

Czy NOAC stosowane dwa razy na dobę mają przewagę nad stosowanymi raz na dobę?

Are twice daily NOAC superior to those used once a day?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków (AF) stanowi obecnie jedną z najpowszechniej występujących w populacji ogólnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Niestety szacuje się, że częstość jego występowania w najbliższych latach będzie się stopniowo zwiększać. Najistotniejszym powikłaniem AF są incydenty zakrzepowo-zatorowe z udarem mózgu na czele. Ryzyko udaru mózgu u pacjentów z AF można jednak skutecznie obniżyć, stosując leczenie przeciwzakrzepowe, w tym szczególnie NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Do wielu czynników, które należy brać pod uwagę, wybierając NOAC odpowiedni dla danego pacjenta, należy między innymi sposób dawkowania leku. Dostępne obecnie na rynku leki są stosowane w schemacie raz na dobę (QD, *quaque die*), tak jak riwaroksaban, oraz 2 razy na dobę (BID, *bis in die*), tak jak w przypadku dabigatranu czy apiksabanu. W poniższym opracowaniu zaprezentowano zalety i wady obu schematów dawkowania, jednocześnie udowadniając na przykładzie dabigatranu, że leki dawkowane BID mogą nie tylko sprawiać, że redukcja ryzyka zakrzepowo-zatorowego jest większa, ale także mogą być bezpieczniejsze dla pacjentów. Jest to spowodowane między innymi stabilniejszym profilem działania, a także mniejszym zagrożeniem dla chorego, występującym w przypadku pominięcia jednej dawki leku czy, przeciwnie, przyjęcia dawki podwójnej, niż związane ze stosowaniem preparatów dawkowanych QD.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 196–203

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, doustne leki przeciwzakrzepowe, dabigatran, ryzyko zakrzepowo-zatorowe, *bis in die*, *quaque die*

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is currently one of the most common cardiovascular diseases in the general population. Unfortunately, it is estimated that its incidence in the coming years will gradually increase. The most important AF complication are thromboembolic events, especially stroke. The risk of stroke in patients with AF can be, however, effectively reduced with anticoagulant therapy, particularly by NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Among many factors that should be taken into account when selecting NOAC appropriate for our patient is its dosing mode. Drugs currently available on the

Adres do korespondencji:
dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

market drugs are used on a once-daily schedule (QD, *quaque die*) like rivaroxaban, or twice daily (BID, *bis in die*), as in the case of dabigatran and apixaban. The paper presents advantages and disadvantages of the two regimens, proving that BID drugs like i.e. dabigatran BID can be linked not only to the reduction of the thromboembolic risk, but may also be safer for patients. This is i.e. due to more stable action profile, in a case when a drug dose is missed as well as when patient by mistake takes a double dose.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 189–203

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, dabigatran, thromboembolic risk, bis in die, quaque die

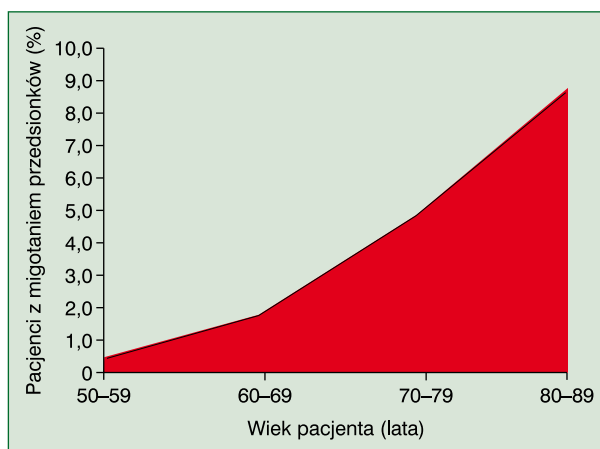
WPROWADZENIE

W słowniku języka polskiego epidemia jest zdefiniowana jako nagminne występowanie wśród ludności na danym terenie dużej liczby zachorowań na określoną chorobę [1]. Zjawisko to nie kojarzy się już, jak w przeszłości, z chorobami zakaźnymi, takimi jak na przykład dżuma, ale obejmuje raczej choroby cywilizacyjne czy te, których występowanie jest związane z wydłużeniem przeżycia. W kontekście przytoczonej definicji, niewątpliwie, za jedną ze współczesnych epidemii można uznać migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Powszechność tej arytmii oraz jej ścisły związek z występowaniem zwiększonej krzepliwości krwi, a przez to — ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, powoduje, że AF jest jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz niepełnosprawności i, wreszcie, spowodowanego nimi zgonu [2]. Skuteczne obniżenie tego ryzyka poprzez stosowanie nowoczesnych leków przeciwzakrzepowych, które łączą w sobie skuteczność oraz bezpieczeństwo działania, jest obecnie jednym z filarów leczenia AF.

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

— POPULACYJNA SKALA PROBLEMU

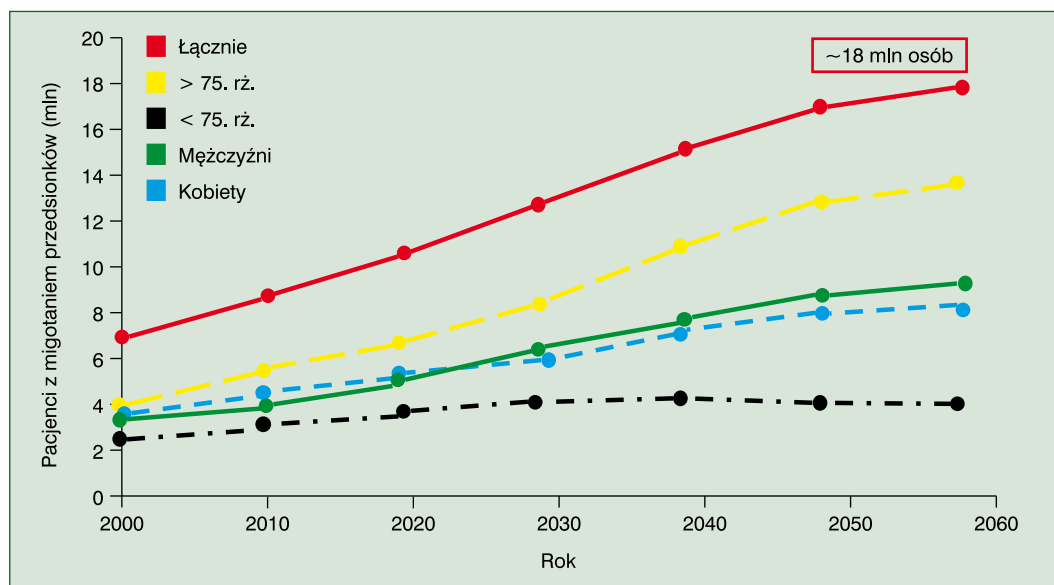
„Migotanie przedsionków jest najczęstszym, utrwalonym zaburzeniem rytmu serca w populacji ogólnej” — w ten właśnie sposób rozpoczyna się znaczna część opracowań naukowych dotyczących częstości występowania AF i, rzeczywiście, nie można odmówić im słuszności. Migotanie przedsionków dotyka aż około 2% populacji ogólnej, a częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem i u pacjentów powyżej 80. roku życia osiąga nawet 15% [2–4] (ryc. 1). Co więcej, wydaje się, że w nadchodzących latach liczba pacjentów z AF będzie się jeszcze bardziej zwiększać. Opublikowane niedawno dane szacujące, na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań populacyjnych, prognozowaną częstość występowania AF w Unii Europejskiej do roku 2060, wskazują, że do tego czasu blisko 18 mln osób



Rycina 1. Częstość występowania migotania przedsionków zależnie od wieku (na podstawie [2])

będzie dotkniętych AF [5]. Jest to liczba 2-krotnie wyższa od obserwowanej w roku 2000 (ryc. 2). Migotanie przedsionków będzie zatem stawać coraz częściej spotykanym i istotniejszym problemem klinicznym.

Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że nawet przedstawione wyżej dane nie oddają w pełni skali problemu. Odnoszą się bowiem wyłącznie do AF „wykrywanego tradycyjnymi metodami”, to znaczy w znacznej większości przypadków wykrywanych w momencie, gdy pacjent odczuwa objawy arytmii lub gdy AF zostanie uwidocznione w wykonanym akurat badaniu elektrokardiograficznym (EKG). Jak wiadomo, nie jest to metoda doskonała. Udowodniono, że w rzeczywistości częstość występowania AF może być znacznie większa. Metody monitorowania pacjentów, takie jak wydłużone badanie EKG metodą Holtera, cykliczne powtarzanie 12-doprowadzeniowego EKG czy, wreszcie, wszczepienie urządzenia rejestrującego w sposób ciągły pracę serca, pozwalają na wykrycie o wiele większej liczby epizodów AF. Badanie EMBRACE, w którym przedłużone 30-dniowe monitorowanie pacjentów po udarze mózgu porównywano z powtarzaniem 24-godzinnymi badaniami holterowskimi, wykazano,



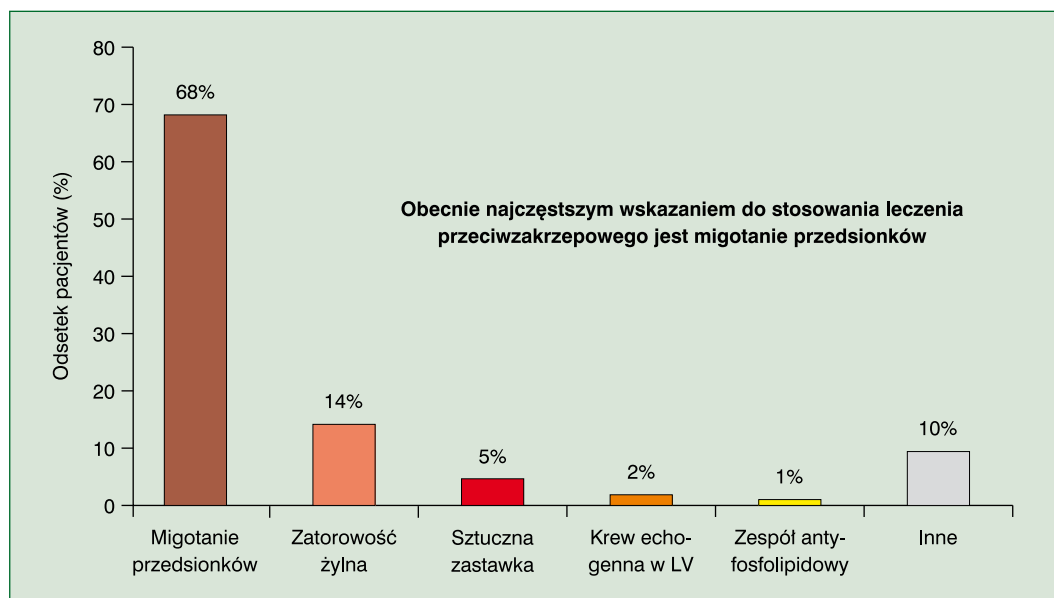
Rycina 2. Prognozowana liczba pacjentów z migotaniem przedsionków w Unii Europejskiej (na podstawie [5])

że AF może występować nawet u 16% pacjentów z tej grupy (v. 3% wykrytych standardowymi metodami) [6]. Natomiast w badaniu CRYSTAL-AF przeprowadzonym w podobnej populacji pacjentów, którym podskórnie wszczepiano rejestratory EKG, obserwowana w okresie 3 lat częstość występowania AF wynosiła aż 30% [7]. Brakuje obecnie dokładnych wytycznych dotyczących AF wykrytego tymi metodami, niemniej jednak zaleca się, aby traktować je tak samo, jak to wykryte „metodami klasycznymi”, a więc, jeżeli są obecne wskazania, to należy włączyć profilaktykę przeciwzakrzepową [8].

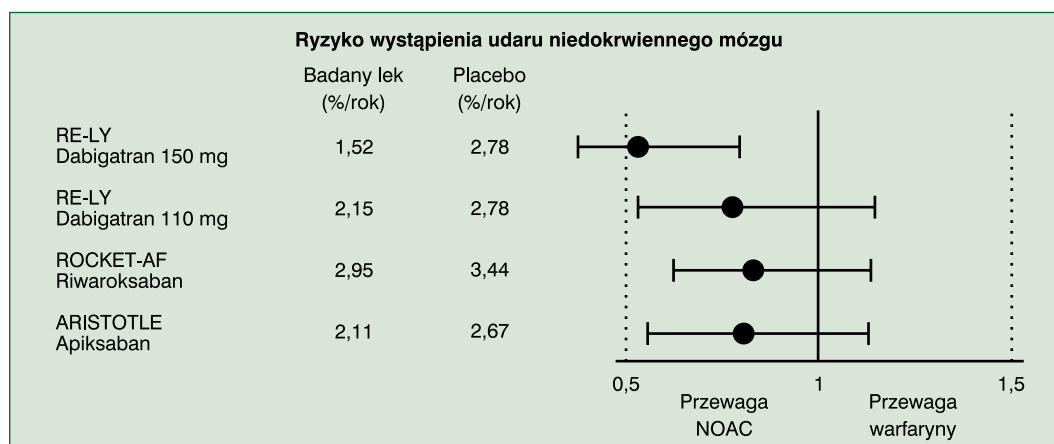
Najważniejszym z powikłań związanych z występowaniem AF jest, niewątpliwie, niedokrwienny udar mózgu. Jak wyżej wspomniano, w wielu przypadkach schorzenie to powoduje niepełnosprawność lub zgon, co się wiąże nie tylko z ogromnymi kosztami zdrowotnymi, ale także społecznymi [2]. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu można jednak skutecznie obniżyć za pomocą leków przeciwzakrzepowych. To właśnie AF stanowi główną przyczynę stosowania leczenia przeciwzakrzepowego w warunkach ambulatoryjnych (ryc. 3) [9]. W obowiązujących obecnie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca się, aby u pacjentów, u których oszacowane w dedykowanych skalach ryzyko udaru jest podwyższone, stosować doustne leki przeciwzakrzepowe. Nie ma obecnie wskazań dotyczących terapii lekami przeciwplytkowymi [10], przy czym przedstawiony w wytycznych schemat wskazuje, że w przypadku niezastawkowego AF są preferowane NOAC (*non-vitamin K antagonist oral*

anticoagulants), a takie leki, jak warfaryna i acenokumarol, stanowią drugą linię leczenia. Również w nowych wytycznych *American Heart Association* (AHA) podtrzymano silną pozycję NOAC we wtórnej prewencji udaru mózgu [11]. Leczenie przeciwzakrzepowe za ich pomocą jest wskazane u wszystkich pacjentów z niezastawkowym AF, którzy przebyli udar niedokrwienny mózgu. We wspomnianym dokumencie jest też mowa o istotności przedłużonego (~30-dniowego) monitorowania pacjentów po udarze pod kątem występowania AF. Warto również podkreślić, że w tym dokumencie tylko leki dawkowane 2 razy na dobę (BID, łac. *bis in die*) — dabigatran i apiksaban — zaklasyfikowano do I klasy zaleceń, natomiast riwaroksaban, tj. lek dawkowany raz na dobę (QD, łac. *quaque die*), do klasy zaleceń IIa. Przewaga dabigatranu nad innymi NOAC jest uzasadniona przede wszystkim faktem, że tylko w odniesieniu do tego leku udowodniono istotnie większą niż w odniesieniu do warfaryny redukcję ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (ryc. 4). Inne leki z tej grupy wykazały tylko porównywalne z warfaryną obniżenie ryzyka [12–14].

Uważny Czytelnik spostrzeże przytoczone wyżej rozwinięcie akronimu NOAC odmienne od używanego dotychczas *novel oral anticoagulants*; to pochodna wydanych niedawno wytycznych jednej z grup roboczych ESC, która — między innymi ze względu na mocno już ugruntowaną pozycję kliniczną NOAC — zaleciła, by nie nazywać ich już „nowymi antykoagulantami”, ale (w tłum. na język polski) „doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K”, zachowując



Rycina 3. Przyczyny stosowania leczenia przeciwzakrzepowego w opiece ambulatoryjnej w Polsce; LV (*left ventricle*) — lewa komora (na podstawie [9])



Rycina 4. Redukcja ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej zależnie od stosowanego doustnego antykoagulantu (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) (na podstawie [12–14])

jednocześnie dobrze znany akronim [15]. Mimo tego oraz mimo jasnych wytycznych wciąż jeszcze w wielu przypadkach zalecenia znacznie odbiegają od praktyki klinicznej, a wielu pacjentów jest leczonych niewłaściwie. Z przeprowadzonego niedawno badania rejestrowego EORP-AF (*EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation*) wynika, że doustne leki przeciwkrzepliwie stosuje się u 80% pacjentów ze wskazaniami do tego typu terapii; najczęściej są to antagoniści witaminy K (71,6%), NOAC są stosowane tylko u 8,4% pacjentów. Inne leki przeciwzakrzepowe (głównie przeciw płytkowe) wciąż się stosuje u 1/3 pacjentów, a żadnej terapii nie jest podanych 4,8% chorych [16]. W świetle obecnej wiedzy to sytuacja niedopuszczalna, należy więc dążyć do dalszej

edukacji lekarzy i pacjentów, a przede wszystkim rozpropagowania stosowania NOAC.

JAKI SPOSÓB DAWKOWANIA, QD CZY BID, JEST KORZYSTNIEJSZY DLA PACJENTA?

Obecnie NOAC są uważane za leki bezpieczne i skuteczne w profilaktyce incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF. Dawkowanie leków z tej grupy odbywa się w dwóch różnych schematach, to znaczy dabigatran i apiksaban powinny być przyjmowane BID, natomiast riwaroksaban — QD.

U znacznego odsetka pacjentów to właśnie leki dawkiowane BID będą wykazywały przewagę nad przyjmowanymi QD. Najłatwiej można to zobrazować na przy-

kładzie dabigatranu — najczęściej stosowanego NOAC w profilaktyce incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF, podawanego BID. Dabigatran, odwracalny bezpośredni inhibitor trombiny, jest przyjmowany doustnie jako prolek — eteksylan dabigatranu. Zalecany schemat dawkowania to 150 mg leku przyjmowanych właśnie 2 razy dziennie. Zmniejszoną dawkę (110 mg BID), według informacji producenta, zaleca się u pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem krwawienia, w podeszłym wieku, tj. 80 lat i więcej, oraz ze znacznym upośledzeniem funkcji nerek. Jednak w obowiązującej w Polsce charakterystyce produktu leczniczego podaje się, że u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest już mniejszy niż 30 ml/min, stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane [17, 18]. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie dabigatranu w osoczu (*peak concentration*) jest osiągane po około 2 godzinach od przyjęcia leku, natomiast okres jego półtrwania wynosi od około 12 do 17 godzin [19] (tab. 1). Tak długi okres półtrwania sugeruje, że dabigatran mógłby być lekiem stosowanym QD. Jednak decyzję dotyczącą wyboru schematu BID powzięto na podstawie wyników badań wskazujących, że schemat ten pozwala osiągnąć najlepszą równowagę między zapobieganiem powikłaniom zakrzepowym (przez skrócenie okresu, w którym stężenia leku w osoczu są niskie) a krwotocznym (przy wzrostach stężenia leku).

Udowodnienie przewagi dawkowania BID nad QD było celem przeprowadzonego przez Clemensa i wsp. [20] badania dotyczącego właściwości farmakokinetycznych leku. Na podstawie danych pochodzących między innymi z analizy badania RE-LY wykazano zależność stężeń dabigatranu w surowicy od sposobu dawkowania, a więc pośrednio stabilność i bezpieczeństwo działania przeciw-

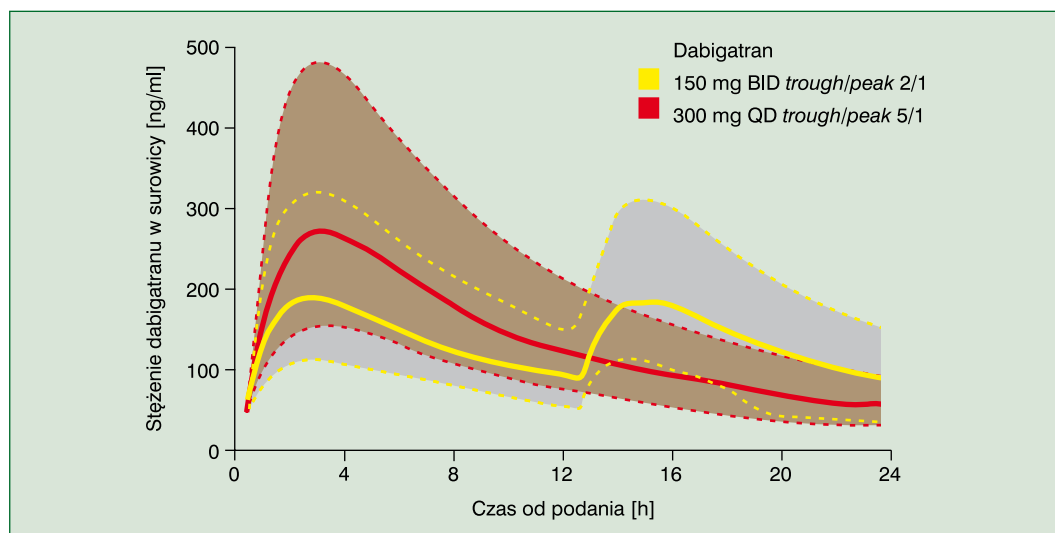
zakrzepowego. Na rycinie 5 przedstawiono, jak zmienia się stężenie dabigatranu w surowicy krwi zależnie od wybranego schematu dawkowania [20]. Można zauważyć, że w przypadku większej dawki podanej QD obserwuje się znacznie większy wzrost stężenia we wczesnych godzinach po podaniu leku, natomiast w godzinach bezpośrednio poprzedzających przyjęcie kolejnej dawki stężenie dabigatranu stosowanego QD jest nieznacznie niższe od osiągniętego za pomocą schematu BID. Oznacza to korzystniejszy wskaźnik *trough:peak*, a więc stabilniejszą farmakokinetykę i bezpieczniejszy profil działania. Na podstawie tych obserwacji można więc przypuszczać, że leki, których okres półtrwania jest znacznie krótszy niż w przypadku dabigatranu, a mimo to są stosowane — tak jak riwaroksaban — tylko QD, będą się cechowały bardziej niekorzystnym profilem farmakokinetycznym (wskaźnik *trough:peak*), spowodowanym koniecznością osiągnięcia większego stężenia w osoczu w początkowych godzinach w celu osiągnięcia optymalnych stężeń w godzinach późniejszych. Również hipotetycznie można się spodziewać, że takie leki w pierwszych godzinach po przyjęciu będą powodowały wyższe ryzyko krwawienia niż leki stabilniejsze, takie jak dabigatran. W odniesieniu do dabigatranu, między innymi w badaniach PETRO i PETRO-Ex, wykazano, że przyjęty sposób dawkowania (150 mg BID) jest najkorzystniejszy pod względem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Pacjenci przyjmujący lek BID cechują się ponad 2-krotnie niższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej niż przyjmujący lek QD [18, 21] (ryc. 6).

Co więcej, sposób dawkowania BID przekłada się również na większe bezpieczeństwo w przypadku pominięcia dawki leku. W tym samym badaniu udowodniono, że jeżeli pacjent pominie jedną dawkę dabigatranu

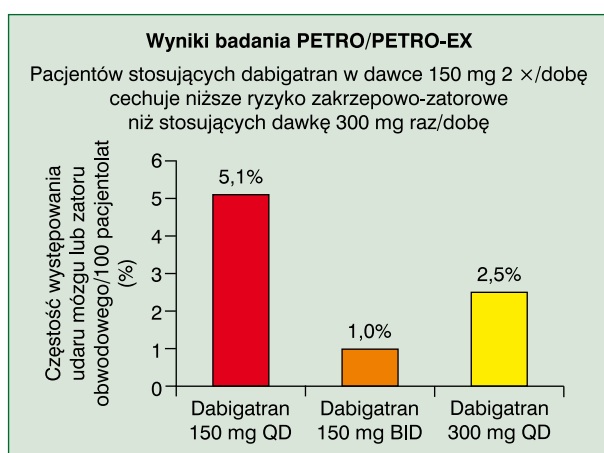
Tabela 1. Schematy dawkowania i właściwości farmakokinetyczne doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) (źródło [20])

Parametr	Dabigatran	Apiksaban	Riwaroksaban
Sposób działania	Bezpośredni inhibitor trombiny	Inhibitor aktywnego czynnika Xa	Inhibitor aktywnego czynnika Xa
Dawka	150 mg BID lub 110 mg BID	5 mg BID lub 2,5 mg BID	20 mg QD lub 15 mg QD
Najwyższe stężenie w osoczu (<i>peak level</i>)	2 h po przyjęciu	1–4 h po przyjęciu	2–4 h po przyjęciu
Najniższe stężenie w osoczu (<i>through level</i>)	12–24 h po przyjęciu	12–24 h po przyjęciu	16–24 h po przyjęciu
Czas połowicznej eliminacji	12–17 h	12 h	5–9 h u młodych 11–13 h u starszych

BID (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę; QD (łac. *quaque die*) — raz na dobę



Rycina 5. Stabilność farmakokinetyczna dabigatranu zależnie od zastosowanego schematu dawkowania (na podstawie [20]); BID (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę; QD (łac. *quaque die*) — raz na dobę; *trough/peak* — wskaźnik *trough/peak*



Rycina 6. Zależność między sposobem dawkowania dabigatranu a częstością występowania udaru mózgu lub zatoru obwodowego (na podstawie [22]); BID (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę; QD (łac. *quaque die*) — raz na dobę

stosowanego BID, to i tak stężenia leku przez większość czasu pozostają w granicach 10. percentyla stężeń rejestrowanych w populacji prawidłowo dawkującej lek. Taki efekt nie jest obserwowany w przypadku schematu dawkowania QD. Oznacza, to że przez znaczną część czasu między pominiętą a następną dawką leku pacjent będzie chroniony przeciwzakrzepowo. W badaniach farmakokinetycznych dotyczących innych substancji również dowiedziono, że podawanie leków BID zapewnia większą stabilność farmakokinetyczną, a więc także bezpieczeństwo w przypadku pominięcia jednej dawki leku stosowanego BID, niż stosowanego QD. Obniżenie stężenia leku w surowicy krwi następujące w przypad-

Tabela 2. Ryzyko związane z pominięciem dawek leków stosowanych raz na dobę (QD, łac. *quaque die*) i dwa razy na dobę (BID, łac. *bis in die*)

Wnioski z badań dotyczących farmakokinetyki

Pominięcie jednej dawki leku ma mniejsze konsekwencje w przypadku preparatów podawanych BID niż w przypadku preparatów stosowanych QD

Pominięcie jednej dawki leku stosowanego QD jest równoważne z pominięciem 2–3 dawek leku dawkowanego BID

Jest 2 razy bardziej prawdopodobne, że pacjent pominie jedną dawkę leku dawkowanego QD niż 2–3 dawki leku dawkowanego BID

Utrzymanie stężenia leku w surowicy jest bardziej prawdopodobne w przypadku leków dawkowanych 2 razy dziennie niż w przypadku dawkowanych raz dziennie

ku pominięcia dawki leku dawkowanego QD jest tak samo duże, jak występujące w przypadku pominięcia aż 2–3 dawek leku stosowanego BID [23]. W praktyce klinicznej druga sytuacja występuje znacznie rzadziej niż pominięcie jednej dawki leku dawkowanego QD. Najważniejsze wnioski z omawianego badania przedstawiono w tabeli 2.

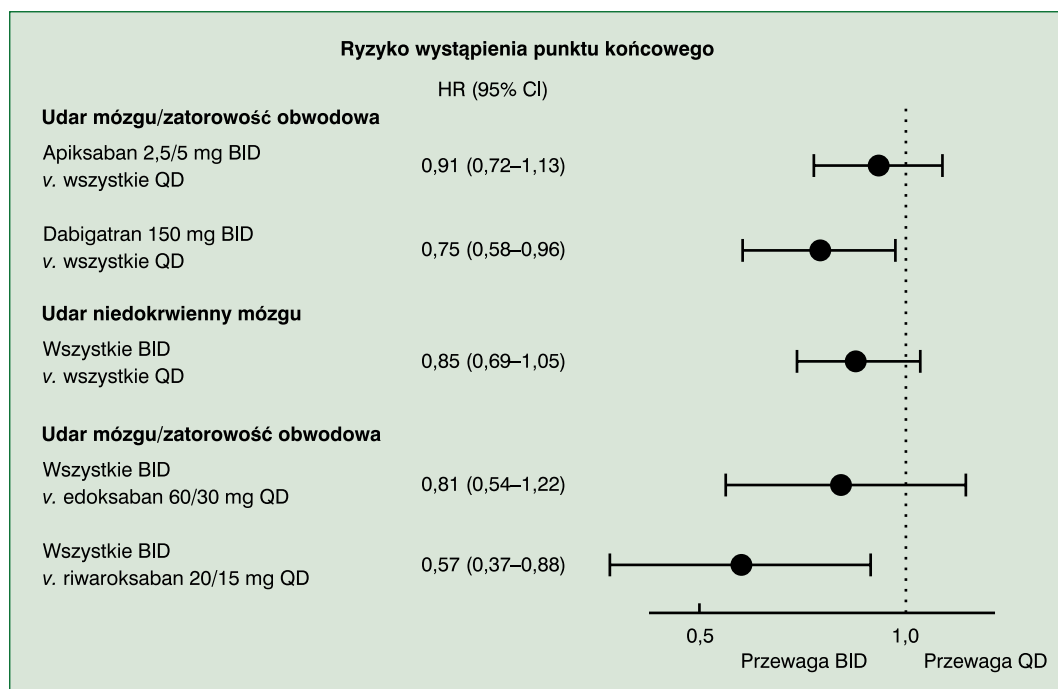
Oczywiście nie stanowi to w żadnym razie podstawy do wydłużania odstępów między dawkami leku, ale jest pewnego rodzaju zabezpieczeniem w „sytuacjach awaryjnych”. Dodatkowo częstsze podawanie ułatwia postępowanie z pacjentami, u których istnieje konieczność zmiany sposobu leczenia przeciwkrzepliwego. W przypadku zaistnienia wskazań do stosowania heparyny niefrakcjonowanej u pacjenta leczonego NOAC zaleca się, aby włączyć ją w momencie, w którym planowo po-

winna być podana kolejna dawka NOAC [24]. W przypadku dabigatranu i apiksabanu będzie to oznaczało 12 godzin, w przypadku riwaroksabanu zaś konieczne jest odczekanie 24 godzin. Inna sytuacja kliniczna, czyli omyłkowe przyjęcie podwójnej dawki NOAC, również wymaga innego postępowania w przypadku leków stosowanych BID i QD. W wytycznych *European Heart Rhythm Association* (EHRA) zaleca się, by pacjent, który przypadkowo przyjął podwójną dawkę leków stosowanych BID, przyjął lek ponownie po upływie 24 godzin. W odniesieniu do leków dawkowanych QD nie zaleca się pomijania dawki, a lek powinien być dalej przyjmowany o zwykle ustalonej porze. Jeżeli, co zdarza się dość często, pacjent nie jest w stanie sobie przypomnieć, czy przyjął lek o ustalonej porze, to EHRA nie zaleca „przyjęcia dodatkowej dawki preparatu przyjmowanego 2 razy na dobę, tylko dalsze przestrzeganie kolejnych godzin dawkowania. W przypadku preparatów podawanych raz na dobę należy przyjąć jeszcze jedną dawkę, a kolejną po upływie 24 godzin” [24]. Pokazuje to, że w obu przypadkach leki stosowane QD narażają pacjenta na wyższe ryzyko krwawienia, które — co więcej — będzie trwało znacznie dłużej niż ewentualne zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe w przypadku leków dawkowanych BID. Istnieją nawet badania, w których weryfikowano bezpieczeństwo stosowania dabigatranu w dawkach

400 mg 3 razy na dobę (sic!); nawet tak duże dawki, choć oczywiście związane z wyższym ryzykiem krwawienia, powodowały poważne powikłania tylko u niewielkiego odsetka pacjentów [25].

Wreszcie, należy podkreślić, że schemat dawkowania BID wykazuje wyższość nad QD zarówno pod względem bezpieczeństwa, jak i skuteczności redukcji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Metaanaliza dotycząca porównania NOAC stosowanych BID (dabigatranu i apiksabanu) do dawkowanych QD (riwaroksabanu i edoksabanu) dowiodła, że dabigatran w porównaniu z lekami dawkowanymi QD obniża ryzyko udaru mózgu, natomiast oba leki stosowane BID są bezpieczniejsze w stosunku do riwaroksabanu w zakresie ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych, co stanowi kolejny ważny argument w dyskusji o przewadze leków podawanych BID nad QD [26]. Wyniki cytowanej metaanalizy przedstawiono na rycinie 7.

Wielu przeciwników stosowania leków BID podnosi argument, że ten schemat utrudnia pacjentom przestrzeganie zaleceń i zmniejsza *compliance*. Badania wskazują, że wśród pacjentów przyjmujących dabigatran jedynie co 10. cechuje „zła adherencja do farmakoterapii”, co definiuje się jako przyjmowanie mniej niż 80% wyznaczonych dawek leku [27]. *Compliance* zależy od bardzo wielu czynników, takich jak wiek, płeć czy uwarunko-



Rycina 7. Porównanie ryzyka zakrzepowo-zatorowego związanego ze stosowaniem leków dawkowanych 2 razy na dobę (BID, łac. *bis in die*) i raz na dobę (QD, łac. *quaque die*) (na podstawie [26]); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

wania psychiczne. Nie istnieją zatem badania, w których wykazano by, jak w tej samej populacji kształtowałyby się adherencja do leków stosowanych QD. Poza tym, jak wyżej pokazano, pominięcie jednej dawki leku dawkowanego BID jest mniej niebezpieczne niż leku stosowanego QD. Należy również pamiętać, że tylko niewielki odsetek pacjentów ze wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego z powodu AF nie ma schorzeń współistniejących. W wielu przypadkach NOAC jest kolejnym lekiem przyjmowanym przez chorego i dawkowanie BID czy QD nie będzie mu znacząco zaburzało planu dnia.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, przy wyborze NOAC należy się kierować wieloma czynnikami, w tym schematem dawkowania. Przytoczone wyżej argumenty wskazują, że leki dawkowane BID, takie jak dabigatran, cechują się stabilniejszym profilem działania, a dzięki temu — trwałym efektem przeciwzakrzepowym i niższym ryzykiem powikłań krwotocznych.

PIŚMIENNICTWO

- Drabik L., Sobol E. Słownik języka polskiego. PWN, Warszawa 2014; 302.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. i wsp. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
- Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. i wsp. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2746–2751.
- Gladstone D.J., Spring M., Dorian P. i wsp. Prolonged ambulatory cardiac monitoring improves the detection and treatment of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke: primary results from the EMBRACE multicenter randomized trial. International Stroke Conference, Honolulu. Abstract LB5. Zaprezentowano 7 lutego 2013.
- Bernstein R.A. i wsp. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF). International Stroke Conference, Honolulu. Abstract LB11. Zaprezentowano 14 lutego 2014.
- DeCicco A.E., Finkel J.B., Greenspon A.J., Frisch D.R. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2014; 11: 719–724.
- Dereziński T., Waśkowska B., Strzeboński B., Jawień A. Outpatient oral anticoagulation in Poland in 2012: a single centre experience. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 1135–1139.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
- Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. i wsp.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
- Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. i wsp. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2387–2394.
- Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. i wsp. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2821–2830.
- Husted S., de Caterina R., Andreotti F. i wsp.; ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 781–782.
- Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A. i wsp. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014; 16: 308–319.
- U.S. Food and Drug Administration — Pradaxa prescribing information. Listopad 2011. Dostępne na: <http://www.pradaxa.com/>
- European Medicines Agency. Pradaxa. Summary of product characteristics. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- Liesenfeld K.H., Lehr T., Dansirikul C. i wsp. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 2168–2175.
- Clemens A., Haertter S., Friedman J. i wsp. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 195–201.
- Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G. i wsp. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1419–1426.
- Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G. i wsp. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1419–1426.
- Comté L., Vrijens B., Tousset E., Gérard P., Urquhart J. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2007; 34: 549–558.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
- Clemens A., Noack H., Brueckmann M., Lip G.Y. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One* 2014; 9: e99276.
- Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 292–303.
- Schulman S., Shortt B., Robinson M., Eikelboom J.W. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 1295–1299.