

Zastosowanie przewlekłych, „małych” dawek tikagreloru i rywaroksabanu u pacjentów z chorobą miażdżycową

Use of chronic, low-dose ticagrelor and rivaroxaban in patients with atherosclerotic disease

Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Choroba miażdżycowa pozostaje główną przyczyną incydentów sercowo-naczyniowych mimo standardowej terapii przeciwplatekowej. Badanie PEGASUS-TIMI 54 wykazało skuteczność przewlekłego stosowania tikagreloru 60 mg dwa razy dziennie po zawale serca, a COMPASS i VOYAGER-PAD potwierdziły korzyści z zastosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy dziennie u pacjentów z rozległą miażdżycą i PAD. Obie strategie zmniejszają ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału i udaru, kosztem zwiększonego ryzyka krwawień. Wybór terapii powinien być indywidualizowany w zależności od profilu ryzyka pacjenta. *Geriatrics 2025;19:195-199. doi: 10.53139/G.20251926*

Słowa kluczowe: choroba miażdżycowa, wtórna prewencja, tikagrelor, rywaroksaban, dawki naczyniowe, powikłania krwotoczne, prewencja sercowo-naczyniowa

Abstract

Atherosclerotic disease remains a major cause of cardiovascular events despite standard antiplatelet therapy. The PEGASUS-TIMI 54 trial demonstrated the benefit of long-term ticagrelor 60 mg twice daily after myocardial infarction, while the COMPASS and VOYAGER-PAD trials confirmed the efficacy of rivaroxaban 2.5 mg twice daily in patients with extensive atherosclerosis and PAD. Both strategies reduce the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke, at the expense of increased bleeding risk. Therapy selection should be individualized according to patient risk profile. *Geriatrics 2025;19:195-199. doi: 10.53139/G.20251926*

Keywords: atherosclerotic disease, secondary prevention, ticagrelor, rivaroxaban, vascular doses, bleeding complications, cardiovascular prevention

Wprowadzenie

Choroba miażdżycowa, manifestująca się klinicznie jako choroba wieńcowa, udar niedokrwieny mózgu lub choroba tętnic obwodowych (PAD), pozostaje główną przyczyną zgonów i inwalidztwa na świecie. Mimo postępów w terapii interwencyjnej i farmakologicznej, ryzyko nawrotowych incydentów sercowo-naczyniowych pozostaje istotne nawet wśród pacjentów optymalnie leczonych. Dlatego intensyfikacja wtórnej prewencji przy użyciu terapii przeciwplatekowych i przeciwkrzepiających w tzw. strategii terapii naczyniowej, stała się jednym z głównych kierunków badań ostatnich lat.

Tikagrelor w dawce 2 razy 60 mg – przewlekła terapia przeciwplatekowa

Tikagrelor w dawce 2 razy 60 mg stanowi skuteczną opcję przewlekłej terapii przeciwplatekowej. Badanie PEGASUS-TIMI 54 wykazało, że u pacjentów po przebytym zawale serca, w okresie ponad 12 miesięcy od incydentu, kontynuacja leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym istotnie redukuje ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, kolejnego zawału oraz udaru mózgu w porównaniu z monoterapią ASA. Największe korzyści obserwuje się u chorych z: chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek oraz wcześniejszymi epizodami miażdżycowymi.

Terapia wiąże się z redukcją MACE o około 15–16%, a efekt jest szczególnie wyraźny w populacji wysokiego ryzyka. Należy jednak uwzględnić zwiększone ryzyko poważnych krwawień, choć bez istotnego wzrostu częstości śmiertelnych krwotoków wewnętrznych. W praktyce klinicznej tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy dziennie jest zalecany u pacjentów ponad rok po zawale, którzy pozostają obciążeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i jednocześnie charakteryzują się akceptowalnym profilem krwotocznym. Kluczowe pozostaje indywidualne wyważenie balansu pomiędzy ryzykiem niedokrwinnym a krwotocznym [1-3].

Rywaroksaban w dawce naczyniowej 2 razy 2,5 mg – terapia przeciwkrzepliwa w prewencji wtórnej

Rywaroksaban w dawce naczyniowej 2 razy 2,5 mg, stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, jest kolejną strategią długoterminowej ochrony przed incydentami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z chorobą miażdżycową. W badaniu COMPASS wykazano, że terapia ta istotnie zmniejsza ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwinnego mózgu w porównaniu z samym ASA, redukując ryzyko MACE o około 24%. Z kolei badanie VOYAGER-PAD potwierdziło skuteczność rywaroksabanu u pacjentów po rewaskularyzacji kończyn dolnych, gdzie terapia ograniczała częstość poważnych incydentów niedokrwiniennych i zdarzeń zakrzepowych w obrębie kończyn. Stosowanie leku wiąże się z większym ryzykiem krwawień, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, jednak bez istotnego wzrostu liczby śmiertelnych krwotoków wewnętrznych. W praktyce klinicznej rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z ASA zalecany jest pacjentom z chorobą wieńcową i/lub tętnic obwodowych, szczególnie przy współistnieniu choroby wielonaczyniowej bądź po przebytych zabiegach rewaskularyzacyjnych. Dobór terapii powinien zawsze uwzględniać indywidualną ocenę ryzyka niedokrwinnego i krwotocznego [4-7].

Kandydaci do podwójnego leczenia

W badaniu PEGASUS-TIMI 54 populację stanowili pacjenci w drugim roku (13-24 miesiąc) po przebytych zawale mięśnia sercowego, niezależnie od sposobu leczenia ostrego incydentu (zarówno po leczeniu zachowawczym, jak i po PCI czy CABG). W praktyce znaczna większość pacjentów przeszła pierwotną angioplastykę wieńcową (PCI) ale grupa obejmowała

również osoby leczone zachowawczo lub chirurgicznie. Warunkiem było, aby pacjent pozostawał w stabilnym stanie klinicznym, a dodatkowo spełniał kryteria wysokiego ryzyka (wiek ≥ 65 lat, cukrzyca, kolejny MI, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek). Chorzy ci musieli spełniać dodatkowe kryteria wysokiego ryzyka, takie jak wiek powyżej 65 lat, cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, przebycie kolejnego zawału, obecność wielonaczyniowej choroby wieńcowej czy przewlekła choroba nerek z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Była to zatem grupa chorych stabilnych klinicznie, ale pozostających wciąż w podwyższonym ryzyku kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu PEGASUS-TIMI 54 pacjentów leczono średnio przez 33 miesiące (mediana 33 miesiąc, czyli blisko 3 lata).

W badaniu COMPASS włączano pacjentów ze stabilną chorobą miażdżycową, zarówno z rozpoznaną chorobą wieńcową, jak i z chorobą tętnic obwodowych. W przypadku chorych z CAD kwalifikację uzyskiwali pacjenci w wieku ≥ 65 lat, a młodsi tylko wtedy, gdy współistniały dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak cukrzyca, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, wcześniejszy zawał serca czy choroba wielonaczyniowa. Z kolei w grupie PAD znajdowali się pacjenci z objawową chorobą tętnic kończyn dolnych, udokumentowaną koniecznością rewaskularyzacji, amputacją z powodu niedokrwienia, wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) $<0,90$ lub istotnym zwężeniem tętnic kończyn bądź szyjnych. Była to więc populacja szeroka, reprezentująca stabilnych chorych z zaawansowaną miażdżycą systemową.

W badaniu VOYAGER-PAD uczestniczyli pacjenci z objawową chorobą tętnic kończyn dolnych, którzy niedawno przeszli rewaskularyzację – chirurgiczną lub przezskórną – z powodu chromania przestankowego lub krytycznego niedokrwienia. Randomizacja następowała w ciągu 10 dni od interwencji, co pozwalało ocenić skuteczność terapii przeciwzakrzepowej w bardzo wczesnym okresie po zabiegu. Była to więc specyficzna grupa pacjentów wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych i niedokrwiniennych kończyn dolnych.

Zalecenia w wytycznych

Według wytycznych ESC 2024 dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym po przebytych zawale serca lub po odległej PCI, zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce

75-100 mg na dobę przez całe życie po początkowym okresie przyjmowania DAPT (zalecenie klasy I, poziom zalecenia A). U pacjentów z podwyższonym ryzykiem niedokrwinnym i bez wysokiego ryzyka krwawienia należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach przedłużonej prewencji wtórnej (zalecenie klasy IIa, poziom zalecenia A) [8].

Podsumowanie

Choroba miażdżycowa pozostaje istotnym wyzwaniem klinicznym pomimo postępów w diagnostyce i terapii. Wyniki badań PEGASUS-TIMI 54, COMPASS oraz VOYAGER-PAD udowodniły, że przewlekłe stosowanie „małych” dawek tikagreloru (2 razy 60 mg) oraz rywaroksabanu (2 razy 2,5 mg) w skojarzeniu z kwasem

acetylosalicylowym pozwala na znaczną redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i kończynowych u pacjentów wysokiego ryzyka. Terapie te, mimo zwiększenia liczby krwawień, nie powodują istotnego wzrostu śmiertelnych krwotoków wewnątrzczaszkowych, co potwierdza korzystny bilans korzyści względem ryzyka w odpowiednio dobranych populacjach. Aktualne wytyczne ESC i PTK rekomendują indywidualizację strategii wtórnej prewencji, uwzględniając zarówno ryzyko niedokrwienne, jak i krwotoczne. W praktyce klinicznej oznacza to, że decyzja o zastosowaniu przedłużonej terapii tikagrelorem lub strategii „dual pathway” z rywaroksabanem powinna być podejmowana po starannej ocenie profilu pacjenta i jego chorób współistniejących.

Tabela I. Kluczowe badania dotyczące przewlekłych „małych” dawek tikagreloru i rywaroksabanu.

Table I. Key clinical trials on chronic low-dose ticagrelor and rivaroxaban

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy pierwotny	Wyniki główne	Ryzyko krwawień
PEGASUS-TIMI 54 (NEJM 2015)	21 162 pacjentów >12 mies. po zawałe, wysokiego ryzyka (cukrzyca, choroba wielonaczyniowa, PChN)	Tikagrelor 60 mg 2×d + ASA	ASA	Zgon CV, zawał, udar	Redukcja o 15-16% (HR 0,84) vs ASA	↑ krwawienia TIMI major (2,3% vs 1,1%); brak ↑ śmiertelnych ICH
COMPASS (NEJM 2017)	27 395 pacjentów z CAD i/lub PAD, stabilnych, wysokiego ryzyka	Rywaroksaban 2,5 mg 2×d + ASA	ASA	Zgon CV, zawał, udar	Redukcja o 24% (HR 0,76) vs ASA	↑ ISTH major bleeding (3,1% vs 1,9%); brak ↑ śmiertelnych ICH
VOYAGER-PAD (NEJM 2020)	6 564 pacjentów po rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu PAD	Rywaroksaban 2,5 mg 2×d + ASA (± kłopidogrel)	ASA (± kłopidogrel)	Zgon CV, MI, udar, MALE*	Redukcja o 15% (HR 0,85) vs ASA	↑ ISTH major bleeding (5,9% vs 4,1%); brak ↑ ICH/fatal bleeding

Tabela II. Praktyczne implikacje dla lekarza

Table II. Practical implications for clinicians

• U pacjentów stabilnych, ale wysokiego ryzyka, należy rozważyć przedłużoną terapię dwuskładnikową. • Cel – długoterminowa redukcja ryzyka incydentów miażdżycowych u pacjentów stabilnych, ale wysokiego ryzyka. • Tikagrelor 60 mg bid – bardziej skierowany do pacjentów po zawałe serca. • Rywaroksaban 2,5 mg bid – szczególnie korzystny w PAD i u pacjentów z rozległą miażdżycą systemową. • Obie strategie należy łączyć zawsze z kwasem acetylosalicylowym. • Dobór leku powinien być indywidualny, zależny od fenotypu pacjenta, profilu ryzyka krwawienia i chorób współistniejących. • Rekomendacje i wytyczne: ○ Tikagrelor 60 mg bid w skojarzeniu z ASA jest zalecany u pacjentów po zawałe >12 miesięcy (klasa IIa). ○ Rywaroksaban 2,5 mg bid + ASA rekomendowany u pacjentów z rozległą miażdżycą lub PAD (klasa I). • Konieczne jest indywidualne monitorowanie tolerancji i ryzyka krwawień. • Edukacja pacjenta w zakresie stosowania przewlekłego leczenia ma kluczowe znaczenie.

Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych: • U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, po przebytym zawale serca lub po odległej PCI zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg na dobę przez całe życie po początkowym okresie przyjmowania DAPT (klasa I, poziom A). • U pacjentów z podwyższonym ryzykiem niedokrwienym i bez wysokiego ryzyka krwawienia należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach przedłużonej prewencji wtórnej (klasa IIa, poziom A).			
Ogólne kryteria: • Choroba miażdżycowa • Wysokie ryzyko niedokrwienia • Brak wysokiego ryzyka krwawienia • Brak wskazań do doustnej antykoagulacji w pełnej dawce			
Pacjent w drugim roku od zawału serca (13-24 miesiące)	Pacjent z przewlekłym zespołem wieńcowym, także pacjent w odległym czasie po zawale serca	Pacjent z miażdżycą obwodową	Pacjent z miażdżycą obwodową po leczeniu zabiegowym
• Wiek ≥ 50 lat. • Przebyty zawał mięśnia sercowego 13–24 miesiące wcześniej. • Dodatkowo ≥ 1 czynnik wysokiego ryzyka: • wiek ≥ 65 lat, • cukrzyca wymagająca leczenia, • drugi przebyty MI, • wielonaczyniowa choroba wieńcowa, • przewlekła niewydolność nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).	• Stabilna miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa: wiek ≥ 65 lat lub <65 lat + co najmniej 2 czynniki ryzyka (cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność serca, przebyty MI, choroba wielonaczyniowa).	• Stabilna miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa: objawowa PAD z wcześniejszą rewaskularyzacją, amputacją, ABI $< 0,90$ lub istotne zwężenie tętnic	• Pacjenci z objawową PAD (chromanie prześankowe lub krytyczne niedokrwienie kończyn). • Niedawno wykonana rewaskularyzacja kończyn dolnych (chirurgiczna lub przezskórna) – w ciągu 10 dni przed randomizacją.
tikagrelor 60 mg bid + ASA przewlekłe od 13-24 miesiąca po zawale (najwcześniej jak to możliwe, najlepiej jako kontynuacja podwójnego leczenia po 12 miesiącach od zawału) stosowane przez następne 3 lata	rywaroksaban 2,5 mg bid + ASA przewlekłe, długoterminowo	rywaroksaban 2,5 mg bid + ASA przewlekłe, długoterminowo	rywaroksaban 2,5 mg bid + ASA przewlekłe, długoterminowo
następnie kontynuacja rywaroksaban 2,5 mg bid + ASA przewlekłe, długoterminowo			

Rycina 1. Schematy przewlekłego podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z chorobą miażdżycową.

Figure 1. Chronic dual antithrombotic therapy regimens in patients with atherosclerotic disease

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa

☎ (+48 22) 599 29 58

✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
2. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3233-46. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.063.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
5. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
6. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1994-2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
8. Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes (European Heart Journal 2024). doi.org/10.1093/eurheartj/ehae17.