

10 powodów stosowania rivaroksbanu w terapii przeciwzakrzepowej u osób w podeszłym wieku

10 reasons to use rivaroxaban as an oral anticoagulation therapy in elderly patients

Paweł Balsam

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) są coraz częściej stosowane w polskiej populacji pacjentów z migotaniem przedsionków. Bardzo często są to osoby w podeszłym wieku, u których ryzyko zarówno udaru mózgu/zatorowości obwodowej, jak i krwawienia jest wyższe niż u młodszych osób. Leki z grupy NOAC stosowane u osób w podeszłym wieku cechują się zarówno skutecznością w zabezpieczeniu przed tymi incydentami, jak i odpowiednim profilem bezpieczeństwa w zakresie ryzyka krwawienia. Należy pamiętać, że skuteczność postępowania zależy od stosowania się pacjentów do zalecanej terapii. Wydaje się, że sposób dawkowania (raz/d.) może wpływać na poprawę adherencji do zaleceń lekarskich, zwłaszcza wśród starszych pacjentów, co w codziennej praktyce lekarskiej może się przekładać na poprawę rokowania i bezpieczeństwa.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (2), 106–112

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, doustne antykoagulanty, starsi pacjenci, seniorzy

ABSTRACT

Non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) are increasingly being used in the Polish population of patients with atrial fibrillation. Very often these are elderly, in whom both the risks of stroke/systemic embolism and bleeding are higher than in younger people. NOACs used in the elderly are characterized by both: effective protection against these incidents and relevant safety profile regarding the risk of bleeding. Please note that the effectiveness of the treatment depends on the adherence to the therapy. It seems that the dosing regimen is (ones/day) can lead to improved adherence, especially among elderly patients, which can be translated to the improvement of safety and prognosis.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (2), 106–112

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, elderly patients, seniors

Adres do korespondencji:
dr n. med. Paweł Balsam
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: pawel@balsam.com.pl

WPROWADZENIE

Obecnie postępowanie terapeutyczne zmienia się w kierunku podejścia skoncentrowanego na pacjencie (*patient-based*), co w dużej mierze wynika ze starzenia się populacji wymagającej indywidualizacji postępowania. W związku z wydłużeniem średniego czasu życia oraz starzeniem się populacji osób z tak zwanej generacji *baby boom* urodzonych w latach 40. i 50. liczebność osób w wieku 60 i więcej lat narasta szybciej niż pozostałych. Szacuje się, że w 2050 roku populacja osób w tym wieku przekroczy 2 miliardy na całym świecie [1]. Jednocześnie takie jednostki chorobowe, jak ostre zespoły wieńcowe czy migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), czyli wskazania do terapii przeciwkrwotocznej oraz przeciwzakrzepowej, częściej występują u osób starszych [2–4]. W większości badań klinicznych za punkt odcięcia dla podeszłego wieku uznaje się wiek ponad 65 lat, jednak coraz częściej podkreśla się konieczność podwyższenia tej granicy, co wynika z coraz lepszego stanu zdrowia osób w wieku 65–74 lat. Nawet w skali CHA₂DS₂-VASc inaczej przydziela się punkty osobom w wieku 65–74 oraz 75 i więcej lat. Osoby starsze cechują zmiany w funkcjonowaniu wielu narządów i układów, wyższe ryzyko wystąpienia incydentów niedokrwiennych oraz krwotocznych, liczne choroby współistniejące oraz wskazania do przyjmowania wielu leków, co sprawia, że podjęcie decyzji o leczeniu przeciwzakrzepowym bywa wyzwaniem. Jednak w przypadku stosowania się do zaleceń towarzystw naukowych oraz charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) jest to skuteczne i bezpieczne postępowanie.

ZMIANY ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Zmiany związane z aktywnością i stężeniem czynników krzepnięcia mogą wpływać na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, jednocześnie związana z wiekiem angiopatia amyloidowa podwyższa ryzyko krwawienia [5, 6]. Dodatkowo dysfunkcja śródbłonna, procesy zapalne oraz dysproporcja między stresem oksydacyjnym a przeciwutleniaczami powoduje wzrost związanego z wiekiem ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Należy również pamiętać o stopniowo pogarszającej się z wiekiem funkcji nerek, co również może mieć wpływ na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii przeciwkrwotocznej oraz przeciwzakrzepowej.

W metaanalizie badań dotyczących stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*)

z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat) wykazano, że nie powodują one zwiększonego ryzyka krwawień w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), natomiast ich stosowanie wiąże się z podobną lub nawet wyższą skutecznością w zakresie prewencji incydentów zatorowych [7]. Argumenty przemawiające za wyborem rivaroksabanu dla pacjentów w podeszłym wieku podsumowano poniżej.

Powód 1.

Wśród badań służących ocenie skuteczności i bezpieczeństwa NOAC to właśnie badanie ROCKET AF cechowało się największym odsetkiem pacjentów w podeszłym wieku

W całej populacji badania ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) aż 44% (6229 pacjentów) stanowili chorzy w wieku ponad 75 lat [8]. W przypadku apiksabanu (ARISTOTLE, *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) ten odsetek wynosił 31,2%, a w przypadku dabigatranu — 39,9% [9, 10]. Choć badanie ROCKET AF nie było najliczniejsze z wymienionych, to właśnie w nim największą część badanych stanowili seniorzy, co również przełożyło się na wysoki wskaźnik CHADS₂, który wynosił 3,5. Dla porównania w przypadku badania ARISTOTLE wynosił on 2,1, a w przypadku badania RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy*) — przy dawce dabigatranu 2 razy 150 mg — 2,2 [11, 12].

Powód 2.

Zgodnie z ChPL rivaroksaban można stosować u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z GFR ponad 15 ml/min

Obniżająca się z wiekiem czynność nerek oraz jej wahania wynikające ze współistniejących chorób (nie-wydolność serca, zapalenie płuc) mogą wpływać na stężenie niektórych leków przeciwkrwotocznych oraz przeciwkrzepliwych usuwanych przez nerki, takich jak: heparyny drobnocząsteczkowe, fondaparinux, dabigatran, eptifibatid. Jednocześnie czynność nerek u osób w podeszłym wieku powinna być oznaczana w równaniach uwzględniających wiek i masę ciała, a nie tylko stężenie osoczowe kreatyniny, które zawyżają współczynniki filtracji nerkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [13]. Ostatecznie powyższe zmiany spowodowane starzeniem się organizmu wpływają na zwiększenie toksyczności leków

wydalanych przez nerki, ograniczając korzyści kliniczne związane z ich stosowaniem. Zgodnie z ChPL standardowa dawka rivaroksabanu podawana w ramach profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w przebiegu AF wynosi 20 mg raz/dobę. U osób z klirensiem kreatyniny 15–49 ml/min wynosi 15 mg raz/dobę. Podobne zalecenia podano w konsensusie Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) dotyczącym stosowania NOAC u pacjentów z AF, jednak w aktualizacji wytycznych postępowania z pacjentami z AF opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku podano, że graniczna wartość GFR dla stosowania NOAC wynosi co najmniej 30 ml/min [14, 15].

Powód 3.

Stosowanie rivaroksabanu szeroko przeanalizowano w badaniach klinicznych

Do badania ROCKET AF włączono 14 264 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu [16]. Riwaroksaban w dawce 20 mg stosowanej raz/dobę (pacjentom z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min podawano 15 mg 1 ×/d.) był nie gorszy od warfaryny w prewencji udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, bez znaczącej różnicy w zakresie poważnych krwawień. Krwawienia śródczaszkowe oraz zakończone zgonem występowały rzadziej w grupie pacjentów stosujących rivaroksaban, natomiast poważne krwawienia z przewodu pokarmowego były częstsze w tej grupie. W całej populacji aż 44% (6229 pacjentów) stanowili chorzy w wieku ponad 75 lat [8]. Pierwotny złożony punkt końcowy, w postaci udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, częściej wystąpił w populacji osób starszych (2,57% v. 2,05%/100 pacjentolat; $p = 0,0068$); podobne różnice zaobserwowano w odniesieniu do poważnych krwawień (4,63% u osób starszych v. 2,74%/100 pacjentolat u osób młodszych; $p < 0,0001$). W zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano różnicy między rivaroksabanem a warfaryną w populacji pacjentów w podeszłym wieku.

Badanie nieinterwencyjne XANTUS [17] zaplanowano oraz przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa rivaroksabanu w prospektywnej obserwacji u pacjentów z niezastawkowym AF. Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, ze wskazaniami do przyjmowania leków przeciwzakrzepowych, u których lekarz prowadzący podjął decyzję o leczeniu rivaroksabanem. W rejestrze XANTUS pacjenci cechowali się małą

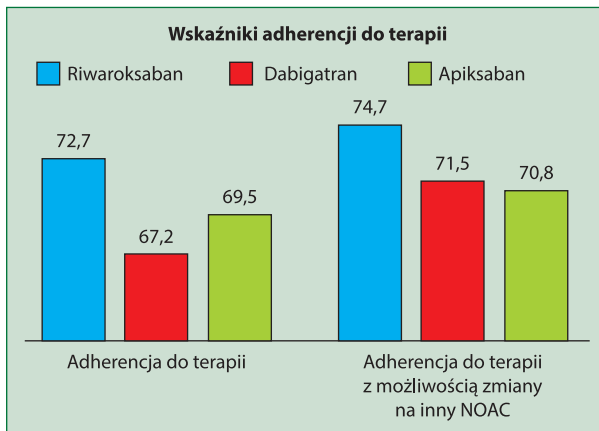
liczbą takich zdarzeń, jak udar mózgu czy powikłania zakrzepowo-zatorowe; stwierdzono małą częstość zgonów z dowolnej przyczyny (1,9%/rok). Często podnoszony w literaturze problem poważnych krwawień z przewodu pokarmowego nie potwierdził obaw lekarzy praktyków — zapadalność na nie przekroczyła 1% na rok (0,9%/rok). Badanie miało charakter prospektywnego rejestru, a należy pamiętać, że rejestry mają znaczącą rolę w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W odróżnieniu od badań klinicznych, z określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, rejestry obrazują to, co dzieje się w codziennej praktyce klinicznej. Rejestr XANTUS potwierdza korzystny stosunek korzyści do ryzyka podczas leczenia rivaroksabanem, który zaprezentowano w badaniu III fazy ROCKET AF.

Powód 4.

Dawkowanie raz dziennie oznacza lepsze stosowanie się do zaleceń

Nieprawidłowe stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania VKA wynosi 22–58% [18]. W porównaniu z VKA leki z grupy NOAC cechują się mniejszą liczbą interakcji, przewidywalną farmakokinetyką i nie wymagają kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Mimo tych zalet wskaźniki adherencji oraz przerywania leczenia przez pacjentów przyporządkowanych do terapii za pomocą NOAC są podobne do VKA [19]. Różnice w zakresie adherencji do NOAC mogą wynikać z dawkowania oraz objawów ze strony przewodu pokarmowego [20]. W retrospektywnej analizie przeprowadzonej przez McHorneya i wsp. [20] porównano odsetek pacjentów, u których wskaźnik dni, w których przyjmowano leki (PDC, *proportion of days covered*), wyniósł co najmniej 0,8. Wskaźnik PDC wyliczano na podstawie danych od ubezpieczycieli oraz danych aptecznych w Stanach Zjednoczonych; liczbę dni, którym odpowiadała ilość zakupionych leków, podzielono przez liczbę dni obserwacji. Następnie oceniono, u jakiego odsetka chorych przyjmujących rivaroksaban, dabigatran oraz apiksaban PDC przekraczał 0,8. Analiza objęła 21 175 pacjentów przyjmujących NOAC ($n = 11\,095$ dla rivaroksabanu, $n = 6548$ dla dabigatranu, $n = 3532$ dla apiksabanu). Najczęstszym wskazaniem do terapii NOAC było niezastawkowe AF (83,2% dla dabigatranu, 88,7% dla apiksabanu oraz 72,8% dla rivaroksabanu).

Pacjenci przyjmujący rivaroksaban charakteryzowali się wyższym odsetkiem adherencji do stosowanej terapii w porównaniu z dabigatranem (72,7% v. 67,2%;



Rycina 1. Odsetek pacjentów osiągających wskaźnik adhezji do terapii PDC (*proportion of days covered* — odsetek dni, w których prawidłowo przyjmowano leki) ponad 0,8 podczas terapii riwaroksabanem, apiksabanem oraz dabigatranem; riwaroksaban versus dabigatran versus apiksaban — $p < 0,001$; NOAC (*non-vitamin K oral anticoagulants*) — doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

$p < 0,001$) oraz apiksabanem (72,7% v. 69,5%; $p < 0,001$; ryc. 1). Po uwzględnieniu możliwości zmiany na inny NOAC riwaroksaban nadal cechował się wyższym odsetkiem adhezji niż dabigatran (74,7% v. 71,5%; $p < 0,001$) oraz apiksaban (74,7% v. 70,8%; $p < 0,001$; ryc. 1). W analizie wieloczynnikowej szanse na uzyskanie PDC ponad 0,8 podczas terapii riwaroksabanem były o 20% większe niż w przypadku apiksabanu, natomiast dla dabigatranu były o 15% niższe niż dla apiksabanu (iloraz szans [OR, *odds ratio*] przy 95-proc. przedziale ufności [CI, *confidence interval*]: dla riwaroksabanu 1,20; CI 1,10–1,31, dla dabigatranu 0,85; CI 0,77–0,93, dla obu porównań z apiksabanem $p < 0,001$). Dawkowanie raz/dobę może być jednym z czynników determinujących adhezję do terapii farmakologicznej.

U pacjentów w starszym wieku poziom komplikacji dotyczących dawkowania leków może mieć istotne znaczenie w odniesieniu do prawidłowej adhezji do zaleceń lekarza. W wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wyraźnie podkreślono znaczenie uproszczenia terapii hipotensyjnej poprzez łączenie substancji w jednej tabletkę, dzięki czemu zmniejsza się liczba pigułek przyjmowanych przez chorego [21]. Przytoczone wyżej badania wskazują również, że bez względu na wiek prosta forma dawkowania wiąże się z wyższym odsetkiem pacjentów prawidłowo przyjmujących leki, a tylko w takiej sytuacji pacjent może odnieść korzyści, jakie zanotowano w badaniach klinicznych.

Powód 5.

Bezpieczeństwo u pacjentów przyjmujących wiele leków

Celem kolejnej analizy badania ROCKET AF, przeprowadzonej przez Piccini i wsp. [22], było przeanalizowanie ryzyka związanego ze stosowaniem riwaroksabanu łącznie z innymi lekami. W populacji pacjentów tego badania 5101 (36%) przyjmowało od 0 do 4 leków, 7298 (51%) przyjmowało 5–9 leków, a 1865 (13%) — ponad 10 leków. Polifarmakoterapia nie powodowała zwiększonego ryzyka udaru mózgu ani zatorowości obwodowej, ale wiązała się z podwyższonym ryzykiem poważnych oraz nieistotnych krwawień (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,47 w przypadku przyjmowania > 10 leków v. grupa chorych przyjmujących ≤ 4 leków, 95% CI 1,31–1,65). Nie odnotowano różnic w zakresie rokowania między pacjentami leczonymi warfaryną i riwaroksabanem, poza chorymi przyjmującymi mniej niż 5 leków. Wśród tych pacjentów stosowanie riwaroksabanu wiązało się z niższym ryzykiem poważnego krwawienia.

Biorąc pod uwagę populację starszych pacjentów, należy uwzględnić fakt stosowania większej liczby leków, co wynika z licznych chorób współistniejących. Z powyższej analizy wynika, że polifarmakoterapia nie zwiększała ryzyka zatorowości, przy czym należy uwzględnić podwyższone ryzyko krwawienia, co jest jednym z elementów oceny ryzyka krwawienia w skali HAS-BLED.

Powód 6.

Możliwość rozkruszania tabletki oznacza łatwość przyjmowania u pacjentów z problemami z połykaniem

Z danych dotyczących stosowania riwaroksabanu oraz apiksabanu w postaci rozkruszonej wynika, że biodostępność jest podobna jak w przypadku postaci nierozkruszonej [14]. Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę riwaroksabanu można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym (bezpośrednio przed zastosowaniem) i podać doustnie. Rozkruszoną tabletkę riwaroksabanu można również podawać przez zgłąbnik żołądkowy, w małej ilości wody, po potwierdzeniu jego prawidłowego umiejscowienia. Przed podaniem leku należy się upewnić, że zgłąbnik znajduje się w żołądku. Na koniec zgłąbnik trzeba przepłukać wodą [23]. W przypadku dabigatranu nie powinno się otwierać kapsułek [14].

Warto również poruszyć temat dzielenia tabletek, co wiąże się z wieloma konsekwencjami [24]. Wadami dzielenia tabletek mogą być:

- zmiana właściwości substancji leczniczej; tabletki powlekane są chronione między innymi przed światłem, wilgocią i temperaturą, ale, naruszając osłonę tabletki, możemy spowodować zmianę jej działania (leki o przedłużonym uwalnianiu, dojelitowe, dożołądkowe itd.);
- różnica dawek w podzielonych tabletkach;
- utrata masy tabletki.

Biorąc powyższe pod uwagę, nie należy dzielić tabletek powlekanych riwaroksabanu ani apiksabanu, co oczywiście nie wyklucza możliwości ich rozkruszania. **Należy pamiętać o tym, że riwaroksaban powinien być przyjmowany z jedzeniem, dzięki czemu jego biodostępność osiąga poziom zbliżony do 100%.**

Powód 7.

Riwaroksaban zapewnia stabilny całodobowy efekt przeciwzakrzepowy

Terapia za pomocą VKA ma wiele ograniczeń utrudniających ich stosowanie. Dawkowanie VKA jest indywidualne, ze znaczną rozpiętością dawek między chorymi. Wynika to między innymi z licznych interakcji lekowych VKA (np. z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi często przyjmowanymi przez osoby w podeszłym wieku), stosowanej diety oraz spożywanego alkoholu. Jednocześnie choroby współistniejące mogą wpływać na wartość INR. Wszystko to sprawia, że konieczna jest regularna, nie rzadziej niż comiesięczna, kontrola INR i ewentualna modyfikacja dawkowania VKA [25]. Mobilność osób starszych często jest ograniczona, co może oznaczać trudności w dostępie do regularnego oznaczania INR, a jednocześnie prawidłowego prowadzenia terapii VKA. Jednym z wyznaczników skuteczności i bezpieczeństwa terapii jest odsetek czasu, w jakim wartość INR pozostaje w zakresie terapeutycznym (TTR, *time in therapeutic range*). Niestety wykazano, że kontrola leczenia VKA mierzona za pomocą wskaźnika TTR jest gorsza u chorych w podeszłym wieku niż u osób młodszych [26]. Dlatego terapia NOAC wśród seniorów w codziennej praktyce lekarskiej może się okazać jeszcze bardziej korzystna niż w reżimie badań klinicznych.

Leczenie riwaroksabanem nie wymaga dostosowywania dawki, kontrolowania parametrów układu krzepnięcia w codziennej praktyce klinicznej ani specjalnych ograniczeń dietetycznych. Więcej; riwaroksaban charakteryzuje się małą liczbą interakcji lekowych, co bardzo upraszcza terapię tym lekiem. Główne przeciwwskazania do równoczesnego stosowania z riwaroksabanem dotyczą następujących substancji lub grup substancji: rifam-

picyna, inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), azole, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina.

Powód 8.

Prostota dawkowania riwaroksabanu

Zgodnie z ChPL we wskazaniu, jakim jest profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym AF, dawka doustna (*p.o., per os*) wynosi 20 mg raz dziennie, **podczas posiłku**. Leczenie należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca ze stosowania leku przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia. U osób z klirensiem kreatyniny większym lub równym 50 ml/min nie ma konieczności modyfikowania dawki, u osób z klirensiem kreatyniny 15–49 ml/min dawka wynosi 15 mg raz/dobę, a u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min nie zaleca się stosowania tego leku.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), dotyczącymi postępowania u pacjentów z AF, dawkę riwaroksabanu należy również zmniejszyć w sytuacji wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (≥ 3 pkt. w skali HAS-BLED).

Powód 9.

Prosty schemat przygotowywania do zabiegów

W przypadku NOAC należy pamiętać o odpowiednim przygotowaniu pacjenta do zabiegu. Leki przeciwzakrzepowe należy odstawić z odpowiednim wyprzedzeniem — zależnie od leku, ryzyka krwawienia oraz czynności nerek. Czas od przyjęcia przez chorego ostatniej dawki do momentu wykonania zabiegu podano w tabeli 1 [14].

Przykładowe zabiegi niewymagające odstawienia leków [14]:

- ekstrakcja jednego do trzech zębów;
- zabiegi zaćmy lub jaskry;
- endoskopia bez biopsji;
- powierzchowna chirurgia.

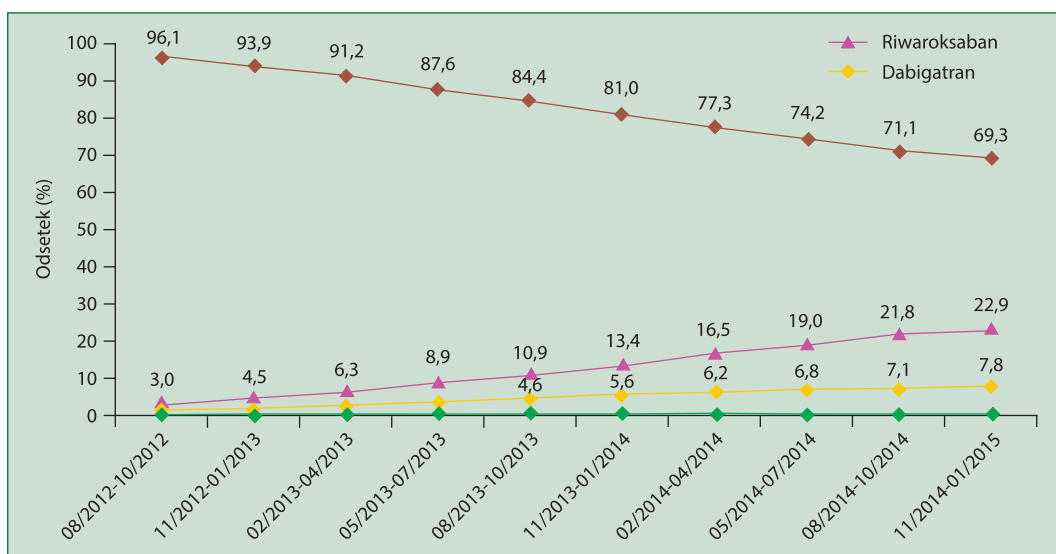
Przykładowe zabiegi cechujące się niskim ryzykiem krwawienia [14]:

- endoskopia z biopsją;
- biopsja prostaty lub pęcherza;
- badanie elektrofizjologiczne lub zabieg ablacji arytmii prawostronnych;
- implantacja stymulatora serca lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), z wyjątkiem obecności anomalii anatomicznych.

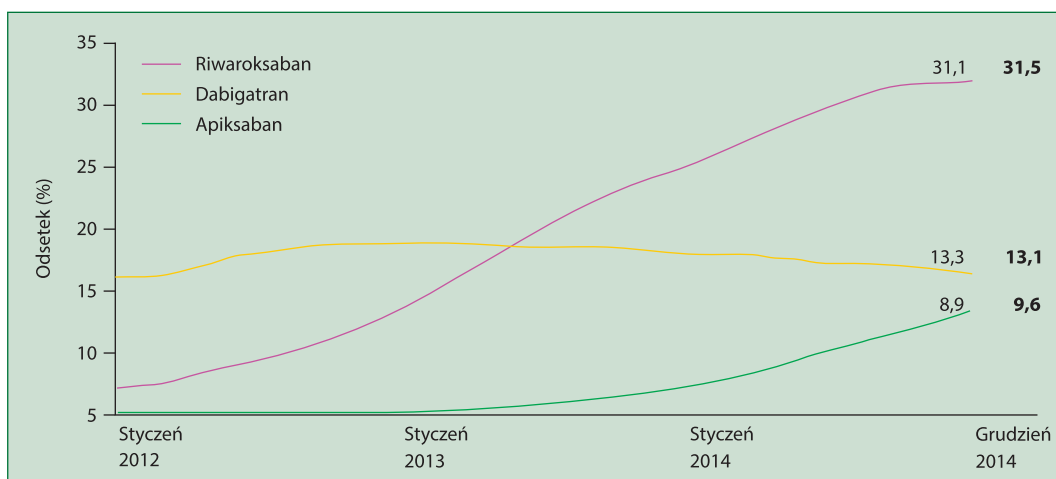
Tabela 1. Czas zaprzestania terapii nowym doustnym antykoagulantem przed zabiegiem zależnie od czynności nerek oraz ryzyka krwawienia (źródło [14])

Wartość CrCl [ml/min]	Czas zaprzestania terapii* [h]			
	Dabigatran		Riwaroksaban/apiksaban/edoksaban	
	Ryzyko zabiegu (krwawienia)			
	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
≥ 80	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
50–80	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48
30–50	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48
15–30	Niewskazany	Niewskazany	≥ 36 h	≥ 48
< 15	Przeciwwskazanie do leczenia			

*W przypadku braku ryzyka krwawienia lub możliwości uzyskania lokalnej hemostazy zabieg przeprowadzić po > 12 h lub 24 h od przyjęcia leku; CrCl (creatinine clearance) — klirens kreatyniny



Rycina 2. Kwartalne udziały terapii pacjentów w rynku leków przeciwzakrzepowych — wyliczenia miesięcznych terapii pacjentów dokonano na podstawie danych o liczbie sprzedanych opakowań, uwzględniając ich dzienne dawkowanie i liczbę tabletek w opakowaniu dla produktów z klas: B01E0 (bezpośredni inhibitor czynnika IIa) bez biwalirudyny, B01F0 (bezpośredni inhibitor czynnika Xa), B01A0 (antagoniści witaminy K) (opracowano na podstawie: IMS Health, baza Data View 01.2015, dane za okres sierpień 2012–styczeń 2015)



Rycina 3. Globalny rynek nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (opracowano na podstawie: IMS MIDAS, Database: MonthlySales grudzień 2014)

Przykładowe zabiegi obciążone wysokim ryzykiem krwawienia [14]:

- ablacje lewostronne: AF, częstoskurcz komorowy;
- znieczulenie podpajęczynówkowe lub podoponowe;
- chirurgia klatki piersiowej;
- chirurgia jamy brzusznej;
- duże zabiegi ortopedyczne;
- biopsja wątroby;
- przezcewkowe usunięcie prostaty;
- biopsja nerki.

Powód 10.

Riwaroksaban to najczęściej przepisywany NOAC na świecie (15 mln pacjentów) i w Polsce

Zgodnie z danymi *IMS Health* riwaroksaban jest najczęściej stosowanym lekiem spośród nowych doustnych antykoagulantów [25, 26]. Na rycinie 2 przedstawiono trendy sprzedaży NOAC w Polsce, a na rycinie 3 — na świecie.

PODSUMOWANIE

Pacjenci w podeszłym wieku z AF są obciążeni wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, co wynika zarówno z samego wieku, jak i chorób współistniejących. Jednocześnie wiek i takie choroby, jak nadciśnienie tętnicze, zwiększają ryzyko powikłań krwotocznych. Wśród osób w podeszłym wieku riwaroksaban wydaje się co najmniej tak skuteczny jak VKA przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo prosty sposób dawkowania (raz/d.) może mieć duże znaczenie w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich w populacji starszych pacjentów. Leki przyjmowane łącznie z riwaroksabanem nie wpływają na jego skuteczność w zakresie prewencji przed udarami mózgu oraz epizodami zatorowości obwodowej.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO, 2016. Dostępne na: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Dostęp: 29.04.2016.
2. Stegeman S., Ecker F., Maio M. i wsp. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority. *Ageing Res. Rev.* 2010; 9: 384–398.
3. Mehta S.R., Boden W.E., Eikelboom J.W. i wsp. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008; 118: 2038–2046.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of

- vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
5. Mari D., Oglia G., Castaldi D. i wsp. Hemostasis and ageing. *Immun. Ageing* 2008; 5: 12.
 6. Veltkamp R., Rizos T., Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39: 963–971.
 7. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S., Lip G.Y. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62: 857–864.
 8. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. i wsp. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130: 138–146.
 9. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. i wsp. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
 10. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2093–2104.
 11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
 12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
 13. Karsch-Volk M., Schmid E., Wagenpfeil S. i wsp. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr.* 2013; 13: 92.
 14. Heiddbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507.
 15. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–1413.
 16. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
 17. Camm A.J., Amarencu P., Haas S. i wsp. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 1145–1153.
 18. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 390–394.
 19. Chatterjee S., Sardar P., Giri J.S. i wsp. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 896–907.
 20. McHorney C.A., Crivera C., Laliberte F. i wsp. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31: 2167–2173.
 21. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
 22. Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B. i wsp. polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016; 133: 352–360.
 23. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego riwaroksaban. 2016.
 24. Matschay A. Dzielenie leków. *Farm. Prakt.* 2016; 2.
 25. Ogbonna K.C., Jeffery S.M. Risk versus benefit of non-vitamin K dependent anticoagulants compared to warfarin for the management of atrial fibrillation in the elderly. *Drugs Aging* 2013; 30: 513–525.
 26. Turk U.O., Tuncer E., Alioglu E. i wsp. Evaluation of the impact of warfarin time in therapeutic range on outcomes of patients with atrial fibrillation in Turkey: perspectives from the observational, prospective WATER Registry. *Cardiol. J.* 2015; 22: 567–575.