

# Leczenie przeciwzakrzepowe chorych z migotaniem przedsionków obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym — u jakich pacjentów warto wybrać riwaroksaban?

Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and high cardiovascular risk — which patients benefit from rivaroxaban therapy?

**Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz**

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Wprowadzenie na rynek leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) zapoczątkowało nową erę profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF). W odniesieniu do wszystkich dostępnych na rynku polskim NOAC (riwaroksaban, apiksaban i dabigatran) wykazano co najmniej taką samą skuteczność jak w przypadku antagonistów witaminy K w zakresie profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy istotnie niższym ryzyku powikłań krwotocznych do ośrodkowego układu nerwowego. Uwzględniając współwystępowanie dodatkowych chorób, współpracę oraz możliwości finansowe pacjenta, można dokonać wyboru spośród dostępnych na rynku NOAC, z których każdy ma swoje unikatowe cechy, wyróżniające go na tle innych i stanowiące o jego wyborze. Niestety, nie ma danych z bezpośrednich porównań NOAC między sobą, gdyż każdy z tych leków w dotychczasowych badaniach klinicznych porównywano z warfaryną i wszelkie porównania między NOAC mają charakter pośredni. W niniejszym opracowaniu zwrócono szczególną uwagę na chorych z AF obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, u kogo z nich warto zastosować riwaroksaban.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 222–226*

**Słowa kluczowe:** niezastawkowe migotanie przedsionków, leczenie przeciwzakrzepowe, riwaroksaban

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel. 58 349 39 20  
e-mail: ludwik@gumed.edu.pl

**ABSTRACT**

The introduction of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) has started a new era in the prevention of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). All NOACs available on Polish pharmaceutical market (rivaroxaban, apixaban and dabigatran) have proven non-inferior efficacy in the prevention of thromboembolic events with significantly lower risk of bleeding to central nervous system compared with vitamin K antagonist. Choosing from the spectrum of available NOACs, each having specific features distinguishing it from other drugs of its class, a therapy can be tailored individually, taking into account comorbidities, patient's compliance and economic situation. Unfortunately, there is no evidence from head-to-head comparisons of NOACs, because in all clinical trials performed up to now the comparisons were made versus warfarin and only indirect comparisons of NOACs are available. The aim of this paper focusing mainly on patients with AF at high cardiovascular risk was to establish which of these patients benefit from rivaroxaban therapy.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 222–226*

**Key words:** nonvalvular atrial fibrillation, anticoagulation, rivaroxaban

**WPROWADZENIE**

Wprowadzenie na rynek leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*) zapoczątkowało nową erę profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Wszystkie dostępne obecnie na rynku polskim NOAC (riwaroksaban, apiksaban i dabigatran) zostały szczegółowo przebadane w dużych badaniach klinicznych. W odniesieniu do wszystkich leków wykazano co najmniej taką samą skuteczność jak w przypadku antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) w zakresie profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy istotnie niższym ryzyku powikłań krwotocznych do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1–3]. Stało się to podstawą do sformułowania zaleceń *European Society of Cardiology* (ESC) [4, 5] rekomendujących stosowanie tych leków u chorych z niezastawkowym AF. Uwzględniając charakterystykę pacjenta, współwystępowanie dodatkowych chorób, współpracę z pacjentem (co ma istotny wpływ na *compliance*) oraz jego możliwości finansowe, można dokonać wyboru spośród dostępnych na rynku NOAC, z których każdy ma swoje unikatowe cechy wyróżniające go na tle innych i stanowiących o jego wyborze.

Od czasu opublikowania badań klinicznych dotyczących riwaroksabanu, apiksabanu i dabigatranu minęło już kilka lat, w czasie których doświadczenie dotyczące stosowania tych leków niewątpliwie się zwiększyło, zwłaszcza

w odniesieniu do najczęściej dotąd stosowanych riwaroksabanu oraz dabigatranu. Pojawiły się też wyniki badań obserwacyjnych i rejestrów, które dodatkowo potwierdzają wyniki badań klinicznych, jak również ujawniają kolejne korzyści związane ze stosowaniem tych leków. Na przykład w rejestrze REVISIT-US (*Real-World Evidence on Stroke prevention in patients with a Trial Fibrillation in the United States*) z riwaroksabanem, potwierdzającym większe bezpieczeństwo leku w porównaniu z warfaryną względem krwotoków śródczaszkowych, dodatkowo wykazano istotną statystycznie, 39-procentową, przewagę riwaroksabanu w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (obejmującego krwawienia śródczaszkowe oraz udary niedokrwienne mózgu) [6]. W innych obserwacjach klinicznych ryzyko dużych i zagrażających życiu krwawień podczas stosowania NOAC, w tym riwaroksabanu, nie okazuje się istotnie wyższe w porównaniu z warfaryną, również u pacjentów w wieku ponad 75 lat [7, 8].

W niniejszym opracowaniu autorka chciałaby zwrócić szczególną uwagę na grupę chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku ze starzeniem się populacji ogólnej i rosnącą zachorowalnością na choroby cywilizacyjne liczba takich chorych stale się zwiększa.

**DUŻE BADANIA KLINICZNE Z NOAC — RÓŻNICE W ZAKRESIE BADANYCH POPULACJI CHORYCH**

Wszystkie NOAC mają wiele wspólnych cech, jednak istnieją między nimi różnice. Niestety, nie ma badań

klinicznych, w których bezpośrednio porównano by NOAC między sobą. Każdy z tych leków w dotychczasowych badaniach porównywano z warfaryną i wszelkie porównania między NOAC mają charakter pośredni. Ważnym elementem w ocenie danego NOAC jest wiedza dotycząca populacji chorych, z udziałem której przeprowadzono dotychczasowe badania kliniczne. Należy zwrócić uwagę na fakt, że badanie ROCKET-AF (*Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation*) z zastosowaniem riwaroksabanu dotyczyło chorych cechujących się stosunkowo dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych [1]. U aż 87% badanych wskaźnik CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> wynosił 3 lub więcej, a jego średnia wartość w badanej populacji była równa 3,5. Dla porównania, w badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy*) z zastosowaniem dabigatranu, jak również ARISTOTLE (*The Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial*) z zastosowaniem apiksabanu liczba takich chorych była mniejsza [2, 3], a średnia wartość CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> stanowiła nieco ponad 2. Badanie ROCKET-AF objęło największą liczbowo grupę chorych cechujących się istotnym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dotyczyło to chorych po przebytych incydentach zakrzepowo-zatorowych, w tym mózgowych, chorych na cukrzycę oraz chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [1]. Powyższe informacje oczywiście nie pozwalają na określenie, który z dostępnych NOAC jest bardziej lub mniej skuteczny w grupie chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jednak z całą pewnością można stwierdzić, że w tej grupie riwaroksaban został przebadany najbardziej.

#### DYSFUNKCJA NEREK — JEJ WPLYW NA STOSOWANIE NOAC

Kolejnym ważnym parametrem klinicznym, który należy brać pod uwagę przy wyborze terapii przeciwzakrzepowej chorych z niezastawkowym AF, jest funkcja nerek. Dysfunkcja tego narządu to jeden z ważnych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a jednocześnie czynnik ryzyka powikłań krwotocznych. Według zaleceń ESC żaden z NOAC nie jest zalecany w przypadku istotnej dysfunkcji nerek (filtracja kłębuszkowa [GFR, *glomerular filtration rate*] ≤ 30 ml/min) [4]. Należy przy tym zwrócić uwagę, że ksabany, do których należy również riwaroksaban, w zdecydowanie mniejszym stopniu są wydalane przez nerki [9]. Znalazło to

swoje odzwierciedlenie w niedawno opublikowanej opinii ekspertów, w której ksabany zalecono jako leki pierwszego wyboru u chorych z umiarkowaną dysfunkcją tego narządu [10]. Dodatkowo należy wspomnieć, że riwaroksaban i apiksaban mają rejestrację w Charakterystyce Produktu Leczniczego w Europie w populacji chorych z GFR w zakresie 15–29 ml/min [9, 11, 12].

#### PACJENT Z CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA — CO WIADOMO Z PIŚMIENNICTWA NA TEMAT STOSOWANIA RIWAROKSABANU

Następnym, niezwykle ważnym parametrem klinicznym, który należy uwzględnić, jest obecność choroby niedokrwiennej serca. Dotychczasowe metaanalizy [13, 14] pokazują, że stosowanie riwaroksabanu nie zwiększa ryzyka zawałów serca ani ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*) w porównaniu z innymi lekami antykoagulacyjnymi (VKA, heparyny, kwas acetylosalicylowy) i placebo, lub prowadzi do statystycznie redukcji występowania takich zdarzeń. W opracowaniu, którego współautorem jest jeden z wiodących autorytetów w dziedzinie arytmologii — profesor Camm z Wielkiej Brytanii [15], riwaroksaban wymienia się jako lek preferowany u chorych z wywiadem stabilnej choroby wieńcowej, po przebytym zawale serca albo w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia zawału serca. Obserwacje te znalazły również potwierdzenie w wynikach prospektywnego badania ATLAS ACS 2 TIMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51*), które wskazują, że u chorych bez AF w wywiadzie, ale z ACS dodanie do podwójnej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) riwaroksabanu w dawce 2 razy po 2,5 mg/dobę prowadzi do istotnie statystycznie redukcji: odsetka zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu o 15%, śmiertelności sercowo-naczyniowej o 38% oraz zgonów z dowolnej przyczyny o 36% [16]. W odniesieniu do dabigatranu i apiksabanu obecnie nie ma podobnych obserwacji. Wyniki badania ATLAS ACS 2 TIMI 51 mogą skłaniać do myślenia o wyborze riwaroksabanu również u chorych z niezastawkowym AF wymagających potrójnej terapii przeciwzakrzepowej po ACS. W aktualnie obowiązujących wytycznych ESC/EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) z 2014 roku dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [17] oraz rekomendacji autorów *European*

Heart Rhythm Association (EHRA) z 2015 roku [9] w schematach potrójnej terapii przeciwzakrzepowej z użyciem riwaroksabanu wymienia się dawkę 15 mg/dobę. Choć brakuje odpowiednich, zakończonych badań klinicznych dotyczących tej dawki, to powyższe wytyczne i rekomendacje [9, 17] z całą pewnością uzasadniają jej zastosowanie w praktyce klinicznej. Toczy się badanie PIONEER AF-PCI (*A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention*), które przyniesie odpowiedź na pytanie, jaką dawkę riwaroksabanu i w jakim schemacie stosować w tej grupie chorych [18].

Ciekawym zagadnieniem jest możliwość zastosowania NOAC u chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym. Korzystne wyniki badania ATLAS ACS 2 TIMI 51 zachęciły do dalszych badań w tym zakresie. Interesujących wyników wstępnych dostarczyło badanie X-PLOER, poświęcone stosowaniu riwaroksabanu w okresie okołozabiegowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym [19], w którym riwaroksaban zapewniał skuteczną antykoagulację. Jednak, ze względu na niewielką liczbę chorych (108 pacjentów), wyniki te wymagają potwierdzenia w większych grupach osób.

#### DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA RIWAROKSABANU

Dokonując wyboru spośród dostępnych na rynku NOAC, niewątpliwie bierze się pod uwagę częstotliwość, z jaką dany lek powinien być stosowany. Istnieje powszechne przekonanie, że dobową liczbą tabletek stosowanych przez pacjenta bezpośrednio wpływa na stopień przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w danych z piśmiennictwa. Na przykład w pracy Laliberté'a i wsp. [20], opartej na analizie danych ponad 10 tys. chorych z AF leczonych dodatkowo z powodu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, przyjmowanie leków raz/dobę wiązało się z lepszym o 26% przestrzeganiem zaleceń niż przyjmowanie leków 2 razy/dobę. Ta sama grupa badaczy doszła do podobnych wniosków w odniesieniu do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego chorych z przewlekłą zakrzepicą żylną [21]. Należy przy tym podkreślić, że osoby z wieloma współwystępującymi chorobami, szczególnie te w starszym wieku, z reguły muszą przyjmować kilka leków na dobę [22], dlatego możliwość stosowania u nich riwaroksabanu raz/dobę niewątpliwie przyczynia się do lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich. Ponadto oso-

biste preferencje pacjenta, dla którego możliwość przyjmowania leku raz/dobę jest ważna, mają duże znaczenie praktyczne. Docenienie tego stanowiska znalazło swoje odzwierciedlenie nawet w zaleceniach ekspertów [15].

Na koniec trzeba wspomnieć o czysto technicznym aspekcie związanym ze stosowaniem riwaroksabanu — lek ten można przełożyć do innego opakowania przed zażyciem bez utraty jego właściwości, a także można go pokruszyć i podać do sondy pacjentowi z zaburzeniami połykania.

#### PODSUMOWANIE

Wszystkie NOAC wykazują co najmniej taką samą skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych jak warfaryna, przy zdecydowanie większym bezpieczeństwie w odniesieniu do powikłań krwotocznych do OUN. Argumentem przemawiającym za wyborem riwaroksabanu jest wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe chorych, w tym szczególnie wywiad stabilnej choroby niedokrwiennej serca lub ACS. Stosowanie riwaroksabanu raz/dobę, jak również możliwość pokruszenia go i podania do sondy pacjentowi z zaburzeniami połykania należy uznać za kolejne sytuacje kliniczne, w których lek ten znajdzie zastosowanie.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Artykuł powstał przy wsparciu firmy Bayer.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
2. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
4. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp.; Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619.
6. Coleman C.I., Antz M., Simard E. i wsp. Real-world evidence on stroke prevention in patients with atrial fibrillation in the United States. Zaprezentowane na: European Cardiac Arrhythmia Society Congress. 17 kwietnia 2016. Paryż, Francja.
7. 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.

8. 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.
9. Heidbuchel 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: 1467–507.
10. Diener H.C., Aisenberg J., Ansell J. i wsp. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur. Heart J.* 2016 Feb 4. pii: ehw069 [złożone do druku].
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Xarelto.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Eliquis.
13. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMI Open* 2012; 2: e001592.
14. Torniyos A., Kehl D., D'Ascenzo F., Komócsi A. Risk of myocardial infarction in patients with long-term non-vitamin k antagonist oral anticoagulant treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016; 58: 483–494.
15. Savelieva I., Camm A.J. i wsp. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37: 32–47.
16. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366: 9–19.
17. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp.; Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619.
18. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. i wsp. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of riva-roxaban and a dose-adjusted oral vitamin k antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am. Heart J.* 2015; 169: 472–478.e5.
19. Vranckx P., Leebeek F.W., Tijssen J.G. i wsp. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLORER Trial. *Thromb. Haemost.* 2015; 114: 258–267.
20. Laliberté F., Nelson W.W., Lefebvre P. i wsp. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv. Ther.* 2012; 29: 675–690.
21. Laliberté F., Bookhart B.K., Nelson W.W. i wsp. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *Patient* 2013; 6: 213–224.
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; 26: 352–360.