

# Riwaroksaban — nowy lek pleiotropowy o szerokim spektrum działań

Rivaroxaban — a new pleiotropic drug with a broad action spectrum

Anna E. Płatek<sup>1, 2</sup>, Filip M. Szymański<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) są lekami, które stosunkowo niedawno wprowadzono do praktyki klinicznej, ale okazały się niezwykle skuteczne i bardzo chętnie oraz szeroko stosowane. Doskonale znana jest skuteczność NOAC, w tym riwaroksabanu, w zapobieganiu udarowi mózgu oraz incydentom zakrzepowo-zatorowym w grupach pacjentów z wielorakimi wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego. Riwaroksaban wykazuje nie tylko korzystny wpływ na procesy zakrzepowo-zatorowe, ale prawdopodobnie powoduje również wiele działań pleiotropowych, które łączą się z ograniczeniem uszkodzenia naczyń krwionośnych związanym z występowaniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz wykazuje potencjał hamowania rozwoju zmian miażdżycowych. W poniższym opracowaniu przedstawiono najnowszą wiedzę dotyczącą nowych potencjalnych wskazań do stosowania tego leku.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (1), 34–40*

**Słowa kluczowe:** riwaroksaban, leczenie przeciwzakrzepowe, działanie pleiotropowe

## ABSTRACT

Non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) are drugs that relatively recently have been introduced into clinical practice, but have proven to be extremely effective and very willingly and widely used. The efficacy of NOAC, including rivaroxaban, in the prevention of stroke and thromboembolic events in groups of patients with multiple indications for antithrombotic therapy is well known. Rivaroxaban not only has a beneficial effect on thromboembolic processes, but probably also causes a number of pleiotropic actions that combine with the reduction of blood vessel damage associated with the presence of cardiovascular risk factors and has the potential to inhibit the development of atherosclerotic lesions. The following study shows the latest knowledge about new potential indications for the use of the drug.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (1), 34–40*

**Key words:** rivaroxaban, anticoagulation, pleiotropic action

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57  
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

## WPROWADZENIE

Riwaroksaban jest jednym z najczęściej stosowanych doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*). Są one alternatywą dla antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) — wykorzystuje się je do zapobiegania udarowi mózgu oraz incydentom zakrzepowo-zatorowym w grupach pacjentów z wielorakimi wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego. Dzięki zakrojonym na szeroką skalę badaniom klinicznym prowadzonym w różnorodnych grupach pacjentów NOAC powoli stają się lekami pierwszego wyboru, zwłaszcza u pacjentów, u których rozpoczynana jest terapia przeciwzakrzepowa [1–3].

Stosowanie NOAC nie ogranicza się jedynie do zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym. Coraz częściej wskazuje się na znaczenie tych leków w leczeniu innych jednostek chorobowych i im zapobieganiu. Zwłaszcza brane są pod uwagę te schorzenia, których występowanie zależy od uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz rozwoju miażdżycy. Koronnym przykładem NOAC, dla których potwierdzono działanie plejotropowe, jest riwaroksaban.

## PODSTAWOWE PRZESŁANKI WPROWADZENIA RIWAROKSABANU DO PRAKTYKI KLINICZNEJ

Riwaroksaban hamuje tworzenie się trombiny i skrzeplin przez bezpośrednie hamowanie czynnika Xa (aktywowanego czynnika X), w ten sposób zapobiega przekształcaniu protrombiny w trombinę i przerywa końcową wspólną ścieżkę kaskady krzepnięcia krwi [4–6]. W badaniach enzymatycznych *in vitro* wykazano, że riwaroksaban kompetycyjnie hamuje ludzki czynnik Xa z 10 000-krotnie większą selektywnością niż w przypadku pokrewnych proteaz serynowych, takich jak trombina i czynniki VIIa, IXa i XIa.

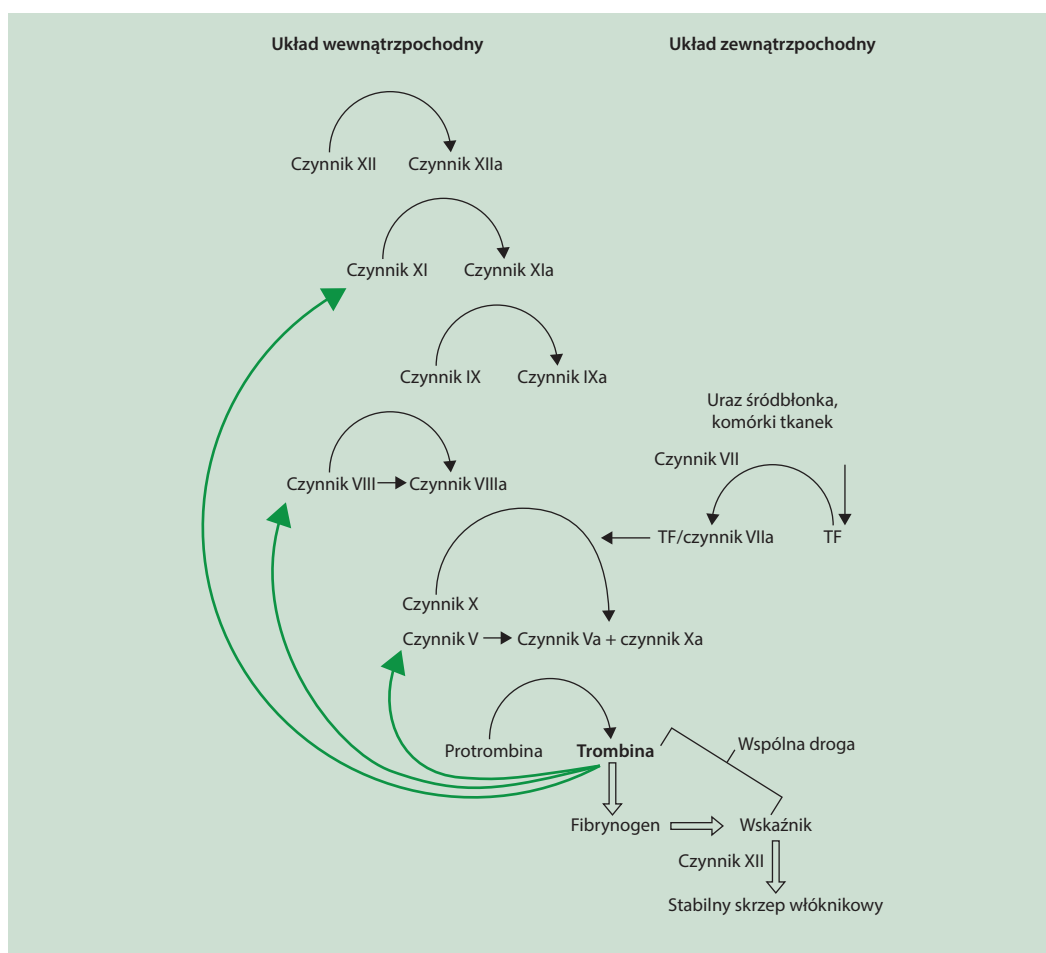
W badaniach, takich jak ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), EINSTEIN DVT itp., wykazano zdolność riwaroksabanu do redukcji ryzyka zakrzepowo-zatorowego występującego w wielorakich sytuacjach klinicznych [7–9]. W badaniu ROCKET-AF losowo przydzielono 14 264 pacjentów z migotaniem przedsionków do riwaroksabanu 20 mg raz na dobę lub VKA. W zapobieganiu udarowi i zatorowi systemowemu riwaroksaban wykazał 21-procentowe zmniejszenie udaru lub zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną.

Przełożyło się to na zarejestrowanie dla riwaroksabanu następujących wskazań do stosowania: profilaktyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytych planowym zabiegu alopastyki stawu biodrowego lub kolanowego; profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynników ryzyka; leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Stosunkowo najnowszym wskazaniem do stosowania leku w dawce 2,5 mg jest profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o etiologii miażdżycowej u dorosłych osób po przebytych ostrym zespole wieńcowym ze zwiększonymi wartościami biomarkerów sercowych.

## PATOFIZJOLOGICZNE MECHANIZMY WPLYWU CZYNNIKA Xa NA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY

Choroby o podłożu miażdżycowym stanowią główną przyczynę zgonów i hospitalizacji w Europie. W klasycznej koncepcji rozwoju miażdżycy przypisuje się kluczową rolę zapaleniu w wystąpieniu i progresji tej choroby [10, 11]. Różne typy komórek zapalnych (np. makrofagi, neutrofile i limfocyty) pełnią kluczową funkcję w destabilizacji i późniejszym pęknięciu lub erozji blaszki miażdżycowej, prowadząc ostatecznie do aterotrombozy [12]. Zapalenie jest ściśle związane z krzepnięciem w kilku stanach patologicznych [13]. Intrygujące, rozległe i wielokierunkowe korelacje między dwoma układami — krzepnięcia i zapalnym — opisano w wielu jednostkach chorobowych, w tym miażdżycy [14, 15].

Szczegółowo badano między innymi geny, które kodują różne czynniki hemostatyczne i ich wpływ na zakrzepicę tętnic *in vivo*. Liczne dane eksperymentalne sugerują rolę składników błon płytkowych i układu krzepnięcia w regulacji progresji miażdżycy. Szczególnie wyrażone jest to na przykład w przypadku płytek krwi, które nie tylko pełnią funkcję hemostazy, ale też ich działanie jest ważne w stanach prozapalnych, takich jak miażdżycy. Ponadto wiele białek krzepnięcia jest zaangażowanych w takie procesy, jak przerwanie bariery śródbłonkowej, stres oksydacyjny, rekrutacja leukocytów, zapalenie, migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*), odpowiedzi immunologiczne, apoptoza płytek krwi i innych komórek oraz angiogeneza [16, 17]. Działania te w większości są mediowane przez kompleks czynnika



**Rycina 1.** Miejsce czynnika Xa w kaskadzie krzepnięcia krwi (opracowano na podstawie: Traczyk W., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wyd. 3. PZWL, Warszawa 2015); TF (*tissue factor*) — czynnik tkankowy

tkankowego i czynnik VIIa (TF-FVIIa, *tissue factor factor VIIa*), czynnik Xa i trombinę.

Ze wszystkich wspomnianych czynników, prawdopodobnie najszersze spektrum działań wykazuje czynnik Xa oraz zależna od niego trombina. Po aktywacji czynnik Xa inicjuje wewnątrzkomórkową sygnalizację w różnych typach komórek układu sercowo-naczyniowego, preferencyjnie za pośrednictwem receptorów aktywowanych przez proteazy typu 2 (PAR-2, *protease-activated receptors 2*) lub — gdy jest w potrójnym kompleksie z TF-FVIIa — zarówno przez PAR-1, jak i PAR-2 (ryc. 1). Receptory PAR-1 i -2 lub oba są obecne w dużej liczbie na komórkach śródbłonna, leukocytach, VSMC, fibroblastach i komórkach dendrytycznych. Zależny od czynnika Xa, przekazywany za pośrednictwem PAR sygnał przyczynia się do wytwarzania prozapalnych cytokin, w tym liganda 2, interleukiny-6 (IL-6), IL-8 i chemokiny (motywu CC) (CCL2) oraz ekspresji cząsteczek adhezji komórkowej, w tym E-selektyny, wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyj-

nej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) i naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), wraz z regulacją wzrostu czynnika tkankowego, proliferacją VSMC i uwalnianiem czynników wzrostu (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, płytek krwi), pochodnego czynnika wzrostu (czynnik wzrostu nowotworów  $\beta$ ) i transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ) [16]. Wszystkie te czynniki mogą się przyczyniać do progresji blaszki miażdżycowej, obejmującej: zapalenie, transmigrację leukocytów, restenozę i angiogenezę. Należy również zauważyć, że remodeling naczyń i tworzenie nowych blaszek miażdżycowych może być zmniejszone przy podawaniu nieswoistych inhibitorów czynnika Xa (heparyny i heparyny o niskiej masie cząsteczkowej) sprzężonych z przeciwciałem przeciw fibrynie [17].

Powstająca przez aktywację czynnika X trombina jest także kluczowa dla krzepnięcia i może również wykazywać różne działania w stosunku do innych układów

(np. układu odpornościowego, nerwowego, żołądkowo-jelitowego i mięśniowo-szkieletowego). Poddana interakcji i aktywacji proteolitycznej jej bezpośrednich celów komórkowych (PAR-1, -3 i -4) trombina jest spleciona z regulacją fizjologii i patofizjologii naczyń [18–21].

### **NOWE KORZYSTNE DZIAŁANIA RIWAROKSABANU POTWIERDZONE W BADANIACH NAUKOWYCH**

Większość dostępnych obecnie badań dotyczących plejotropowego działania riwaroksabanu ogranicza się jeszcze do obserwacji z zakresu badań podstawowych. W modelach zwierzęcych wykazano między innymi, że selektywne hamowanie czynnika Xa zapewnia zmniejszenie restenozy po angioplastyce balonowej tętnic i zmniejsza zwężenie tych naczyń [22]. Oceniono również wpływ riwaroksabanu na indukowane przez czynnik Xa wytwarzanie trombiny i dokonano porównania z inhibitorem trombiny dabigatranem i antagonistą PAR1 (worapaksarem), stosując ludzkie komórki śródbłonka pozyskane z pępownicy. Riwaroksaban był w stanie zapobiec wytwarzaniu trombiny, a tym samym zmniejszał ekspresję cytokin prozapalnych zależnych od trombiny [23]. W innym badaniu wykazano zdolność riwaroksabanu *in vitro* do upośledzenia indukowanej przez trombinę aktywacji płytek krwi uzyskanych od pacjentów z chorobą wieńcową, co sugeruje, że ten inhibitor może być korzystny w kontekście procesu pęknięcia blaszki miażdżycowej [24]. Coraz bardziej podkreśla się rolę czynnika Xa jako kluczowego elementu w kontekście miażdżycy, ponieważ wykazano, że podawanie riwaroksabanu zwiększa stabilność zaawansowanych blaszek miażdżycowych u myszy z niedoborem apolipoproteiny E — potwierdziła to obecność grubszej pokrywy włóknistej i jej zmniejszona erozja [25]. Podobne badania dotyczące osobników z pozbawionych genu ApoE wykazały, że riwaroksaban osłabia progresję blaszki miażdżycowej i destabilizację u myszy ApoE<sup>-/-</sup> co najmniej częściowo przez hamowanie prozapalnej aktywacji makrofagów [26].

Kolejne z nowych badań, o którym warto wspomnieć pod względem plejotropowego działania riwaroksabanu, dotyczyło wpływu leku na neowaskularyzację i angiogenezę [27]. Organizmy modelowe prezentujące niedokrwienie kończyn podzielono na grupy: kontrolne bez cukrzycy, kontrolę cukrzycową oraz grupy leczone riwaroksabanem o małej i dużej dawce, w celu oceny wpływu leku na angiogenezę. Obrazowanie perfuzji metodą Dopplera wykazało, że w grupie leczonej riwaroksabanem odzyskanie przepływu krwi było znacząco zwiększone oraz

wystąpiła większa gęstość naczyń włosowatych. W badaniach *in vitro* ludzkie komórki progenitorowe śródbłonka (EPC, *endothelial progenitor cells*) leczone riwaroksabanem charakteryzowały się znaczną poprawą czynnościową w zakresie migracji i starzenia się w warunkach hiperglikemicznych. Riwaroksaban zwiększał również stężenie śródbłonkowej syntezy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), jak również ekspresję naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w stymulowanych hiperglikemią EPC. Riwaroksaban wspierał tworzenie naczyń u myszy z cukrzycą i poprawę funkcji komórek progenitorowych w warunkach hiperglikemii.

W innym badaniu oceniano wtórną prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych po urazie reperfuzyjnym z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego u myszy i mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko [28]. Po urazie reperfuzyjnym mięśnia sercowego myszy losowo przydzielono do grup, w których nie podawano leków lub leczono przez 14 dni z zastosowaniem niskich i wysokich dawek riwaroksabanu. Po 7 dniach do naczyń wieńcowych podawano czynnik tkankowy, który miał stymulować wystąpienie kolejnego incydentu wieńcowego. W badaniu stwierdzono, że grupa otrzymująca riwaroksaban w dużych dawkach wykazała znacznie większe przeżycie niż grupa nieleczona od 7. dnia (po podaniu czynnika tkankowego) do dnia 14. (pod koniec okresu eksperymentalnego). Frakcja wyrzutowa lewej komory w grupach riwaroksabanu o niskiej i wysokiej dawce poprawiła się w porównaniu z grupą nieleczoną. Co więcej, stężenia mRNA IL-6 i kolagenu  $1\alpha_2$  i  $3\alpha_1$  w lewej komorze serca w grupie z dużą dawką były znacznie zmniejszone w porównaniu z tymi w grupie nieleczonej. W badaniu wskazano, że riwaroksaban poprawił wskaźnik przeżywalności, prawdopodobnie dzięki poprawie czynności serca w wyniku zmniejszenia czynników zapalnych i włóknienia w lewej komorze serca.

Kolejne warte zacytowania badanie oceniało wpływ riwaroksabanu na przebudowę serca spowodowaną przez okresowe niedotlenienie (IH, *intermittent hypoxia*) [29]. Okresowe niedotlenienie powoduje degenerację komórek śródbłonka w małych tętnicach i zwiększa poziom zwłóknienia w mięśniu sercowym lewej komory. Zwiększa również ekspresję PAR-2 oraz fosforylację pozakomórkowej kinazy regulowanej sygnałem 1/2 (ERK, *extracellular signal-regulated kinases*) i jądrowego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) w komórkach śródbłonka naczyń mięśnia sercowego. Jednakże riwaroksaban znacznie hamuje te zmiany. Wyniki te

pokazują, że riwaroksaban osłabia przebudowę zarówno przedsionkową, jak i komorową indukowaną przez IH przez zapobieganie stresowi oksydacyjnemu i zwłóknieniu w wyniku hamowania aktywacji szlaków ERK i NF- $\kappa$ B przez PAR-2. Leczenie riwaroksabanem potencjalnie może się stać nową strategią terapeutyczną w przypadku przebudowy serca u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i migotaniem przedsionków.

Istotne są również doniesienia dotyczące synergistycznego efektu riwaroksabanu i leków przeciwplatek podawanych w prewencji wtórnej u pacjentów z chorobą wieńcową [30]. W omawianym badaniu riwaroksaban hamował wytwarzanie trombiny w zależności od stężenia, a efekt zwiększało podanie samego tikagreloru i tikagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*). Riwaroksaban i tikagrelor zależnie od stężenia hamowały indukowaną czynnikami tkankowymi agregację płytek krwi, a ich połączenie zwiększało hamowanie synergistycznie. Dane te wskazują, że połączenie riwaroksabanu z pojedynczym lub podwójnym lekiem przeciwplatekowym działa synergistycznie pod względem zmniejszenia aktywacji płytek krwi, co może z kolei prowadzić do opóźnionego lub zmniejszonego tworzenia się kompleksów krzepnięcia i na odwrót — zwiększać w ten sposób siłę przeciwzakrzepową.

Niewątpliwie jednymi z najnowszych i najważniejszych badań dotyczących omawianej molekuly były 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*) i COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*), które ugruntowały użycie riwaroksabanu u pacjentów z chorobą wieńcową [31, 32]. W badaniu ATLAS brało udział 15 526 pacjentów, których przydzielono do jednej z trzech grup: przyjmującej riwaroksaban 2,5 mg doustnie 2 razy/dobę, 5 mg doustnie 2 razy/dobę lub placebo 2 razy/dobę podawane równocześnie z samym ASA lub ASA oraz tienopirydyną (klopidogrel lub tyklopidyna). Mediana czasu leczenia wynosiła 13 miesięcy, a ogólny czas trwania terapii wynosił prawie 3 lata. Oba schematy leczenia — 2,5 mg 2 razy/dobę i 5 mg 2 razy/dobę — były skuteczne w dalszym zmniejszeniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle standardowego leczenia przeciwplatekowego. Schemat 2,5 mg 2 razy/dobę zmniejszał śmiertelność i dostępne są dowody, że mniejsza dawka wiązała się z mniejszym ryzy-

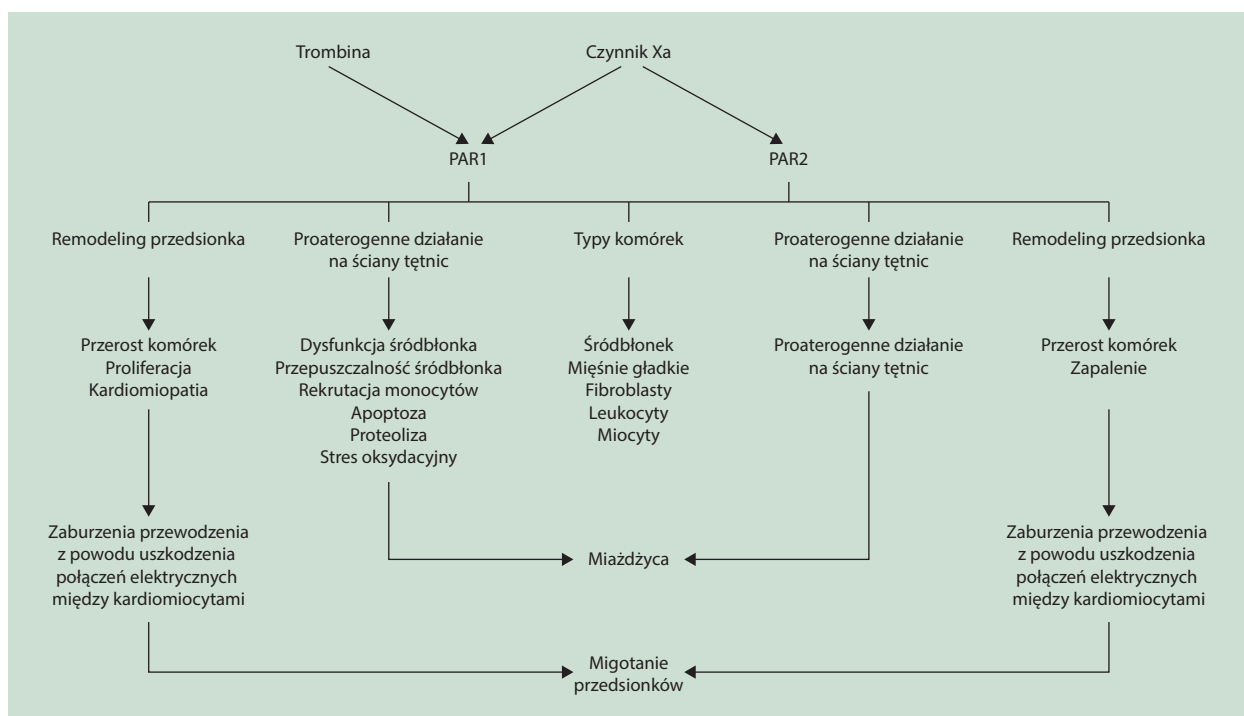
kiem krwawienia. W porównaniu z placebo riwaroksaban istotnie zmniejszał częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Również pierwszy drugorzędowy punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał serca lub udar mózgu) był istotnie rzadziej obserwowany u pacjentów przyjmujących riwaroksaban.

Natomiast w badaniu COMPASS [32] potwierdzono skuteczność riwaroksabanu u pacjentów z chorobą o podłożu miażdżycowym. Do badania COMPASS włączono 27 395 uczestników ze stabilną chorobą wieńcową i/lub chorobą naczyń obwodowych, których randomizowano do grup otrzymujących jeden ze schematów leczenia:

- riwaroksaban (2,5 mg 2  $\times$ /d.) oraz ASA (100 mg raz/d.);
- riwaroksaban (5 mg 2  $\times$ /d.);
- ASA (100 mg raz/d.).

Pacjentów poddano obserwacji pod kątem występowania złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał serca. Ze względu na stwierdzoną istotną wyższość leczenia schematem riwaroksaban (2,5 mg 2  $\times$ /d.) oraz ASA (100 mg raz/d.) badanie przerwano po czasie obserwacji trwającym średnio 23 miesiące. Wykazano, że pierwotny punkt końcowy wystąpił u mniejszej liczby pacjentów w grupie leczonej riwaroksabanem i ASA niż w grupie przyjmującej ASA w monoterapii (4,1% *v.* 5,4% pacjentów), co przekładało się na zmniejszenie tego ryzyka o 24% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,76; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,66–0,86). Podobne różnice odnotowano w stosunku do ryzyka zgonu (3,4% *v.* 4,1%; HR 0,82; 95% CI 0,71–0,96), co odpowiadało redukcji ryzyka o 18%. Mimo że leczenie riwaroksabanem i ASA łączyło się ze wzrostem ryzyka poważnego krwawienia, nie zwiększało jednak ryzyka krwawień śródczaszkowych oraz krwawień zakończonych zgonem. Istotności statystycznej w stosunku do wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego nie odnotowano przy stosowaniu riwaroksabanu w monoterapii.

Należy także wspomnieć o innych czynnikach wykraczających poza kardiologiczne aspekty działania riwaroksabanu, które mogą się okazać istotne w przypadku pacjentów leczonych długotrwale lub tych, u których lek stosuje się po zabiegach alloplastyki stawów [33]. W przypadku VKA wykazano, że zmniejszenie stężenia witaminy K we krwi może powodować osteoporozę, zwapnienie naczyń i hamowanie angiogenezy naczyń. W badaniu



**Rycina 2.** Mechanizm plejotropowego działania riwaroksabanu (na podstawie: Spronk H.M. i wsp. *Cardiovasc. Res.* 2014; 101: 344–351); PAR (*protease-activated receptors*) — receptory aktywowane przez proteazy

dotyczącym obrotu kostnego u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych riwaroksabanem wykazano, że zmiana leczenia z warfaryny na riwaroksaban łączyła się ze wzrostem stężenia markerów tworzenia kości i obniżeniem stężenia markerów resorpcji kości, a jednocześnie zmniejszała sztywność naczyń krwionośnych.

### PLANOWANE BADANIA — PODSUMOWANIE

Wydaje się, że wśród zaplanowanych badań, które mogą jednoznacznie ugruntować plejotropowe działanie riwaroksabanu, najważniejsze jest badanie PRE-FER-AF (*PREvention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation*) [34]. Badanie to ma na celu określenie skuteczności terapii NOAC w zapobieganiu dysfunkcji śródbłonna i progresji miażdżycy u pacjentów z migotaniem przedsionków. Pacjenci z wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc powyżej 2 i bez wcześniejszego wywiadu jawnej klinicznie choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych lub udaru mózgu będą losowo przydzielani do grupy NOAC (dabigatran lub riwaroksaban) lub grupy przyjmującej placebo. Po 12 i 24 miesiącach zostaną wykonane pomiary tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia odzwierciedlające funkcję śródbłonna naczyniowego. Zostanie także zmierzona grubość kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych. Badanie to pozwoli ocenić, czy długotrwałe le-

czenie riwaroksabanem rzeczywiście przynosi wymierne korzyści w odniesieniu do pierwszych etapów aterosklerozy oraz rozwoju miażdżycy.

Podsumowując, dzięki swojemu działaniu riwaroksaban nie tylko korzystnie wpływa na procesy zakrzepowozatorowe, ale także prawdopodobnie powoduje również działania plejotropowe, które wiążą się z redukcją uszkodzenia naczyń krwionośnych wynikającą z występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz ma potencjał hamowania rozwoju zmian miażdżycowych (ryc. 2).

### PIŚMIENICTWO

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15(5): 625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. ESC Scientific Document Group. 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(10): 1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309, indexed in Pubmed: 26324838.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210, indexed in Pubmed: 27567408.
4. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(3): 514–521. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x, indexed in Pubmed: 15748242.
5. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) 2.5 mg film-coated tablets: EU summary of product characteristics. Bayer Pharma AG, Berlin 2013.

6. Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. *Drugs*. 2010; 70(16): 2153–2170, doi: [10.2165/11538030-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11538030-000000000-00000), indexed in Pubmed: [20964458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964458/).
7. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators, ROCKET AF Investigators, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638), indexed in Pubmed: [21830957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/).
8. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014; 124(6): 955–962, doi: [10.1182/blood-2014-03-563577](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577).
9. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37(14): 1145–1153, doi: [10.1093/eurheartj/ehv466](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466), indexed in Pubmed: [26330425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330425/).
10. Ross R, Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115–126, doi: [10.1056/NEJM199901143400207](https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207), indexed in Pubmed: [9887164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887164/).
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917): 868–874, doi: [10.1038/nature01323](https://doi.org/10.1038/nature01323).
12. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16): 1685–1695, doi: [10.1056/NEJMra043430](https://doi.org/10.1056/NEJMra043430), indexed in Pubmed: [15843671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843671/).
13. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999; 341(8): 586–592, doi: [10.1056/NEJM199908193410807](https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410807), indexed in Pubmed: [10451465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451465/).
14. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109(22): 2698–2704, doi: [10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A), indexed in Pubmed: [15184294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184294/).
15. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005; 131(4): 417–430, doi: [10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x), indexed in Pubmed: [16281932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16281932/).
16. Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends Mol Med*. 2008; 14(10): 429–440, doi: [10.1016/j.molmed.2008.08.001](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.08.001), indexed in Pubmed: [18774340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774340/).
17. Borissoff JI, Spronk HMH, Heeneman S, et al. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc Res*. 2009; 82(3): 392–403, doi: [10.1093/cvr/cvp066](https://doi.org/10.1093/cvr/cvp066), indexed in Pubmed: [19228706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228706/).
18. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000; 407(6801): 258–264, doi: [10.1038/35025229](https://doi.org/10.1038/35025229), indexed in Pubmed: [11001069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001069/).
19. Wang D, Paria BC, Zhang Q, et al. A role for Gab1/SHP2 in thrombin activation of PAK1: gene transfer of kinase-dead PAK1 inhibits injury-induced restenosis. *Circ Res*. 2009; 104(9): 1066–1075, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.109.196691](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.196691), indexed in Pubmed: [19359598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359598/).
20. Hirano K. The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(1): 27–36, doi: [10.1161/01.ATV.0000251995.73307.2d](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251995.73307.2d), indexed in Pubmed: [17095716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095716/).
21. Borissoff JI, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364(18): 1746–1760, doi: [10.1056/NEJMra1011670](https://doi.org/10.1056/NEJMra1011670), indexed in Pubmed: [21542745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542745/).
22. Ragosta M, Gimple LW, Gertz SD, et al. Specific factor Xa inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation*. 1994; 89(3): 1262–1271, indexed in Pubmed: [8124815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8124815/).
23. Ellinghaus P, Laux V, Perzborn E. Effect of rivaroxaban on thrombin-induced pro-inflammatory gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *J Thromb Haemost*. 2011(9): 491.
24. Ringwala SM, Dibattiste PM, Schneider DJ. Effects on platelet function of a direct acting antagonist of coagulation factor Xa. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(3): 291–296, doi: [10.1007/s11239-012-0727-5](https://doi.org/10.1007/s11239-012-0727-5), indexed in Pubmed: [22528328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22528328/).
25. Zhou Q, Bea F, Preusch M, et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators Inflamm*. 2011; 2011: 432080, doi: [10.1155/2011/432080](https://doi.org/10.1155/2011/432080), indexed in Pubmed: [21772662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772662/).
26. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al. Rivaroxaban, a novel oral anti-coagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2015; 242(2): 639–646, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023), indexed in Pubmed: [25817329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817329/).
27. Wu TC, Chan JS, Lee CY, et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, improves neovascularization in the ischemic hindlimb of streptozotocin-induced diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 81, doi: [10.1186/s12933-015-0243-y](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0243-y), indexed in Pubmed: [26077117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077117/).
28. Goto M, Miura SI, Suematsu Y, et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, induces the secondary prevention of cardiovascular events after myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *Int J Cardiol*. 2016; 220: 602–607, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.06.212](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.212), indexed in Pubmed: [27390997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390997/).
29. Imano H, Kato R, Tanikawa S, et al. Factor Xa inhibition by rivaroxaban attenuates cardiac remodeling due to intermittent hypoxia. *J Pharmacol Sci*. 2018; 137(3): 274–282, doi: [10.1016/j.jpshs.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2018.07.002), indexed in Pubmed: [30055890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055890/).
30. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V. Effects of rivaroxaban on platelet activation and platelet-coagulation pathway interaction: in vitro and in vivo studies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20(6): 554–562, doi: [10.1177/1074248415578172](https://doi.org/10.1177/1074248415578172), indexed in Pubmed: [25848131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848131/).
31. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9–19, doi: [10.1056/NEJMoa1112277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277), indexed in Pubmed: [22077192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077192/).
32. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators, COMPASS investigators, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14): 1319–1330, doi: [10.1056/NEJMoa1709118](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118), indexed in Pubmed: [28844192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844192/).
33. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, et al. Erratum to: Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2017; 32(8): 983, doi: [10.1007/s00380-017-0966-7](https://doi.org/10.1007/s00380-017-0966-7), indexed in Pubmed: [28314975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314975/).
34. Kim JB, Joung HJ, Lee JM, et al. Evaluation of the vascular protective effects of new oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation (PREFER-AF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1): 422, doi: [10.1186/s13063-016-1541-8](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1541-8), indexed in Pubmed: [27558002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558002/).