych była początkowo zdecydowanie dominująca, a heparyny niefrakcjonowane i LMWH stanowiły ważną grupę leków o działaniu przeciwzakrzepowym. Wszystkie one miały jednak poważne ograniczenia patofizjologiczne — zależały od sprawności naturalnych inhibitorów krzepnięcia, takich

jak na przykład antytrombina. Tę „słabą stronę” heparyn próbowano pokonać, wprowadzając do użytku bezpośrednie inhibitory aktywnej trombiny, na przykład pochodne hirudyny (biwalirudyna, argatroban). Wiadomo, że trombina bierze udział w licznych procesach fizjologicznych, w tym między innymi w procesie czucia bólu, neurogenezie, apoptozie komórek nerwowych, w patofizjologii choroby Alzheimera, zapaleniu w układzie nerwowym, gojeniu blizny pozawałowej i aktywacji białka C. Dlatego, zahamowanie jej aktywności może pociągać za sobą poważne konsekwencje metaboliczne. Znalazło to potwierdzenie w próbach klinicznych i większość testowanych preparatów o tym mechanizmie działania, włącznie z tymi, które weszły na rynek, ostatecznie wycofywano z uwagi na groźne działania niepożądane (tak się zdarzyło m.in. z lekiem z grupy gatránów, ksymelagatranem, ze względu na jego działanie hepatotoksyczne). Dabigatran jest w tej chwili jedynym znajdującym się na rynku inhibitorem trombiny i nie są obecnie prowadzone badania nad nowymi lekami z tej grupy.

Z uwagi na wymierne ograniczenia inhibitorów czynnika IIa uwagę skupiono na innej naturalnie występującej proteazie serynowej kaskady krzepnięcia — czynnika Xa. Historycznie, pierwsze próby farmakologicznej modulacji tej proteazy sięgają okresu badań nad inhibitorami pentasacharydowymi. Obecnie szczególnym zainteresowaniem cieszą się bezpośrednie inhibitory czynnika Xa z grupy ksabanów.

DABIGATRAN (BEZPOŚREDNI INHIBITOR CZYNNIKA IIa, TROMBINY) — CHARAKTERYSTYKA FARMAKOLOGICZNA

Dabigatran (*Pradaxa*[®] firmy Boehringer Ingelheim, związek BIBR 953) jest bezpośrednim inhibitorem trombiny, który — w przeciwieństwie do warfaryny — nie wymaga ścisłego nadzoru laboratoryjnego oraz monitorowania wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) podczas terapii. Jego struktura jest podobna do struktury inhibitora trombiny — *N-α-(2-naftylosulfonyloglicylo)-4-amidynofenyloalanylopiperydydy* (*α-NAPAP*) z grupy bezamidyn, znanego od lat 80. XX wieku jako silny inhibitor różnych proteaz serynowych [11].

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że absorpcja eteksyłanu dabigatranu z przewodu pokarmowego nie przekracza 6–7%. Stężenie terapeutyczne występuje 2–4 godziny po zażyciu, a terminalny okres półtrwania u zdrowych ochotników wynosi około 8 godzin, zaś i u osób w podeszłym wieku — 12 godzin. Objętość dys-

trybucji określono na 50–70 litrów, a stopień wiązania z białkami krwi — na 35%.

Eteksylan dabigatranu jest typowym prolekiem, który ulega szybkiej przemianie przy udziale esteraz osoczowych w formę czynną — dabigatran. Dabigatran nie podlega metabolizmowi w hepatocytach przez cytochrom P450 i w formie niezmienionej jest wydalany z moczem [12, 13]. Nie stwierdzono występowania istotnych interakcji dabigatranu z innymi lekami, w tym digoksyną i atorwastatyną. Zanotowano natomiast, że stopień absorpcji dabigatranu obniża się o około 20% w wyniku interakcji z inhibitorami pompy protonowej [14]. Równoczesne stosowanie dabigatranu z chinidyną, werapamillem i amiodaronem — inhibitorami glikoproteiny P — podwyższa stężenie dabigatranu w osoczu krwi [12].

W badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa leku (BISTRO I) wykazano, że dawki w zakresie 12,5–300 mg/dobę spełniały wymagania bezpiecznej terapii u pacjentów po zabiegach wymiany stawu biodrowego [15].

Wyniki badania BISTRO II, w którym porównywano dabigatran z enoksaparyną, wskazały na większą skuteczność dabigatranu w prewencji powikłań zakrzepowych u pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych. Stwierdzono jednak podwyższone ryzyko krwawień u pacjentów, którzy otrzymywali większe dawki [16]. Wyniki badania klinicznego III fazy, w którym porównywano dwie dawki dabigatranu, 150 mg i 220 mg podawane raz na dobę, z enoksaparyną w dawce 40 mg podawanej raz na dobę, potwierdziły podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności obu leków [17]. Obserwacje te są zgodne z wynikami badania RE-NOVATE II przeprowadzonego u ponad 2000 chorych [18].

W badaniu *the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY trial)* stwierdzono, że stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg 2 razy na dobę u osób z migtaniem przedsionków zapobiegało zatorom systemowym i udarowi mózgu w stopniu porównywalnym do warfaryny, przy niższym ryzyku powikłań krwotocznych. Dawka 150 mg podawana 2 razy na dobę okazała się skuteczniejsza od warfaryny, ale częstość krwawień była podobna [19].

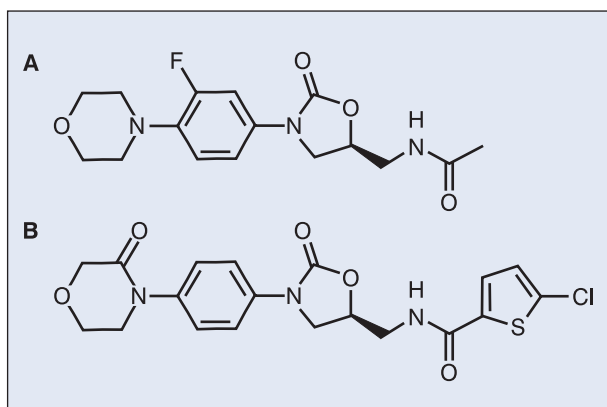
Lek jest na ogół dobrze tolerowany. Spośród działań niepożądanych należy wymienić przede wszystkim podwyższone ryzyko groźnych krwawień, przy czym liczba doniesień wzrasta wraz z liczbą osób leczonych tym lekiem. Niebezpieczeństwo tego powikłania dotyczy głównie pacjentów z niewydolnością nerek oraz tych, u których zalecono zmianę z leczenia warfaryną na dabigatran [20]. Niektórzy pacjenci leczeni dabigatranem zgłaszają objawy

żołądkowo-jelitowe, alergiczne, zaburzenie rytmu oddechu, tachykardię oraz obrzęki powiek. Pojawiły się jednak sygnały, że dabigatran — podobnie jak wycofany z rynku ksymelagatran — może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

Zebrane wyniki badań umożliwiły zarejestrowanie dabigatranu do stosowania w prewencji zatoru mózgu i zatorów systemowych u osób z „niezastawkowym” migotaniem przedsionków, obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru oraz w celu zapobiegania żylnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u osób poddanych dużym zabiegom ortopedycznym na kończynach dolnych [21].

RIWAROKSABAN (BEZPOŚREDNI INHIBITOR CZYNNIKA Xa) — MECHANIZM DZIAŁANIA I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Riwaroksaban (*Xarelto*[®] firmy Bayer, związek BAY 59-7939) jest pierwszym doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa [22]. Lek jest pochodną oksazolidynonów, skuteczną w hamowaniu zarówno wolnego czynnika Xa (w osoczu), jak i czynnika Xa związanego w kompleksie protrombinazy na błonach komórkowych (ROCKET-AF, *The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*). Mimo znacznego podobieństwa struktury chemicznej do syntetycznych antybiotyków z grupy oksazolidynonów, riwaroksaban nie wykazuje aktywności przeciwbakteryjnej (ryc. 2). Hamuje natomiast bezpośrednio aktywność czynnika Xa, przerywając zarówno szlak przemian wewnątrzpochodnego, jak i zewnątrzpochodnego toru kaskady krzepnięcia. Powoduje to zahamowanie wytwarzania aktywnej trombiny oraz powstawanie skrzepu. Podkreślenia wymaga fakt, że riwaroksaban nie hamuje aktywności



Rycina 2. Wzór strukturalny riwaroksabanu (B) oraz linezolidu, syntetycznego antybiotyku z grupy oksazolidynonów (A)

trombiny (czynnika IIa) ani nie wpływa na aktywację płytek krwi [22].

Lek wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, a maksymalną skuteczność jego działania (hamowanie aktywności czynnika Xa) obserwuje się około 4 godzin po przyjęciu. Efekt ten utrzymuje się przez 8–12 godzin, ale powrót do pełnej aktywności czynnika Xa następuje dopiero po 24 godzinach. Dlatego, w celu utrzymania pożądanego efektu farmakologicznego, lek wystarczy przyjmować raz na dobę.

Wyniki badań przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników oraz chorych poddanych artroplastyce stawów biodrowych lub kolanowych wykazały, że riwaroksaban charakteryzuje się przewidywalną farmakokinetyką i farmakodynamiką w zakresie dawek 5–80 mg.

Podstawowe właściwości kinetyczne riwaroksabanu przedstawiają się następująco:

- wysoka biodostępność — 80–100% po doustnym podaniu 10 mg leku, niezależna od interakcji z pożywieniem;
- szybki początek działania;
- po podaniu doustnym maksymalne stężenie we krwi notuje się po 2–4 godzinach;
- biologiczny okres półtrwania waha się średnio od 2 do 4 godzin;
- pole pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi jest proporcjonalne do zastosowanej dawki;
- terminalny okres półtrwania waha się od 5 do 9 godzin u osób młodych i od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku;
- czas protrombinowy koreluje prawie liniowo ze stężeniem leku we krwi;
- lek jest eliminowany z organizmu dwiema drogami: około 1/3 niezmienionej, aktywnej postaci leku wydalą się przez nerki, zaś 2/3 podanej dawki leku jest metabolizowane w wątrobie, przy czym około 50% metabolitów wydalanych jest z moczem, a pozostałe 50% z żółcią;
- stężenie maksymalne i minimalne jest odpowiednio o 20% wyższe i 60% niższe po podaniu tej samej dawki całkowitej raz na dobę niż 2 razy na dobę;
- czas działania przeciwkrzepliwego wynosi około 24 godzin;
- płeć, wiek, duża masa ciała nie mają istotnego wpływu na parametry kinetyczne;
- stężenie leku we krwi zwiększa się w przypadku niewydolności nerek w stopniu zależnym od klirensu kreatyniny;
- kinetyka leku nie ulega zmianie u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby;

- lek jest metabolizowany w reakcjach wielu niezależnych szlaków enzymatycznych, w tym tych z udziałem CYP3A4;
- zakres interakcji z innymi lekami nie jest duży, ale należy unikać równoczesnego podawania riwaroksabanu z azolami przeciwgrzybiczymi oraz inhibitorami proteaz [23–26].

Podsumowując, dane zebrane w badaniach farmakokinetycznych riwaroksabanu wskazują, że może być on stosowany u osób o różnej charakterystyce (wiek, płeć, masa ciała, łagodne lub umiarkowane uszkodzenie nerek albo wątroby), w stałej dawce, bez konieczności jej dobierania i regularnego monitorowania parametrów koagulologicznych.

KLINICZNE WYKORZYSTANIE RIWAROKSABANU

Riwaroksaban jest jednym z najbardziej obiecujących przedstawicieli nowej generacji leków przeciwkrzepliwych. Świadczą o tym coraz liczniejsze dowody pochodzące z randomizowanych prób klinicznych. Przydatność riwaroksabanu w profilaktyce powikłań zatorowo-zakrzepowych wykazano w badaniach klinicznych II i III fazy. Najważniejsze z nich, stanowiące podstawę do wyznaczenia i zatwierdzenia wskazań do jego stosowania, omówiono poniżej.

Badanie ROCKET-AF [27]

Hipoteza badawcza

Na podstawie poznanego mechanizmu działania i właściwości kinetycznych założono, że leczenie riwaroksabanem zapewni większą przewidywalność i stabilizację efektu antykoagulacyjnego niż warfaryna.

Cel badania

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu w prewencji udaru mózgu i zatorów systemowych u pacjentów z „niezastawkowym” migotaniem przedsionków obciążonych umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru mózgu.

Metody

Badanie, rozpoczęte w 2006 roku i zakończone w 2010 roku, miało charakter międzynarodowy, wielośrodkowy, randomizowany; przeprowadzono je metodą podwójnie ślepej próby i objęto nim 14 264 pacjentów z udokumentowanym migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi oraz obciążonych podwyższonym ryzykiem udaru mózgu. Podwyższone ryzyko — od średniego do dużego — definiowano jako: wywiad wskazujący na przebycie udaru, przemijające niedokrwienie mózgu

(TIA, *transient ischaemic attack*), zatorowość systemową lub co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory serca mniejsza lub równa 35%, nadciśnienie tętnicze, wiek 75 lat lub więcej albo cukrzyca. Minimalna punktacja ryzyka udaru (CHADS₂ score) kwalifikująca do badania wynosiła 2 lub powyżej (zakres punktacji 1–6). Zgodnie z przyjętym protokołem liczba pacjentów, którzy nie przeżyli udaru, TIA, zatorowości systemowej lub byli obciążeni nie więcej niż dwoma czynnikami ryzyka, była w każdym regionie ograniczona do 10%. Pacjentom przydzielonym losowo do dwóch grup podawano riwaroksaban raz na dobę w stałej dawce (20 mg lub 15 mg, jeżeli klirens kreatyniny wahał się od 30 do 49 ml/min) lub warfarynę w dawce dobieranej tak, aby INR wynosił 2–3. Za pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy oceniający skuteczność przyjęto wystąpienie udaru mózgu (krwotocznego lub niedokrwienne-go) lub zatorowości systemowej, przy czym założono, że riwaroksaban nie okaże się gorszy w tym zakresie od warfaryny (badanie równoważności terapii; badanie typu *non-inferiority*). W analizie wyników wykorzystano albo drugorzędowy złożony punkt końcowy, obejmujący udary mózgu, zatorowość systemową lub zgon sercowo-naczyniowy, albo indywidualne drugorzędowe punkty końcowe, takie jak: udary mózgu, zatorowość systemowa, zgon sercowo-naczyniowy lub zawał serca.

W analizie bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu i warfaryny za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto wystąpienie dużych i klinicznie istotnych niedużych krwawień.

Wyniki

Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 188 (1,7%/rok) pacjentów leczonych riwaroksabanem i u 241 (2,2%/rok) otrzymujących warfarynę. Ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) w grupie leczonej riwaroksabanem wynosiło 0,79; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,66–0,96; *p* poniżej 0,001 dla analizy typu *non-inferiority*. Analiza grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat analysis*) wykazała, że pierwotny punkt końcowy wystąpił u 269 pacjentów w grupie leczonej riwaroksabanem (2,1%/rok) i u 306 (2,4%/rok) w grupie leczonej warfaryną. Ryzyko względne wynosiło 0,88; 95-procentowy CI: 0,74–1,03; *p* poniżej 0,001 dla hipotezy, według której riwaroksaban nie jest gorszy (analiza typu *non-inferiority*); *p* równe 0,12 dla hipotezy, według której riwaroksaban jest lepszy (analiza typu *superiority*). Przeprowadzona analiza dotycząca bezpieczeństwa leku

w populacji uczestników badania (*safety, as-treated population*), w której porównywano okresy aktywnego leczenia obydwoma lekami, wykazała wyższość riwaroksabanu nad warfaryną w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (HR = 0,78; 95-proc. CI: 0,65–0,95; $p = 0,02$). Krwawienia, w tym rozległe, wystąpiły u 1475 (14,9%/rok) chorych w grupie leczonej riwaroksabanem i u 1449 (14,5%/rok) w grupie leczonej warfaryną (HR = 1,03; 95-proc. CI: 0,96–1,11; $p = 0,44$), z istotnym ograniczeniem krwawień śródczaszkowych (0,5% v. 0,7%; $p = 0,02$) i krwotoków śmiertelnych (0,2% v. 0,5%; $p = 0,003$) w grupie przyjmującej riwaroksaban. W grupie leczonej riwaroksabanem zaobserwowano ponadto zmniejszenie, chociaż nieistotne statystycznie, liczby zgonów z każdej przyczyny (HR = 0,92; 95-proc. CI: 0,82–1,03; $p = 0,15$).

Wnioski

1. Wykazano równoważność riwaroksabanu i warfaryny w zakresie skuteczności zapobiegania udarom mózgu i zatorowości systemowej.
2. Nie stwierdzono różnic w zakresie wpływu obu porównywanych leków na ryzyko wystąpienia dużych krwawień, jednak stosowanie riwaroksabanu stwarzało istotnie mniejsze zagrożenie wystąpieniem krwotoku śródczaszkowego/śmiertelnego niż warfaryna.
3. W grupie leczonej riwaroksabanem zanotowano większą częstość krwawień z przewodu pokarmowego.

Fox i wsp. [28] poddali analizie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riwaroksabanu (stała dawka 15 mg/d.) i warfaryny (dawka dobierana) w podgrupie chorych z migotaniem przedsionków i umiarkowaną niewydolnością nerek z wartością wskaźnika CHADS₂ ponad 3, zakwalifikowanych do badania ROCKET-AF. Uzyskane dane wskazują, że leczenie przeciwzakrzepowe tymi lekami w przypadku chorych z grupy dużego ryzyka udaru niedokrwinnego i krwawień w wyniku prowadzenia farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest skuteczne, przy czym stosowanie riwaroksabanu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia dużych krwawień [28]. Wyniki badania ROCKET-AF zaprezentowane po raz pierwszy na Sesji Naukowej towarzystwa *American Heart Association* w 2010 roku, a następnie opublikowane na łamach *New England Journal of Medicine* w 2011 roku, zostały uznane przez Komitet Doradczy ds. Leków Sercowo-Naczyniowych i Nerkowych amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) za obiektywną podstawę do zarekomendowania riwaroksabanu do stosowania w prewencji udaru i zatorowości systemowej u osób z migotaniem przedsionków. Lek

ten, podawany raz na dobę w stałej dawce, zapewnia skuteczną i bezpieczną profilaktykę powikłań zatorowo-zakrzepowych, w tym u chorych z towarzyszącą, umiarkowaną niewydolnością nerek. Szczególnego podkreślenia wymaga fakt, że badanie to przeprowadzono w kilkunastu krajach w bardzo dużej populacji chorych, co wzmacnia obiektywność uzyskanych danych.

Cykle badań

Skuteczność profilaktycznego działania riwaroksabanu u osób z grupy dużego ryzyka wystąpienia zakrzepów oceniano w kilku cyklach badań.

Cykl badań EINSTEIN [29]

Celem cyklu obejmującego trzy randomizowane badania kliniczne była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu w leczeniu:

- ostrej zakrzepicy żył głębokich (*The Acute DVT Study* [EINSTEIN DVT]);
- ostrej zatorowości płucnej (*The Acute PE Study* [EINSTEIN PE]) oraz
- kontynuowania profilaktyki farmakologicznej u pacjentów leczonych z powodu ostrej zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej (*The Continued Treatment Study* [EINSTEIN Extension]).

Metody

Pierwsze z powyższych badań przeprowadzono u 3449 pacjentów z obiektywnie potwierdzoną ostrą, symptomatyczną zakrzepicą żył głębokich bez cech zatorowości płucnej, których metodą randomizacji przydzielono do grupy leczonej riwaroksabanem ($n = 1731$) lub poddanej standardowej terapii antagonistą witaminy K (warfaryną lub acenokumarolem), lub enoksaparyną ($n = 1718$). Riwaroksaban podawano przez pierwsze 3 tygodnie leczenia według schematu 15 mg 2 razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę. Leczenie prowadzono przez 3, 6 lub 12 miesięcy.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności leczenia przyjęto objawową, nawracającą zakrzepicę żylną, zdefiniowaną jako zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej zakończony i niezakończony zgonem. Zgony klasyfikowano jako związane z zatorem tętnicy płucnej, krwotokiem lub inną przyczyną. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiły: zgon z każdej przyczyny, duże incydenty naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwenny, TIA, zatorowość systemowa). Pierwszorzędnym punktem końcowym w zakresie bezpieczeństwa było wystąpienie krwawień.

Wyniki

Riwaroksaban spełnił zakładane kryterium *non-inferiority* w stosunku do terapii standardowej. Główny punkt końcowy wystąpił u 36 (2,1%) chorych w grupie otrzymującej riwaroksaban i u 51 (3,0%) leczonych enoksaparyną — antagonistą witaminy K (HR = 0,68; 95-proc. CI: 0,44–1,04; $p < 0,001$). Główny punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa wystąpił u 8,1% pacjentów z obu porównywanych grup. Całkowity zysk kliniczny *netto* w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich w sposób istotny statystycznie był przesunięty na korzyść leczenia riwaroksabanem (HR = 0,67; 95% CI: 0,47–0,95; $p = 0,03$). W badaniu o charakterze *superiority*, w którym sprawdzano skuteczność profilaktyki przedłużonej (EINSTEIN Extension), którym objęto 1197 pacjentów, riwaroksaban w terapii przedłużonej okazał się skuteczniejszy niż placebo (8 incydentów [1,3%] *v.* 42 [7,1%]; HR = 0,18; 95-proc. CI: 0,09–0,39; $p < 0,001$). U żadnego chorego otrzymującego placebo nie wystąpiło duże krwawienie; zanotowano je u 4 (0,7%) chorych otrzymujących lek ($p = 0,11$).

Wnioski

Prosta metoda farmakoterapii, jaką jest podawanie chorym riwaroksabanu w jednej dawce dobowej, może poprawić profil skuteczność/bezpieczeństwo leczenia przeciwzakrzepowego zarówno krótko-, jak i długoterminowego bez konieczności laboratoryjnego monitorowania parametrów koagulologicznych [30].

Cykl badań RECORD 1-4 (the Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism 1-4)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riwaroksabanu w porównaniu z enoksaparyną oceniono w 4 międzynarodowych wieloośrodkowych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych, z udziałem tysięcy chorych, u których przeprowadzono duże operacje ortopedyczne.

Badanie RECORD 1 [31]

Celem badania była ocena skuteczności i pooperacyjnego bezpieczeństwa profilaktycznego stosowania riwaroksabanu i enoksaparyny u chorych poddanych całkowitej alloplastyce stawu biodrowego.

Metody. Badanie objęło 4541 chorych przydzielonych metodą randomizacji do grupy otrzymującej 10 mg riwaroksabanu doustnie raz na dobę, rozpoczynając jego stosowanie od następnego dnia po przeprowadzonym zabiegu lub 40 mg enoksaparyny podskórnie, rozpoczynając ten

sposób terapii wieczorem dnia poprzedzającego zabieg. Za pierwszorzędowy złożony punkt końcowy oceniający skuteczność przyjęto wystąpienie zakrzepicy żył głębokich (zarówno objawową, jak i bezobjawową — potwierdzoną obustronną wenografią), zatorowość płucną niezakończoną zgonem oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30–42 dni od zabiegu (średnio 35 dni). Za drugorzędowy punkt końcowy przyjęto wystąpienie dużego incydentu zakrzepowo-zatorowego w żyłach głębokich (zakrzepica proksymalnych żył głębokich, zatorowość płucna niezakończona zgonem lub zgon z powodu zakrzepicy żyłnej). W analizie bezpieczeństwa za główny punkt końcowy obu strategii leczenia przyjęto wystąpienie dużego krwawienia.

Wyniki. Pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie skuteczności wystąpił u 18 z 1595 pacjentów (1,1%) w grupie leczonej riwaroksabanem i u 58 z 1558 pacjentów (3,7%) w grupie leczonej enoksaparyną (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR, *absolute risk reduction*] = 2,6%; 95-proc. CI: 1,5–3,7; $p < 0,001$). Rozległe incydenty zatorowo-zakrzepowe stwierdzono u 4 z 1686 chorych (0,2%) leczonych riwaroksabanem i u 33 z 1678 (2,0%) w grupie leczonej enoksaparyną (ARR = 1,7%; 95-proc. CI: 1,0–2,5; $p < 0,001$). Rozległe krwawienia zanotowano u 6 z 2209 pacjentów (0,3%) w grupie przyjmującej riwaroksaban i u 2 z 2224 pacjentów (0,1%) w grupie leczonej enoksaparyną ($p = 0,18$).

Wnioski. 1) Doustne podawanie riwaroksabanu w dawce 10 mg/dobę było istotnie skuteczniejsze w długoterminowej profilaktyce powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych poddanych całkowitej alloplastyce stawu biodrowego niż podskórne podawanie 40 mg LMWH; 2) Oba porównywane leki charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa.

Badanie RECORD 2 [32]

Celem tej próby klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu podawanego raz na dobę w dawce 10 mg przez 31–39 dni z enoksaparyną w dawce 40 mg podawanej podskórnie przez 10–14 dni 2509 pacjentom poddanym operacji całkowitej alloplastyki stawu biodrowego. Przyjęto identyczne pierwszorzędowe punkty końcowe, jak w badaniu RECORD 1. Uzyskane wyniki potwierdziły wyższość riwaroksabanu nad LMWH pod względem skuteczności prewencyjnej, przy podobnej częstości wystąpienia dużych krwawień (0,08%).

Badanie RECORD 3 [33]

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pooperacyjnego, profilaktycznego stosowania riwa-

roksabanu i enoksaparyny u chorych poddanych całkowitej alloplastyce stawu kolanowego.

Metody. Do badania zakwalifikowano 2531 pacjentów, u których rozpoczęto podawanie riwaroksabanu w dawce 10 mg/dobę *p.o.* w okresie od 6. do 8. godziny po operacji lub enoksaparyny w dawce 40 mg/dobę *s.c.* 12 godzin przed operacją. Leki stosowano przez 12 dni. Za pierwszorzędowny, złożony punkt końcowy oceniający skuteczność przyjęto wystąpienie zakrzepicy żył głębokich, zatorowość płucną niezakończoną zgonem oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 13–14 dni od zabiegu. Za drugorzędowny punkt końcowy przyjęto wystąpienie dużego incydentu zakrzepowo-zatorowego w żyłach głębokich (zakrzepica proksymalnych żył głębokich, zatorowość płucna niezakończona zgonem lub zgon z powodu zakrzepicy żylniej oraz objawowy incydent zakrzepowo-zatorowy). Głównym punktem końcowym w zakresie bezpieczeństwa były duże krwawienia. Obecność zakrzepów w żyłach głębokich oceniano wenograficznie lub ultrasonograficznie między 11. a 15. dniem terapii lub wcześniej, jeżeli występowały charakterystyczne objawy kliniczne. W przypadku podejrzenia zatorowości płucnej wykonywano scyntyografię płuc, zdjęcie klatki piersiowej, spiralną tomografię komputerową lub angiografię płucną. U osób, które zmarły, zaplanowano badanie autopsyjne.

Wyniki. Pierwszorzędowny złożony punkt końcowy wystąpił u 79 z 824 (9,6%) pacjentów leczonych riwaroksabanem i u 166 z 878 (18,9%) leczonych enoksaparyną (ARR = 9,2%; 95-proc. CI: 5,9–12,4; $p < 0,001$). Duże powikłania zatorowo-zakrzepowe wystąpiły u 9 z 908 pacjentów (1,0%) leczonych riwaroksabanem i u 24 z 925 (2,6%) leczonych enoksaparyną (ARR = 1,6%; 95-proc. CI: 0,4–2,8; $p = 0,01$). Incydenty objawowe były rzadsze w grupie otrzymującej riwaroksaban niż w grupie odniesienia ($p = 0,005$). Duże krwawienia zanotowano u 0,6% osób leczonych riwaroksabanem i u 0,5% leczonych enoksaparyną. Częstość występowania objawów niepożądanych, głównie żołądkowo-jelitowych, wynosiła odpowiednio 12% i 13%.

Wnioski. 1) Riwaroksaban wykazywał przewagę nad enoksaparyną w zakresie skutecznej profilaktyki powikłań zakrzepowych u osób poddanych całkowitej alloplastyce stawu kolanowego; 2) Porównywane leki nie różniły się pod względem wpływu na częstość krwawień.

Badanie RECORD 4 [34]

Protokół badania różnił się od protokołu badania RECORD3 częstością podawania i dawką enoksaparyny (30 mg/2 ×/d. *s.c.* zamiast 40 mg/raz/d.), co odpowiada amerykań-

skiemu schematowi dawkowania tego leku. Pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił u 67 z 965 (6,9%) pacjentów w grupie przyjmującej riwaroksaban i u 97 z 959 (10,1%) leczonych enoksaparyną (ARR = 3,19%, 95-proc. CI: 0,71–5,67; $p = 0,012$). U 10 z 1526 (0,7%) otrzymujących riwaroksaban i u 4 z 1508 (0,3%) w grupie odniesienia wystąpiły duże krwawienia ($p = 0,11$). Na podstawie uzyskanych danych sformułowano wnioski o wyższości riwaroksabanu w zakresie prewencji zakrzepicy żylniej u pacjentów poddanych całkowitej alloplastyce stawu kolanowego.

Wyniki badań RECORD 1-4

Analiza danych zebranych w 4 badaniach RECORD wykazała, że zakrzepica żył głębokich i zgony z jakiegokolwiek przyczyny występowały o 50–58% rzadziej u osób leczonych riwaroksabanem stosowanym doustnie w dawce 10 mg raz na dobę niż u pacjentów otrzymujących enoksaparynę w iniekcjach podskórnych [35].

Wyniki badań RECORD 1-4 stanowiły silną, obiektywną podstawę dla Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do zarejestrowania w 2008 roku riwaroksabanu w dawce 10 mg do stosowania w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych osób poddanych planowym zabiegom alloplastyki stawów kolanowego i biodrowego [36].

Na podstawie wyników badań EINSTEIN DVT, EINSTEIN *Extension* oraz omawianego wcześniej badania ROCKET-AF we wrześniu 2011 roku Komitet Ekspertów przy EMA pozytywnie zaopiniował wniosek o rozszerzenie rejestracji riwaroksabanu o dwa nowe wskazania, które obejmują kolejno:

- leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich oraz następującą po niej profilaktykę wtórną zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
- prewencję udaru i zakrzepów systemowych u osób dorosłych z „niezastawkowym” migotaniem przedsionków obciążonym jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, takich jak: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ponad 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub TIA.

Badanie ATLAS ACS-TIMI 46

Działanie riwaroksabanu oceniano również u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w randomizowanym badaniu II fazy kontrolowanym placebo, przeprowadzonym w 27 krajach [37].

Do badania zakwalifikowano 3491 chorych ustabilizowanych po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego.

Pacjentów stratyfikowano na podstawie decyzji badacza o przydzieleniu do grupy stosującej jedynie ASA ($n = 761$) lub ASA i pochodną tienopirydyny ($n = 2730$), a następnie poddano randomizacji do grupy otrzymującej dodatkowo placebo lub riwaroksaban w dawce od 2,5 mg, 5 mg do 10 mg 2 razy na dobę przez 6 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa stanowiły klinicznie istotne krwawienia (TIMI duże, TIMI małe lub wymagające zwiększonej uwagi medycznej). Za pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie skuteczności przyjęto zgon, zawał serca, udar mózgu lub ostre, nawracające niedokrwienia wymagające rewaskularyzacji. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiły zgon, zawał serca lub udar mózgu.

Uzyskane dane wskazują, że ryzyko krwawień istotnych klinicznie wzrastało wraz ze zwiększaniem dawki leku. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego określającego skuteczność leku była natomiast mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo (126/2331 [5,6%] *v.* 79/1160 [7,0%]) (HR = 0,79; 95-proc. CI: 0,60–1,05; $p = 0,10$). Riwaroksaban zmniejszał również, w porównaniu z placebo, częstość drugorzędowego punktu końcowego: zgonu, zawału serca lub udaru (87/2331 [3,9%] *v.* 62/1160 [5,5%]; HR = 0,69 [95-proc. CI: 0,50–0,96], $p = 0,027$). Na tej podstawie wysunięto następujące wnioski:

- stosowanie riwaroksabanu w tej grupie pacjentów może zmniejszyć ryzyko wystąpienia dużych incydentów naczyniowych;
- stosowanie riwaroksabanu u chorych ze stabilną chorobą wieńcową może zwiększać ryzyko krwawień;
- skuteczność i bezpieczeństwo riwaroksabanu dodanego do standardowej terapii przeciwplatekowej wymaga potwierdzenia.

Potwierdzenie nastąpiło stosunkowo szybko, ponieważ w październiku 2011 roku firmy Bayer i Johnson & Johnson przekazały wiadomość, że faza III badania ATLAS ACS-TIMI 51 zakończyła się sukcesem. Uzyskane wyniki wskazują na statystycznie istotną redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z terapią standardową plus placebo. Otwierają one drogę do złożenia aplikacji o zaakceptowanie ostrego zespołu wieńcowego jako kolejnego wskazania do stosowania riwaroksabanu [38].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RIWAROKSABANU

Dotychczasowe obserwacje wskazują na dobrą tolerancję riwaroksabanu. Do najczęstszych, przemijających objawów należą krwawienia, bóle głowy, nudności i wymioty. We wrześniu 2011 roku ukazało się doniesienie

wskazujące, że przeciwkrzepliwe działanie riwaroksabanu może być skutecznie zahamowane po podaniu koncentratu czynników osoczkowych. Natomiast metoda ta nie jest skuteczna u osób z krwawieniami po dabigatranie [39]. U niektórych osób stosujących riwaroksaban notowano niewielkie podwyższenie stężenia aminotransferaz [40].

PODSUMOWANIE

Na rynku farmaceutycznym znalazły się niedawno nowe, wysoce selektywne leki przeciwkrzepliwe — riwaroksaban i dabigatran. Szczególnie dużo danych dotyczących skutków działania zebrano w odniesieniu do pierwszego z nich, ponieważ poświęcono mu szeroko zakrojony, międzynarodowy, wielośrodkowy program badawczy, obejmujący ponad 60 000 pacjentów na całym świecie. Był on nakierowany na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego selektywnego inhibitora czynnika Xa w 5 różnych ewentualnych wskazaniach klinicznych. Uzyskane wyniki wskazują, że riwaroksaban stanowi istotny postęp w profilaktyce i leczeniu żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stwierdzono jego przewagę nad standardową terapią przeciwzakrzepową stosowaną w sytuacjach klinicznych, które wymagają krótko- lub długoterminowego podawania LMWH lub antagonistów witaminy K. W badaniach EINSTEIN DVT i EXT wykazano istotną przewagę riwaroksabanu nad leczeniem z użyciem LMWH oraz antagonistów witaminy K (*superiority*), natomiast dabigatran okazał się jedynie „niegorszy od terapii standardowej”. Podobnych dowodów dostarczył cykl badań RECORD 1-4, którym objęto kilkanaście tysięcy chorych poddanych dużym zabiegom ortopedycznym.

W przypadku nieprzewodzenia profilaktyki farmakologicznej, zakrzepy i zatory w żyłach głębokich lub płucnych mogą dotyczyć 50–60% osób poddanych artroplastyce stawów biodrowych i kolanowych. Między innymi z tego powodu wyniki cyklu badań RECORD, wskazujące na istotną przewagę riwaroksabanu nad enoksaparyną w zakresie prewencji poważnych incydentów zakrzepowych, przy zbliżonym ryzyku dużych krwawień, mają bardzo ważne znaczenie kliniczne i ekonomiczne.

Napływające nowe dane sugerują skuteczne działanie riwaroksabanu w profilaktyce wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, otwierają drogę do poszerzenia wskazań dla tego specyficznego inhibitora kaskady krzepnięcia. Pełne potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa obu omawianych inhibitorów proteaz serynowych w profilaktyce i terapii powikłań zakrzepowo-zatorowych wymaga jednak dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Spyropoulos A.C. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2007; 16: 431–440.
2. Levy E., Gabriel S., Dinot J., Rudelli G. Assessing the total cost of management of a patient with deep vein thrombosis (DVT) in France and Italy. *Value Health* 2008; 4: 102–103 (abstrakt).
3. Colman R.W. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J. Exp. Med.* 2006; 203: 493–495 [http://jem.rupress.org/content/203/3/493.full].
4. Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991; 30: 10 363–10 370.
5. Ahmad S.S., London F.S., Walsh P.N. The assembly of the factor X-activating complex on activated human platelets. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 48–59.
6. Mann K.G. Thrombosis: theoretical considerations. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 1657S–1664S.
7. Rupprecht H.J., Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. *Drugs* 2010; 70: 2153–2170.
8. Ansell J., Hirsh J., Poller L., Bussey H., Jacobson A., Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S–233S.
9. Lee Y.K., Player M.R. Developments in factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders. *Med. Res. Rev.* 2011; 31: 202–283.
10. Huisman M.V. The proof for new oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Eur. Orthop. Traumatol.* 2011; 2: 7–14.
11. Huel N.H., Nar H., Pripke H., Ries U., Stassen J.M., Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 1757–1766.
12. Pradaxa Full Prescribing Information. Boehringer Ingelheim, 2010. http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet_ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf, 2010.
13. Stangier J., Stahle H., Rathgen K., Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2008; 47: 47–59.
14. Stangier J., Eriksson B.I., Dahl O.E. i wsp. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J. Clin. Pharmacol.* 2005; 45: 555–563.
15. Eriksson B.I., Dahl O.E., Ahnfelt L. i wsp. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1573–1580.
16. Eriksson B.I., Dahl O.E., Buller H.R. i wsp. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 103–111.
17. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. i wsp. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956.
18. Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H. i wsp. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb. Haemost.* 2011; 105: 721–729.
19. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
20. Hughes S. Therapeutic Goods Administration. Dabigatran (Pradaxa): risk of bleeding relating to use. www.theheart.org, 2011 (abstrakt).
21. Wartak S.A., Bartholomew J.R. Will it change clinical practice? *Cliv. Clin. J. Med.* 2011; 10: 657–664.
22. Xarelto. Xarelto: Charakterystyka produktu. Bayer Schering Pharma AG. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1406.xarelto.html>; 2009.
23. Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitzka D., Mueck W., Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 376–381.
24. Kubitzka D., Becka M., Voith B., Zuehlsdorf M., Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 412–421.
25. Weinz C., Schwarz T., Kubitzka D., Mueck W., Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37: 1056–1064.
26. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G., Decousus H., Prandoni P., Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 675–686.
27. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
28. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. i wsp. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2387–2394.
29. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. i wsp. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2499–2510.
30. Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011; 9: 841–844.
31. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2765–2775.
32. Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. i wsp. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39.
33. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2776–2786.
34. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
35. Turpie A.G. Further insights — a pooled analysis of RECORD 1-4. Thrombosis management — today and tomorrow. Monachium, 6–7 lutego 2009 (abstrakt).
36. Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb. Haemost.* 2011; 105: 444–453.
37. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. i wsp. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
38. Grogan K. Bayer and Johnson & Johnson to file rivaroxaban for ACS by end-2011. *World News* 2011; October 12: (abstrakt).
39. Eerenberg E., Kamphuisen P., Sijpkens M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.
40. Kubitzka D., Becka M., Wensing G., Voith B., Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 — an oral, direct factor Xa inhibitor — after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 873–880.