

Czynniki wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przeciwzakrzepowego rywaroksabanem

Factors affecting the efficacy and safety of rivaroxaban anticoagulation therapy

Kornel Pawlak, Joanna Banasiak, Marta Miecznikowska, Dominika Siedlecka, Michał Smuszkiewicz, Zuzanna Sołtysiak, Marta Karażniewicz-Łada

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Rywaroksaban jest doustnym antykoagulantem nowej generacji stosowanym w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W porównaniu ze starszymi lekami, takimi jak warfaryna, nie wymaga rutynowego monitorowania. Niestety przedłużona terapia zwiększa ryzyko krwawienia. Z drugiej strony, liczne dane literaturowe opisują przypadki pacjentów, u których leczenie nie było skuteczne, i którzy doświadczyli nawracających zakrzepów pomimo przyjmowania rywaroksabanu. W niniejszej pracy zebrano aktualne informacje na temat mechanizmu działania i zastosowania rywaroksabanu, dokonano przeglądu czynników genetycznych i pozagenetycznych wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leku, jak również podsumowano techniki analityczne stosowane do monitorowania jego efektu przeciwzakrzepowego. Stwierdzono, że największy wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo terapii rywaroksabanem ma wiek pacjenta, zaburzenia czynności wątroby i nerek, interakcje z induktorami i inhibitorami enzymatycznymi oraz polimorfizm genetyczny glikoproteiny P (P-gp). Ponadto, wskazano na użyteczność monitorowania stężeń leku ze względu na brak bezpośredniej specyficznej metody oceniającej jego farmakodynamikę. (*Farm Współ* 2021; 14: 203-210). doi: 10.53139/FW.20211425

Słowa kluczowe: nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, inhibitor czynnika Xa, interakcje lekowe, polimorfizm genetyczny

Abstract

Rivaroxaban is a new-generation anticoagulant drug used to reduce the risk of thromboembolic complications. Compared to older drugs such as warfarin, it does not require routine monitoring. Unfortunately, prolonged therapy increases the risk of bleeding. On the other hand, numerous literature data describe cases of patients who experienced recurrent clots despite taking rivaroxaban. This study provides up-to-date information on the mechanism of action and indications of rivaroxaban, reviews the genetic and non-genetic factors affecting its pharmacokinetics and pharmacodynamics, and summarizes the analytical techniques used to monitor its anticoagulant effect. It was found that the patient's age, the condition of his liver and kidneys, interactions with enzyme inducers and inhibitors, and the genetic polymorphism of P-glycoprotein had the greatest impact on the efficacy and safety of rivaroxaban therapy. Moreover, the utility of monitoring drug concentrations has been indicated due to the lack of a direct specific method for assessing its pharmacodynamics. (*Farm Współ* 2021; 14: 203-210), doi: 10.53139/FW.20211425

Keywords: novel oral anticoagulants, factor Xa inhibitor, drug-drug interactions, genetic polymorphism

Wstęp

Skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe stanowi istotny element terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Jest to szczególnie ważne w obecnym czasie zagrożenia epidemicznego, ponieważ stwierdzono, że

pacjenci ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego są zdecydowanie bardziej podatni na infekcję wywołaną wirusem SARS-CoV-2. Obserwuje się u nich cięższy przebieg choroby i większe ryzyko zgonu związane między innymi z ogólnoustrojową nadkrze-

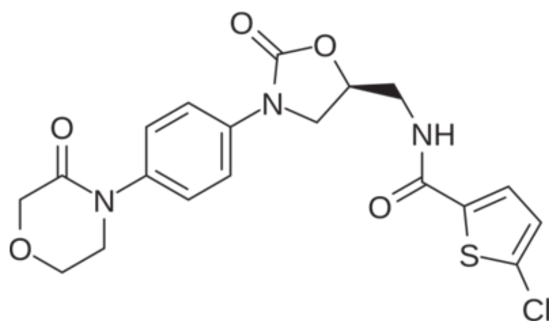
pliwością i częstymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi [1]. Spośród dostępnych opcji terapeutycznych w przewlekłym leczeniu przeciwzakrzepowym aktualne standardy preferują tzw. doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, ang. *novel oral anticoagulants*). W chwili obecnej najczęściej stosowanym NOAC w Polsce jest rywaroksaban. Lek ten znajduje zastosowanie w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u osób z określonym typem migotania przedsionków, w leczeniu i profilaktyce zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Ponadto, w małej dawce 2 x 2,5 mg podawany jest w połączeniu z lekiem przeciwplatekcyjnym u pacjentów z chorobą wieńcową lub objawową miażdżycą naczyń obwodowych [2,3]. Mechanizm działania rywaroksabanu polega na hamowaniu aktywności czynnika Xa, co przerywa kaskadę krzepnięcia krwi, hamując wytwarzanie trombiny i powstawanie zakrzepu [4,5]. Lek ulega metabolizmowi do nieaktywnych farmakologicznie pochodnych, głównie z udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP2J2. Jest również substratem dla białek transportowych, glikoproteiny P (P-gp) oraz białka BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*; białko oporności lekowej raka piersi) [6]. Stwierdzono, że polimorfizmy genetyczne,

zarówno enzymów biorących udział w metabolizmie, jak i białek transportowych, mogą istotnie wpływać na farmakokinetykę i farmakodynamikę leku [4]. Dodatkowo czynnikiem ryzyka obniżonej skuteczności przeciwzakrzepowej lub wystąpienia krwawień mogą być interakcje z lekami, które są substratami dla powyższych białek i enzymów [7]. Obecnie nie ma rekomendacji do monitorowania efektu przeciwzakrzepowego po podaniu rywaroksabanu. Może to wynikać z faktu, że stosowane metody oceny koagulacji nie są specyficzne w stosunku do tego leku [8]. Alternatywą może być metoda HPLC-MS/MS (ang. *High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry*; wysokosprawna chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas) rekomendowana jako tzw. złoty standard do oceny poziomów rywaroksabanu we krwi i oceny skuteczności terapii [9].

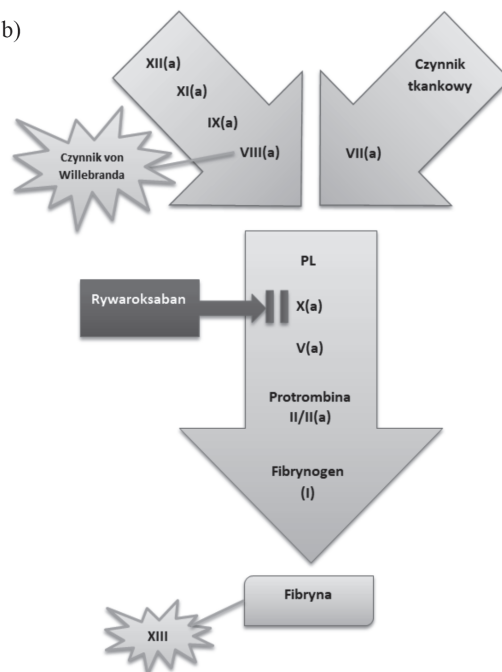
Mechanizm działania i zastosowanie rywaroksabanu

Rywaroksaban to lek przeciwzakrzepowy nowej generacji należący do grupy doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K. W lecznictwie stosowany jest w postaci enancjomeru

a)



b)



Rycina 1. a) struktura chemiczna rywaroksabanu [4], b) mechanizm działania rywaroksabanu [12]; PL – plazmina
Figure 1. a) chemical structure of rivaroxaban [4], b) mechanism of action of rivaroxaban [12]; PL - plasmin

S (rycina1a) ze względu na 10 000 razy większe powinowactwo do miejsca aktywnego czynnika Xa niż R-enancjomer rywaroksabanu [10].

Działanie rywaroksabanu polega na hamowaniu wewnątrzpochoдного i zewnątrzpochoдного szlaku krzepnięcia przez bezpośrednie wiązanie się z czynnikiem Xa, który bierze udział w aktywacji protrombiny (czynnik II) do trombiny (czynnik IIa) (rycina1b). W związku z tym, że trombina jest proteazą niezbędną do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę tworzącą zrzęb zakrzepu, rywaroksaban zmniejsza ryzyko tworzenia zakrzepów w naczyniach tętniczych i żylnych oraz wpływa na rozpuszczanie zakrzepów już występujących. Przy stosowaniu rywaroksabanu liczba i funkcja trombocytów nie ulegają zmianie [4,5].

Rywaroksaban jest stosowany w leczeniu i prewencji zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Zalecany jest również w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z określonym typem migotania przedsionków z jednym lub więcej takich czynników ryzyka, jak zastoinowa niewydolność serca, cukrzyca, wiek ≥ 75 r.ż., nadciśnienie tętnicze lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie. Lek jest również rekomendowany dla pacjentów po przebytych zabiegach endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej [11,12]. Ponadto, podawany jest w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym

(ASA) w celu profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienionych, u których występuje stabilna choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych, u pacjentów po przebytych zawale serca i po zabiegu PCI (ang. *Percutaneous Coronary Intervention*; przezskórna interwencja wieńcowa) oraz w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową z udziałem ASA i kłopidogrelu u pacjentów po zawale serca [13]. Wskazania i dawkowanie leku zamieszczono w tabeli I. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej z dn. 20 marca 2021 r. w sprawie trombotoprofilaktyki w COVID-19, przy wypisie ze szpitala pacjentom po incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z hospitalizacją z powodu COVID-19 powinno być zalecane leczenie doustne preferencyjnie za pomocą NOAC i kontynuacja tego leczenia przez 3 miesiące [14].

Przeciwwskazaniem do stosowania rywaroksabanu są czynne krwawienia o znaczeniu klinicznym, ciąża i karmienie piersią oraz choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, a także ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny (Cl_{kr}) < 15 ml/min) [15].

Czynniki wpływające na farmakokinetykę i działanie przeciwzakrzepowe leku

Czynniki demograficzne i patofizjologiczne

Tabela I. Wskazania i dawkowanie [12]

Table I. Indications and dosing [12]

Wskazania	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, prewencja zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	2 x 15 mg przez 3 tygodnie, następnie 1 x 20 mg (jeśli $Cl_{kr} > 50$ ml/min) lub 2 x 15 mg przez 3 tygodnie, następnie 1 x 15 mg (jeśli $Cl_{kr} = 15-49$ ml/min)	Kontynuacja terapii, jeśli korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawień
Prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po przebytej endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	1 x 10 mg, 6-10 godzin po zabiegu, pod warunkiem zadowalającej hemostazy	28-38 dni po zabiegu wymiany stawu biodrowego, 10-14 dni po zabiegu wymiany stawu kolanowego
Profilaktyka incydentów miażdżycowo-zatorowych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i podwyższonymi biomarkerami sercowymi	2 x 2,5 mg z ASA lub z ASA i kłopidogrelem	Kontynuacja terapii, jeśli korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawień
Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	1 x 20 mg lub 1 x 15 mg jeśli $Cl_{kr} = 15-49$ ml/min	Kontynuacja terapii, jeśli korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawień

Cl_{kr} - klirens kreatyniny

Rywaroksaban podawany w mniejszych dawkach do 15 mg/dzień wykazuje farmakokinetykę liniową. Po podaniu doustnym ma bardzo wysoką biodostępność 80-100%. Wchłania się szybko osiągając stężenie maksymalne w osoczu już po 2 – 4 godzinach od podania. W dawce 2,5 – 10 mg nie wykazuje interakcji z pożywieniem, natomiast po podaniu z pokarmem wyższych dawek 15 – 20 mg obserwuje się wzrost biodostępności leku, co może wpłynąć na jego silniejsze działanie przeciwzakrzepowe. Rywaroksaban silnie wiąże się z białkami osocza (92-95%), a jego objętość dystrybucji wynosi około 50 l. Około 64% dawki leku ulega metabolizmowi do nieaktywnych farmakologicznie pochodnych. Zachodzi on z udziałem dwóch izoform cytochromu P450 (CYP3A4-18%, CYP2J2-14%), a także na drodze niezależnej od CYP. Pozostałe 36% dawki podanego leku jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki, na drodze aktywnej sekrecji z udziałem P-gp i BCRP. Natomiast metabolity wydalane są zarówno przez nerki, jak i z kałem [4]. Biologiczny okres półtrwania rywaroksabanu mieści się w zakresie 5-9 godzin i wydłuża się wraz z wiekiem nawet do 13 godzin. Zaobserwowano, że podeszły wiek chorego (> 75 lat) wpływa na większą o 41% ekspozycję na lek, wyrażoną przez pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) w porównaniu z osobami młodszymi (18-45 lat). Zaobserwowano również dłuższy czas protrombinowy (PT) i większy efekt hamowania czynnika Xa w grupie pacjentów starszych [16].

W związku z tym, że rywaroksaban jest eliminowany drogą wątrobową i nerkową, zaburzenia czynności tych narządów mogą znacząco wpływać na farmakokinetykę i działanie leku. U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) obserwowano 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC. Natomiast pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności (stopień B) wykazywali 2,3-krotne zwiększenie wartości AUC, 2,6-krotne zwiększenie stężenia wolnego rywaroksabanu, zwiększone wydalanie rywaroksabanu przez nerki, 2,6-krotne silniejsze zahamowanie aktywności czynnika Xa i 2,1-krotnie wydłużony PT [17]. Pacjenci z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (Cl_{kr} 50-80 ml/min) wykazywali 1,4-krotnie większe wartości AUC, 1,5-krotnie silniejsze hamowanie aktywności czynnika Xa oraz 1,3-krotnie wydłużony czas PT w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Natomiast ciężkie zabu-

wienie czynności nerek (Cl_{kr} 15-29 ml/min) skutkowało 1,6-krotnie zwiększoną wartością AUC, 2-krotnie silniejszym hamowaniem aktywności czynnika Xa oraz 2,4-krotnie wydłużonym czasem PT [18].

Płeć, masa ciała oraz pochodzenie etniczne nie powodują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę i działanie rywaroksabanu [4,16,19].

Interakcje z lekami

Rywaroksaban ze względu na to, że jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa nie powinien być podawany z innymi lekami przeciwkrzepliwymi o podobnym mechanizmie działania, takimi jak heparyny. Udokumentowano wpływ inhibitorów CYP3A4, takich jak ketakonazol, itrakonazol czy worykonazol, na farmakokinetykę i farmakodynamikę leku. Powodowały one wzrost stężenia maksymalnego rywaroksabanu, co skutkowało znacznym nasileniem jego działania i zwiększało ryzyko krwawienia. Natomiast w przypadku stosowania innych inhibitorów powyższego enzymu, np. klarytromycyny, erytromycyny czy flukonazolu, nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu. Silny induktor CYP3A4 – ryfampicyna znacząco zmniejsza działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu. Zwiększeniem ryzyka krwawienia skutkuje również stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz inhibitorów agregacji płytek krwi np. klopidogrelu [20,21] (tabela II).

W praktyce klinicznej wykorzystuje się potencjalizację działania przeciwzakrzepowego rywaroksabanu w połączeniu z ASA w podwójnej terapii przeciwplatekowej. Badanie COMPASS wykazało, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, np. udaru mózgu lub zawału serca było o 24% niższe a ryzyko zgonu o 18% niższe w grupie leczonej rywaroksabanem i ASA w porównaniu z monoterapią ASA [22].

Czynniki genetyczne

Rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp i BCRP. Wykazano, że w genie *ABCB1* (ang. *ATP-binding cassette subfamily member 1*) kodującym P-gp występują liczne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP, ang. *single nucleotide polymorphism*), a niektóre z nich mogą być powiązane ze stężeniami rywaroksabanu we krwi. Polimorfizmy rs2032582 (c.2677G>T/A) i rs1045642 (c.3435C >T) są powszechne i występują u połowy rasy kaukaskiej, a częstości występowania allelu T dla obu SNP wyno-

Tabela II. Najczęstsze interakcje rywaroksabanu z innymi lekami [20,21]

Table II. The most common drug interactions between rivaroxaban and other drugs [20,21]

Lek	Mechanizm interakcji	Efekt
Ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, rytonawir, inhibitory proteazy HIV	silne inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P	zwiększenie AUC oraz stężenia maksymalnego rywaroksabanu, znaczne nasilenie działania farmakodynamicznego, zwiększone ryzyko krwawienia
Klarytromycyna, erytromycyna, flukonazol, dronedaron	umiarkowane inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P	zwiększenie AUC oraz stężenia maksymalnego rywaroksabanu bez nasilenia działania przeciwzakrzepowego
Ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital	silne induktory CYP3A4	zmniejszenie AUC rywaroksabanu o 50%
Klopidogrel	addycja farmakodynamiczna	wydłużenie czasu krwawienia
Heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe (np. enoksaparyna, delteparyna), pochodne heparyny (np. fondaparynkus), NPLZ	addycja farmakodynamiczna	zwiększają ryzyko krwawienia

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, AUC – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, NPLZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

szą kolejno 0,54 i 0,42 [23]. Polimorfizmy te występują w nierównowadze sprzężeń, a ich allele tworzą haplotypy, które są wspólnie dziedziczone. Częstość występowania haplotypu 2677-3435 TT-TT (homozygoty TT pod względem obu polimorfizmów) w populacji kaukaskiej wynosi 0,15-0,25 [24]. Na podstawie analizy dotychczas przeprowadzonych badań Kanuri i wsp. [25] zasugerowali, że nosiciele haplotypu TT-TT mogą mieć wyższe stężenia i AUC rywaroksabanu, dłuższy okres biologicznego półtrwania ($t_{0,5}$) i podwyższone ryzyko krwawień. Wniosek ten potwierdza badanie Lorenzini i wsp. [26], którzy zaobserwowali podwyższoną aktywność przeciwzakrzepową oraz wysokie stężenia rywaroksabanu po 24 godzinach od podania ostatniej dawki leku dla pacjenta z haplotypem TT-TT. Pacjent leczony był rywaroksabanem w dawce 20 mg po przebytym zawałe serca. Dodatkowo chorował na cukrzycę typu 2. Autorzy zasugerowali, że na obniżoną eliminację leku z organizmu mogła mieć wpływ dodatkowo interakcja z przyjmowaną przez pacjenta simwastatyną, która jest słabym inhibitorem enzymu CYP3A4, biorącego udział w metabolizmie rywaroksabanu [26]. Gouin-Thibault i wsp. [27] zbadali farmakokinetykę leku podanego w jednorazowej dawce 40 mg dla 60 zdrowych ochotników, podzielonych na 3 grupy ze względu na obecność określonego wariantu haplo-

typu 2677-3435 (grupa P-gp0: 20 osób – z haplotypem GG-CC, grupa P-gp1: 20 osób z haplotypem zawierającym zmutowane allele i grupa P-gp2: 20 osób z haplotypem TT-TT). AUC rywaroksabanu wyznaczone u osób z grup P-gp1 i P-gp2 były o odpowiednio 24% i 15% wyższe niż u osób z grupy P-gp0. Stwierdzono również o 18% i 10% wyższe wartości maksymalnego stężenia (C_{maks}) leku w osoczu w grupach P-gp1 i P-gp2 w porównaniu do osób z grupy P-gp0. Jednak zaobserwowane różnice w ekspozycji na lek nie były istotne statystycznie. Dodatkowo w badanej grupie osób oznaczono SNP genu rs1045642 (c.1236C >T) kodującego P-gp, który znajdował się w nierównowadze sprzężeń z c.2677G >T/A i c.3435C >T. Jednak różnice w wartościach C_{maks} i AUC rywaroksabanu u osób z odmiennymi wariantami haplotypu 1236-2677-3435 nie były istotne statystycznie [27]. Nakagawa i wsp. [28] wykazali, że powyższe polimorfizmy genu *ABCB1* nie mają wpływu na stężenie minimalne w stanie stacjonarnym znormalizowane względem dawki rywaroksabanu (C_{min}/D) oraz działanie przeciwzakrzepowe leku wyrażone za pomocą PT w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków poddanych ablacji. Pacjenci (n = 81) leczeni byli rywaroksabanem w dawce 10 lub 15 mg na dobę w zależności od wartości Cl_{kr} (odpowiednio 15-50 ml/min i >50 ml/min). Dodatkowo wykazano, że

polimorfizm genu *ABCG2* (ATP, ang. *binding cassette super-family G member 2*) rs2231142 (c.421C >A), kodującego białko BCRP, nie wpływa na parametry C_{\min}/D i PT w badanej grupie pacjentów [28].

W związku z tym, że rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4/5 i CYP2J2, mutacje w genach kodujących te izoenzymy mogą mieć potencjalny wpływ na efekt przeciwzakrzepowy leku [6]. Jednak we wspomnianych wcześniej badaniach przeprowadzonych u pacjentów z migotaniem przedsionków nie stwierdzono istotnego wpływu genotypów *CYP3A5*3* (c.6986A >G, rs776746) oraz *CYP2J2*7* (c.-76G >T, rs890293) na C_{\min}/D i działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu [28].

Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego rywaroksabanu

Stosowanie rywaroksabanu, w przeciwieństwie do antagonistów witaminy K (VKA), nie wymaga monitorowania parametrów krzepnięcia krwi, a indywidualizacja dawkowania oparta jest na znajomości klirensu kreatyniny pacjenta [11]. Jednak w niektórych sytuacjach klinicznych (nadmierne krwawienia, nawrót zakrzepicy, zabiegi chirurgiczne, zmniejszona odpowiedź na terapię), znajomość stężenia leku we krwi oraz aktywności antykoagulacyjnej byłoby użyteczne w prewencji występowania działań niepożądanych oraz zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności podjętego leczenia.

Rywaroksaban, w przeciwieństwie do starszych leków z grupy VKA, jest bezpośrednim inhibitorem czynnika krzepnięcia Xa. Biorąc pod uwagę nieco inny niż VKA mechanizm działania, oznaczenia PT, międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czy czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), nie powinny być rutynowo stosowane do monitorowania aktywności przeciwzakrzepowej tego leku [29,30]. Markerem służącym do oceny ryzyka powikłań zakrzepowych po zabiegach chirurgicznych jest poziom d-dimerów we krwi, który rośnie po odstawieniu leków przeciwzakrzepowych [31]. Jednak czułość metody oznaczania d-dimerów nie jest wystarczająca do monitorowania farmakoterapii rywaroksabanem [32].

Obecnie do oceny efektu farmakodynamicznego po podaniu tego leku wykorzystuje się najczęściej pomiar aktywności anty-Xa metodą chromogenną [30,33,34]. Jednak czynnik krzepnięcia Xa nie jest specyficznym markerem dla rywaroksabanu i nie

wykazuje istotnej korelacji z jego stężeniem we krwi [8]. Ponadto, jego aktywność zależy m.in. od polimorfizmu genetycznego, wieku, płci a nawet stosowanej diety [35].

Wielu autorów rekomenduje metodę HPLC-MS/MS jako złoty standard oceny stężeń rywaroksabanu we krwi i oceny skuteczności terapii, ponieważ jest to technika analityczna, którą cechuje wysoka specyficzność, czułość (granica oznaczalności dla rywaroksabanu 0,5 ng/ml) [36]) i powtarzalność oznaczeń [9]. Nie ustalono dotychczas zakresu stężeń terapeutycznych leku. Jednak przewidywane na podstawie badań klinicznych wartości stężenia maksymalnego i minimalnego w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 184-343 ng/ml i 12-137 ng/ml [37].

W przypadku przedawkowania rywaroksabanu, w celu odwrócenia działania antykoagulacyjnego, stosuje się andeksanet alfa, będący modyfikowanym czynnikiem krzepnięcia Xa. Jego mechanizm działania polega na odwracalnym wiązaniu i sekwestracji rywaroksabanu, a dodatkowo również hamowaniu inhibitora szlaku czynnika tkankowego, co zwiększa wytwarzanie trombiny wywołując efekt prozakrzepowy [38]. Do oceny skuteczności działania andeksanetu alfa zaleca się pomiar stężenia rywaroksabanu we krwi lub test wytwarzania trombiny. Wspomniana wcześniej metoda chromogenna pomiaru aktywności anty-Xa nie jest zalecana ze względu na możliwość dysocjacji połączenia rywaroksabanu z andeksanetem alfa na etapie przygotowania próbki do badań i w konsekwencji zawyżone wyniki pomiaru [39].

Podsumowanie

Sposobem na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwzakrzepowej rywaroksabanem może być indywidualne dawkowanie leku w oparciu o klirens nerkowy pacjenta, zaburzenia czynności wątroby, wiek, ocenę interakcji międzylekowych oraz badania polimorfizmu genu *ABCB1* kodującego P-gp. Ze względu za ograniczoną użyteczność parametrów krzepnięcia do oceny farmakodynamiki leku, pomiar jego stężenia we krwi może być pomocny w niektórych sytuacjach klinicznych do oszacowania przyczyn braku skuteczności działania lub nadmiernych krwawień.

Finansowanie

Praca przygotowana w ramach Studenckich Badań Naukowych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (nr 502-05-33064130-08730).

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marta Karażniewicz-Łada

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 64 32

✉ mkaraz@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58.
2. Burness CB, Perry CM. Rivaroxaban: A Review of Its Use in the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism and the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *Drugs.* 2014;74(2):243-62.
3. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis.* 2013;2013:1-18.
4. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):1-16.
5. Mani H, Lindhoff-Last E. Main considerable factors for correct laboratory test interpretation under DOA treatment. *Thrombosis J.* 2013;11(1):22.
6. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects: Drug interactions with rivaroxaban. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-66.
7. Senneael A-L, Larock A-S, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thrombosis J.* 2018;16(1):28.
8. Čelap I, Bašić Kes V, Lovrenčić-Huzjan A, et al. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin in patients treated with rivaroxaban and apixaban: possibilities and limitations. *Biochem med (Online).* 2020;30(1):74-82.
9. Douxfils J, Pochet L, Lessire S, et al. Mass spectrometry in the therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants. Useful or useless? *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2016;84:41-50.
10. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *J Med Chem.* 2005;48(19):5900-8.
11. Kasprzak J, Dąbrowski R, Barylski M i wsp. Doustne antykoagulanty nowej generacji — aspekty praktyczne Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Fol Cardiol.* 2016;11(5):377-93.
12. Witkowski M, Witkowska M, Smolewski P. Najnowsze zalecenia dotyczące zastosowania nowych doustnych antykoagulantów w rutynowej praktyce. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70:43-55.
13. Barylski M, Mamcarz A, Siebert J i wsp. Nowy paradygmat leczenia przeciwzakrzepowego chorób miażdżycowych. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca riwaroksabanu w terapii stabilnej choroby wieńcowej lub objawowej choroby tętnic obwodowych. *Folia Cardiologica.* 2019;14(1):30-45.
14. Stanowisko Nr 3, Forum Naukowego COVID-19, Naczelnej Izby Lekarskiej z dnia 20 marca 2021 r. w sprawie tromboprofilaktyki w COVID-19 [Internet]. [cytowane 9 kwiecień 2021]. Dostępne na: <https://nil.org.pl/aktualnosci/5395-tromboprofilaktyka-i-leczenie-przeciwrzepliwe-u-doroslych-chorych-hospitalizowanych-z-powodu-covid-19>
15. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto 2,5 mg; tabletki powlekane. Dostępne na http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Xarelto.pdf.
16. Kubitzka D, Becka M, Roth A, et al. The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban—An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor: The Journal of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(3):249-55.
17. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: Rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics in hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):89-98.
18. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: Rivaroxaban pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety in renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):703-12.
19. Barsam SJ, Patel JP, Roberts LN, et al. The impact of body weight on rivaroxaban pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):180-7.
20. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193-203.

21. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology*. 2018;2018(1):339-47.
22. Wheeler M, Chan N, Eikelboom J. Rivaroxaban for the prevention of major adverse cardiovascular events in patients with coronary or peripheral artery disease. *Future Cardiol*. 2020;16:597-611.
23. Cascorbi I. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):169-74.
24. Marzolini C. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(1):13-33.
25. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *JPM*. 2019;9(1):7.
26. Lorenzini KI, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494.
27. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273-83.
28. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, et al. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):297-304.
29. Cini M, Legnani C, Padriani R, et al. DOAC plasma levels measured by chromogenic anti-Xa assays and HPLC-UV in apixaban- and rivaroxaban-treated patients from the START-Register. *Int J Lab Hem*. 2020;42(2):214-22.
30. Samama MM, Guinet C, Le Flem L, et al. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(2):140-6.
31. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):479-87.
32. Kirchhof P, Ezekowitz MD, Purmah Y i wsp. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VerT Trial. *TH Open*. 2020;04(01):e20-32.
33. Schellings MWM, Boonen K, Schmitz EMH, et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res*. 2016;139:128-34.
34. Schmitz EMH, Boonen K, van den Heuvel DJA, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1636-46.
35. Noguchi K, Morishima Y, Takahashi S, et al. Impact of nonsynonymous mutations of factor X on the functions of factor X and anticoagulant activity of edoxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(2):117-22.
36. Gulilat M, Tang A, Gryn SE, et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1036-43.
37. Gosselin R, Adcock D, Bates S, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018;118(03):437-50.
38. Momin JH, Candidate P, Hughes GJ. Andexanet Alfa (Andexxa®) for the Reversal of Direct Oral Anticoagulants. *P T*. 2019;44(9):530-49.
39. Bourdin M, Perrotin D, Mathieu O, et al. Measuring residual anti-Xa activity of direct factor Xa inhibitors after reversal with andexanet alfa. *Int J Lab Hematol*. 2021; doi:10.1111/ijlh.13591.