

Rywaroksaban vs VKA – istotne kwestie dla farmaceuty i lekarza

Rivaroxaban vs VKA – important issues for the pharmacist and doctor

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Przewlekły charakter leczenia przeciwzakrzepowego wymusza dokładną analizę bezpieczeństwa i skuteczności dostępnych leków, bowiem te dwie składowe ostatecznie przekładają się na efektywność terapii. Co więcej, obecnie oczekuje się od nowoczesnego leku działania pleiotropowego, co daje możliwość wielokierunkowego wpływu na chorobę, a sam pacjent oczekuje, że lek będzie wygodny w użyciu i jego przyjmowanie nie będzie skomplikowane. Do takich leków niewątpliwie należy rywaroksaban, będący przedstawicielem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (ang. *non vitamin-K oral anticoagulant; novel oral anticoagulant*, NOAC). Podstawową zaletą leku, w odróżnieniu od VKA (ang. *vitamin K antagonists*), jest brak konieczności ciągłego monitorowania parametrów układu krzepnięcia, a także brak prozakrzepowego efektu w pierwszych dniach stosowania. Szybki efekt działania pozwala wyeliminować konieczność stosowania heparyny. Dodatkowo rywaroksaban nie wykazuje tak wielu klinicznie istotnych interakcji z pożywieniem oraz innymi lekami, które trzeba uwzględnić podczas terapii antagonistami witaminy K, do których należy warfaryna i acenokumarol. Korzystna farmakokinetyka rywaroksabanu ułatwia jego stosowanie w różnych grupach pacjentów bez korekty dawki. Wpływ rywaroksabanu na receptory PAR1 i PAR2 determinuje jego działanie pleiotropowe (przeciwniażdżycowe i przeciwzapalne), co w połączeniu z ASA, czy z podwójną terapią przeciwplateletową (ang. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) daje możliwości poszerzenia jego zastosowania klinicznego. Co więcej, aktualnie rywaroksaban występuje także jako lek generyczny, co niewątpliwie umożliwi wielu pacjentom dostęp do nowoczesnej terapii, w której istotną rolę poprzez odpowiednią informację odgrywa farmaceuta. (*Farm Współ 2024; 17: 147-153*) doi: 10.53139/FW.20241726

Słowa kluczowe: rywaroksaban, działanie pleiotropowe, lek generyczny

Abstract

The chronic nature of anticoagulant treatment forces a careful analysis of the safety and efficacy of available drugs, for these two components ultimately translate into the effectiveness of therapy. Moreover, a modern drug is now expected to have a pleiotropic effect, which offers the possibility of a multidirectional effect on the disease, and the patient himself expects the drug to be convenient to use and uncomplicated to take. Such drugs undoubtedly include rivaroxaban, which is a representative of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC). The main advantage of the drug, unlike VKAs (vitamin K antagonists), is that there is no need for continuous monitoring of coagulation parameters, and there is no prothrombotic effect in the first days of use. The rapid effect eliminates the need for heparin. In addition, rivaroxaban does not have as many clinically significant interactions with food and other drugs that need to be taken into account during therapy with vitamin K antagonists, which include warfarin and acenocoumarol. The favorable pharmacokinetics of rivaroxaban facilitate its use in various patient groups without dose adjustment. The effect of rivaroxaban on PAR1 and PAR2 receptors determines its pleiotropic (anti-atherosclerotic and anti-inflammatory) effect, which, in combination with ASA, or dual antiplatelet therapy (DAPT), provides opportunities to expand its clinical use. What's more, currently rivaroxaban is also available as a generic drug, which will undoubtedly give many patients access to modern therapy, in which the pharmacist plays an important role through appropriate information. (*Farm Współ 2024; 17: 147-153*) doi: 10.53139/FW.20241726

Keywords: rivaroxaban, pleiotropic effect, generic drug

Przewlekły charakter leczenia przeciwzakrzepowego wymusza dokładną analizę bezpieczeństwa i skuteczności dostępnych leków, bowiem te dwie składowe ostatecznie przekładają się na efektywność terapii. Co więcej, obecnie oczekuje się od nowoczesnego leku plejotropowego działania, które daje możliwość wielokierunkowego wpływu na chorobę, a sam pacjent oczekuje, że lek będzie wygodny w użyciu. Do takich leków niewątpliwie należy rywaroksaban, który jest przedstawicielem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (ang. *non vitamin-K oral anticoagulant*; *novel oral anticoagulant*, NOAC), określanych także według niektórych autorów jako bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC) [1]. Grupy leków przeciwzakrzepowych wraz z przykładami i uwzględnieniem klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej leków (ATC) przedstawiono w tabeli I.

Mechanizm działania rywaroksabanu polega na bezpośrednim zahamowaniu czynnika krzepnięcia Xa w kaskadzie krzepnięcia, co w konsekwencji prowadzi do uniemożliwienia powstania skrzepu na skutek zablokowania konwersji protrombiny do trombiny, która nie może finalnie przekształcić fibrynogenu we włóknik stabilizujący skrzep [2]. Szereg działań rywaroksabanu wynika z wpływu na receptory PAR1 i PAR2, które zlokalizowane są na płytkach krwi i w wielu innych tkankach [3]. PARs (ang. *protease-activated receptors*) są śródbłonowymi receptorami uczestniczącymi w regulacji hemostazy i procesów zapalnych, aktywowanymi przez odpowiednie proteazy. PAR1 jest aktywowany przykładowo przez trombinę i czynnik Xa, natomiast PAR2 przez tripsynę i czynnik

Xa [4]. Aktywacja obu receptorów przez czynnik Xa i trombinę jest już obecnie znanym mechanizmem prowadzącym do migotania przedsionków i rozwoju procesu miażdżycowego. Wpływ rywaroksabanu na PAR2 oznacza redukcję miejscowego stanu zapalnego, co jest korzystnym działaniem w terapii miażdżycy [3]. Plejotropowe zatem działanie rywaroksabanu, wynikające z wpływu na wymienione receptory, daje możliwości poszerzenia jego zastosowania, także w połączeniu z jednym lub dwoma lekami przeciwplateletowymi (ang. *dual antiplatelet therapy*, DAPT). Zmiany, które są bowiem obserwowane w układzie krzepnięcia w przebiegu miażdżycy tętnic wieńcowych, jak i obwodowych, uzasadniają celowość łączenia obu grup leków [3]. Ponadto zaobserwowano synergistyczne działanie rywaroksabanu i leków przeciwplateletowych w zmniejszeniu aktywacji płytek krwi. Aktualnie wiadomo, że połączenia lekowe typu: NOAC+ DAPT czy NOAC + jeden lek przeciwplateletowy istotnie zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym w określonych grupach pacjentów. Ze względu na mechanizm działania tych leków można spodziewać się większego ryzyka krwawień, jednak jest ono mniejsze po stosowaniu NOAC niż VKA [3,5].

Jeśli chodzi o **wskazania** rywaroksabanu, to są one zależne od dawki (tabela II). Dawka najmniejsza – 2,5 mg – obejmuje wskazanie najpóźniej zarejestrowane, tj. profilaktykę zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów w wybranych sytuacjach klinicznych. Lek w tej dawce jest stosowany z ASA lub ASA oraz klopidogrelem lub tiklopidyną [6]. **Dawka 2,5 mg**, podobnie jak 10 mg, jest przyjmowana niezależnie od pokarmu, ze

Tabela I. Grupy leków przeciwzakrzepowych z uwzględnieniem klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej leków (ATC)

Table I. Groups of anticoagulants with reference to the anatomical-therapeutic-chemical (ATC) classification of drugs

Antagoniści witaminy K (VKA) B 01 AA	Heparyna i pochodne B 01 AB		Nowe leki przeciwzakrzepowe NOAC		
	heparyna niefrakcjonowana	heparyny drobno-cząsteczkowe	Inhibitory czynnika Xa B 01 AF	Inhibitory trombiny B 01 AE	Inne B 01 AX
Warfaryna (B 01 AA 03) Acenokumarol (B 01 AA 07)	Heparyna (B 01 AB 01)	Nadroparyna (B 01 AB 06) Enoksaparyna (B 01 AB 05)	Rywaroksaban (B 01 AF 01) Apiksaban (B 01 AF 02) Edoksaban (B 01 AF 03)	Dabigatran (B 01 AE 07) Biwalirudyna (B 01 AE 06)	Fondaparynuks (B 01 AX 05)

NOAC (ang. *non vitamin-K oral anticoagulant*; *novel oral anticoagulant*) – doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K; VKA (ang. *vitamin K antagonists*) – antagonisty witaminy K

względem na bardzo dobrą biodostępność. Co istotne dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek w całości, tabletkę rywaroksabanu można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie [6-9]. Rywaroksaban w dawce 10 mg jest stosowany m.in. w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w których to sytuacjach klinicznych jest stosowany odpowiednio 5 i 2 tygodnie. Lek w tej dawce nie wymaga modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek, poza sytuacją, kiedy klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 mL/min i rywaroksaban jest przeciwwskazany [9]. Rywaroksaban w dawce 15 mg i 20 mg jest stosowany w prewencji udarów i zatorowości systemowej w niezastawkowym migotaniu przedsionków oraz leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej), w zależności od czynności nerek (tabela II). Lek w obu tych dawkach powinien być stosowany z jedzeniem w celu poprawy biodostępności [7,8].

Podstawową zaletą rywaroksabanu, w odróżnieniu od VKA (ang. *vitamin K antagonists*), jest brak konieczności ciągłego monitorowania efektu przeciwkrzepliwego na podstawie międzynarodowego współczynnika

znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*, INR) [10]. Korzystną cechą rywaroksabanu jest także natychmiastowy efekt przeciwzakrzepowy, który po VKA występuje dopiero po 3-5 dniach, w trakcie których dochodzi do eliminacji już powstałych czynników krzepnięcia [10-12]. Ponadto NOAC charakteryzują się mniejszą zmiennością międzypersonalną, co ułatwia ujednoczenie dawkowania leku, szczególnie że w odróżnieniu od choćby warfaryny są to już leki o szerszym zakresie terapeutycznym, np. stężenie terapeutyczne rywaroksabanu obserwowane w badaniach populacyjnych było w zakresie od poniżej 20 do ponad 660 ng/mL [13].

Dodatkowo dla pacjenta stosującego rywaroksaban będzie mieć znaczenie brak **interakcji ze składnikami diety** i brak ograniczeń żywieniowych, na które trzeba zwrócić uwagę podczas terapii VKA. Zielone warzywa (np. brokuły, sałata) oraz inne produkty bogate w witaminę K, przyjmowane zwłaszcza nieregularnie, mogą bowiem wpływać na mniejszą skuteczność leczenia VKA, czego pacjent powinien być świadomy. Osłabienie działania VKA powodują także truskawki, awokado, wątróbka, orzeszki pistacjowe czy mleko sojowe [11]. Taką interakcję wykazuje także zielona herbata, która jest bogatym

Tabela II. Wskazania rywaroksabanu w zależności od dawki

Table II. Dose-dependent indications of rivaroxaban

Dawka		Wskazania
2,5 mg		<ul style="list-style-type: none"> – profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi, w skojarzeniu z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną; – profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, w skojarzeniu z ASA [6].
10 mg		<ul style="list-style-type: none"> – profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego. – leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych [9].
15 mg	Clcr 15-49 mL/min	<p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> – profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek \geq 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie; – leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych. <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> – leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała ponad 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego [7,8].
20 mg	Clcr >50mL/min	

ASA – kwas acetylosalicylowy; Clcr – klirens kreatyniny

źródłem witaminy K. W badaniu Eagappan i wsp. wykazano istotnie mniejsze wartości INR i PT (czas protrombinowy; ang. *prothrombin time*) w grupie ochotników przyjmujących warfarynę z zieloną herbatą w porównaniu do warfaryny z *placebo* [14]. Uznaje się, że istotne dla interakcji z VKA będą produkty zawierające 50-100 µg/100 g produktu. VKA będą też wchodzić w interakcje z powszechnie przyjmowanymi suplementami diety, które zawierają wit. K [15]. Zgodnie z uchwałą Zespołu do spraw Suplementów Diety nr 2/2020 maksymalny poziom witaminy K w suplementach diety wynosić może nawet 200 µg [16]. Biodostępność rywaroksabanu w dawkach ≤10 mg wynosi 80-100%, a w dawkach 15 mg i 20 mg – ok. 66% [1], jednak po przyjęciu z pokarmem wchłanianie leku wzrasta do 80% [17], dlatego zaleca się podanie obu najwyższych dawek z jedzeniem [7,8,10]. Możliwość przyjęcia rywaroksabanu z jedzeniem niewątpliwie ułatwia stosowanie leku. Pacjenci przyjmujący kilka leków, z których większość należy przyjmować na czczo, ostatecznie nie trzymają się tej zasady, co rzutuje na nieskuteczność terapii. Ryzyko krwawień po VKA w wyniku wzrostu ich stężenia na skutek zahamowania ich metabolizmu jest także większe po spożyciu soku grejpfrutowego i żurawinowego, ale też preparatów ziołowych zawierających miłorząb, czosnek, arcydzięgiel, szalwię czy papaja [15,18]. Preparaty zawierające dziurawiec powodują zmniejszenie działania warfaryny [18]. Klirens warfaryny jest także zwiększony u palaczy, co może oznaczać konieczność zwiększenia dawki leku u takich pacjentów [18].

W przypadku interakcji VKA i rywaroksabanu z innymi równocześnie przyjmowanymi lekami, to interakcji o znaczeniu klinicznym jest zdecydowanie więcej po stronie VKA. Podczas antybiotykoterapii, kiedy dochodzi do eradykacji bakterii jelitowych, wytwarzających wit. K₂, skuteczność VKA może się zmieniać. Drugim mechanizmem interakcji leków przeciwbakteryjnych np. z warfaryną jest wpływ na metabolizm leku poprzez hamowanie aktywności cytochromu P450. Takie działanie wykazują: ciprofloksacyna, nadmiernie (często niewłaściwie) stosowana w zakażeniach dróg moczowych, ale też metronidazol i sulfometoksazol z trimetoprimem (kotrimoksazol) [19]. Liczne interakcje warfaryny będącej mieszaniną racemiczną, wynikają z metabolizmu enancjomeru S przy udziale CYP2C9 oraz enancjomeru R przez CYP1A2 i CYP3A4, ale też z bardzo wysokiego stopnia wiązania leku z białkami (ok. 97%) [12]. Poza

wymienionymi powyżej lekami przeciwbakteryjnymi ryzyko krwawień po warfarynie jest większe po stosowaniu z lekami takimi jak: amiodaron, digoksyna, allopurynol, statyny i NLPZ [12]. Z innych czynników wpływających na stężenie warfaryny warto wymienić polimorfizm CYP2C9, który wpływa na różny metabolizm S-warfaryny [20] i polimorfizm genu VKORC1 (heterozygoty VKORC1-1639 A/G wymagały wyższej dawki warfaryny niż homozygoty VKORC1-1639 A/A) [15].

Mimo że rywaroksaban był pierwszym zatwierdzonym NOAC hamującym czynnik krzepnięcia Xa, jeszcze brakuje dokładnych informacji na temat jego interakcji oraz zasad korekty dawki w przypadku stosowania induktorów/inhibitorów enzymatycznych [21]. Interakcjom NOAC sporo miejsca poświęca „Praktyczny przewodnik Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca 2021 dotyczący stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków” [1]. Ze względu na metabolizm rywaroksabanu przez CYP3A4 i transport przez glikoproteinę P nie zaleca się stosowania leku z lekami przeciwgrzybiczymi z grupy pochodnych azolowych o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy. Za klinicznie istotną nie uznaje się natomiast interakcji z flukonazolem, klarytromycyną, erytromycyną, werapamilem, amiodaronem, naproksemem, lekami z grupy SSRI czy SNRI [1,8]. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość słabszego działania rywaroksabanu podczas łącznej terapii z induktorami tego enzymu, jak deksametazon, prednizon, metyloprednizolon, hydrokortyzon [22], lecz z drugiej strony należy uwzględnić, że metabolizm ten wynosi zaledwie 18% [1]. Leki immunosupresyjne, jak cyklosporyna A czy takrolimus, mogą natomiast przyczyniać się do wzrostu działania przeciwwkrzepliwego i nasilenia krwawień [22]. Przy konieczności stosowania leków z grupy IPP (inhibitorów pompy protonowej), H2B (blokerów receptora histaminowego), wodorotlenku glinu/magnezu nie stwierdza się zmian w procesie wchłaniania rywaroksabanu [1]. W przypadku interakcji farmakodynamicznych warto pamiętać o zwiększonym ryzyku krwawienia przy łączeniu rywaroksabanu z innymi lekami przeciwkrzepliwymi (np. enoksaparyna, przeciwplatekocytowymi (np. ASA, klopidogrel, tiklopidyna, prasugrel, tikagrelor) oraz NLPZ [1,8]. Niewątpliwie jednak lek charakteryzuje zdecydowanie

niższy potencjał interakcyjny w porównaniu do VKA [23]. W celu sprawdzenia interakcji leków przeciwzakrzepowych można skorzystać z następujących źródeł:

- charakterystyka produktu leczniczego, dostępna na stronie: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, a w przypadku rejestracji centralnej – na stronie Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>,
- <https://www.drugs.com/>,
- <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>,
- <https://ktomalek.pl/l/interakcje/pomiedzy-lekami>,
- <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

W przypadku leków przeciwkrzepliwych szczególnie istotne jest ustalenie prawidłowej i bezpiecznej dawki dla pacjenta. W przypadku VKA wymaga to częstego monitorowania INR, dla NOAC ważne jest uwzględnić czynność nerek i/lub wątroby. EHRA (ang. *European Heart Rhythm Association*) podkreśla, że u pacjentów z migotaniem przedsionków preferowane są leki przeciwkrzepliwe z grupy NOAC, jednak należy zwrócić uwagę właśnie na ich prawidłowe dawkowanie. W przewodniku Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca 2021 poruszone są także kwestie, o które często dopytują pacjenci, czyli jak dawkować lek, kiedy dawka została pominięta lub pacjent nie pamięta, czy lek został przyjęty. Przy dawkowaniu dwa razy na dobę, pominiętą dawkę można przyjąć do połowy odstępu dawkowania, czyli do 6 h, przy dawkowaniu raz na dobę – do 12 h. Przy schemacie 2 x dobę i niepewności pacjenta, czy lek był przyjęty, zakładamy, że lek był podany i następna dawka jest przyjęta o normalnej porze, po 12 h. U pacjenta z wysokim ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego i schemacie dawkowania raz na dobę pacjent może przyjąć kolejną dawkę po upływie 6 do 8 godzin od momentu, w którym możliwe, że przyjął tabletkę, ale nie jest tego pewny [1]. Dawka rywaroksabanu jest ustalana w oparciu o czynność nerek wyrażoną klirensem kreatyniny (C_{Cr}), bowiem lek w postaci niezmienionej oraz połowa powstałych metabolitów są eliminowane z moczem w ok. 35% [9, 24]. Co ważne C_{Cr} jest obliczany wzorem Cockrofta-Gaulta, a nie MDRD czy CKD-EPI [1]. Przy wartości C_{Cr} poniżej 15 mL/min rywaroksaban nie powinien być stosowany.

Wzór Cocrofta-Gaulta:

$$C_{Cr} [\text{ml/min}] = \frac{(140 - \text{wiek}) \times mc}{(72 \times S_{Cr})} \times W$$

C_{Cr} – klirens kreatyniny; S_{Cr} – stężenie kreatyniny w mg/dL w surowicy; wiek – w latach; mc. – masa ciała w kilogramach; W – wskaźnik płci: 0,85 dla kobiet lub 1,0 dla mężczyzn

Działania niepożądane VKA i rywaroksabanu.

Działania niepożądane antykoagulantów są dość powszechnie znane. Najważniejsze z nich to powikłania krwotoczne, mniejsze jednak po NOAC niż VKA [3,25]. W przypadku VKA najmniej krwawień obserwuje się u chorych z wartościami INR 2,0-2,9. Z innych działań niepożądanych VKA można wymienić np. skórne reakcje uczuleniowe, nietolerancję zimna, priapizm, zwapnienie chrząstek tchawicy [26]. Warto też wspomnieć, że VKA mogą być przyczyną wtórnej osteoporozy z powodu zmniejszonego stężenia witaminy K, natomiast zmiana VKA na rywaroksaban powodowała poprawę parametrów kostnych [5]. Z rzadkich działań niepożądanych warfaryny, jednak wartych uwzględnienia, warto wymienić martwicę skóry wywołaną warfaryną (ang. *warfarin-induced skin necrosis*, WISN), która występuje głównie u otyłych kobiet w średnim wieku. Zmiany, indukowane najczęściej niedoborem białka C, mogą wystąpić już po kilku dniach leczenia, ale także po kilku latach. Istotne dla powodzenia leczenia jest szybkość rozpoznania, co pozwala zapobiec zakażeniu, amputacji kończyny czy śmierci pacjenta [27].

Aktualnie rywaroksaban jest także dostępny jako **lek generyczny**, który według definicji Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) zawiera tą samą substancję czynną, w tej samej dawce i jest stosowany w terapii tej samej choroby lub chorób [28]. Lek generyczny jest tańszym odpowiednikiem leku oryginalnego, który jest dopuszczony na rynek lekowy po wygaśnięciu ochrony patentowej, która trwa 20 lat lub dłużej (w przypadku poszerzenia wskazań lub opracowania nowej postaci farmaceutycznej). Prawo farmaceutyczne z 6.09.2001 roku definiuje lek generyczny jako produkt leczniczy posiadający taki sam skład ilościowy i jakościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy i którego biorównoważność została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności [28]. W takich badaniach, przeprowadzonych najczęściej na

zdrowych ochotnikach i ochotniczkach, podstawowe parametry farmakokinetyczne, które są analizowane i porównywane to C_{max} (stężenie maksymalne) i AUC_{0-t} (pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od 0 do t ; ang. *area under the curve*) dla substancji macierzystej. Dla rywaroksabanu prowadzone są porównawcze badania biorównoważności, które uwzględniają zakres akceptacji 80-125% (przy 90% przedziale ufności) dla stosunku zlogarytmowanych parametrów C_{max} i AUC [29]. Są to parametry, które najlepiej odwzorowują stopień i szybkość wchłaniania. Warto w tym miejscu dodać, że nie ma potrzeby realizowania dla leku generycznego pełnych badań przedklinicznych i klinicznych z udziałem ochotników i pacjentów, ponieważ substancja czynna jest identyczna jak w leku oryginalnym, co jest potwierdzone odpowiednimi analizami. Różnice między tymi produktami dotyczą jedynie składu i ilości substancji pomocniczych, co jednak nie może rzutować na uwalnianie i działanie leku. Tak jak w przypadku leku oryginalnego, proces produkcji substancji leczniczej w produkcie generycznym jest przeprowadzany zgodnie z wymaganiami GMP (Dobrej Praktyki Wytwarzania; ang. *Good Manufacturing Practice*). Podsumowując, dopuszczenie na rynek lekowy preparatów generycznych powoduje redukcję kosztów ponoszonych przez chorych, ale przede wszystkim zwiększa dostępność do nowoczesnych terapii i bardzo często przekłada się na poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, co wykazano m.in. dla leków przeciwcukrzycowych, hipotensyjnych, statyn, wziewnych kortykosteroidów, czy leków stosowanych w terapii osteoporozy [29,30]. Niewątpliwie rolą farmaceuty jest wytłumaczenie pacjentowi, że lek generyczny z rywaroksabanem to lek farmaceutycznie równoważny produktowi oryginalnemu.

Leki przeciwzakrzepowe są przeznaczone do stosowania przewlekłego, co oznacza, że pacjent w trakcie terapii często będzie miał wątpliwości związane z prowadzoną terapią, np. podczas infekcji, koniecznego szczepienia, czy planowanej operacji. Dlatego to właśnie farmaceuta w ramach opieki farmaceutycznej i wykonywanego przeglądu lekowego, ma szansę sprawdzić potencjalne, jak i rzeczywiste problemy

lekowe. Do zadań farmaceuty, w przypadku pacjenta leczonego np. rywaroksabanem, należy:

- sprawdzenie interakcji lekowych,
- sprawdzenie interakcji z suplementami diety,
- informacja o przyjmowaniu leku z pokarmem w przypadku dawki 15 i 20 mg,
- sprawdzenie czynności nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny oraz doboru właściwej dawki (przy klirensie 15-49 mL/min powinna być stosowana dawka 15mg zamiast 20 mg),
- sprawdzenie, czy pacjent ma wyznaczoną wizytę kontrolną u lekarza,
- sprawdzenie, czy pacjent stosuje się do zaleceń lekarza i regularnie przyjmuje lek,
- dopytanie o występowanie działań niepożądanych, które wymagałyby natychmiastowego kontaktu z lekarzem (np. krwawienia z nosa, krwawienia z dziąseł, krwinki, krew w moczu, krew w stolcu),
- wyjaśnienie pacjentowi, że czas odstawienia leku przed planowanym zabiegiem ustala lekarz w oparciu o ryzyko krwawienia i wartość przesączania kłębuszkowego (GFR). Warto tutaj dodać, że opieka okołoperacyjna u osób otrzymujących leki przeciwkrzepliwie została dokładnie omówiona w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC; *European Society of Cardiology*): 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery [31] oraz *American College of Chest Physicians* (ACCP) [32,33]. W przypadku pilnej i nieplanowanej operacji substancją znoszącą działania rywaroksabanu jest andeksanet α [33].

Konflikt interesów
współpraca z firmą Teva.

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Rokietnicka 3; 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 83 52

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Steffel J, Collins R, Antz M, i wsp. Wytyczne EHRA. Praktyczny przewodnik Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca 2021 dotyczący stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków. Zeszyty edukacyjne. *Kardiologia Polska*, 6/2021. https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal.
2. Nowacka E. Pacjent leczony rywaroksabanem ma mieć operację – zalecenia anestezjologa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2016;10(4):196-206.
3. Witkowski A, Barylski M, Filipiak KJ, i wsp. Zastosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w leczeniu miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych. Opinia ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Zeszyty edukacyjne. *Kardiologia Polska*, 1/2019.
4. Dominika Hempel D, Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Receptory aktywowane przez proteazy – biologia i rola w nowotworach złośliwych. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2016;70:775-86.
5. Płatek AE, Szymański FM. Riwaroksaban – nowy lek plejotropowy o szerokim spektrum działań. *Choroby Serca i Naczyń* 2019;16(1):34-40.
6. Thinban, 2,5 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 25.08.2024).
7. Thinban, 15 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 25.08.2024).
8. Thinban, 20 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 25.08.2024).
9. Thinban, 10 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 9.08.2024).
10. Białecka M. Bezpieczne stosowanie leków antykoagulacyjnych starej i nowej generacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016;12(1):28-41.
11. Woźnicka-Leśkiewicz L, Wolska-Bułach A, Tykarski A. Interakcje antykoagulantów z lekami i żywnością – wskazówki dla lekarza praktyka. *Choroby Serca i Naczyń* 2014;11(2):78-90.
12. Kołodziej D. Analiza interakcji warfaryny i wynikających z nich trudności terapeutycznych w terapii przeciwzakrzepowej pacjentów Pleszewskiego Centrum Medycznego. *Farm. Wsp.* 2013;6:1-9.
13. Nowacka E. Pacjent leczony rywaroksabanem ma mieć operację – zalecenia anestezjologa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2016;10(4):196-206.
14. Eagappan K, Philip MG, Sangeetha DC, et al. Effect of green tea on the pharmacodynamics of warfarin. *World Heart Journal* 2012;4(2):135-40.
15. Zieleń-Zynek I, Kowalska J, Będkowska-Szczepeńska A, i wsp. Interakcje wybranych leków kardiologicznych ze składnikami diety. *Folia Cardiologica* 2019;14(1):46-51.
16. Uchwała 2/2020 Zespołu do spraw Suplementów Diety. <https://www.gov.pl/web/gis/zespol-do-spraw-suplementow-diety> (data wejścia 23.08.2024).
17. dos Santos AF, Francisco QAS, Nunes JB, et al. ABCG2 polymorphism and rivaroxaban pharmacokinetics in healthy individuals after a single dose. *Braz J Med Biol Res.* 2024;57:e13257.
18. Warfin, 3mg, tabletki. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 30.08.2024).
19. Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>.
20. Warfin, 3 mg, tabletki. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 22.08.2024).
21. Fernandez S, Lenoir C, Samer CF, et al. Drug-Drug Interactions Leading to Adverse Drug Reactions with Rivaroxaban: A Systematic Review of the Literature and Analysis of Vigibase. *J Pers Med.* 2021;11(4):250.
22. Woron J. Interakcje leków immunosupresyjnych – dlaczego są tak istotne w praktyce klinicznej? *Forum Nefrologiczne* 2019;12(2):106-13.
23. Kasprzak JD, Dąbrowski R, Barylski M, i wsp. Doustne antykoagulanty nowej generacji – aspekty praktyczne. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiologica* 2016;11(5):377-93.
24. Trusz-Gluza M. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) u chorych z migotaniem przedsionków. Przewodnik European Heart Rhythm Association 2021. *Med Prakt.* 2021;12:34-49.
25. Mitrega K, Morawski S, Średniawa B. Działania niepożądane nowych leków przeciwzakrzepowych – punkt widzenia lekarza dyżurnego SOR. *Kardiologia po Dyplomie* 2016;01.
26. Windyga J. Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego. *Hematologia* 2010;1:142-50.
27. Mungalsingh CR, Bomford J, Nayagam J, et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Clinical Medicine.* 2012;12(1):90-1.
28. Szalek E. Badania biorównoważności leków dermatologicznych – draft wytycznych EMA. *Farm Wsp.* 2019;12:142-50.
29. Red. Brodniewicz T, Jędrzejowski A. Badania kliniczne. Praktyka, prawo, etyka. Wyd. CeDeWu, Warszawa, 2024.
30. Red. Gaciong Z, Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Od przyczyn do praktycznych rozwiązań. Naukowa Fundacja Polfarmy, Warszawa 2015.
31. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43:3826-924.
32. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest.* 2022;162:e207-43.
33. <https://www.mp.pl/oit/opieka-okolooperacyjna/324709,opieka-okolooperacyjna-nad-chorym-przyjmujacym-leki-przeciwkrzepliwie>.