

Nowy paradygmat leczenia przeciwzakrzepowego chorób miażdżycowych. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca rivaroksabanu w terapii stabilnej choroby wieńcowej lub objawowej choroby tętnic obwodowych

A new antithrombotic paradigm in the treatment of atherosclerotic diseases
Expert group consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group
on Cardiovascular Pharmacotherapy on the place of rivaroxaban in the treatment
of stable coronary artery disease or symptomatic peripheral artery disease

Marcin Barylski¹, Artur Mamcarz², Janusz Siebert³, Filip M. Szymański⁴,
Krystyna Widecka⁵, Beata Wożakowska-Kapłon^{6,7}, Krzysztof J. Filipiak⁴

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii w Gdańsku

⁴I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁶I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

⁷Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Artykuł publikowany równolegle w: *Choroby Serca i Naczyń* 2019; 16 (1): 1–16, doi: 10.5603/ChSiN.2019.0002

Streszczenie

Na konieczność poprawy skuteczności terapii przeciwzakrzepowej w prewencji wtórnej wskazuje fakt, że intensywne leczenie przeciwplatekcyjne tylko częściowo obniża ryzyko sercowo-naczyniowe. Wyniki badania COMPASS dostarczają dowodów na to, że dodatkowe zablokowanie wybranych pięterek kaskady krzepnięcia może istotnie wpłynąć na dalszą prewencję poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w wybranej populacji chorych. Niniejszy dokument stanowi opinię grupy ekspertów będącą podsumowaniem najnowszej wiedzy dotyczącej leczenia przeciwzakrzepowego w stabilnej chorobie wieńcowej i chorobie tętnic obwodowych.

Słowa kluczowe: rivaroksaban, kwas acetylosalicylowy, stabilna choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, leczenie przeciwzakrzepowe

Folia Cardiologica 2019; 14, 1: 30–45

Wprowadzenie

Farmakoterapia pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) lub chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) stanowi niezwykle ważny element nowoczesnego i kompleksowego leczenia ukierunkowanego na jak największą redukcję wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*). Wprowadzenie w XX wieku do terapii kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) było krokiem milowym postępowania przeciwzakrzepowego w chorobach układu CV – obniżyło o 1/5 ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac event*) u pacjentów ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) [1]. Jednak, mimo stosowania ASA oraz innych leków o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko CV, w prewencji wtórnej każdego roku u 5–10% pacjentów z CVD występuje zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn CV [1]. Powodem takiego stanu jest rezydualne ryzyko CV definiowane jako ryzyko zdarzeń CV, które utrzymuje się mimo stosowania wszystkich dostępnych metod prewencji. Początkowo na ryzyko to zwrócono uwagę w kontekście stosowania inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyn), gdy poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy dodatkowe leczenie dyslipidemii aterosennej poprawi skuteczność prewencji, jeśli pacjent jest optymalnie leczony statyną [2]. W ostatnich latach – obok ryzyka rezydualnego związanego z zaburzeniami lipidowymi – podkreśla się również zapalne komponenty tego ryzyka. Stały się one celem badań JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) i CANTOS (*Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) [3, 4]. Jednocześnie coraz częściej badacze zwracają uwagę na fakt, że ryzyko rezydualne obejmuje także komponent związany z krzepnięciem krwi, a w literaturze pojawiają się liczne postulaty o potencjalnych korzyściach wynikających z dodatkowego zablokowania wybranych pięterek kaskady krzepnięcia [5].

W ostatnich latach rozpoczęto badania nad skutecznością zastąpienia ASA lub dodania do ASA innych leków przeciwplateletowych (tj. antagonistów receptora P2Y₁₂ [klopidogrelu, tikagreloru], antagonistów receptora tromboksanu A₂ [terutrobanu], antagonistów receptora PAR1 [wo-rapaksaru]) lub warfaryny. Badania te nie doprowadziły do jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu tych interwencji na klinicznie istotne punkty końcowe, w tym na zgony. Jeśli nawet obserwowano obniżenie ryzyka zdarzeń CV w porównaniu ze stosowaniem samego ASA, to odbywało się to kosztem istotnego zwiększenia ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego i innych poważnych krwawień [6–12]. W związku z tym zachodziła potrzeba poprawy skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego bez powodowania nadmiernego wzrostu ryzyka krwawienia.

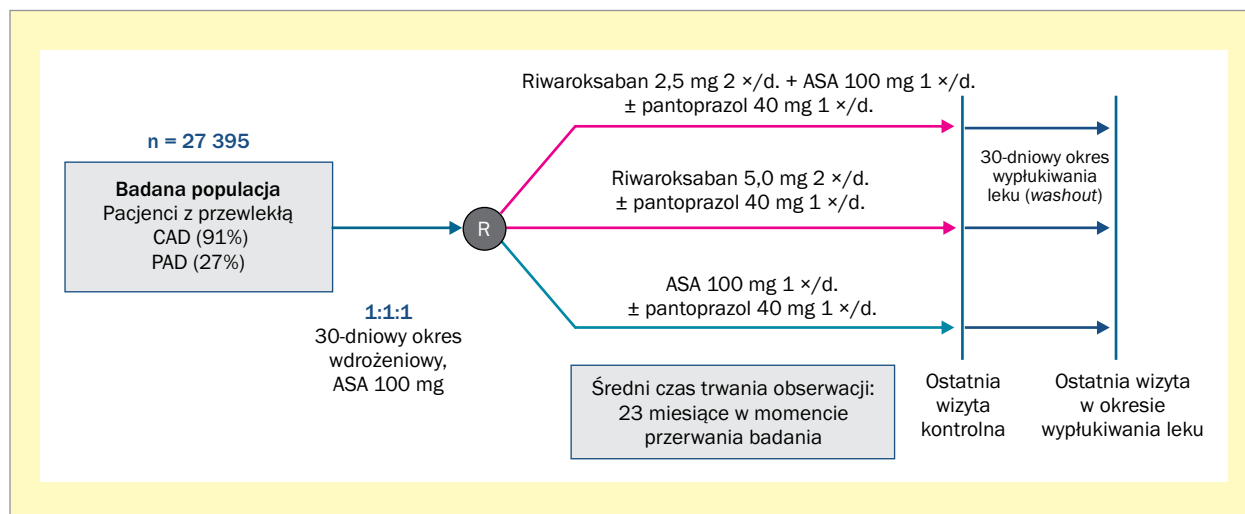
W tym kontekście powstała nowa koncepcja terapii polegająca na dodaniu inhibitora czynnika krzepnięcia Xa (riwaroksabanu) w małej dawce (2 × 2,5 mg) do monoterapii przeciwplateletowej ASA (100 mg). Takie postępowanie miało mieć znacznie większy potencjał wpływający na zdarzenia CV, zwłaszcza jeśli można byłoby to osiągnąć przy dopuszczalnym wzroście ryzyka krwawienia. Pomysł ten już wcześniej sprawdzono w badaniu 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*), w którym u pacjentów po niedawno przebyłym ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) dołączenie riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg do podwójnego leczenia przeciwplateletowego skutkowało zmniejszeniem częstości zdarzeń CV [13]. Dodatkowo postanowiono sprawdzić, czy sam lek przeciwkrzepliwym w umiarkowanej dawce (2 × 5 mg) może mieć przewagę nad terapią przeciwplateletową w zapobieganiu poważnym zdarzeniom CV u pacjentów ze stabilną chorobą naczyniową [14].

Badanie COMPASS – nowa era trombokardiologii

Podczas kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), odbywającego się 26–30 sierpnia 2017 roku w Barcelonie, przedstawiono wyniki badania COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) służącego ocenie efektywności różnych strategii leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji wtórnej zdarzeń CV w grupie chorych ze stabilną chorobą miażdżycową [15].

Próbie kliniczną przeprowadzono w 602 ośrodkach, w 33 krajach. Było to badanie z randomizacją, z udziałem grupy kontrolnej, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i trwało do momentu wystąpienia określonej liczby zdarzeń CV. Randomizacja odbywała się w stosunku 1:1:1. Do badania włączono 27 395 chorych ze stabilną miażdżycą tętnic (CAD [91% badanych] i/lub PAD [27% badanych]), których przydzielono losowo do jednej z trzech grup terapeutycznych:

- leczonych riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg + ASA w dawce 100 mg;
 - leczonych riwaroksabanem w dawce 2 razy 5 mg + placebo (w zastępstwie ASA);
 - leczonych ASA w dawce 100 mg + placebo (w zastępstwie riwaroksabanu) (ryc. 1) [15].
- Definicja CAD obejmowała (jedno z poniższych):
- zawał serca w minionych 20 latach;
 - wielonaczyniową chorobę wieńcową z występującymi obecnie lub w przeszłości objawami stabilnej lub niestabilnej dławicy piersiowej;
 - wielonaczyniową przezskórną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*);



Rycina 1. Badanie COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) – schemat badania (opracowano na podstawie [15]); ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; n – liczba pacjentów; CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa; PAD (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych; R – randomizacja

– wielonaczyniowe pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*).

U osób z CAD poniżej 65. roku życia miażdżycy musiała współistnieć w co najmniej dwóch łożyskach naczyniowych lub chorzy u tych chorych musiała występować dodatkowo nie mniej niż dwa czynniki ryzyka spośród następujących: czynny nikotynizm, cukrzyca, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min, niewydolność serca lub przebyty nielakunarny udar niedokrwienny mózgu co najmniej miesiąc wcześniej [15].

Definicja PAD obejmowała (jedno z poniższych):

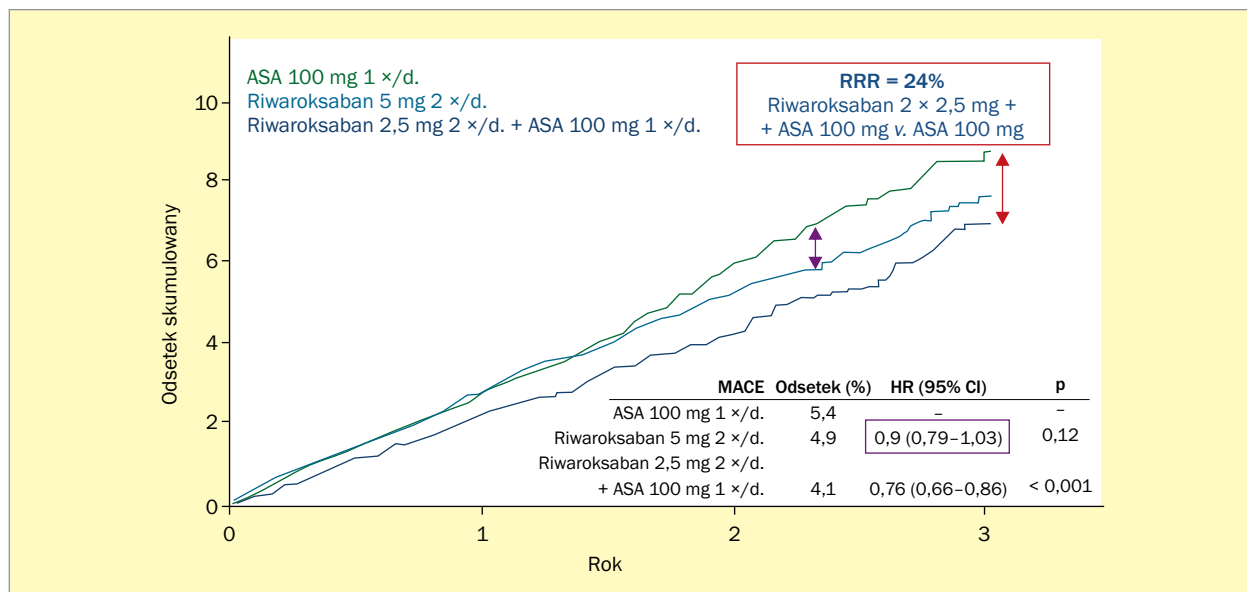
- stan po pomostowaniu aortalno-udowym, po pomostowaniu tętnic kończyn, po przezskórnej angioplastyce tętnic biodrowych lub pod pachwinowych;
- stan po amputacji kończyny lub stopy z powodu choroby tętnic;
- chromanie przestankowe w wywiadzie ze spełnionym co najmniej jednym z wymienionych kryteriów:
 - wskaźnik kostka-ramię (ABI, *ankle-brachial index*) poniżej 0,90,
 - istotne ($\geq 50\%$) zwężenie tętnicy obwodowej stwierdzone w angiografii lub ultrasonografii dopplerowskiej;
- stan po rewaskularyzacji tętnic szyjnych lub bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej co najmniej 50% stwierdzone w angiografii lub ultrasonografii dopplerowskiej.

Takie założenia dotyczące kryteriów włączenia spowodowały, że w badaniu COMPASS wzięli udział pacjenci z bardzo zaawansowaną postacią miażdżycy. Należy zwrócić uwagę, że z badania wyłączeni byli chorzy przyjmujący doustne antykoagulanty (OAC, *oral anticoagulants*) lub

poddani podwójnej terapii przeciwplatekowej. Pozostałe kryteria wyłączenia z badania obejmowały: wysokie ryzyko krwawienia, udar mózgu przebyty w ostatnim miesiącu bądź kiedykolwiek przebyty udar krwotoczny lub lakunarny mózgu, niewydolność serca w III lub IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA) lub istotne uszkodzenie lewej komory (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] < 30%), zaawansowaną niewydolność nerek (eGFR < 15 ml/min), przyjmowanie innego niż ASA leku przeciwplatekowego [15].

Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował udar mózgu, zawał serca lub zgon z przyczyn CV. Wyznaczono trzy drugorzędowe punkty końcowe. W skład pierwszego wchodziły udar niedokrwienny mózgu, zawał serca, ostre niedokrwienie kończyny lub zgon z powodu choroby wieńcowej. W skład drugiego zaliczono udar niedokrwienny mózgu, zawał serca, ostre niedokrwienie kończyny lub zgon z przyczyn CV. Trzecim drugorzędowym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Analizowano również poszczególne podpunkty osobno oraz częstość hospitalizacji z przyczyn CV, rewaskularyzacji, amputacji kończyn, zakrzepicy w stentach, dławicy piersiowej, niewydolności serca, żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, zatrzymań krążenia i nowych rozpoznań chorób nowotworowych.

Głównym punktem końcowym dla bezpieczeństwa było wystąpienie poważnego krwawienia według zmodyfikowanych kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*). W skład poważnych krwawień wchodziły krwawienia zakończone zgonem, objawowe krwawienie do ważnego życiowo organu, krwawienie z miejsca operowanego wymagające reoperacji, krwawienie wymagające hospitalizacji. Punkt końcowy określający zysk kliniczny netto



Rycina 2. Badanie COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) – riwaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 100 mg raz/dobę prowadził do 24-procentowego zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (udar mózgu, zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) (na podstawie [15]); RRR (*relative risk reduction*) – względne obniżenie ryzyka; MACE (*major adverse cardiac event*) – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności

obejmował zgony CV, udar mózgu, zawał serca, krwawienia zakończone zgonem i objawowe krwawienia do ważnego życiowo organu.

Badanie COMPASS przerwano 6 lutego 2017 roku (rok przed planowaną datą zakończenia) z powodu przewagi stosowania riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg w połączeniu z ASA 100 mg, po średnim okresie obserwacji 23 miesiące.

Średni wiek badanej populacji wyniósł 68,2 roku, a mężczyźni stanowili 78% chorych. Leki hipolipemizujące przyjmowało 89,8% badanych, inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany – 71,2%, beta-adrenolityki – 70%. Średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 136/78 mm Hg. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego było równe 162 mg/dl [15]. Dlatego należy podkreślić, że znaczny odsetek osób włączonych do badania COMPASS był efektywnie leczony.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (udar mózgu, zawał serca lub zgon z przyczyn CV) występował istotnie rzadziej u chorych przyjmujących riwaroksaban i ASA w porównaniu z chorymi leczonymi samym ASA (379 chorych [4,1%] v. 496 chorych [5,4%]). Względne zmniejszenie częstości zdarzeń wyniosło 24% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,76; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,66–0,86; $p < 0,001$). W grupie leczonej samym riwaroksabanem w dawce 5 mg pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 448 chorych (4,9%) i częstość ta nie różniła się istotnie statystycznie od notowanej w grupie

leczonej ASA (HR 0,90; 95% CI: 0,79–1,03; $p = 0,12$) (ryc. 2) [15].

Co interesujące, największa redukcja ryzyka dużych zdarzeń dotyczyła udaru mózgu. Wystąpił on u 142 chorych (1,6%) w grupie leczonej ASA i u 83 (0,9%) w grupie leczonej ASA z riwaroksabanem (HR 0,58; $p < 0,001$) (ryc. 3) [15].

Drugorzędowy punkt końcowy, złożony z udaru niedokrwiennego mózgu, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu CAD, rzadziej występował w grupie chorych, którzy otrzymywali riwaroksaban i ASA (329 chorych [3,6%] v. 450 chorych [4,9%]; HR 0,72; 95% CI: 0,63–0,83; $p < 0,001$). Drugorzędowy punkt końcowy, złożony z udaru niedokrwiennego mózgu, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyn CV, również rzadziej obserwowano w grupie leczonej riwaroksabanem i ASA w porównaniu z grupą leczoną tylko ASA (389 chorych [4,3%] v. 516 chorych [5,7%]; HR 0,74; 95% CI: 0,65–0,85; $p < 0,001$). Także liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny była o 18% mniejsza w grupie przyjmującej riwaroksaban z ASA w porównaniu z samym ASA (313 chorych [3,4%] v. 378 chorych [4,1%]; HR 0,82; 95% CI: 0,71–0,96; $p = 0,01$) [15].

Poważne krwawienia częściej występowały w grupie leczonej riwaroksabanem i ASA w porównaniu z grupą leczoną samym ASA (288 chorych [3,1%] v. 170 chorych [1,9%]; HR 1,70; 95% CI: 1,40–2,05; $p < 0,001$). Było to głównie spowodowane częstszym występowaniem krwawień z przewodu

Główny punkt oceny skuteczności: MACE	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ×/d. + ASA 100 mg raz/d., n (%)	ASA 100 mg raz/d. n (%)	HR	HR (95% CI)	p
CAD/PAD łącznie	379 (4,1)	496 (5,4)	0,76		< 0,001
Udar mózgu	83 (0,9)	142 (1,6)	0,58		< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	160 (1,7)	203 (2,2)	0,78		0,02
Zawał serca	178 (1,9)	205 (2,2)	0,86		0,14
CAD	347 (4,2)	460 (5,6)	0,74		< 0,0001
PAD	126 (5,1)	174 (6,9)	0,72		< 0,005

Rycina 3. Badanie COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) – riwaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 100 mg raz/dobę prowadził do 42-procentowego zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu oraz 22-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [15]; MACE (*major adverse cardiac event*) – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa; PAD (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych; RRR (*relative risk reduction*) – względne zmniejszenie ryzyka

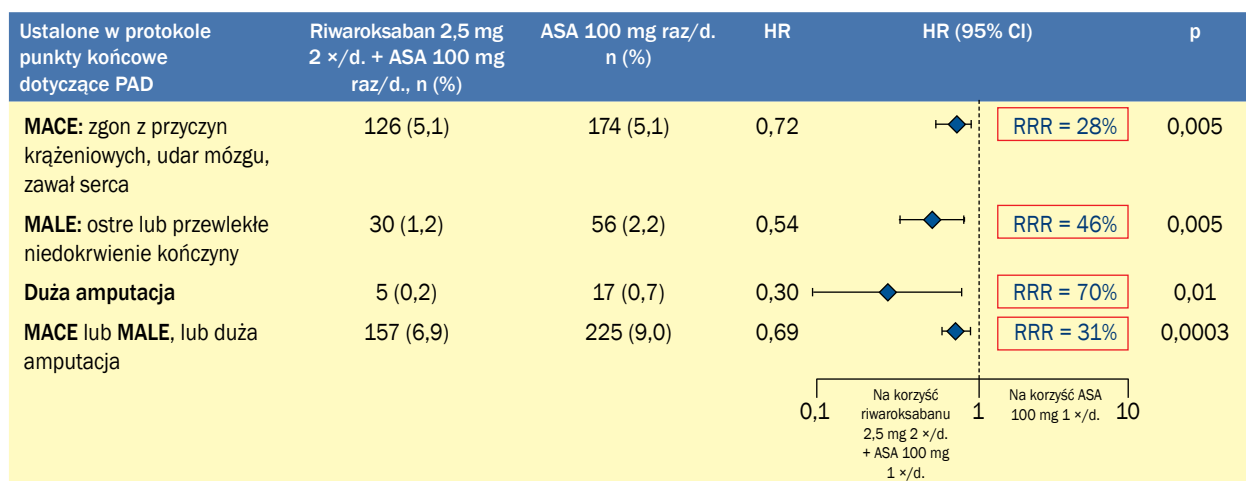
Punkt końcowy	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ×/d. + ASA 100 mg/d. n = 9152	ASA 100 mg/d. n = 9126	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ×/d. + ASA 100 mg/d. v. ASA 100 mg/d. HR (95% CI)	p
Duże krwawienie wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH	288 (3,1%)	170 (1,9%)	1,70 (1,40–2,05)	< 0,001
Zakończone zgonem	15 (0,2%)	10 (0,1%)	1,49 (0,67–3,33)	0,32
Niezakończone zgonem krwawienie wewnątrzczaszkowe	21 (0,2%)	19 (0,2%)	1,10 (0,59–2,04)	0,77
Niezakończone zgonem krwawienie w innym narządzie o znaczeniu krytycznym	42 (0,5%)	29 (0,3%)	1,43 (0,89–2,29)	0,14

Rycina 4. Badanie COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) – riwaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 100 mg raz/dobę zwiększył częstość występowania dużych krwawień, bez jednoczesnego wpływu na krwawienia wewnątrzczaszkowe i zakończone zgonem (opracowano na podstawie [15]); HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) – Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy

pokarmowego (1,5% v. 0,7%; HR 2,15; 95% CI: 1,6–2,89; p < 0,001). Co ważne, nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania krwawień wewnątrzczaszkowych (0,3% v. 0,3%; HR 1,16; 95% CI: 0,67–2,00; p = 0,60) ani krwawień zakończonych zgonem (0,2% v. 0,1%; HR 1,49; 95% CI: 0,67–3,33; p = 0,32) (ryc. 4). Poważne krwawienia występowały częściej w grupie otrzymującej sam riwaroksaban w porównaniu z ASA w monoterapii (2,8% v. 1,9%; HR 1,51; 95% CI: 1,25–1,84; p < 0,001). W tym porównaniu

częściej stwierdzano zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego (HR 1,40; 95% CI: 1,02–1,93; p = 0,04), jak i krwawienia wewnątrzczaszkowe (HR: 1,80; 95% CI: 1,09–2,96; p = 0,02) [15].

Należy podkreślić, że na prośbę Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) rozszerzono definicję dużego krwawienia i w badaniu COMPASS obejmowała również względnie małe krwawienia, które były powodem zgłoszenia się pacjenta na oddział ratunkowy



Rycina 5. Badanie COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) – u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) – riwaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 100 mg raz/dobę prowadził do zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac event*) o 28%, poważnych zdarzeń w obrębie kończyn (MALE, *major adverse limb event*) o 46% i dużych amputacji o 70% (opracowano na podstawie [17]); HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; RRR (*relative risk reduction*) – względne obniżenie ryzyka

lub prowadziły do hospitalizacji, nawet jednodniowej. Gdyby zastosowano standardową definicję dużego krwawienia według ISTH, to w grupie leczonej riwaroksabanem i ASA stwierdzono by o około 1/3 mniej dużych krwawień niż w przypadku zastosowania definicji zmodyfikowanej (206 chorych [2,3%]).

Mimo istotnie większej liczby powikłań krwotocznych – po uwzględnieniu redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego – leczenie riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg w połączeniu z ASA w dawce 100 mg przynosi korzyść kliniczną *netto* w postaci 20-procentowego względnego obniżenia ryzyka zdarzeń CV (431 chorych [4,7%] v. 534 chorych [5,9%]; HR 0,80; 95% CI: 0,70–0,91; $p < 0,001$). Takiej korzyści nie odnotowano natomiast w grupach poddanych monoterapii riwaroksabanem lub ASA (5,5% v. 5,9%; HR 0,94; 95% CI: 0,84–1,07; $p = 0,36$) [15].

Wyniki badania COMPASS oceniano również osobno u pacjentów z CAD (91% badanej populacji) oraz u pacjentów z PAD (27% badanej populacji) [16, 17]. W podgrupie osób z CAD obniżenie ryzyka MACE, zawału serca i udaru mózgu w przypadku stosowania terapii skojarzonej riwaroksabanem i ASA w porównaniu z monoterapią ASA była spójna z wynikami całej populacji badania COMPASS, a liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny zmniejszyła się o 23% (HR 0,77; 95% CI: 0,65–0,90; $p = 0,0012$). Względne ryzyko dużego krwawienia, krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrzczaszkowego również było podobne [16].

W podgrupie osób z PAD obniżenie ryzyka MACE i ostrego niedokrwienia kończyny w grupie poddanej terapii skojarzonej riwaroksabanem i ASA w porównaniu z monoterapią ASA

wyniosła 29% (HR 0,71; 95% CI: 0,57–0,88; $p = 0,0019$) i również była spójna z wynikami całej populacji badania [17]. Dodatkowo wykazano 46-procentową redukcję ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń w obrębie kończyn (MALE, *major adverse limb event*) definiowanych jako ostre niedokrwienie kończyny lub interwencja naczyniowa w przewlekłym niedokrwieniu kończyny (HR 0,54; 95% CI: 0,35–0,84; $p = 0,0054$), 70-procentowe zmniejszenie liczby dużych amputacji kończyn (HR 0,30; 95% CI: 0,11–0,80; $p = 0,011$) oraz 46-procentową redukcję ryzyka MALE łącznie z dużymi amputacjami kończyn (HR 0,54; 95% CI: 0,35–0,82; $p = 0,0037$) (ryc. 5). Nie zaobserwowano korzyści w postaci ograniczenia liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,91; 95% CI: 0,72–1,16, $p = 0,45$), co może wynikać z wielkości populacji z PAD w badaniu COMPASS [17]. Liczba powikłań krwotocznych była podobna jak w całej populacji badania, natomiast – biorąc pod uwagę liczbę przypadków MACE, MALE, dużych amputacji oraz krwawień zakończonych zgonem i objawowych krwawień do ważnych życiowo organów – leczenie riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg w połączeniu z ASA 100 mg w porównaniu z monoterapią ASA przyniosło 28-procentową korzyść kliniczną *netto* (169 chorych [7%] v. 234 chorych [9%]; HR 0,72; 95% CI: 0,59–0,87; $p = 0,0008$) [17].

Podsumowując, w badaniu COMPASS wykazano, że w populacji pacjentów ze stabilną CVD dodanie riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg do ASA w dawce 100 mg skutkowało, w porównaniu z monoterapią ASA 100 mg, znamiennej korzyścią w zakresie występowania incydentów CV, a w szczególności:

- 24-procentową redukcją ryzyka MACE, czyli łącznego ryzyka udaru mózgu, zawału serca i zgonu z przyczyn CV;
- 42-procentową redukcją ryzyka udarów mózgu;
- 22-procentową redukcją ryzyka zgonów z przyczyn CV;
- 46-procentową redukcją ryzyka ostrego lub przewlekłego niedokrwienia kończyn;
- 70-procentową redukcją ryzyka dużych amputacji;
- 18-procentową redukcją ryzyka zgonów z jakiegokolwiek przyczyny;
- 20-procentową korzyścią kliniczną *netto*, mimo istotnego zwiększenia częstości występowania dużych krwawień, które obserwowano u 3,1% (v. 1,9%) pacjentów, bez znamiennej zmiany częstości występowania krwawień wewnątrzczaszkowych, do narządów o krytycznym znaczeniu i zakończonych zgonem [15].

W przeliczeniu na 1000 pacjentów terapia skojarzona riwaroksabanem z ASA w ciągu 23 miesięcy zapobiegła 7 zgonom z jakiegokolwiek przyczyny, 13 zdarzeniom MACE, 5 zgonom z przyczyn CV, 7 udarom mózgu, 3 zawałom serca, 10 zdarzeniom MALE oraz 5 dużym amputacjom, za cenę 13 incydentów poważnego krwawienia, bez zwiększenia ryzyka śmiertelnych krwawień [15].

Badanie COMPASS na tle innych prób klinicznych w stabilnej CVD

Opisane wyniki badania COMPASS należy przedstawić w perspektywie poprzednich prób klinicznych z ASA i innymi strategiami leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów ze stabilną CVD.

Badanie CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) to największa próba (n = 19 185) służąca porównaniu skuteczności kłopidogrelu lub ASA w zapobieganiu incydentom zakrzepowym u pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową, po przebytych zawałach serca, incydencie naczyniowo-mózgowym lub z PAD. Przewlekłe podawanie kłopidogrelu wiązało się z istotnym 8,7-procentowym obniżeniem ryzyka wystąpienia MACE (roczne ryzyko 5,32% w przypadku kłopidogrelu v. 5,83% w przypadku ASA; p = 0,04), bez wzrostu częstości poważnych krwawień (roczne ryzyko 1,38% w przypadku kłopidogrelu v. 1,55% w przypadku ASA; p = 0,30) i bez wpływu na zmniejszenie liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (roczne ryzyko 3,05% w przypadku kłopidogrelu v. 3,11% w przypadku ASA; p = 0,71) [6]. Analizując trzy wcześniej zdefiniowane podgrupy badania, największe różnice stwierdzono w podgrupie osób z PAD, w której wykazano względne zmniejszenie ryzyka MACE o 23,8% (p = 0,0028), co było wynikiem podobnym do tego uzyskanego w odniesieniu do całej populacji badania COMPASS [6, 15].

Z kolei w badaniu CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*), w którym porównywano strategię podwójnej terapii przeciwplatekowej ASA z kłopidogrelem

z monoterapią ASA u pacjentów ze stabilną CVD lub wieloma czynnikami ryzyka CV, nie wykazano korzyści w postaci redukcji częstości MACE (względne ryzyko [RR, *relative risk*] 0,93; 95% CI: 0,83–1,05; p = 0,22) [7]. Korzystniejszy efekt leczenia skojarzonego wykazano natomiast w podgrupie osób z wywiadem objawowej choroby CV, w której stwierdzono 17-procentową redukcję częstości MACE (HR 0,83; 95% CI: 0,72–0,96; p = 0,01), jednak bez istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą (HR 0,91; 95% CI: 0,76–1,09; p = 0,32). Obserwowano również wzrost ryzyka umiarkowanych i poważnych krwawień ocenianych według klasyfikacji GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*) (RR 1,34; 95% CI: 1,07–1,67; p = 0,01), podobnie do wzrostu poważnych krwawień w ramieniu leczenia skojarzonego badania COMPASS [7, 15].

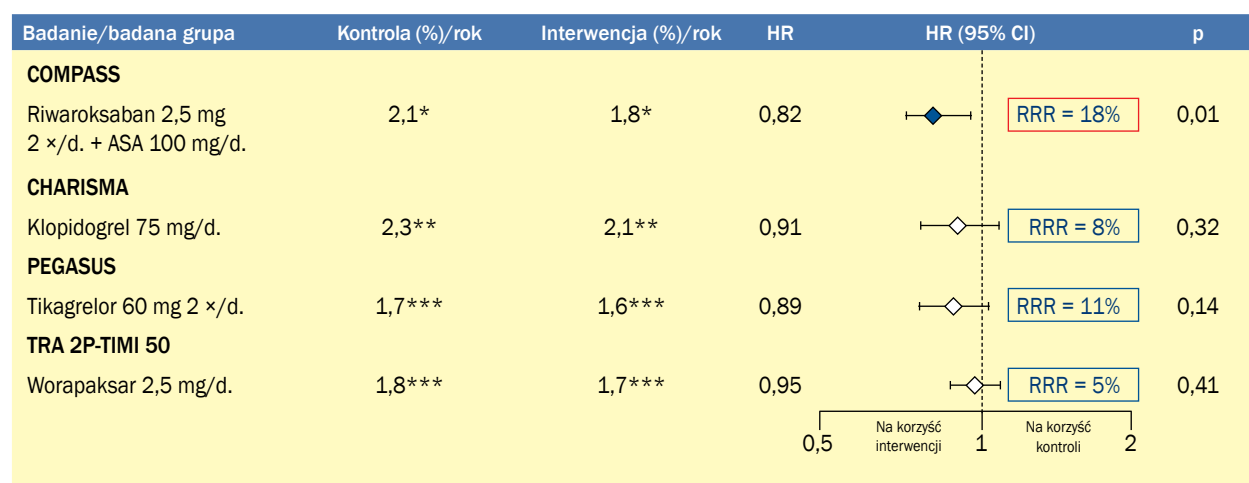
Badanie TRA 2P-TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 trial*) było dużą próbą kliniczną (n = 26 449), w której porównano worapaksar z placebo w populacji chorych po przebytych zawałach serca lub udarze niedokrwinnym mózgu, lub z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych objawiającym się chromaniem przestankowym z wskaźnikiem kostkowo-ramiennym (ABI, *ankle-brachial index*) poniżej 0,85 bądź przebyłą rewaskularyzacją z powodu niedokrwienia kończyny dolnej. Około 80% badanych przyjmowało ASA, natomiast około 40% – antagonistę receptora P2Y₁₂ [10]. Po 3 latach w grupie leczonej worapaksarem stwierdzono 13-procentową redukcję ryzyka MACE (HR 0,87, 95% CI: 0,80–0,94; p < 0,001), wzrost krwawień (z prawie 2-krotnym wzrostem krwawienia wewnątrzczaszkowego), brak wpływu na śmiertelność całkowitą oraz niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka. Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego było szczególnie wysokie u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu w wywiadzie, co spowodowało wykluczenie tej grupy chorych z badania oraz wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania worapaksaru u pacjentów po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwinnym (TIA, *transient ischaemic attack*) [10]. Dla porównania – leczenie skojarzone w badaniu COMPASS miało minimalny wpływ na krwawienie wewnątrzczaszkowe [15].

Podobnie jak w próbie klinicznej TRA 2P-TIMI 50, w badaniu PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 trial*), przeprowadzonym wśród pacjentów po zawałach serca przebytych 1–3 lat wcześniej, wykazano, że tikagrelor w dawce 60 mg 2 razy/dobę w połączeniu z małą dawką ASA spowodował 16-procentową redukcję ryzyka MACE (HR 0,84; 95% CI: 0,74–0,95; p = 0,004), ale jednocześnie ponad 2-krotny wzrost częstości poważnych krwawień oraz brak wpływu na śmiertelność całkowitą (HR 0,89, 95% CI: 0,76–1,04; p = 0,14) [18]. W przeciwieństwie do tych wyników dodanie do ASA małej

Tabela 1. Porównanie wpływu na poszczególne punkty końcowe różnych interwencji terapeutycznych w stabilnej chorobie układu sercowo-naczyniowego (na postawie [6–8, 10, 15])

RRR lub RRI	CAPRIE	CHARISMA	PEGASUS*	TRA 2P-TIMI 50	COMPASS
MACE	9%	17%**	16%	13%	24%
Udar mózgu	-	20%	25%	3%*	42%
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	-	13%***	17%***	11%***	22%
Zawał serca	-	19%***	16%	17%***	14%***

*Dla tikagreloru w dawce 60 mg 2 razy/d.; **w podgrupie osób z wywiadem objawowej choroby układu sercowo-naczyniowego; ***trend w kierunku zmniejszenia, wynik nieznamiennej statystycznie; RRR (*relative risk reduction*) – względne obniżenie ryzyka; RRI (*relative risk increase*) – względne zwiększenie ryzyka; MACE (*major adverse cardiac event*) – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe



Rycina 6. Porównanie wpływu na śmiertelność całkowitą poszczególnych interwencji terapeutycznych w stabilnej chorobie układu sercowo-naczyniowego [7, 8, 10, 15]; *wartość szacunkowa wyliczona z opublikowanych ogólnych wartości odsetkowych dla wynoszącego 23 miesiące średniego czasu trwania obserwacji; wartość p nominalnie znamiennej statystycznie, ponieważ badanie przerwano około roku przed planowaną datą z powodu wykazania dużej skuteczności; próg formalnej znamiennej statystycznej p = 0,0025; **wartość szacunkowa wyliczona z ogólnych wartości odsetkowych dla wynoszącej 28 miesięcy mediany okresu obserwacji; ***wartość szacunkowa wyliczona z częstości występowania określonych zdarzeń w analizie Kaplana-Meiera dla 3 lat; dla tikagreloru w dawce 60 mg 2 razy/dobę – dawka wskazana dla pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem aterosklerozy; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; RRR (*relative risk reduction*) – względne obniżenie ryzyka

dawki riwaroksabanu w badaniu COMPASS okazało się dostarczać silnego dowodu na korzyść kliniczną *netto* z takiego postępowania, jak również zmniejszenie częstości śmiertelności całkowitej (tab. 1, ryc. 6) [6–8, 10, 15].

Należy podkreślić, że badanie COMPASS jest pierwszym i – jak dotąd – jedynym badaniem z randomizacją służącym ocenie działania doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) u pacjentów z przewlekłą objawową miażdżycą. Wcześniej w dwóch badaniach sprawdzano skuteczność warfaryny w podobnych grupach pacjentów. W badaniu WARIS II (*Warfarin-Aspirin Reinfarction Study II*) oceniano działanie warfaryny, warfaryny w skojarzeniu z ASA oraz ASA w monoterapii w leczeniu 3630 pacjentów po przebytych zawałach serca [19]. W 4-letniej obserwacji – w porównaniu z ASA – wykazano znamienne zmniejszenie

występowania złożonego punktu końcowego (zgonu, zawału serca lub udaru niedokrwinnego) zarówno u pacjentów otrzymujących warfarynę w monoterapii, jak i w grupie poddanej terapii skojarzonej. Jednak stosowanie warfaryny znacząco zwiększyło ryzyko wystąpienia dużych powikłań krwotocznych (p < 0,001) [19]. W badaniu WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*) grupę 2161 pacjentów z PAD poddano randomizacji do leczenia OAC w skojarzeniu z lekiem przeciwplateletowym lub lekiem przeciwplateletowym w monoterapii [20]. Podczas 3-letniej obserwacji w grupie poddanej terapii skojarzonej nie wykazano istotnej redukcji występowania złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn CV, zawału serca lub udaru mózgu) ani powikłań miażdżycy obwodowej, natomiast stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka krwawień zagrażających życiu (RR 3,41; 95% CI: 1,84–6,35; p < 0,001) [20].

Korzyści wynikające z leczenia skojarzonego w podgrupie chorych z PAD w badaniu COMPASS są szczególnie istotne, ponieważ osoby te są obciążone bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia MACE, przy jednocześnie niewielkiej liczbie sprawdzonych skutecznych alternatyw terapeutycznych dla ASA. Chociaż częstość występowania MALE w przewlekłej stabilnej PAD wynosi tylko 1% rocznie, to wiąże się z 200-krotnym wzrostem ryzyka amputacji naczyniowej oraz 3-krotnym wzrostem ryzyka zgonu u pacjentów leczonych ASA [21]. W badaniu WAVE w grupie pacjentów z PAD skojarzone leczenie warfaryną i ASA – w porównaniu z monoterapią ASA – nie wpłynęło na redukcję ryzyka MACE ani ostrego niedokrwienia kończyny, zwiększając jednocześnie częstość krwawień wewnątrzczaszkowych i zagrażających życiu [20]. Wśród 3787 pacjentów z PAD w badaniu TRA 2P-TIMI 50 terapia warfaryną i ASA skutkowała istotnym zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu ostrego niedokrwienia kończyny (HR 0,58; 95% CI: 0,39–0,86, $p = 0,006$) przy jednoczesnym wzroście ryzyka umiarkowanych i poważnych krwawień ocenianych według klasyfikacji *Global Utilisation of Strategies to Open (GUSTO)* (HR 1,50; 95% CI: 1,14–1,98; $p = 0,003$) [22, 23]. Ponadto w niewielkiej podgrupie chorych z PAD ($n = 1143$) w badaniu PEGASUS-TIMI 54 terapia tikagrelorem nie skutkowała istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości MALE [24]. Także w badaniu EUCLID (*Examining Use of ticagrelor In PAD*) w populacji z PAD nie wykazano żadnej korzyści z terapii tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem [25]. W przeciwieństwie do tych prób klinicznych podgrupa chorych z PAD w badaniu COMPASS poddana terapii skojarzonej doświadczyła znacznego zmniejszenia częstości MALE bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych [17]. Dlatego wobec dotychczasowych ograniczonych możliwości farmakoterapii chorych z PAD korzystny wpływ leczenia skojarzonego w badaniu COMPASS wydaje się obiecującą opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów. Ewentualna korzyść z zastosowania rivaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę u wykazujących objawy chorych z PAD poddawanych obwodowej rewaskularyzacji chirurgicznej i/lub wewnątrznaczyniowej jest obecnie przedmiotem badania VOYAGER PAD (*Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease*) [26]. W tabeli 2 przedstawiono autorskie podsumowanie różnych strategii terapeutycznych u pacjentów ze stabilną CAD i PAD w kontekście ich wpływu na MACE oraz MALE, uwzględniając jednocześnie wpływ na powikłania krwotoczne [6, 7, 10, 15–18, 20, 22, 24, 25, 27–31].

Pleiotropowe właściwości rivaroksabanu oraz synergizm działania z ASA

Rivaroksaban jest pierwszym doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa (aktywowanego czynnika X) skutecznym

w hamowaniu zarówno wolnego czynnika Xa w osoczu, jak i czynnika Xa związanego w kompleksie protrombiny na błonach komórkowych. Zahamowanie aktywności czynnika Xa przerywa zarówno szlak przemian wewnątrzpochoodnego, jak i zewnątrzpochoodnego toru kaskady krzepnięcia, co skutkuje zahamowaniem wytwarzania aktywnej trombiny oraz powstawania skrzepliny [32].

Jak wiadomo, klasyczna koncepcja rozwoju procesu miażdżycowego przypisuje najważniejszą funkcję zapaleniu, które również odgrywa kluczową rolę w destabilizacji i późniejszym pęknięciu lub erozji blaszki miażdżycowej, prowadząc ostatecznie do aterotrombozy [33, 34]. Z kolei z zapaleniem ściśle skorelowane jest krzepnięcie, co potwierdzono w wielu stanach patologicznych, a liczne dane eksperymentalne sugerują rolę składników błon płytkowych i układu krzepnięcia w regulacji progresji miażdżycy. Wiele białek krzepnięcia jest zaangażowanych w przerwanie bariery śródbłonkowej, stres oksydacyjny, rekrutację leukocytów, zapalenie, migrację i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*), apoptozę płytek krwi i innych komórek oraz angiogenezę. W większości tych procesów pośredniczą kompleks czynnika VIIa i czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) – TF-FVIIa, czynnik Xa i trombina [35–39].

Spośród wspomnianych czynników prawdopodobnie najszersze spektrum działania wykazuje czynnik Xa oraz zależna od niego trombina. Po aktywacji czynnik Xa inicjuje wewnątrzkomórkową sygnalizację w różnych typach komórek układu CV, preferencyjnie za pośrednictwem receptorów aktywowanych przez proteazy (PAR, *protease-activated receptors*). Zahamowanie przez rivaroksaban PAR-1 i PAR-2 wpływa na wiele komórek poza płytkami krwi oraz hamuje wiele procesów prowadzących do miażdżycy. Co ważne, rivaroksaban oddziałuje nie tylko na receptory PAR-1 (podobnie jak antagoniści witaminy K [VKA, *Vitamin K antagonists*] i bezpośredni inhibitor trombiny – dabigatran), ale również na receptory PAR-2, dzięki czemu wpływa także na ograniczenie miejscowego stanu zapalnego, zmniejsza migrację leukocytów przez śródbłonek, redukuje angiogenezę oraz zmniejsza objętość blaszki miażdżycowej w modelu zwierzęcym, co bezpośrednio przekłada się na jego działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe [40]. O ile jednak hipoteza hamowania aktywności PAR-2 opiera się na modelach doświadczalnych w warunkach *in vitro*, o tyle analiza innych badań klinicznych z zastosowaniem leków oddziałujących na PAR wydaje się potwierdzać, że leki pozbawione wpływu na PAR-2 działają mniej korzystnie. Przykładem może być warfaryna (antagonista PAR-1), którego zastosowanie skutkowało obniżeniem ryzyka konieczności rewaskularyzacji obwodowej u pacjentów z PAD, przy jednocześnie wyższym ryzyku krwawień ze względu na dominującą dystrybucję PAR-1 na płytkach [41]. Mechanizm działania rivaroksabanu przez receptory PAR-1 i PAR-2 przedstawiono na rycinie 7 [40].

Tabela 2. Schematyczne przedstawienie różnych strategii terapeutycznych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) i chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) w kontekście ich wpływu na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiac event*) oraz poważne zdarzenia w obrębie kończyn (MALE, *major adverse limb event*) przy uwzględnieniu wpływu na powikłania krwotoczne (opracowano na podstawie [6, 7, 10, 15–18, 20, 22, 24, 25, 27–31])

Strategia terapeutyczna	CAD — wpływ na punkty końcowe		PAD — wpływ na punkty końcowe				Powikłania krwotoczne u pacjentów z CAD i PAD	
	MACE	Piśm.	MACE	Piśm.	MALE	Piśm.	Krwawienie	Piśm.
ASA	↓	[27]	↓/-	[27, 28]	↓	[29]	↑	[27–29]
Monoterapia w porównaniu z ASA								
Klopidogrel	↓	CAPRIE [6]	↓	CAPRIE [6]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	↑	CAPRIE [6]
Tikagrelor	Nie dotyczy	Nie dotyczy	↓*	EUCLID [25]	-*	EUCLID [25]	↑	EUCLID [25]
Riwaroksaban 5 mg 2 ×/d.	-	COMPASS [15, 16]	-	COMPASS [15, 17]	↓	COMPASS [15, 17]	↑↑	COMPASS [15–17]
Terapia skojarzona w porównaniu z ASA								
ASA + klopidogrel	↓	CHARISMA [7]	-	CHARISMA [30]	-	CHARISMA [30]	↑↑	CHARISMA [7, 30]
ASA + tikagrelor	↓↓	PEGASUS-TIMI 54 [18]	↓↓**	PEGASUS-TIMI 54 [24]	↓↓**	PEGASUS-TIMI 54 [24]	↑↑	PEGASUS-TIMI 54 [18, 24]
ASA/DAPT + worapaksar	↓↓↓	TRA 2P-TIMI 50 [10]	-	TRA 2P-TIMI 50 [10, 22]	↓↓	TRA 2P-TIMI 50 [10, 22]	↑↑↑	TRA 2P-TIMI 50 [10, 22]
ASA + VKA	↓↓↓	WARIS [31]	-	WAVE [20]	↓	WAVE [20]	↑↑↑	WARIS [10, 22] WAVE [31]
ASA + riwaroksaban 2,5 mg 2 ×/d.	↓↓↓↓	COMPASS [15, 16]	↓↓↓↓	COMPASS [15, 17]	↓↓↓↓	COMPASS [15, 17]	↑↑	COMPASS [15–17]

↓ do ↓↓↓↓ — wielkość wpływu na MACE/MALE; ↑ do ↑↑↑↑ — wielkość wpływu na powikłania krwotoczne; - — brak korzystnego wpływu w porównaniu z monoterapią ASA; ↓/- — sprzeczne wyniki; *brak porównania z monoterapią kwasem acetylosalicylowym (ASA, acetylsalicylic acid), porównanie z monoterapią klopidogrelem; **u pacjentów z PAD i CAD; DAPT (dual antiplatelet therapy) — podwójna terapia przeciwplatetkowa; VKA (vitamin K antagonist) — antagonistą witaminy K

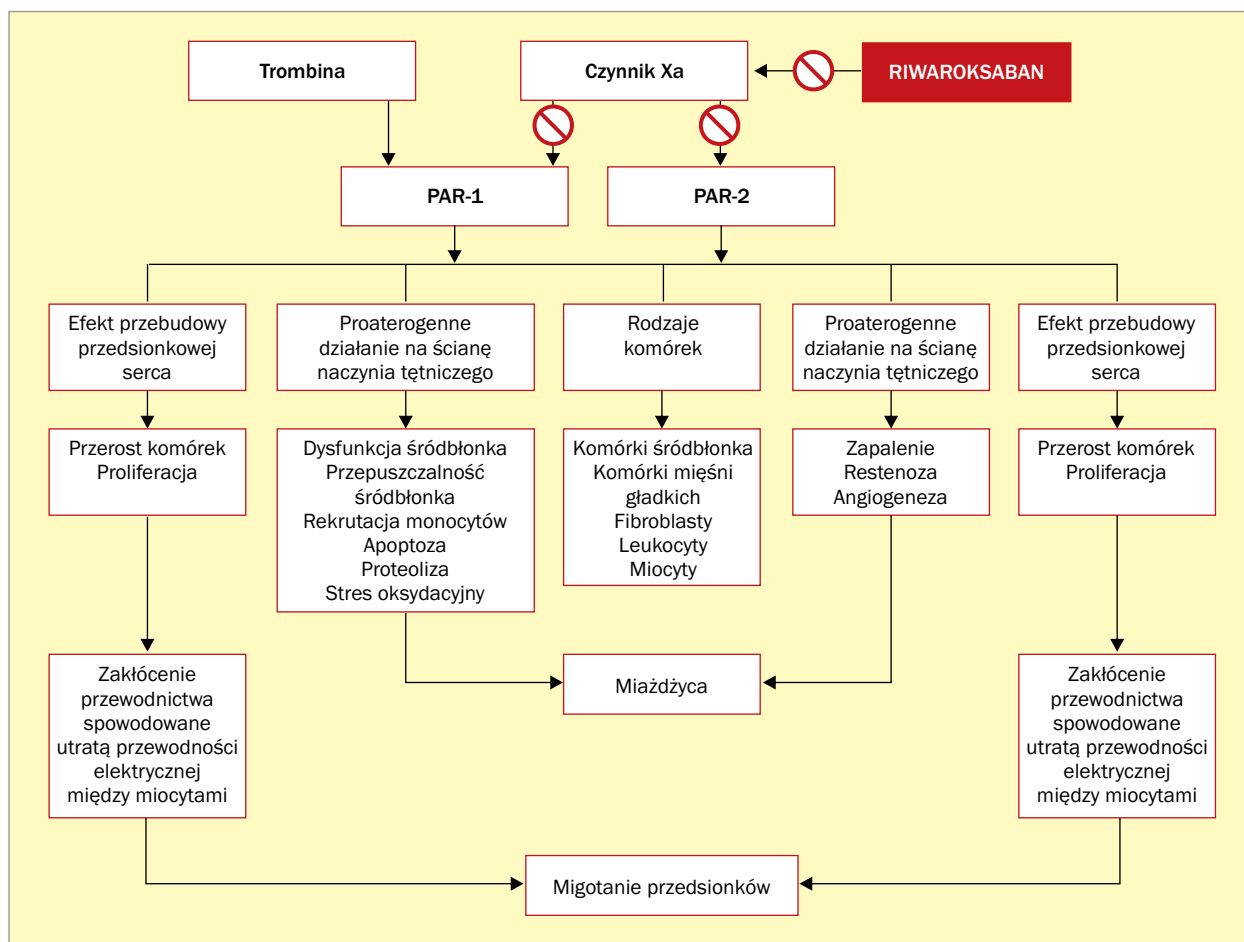
Plejotropowe działanie riwaroksabanu wydaje się więc bardzo prawdopodobne, jeśli weźmie się również pod uwagę fakt, że korzystne działanie wykazuje już niewielka „naczyniowa” dawka tego leku (2 × 2,5 mg), a modyfikacja punktu końcowego w badaniu COMPASS w postaci zmniejszenia śmiertelności całkowitej jest charakterystyczna właśnie dla leków o właściwościach plejotropowych.

Niemniej hipoteza dotycząca plejotropowych właściwości riwaroksabanu nie tłumaczy, dlaczego w badaniu COMPASS jedynie w grupie leczenia skojarzonego wykazano przewagę nad ASA w zakresie redukcji ryzyka MACE. Możliwe są dwa scenariusze. Po pierwsze, monoterapia riwaroksabanem skutkowała istotną redukcją ryzyka MALE oraz nieistotnym statystycznie trendem w kierunku redukcji ryzyka MACE z powodu przedwczesnego przerwania badania. Po drugie, wyjaśnieniem może być potencjalny synergizm działania obu leków obejmujący najistotniejsze elementy patogenetyczne aterosklerozy, tj. płytkowy (ASA), zakrzepowy (riwaroksaban) oraz zapalny (ASA i riwaroksaban) (ryc. 8) [40, 42, 43]. W planowanych badaniach

należałoby się więc koncentrować na możliwościach, jakie daje terapia skojarzona lekiem przeciwzakrzepowym i przeciwplatetkowym, jednocześnie identyfikując pacjentów obciążonych najwyższym ryzykiem CV (np. z miażdżycą wielu łożysk naczyniowych), u których taka optymalizacja terapii mogłaby przynieść wymierne korzyści kliniczne.

Ryzyko rezydualne i potencjalna rola riwaroksabanu w kontekście dotychczas stosowanej terapii w stabilnej chorobie miażdżycowej

Mimo stosowania leczenia zgodnego z obowiązującymi standardami, ukierunkowanego na osiągnięcie docelowych wartości cholesterolu frakcji frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), ciśnienia tętniczego i zadowalającej kontroli glikemii rezydualne ryzyko naczyniowe pozostaje wysokie. Skuteczność kliniczna dołączenia „naczyniowej” dawki riwaroksabanu do ASA oraz standardowej terapii prewencyjnej jest podobna do efektu zastosowania inhibitorów



Rycina 7. Reprezentacja lokalizacji komórkowych receptorów aktywowanych przez proteazy (PAR, *protease-activated receptors*): PAR-1 i PAR-2, oraz potencjalny wpływ aktywacji PAR za pośrednictwem trombiny lub czynnika Xa na ścianę naczynia krwionośnego i mięsień sercowy oraz wynikający z tego wpływ na proces miażdżycowy i migotanie przedsionków (zmodyfikowano na podstawie [40])

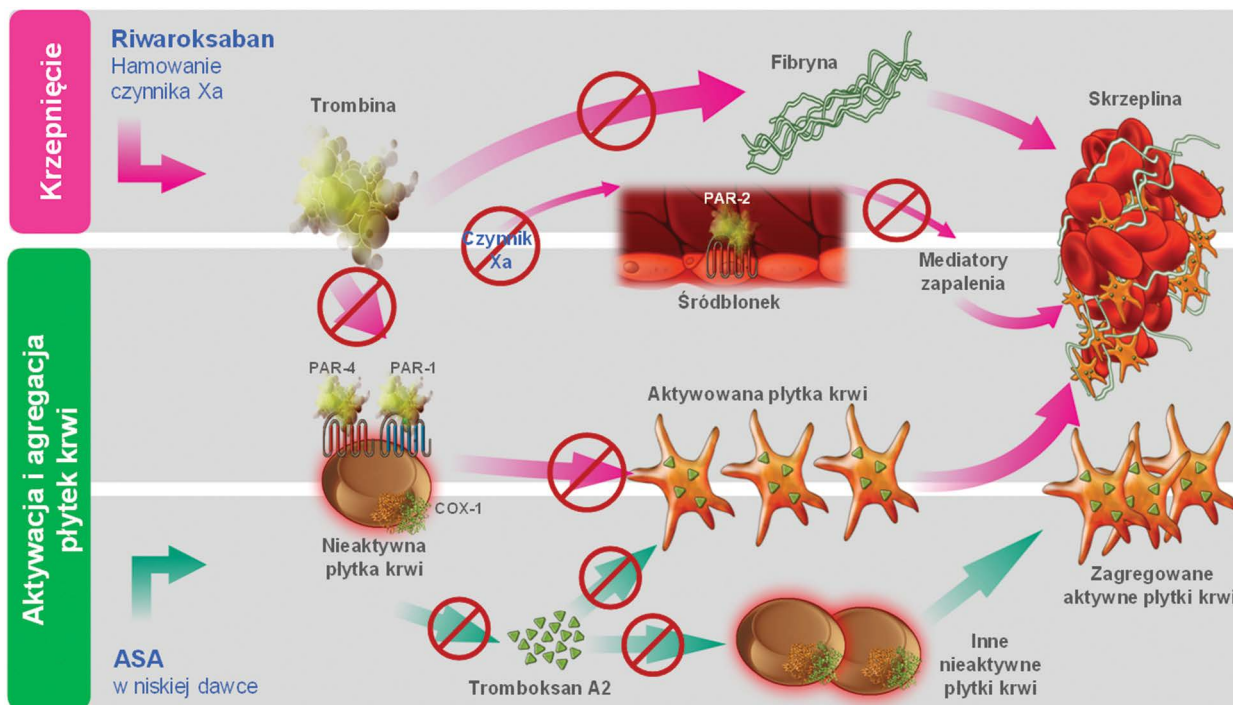
proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), a w niektórych aspektach go przewyższa. Choć nadal pozostaje wiele pytań, to pojawiła się nowa opcja obniżenia ryzyka rezydualnego wynikająca z dodatkowego zablokowania wybranych pięter kaskady krzepnięcia, co może pozwolić na poprawę skuteczności prewencji w stosunku do tego, co jest osiąganym obecnie (ryc. 9) [15, 44–48].

Wyniki badania COMPASS mają ogromną szansę zmienić w najbliższych latach oblicze terapii sercowo-naczyniowej, biorąc pod uwagę fakt, że riwaroksaban w tej dawce wpływa ochronnie na układ CV. Należy również wskazać skuteczność dołączenia riwaroksabanu do ASA w prewencji udarów mózgu, bez znamiennego wpływu na ryzyko zawału serca, co może z jednej strony świadczyć o odmienności patogenetycznej tych procesów, z drugiej zaś wynikać z tego, że obecnie w wytycznych szczególnie dużą wagę przywiązuje się do prewencji zawału serca,

zatem ryzyko rezydualne jest w tym przypadku niższe niż w przypadku udarów mózgu.

Charakterystyka pacjentów, którzy mogą odnieść największą korzyść z terapii skojarzonej naczyniową dawką riwaroksabanu (2 × 2,5 mg/d.) z ASA (100 mg/d.)

Wyniki badania COMPASS wydają się oczekiwanym przełomem w leczeniu miażdżycy, która prowadzi do powikłań CV będących nadal główną przyczyną zgonów w Europie i na świecie. O powadze problemu świadczą dane wskazujące, że każdego roku w Europie umiera prawie 4 mln osób z CVD, co stanowi 45% wszystkich zgonów. W 2015 roku odnotowano 11,3 mln nowych przypadków CVD, a łączna liczba osób z CVD w Europie jest szacowana na ponad 85 mln [49]. Dlatego w każdej nowej propozycji terapii zmniejszającej



Rycina 8. Synergistyczny wpływ riwaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) na najistotniejsze elementy patogenezy aterosklerozy (zmodyfikowano na podstawie [40, 42, 43]); PAR (*protease-activated receptors*) – receptory aktywowane przez proteazy; COX (*cyclooxygenase*) – cyklooksygenaza

liczbę zgonów i inwalidztwa spowodowanego CVD pokłada się duże nadzieje.

U jakich chorych zatem leczenie skojarzone riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg przyniosłoby najwięcej korzyści w prewencji wtórnej? Odpowiedź na to pytanie można znaleźć w charakterystyce badanej grupy oraz w analizach wyników poszczególnych podgrup badania COMPASS.

Należy zauważyć, że kryteria włączenia do badania COMPASS sprawiły, że osoby młodsze (< 65. rż.) spośród badanych były obciążone szczególnie wysokim ryzykiem. Dlatego taka terapia powinna dotyczyć pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV lub zaawansowaną, wielopoziomą miażdżycą (po przebytych zawałach serca, z wielonaczyniową CAD z objawami stabilnej lub niestabilnej dławicy piersiowej, po przebytych zabiegach PCI lub CABG dotyczącym wielu naczyń). U osób z CAD poniżej 65. roku życia powinno się stwierdzać zmiany miażdżycowe w co najmniej dwóch łożyskach naczyniowych lub dodatkowo wskazywać na nie mniej niż dwa czynniki ryzyka: czynnik nikotynizm, cukrzyca, eGFR poniżej 60 ml/min, niewydolność serca, przebyty nielakularny udar niedokrwienny mózgu co najmniej miesiąc wcześniej.

W przypadku chorych z miażdżycą tętnic obwodowych należałoby rozważyć zastosowanie nowego schematu terapeutycznego obejmującego u osób po przebytych pomostowaniach aortalno-udowych i/lub pomostowaniach tętnic

kończyn, po przeszłokórnej angioplastyce tętnic biodrowych i/lub pod pachwinowych, po amputacji kończyny lub stopy z powodu choroby tętnic, z chromaniem przestankowym spełniających dodatkowo co najmniej jedno kryterium z następujących ABI poniżej 0,90 lub istotne ($\geq 50\%$) zwężenie tętnicy obwodowej stwierdzone w angiografii lub ultrasonografii dopplerowskiej, jak również u pacjentów po rewaskularyzacji tętnic szyjnych lub z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej co najmniej 50% stwierdzonym w angiografii lub ultrasonografii dopplerowskiej.

Szczegółowa analiza badania COMPASS wskazuje, że szczególną korzyść z dodania riwaroksabanu do ASA powinni odnieść chorzy z PAD współistniejącą z CAD, zarówno pod względem wpływu na punkty końcowe związane z udarami niedokrwiennymi, jak i na punkty kliniczne związane z miażdżycą kończyn dolnych, w tym amputacje. To samo dotyczy chorych ze zmianami miażdżycowymi w co najmniej dwóch łożyskach naczyniowych, niewydolnością serca, dyslipidemią, nikotynizmem lub z obniżonym eGFR [15].

Terapii skojarzonej „naczyniową” dawką riwaroksabanu i ASA nie należy natomiast stosować u osób: z migotaniem przedsionków, przyjmujących inne OAC (acenokumarol, warfarynę, dabigatran, apikasaban, edoksaban), podanych podwójnej terapii przeciwplatek, obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, po przebytych w ostatnim miesiącu udarach niedokrwiennymi mózgu bądź kiedykolwiek przebytych udarach krwotocznymi lub lakunarnymi, z istotnym

Standardy leczenia według wytycznych					Riwaroksaban (2,5 mg 2 ×/d.)
RRR	Leki hipolipemizujące (1 mmol/l)	Leki hipotensyjne (10 mm Hg)	Inhibitor ACE (HOPE)	ASA	
MACE	21%	20%	22%	19%	24%
Udar mózgu	15%	27%	32%	19%	42%
Zawał serca	24%	17%	20%	20%	14%*
Zgon	9%	13%	16%	9%	18%

Rycina 9. Potencjalny wpływ na redukcję występowania poszczególnych punktów końcowych zależnie od zastosowanego leczenia w stabilnej chorobie układu sercowo-naczyniowego [15, 44–48]; *trend w kierunku zmniejszenia, wynik nieznamiennej statystycznie; RRR (*relative risk reduction*) – względne obniżenie ryzyka; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; MACE (*major adverse cardiac event*) – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe

uszkodzeniem lewej komory (EF < 30%) oraz z zaawansowaną niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min).

Jeśli chodzi o pacjentów po przebyciu ACS, to wydaje się uzasadnione stwierdzenie, że najlepiej byłoby włączać proponowaną terapię skojarzoną wkrótce po zakończeniu podwójnego leczenia przeciwplatekowego (najczęściej po 12 miesiącach). Taki sam model terapii dotyczyłby więc zarówno osób przed incydem wieńcowym, jak i po nim.

Czas trwania terapii należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie regularnie dokonywanej oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. Warto również zauważyć, że większość powikłań krwotocznych w badaniu COMPASS występowała zaraz po wdrożeniu leczenia, a w miarę upływu czasu terapia stawała się bezpieczniejsza.

Podsumowanie

Wyniki badania COMPASS dają podstawę do stosowania riwaroksabanu w dawce „naczyniowej” w połączeniu z ASA u pacjentów z rytmem zatokowym, stabilną chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic obwodowych. Potwierdza to rejestracja leku, w której dopuszcza się stosowanie riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg, podawanego w skojarzeniu z ASA, do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje CAD lub objawowa PAD obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych [50].

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej CAD opublikowano w 2013 roku, czyli 4 lata przed ogłoszeniem wyników badania COMPASS [51]. Zaleca się w nich stosowanie jednego leku przeciwplatekowego

– małej dawki ASA (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) lub klopidogrelu jako alternatywy w przypadku nietolerancji ASA (IB). Podwójne leczenie przeciwplatekowe stosuje się tylko po PCI, a doustne antykoagulanty tylko wtedy, gdy istnieją dodatkowe wskazania do ich stosowania [51]. W wytycznych ESC z 2017 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia PAD u wszystkich chorych z objawami zaleca się monoterapię lekiem przeciwplatekowym – ASA lub klopidogrelem (IA). Chorzy z izolowaną bezobjawową chorobą tętnic kończyn dolnych nie mają wskazań do leczenia przeciwplatekowego (IIIA), natomiast u chorych bez objawów ze zwężeniem tętnicy szyjnej przekraczającym 50% należy rozważyć leczenie przeciwplatekowe małą dawką ASA (IIaC) [52]. Pacjenci po interwencjach na tętnicach obwodowych, po trwającej miesiąc podwójnej terapii przeciwplatekowej mają wskazania do stosowania ASA lub klopidogrelu. Przewlekłe leczenie OAC stosuje się tylko w przypadku współistniejących wskazań do takiej terapii, czyli w przypadku migotania przedsionków lub wszczepionej mechanicznej protezy zastawkowej serca. Z kolei OAC można łączyć z lekiem przeciwplatekowym (ASA lub klopidogrelem) po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej przez co najmniej miesiąc, jeśli ryzyko krwawienia jest niskie w porównaniu z ryzykiem zamknięcia stentu/pomostu (IIaC) lub u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka niedokrwienia lub w przypadku innego istotnego wskazania do długoterminowego leczenia przeciwplatekowego (IIbC) [52]. Warto podkreślić, że autorzy wytycznych zdawali sobie sprawę z przedwczesnego przerwania badania COMPASS z powodu „przytłaczającej” skuteczności riwaroksabanu. Ponieważ jednak nie przedstawiono danych z badania ani nie opublikowano ich w momencie

przygotowania ostatecznej wersji wytycznych, nie można ich było uwzględnić ani też ocenić ich potencjalnych konsekwencji klinicznych. Podkreślono jednak w dokumencie, że w razie potrzeby aktualizacja wytycznych zostanie rozważona.

O konieczności poprawy skuteczności terapii przeciwzakrzepowej w prewencji wtórnej świadczy to, że intensywne leczenie przeciwplateletowe tylko częściowo obniża ryzyko CV. Rezydualne ryzyko zakrzepowe można istotnie zmniejszyć, co potwierdziły wyniki badania COMPASS. Skuteczna prewencja powikłań niedokrwienych jest zasadniczym celem terapeutycznym u pacjentów z miażdżycą tętnic, a zastosowanie „naczyniowej” dawki rivaroksabanu w połączeniu z ASA wydaje się wprowadzać farmakoterapię kardiologiczną w nową erę. Można się spodziewać, że wyniki badania COMPASS zostaną uwzględnione w kolejnej

edycji wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia stabilnej CAD i PAD, znacząco zmieniając dotychczasowy paradygmat leczenia przeciwzakrzepowego w tych jednostkach chorobowych.

Konflikt interesów

Honoraria wykładowe, udział w gremiach doradczych, badaniach klinicznych leków przeciwkrzepliwych i przeciwplateletowych następujących producentów: Marcin Barylski – Bayer, Sanofi; Artur Mamcarz – Bayer, Pfizer; Janusz Siebert – Bayer, Boehringer Ingelheim; Filip M. Szymański – Adamed, Bayer, Boehringer Ingelheim; Krystyna Widecka – Adamed, Bayer, Boehringer Ingelheim; Beata Wożakowska-Kapłon – Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer; Krzysztof J. Filipiak – Adamed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer.

Abstract

The need to improve the efficacy of anticoagulant therapy in secondary prevention is indicated by the fact that intensive antiplatelet therapy only partially reduces cardiovascular risk. The results of the COMPASS study provide evidence that additional blocking of coagulation cascade may significantly affect the further prevention of major cardiovascular events in a selected population of patients. The following document is the opinion of an expert group summarising the latest knowledge regarding anticoagulant therapy in stable coronary disease and peripheral artery disease.

Key words: rivaroxaban, acetylsalicylic acid, stable coronary disease, peripheral artery disease, anticoagulant therapy

Folia Cardiologica 2019; 14, 1: 30–45

Piśmiennictwo

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1849–1860, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1), indexed in Pubmed: [19482214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482214/).
2. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102(10 Suppl): 1K–34K, doi: [10.1016/S0002-9149\(08\)01833-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(08)01833-X), indexed in Pubmed: [19068318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19068318/).
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195–2207, doi: [10.1056/NEJMoa0807646](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646), indexed in Pubmed: [18997196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997196/).
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(12): 1119–1131, doi: [10.1056/NEJMoa1707914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914), indexed in Pubmed: [28845751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845751/).
5. Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2(2): 188–198, doi: [10.1002/rth2.12080](https://doi.org/10.1002/rth2.12080), indexed in Pubmed: [30046721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046721/).
6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–1339, indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
7. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354(16): 1706–1717, doi: [10.1056/NEJMoa060989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989), indexed in Pubmed: [16531616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531616/).
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857), indexed in Pubmed: [25773268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773268/).
9. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischa-

- emic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011; 377(9782): 2013–2022, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60600-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60600-4), indexed in Pubmed: [21616527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21616527/).
10. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012; 366(15): 1404–1413, doi: [10.1056/NEJMoa1200933](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200933), indexed in Pubmed: [22443427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22443427/).
 11. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*. 2005; 143(4): 241–250, indexed in Pubmed: [16103468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103468/).
 12. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(4): S62–S69, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02776-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02776-6).
 13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott 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/).
 14. Sharma M, Hart RG, Smith EE, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol*. 2017; 33(8): 1027–1035, doi: [10.1016/j.cjca.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001), indexed in Pubmed: [28754388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754388/).
 15. Eikelboom JW, Connolly S, Bosch J, et al. 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).
 16. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117): 205–218, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3), indexed in Pubmed: [29132879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132879/).
 17. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117): 219–229.
 18. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS–TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857), indexed in Pubmed: [25773268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773268/).
 19. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 969–974.
 20. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 217–227, doi: [10.1056/NEJMoa065959](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065959), indexed in Pubmed: [17634457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634457/).
 21. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2306–2315, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008), indexed in Pubmed: [29540326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540326/).
 22. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2(degrees)P–TIMI 50. *Circulation*. 2013; 127(14): 1522–9, 1529e1, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679), indexed in Pubmed: [23501976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23501976/).
 23. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P–TIMI 50). *Circulation*. 2016; 133(10): 997–1005, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355), indexed in Pubmed: [26826179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826179/).
 24. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(23): 2719–2728, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.524](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524), indexed in Pubmed: [27046162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27046162/).
 25. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(1): 32–40, doi: [10.1056/NEJMoa1611688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688), indexed in Pubmed: [27959717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959717/).
 26. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, et al. Rationale and design for the vascular outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018; 199: 83–91, doi: [10.1016/j.ahj.2018.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.011), indexed in Pubmed: [29754671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754671/).
 27. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71–86, indexed in Pubmed: [11786451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786451/).
 28. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009; 301(18): 1909–1919, doi: [10.1001/jama.2009.623](https://doi.org/10.1001/jama.2009.623), indexed in Pubmed: [19436018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19436018/).
 29. Catalano M, Born G, Peto R. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*. 2007; 261(3): 276–284, doi: [10.1111/j.1365-2796.2006.01763.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01763.x), indexed in Pubmed: [17305650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17305650/).
 30. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009; 30(2): 192–201, doi: [10.1093/eurheartj/ehn534](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn534), indexed in Pubmed: [19136484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136484/).
 31. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990; 323(3): 147–152, doi: [10.1056/nejm199007193230302](https://doi.org/10.1056/nejm199007193230302).
 32. 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/).
 33. 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/).
 34. 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/).
 35. 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/).
 36. 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/).
 37. 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/).
 38. 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/).

39. 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/).
40. Spronk HMH, de Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res.* 2014; 101(3): 344–351, doi: [10.1093/cvr/cvt343](https://doi.org/10.1093/cvr/cvt343), indexed in Pubmed: [24385341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385341/).
41. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, et al. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2° P-TIMI 50 trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(20): 2157–2164, doi: [10.1016/j.jcin.2016.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.07.034), indexed in Pubmed: [27765312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765312/).
42. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010; 31(1): 17–28, doi: [10.1093/eurheartj/ehp504](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp504), indexed in Pubmed: [19948715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948715/).
43. Mitchell JR. Prostaglandins in vascular disease: a seminal approach. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 282(6264): 590–594, indexed in Pubmed: [6781584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6781584/).
44. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015; 385(9976): 1397–1405, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4), indexed in Pubmed: [25579834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579834/).
45. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; 388(10059): 2532–2561, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5), indexed in Pubmed: [27616593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616593/).
46. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957–967, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8), indexed in Pubmed: [26724178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724178/).
47. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(3): 154–160, doi: [10.1056/NEJM200001203420302](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420302), indexed in Pubmed: [10639540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639540/).
48. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373(9678): 1849–1860, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1), indexed in Pubmed: [19482214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482214/).
49. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. www.ehn-heart.org. (5.03.2019).
50. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto 2,5 mg; tabletki powlekane.
51. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949–3003, doi: [10.1093/eurheartj/ehs296](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs296), indexed in Pubmed: [23996286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996286/).
52. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. ESC Scientific Document Group . 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39(9): 763–816, doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: [28886620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/).