

Dwukierunkowe hamowanie w miażdżycy układu sercowo-naczyniowego — ostatnie postępy

Stephanie Carlin¹, Tim A.C. de Vries²⁻⁴, Andrzej Budaj⁵, John Eikelboom⁶

¹Klinika Chorób Zakrzepowych, Hamilton General Hospital, Hamilton, Ontario, Kanada

²Centrum Kardiologiczne, Klinika Kardiologii Klinicznej i Eksperymentalnej i Kardiochirurgii, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, Holandia

³Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, Holandia

⁴Klinika Kardiologii, Rijnstate Hospital, Arnhem, Holandia

⁵Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa, Polska

⁶Instytut Badawczy Zdrowia Publicznego, Uniwersytet McMaster i Hamilton Health Sciences, Hamilton, Kanada

Jak cytować / How to cite:

Carlin S, de Vries TAC, Budaj A, Eikelboom J. Dual pathway inhibition for atherosclerotic cardiovascular disease: Recent advances. *Kardiol Pol.* 2022; 80(12): 1200–1210, doi: 10.33963/KP.a2022.0283

Adres do korespondencji:

Stephanie Carlin, PhD,
Thrombosis Service,
Hamilton General Hospital,
237 Barton St, Hamilton,
L8L 2X2,
Ontario, Canada,
tel.: +1 905 521 2100
(44467),
e-mail: carlins@hhsc.ca

Copyright © by the
Author(s), 2023

Tłumaczenie:

Kamila W. Undas

STRESZCZENIE

Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), która obejmuje chorobę wieńcową (CAD, *coronary artery disease*), chorobę naczyń mózgowych oraz chorobę tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*), wiąże się z dużą zachorowalnością, śmiertelnością i kosztami opieki zdrowotnej. Terapia przeciwplatekowa była od dawna podstawą leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce pierwszych i ponownych incydentów ASCVD. Jednak ostatnie randomizowane badania pokazały zalety i efektywność kosztową strategii dwukierunkowego hamowania (DPI, *dual pathway inhibition*) w ostrej i przewlekłej ASCVD. Kwas acetylosalicylowy stosowany w skojarzeniu z małą dawką rywaroksabanu działają synergistycznie, hamując aktywację płytek krwi i generację trombiny, tym samym zapobiegając powstawaniu skrzepliny. Wśród pacjentów z niedawnym ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*), ci z dodatnimi biomarkerami sercowymi, zawałem serca z uniesieniem odcinka ST lub historią niewydolności serca odnoszą największe bezwzględne korzyści. Wśród pacjentów z przewlekłą ASCVD, ci z zajęciem dwóch lub więcej łóżysk naczyniowych, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą odnoszą największe bezwzględne korzyści. Dodatkowe badania są w trakcie realizacji, celem oceny wpływu terapii DPI w innych interesujących populacjach, w tym pacjentów z ACS z dużym ryzykiem powstania skrzepliny w lewej komorze, wewnątrzczaszkową miażdżycą tętnic po niedawno przeżytym przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu lub udarze, chorobą tętnic obwodowych z chromaniem przestankowym lub po rewaskularyzacji kończyn dolnych i zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek z ASCVD lub czynnikami ryzyka ASCVD. Dalsze badania są potrzebne w celu oceny możliwych dodatkowych korzyści z łączenia rywaroksabanu z kłopidogrelem lub tikagrelorem zamiast kwasu acetylosalicylowego.

Słowa kluczowe: choroba naczyń mózgowych, choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycy, rywaroksaban

WPROWADZENIE

Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), która obejmuje chorobę wieńcową (CAD, *coronary artery disease*), chorobę naczyń mózgowych oraz chorobę tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial*

disease), jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na świecie oraz wiąże się ze znacznymi i zwiększającymi się kosztami opieki zdrowotnej. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych na świecie zwiększyły się z 12,1 miliona w 1990 do 18,6 miliona w 2019 roku, podczas gdy lata życia z niepełnosprawnością

zwiększyły się z 17,7 miliona do 34,4 miliona w tym czasie [1]. Większość pacjentów z ASCVD stanowią chorzy z chorobą w pojedynczym łożysku naczyniowym, ale jeden pacjent na sześciu ma kliniczne dowody na zajęcie więcej niż jednego łożyska naczyniowego [2]. Pomimo zmiany stylu życia, zmiany czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) i procedur rewaskularyzacji celem leczenia ciężkiej lub objawowej manifestacji miażdżycy, obciążenie chorobami CV nadal rośnie, szczególnie w krajach o niskich i średnich dochodach. Dodatkowe skuteczne terapie, które mają powszechne zastosowanie i są przystępne cenowo, mogą pomóc zmniejszyć rosnące obciążenie tą chorobą.

Niniejszy przegląd podsumowuje przesłanki i dane przemawiające za stosowaniem dwukierunkowego hamowania (DPI, *dual pathway inhibition*), w szczególności połączenia kwasu acetylosalicylowego i rywaroksabanu w ostrym i długoterminowym postępowaniu u pacjentów z ASCVD.

PATOFIZJOLOGIA MIAŻDŻYCY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Miażdżycą jest chorobą zapalną wynikającą z uszkodzenia ściany naczynia krwionośnego przez palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dysglikemię, dyslipidemię oraz inne czynniki uszkodzające, które prowadzą do gromadzenia lipidów, makrofagów i limfocytów w obrębie błony wewnętrznej dużych tętnic. Powiększanie się blaszki miażdżycowej i pęknięcie lub jej uszkodzenie z powstającą na niej skrzepliną może upośledzić przepływ, prowadząc do klinicznej manifestacji ostrego lub przewlekłego niedokrwienia tkanek, włącznie ze zdarzeniami w obrębie tętnic wieńcowych, mózgowych lub obwodowych [3].

ROLA LECZENIA PRZECIWPŁYTKOWEGO

Pojedyncze leczenie przeciwplateletowe jest efektywne w profilaktyce ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z niedawnym ostrym incydem zakrzepowym na podłożu miażdżycy oraz tych z chorobą przewlekłą [4]. Działania w celu poprawy efektywności pojedynczego leczenia przeciwplateletowego w profilaktyce sercowo-naczyniowej skupiały się na zintensyfikowanej terapii połączeniem leków przeciwplateletowych, najczęściej kwasu acetylosalicylowego z inhibitorem P2Y₁₂, oraz ostatnio połączeniem leczenia przeciwplateletowego z przeciwkrzepliwym.

DOWODY ZA PODWÓJNĄ TERAPIĄ PRZECIWPŁYTKOWĄ

Niedawne ostre zdarzenie

Badanie CURE wykazało u 12 562 pacjentów z ponownym ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*), że połączenie kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym, porównując z samym kwasem acetylosalicylowym, zmniejsza ryzyko zgonu CV, zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub udaru o 20% (ryzyko względne [RR, *relative risk*], 0,80; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*],

0,72–0,90; $P < 0,001$), kosztem wzrostu o 38% ryzyka dużego krwawienia (3,7% vs. 2,7%; RR, 1,38; $P = 0,001$), lecz bez częstszego występowania krwawień zagrażających życiu czy udarów krwotocznych [5].

Dwa kolejne badania wykazały, że zastąpienie kłopidogrelu przez szybciej działającego i silniejszego antagonistę receptorów P2Y₁₂ przynosiło dodatkowe korzyści u pacjentów z niedawnym ACS. W badaniu PLATO przeprowadzonym w grupie 18 624 pacjentów z niedawnym ACS leczonych kwasem acetylosalicylowym stwierdzono, że tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem zmniejszał ryzyko zgonu CV, MI lub udaru o 16% (hazard względny [HR, *hazard ratio*], 0,84; 95% CI, 0,77–0,92; $P < 0,001$) oraz także istotnie zmniejszał śmiertelność bez ogólnego wzrostu częstości występowania dużych krwawień. Jednakże ta korzyść następuje kosztem wzrostu częstości występowania krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass graft*), jak również krwotoków wewnątrzczaszkowych [6]. Badanie TRITON-TIMI 38 wykazało w grupie 13 608 pacjentów z niedawnym ACS, że prasugrel w porównaniu z kłopidogrelem zmniejszał ryzyko zgonu, niezakończonego zgonem MI lub udaru o 19% (HR, 0,81; 95% CI, 0,73–0,90; $P < 0,001$), ale nie zmniejszał śmiertelności i zwiększał częstość występowania krwawień zakończonych zgonem oraz zagrażających życiu [7].

Wykazano także, że podwójna terapia przeciwplateletowa (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) przynosi więcej korzyści niż pojedyncza terapia przeciwplateletowa w ostrym okresie po rewaskularyzacji kończyn dolnych lub po udarze. Wśród 815 pacjentów z PAD poddanych podpachwinowej operacji pomostowania naczyniowego, badanie CASPAR wykazało, że kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, zmniejszał częstość poważnych niepożądanych zdarzeń kończynowych w wyjściowo określonych podgrupach, którym wszczepiono pomosty naczyniowe (HR, 0,65; 95% CI, 0,45–0,95; $P = 0,03$), chociaż nie stwierdzono korzyści w ogólnej populacji [8]. Badania CHANCE ($n = 5170$) i POINT ($n = 4881$) oceniały stosowanie DAPT z kłopidogrelem wraz z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, u pacjentów z wysokim ryzykiem przemijającego napadu niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) lub niewielkim udarem. W badaniu CHANCE wykazano, że stosowanie DAPT przez 21 dni, w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, z następową monoterapią kłopidogrelem, zmniejszyło ryzyko ponownego udaru (HR, 0,68; 95% CI, 0,57–0,81; $P < 0,001$) [9]. W badaniu POINT stwierdzono, że 90-dniowe leczenie DAPT, w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, zmniejszało ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego, MI lub zgonu z przyczyn niedokrwiniowych naczyniowych (HR, 0,75; 95% CI, 0,59–0,95; $P = 0,02$) [10].

Przewlekła choroba sercowo-naczyniowa

Korzyści DAPT są mniej wyraźne w fazie przewlekłej. Badanie CHARISMA wykazało na 15 603 pacjentach z kli-

nicznie widoczną chorobą CV ($n = 12\ 153$) lub wieloma czynnikami ryzyka ($n = 32\ 845$), że klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, nie zmniejszał ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności obejmującego MI, udar lub zgon CV (RR, 0,93; 95% CI, 0,83–1,05; $P = 0,22$) oraz nie redukował śmiertelności [11]. W podgrupie pacjentów z wcześniejszym MI, udarem lub objawowym PAD ($n = 9478$) to połączenie zmniejszało częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności o 17% (HR, 0,83; 95% CI, 0,72–0,96; $P = 0,01$) i nie zwiększało ryzyka poważnego krwawienia definiowanego przez GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*) (HR, 1,12; 95% CI, 0,81–1,53; $P = 0,50$) [12].

Metaanaliza badań oceniających przedłużone stosowanie kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z inhibitorem P2Y12, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, przez ponad rok u pacjentów po przebytym MI ($n = 33\ 435$) wykazała zmniejszenie częstości niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR, 0,78; 95% CI, 0,67–0,90; $P = 0,001$) i zgonów CV (RR, 0,85; 95% CI, 0,74–0,98; $P = 0,03$), następujące kosztem zwiększenia ryzyka dużego krwawienia (RR, 1,73; 95% CI, 1,19–2,50; $P = 0,004$) bez istotnego zmniejszenia śmiertelności z wszystkich przyczyn [13].

Ostatnio THEMIS RCT pokazało u 19 220 pacjentów ze stabilną CAD i cukrzycą, że tikagrelor z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, zmniejszał częstość niedokrwiennych zdarzeń CV o 10% (HR, 0,90; 95% CI, 0,81–0,99; $P = 0,04$), kosztem zwiększonego ryzyka dużego i wewnątrzczaszkowego krwawienia według skali TIMI (TIMI, *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) krwawienia [14].

Badanie MATCH przeprowadzone u 7599 pacjentów z niedawnym udarem niedokrwiennym lub TIA z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka nie wykazało korzyści z klopidogrelu wraz z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym klopidogrelem, w profilaktyce udaru niedokrwiennego, MI, zgonu CV lub ponownej hospitalizacji z powodu ostrego niedokrwienia po leczeniu trwającym 18 miesięcy. Wystąpił jednakże wzrost częstości zagrażających życiu krwawień (bezwzględny wzrost ryzyka [ARR, *absolute risk increase*], 1,3%; 95% CI, 0,6–1,9; $P < 0,001$) [15].

ZALECENIA WYTYCZNYCH LECZENIA PRZECIWPŁYTKOWEGO

Wytyczne ogólnie zalecają łączone leczenie przeciwplatek u pacjentów z niedawnym, ostrym miażdżycowo-zakrzepowym wieńcowym, mózgowym lub obwodowym zdarzeniem [16–18]. Po fazie ostrej zalecają ponowną ocenę intensywnej terapii DAPT (lub alternatywnego intensywnego przeciwplatekowego schematu leczenia) lub zmniejszenie nasilenia leczenia do pojedynczej terapii przeciwplatekowej.

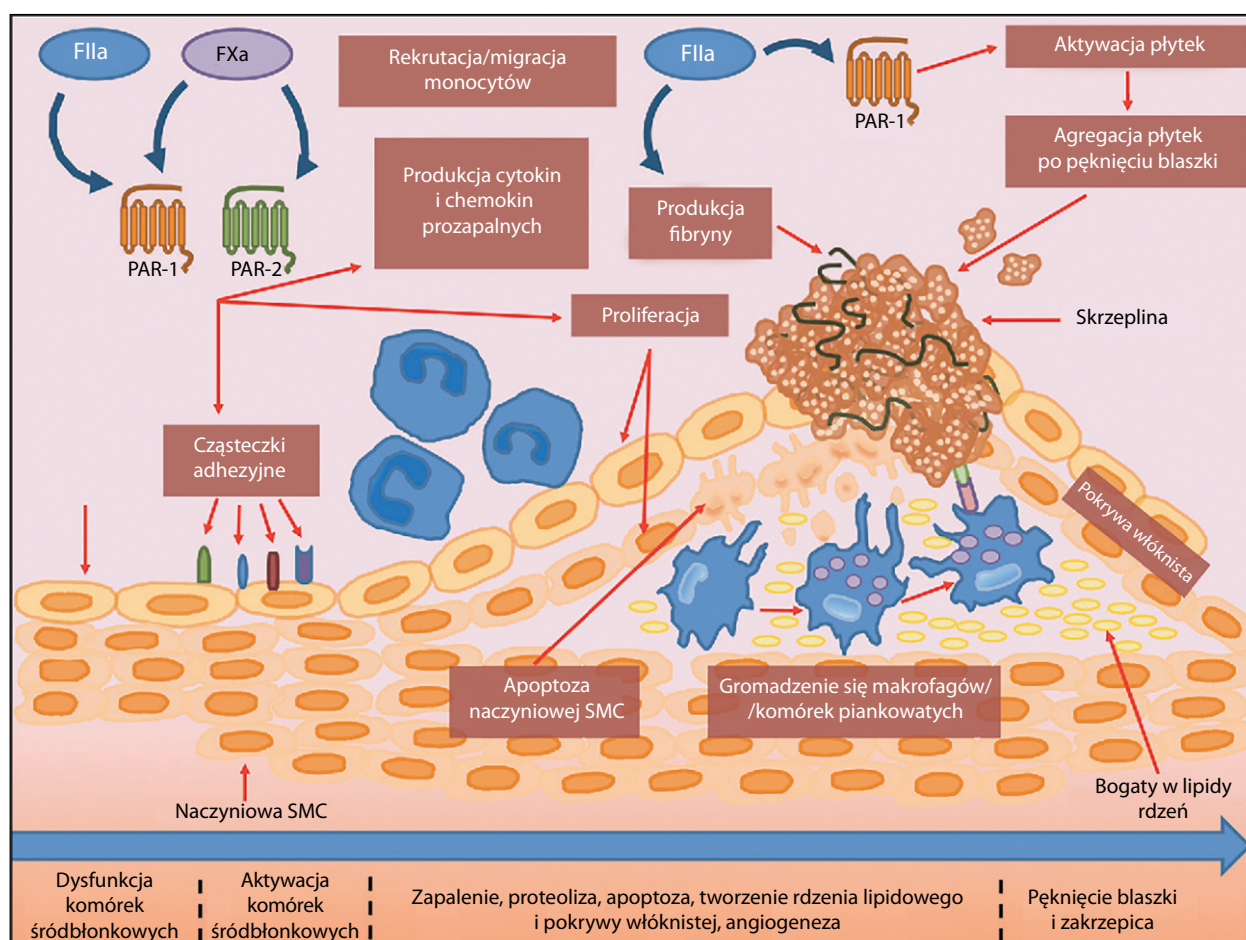
Dwukierunkowe hamowanie pojawiło się obecnie jako alternatywa dla długoterminowej DAPT w przewlekłej fazie u pacjentów z ASCVD, którzy pozostają w grupie chorych trwale obciążonych wysokim ryzykiem ponownych zdarzeń niedokrwiennych.

DOWODY ZA DWUKIERUNKOWYM HAMOWANIEM

Dwukierunkowe hamowanie obejmuje stosowanie leku przeciwplatekowego w połączeniu z antykoagulantem, tym samym wpływając zarówno na płytki, jak i krzepnięcie krwi. Kwas acetylosalicylowy hamuje płytki, blokując cyklooksygenazę 1 i zapobiegając tworzeniu tromboksanu A₂, podczas gdy klopidogrel, prasugrel i tikagrelor hamują płytki poprzez łączenie się z błonowym receptorem P2Y12 i uniemożliwianie aktywacji płytek indukowanej ADP. Antykoagulanty działają na jedno lub więcej białek krzepnięcia, hamując tworzenie trombin lub aktywność. Trombina stworzona na powierzchni aktywowanych komórek odgrywa kluczową rolę w tworzeniu skrzepu fibrynowego oraz jest silnym agonistą płytkowym (ryc. 1). Zatem po strategii, która ma na celu wpływ zarówno na płytki krwi, jak i trombinę można się spodziewać działania synergistycznego w zmniejszeniu tworzenia się skrzepiny. Działając na płytki, leki przeciwplatekowe nie tylko zapobiegają aktywacji płytek, ale mogą także zmniejszać generację trombin na powierzchni aktywowanych płytek. Hamując tworzenie trombin lub jej aktywność, leki przeciwkrzepliwne nie tylko zapobiegają powstawaniu fibryny, ale mogą także zmniejszać aktywację płytek.

WARFARYNA I BEZPOŚREDNIE INHIBITORY TROMBINY

Pierwsza badana terapia DPI była połączeniem warfaryny i kwasu acetylosalicylowego. Metaanaliza randomizowanych badań uwzględniających 25 307 pacjentów z niedawnym ACS wykazała, że połączenie warfaryny (w celu osiągnięcia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*] w zakresie 2–3) z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, zmniejszało ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, niezakończonego zgonem MI i niezakończonego zgonem udaru zakrzepowozatorowego (OR, 0,73; 95% CI, 0,63–0,84; $P < 0,0001$), kosztem wzrostu ryzyka dużych krwawień (OR, 2,32; 95% CI, 1,63–3,29; $P < 0,001$), ale bez zmniejszenia umieralności [20]. Badanie WAVE uwzględniające 2161 pacjentów ze stabilnym PAD nie wykazało korzyści z dodania warfaryny do kwasu acetylosalicylowego, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, w profilaktyce MI, udaru lub zgonu z przyczyn CV (RR, 0,92; 95% CI, 0,73–1,16; $P = 0,48$), a połączenie zwiększało ryzyko zagrażającego życiu krwawienia (RR, 3,41; 95% CI, 1,84–6,35; $P < 0,001$), w tym co najważniejsze, krwotoku wewnątrzczaszkowego [21].



Rycina 1. Patofizjologia zakrzepicy na podłożu miażdżycy i efekt hamowania dwukierunkowego. Reprodukowane za zgodą od: Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb. Haemost.* 2014; 111(4): 625–633, doi: 10.1160/TH13-09-0730, indeksowane w Pubmed: 24336942

Skróty: F (factor), czynnik; PAR (proteinase-activated receptor), receptor aktywowany przez proteazę; SMC (smooth muscle cell), komórka mięśni gładkich

Wiele bezpośrednich doustnych antykoagulantów przetestowano jako część strategii DPI w badaniach II fazy u pacjentów z niedawnym ACS. Badanie ESTEEM uwzględniające 1833 pacjentów po przebytych MI pokazało, że połączenie ksimegatranu z kwasem acetylosalicylowym zmniejsza częstość zgonów z wszystkich przyczyn, niezakończonych zgonem MI lub ciężkiego ponownego niedokrwienia (HR, 0,76; 95% CI, 0,59–0,98; $P = 0,04$) [22]. W podobnej populacji po przebytych MI ($n = 1861$), badanie REDEEM pokazało, że dabigatran w porównaniu z placebo na tle podwójnej terapii przeciwplatekowej spowodował zależne od dawki obniżenie poziomu D-dimerów, któremu towarzyszył zależny od dawki wzrost ryzyka wystąpienia dużych i klinicznie istotnych niedużych krwawień. To połączenie nie zmniejszało ryzyka ponownych zdarzeń niedokrwicznych, lecz badanie nie było nastawione na ocenę skuteczności [23]. Żaden z tych leków nie był oceniany w badaniach III fazy.

INHIBITORY CZYNNIKA XA

Niedawne ostre zdarzenie

Apiksaban

Do badania APPRAISE-2 włączono 7392 pacjentów po niedawnym MI zanim zostało ono przerwane, ponieważ apiksaban 5 mg dwa razy dziennie w porównaniu z placebo wraz jednocześnie stosowaną rutynową terapią przeciwplatekową (81% pacjentów otrzymało DAPT) był związany z nadmiernym ryzykiem dużych krwawień łącznie z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi i zakończonymi zgonem bez zmniejszenia częstości ponownych zdarzeń niedokrwicznych [24].

Rywaroksaban

Połączenie rywaroksabanu z terapią przeciwplatekową było badane u pacjentów z niedawnym ACS, jak również u tych z przewlekłym ASCVD i włączono do praktykowanych

Tabela 1. Główne badania na temat hamowania dwukierunkowego z rywaroksabaniem

Badanie kliniczne	Populacja pacjentów	Interwencja	Próba kontrolna	Dwkierunkowe vs. Grupa kontrolna	
				Efektywność	Bezpieczeństwo
ATLAS ACS-2 TIMI 51	ACS w poprzednich 7 dniach (n = 15 526)	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie lub rywaroksaban 5 mg dwa razy dziennie ^a	Placebo	Dawka 2,5 mg: połączenie zgonu CV, MI lub udaru: 9,1% vs. 10,7%; HR, 0,84; 95% CI, 0,72–0,97; P = 0,007 Dawka 5 mg: połączenie zgonu CV, MI lub udaru: 8,8% vs. 10,7%; HR, 0,85; 95% CI, 0,73–0,98; P = 0,01	Dawka 2,5 mg: niezwiązane z CABG wg TIMI duże krwawienie: 1,8% vs. 0,6%; P < 0,001. Krwotok wewnątrzczaszkowy: 0,4% vs. 0,2%; P = 0,04 Dawka 5 mg: niezwiązane z CABG duże krwawienie wg TIMI: 2,4% vs. 0,6%; P < 0,001. Krwotok wewnątrzczaszkowy: 0,7% vs. 0,2%; P = 0,005
COMPASS	Przewlekła choroba miażdżycowa naczyń: CAD, PAD lub oba (n = 27 395)	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy lub rywaroksaban 5 mg dwa razy dziennie	Kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie	Połączenie zgonu CV, MI lub udaru: 4,1% vs. 5,4%; HR, 0,76; 95% CI, 0,66–0,86; P < 0,001 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: 3,4% vs. 4,1%; HR, 0,82; 95% CI, 0,71–0,96; P = 0,01	Duże krwawienie: 3,1% vs. 1,9%; HR, 1,70; 95% CI, 1,40–2,05; P < 0,001
VOYAGER	Objawowa PAD z niedawną rewaskularyzacją wewnątrznacyniową lub chirurgiczną kończyny dolnej (n = 6 564)	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy ^b	Kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie	Połączenie ostrego niedokrwienia kończyny, dużej amputacji z przyczyny naczyniowej, MI, udaru niedokrwiennego lub zgonu CV: 17,3% vs. 19,9%; HR, 0,85; 95% CI, 0,76–0,96; P = 0,009	Wg TIMI duże krwawienie: 2,65% vs. 1,87%; HR, 1,43; 95% CI, 0,97–2,10; P = 0,07
COMMAN- DER-HF	Niewydolność serca z LVEF równą 40% lub mniej z CAD i epizodem pogarszającej się niewydolności serca w ciągu 21 dni	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie ^c	Placebo	Połączenie zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, MI lub udaru: 25,0% vs. 26,2%; HR, 0,94, 95% CI, 0,84–1,05; P = 0,27	Krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie do przestrzeni krytycznej z możliwością spowodowania trwałej niepełnosprawności: 0,7% vs. 0,9%, HR, 0,80; 95% CI, 0,43–1,49; P = 0,48

^a99% pacjentów otrzymało kwas acetylosalicylowy i 93% tienopirydynę; ^b51% pacjentów otrzymało kłopidogrel; ^c93% pacjentów przyjmowało sam kwas acetylosalicylowy lub w połączeniu z tienopirydyną, a 35% pacjentów otrzymywało podwójne leczenie przeciwplatekcyjne

Skróty: ACS (*acute coronary syndrome*), ostry zespół wieńcowy; CAD (*coronary artery disease*), choroba wieńcowa; zgon CV (*cardiovascular death*), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; HR (*hazard ratio*), współczynnik hazardu; LVEF (*left ventricular ejection fraction*), frakcja wyrzutowa lewej komory; MI (*myocardial infarction*), zawał serca; non-CABG TIMI major bleeding (*non-coronary artery bypass graft thrombolysis in myocardial infarction major bleeding*), niezwiązane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym duże krwawienie według skali TIMI; PAD (*peripheral arterial disease*), choroba tętnic obwodowych

wytucznych (tab. 1 i 2). W przeciwieństwie do apiksabanu, który oceniano stosując taką samą dawkę i okazał się skuteczny w profilaktyce udaru u pacjentów z AF, rywaroksaban badano w dawce 2,5 mg lub 5 mg dwa razy dziennie, co jest jedną czwartą do jednej drugiej łącznej dawki rutynowo stosowanej w profilaktyce w AF i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Badanie ATLAS TIMI 46, które przeprowadzono, aby ustalić dawki II fazy u pacjentów z niedawnym ACS, porównywało ono rywaroksaban w łącznej dawce 5–20 mg poda-

nych w pojedynczej lub podzielonych dawkach z placebo wraz z pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową. Rywaroksaban zmniejszył częstość zgonów, MI lub udaru wraz ze zmniejszeniem ogólnego ryzyka o 31% dla 2,5 mg i 5 mg dawki połączonych i zwiększał krwawienie w sposób zależny od dawki [28].

Opierając się na wynikach badania fazy II, badanie fazy III ATLAS ACS-2 TIMI 51 oceniało rywaroksaban w dawkach 2,5 mg i 5 mg dwa razy dziennie w porównaniu z placebo u 15 526 pacjentów po ACS, otrzymu-

Tabela 2. Zalecenia z wytycznych dotyczące dla hamowania dwukierunkowego u pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego

Populacja pacjentów	Wytyczne	Orzeczenie	Klasa zalecenia
Miażdżycę układu sercowo-naczyniowego	Wytyczne ESC 2021 (<i>European Society of Cardiology</i>) dotyczące profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej [25]	Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y12 lub rywaroksabanu w małej dawce) do kwasu acetylosalicylowego do długoterminowej profilaktyki u pacjentów dużego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i bez ryzyka krwawienia	Ila
Ostry zespół wieńcowy	Wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST [26]	U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez poprzedniego udaru/przemijającego ataku niedokrwiennego, z dużym ryzykiem niedokrwiennym i niskim ryzykiem krwawienia oraz otrzymujących kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem, rywaroksaban w małej dawce (2,5 mg dwa razy dziennie przez około rok), może być rozważony po przerwaniu pozajelitowego leczenia przeciwkrzepliwego	Ilb
Choroba tętnic obwodowych — przewlekła	Wytyczne ESC 2021 dotyczące profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej [25]	U pacjentów z cukrzycą i przewlekłą objawową miażdżycą kończyny dolnej bez dużego ryzyka krwawienia można rozważyć połączenie rywaroksabanu w małej dawce (2,5 mg dwa razy dziennie) i kwasu acetylosalicylowego (100 mg dziennie)	Ila
	Wytyczne <i>Canadian Cardiovascular Society</i> 2022 dotyczące choroby tętnic obwodowych [27]	Rekomenduje się leczenie rywaroksabanem 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (80–100 mg dziennie) w postępowaniu z pacjentami z objawową chorobą tętnic obwodowych kończyn dolnych o dużym ryzyku zdarzeń niedokrwiennych (choroby współistniejące dużego ryzyka, takie jak choroba wielonaczyniowa, cukrzyca, rozpoznana niewydolność serca, niewydolność nerek) i/lub cechy wysokiego ryzyka kończyny po rewaskularyzacji obwodowej (amputacja kończyny, ból spoczynkowy, owrzodzenia niedokrwiennie) i o niskim ryzyku krwawienia	Mocne zalecenie
Choroba tętnic obwodowych — ostra		Rekomenduje się rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (80–100 mg dziennie) z lub bez krótkoterminowego przyjmowania kłopidogrelu u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych kończyn dolnych po planowej wewnątrznaczyniowej rewaskularyzacji	Mocne zalecenie
		Rekomenduje się leczenie rywaroksabanem 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (80–100 mg dziennie) u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych kończyny dolnej po planowej otwartej rewaskularyzacji	Mocne zalecenie

jących standardowe leczenie przeciwplatekcyjne (93% otrzymywało podwójną terapię przeciwplatekcyjną). Połączone dawki rywaroksabanu zmniejszyły ryzyko zgonu CV, MI lub udaru (8,9% vs. 10,7%; HR, 0,84; 95% CI, 0,74–0,96; $P = 0,008$), a 2,5 mg dwa razy dziennie także zmniejszyła częstość zakrzepicy w stencie (HR, 0,65; 95% CI, 0,45–0,94; $P = 0,02$), zgonów CV (HR, 0,66; 95% CI, 0,51–0,86; $P = 0,002$) i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (HR, 0,68; 95% CI, 0,53–0,87; $P = 0,002$), chociaż kosztem zwiększonego ryzyka dużego i wewnątrzczaszkowego krwawienia [29].

Pacjenci wysokiego ryzyka

Analizę podgrup badań ATLAS ACS-2 TIMI 51 i COMPASS przeprowadzono, by zidentyfikować pacjentów wysokiego ryzyka ponownych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, u których można by się spodziewać największych korzyści (tab. 3).

W analizie podgrupy badania ATLAS ACS-2 TIMI 51, pacjenci z niewydolnością serca wydawali się doświadczać większych korzyści (HR, 0,60; 95% CI, 0,46–0,78) niż ci bez niewydolności serca (HR, 0,92; 95% CI, 0,79–1,06; P dla interakcji = 0,006) [31].

Tabela 3. Pacjenci z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego, którzy mogą odnieść największe korzyści z hamowania dwukierunkowego

Badanie/populacja	Zgon CV, MI i udar na 1000 pacjentów, którym udało się zapobiec z rywaroksabanem dwa razy dziennie + kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym przez 24 miesiące	Niezwiązane z CABG TIMI zdarzenia dużych krwawień na 1000 pacjentów wywołane przez rywaroksaban dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym przez 24 miesiące	Korzyść kliniczna netto (niezwiązany z krwawieniem zgon, MI, udar niedokrwienny, krwawienie zakończone zgonem i krwotok wewnętrzny) na 1000 pacjentów z rywaroksabanem dwa razy dziennie + kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym przez 24 miesiące
ATLAS ACS-2 TIMI 51 ogółem	18,0	15,0	9,3 [30]
Niedawne ACS z niewydolnością serca	64,0	2,0	Nie odnotowano
Niedawno przeżyty ACS bez niewydolności serca	6,5	Nie odnotowano	Nie odnotowano
Badanie/populacja	MACE, ALI i łączne amputacje na 1000 pacjentów, którym udało się zapobiec z rywaroksabanem dwa razy dziennie + kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym przez 30 miesięcy	Poważne duże krwawienia na 1000 pacjentów wywołane przez rywaroksaban dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym przez 30 miesięcy	Korzyść kliniczna netto (MACE, ALI i poważne duże krwawienie) na 1000 pacjentów z rywaroksabanem dwa razy dziennie + kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym przez 30 miesięcy
COMPASS ogółem	23,0	2,0	22,0
Wielonaczyniowe (zajęcie ≥ 2 łożysk naczyniowych)	60,0	0	58,6
Bez choroby wielonaczyniowej	14,0	3,0	12,4
Niewielka lub umiarkowana niewydolność serca	44,0	0	45,9
Bez niewydolności serca w wywiadzie	18,0	3,0	16,4
eGFR < 60 ml/min/1,73 cm ²	36,0	5,0	33,6
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 cm ²	19,0	2,0	18,1
Rozpoznana cukrzyca	31,0	4,0	31,0
Bez cukrzyca w wywiadzie	19,0	2,0	16,5

Skróty: ACS (*acute coronary syndrome*), ostry zespół wieńcowy; ALI (*acute limb ischemia*), ostre niedokrwienie kończyny; zgon CV (*cardiovascular death*), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; MACE (*major adverse cardiac events*), poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; MI (*myocardial infarction*), zawał serca; non-CABG TIMI major bleeding (*non-coronary artery bypass graft thrombolysis in myocardial infarction major bleeding*), niezwiązane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym duże krwawienie według skali TIMI

Dodatkowe analizy pokazały korzyści rywaroksabanu u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) i tych z dodatnimi biomarkerami (podwyższenie troponin i/lub izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej); STEMI: HR, 0,85; 95% CI, 0,70–1,03; choroba z dodatnimi biomarkerami HR, 0,81; 95% CI, 0,71–0,93 [32, 33]. Ponadto wśród pacjentów z dodatnimi biomarkerami, wydawało się występować istotne wzajemne oddziaływanie między leczeniem a wcześniejszą historią TIA lub udaru (wcześniejszy TIA lub udar: HR, 2,18; 95% CI, 0,82–5,77; bez historii TIA lub udaru: HR, 0,79; 95% CI, 0,69–0,91; *P* dla interakcji = 0,04) [33]. Ostatni wynik musi jednak

być ostrożnie interpretowany, ponieważ analizy były wykonywane *post hoc*, są o granicznej znamienności statystycznej oraz są niespójne z zewnętrznymi danymi z badania COMPASS, które pokazało znaczne korzyści z DPI u pacjentów z przeżytym udarem.

Wyniki badania ATLAS sugerują, że rywaroksaban zapewnia wyraźne korzyści w postępowaniu z pacjentami z niedawnym ACS leczonymi rutynową terapią przeciwplatekową. Jednakże organy regulujące w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie nie zatwierdziły rywaroksabanu w tym wskazaniu z powodu zastrzeżeń co do metodologii (wysokie odsetki nieukończonych obserwacji w badaniu) oraz wzrostu częstości poważnych krwawień. Poza Ame-

ryką Północną rywaroksaban został zatwierdzony w tym wskazaniu, lecz jego przyjmowanie było ograniczone, przypuszczalnie dlatego, że połączenie tikagreloru z kwasem acetylosalicylowym wydaje się przynosić podobne korzyści co połączenie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie z DAPT.

Objawowe PAD z niedawną rewaskularyzacją

VOYAGER był wielonarodowym badaniem z randomizacją i grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trial*) przeprowadzonym u 6564 pacjentów po wewnątrznaczyniowej lub chirurgicznej rewaskularyzacji w PAD kończyny dolnej, w którym losowo przydzielano pacjentów do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie lub placebo wraz z pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową. Rywaroksaban, w porównaniu z placebo, był związany ze zmniejszonym ryzykiem ostrego niedokrwienia kończyn, dużej amputacji z przyczyn naczyniowych, MI, udaru niedokrwinnego lub zgonu z przyczyn CV (17,3% vs. 19,9%; HR, 0,85; 95% CI, 0,76–0,96; $P = 0,009$) kosztem wzrostu częstości dużych krwawień według klasyfikacji *International Society on Thrombosis and Hemostasis* [34].

Podejście rewaskularyzacyjne

Analiza podgrup pacjentów z badania VOYAGER porównywała skuteczność i bezpieczeństwo wyników u tych, którzy zostali poddani chirurgicznej rewaskularyzacji (33%) w porównaniu z tymi, u których wykonano zabieg wewnątrznaczyniowy (67%). Analiza wykazała, że niezależnie od strategii rewaskularyzacji, punkty końcowe efektywności i bezpieczeństwa były spójne (P dla interakcji 0,17 i 0,73, odpowiednio) [35].

Towarzyszące stosowanie klopidogrelu

W innej analizie podgrup pacjentów VOYAGER wykazano spójne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów leczonych podstawowym DAPT z kombinacją klopidogrelu i aspiryny (51%) oraz u tych, którzy otrzymywali samą aspirynę (P dla interakcji 0,92 i 0,71, odpowiednio). Jednak rywaroksaban był związany z większą liczbą poważnych krwawień w ciągu 365 dni u pacjentów leczonych klopidogrelem przez ponad 30 dni w porównaniu z pacjentami leczonymi przez krótszy czas (klopidogrel >30 dni: HR, 3,20; 95% CI, 1,44–7,13; klopidogrel ≤ 30 dni: HR 1,30; 95% CI, 0,68–2,47; P dla interakcji = 0,07) [36].

Przewlekła choroba naczyń na tle miażdżycy

Badanie COMPASS, duże wielonarodowe RCT obejmujące 395 pacjentów z przewlekłą ASCVD, randomizowało uczestników do DPI z rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie z kwasem acetylosalicylowym, monoterapii rywaroksabanem w dawce 5 mg dwa razy dziennie lub monoterapii kwasem acetylosalicylowym [37]. Połączenie rywaroksabanu z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, zmniejszało

pierwszorzędowy złożony punkt końcowy zgonu CV, MI lub udaru (4,9% vs. 5,4%; HR, 0,76; 95% CI, 0,66–0,86; $P < 0,001$), lecz nie było korzyści z rywaroksabanu w dawce 5 mg dwa razy dziennie. Dwukierunkowe hamowanie przynosiło spójne korzyści w odniesieniu do indywidualnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego, uwzględniając zgon CV (HR, 0,78; 95% CI, 0,64–0,96; $P = 0,02$), MI (HR, 0,86; 95% CI, 0,70–1,05; $P = 0,14$) i udar (HR, 0,58; 95% CI, 0,44–0,76; $P < 0,001$). To badanie wykazało także zmniejszenie drugorzędowego punktu końcowego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR, 0,82; 95% CI, 0,71–0,96; $P = 0,01$). Ponadto duże niepożądane zdarzenia w zakresie kończyn zredukowano terapią DPI (HR, 0,54; 95% CI, 0,35–0,84; $P = 0,005$). Te korzyści wystąpiły w powiązaniu z nadmierną liczbą dużych krwawień (HR, 1,70; 95% CI, 1,40–2,05; $P < 0,001$). Większość nadmiarowych dużych krwawień wystąpiła w przewodzie pokarmowym i nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do zakończonych zgonem lub wewnątrzczaszkowych krwawień lub objawowego krwawienia do narządów krytycznych. Ogólnie złożony punkt końcowy korzyści klinicznej netto obejmującej ryzyko zgonu CV, udaru, MI, krwawienia zakończonego zgonem lub objawowego krwawienia do narządu krytycznego występował rzadziej u leczonych rywaroksabanem wraz z kwasem acetylosalicylowym niż tych leczonych samą aspiryną (HR, 0,80; 95% CI, 0,70–0,91; $P < 0,001$).

Pacjenci dużego ryzyka

Ocena ryzyka w rejestrze *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) i analiza przeżywalności *Classification and Regression Trees* (CART) zostały użyte do identyfikacji populacji pacjentów najwyższego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, którzy najprawdopodobniej skorzystaliby z terapii DPI, jak stwierdzono to w badaniu COMPASS. Bezwzględna korzyść kliniczna netto (złożony punkt końcowy ze zgonu CV, MI, udaru, ostrego niedokrwienia kończyn, amputacji kończyny z przyczyn naczyniowych, krwawienia zakończonego zgonem lub objawowego krwawienia do narządu krytycznego) była największa u pacjentów z chorobą naczyniową zajmującą dwa lub więcej łożysk naczyniowych oraz u tych z niewielką lub umiarkowaną niewydolnością serca, chorobą nerek lub cukrzycą [38].

Względne kliniczne korzyści netto z DPI w skojarzeniu z rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie i kwasem acetylosalicylowym były spójne u pacjentów niezależnie od liczby współistniejących chorób, a bezwzględne korzyści były największe u pacjentów przyjmujących jednocześnie cztery lub więcej leków sercowo-naczyniowych [39].

Objawowa choroba tętnic kończyn dolnych

U pacjentów z objawową PAD, DPI z rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie i kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym,

przynosiło spójną korzyść w odniesieniu do ogólnej populacji badanej oraz w odniesieniu do pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (HR, 0,71; 95% CI, 0,53–0,97) z większą bezwzględną korzyścią w tej podgrupie ze względu na wyższe wyjściowo ryzyko incydentów zakrzepowych na podłożu miażdżycy [40].

Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)

Połączenie rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, powodowało spójne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wśród 1448 pacjentów, którzy przeszli zabieg CABG 4–14 dni przed randomizacją (HR, 0,69; 95% CI, 0,33–1,47; $P = 0,34$), lecz nie zmniejszało częstości niedrożności pomostu w ciągu roku [41].

Niewydolność serca u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową

Badanie COMMANDER-HF, uwzględniające 5022 pacjentów z CAD i niedawną hospitalizacją z powodu niewydolności serca (w ciągu ostatnich trzech tygodni), otrzymujących rutynowe leczenie przeciwplatekcyjne (93%), wykazało brak korzyści z rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie, w porównaniu z placebo, w odniesieniu do prewencji zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, MI lub udaru [42]. Ten wynik wydaje się być niespójny z korzyściami z rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie u pacjentów z niewydolnością serca zakwalifikowanych do badań ATLAS ACS-2 TIMI 51 i COMPASS. Jednakże zgony w badaniu COMMANDER-HF były zdominowane przez niewydolność skurczową serca i nagłe zgon sercowy, przy których nie oczekiwano poprawy przy leczeniu przeciwzakrzepowym. Zgodnie z tym wnioskiem analiza *post-hoc*, która wykluczała niewydolność serca i nagłe zgony sercowe, sugerowała, że rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie był skuteczny w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym [43]. Razem z wynikami badania COMPASS te dane sugerują, że DPI powoduje spójne zmniejszenia częstości zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w całym spektrum ciężkości niewydolności serca.

Zmniejszenie częstości udarów u pacjentów po udarze mózgu

W oddzielnej analizie 351 pacjentów z przebyłym udarem DPI z rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie i kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, przynosi spójne korzyści w odniesieniu do pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (przebyty udar: HR, 0,42; 95% CI, 0,19–0,92; bez przebytego udaru: HR, 0,60; 95% CI, 0,45–0,80; P dla interakcji = 0,40), lecz większa bezwzględna korzyść wynikała z wyższego wyjściowo ryzyka zdarzeń zakrzepowych [44].

Korzyści dla pacjentów długoterminowych i w publicznej służbie zdrowia oraz bezpieczeństwo DPI

Spośród 27 395 pacjentów zakwalifikowanych do badania COMPASS, 12 964 zakwalifikowano do długoterminowej otwartej oceny efektów stosowania DPI kontynuowanej przez okres (mediana) dodatkowych 374 dni (maksymalnie 1 191 dni). To badanie wykazało zapadalność dla pierwszorzędnego punktu końcowego w przeliczeniu na 100 pacjento-lat równą 2,35, podobną do zaobserwowanej w badaniu z randomizacją. Wskaźniki dużych i małych krwawień wynosiły 1,01 i 2,49 zdarzeń na 100 pacjento-lat, były niższe niż te zaobserwowane w głównym badaniu [45]. Podczas gdy te dane wydają się być uspokajające, powinny być ostrożnie interpretowane ze względu na możliwe błędy systematyczne selekcji i przeżywalności, gdyż jedynie 47% pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do badania COMPASS pozostało w dalszym badaniu metodą otwartą.

Stosowanie terapii DPI u pacjentów publicznej służby zdrowia dogłębnie oceniono w międzynarodowym rejestrze XATOA. Łącznie zakwalifikowano 5805 pacjentów z CAD, PAD lub obiema chorobami, otrzymujących DPI. W porównaniu z badaniem COMPASS, gdzie tylko 27% pacjentów miało rozpoznaną PAD, 59% pacjentów zakwalifikowanych do XATOA miało rozpoznaną PAD. Analiza wykazała podobną częstość dużych niepożądanych zdarzeń sercowych i niższy wskaźnik dużych krwawień w porównaniu z badaniem COMPASS. Odsetek dużych niepożądanych zdarzeń kończynowych był wyższy, co było spójne z włączeniem większego odsetka pacjentów dużego ryzyka z PAD [46].

Efektywność kosztów terapii DPI

Biorąc pod uwagę imponujące korzyści z terapii DPI na poziomie pacjenta, analiza efektywności kosztów została wykonana celem oceny kosztów tej interwencji z punktu widzenia systemowego. Inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej (ICER, *incremental cost-effectiveness ratios*) jedno- do trzykrotności produktu krajowego brutto państwa są powszechnie używane jako próg — interwencje poniżej tego progu są uznawane za efektywne użycie funduszy służby zdrowia [47]. Szwedzkie badanie efektywności kosztowej stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie jako dodatku do standardowej terapii przeciwplatekcyjnej, w porównaniu z samą terapią przeciwplatekową, u pacjentów z ACS z podwyższonymi biomarkerami sercowymi bez historii TIA lub udaru pokazało, że rywaroksaban był efektywną kosztowo opcją z przyrostem o 0,14 QALY (*quality-adjusted life years*) z ICER równym 8073 USD/QALY [48]. Bardziej przekonującym argumentem jest, że przez okres życia terapia DPI, jak oceniano u pacjentów z przewlekłą ASCVD zakwalifikowanych do badania COMPASS, była związana z przyrostem o 1,17 QALY z ICER w granicach od 3946 USD/QALY

Tabela 4. Pacjenci kwalifikujący się do terapii hamowania dwukierunkowego, u których może być uzasadnione rozważenie alternatywnej terapii przeciwzakrzepowej

Populacja	Zalecana terapia przeciwzakrzepowa
ACS otrzymujący kwas acetylosalicylowy + tikagrelor	Kwas acetylosalicylowy + tikagrelor same przez rok; rozważ później zmianę na DPI, chyba że występuje duże ryzyko zakrzepicy w stencie ^a
ALI po rewaskularyzacji	Rozważ leczenie przeciwkrzepliwe w pełnej dawce (warfaryna lub DOAC) + kwas acetylosalicylowy lub DAPT przez 3–6 miesięcy; później zmień na DPI ^a
Migotanie przedsionków	Leczenie przeciwkrzepliwe w dawce terapeutycznej
VTE (sprowokowana)	Leczenie przeciwkrzepliwe w dawce terapeutycznej przez 3–6 miesięcy; rozważ później zmianę na DPI ^a
VTE (niesprowokowana)	Leczenie przeciwkrzepliwe w dawce terapeutycznej; rozważ zmianę na DPI po 3–6 miesiącach od epizodu VTE po indywidualnej ocenie korzyści/ryzyka
CKD z eGFR <15 ml/min/1,73 cm ²	Pojedyncza terapia przeciwplytkowa ^a

^aChyba że dodatkowe choroby współistniejące uzasadniają bardziej intensywną terapię przeciwzakrzepową
Skróty: ACS (*acute coronary syndrome*), ostry zespół wieńcowy; ALI (*acute limb ischemia*), ostre niedokrwienie kończyny; CKD (*chronic kidney disease*), przewlekła choroba nerek; DAPT (*dual antiplatelet therapy*), podwójna terapia przeciwplytkowa; DOAC (*direct oral anticoagulant*), bezpośrednie doustne antykoagulanty; DPI (*dual pathway inhibition*), hamowanie dwukierunkowe; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; VTE (*venous thromboembolism*), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

w Kanadzie do 10 254 USD/QALY w Niemczech [49]. Jeszcze niższe ICERs u pacjentów obliczono dla pacjentów z PAD i chorobą wielonaczyniową, chociaż te grupy pacjentów często cechują się niskim przestrzeganiem zalecanych w wytycznych terapii [50] i celowane inicjatywy zwiększenia przyjmowania DPI w tych grupach byłyby wymagane, aby osiągnąć pełne korzyści. Wykazywane w obu tych badaniach ICER byłyby uważane za efektywne kosztowo w większości krajów o średnich i wysokich dochodach.

Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów niekwalifikujących się do DPI

Leczenie DPI okazało się być efektywne, bezpieczne i efektywne kosztowo w wielu różnych grupach z ASCVD. Niektóre grupy pacjentów mogą jednak być lepiej zabezpieczone przez alternatywne schematy leczenia (tab. 4).

Szczególnie w odniesieniu do pacjentów z niedawnym ACS, ci otrzymujący DAPT z tikagrelor nie byli reprezentowani w badaniu ATLAS ACS-2 TIMI 51, a ten schemat może być preferowany nad połączeniem rywaroksabanu, kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu.

W odniesieniu do pacjentów z PAD, ci z ostrym niedokrwieniem kończyn w ciągu ostatnich dwóch tygodni zostali wyłączeni z badania VOYAGER i optymalna przeciwzakrzepowa strategia postępowania w tej grupie jest nieznaną. W ankiecie przeprowadzonej przez kanadyjskich chirurgów naczyniowych respondenci zaznaczyli, że najczęściej rekomendują pełnodawkowe leczenie przeciwkrzepliwe (warfaryna lub bezpośrednie doustne antykoagulanty) w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub podwójną terapią przeciwplytkową po pilnej lub nagłej rewaskularyzacji tętnic kończyn dolnych u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy w pomoście lub w stencie [51].

W kontekście szerszej grupy chorych z ASCVD, ci z współistniejącym migotaniem przedsionków powinni być dalej leczeni terapeutycznymi dawkami antykoagulantów w celu osiągnięcia optymalnych korzyści w zakresie redukcji ryzyka udaru. Podobnie pacjenci z współistniejącą

żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*) powinni zostać poddani leczeniu terapeutycznymi dawkami terapii przeciwkrzepliwej przez przynajmniej pierwsze 3–6 miesięcy po zdarzeniu VTE. Od tej pory pacjenci z ASCVD i sprowokowanym incydentem VTE mogliby mieć zmienioną terapię na DPI. U pacjentów z ASCVD i niesprowokowaną VTE można rozważyć zastosowanie terapii DPI jako alternatywę dla leczenia przeciwkrzepliwego w zmniejszonej dawce zarówno dla ASCVD, jak i przedłużonego leczenia VTE po ostrożnej indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka. Badanie COMPASS wykazało efektywność połączenia rywaroksabanu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce VTE. Badanie także pokazało podobne odsetki VTE u pacjentów otrzymujących DPI w porównaniu z tymi otrzymującymi rywaroksaban w dawce 5 mg dwa razy dziennie, lecz częstości zdarzeń były niewielkie, a badanie miało prawdopodobnie zbyt małą moc, by wykryć różnicę w odniesieniu do tego punktu końcowego. Wreszcie pacjenci z ciężką dysfunkcją nerek z oszacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej niższym niż 15 ml/min zostali wykluczeni z badań COMPASS i VOYAGER i powinni być leczeni pojedynczą terapią przeciwplytkową.

Pytania bez odpowiedzi i kierunki na przyszłość

Dodatkowe badania są w trakcie realizacji celem oceny korzyści DPI w dodatkowych populacjach, w tym w MI typu II (NCT04838808), prewencji powstawania skrzepiny w lewej komorze po MI (NCT05077683), choroba naczyń wewnątrzczaszkowych na podłożu miażdżycy (NCT04142125 i NCT05047172), PAD z chromaniem przestankowym (NCT04853719), po rewaskularyzacji kończyny dolnej (NCT04168398 i NCT04229264) oraz zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek z ASCVD lub czynnikami ryzyka ASCVD (NCT03969953) (tab. 5).

Kluczowym pytaniem jest wybór leku przeciwplytkowego do stosowania w połączeniu z rywaroksabanem. W poprzednich badaniach głównie stosowano sam kwas acetylosalicylowy lub połączenie z kłopidogrelem.

Tabela 5. Trwające badania kliniczne terapii hamowania dwukierunkowego u pacjentów z rozpoznaniem lub z ryzykiem miażdżycy układu sercowo-naczyniowego

Badanie kliniczne	Populacja	Interwencja	Grupa kontrolna	Pierwszorzędowy punkt końcowy
NCT05077683	Pacjenci z STEMI ściany przedniej lub NSTEMI bardzo wysokiego ryzyka z nieprawidłowościami ruchu ściany przedniej i odpowiedzialnymi zmianami w proksymalnej lub środkowej części gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (n = 560) ^a	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + DAPT	DAPT	Odsetek tworzenia skrzepiny w lewej komorze
NCT04838808	Pacjenci z MI typu II (n = 100) ^a	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie	Placebo	Wykonalność
NCT04142125	ICAD z niedawnym udarem lub TIA (n = 100)	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie	Kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie	Wykonalność, odsetek krwotoków wewnątrzczaszkowych
NCT05047172	ICAD z niedawnym udarem (n = 1683) ^a	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie lub tikagrelor 180 mg raz, potem 90 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie	Klopidogrel 600 mg raz dziennie + kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie	Połączenie udaru niedokrwiennego, krwotoku wewnątrzczaszkowego lub zgonu naczyniowego
NCT04853719	PAD z ograniczającym chromaniem (n = 88) ^a	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie	Kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie	Dystans chromania i kwestionariusz jakości życia związany z upośledzeniem chodzenia
NCT03969953	CKD z wysokim ryzykiem CV (n = 2000) ^a	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie	Placebo	MACE
NCT04168398	PAD po rewaskularyzacji kończyny dolnej (n = 1536)	Apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie	Klopidogrel 75 mg dziennie + kwas acetylosalicylowy 81 mg dziennie	MALE
NCT04229264	PAD po podkolanowej angioplastyce z powodu krytycznego niedokrwienia kończyny (n = 200) ^a	Apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie	Klopidogrel 75 mg dwa razy dziennie + kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie	Restenoza leczonej tętnicy podkolanowej, duża amputacja, klinicznie motywowana celowana rewaskularyzacja zmiany patologicznej, MACE

^aSzacowana liczba chorych zakwalifikowanych do badania

Skróty: CKD (*chronic kidney disease*), przewlekła choroba nerek; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletowa; ICAD (*intracranial atherosclerotic disease*) — wewnątrzczaszkowa choroba miażdżycowa; MACE (*major adverse cardiac events*) — poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; MALE (*major adverse limb events*) — poważne niepożądane zdarzenia kończynowe; NSTEMI (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; PAD (*peripheral arterial disease*) — choroba tętnic obwodowych; STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający napad niedokrwienia mózgu

Biorąc pod uwagę większe korzyści ze stosowania inhibitorów P2Y12 w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, jak wykazano w badaniach CAPRIE i HOST-EXAM [52, 53], istnieje potrzeba dodatkowych badań celem oceny skuteczności rywaroksabanu w połączeniu z klopidogrelem lub tikagrelorem w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym.

WNIOSKI

Pomimo szerokiej dostępności interwencji terapeutycznych i zmian stylu życia, ASCVD nadal stanowi rosnące ogólnoludowe zagrożenie w kontekście zgonu, niepełnosprawności i kosztów opieki zdrowotnej. Wykazano, że terapia DPI, działając synergistycznie na aktywację płytek i tworzenie fibryny, przynosi znaczne korzyści dla

szerokiego grona pacjentów z ostrą lub przewlekłą ASCVD i jest teraz coraz szerzej wprowadzana do wytycznych leczenia. Wyzwaniem, przed jakim stoją klinicyści, jest wdrożenie tego leczenia u pacjentów z najwyższym ryzykiem ponownych zakrzepowych zdarzeń naczyniowych na podłożu miażdżycy, u których przewiduje się największe korzyści, tym samym bardziej zmniejszając chorobowość i śmiertelność z powodu ASCVD.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: SC — honoraria wykładowe od firm: Bristol Myers Squibb/Pfizer; TdV — wsparcie niefinansowe od firmy Daiichi Sankyo oraz honoraria osobiste od firmy Bristol-Myers Squibb (oba spoza zgłoszonej pracy); TdV jest także rozważany jako członek komisji orzekającej badań LIMIT & DANCE, które są sponsorowane przez Instytut

Badawczy Zdrowia Publicznego; AB — osobiste i instytucjonalne wynagrodzenia za pracę badawczą od firm: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb/Pfizer, Sanofi Aventis, Novartis, Amgen, Novo Nordisk oraz Bayer, osobiste wynagrodzenia za wykłady od firm: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb/Pfizer, Sanofi Aventis, Novartis oraz Bayer, udział w komitetach doradczych i wsparcie uczestnictwa za obecność w spotkaniach od firm: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb/Pfizer, Sanofi Aventis oraz Bayer; JE — honoraria i/lub wsparcie badawcze od firm: Anthos, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, DSI, Ionis, Janssen, Pfizer, Servier oraz USV.

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo znajduje się w Kardiologii Polskiej: *Kardiologia Pol* 2022; 80(12): 1200–1210.