

# Dlaczego nie wszyscy chorzy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego z migotaniem przedsionków są leczeni przeciwkrzepliwie?

Bernadetta Bielecka<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca<sup>1,2</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>2</sup>Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Bielecka B, et al. Why do not all high-risk patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolism receive oral anticoagulation? *Folia Cardiol.* 2021; 16(2): 112–118. DOI: 10.5603/FC.2021.0019. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Powszechnie stosowaną skalą w ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków jest skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Doustne leki przeciwkrzepliwe zaleca się w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF z wynikiem 2 lub więcej punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u mężczyzn oraz 3 lub więcej punktów u kobiet. Znane są czynniki, których w niej nie uwzględniono, a znacząco zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Nie wszyscy chorzy z migotaniem przedsionków z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego są leczeni przeciwkrzepliwie. Wynika to przede wszystkim z przeciwwskazań do stosowania leków z tej grupy.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, doustne leki przeciwzakrzepowe, udar mózgu

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 119–125

## Wstęp

Pacjenci z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) należą do grupy chorych o istotnie zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych. Obecność AF 5-krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu, a co 5. udar można przypisać tej arytmii [1]. Ryzyko powikłań można istotnie ograniczyć, stosując doustne leki przeciwzakrzepowe (OAC, *oral anticoagulants*). Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zależy od ryzyka zakrzepowo-zatorowego ocenianego w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Doustne leki przeciwzakrzepowe zaleca się w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF z wynikiem 2 lub więcej punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u mężczyzn oraz 3 lub więcej punktów u kobiet [2]. Wykazano, że profilaktyka przeciwkrzepliwa wiąże się z 60–70-procentowym obniżeniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i śmiertelności [3].

## Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF inne niż klasyczne

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca się stosowanie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tab. 1) w ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF [2]. W 2020 roku zaproponowano też inną skalę oceny powikłań zakrzepowo-zatorowych — skalę ABC, w której skład wchodzi: wiek, biomarkery, a także wywiad kliniczny [4]. Skale CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc oraz ABC mają najwyższą wartość predykcyjną w przewidywaniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC z 2020 roku skala CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>VASc służy do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz kwalifikacji chorych do leczenia przeciwkrzepliwego.

Adres do korespondencji: lek. Bernadetta Bielecka, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bielecka.bernadetta@gmail.com

Tabela 1. Składowe skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (źródło [2])

	Czynniki ryzyka i definicja	Punkty	Definicja
C	Zastoinowa niewydolność serca, kliniczna HF, umiarkowana lub ciężka dysfunkcja LV lub HCM	1	Niedawna zdekompensowana HF niezależnie od LVEF (HFrEF lub HFpEF) lub obecność (nawet bezobjawowa) umiarkowanego do ciężkiego upośledzenia skurczowego LV w obrazowaniu serca
H	Nadciśnienie tętnicze	1	Ciśnienie tętnicze w spoczynku > 140/90 mm Hg w ≥ 2 pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowane leczenie hipotensyjne
A	Wiek ≥ 75 lat	2	2 pkt. za wiek > 75 lat
D	Cukrzyca	1	Glikemia przygodna we krwi żyłnej + objawy ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) Dwukrotny pomiar glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
S	Przebyty udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2	Przebyty udar, zatorowość układowa lub TIA w wywiadzie
V	Choroba naczyniowa	1	Choroba naczyniowa definiowana jako przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie
A	Wiek 65–74 lat	1	1 pkt. przyznawany za wiek 65–74 lat
Sc	Płeć żeńska	1	Zwiększa ryzyko w przypadku obecności ≥ 1 innego czynnika ryzyka
	Maksymalna punktacja	9	

HF (*heart failure*) – niewydolność serca; LV (*left ventricle*) – lewa komora; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) – kardiomiopatia przerostowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; OGTT (*oral glucose tolerance test*) – doustny test obciążenia glukozą; TIA (*transient ischemic attack*) – przemijający napad niedokrwienny

Znane są jednak inne czynniki, które nie są w niej uwzględnione, a istotnie zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Należą do nich między innymi postać AF, przewlekła choroba nerek oraz choroba nowotworowa. Piccini i wsp. [5] udowodnili, że u chorych z niezastawkowym AF obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru zaburzenia czynności nerek są silnym predyktorem udaru i zatorowości obwodowej oraz wysunęli wnioski, że w stratyfikacji ryzyka udaru u pacjentów z AF powinno się uwzględniać ocenę funkcji nerek. W zaproponowanej skali R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> do skali CHADS<sub>2</sub> dodawano 2 punkty, jeśli klirens kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) wynosił poniżej 60 ml/min. Zmniejszony CrCl był silnym, niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru i zatorowości obwodowej, ustępując jedynie wcześniejszemu udarowi lub przemijającemu napadowi niedokrwiennemu. Według skali R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> wskaźnik ponownej klasyfikacji wzrósł o 6,2% w porównaniu z CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i o 8,2% w porównaniu z CHADS<sub>2</sub>. Można więc stwierdzić, że istnieje niezależny związek między zaburzeniami czynności nerek a zwiększonym ryzykiem udaru mózgu u pacjentów z AF.

Związek między typem AF a ryzykiem udaru pozostaje kontrowersyjny. W rejestrze CODE-AF dowiedziono, że napadowe AF może się wiązać z mniejszą częstością występowania udaru niż u pacjentów z nienapadowym AF.

Prawdopodobnie było to spowodowane tym, że chorzy z przetrwałym oraz utrwalonym AF byli starsi, występowało u nich więcej chorób współistniejących, a także przepisywano im OAC znacznie częściej niż chorym z napadowym AF [6].

Wiele klinicznych czynników ryzyka udaru, na przykład obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest ściśle związane ze składowymi skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ale ich uwzględnienie nie poprawia wartości predykcyjnej tej skali. Nadal sporna jest zależność palenia tytoniu oraz otyłości z ryzykiem udaru mózgu u chorych z AF [7]. Udowodniono, że nadwaga i otyłość są czynnikami ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego, choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zgonu u pacjentów z AF. Różne biomarkery, na przykład troponina, peptydy natriuretyczne, współczynnik von Willebranda, wykazały wartość predykcyjną w ocenie ryzyka udaru wśród pacjentów z AF leczonych za pomocą OAC [8, 9]. Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) wiązało się istotnie z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ponadto podaje się, że stężenia markerów stanu zapalnego, takich jak interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*) i białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) są związane z większą

**Tabela 2.** Czynniki ryzyka udaru mózgu nieuwzględnione w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u chorych z migotaniem przedsionków (AF, atrial fibrillation) (na podstawie [10–13])

Parametry echokardiograficzne	Markery układu krzepnięcia	Biomarkery	Inne
LAV, LAVI	D-dimery	BNP	CKD
LVEF	Fibrynogen	CRP	Choroba nowotworowa
Błazka miażdżycowa w aorcie	PAI-1	IL-6	Zwłóknienia LAA (MRI)
Dysfunkcja LAA	TAT	Troponiny sercowe T i I	Postać AF
Kształt LAA (TOE, CT, MRI)	Czynnik von Willebranda		Palenie tytoniu
Liczba LAA (TOE, TAT, MRI)	Cystatyna C		Hiperlipidemia
			Amyloidoza
			Zespół metaboliczny

LAV (*left atrium volume*) – objętość lewego przedsionka; LAVI (*left atrium volume index*) – wskaźnik objętości lewego przedsionka; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; LAA (*left atrial appendage*) – uszko lewego przedsionka; TOE (*transechophageal echocardiography*) – echokardiografia przezprzełykowa; CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa; MRI (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny; TAT (*thrombin-antithrombin III complex*) – kompleks trombina-antytrombina III; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) – inhibitor aktywatora plazminogenu 1; BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; IL-6 (*interleukin 6*) – interleukina 6; CKD (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

trudnością utrzymania rytmu zatokowego, a także ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z powodu AF. Wykazano także, że stężenie D-dimeru może się wiązać z ryzykiem udaru w AF. Stężenie tego biomarkera zmniejsza doustne leczenie przeciwzakrzepowe u większości leczonych pacjentów [8].

Spośród czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF można wyróżnić też parametry echokardiograficzne. Podaje się, że dysfunkcja skurczowa lewej komory oceniona za pomocą echokardiografii przekłatkowej może być silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru mózgu u chorych z AF. W przeciwieństwie do tego, średnica lewego przedsionka oraz niedomykalność mitralna nie są powiązane z większym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF [10]. W tabeli 2 przedstawiono czynniki ryzyka, które mają istotne znaczenie w stratyfikacji ryzyka udaru i innych powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale nie ujęto ich w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

### Zalecenia dotyczące profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych

Leczenie przeciwzakrzepowe jest zalecane u wszystkich pacjentów z AF. Ze względu na to, że OAC znacząco obniżają ryzyko udaru mózgu oraz śmiertelności, w wytycznych z 2020 roku zaleca się także rozważenie włączenia OAC, gdy pacjent otrzymuje 1 punkt w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (niezwiązany z pcią), czyli u chorych cechujących się pośrednim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym [2]. Chorzy z grupy

wysokiego ryzyka z AF wymagają bezwzględnej terapii OAC. Są oni w grupie szczególnie narażonej na powikłania zakrzepowo-zatorowe. Należy również wspomnieć o tym, że leki przeciwplatekcyjne nie mogą być stosowane w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF [2].

Zgodnie ze zmieniającymi się w ostatnich latach wytycznymi pacjenci wysokiego ryzyka udaru zawsze wymagali terapii przeciwkrzepliwej. W wytycznych z 2010 roku zalecano, że uzyskanie co najmniej 2 punktów w skali CHADS<sub>2</sub> jest wskazaniem do zastosowania antagonisty witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*), 1 punkt umożliwia wybór między VKA a kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), natomiast uzyskanie 0 punktów oznacza brak wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego [14]. Po raz pierwszy zwrócono uwagę na możliwość stosowania w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z AF nowych OAC (NOAC, *novel OAC*) należących do dwóch grup – bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. dabigatran) i doustnych inhibitorów czynnika Xa (np. riwaroksaban). W 2012 roku ukazał się dokument uaktualniający wytyczne z 2010 roku; pojawiły się kolejne dowody przemawiające na korzyść nowych OAC [15]. Udowodniono, że ASA w prewencji udaru mózgu może być szkodliwy i brakuje dowodów potwierdzających jego skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF [16]. W kolejnych latach przeprowadzono badania, w których oceniano OAC u pacjentów z AF; włączano do nich głównie osoby obciążone wysokim ryzykiem udaru mózgu [17, 18]. Wykazano, że mężczyźni z co najmniej 2 punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i kobiety z 3 punktami w tej skali odnoszą korzyści ze stosowania OAC. Stwierdzono, że VKA i NOAC są skuteczne

**Tabela 3.** Zastosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (OAC, *oral anticoagulants*) u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) obciążonych wysokim ryzykiem udaru mózgu w badaniach klinicznych (na podstawie [20–32])

Badanie/autor	Lata, w których przeprowadzono badanie	Odsetek pacjentów leczonych OAC (%)
ORBIT AF II [20]	2011–2014	87
ATRIUM, Meinertz et al. [28]	2009	87
PREFER IN AF [24]	2012–2013	85,6
GARFIELD-AF/Cools et al. [22]	2012–2016	84,3
GLORIA AF II/Huisman et al. [27]	2011–2014	83,2
Chae et al. [29]	2006–2008	82
Krittayaphong et al. [30]	2014–2017	81,6
EORP-AF [23]	2013–2016	Ok. 80
GARFIELD AF/Dalgaard et al. [31]	2010–2016	73,1
Raji et al. [32]	2007	67,8
Cowan et al. [25]	2009–2012	55
Holt et al. [26]	2007–2010	53
Ding et al. [21]	2001–2004	23

w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF oraz że można je bezpiecznie stosować [19]. W wytycznych ESC z 2020 roku [2] po raz kolejny przedstawiono silne dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo NOAC, których rola została znacząco wzmocniona. Ze względu na ich skuteczność, profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania są to leki pierwszego wyboru wśród OAC w prewencji udaru mózgu u pacjentów z AF, co potwierdzają duże rejestry z ostatnich lat [20].

### Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w dużych rejestrach

Wraz z pojawianiem się kolejnych wytycznych oraz kolejnych badań dotyczących AF zmieniało się podejście do zastosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. U chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego jest ono bezwzględnie wskazane. Uwagę zwraca zwiększenie wykorzystania OAC w codziennej praktyce w kolejnych latach. W rejestrze Ding i wsp. [21] w latach 2001–2004 u chorych z wynikiem co najmniej 2 punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc było to zaledwie 23%, w latach 2012–2016 w badaniu Cools i wsp. [22] – już 84,3%, co wskazuje na podobieństwo do danych z rejestrów EORP-AF [23] oraz PREFER *in* AF [24]. Wyniki przedstawione przez Cowan i wsp. [25] oraz Holt i wsp. [26] są podobne i dotyczą określonego przedziału czasowego – odpowiednio 2009–2012 oraz 2007–2010, w których zastosowanie OAC wyniosło 55% i 53%. Rejestr GLORIA-AF II [27] ukazuje znaczące zastosowanie OAC u chorych z grupy wysokiego ryzyka (83,2%), co kontrastuje z wynikami I fazy, w której najczęściej przepisywano ASA. W rejestrach GARFIELD-AF i ORBIT-AF II leki z grupy

OAC stosowano odpowiednio u 69% oraz 87% chorych z co najmniej 2 punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ale ze znaczną niejednorodnością geograficzną (zakresy 31–93% [GARFIELD-AF] i 66–100% [ORBIT-AF II]). Wśród pacjentów z nowo rozpoznanym AF stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K z czasem zwiększyło się do 43% w 2016 roku w przypadku GARFIELD-AF i 71% w przypadku ORBIT-AF II, natomiast stosowanie monoterapii przeciwplatekowej zmniejszyło się z 36% do 17% (GARFIELD-AF) i z 18% do 8% (ORBIT-AF I i II) [20]. W tabeli 3 [20–32] zawarto wyniki leczenia przeciwkrzepliowego w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym wśród pacjentów z AF i wysokim ryzykiem udaru w poszczególnych rejestrach.

### Ograniczenia leczenia przeciwkrzepliowego u chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego

Ograniczenia dotyczące stosowania OAC u chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego dotyczą przede wszystkim przeciwwskazań do stosowania leków z tej grupy. Szacuje się, że występują one u około 13% chorych. W badaniu ORBIT-AF [33] stwierdzono jednak, że są one często subiektywne, a wielu pacjentów, którzy je zgłosili, otrzymywało OAC, co sugeruje, że postrzegana korzyść przeważała nad potencjalnym ryzykiem wynikającym z ich stosowania. W badaniu Steinberg i wsp. [34] spośród 26 684 pacjentów z AF nieleczonych OAC u 8283 (31%) występowały przeciwwskazania związane z wysokim ryzykiem krwawienia, przede wszystkim nieprawidłowe parametry morfotyczne krwi – małopłytkowość, anemia, hemoglobinopatie, nowotwory układu krwiotwórczego i układu chłonnego (75%)

lub krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie (40%). Przeciwwskazania do stosowania OAC związane z wysokim ryzykiem krwawienia częściej występują u starszych pacjentów z AF. W badaniu Polo García i wsp. [35] około 20% osób z niezastawkowym AF nie otrzymało leczenia przeciwkrzepliwego. Głównymi powodami były: odmowa monitorowania parametrów układu krzepnięcia przez pacjenta (37,3%), wysokie ryzyko krwawienia (31,1%), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (27,9%), częste upadki (27,6%). Z kolei w badaniu Redfors i wsp. [36] spośród 1 300 643 pacjentów 43 248 (3,3%) miało przeciwwskazania do terapii przeciwkrzepliwej i przez ostatnie 12 miesięcy nie otrzymało OAC lub zmarło w szpitalu.

Nieliczne bezwzględne przeciwwskazania do przyjmowania OAC obejmują czynne poważne krwawienie (w przypadku którego należy zidentyfikować i leczyć jego źródło), choroby współistniejące (np. ciężka małopłytkowość < 50 płytek krwi/l, ciężka niedokrwistość w trakcie badania itp.) lub niedawne krwawienie o wysokim ryzyku, takie jak krwotok wewnątrzczaszkowy (ICH, *intracerebral hemorrhage*). W takich przypadkach można rozważyć opcje nefarmakologiczne [2]. Ograniczenia dotyczą przede wszystkim starszych osób – powyżej 90. roku życia, osób z demencją, po przebytym udarze krwotocznym lub krwawieniu, ze skrajną niewydolnością nerek, wątroby, pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Odnosząc się do niewydolności nerek, należy stwierdzić, że żadne z randomizowanych badań dotyczących stosowania OAC nie obejmowało pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Pacjenci z AF poddawani hemodializie (HD, *hemodialysis*) są obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka udaru z powodu chorób naczyniowych, wieku, cukrzycy oraz leczenia HD. Są oni również narażeni na zwiększone ryzyko poważnego krwawienia z powodu mocznicowego zaburzenia czynności płytek krwi. Leki przeciwzakrzepowe zwiększają ryzyko krwawienia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i leczonych HD nawet 10-krotnie w porównaniu z leczonymi warfaryną pacjentami z prawidłowymi parametrami nerkowymi [37]. Arnson i wsp. [38] przeprowadzili analizę, oceniając bezpieczeństwo stosowania OAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Chorzy byli starsi i mieli więcej chorób współistniejących. Najmniej OAC (27,6%) otrzymali pacjenci w stadium 4.–5. przewlekłej niewydolności nerek (CRF, *chronic renal failure*). Zastosowanie OAC wiązało się z obniżonym ryzykiem udaru oraz ICH niezależnie od stadium CRF oraz ze zmniejszonym ryzykiem zgonu u chorych z CRF w stadiach 1.–3. Stosunek ryzyka do korzyści z OAC w zaawansowanej CKD jest przedmiotem ciągłej debaty oraz rozważań klinicznych.

Pacjenci z dysfunkcją wątroby mogą być bardziej narażeni na krwawienie w przypadku stosowaniu VKA, z kolei z użyciem NOAC prawdopodobnie wiąże się niższe ryzyko powikłań

krwotocznych. U chorych, u których znana jest przyczyna krwawienia, należy wdrożyć postępowanie przeciwdziałające chorobie oraz włączyć OAC najszybciej, jak to możliwe, koncentrując się na największym profilu bezpieczeństwa leku. Zaawansowana choroba wątroby zwiększa ryzyko krwawienia i wpływa na metabolizm leków. Pacjenci z czynną chorobą wątroby i AF często zostają wykluczeni z badań klinicznych dotyczących stosowania OAC. Chorzy, szczególnie ci z nieprawidłowymi parametrami krzepnięcia krwi, mogą być bardziej narażeni na zdarzenia krwotoczne. Kuo i wsp. [39] stwierdzili jednak, że u pacjentów z marskością wątroby korzyść związana z redukcją ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego podczas zastosowania NOAC może przeważać nad ryzykiem krwawienia, w porównaniu z nieleczeniem, co przemawia za słuszością stosowania tych leków.

Pacjenci z chorobą nowotworową i AF są szczególną grupą, w której ostrożnie podchodzi się do leczenia przeciwkrzepliwego. Ostatnie analizy [40, 41] wskazują jednak jasno, że NOAC są bezpieczne i w porównaniu z VKA występuje u nich mniej powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień. Antagoniści witaminy K mają liczne wady, które szczególnie mogą zaburzać terapię oraz leczenie chorób nowotworowych. Należą do nich interakcja z chemioterapeutykami lub innymi lekami, nietolerancja pokarmowa i konieczność przerywania leczenia z powodu procedur inwazyjnych. Co istotne, ryzyko krwawienia może się zwiększać podczas stosowania pełnych dawek NOAC u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, dlatego u tych chorych należy zachować szczególną ostrożność [42].

## Podsumowanie

Profilaktyka zakrzepowo-zatorowa u chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF jest istotnym elementem postępowania u tych pacjentów. Przez lata zmieniał się profil pacjenta opisywanego jako „chory wysokiego ryzyka”. Pacjenci z wysoką punktacją w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zawsze wymagali włączenia leczenia przeciwkrzepliwego. Należy stwierdzić, że czynniki ryzyka, w tym choroby towarzyszące, mogą ewaluować, w związku z tym pacjenta powinien oceniać lekarz zależnie od określonej sytuacji klinicznej. Niemniej najbezpieczniejszymi, a zarazem dostępnymi lekami w redukcji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych są NOAC. Ich zastosowanie powinno się w pierwszej kolejności rozważać przy wdrażaniu terapii przeciwkrzepliwej. Istnieją pewne ograniczenia, takie jak ciężka niewydolność nerek, wątroby czy też aktywna postać choroby nowotworowej, ale najnowsze badania wskazują bezpieczeństwo również pod tym względem.

## Konflikt interesów

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. [Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2010; 68(Suppl VII): 487–566.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: 32860505.
3. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace.* 2015; 17(12): 1777–1786, doi: [10.1093/europace/euv269](https://doi.org/10.1093/europace/euv269), indexed in Pubmed: 26321406.
4. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–1590, doi: [10.1093/eurheartj/ehw054](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw054), indexed in Pubmed: 26920728.
5. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2): 224–232, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128), indexed in Pubmed: 23212720.
6. Cho S, Kim J, Kim JB, et al. The difference of burden of ectopic beats in different types of atrial fibrillation and the effect of atrial fibrillation type on stroke risk in a prospective cohort of patients with atrial fibrillation (CODE-AF registry). *Sci Rep.* 2020; 10(1): 6319, doi: [10.1038/s41598-020-63370-4](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63370-4), indexed in Pubmed: 32286428.
7. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med.* 2013; 126(7): 640.e9–640.17, doi: [10.1016/j.amjmed.2012.11.024](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.024), indexed in Pubmed: 23601271.
8. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–164, doi: [10.1373/clinchem.2016.255182](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182), indexed in Pubmed: 27811208.
9. Lip GYH, Lane D, Van Walraven C, et al. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006; 37(9): 2294–2300, doi: [10.1161/01.STR.0000236840.00467.84](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236840.00467.84), indexed in Pubmed: 16888271.
10. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998; 158(12): 1316–1320, doi: [10.1001/archinte.158.12.1316](https://doi.org/10.1001/archinte.158.12.1316), indexed in Pubmed: 9645825.
11. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, et al. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost.* 2019; 119(12): 1901–1919, doi: [10.1055/s-0039-1696955](https://doi.org/10.1055/s-0039-1696955), indexed in Pubmed: 31499565.
12. Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagres N, et al. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(8): 957–966, doi: [10.1007/s00392-020-01608-x](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01608-x), indexed in Pubmed: 32002634.
13. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, et al. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem.* 2019; 26(5): 803–823, doi: [10.2174/0929867324666170718120651](https://doi.org/10.2174/0929867324666170718120651), indexed in Pubmed: 28721825.
14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2369–2429, doi: [10.1093/eurheartj/ehq278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278), indexed in Pubmed: 20802247.
15. Lip GYH. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb.* 2012; 42(Suppl 18): 35–44, doi: [10.4997/JRCPE.2012.S04](https://doi.org/10.4997/JRCPE.2012.S04), indexed in Pubmed: 22518392.
16. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8(10): 602–606, doi: [10.1038/nrcardio.2011.112](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.112), indexed in Pubmed: 21788962.
17. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107(6): 1172–1179, doi: [10.1160/TH12-03-0175](https://doi.org/10.1160/TH12-03-0175), indexed in Pubmed: 22473219.
18. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137(2): 263–272, doi: [10.1378/chest.09-1584](https://doi.org/10.1378/chest.09-1584), indexed in Pubmed: 19762550.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146(12): 857–867, doi: [10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007), indexed in Pubmed: 17577005.
20. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. GARFIELD-AF, ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J.* 2017; 194: 132–140, doi: [10.1016/j.ahj.2017.08.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.011), indexed in Pubmed: 29223431.
21. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: A population-based study. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 173–178, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.012), indexed in Pubmed: 29121723.
22. Cools F, Wollaert B, Vervoort G, et al. GARFIELD-AF Investigators. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiol.* 2019; 74(4): 309–318, doi: [10.1080/00015385.2018.1494089](https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1494089), indexed in Pubmed: 30369290.
23. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. EORP-AF Long-Term General Registry Investigators, Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace.* 2018; 20(5): 747–757, doi: [10.1093/europace/eux301](https://doi.org/10.1093/europace/eux301), indexed in Pubmed: 29016832.
24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention

- of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PRE-FER in AF). *Europace*. 2014; 16(1): 6–14, doi: [10.1093/europace/eut263](https://doi.org/10.1093/europace/eut263), indexed in Pubmed: 24084680.
25. Cowan C, Healicon R, Robson I, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013; 99(16): 1166–1172, doi: [10.1136/heartjnl-2012-303472](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303472), indexed in Pubmed: 23393083.
  26. Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, et al. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(603): e710–e717, doi: [10.3399/bjgp12X656856](https://doi.org/10.3399/bjgp12X656856), indexed in Pubmed: 23265231.
  27. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 777–785, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.061), indexed in Pubmed: 28209218.
  28. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, et al. ATRIUM Study Group, ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100(10): 897–905, doi: [10.1007/s00392-011-0320-5](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0320-5), indexed in Pubmed: 21533828.
  29. Chae SH, Froehlich J, Morady F, et al. Prevalence and predictors of warfarin use in patients with atrial fibrillation at low or intermediate risk and relation to thromboembolic events. *Clin Cardiol*. 2011; 34(10): 640–644, doi: [10.1002/clc.20967](https://doi.org/10.1002/clc.20967), indexed in Pubmed: 21994084.
  30. Krittayaphong R, Winijkul A, Methavigul K, et al. COOL-AF Investigators. Risk profiles and pattern of antithrombotic use in patients with non-valvular atrial fibrillation in Thailand: a multicenter study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 174, doi: [10.1186/s12872-018-0911-4](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0911-4), indexed in Pubmed: 30144802.
  31. Dalgaard F, Pieper K, Verheugt F, et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study. *BMJ Open*. 2019; 9(11): e033283, doi: [10.1136/bmjopen-2019-033283](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033283), indexed in Pubmed: 31719095.
  32. Raji MA, Lowery M, Lin YL, et al. National utilization patterns of warfarin use in older patients with atrial fibrillation: a population-based study of Medicare Part D beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(1): 35–42, doi: [10.1345/aph.1R515](https://doi.org/10.1345/aph.1R515), indexed in Pubmed: 23324508.
  33. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2014; 167(4): 601–609, e1, doi: [10.1016/j.ahj.2013.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.014), indexed in Pubmed: 24655711.
  34. Steinberg BA, Ballew NG, Greiner MA, et al. Ischemic and bleeding outcomes in patients with atrial fibrillation and contraindications to oral anticoagulation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(12): 1384–1392, doi: [10.1016/j.jacep.2019.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.07.011), indexed in Pubmed: 31857036.
  35. Polo García J, Vargas Ortega D, Formiga F, et al. Profiling of patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate-to-high risk of stroke not receiving oral anticoagulation in Spain. *Semergen*. 2019; 45(6): 396–405, doi: [10.1016/j.semereg.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.semereg.2018.10.005), indexed in Pubmed: 30573367.
  36. Redfors B, Gray WA, Lee RJ, et al. Patients with atrial fibrillation who are not on anticoagulant treatment due to increased bleeding risk are common and have a high risk of stroke. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(12): 1369–1376, doi: [10.1016/j.jacep.2017.04.024](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.04.024), indexed in Pubmed: 29759666.
  37. Zaman JAB, Bhandari AK. Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019; 24(6): 499–508, doi: [10.1177/1074248419858116](https://doi.org/10.1177/1074248419858116), indexed in Pubmed: 31284744.
  38. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, et al. Risk of stroke, bleeding, and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiology*. 2020; 145(3): 178–186, doi: [10.1159/000504877](https://doi.org/10.1159/000504877), indexed in Pubmed: 31955174.
  39. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6), doi: [10.1161/JAHA.116.005307](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005307), indexed in Pubmed: 28645935.
  40. Lutsey PL, Norby FL, Zakai NA, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018; 2(3): 200–209, doi: [10.1182/bloodadvances.2017010694](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010694), indexed in Pubmed: 29378726.
  41. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711–719, doi: [10.1056/NEJMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468), indexed in Pubmed: 30511879.
  42. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019; 173: 158–163, doi: [10.1016/j.thromres.2018.02.144](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144), indexed in Pubmed: 29506866.