**Bezpieczne leczenie przeciwzakrzepowe – uwagi lekarza praktyka**

**Wprowadzenie**

Zapewnienie bezpieczeństwa terapii przeciwkrzepliwej stało się niezmiernej wagi wyzwaniem wobec bardzo dużej i stale rosnącej populacji chorych wymagającej takiego postępowania .

70 % pacjentów wymagających stałej antykoagulacji to osoby z różnymi formami migotania przedsionków (FA). Arytmia ta, jakkolwiek nie zagrażająca bezpośrednio życiu niesie jednak znaczne ryzyko tzw. zatorowości obwodowej, w tym 20 % ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu ze wszystkimi tego konsekwencjami. Szacuje się ,że w Polsce dotyka ona około 400 - 600 000 osób, tj. 5-10 % populacji ludzi starszych. Statystyki wskazują, że w ogólnej populacji arytmia ta występuje z częstością 1 proc., ale po 65. roku życia dotyczy już 4 proc., a po 80. roku życia już co 10-tej osoby.
Tak duża częstość występowania pozornie łagodnej arytmii u starszych pacjentów związana jest z tym, że, wraz z wiekiem rośnie częstość występowania schorzeń, które niekorzystnie wpływają na przebudowę mięśnia sercowego.

Zauważyć należy, że zastosowanie antykoagulacji w tej grupie pacjentów, mimo istniejących wskazań do leczenia ma jednak charakter elektywny, po uwzględnieniu ryzyka powikłań krwotocznych; nie wszyscy pacjenci będą poddawani tej terapii.

Inaczej wygląda sytuacja drugiej pod względem liczebności grupy chorych wymagających stałej bądź okresowej antykoagulacji – obarczonych żylną chorobą zakrzepowo- zatorową (ŻChZz). W naszym kraju jest to około 56-57 tys. przypadków zakrzepicy żył głębokich i 35-36 tys. przypadków zatorowości płucnej ( dane szacunkowe Unii Europejskiej). To rozpoznanie nie pozostawia wyboru i praktycznie, poza pacjentami z bezpośrednim ryzykiem krwawienia pozostali muszą być poddani stałej lub okresowej antykoagulacji z uwagi na zagrożenie życia, jakie niesie za sobą to rozpoznanie.

Ważność i skalę problemu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskazuje fakt ustanowienia przez Międzynarodowe Towarzystwo Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (ISTH) 13 października każdego roku jako Światowego Dnia Zakrzepicy. Wg danych Towarzystwa rocznie z powodu tej choroby umiera w Europie 500 000 osób; za 10 % zgonów szpitalnych jest odpowiedzialna żylna choroba zakrzepowo- zatorowa.

Zdecydowanie mniejszą zdecydowanie grupę stanowią pacjenci obarczeni trombofilią , z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, niektórymi rodzajami protez naczyniowych, obecnością skrzeplin w lewej komorze serca, czy rzadziej – zakrzepicą tętniczą kończyn dolnych, stenozą mitralną przy zachowanym rytmie zatokowym gdy występowały epizody zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie .

**Leki zarejestrowane w Polsce w leczeniu ŻChZz oraz prewencji zatorowości u chorych z FA ( migotaniem przedsionków)**

* Bezpośredni antagoniści trombiny i cz. X ( DOAC, NOAC – direct oral anticoagulants, new oral anticoagulants) dabigatran (“gatrany”), rywaroksaban, apiksaban, edoksaban (“ksabany”)
* VKA, DA – anatgoniści wit. K – acenokumarol, warfaryna.

W praktyce polscy lekarze mogą także zetknąć się z pacjentami, przede wszystkim pochodzącymi z Europy Zachodniej ( Niemcy), którzy są leczeni niezajestrowaną w kraju bardzo długo działającą pochodną kumaryny ( okres półtrwania 14 dni) – fenprokumonem o nazwie handlowej Marcumar.

* Fondaparynuks
* Heparyny drobnocząsteczkowe ( LMWH, HDCz)
* Heparyna niefrakcjonowana (HNF, UFH)

Obecnie podnosi się możliwość stosowania w prewencji wtórnej ŻChZz w szczególnych uwarunkowaniach klinicznych kwasu acetylosalicylowego i sulodeksydu.

Opracowanie niniejsze obejmuje standardowe leki stosowane przede wszystkim w terapii przewlekłej.

**Warunki do zachowania optymalnego bezpieczeństwa terapii przeciwkrzepliwej leżą tak po stronie lekarza jak i pacjenta**.

**Lekarz musi wspólnie z chorym podjąć decyzję czy włączyć leczenie przeciwzakrzepowe ?**

Dotyczy to sytuacji gdzie taki wybór jest fakultatywny; a więc przede wszystkim najliczniejszej grupy pacjentów z różnymi formami migotania przedsionków. W powzięciu decyzji tej może pomóc oparcie się z jednej strony na skali ryzyka zatorowości obwodowej ( w tym najpopularniejszej CHA2DS2 - VASc, z drugiej natomiast – ryzyka powikłań krwotocznych ( dotychczas najczęściej stosowana HAS-BLED) Należy zauważyć, że nie można tymi kategoriami posłużyć się w przypadku zakrzepicy żył głębokich i jej najpoważniejszego powikłania – zatorowości płucnej, gdzie od podjęcia leczenia mogą zwolnić jedynie bezwzględne przeciwwskazania, po rozważeniu – jaka decyzja niesie za sobą większe ryzyko dla chorego i nie można tu ekstrapolować skal dedykowanych dla chorych z migotaniem przedsionków, jakkolwiek można i należy minimalizować ryzyko powikłań.

W przypadku żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej możliwe jest natomiast posłużenie się skalą VTE-BLEED identyfikującą pacjentów obciążonych kilkakrotnie wyższym ryzykiem krwawienia podczas leczenia przewlekłego celem optymalizacji terapii (1)

**Lekarz musi dokonać wyboru optymalnego dla sytuacji pacjenta leku** **i dawki**

Od 2009 roku wg ustaleńEuropejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ( ESC) i Amerykańskiego Towarzystwa Lekarzy Klatki Piersiowej (ACCP) -2016 - lekami pierwszego wyboru zarówno w migotaniu przedsionków jak i ŻChZZ są leki z grupy NOAC, DOAC (2) – udokumentowana podobna skuteczność jak VKA przy redukcji do 40 % powikłań krwotocznych, stałe działanie, brak konieczności kontroli parametrów krzepnięcia, stosunkowo niewiele interakcji. Należy uwzględnić tu szereg uwarunkowań :

1. **konieczność wyłączenia pacjentów u których NOAC na obecnym etapie wiedzy są przeciwwskazane** **bądź niewskazane** tj. :
	* + pacjenci, którzy potencjalnie mogą wymagać leczenia trombolitycznego z powodu masywnej zatorowości płucnej, rozległej zakrzepicy żylnej lub udaru niedokrwiennego mózgu
* chorzy z zakrzepicą tętniczą, także w wywiadzie
* pacjenci z umiarkowanym i ciężkim zwężeniem lewego ujścia żylnego ( mitralnego) – zwykle poreumatycznym.
* Chorzy z mechaniczną protezą zastawkową
* Zmienia się obecnie podejście do pacjentów z tzw 2 typem choroby zastawkowej serca (VHD) tj. z niedomykalnością mitralną, po zabiegu naprawczym zastawki mitralnej, ze zwężeniem/ niedomykalnością zastawki aortalnej, zwężeniem/ niedomykalnością zastawki trójdzielnej oraz tętnicy płucnej, po przezskórnym wszczepieniu zastawki aortalnej (TAVI)- pacjenci z takim problemami byli włączani do badań klinicznych z NOAC i u większości z nich można je zastosować.
* Akceptowane jest już leczenie NOAC u pacjentów po wszczepieniu zastawki biologicznej w pozycji mitralnej, jeżeli wyjściowo stwierdzono zwyrodnieniową niedomykalność zastawki a także po implantacji zastawki biologicznej pozycji aortalnej
* pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym i innymi trombofiliami – tutaj jednak zdania hematologów są rozbieżne
* osoby poniżej 18 r.ż ( brak badań)
* pacjenci z chorobą nowotworową ( lekiem pierwszego wyboru pozostają HDCz, jakkolwiek wyniki trwających badań wskazują, że zalecenie to może się zmienić
* pacjentki w ciąży i karmiące ( leki przechodzą przez barierę łożyskową i do mleka matki)
* pacjenci z niewydolnością nerek i granicą GFR poniżej 15ml/min( ksabany) i 30 ml/min ( dabigatran)
* pacjenci z ciężkim uszkodzeniem wątroby przebiegającym z koagulopatią
* osoby nie akceptujące ze względów finansowych NOAC – w naszym kraju częściowa refundacja dotyczy jedynie chorych z ŻChZZ; leki te są bezpłatne dla chorych po 75 r.ż z tym rozpoznaniem
* nie ma wskazań do zmiany leczenia z VKA dla pacjentów ze stabilnym INR, pozostających w TTR (czas utrzymywania się wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w przedziale terapeutycznym ) ≥ 70%
* Chorzy, którzy będą leczenia lekami mogącymi wejść w interakcję z NOAC - nie ma możliwości kontrolowania skuteczności a przede wszystkim bezpieczeństwa leczenia
* Chorzy, których waga przekracza 120 kg – brak danych o skuteczności leków (3,4)

Szczególną korzyść mogą odnieść pacjenci z niestabilnym INR, problemami z kontrolą laboratoryjną, poddani polifarmakoterapii, ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

1. **Konieczność wykonania panelu badań przed rozpoczęciem leczenia –** w przypadku NOACminimum to morfologia z oceną ilości płytek, stężenie i klirens kreatyniny, podstawowe testy czynności wątroby (3).

Należy zwrócić uwagę na ograniczoną wartość eGFR, wyliczonego przez laboratoria wyłącznie na podstawie wieku, rasy i płci pacjenta wg wzoru MDRD. U większości chorych jest to wystarczające, jednak w populacji starszych osób, z małą masą mięśniową, rzeczywisty wynik bywa przeszacowany i należałoby oprzeć się o wzór Cockrofta - Gaulta .

Każdy pacjent powinien mieć oznaczoną grupę krwi (2). W przypadku leczenia VKA – oczywiście wyjściowy czas protrombinowy jako wskaźnik INR

1. **drogę eliminacji leków** – przede wszystkim ocena funkcji nerek ale też wątroby. Granicą zastosowania dabigatranu jest eGFR 30 ml/min, ksabanów ( rywaroksaban, apiksaban, edoksaban ) – 15ml/min; przy niższych wartościach zdecydowanie należy wybrać VKA ( eliminacja nerkowa poniżej 1%). U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, przebiegającym z koagulopatią NOAC są również p-wskazane. (3)
2. **interakcje leków** – jest to zagadnienie wielkiej wagi , wbrew pozorom, nie tylko w przypadku leczenia VKA ale także NOAC.

Pochodne kumaryny metabolizowane są przez zespół enzymów cytochromu P450 i jego podjednostek – jest to wspólny szlak metaboliczny większości leków. (5)

Metabolizm acenokumarolu i warfaryny przebiega podobnie ale nie identycznie pierwszy z nich jest substratem dla 1 enzymu CYP (CYP2C9), warfaryna dla 2 – CYP2C9 i CYP3A4. Dla warfaryny opisano ponad 200 interakcji. (5) W praktyce najistotniejsze leki/ grupy leków zwiększające aktywność antywitamin K to: allpurinol, anaboliki, androgeny, amiodaron, antybiotyki, w tym fluorochinolony, fibraty, nitroimidazole, kotrimoksazol, sulfonylomoczniki, hormony tarczycy, omeprazol, statyny, paracetamol, NLPZ, tramadol. Szczególnie należy zwrócić uwagę na możliwość poważnej, dwupoziomowej interakcji preparatów tramadolu i paracetamolu istotnie zwiększającej ryzyko krwawień.

Szereg leków zmniejsza siłę działania VKA – przede wszystkim karbamazepina, fenytoina, tiazydy, ale też diuretyki pętlowe, barbiturany, niektóre cytostatyki, antacida, preparaty dziurawca.

W przypadku NOAC leki będące silnymi inhibitorami glikoproteiny P i CYP3A4 mogą, zmniejszając eliminację NOAC, zwiększać ryzyko krwawienia, induktory natomiast powodować nieskuteczność antykoagulacji.

Ostatnio przewodnik ekspertów EHRA ( European Heart Rhytm Association) z 2018 roku zaleca zasady następujące:

- niestosowanie leków z grupy NOAC z : lekami przeciwwirusowymi, przeciwgrzybiczymi i antybiotykami: inhibitorami proteazy HIV, ketokonazolem, itrakonazolem worykonazolem, pozakonazolem, rifampicyną, onkologicznymi: winblastyną, doksorubicyną, imatynibem, kryzotynibem, wandetanibem, sunitynibem, arbirateronem, enzalutamidem, cyklosporyną ( dotyczy dabigatranu), deksametazonem, takrolimusem ( dotyczy głównie dabigatranu), przeciwpadaczkowymi: karbamazepiną, lewetyracetamem, fenobarbitalem, fenytoiną, kwasem walproinowym. Nie należy także łączyć ich z dronedaronem, w przypadku leczenia werapamilem ograniczyć dawkę dabigatranu (3,4)

Praktycznie jest przyjąć zasadę sprawdzenia każdego dodatkowego rzadziej zalecanego leku czy nie wchodzi w istotną klinicznie interakcję z lekami przeciwzakrzepowymi.

Należy tu zauważyć, że jakkolwiek opisane klinicznie istotne interakcje NOAC są porównaniu z VKA stosunkowo nieliczne to jednak w praktyce mogą stwarzać większe zagrożenie krwawieniami lub nieskutecznością antykoagulacji, ponieważ nie dysponujemy możliwością pomiaru siły działania leku przeciwzakrzepowego w połączeniu z wchodzącym w interakcję , tak jak w przypadku VKA ( INR).

Bardzo istotnym problemem jest konieczność jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwpłytkowych u chorych po interwencjach wewnątrznaczyniowych; do niedawna zalecano unikanie jednoczesnego z NOAC stosowania prasugrelu i tikagreloru, obecnie zalecania zmieniają się (3, 4 )

1. **koszt leczenia możliwy do zaakceptowania dla pacjenta**. Należy pamiętać, że w polskich uwarunkowaniach prawno- refundacyjnych miesięczny koszt leczenia lekiem z grupy NOAC największej grupy pacjentów wymagających antykoagulacji tj chorych z AF będzie przekraczał 100 PLN vs kilkuzłotowy koszt leczenia VKA. 30 % refundacja dotyczy tylko chorych otrzymujących NOAC (dabigatran i rywaroksaban) w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce ŻChZZ; koszty ponoszone przez pacjenta są jednak nadal znaczne. Leki te są bezpłatne tylko w w.w. wskazaniach dla chorych powyżej 75 r.ż Konieczne jest wcześniejsze ustalenie tego z pacjentem, wskazując jak długo chory powinien przyjmować lek. Zdarza się, że pacjent skrępowany swoją sytuacją finansową nie powie tego lekarzowi; z doświadczeń autorki wynika, że zdarzają się chorzy, którzy zaprzestają leczenia z powodów finansowych nie informując o tym lekarza. Od taktu, doświadczenia i umiejętności rozmowy z pacjentem lekarza może więc zależeć bezpieczeństwo i powodzenie kuracji.
2. **możliwość kontroli INR** – szczególnie ograniczona u starszych osób, z gorszą sprawnością ruchową, bez dobrego dostępu do laboratorium, bądź przeciwnie – młodych, aktywnych, często wyjeżdżających. W przypadku niestabilności INR – jednak NOAC. Okazało się niestety, że samokontrola INR nie poprawia skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
3. **Należy jednak pamiętać, że pacjenci przyjmujący NOAC muszą być także poddawani regularnej kontroli laboratoryjnej** – co najmniej raz w roku muszą być ocenione parametry czynności nerek i wątroby i stężenie hemoglobiny. Jeżeli klirens kreatyniny jest niższy niż 60 ml/min należy przyjąć zasadą : odstęp w miesiącach = CrCl/10.Pacjenci starsi , powyżej 75 r.ż lub z zespołem kruchości, szczególnie leczenie dabigatranem powinni być badani co 6 miesięcy (4).

Z doświadczenia autorki wynika, że szczególną czujność należy zachować u pacjentów starszych, poddanych polifarmakoterapii, gdy łatwo o pogorszenie funkcji nerek po wpływem przyjmowanych leków ( np.diuretyki, leki hipotensyjne), nasilenia niewydolności krążenia lub nawet niedostatków opieki (odwodnienie)

1. **możliwość zniesienia działania leku** w przypadku poważnego/zagrażającego życiu krwawienia. Obecnie dostępny, nie we wszystkich szpitalach, jest jedynie lek odwracający działanie dabigatranu – idarucizumab ( koszt podania leku ok. 8000-10000 PLN).

Łatwiej o dostęp do FFP ( świeżo mrożonego osocza) i aPCC/PCC ( aktywowany/ koncentrat czynników zespołu protrombiny) przy przedawkowaniu VKA i doustnych antagonistów czynnika X – w tym ostatnim przypadku jest to wskazanie pozarejestracyjne . Warto przypomnieć, że działanie witaminy K ujawnia się po 4-6 godzinach a znosi ona działanie VKA dopiero po dobie.

Specyficznie znoszący działanie inhibitorów cz. Xa, łącznie z heparynami andeksanet alfa ( „fałszywy” czynnika Xa) jest zarejestrowany przez FDA, trwa proces rejestracji w EMA; przewidywany koszt leczenia będzie zapewne wyższy niż w przypadku idarucizumabu.

1. **dla chorych z czynną chorobą nowotworową,** powikłaną ŻChZZ lekiem z wyboru na obecnym etapie badań pozostają HDCz.
2. **preferencje pacjenta**
3. **W przypadku chorego z ŻChZz należy optymalnie określić czas leczenia**, biorąc pod uwagę zarówno prawdopodobieństwo nawrotu w przypadku zakończenia terapii:

- ok. 1 % w 1 roku po operacji i 0.5 % w latach następnych po 3-6 miesięcznym leczeniu zakrzepicy spowodowanej silnym czynnikiem ryzyka zakrzepowego jakim jest zabieg chirurgiczny

- ok. 5 % po roku i 2.5 % w kolejnych latach w przypadku słabszego czynnika ryzyka ( unieruchomienie, wielogodzinna podróż samolotem, przyjmowanie estrogenów)

- 10 % po roku, 5% rocznie w kolejnych latach i 30 % po 8 latach w przypadku ŻChZz niesprowokowanej usuwalnym czynnikiem ryzyka ( szczególnie u chorych na nowotwory, z trombofilią lub po przebyciu 2 epizodów ŻChZz jak i prawdopodobieństwo powikłań krwotocznych (1)

12. **Dawkowanie** – warto zwrócić uwagę, że zależy ono w przypadku NOAC nie tylko od wydolności nerek ale także od rozpoznania ( np. migotanie przedsionków) a także fazy żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej. Istotne jest być może przypomnienie, że rozpoczynanie leczenia VKA w przypadku migotania przedsionków nie wymaga wcześniejszego zastosowania „na zakładkę” heparyn, tak jak ma to miejsce w przypadku ŻChZz. Krótka faza nadkrzepliwości wywołana zahamowaniem syntezy białka C i S przed ujawnieniem działania przeciwzakrzepowego nie ma w przypadku tej arytmii istotnego znaczenia klinicznego w przeciwieństwie do zakrzepicy żylnej.

**Bezpieczeństwo terapii przeciwzakrzepowej zależy także w bardzo dużym stopniu od ( poinformowanego !) pacjenta :**

1. Pacjent **lub jego opiekun** **muszą wiedzieć z jakiego powodu chory ma zalecony lek.** Będzie umotywowany do przyjmowania leku, przestrzegania czasem kłopotliwych zaleceń jeżeli będzie wiedział, że uchroni go to przed kalectwem ( udar, zator obwodowy, nadciśnienie płucne, zespół pozakrzepowy) lub nagłym zgonem. Zbyt często zdarzają się nadal sytuacje, że pacjent przyjmujący lek „na rozrzedzenie krwi” nie ma pojęcia z jakiego powodu został zalecony.
2. Pacjent musi wiedzieć, **jak dawkować i** **w jaki sposób** przyjmować lek ( o stałej godzinie/porze dnia, w przypadku np. rywaroksabanu b. ważne przyjmowanie dawki 15 i 20 mg z posiłkiem – wówczas biodostępność leku sięga 80-100 % vs 60 %.
3. Musi wiedzieć **jak postąpić w przypadku omyłkowego pominięcia dawki lub przyjęcia dawki podwójnej** (5).
4. Musi **być świadomy zjawiska interakcji** leku; przede wszystkim wiedzieć, że dołączenie jakiegokolwiek nowego specyfiku wymaga uzgodnienia z lekarzem, nierzadko kontroli INR w przypadku leczenia VKA.
5. Chory musi być poinformowany **jaki lek przeciwbólowy i/lub rozkurczowy może doraźnie przyjąć** bez obawy poważnej interakcji, jak długo i w jakiej dawce. Dla chorych leczonych VKA panuje opinia, że takim specyfikiem jest paracetamol. Uważa się, że pacjent może bez ryzyka krwawienia przyjąć dawkę 0.5 – 1.0 g leku przez kilka dni bez wywołania istotnej zmiany INR, zagrażającej powikłaniami krwotocznymi (5). Należy jednak zastrzec, że stanowisko to nie jest powszechnie przez farmakologów akceptowane i nie można powiedzieć, że lek nie wpływa na INR. Większe dawki paracetamolu powyżej 2.0 g/dobę u chorych leczonych warfaryną zwiększają INR ( średnio o 0.6) już po 3 dniach takiego dawkowania, jakkolwiek rzadko wiąże się z istotnym krwawieniem (6)
6. Musi wiedzieć także o **możliwości poważnych powikłań w przypadku dołączenia suplementów diety,**  w tym tzw preparatów ziołowych i wielowitaminowych, często zawierających wit. K. Dość istotne niebezpieczeństwo stanowią ekspresyjne reklamy telewizyjne sugerujące wręcz konieczność zażywania niektórych dla utrzymania sprawności, tak jak np. reklamowany w ostatnich miesiącach „trójkąt dla zdrowych kości ” zawierający 37.5 mcg menachinonu lub lub kolejny preparat tego producenta zawierający witaminę D 3 i 75 mcg menachinonu . Maksymalną dawką MK-7 ( menachinon 7) nie prowadzącą do znaczących interakcji z pochodnymi kumaryny jest 50 mcg/dobę (7).

Żaden chory leczony przeciwkrzepliwie ani przeciwpłytkowo nie może przyjmować preparatów zawierających korzeń żeńszenia ( Panax spp.) lub miłorzębu japońskiego ( Gingko biloba) Interakcja może spowodować ciężkie krwawienia do zgonu włącznie !

1. Musi wiedzieć, **jak postąpić w przypadku powikłań**, szczególnie oczywiście krwotocznych – wielu pacjentów odstawia lek bez porozumienia z lekarzem w reakcji na pojawienie się drobnego krwawienia śluzówkowego lub pojedynczych wylewów podskórnych
2. Konieczne jest poinformowanie chorego leczonego VKA **o absolutnym zakazie picia alkoholu**; interakcja między alkoholem a pochodnymi kumaryny jest nieprzewidywalna i nierzadko prowadzi do groźnych krwawień.
3. Pacjent **nie powinien nagle zmieniać diety**, powinien wiedzieć o istotnym wpływie spożycia niektórych warzyw i owoców na INR. Optymalnym wyjściem jest zachowanie zrównoważonej diety śródziemnomorskiej
4. **Pomiar INR** – chory powinien wiedzieć do czego służy, jak często oznaczać i jakie wartości są u niego pożądane. Należy zauważyć, że korzystanie przez pacjenta z systemów samokontroli ambulatoryjnej nie poprawia niestety skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.
5. **Także chory leczony NOAC powinien wiedzieć o koniecznych badaniach kontrolnych – zakres i częstotliwość omówione powyżej.**
6. Powinien wiedzieć o **ryzyku krwiaka po iniekcji domięśniowej** i nie grożących krwawieniem iniekcjach podskórnych i dożylnych.
7. Powinien wiedzieć o konieczności **unikania urazów**, szczególnie głowy, klatki piersiowej i jamy brzusznej.
8. Powinien wiedzieć o konieczności **informowania wszystkich pracowników służby zdrowia** z którymi się styka o leczeniu p-zakrzepowym , szczególnie lekarzy specjalności zabiegowych.
9. Powinien mieć przy sobie **dokument informujący o przyjmowanym leku** przeciwzakrzepowym i jego dawce wraz z dokumentem oznaczenia grupy krwi.
10. I wreszcie – **wszystkie powyższe informacje powinien otrzymać od lekarza ordynującego leczenie przeciwzakrzepowe w formie pisemnej.** Na oddziale, na którym pracuje autorka chorzy leczeni VKA otrzymują taką zwartą pisemną informację od wielu lat. Niestety do niedawna zdarzało się, że pacjent wypisywany ze szpitala ( częściej z oddziału zabiegowego) nie jest informowany o tym , że ma zalecony lek przeciwzakrzepowy, sporadycznie zdarzają się kuriozalne sytuacje, że VKA jest włączany bez dawki nasycającej, bez informacji o konieczności kontroli INR !

Bardzo istotna jest możliwość uzyskania przez chorego porady telefonicznej w sytuacjach „awaryjnych”, jednakże problem ten nie doczekał się dotąd w naszym systemie opieki zdrowotnej żadnych ram organizacyjnych.

1. Godną zauważenia propozycją jest zamieszczona przez autorów przewodnika EHRA 2018 **„Karta pacjenta leczonego NOAC**” dostępna na stronie internetowej [www.noacforaf.eu](http://www.noacforaf.eu) – zapewnie spopularyzuje ją opracowanie wersji polskiej (4).

Warto wziąć pod uwagę, że niestety większość pacjentów nie czyta przeznaczonych dla nich ulotek leków, tym bardziej, że są one często bardzo obszerne, skonstruowane w sposób mało zrozumiały, często bez wyróżnienia informacji kluczowych.

**Kilka uwag dotyczących odrębności leczenia przeciwzakrzepowego u szczególnych grup chorych**

Leczenie przeciwzakrzepowe z racji swojego charakteru obarczone jest możliwościami wielu powikłań, szczególnie krwotocznych; poniżej przedstawiono kategorie pacjentów u których powinna być uwzględnione indywidualizacja leczenia .

**Pacjentki w wieku rozrodczym , w ciąży i połogu.**

W tej grupie wiekowej będą przeważały pacjentki z żylną chorobą zakrzepowo- zatorową oraz z wadami serca lub protezami zastawkowymi wymagającymi antykoagulacji.

W leczeniu i profilaktyce przez cały okres ciąży lekiem z wyboru są HDCz ew. HNF, przy czym sugeruje się utrzymanie pełnej dawki leku po leczeniu wstępnym przez cały wymagany okres. Dopuszczalne, jakkolwiek nie polecane, jest stosowanie warfaryny w ciąży z wyjątkiem I trymestru i 4 tygodni przed rozwiązaniem.

Leczenie w przypadku ŻChZz powinno trwać 3-6 miesięcy i musi koniecznie objąć cały połóg. W razie wątpliwości czy dawka leku jest właściwa można oznaczyć aktywność anty Xa; przy podawaniu HDCz co 12 godzin powinna ona zawierać się w zakresie 0.6-1.2 j.m. Nie ma miejsca dla NOAC zarówno u kobiet w ciąży jak i karmiących - przechodzą one przez łożysko i do mleka matki. Podawanie NOAC należy przerwać natychmiast po stwierdzeniu ciąży i włączyć HDCz. Optymalnie sugeruje się wprowadzenie HDCz na 6 tygodni przed planowaną ciążą. Pacjentki karmiące mogą być leczone heparyną lub VKA; leki te nie przenikają do mleka matki.

U kobiet w wieku rozrodczym należy spodziewać się wydłużonych krwawień menstruacyjnych dwukrotnie częściej w przypadku leczenia rywaroksabanem niż VKA. (8.9)

**Pacjenci z niewydolnością nerek.**

Jest to duża populacja chorych, bardzo niejednorodna, przeważają osoby w wieku starszym. Samo rozpoznanie niewydolności nerek już jest traktowane jako czynnik zwiększonego ryzyka krwawień ( badanie IMPROVE). Redukcji dawki leku przeciwzakrzepowego – HDCz, HNF, NOAC będą wymagali chorzy już z obniżeniem eGFR poniżej 50 ml/min. Konieczne jest obniżenie dawki u chorych otrzymujących HDCz zarówno w leczeniu jak i profilaktyce ŻChZZ w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego. W razie wątpliwości co do adekwatności dawki leczniczej można oznaczyć aktywność anty Xa osocza która powinna zawierać się w granicach 0.6-1.2 j.m/ml przy podawaniu leku co 12 godzin. Nie ma niestety opracowanych wartości standardowych w przypadku profilaktyki z użyciem HDCz; wówczas oznaczenie aktywności anty-Xa ma znaczenie jedynie w zapobieganiu przedawkowania leku.

Większy problem stanowią pacjenci ze skrajnie zaawansowaną; niewydolnością nerek poddawanych hemodializom – we wstępnym leczeniu ostrej postaci ŻChZZ preferuje się u nich stosowanie HNF podskórnie 3 x 5000 j.s.c. co 8 godzin lub dożylnie pod kontrolą aPTT. Kontynuuje się terapię za pomocą VKA ( klirens nerkowy warfaryny poniżej 1 %) kontrolując INR, który powinien zawierać się w granicach 2-2.5.

Jeżeli pacjent nie akceptuje leczenia VKA można rozważyć przewlekła terapię HDCz, jednak kontrolując aktywność anty Xa. Pacjenci dializowani nie mogą być leczeni lekami z grupy NOAC (9).

**NOAC stanowią dość niejednorodną grupę leków jeżeli chodzi o wydalanie drogą nerek.**

**Dabigatran** eliminowany jest tą drogą w 80% stąd też potrzeba zmniejszenia dawki przy eGFR poniżej 50 ml/min.

Lek jest przeciwwskazany u chorych z klirensem poniżej 30/ml/min.

**Rywaroksaban** – eliminacja nerkowa w 33 %; dawki nie wymagają redukcji przy klirensie co najmniej 50 ml/min, należy zredukować ( przy dawce standardowej 1 x 20 mg do 1 x 15 mg) przy klirensie w granicach 15-49 ml/min. Lek jest przeciwwskazany przy klirensie poniżej 15 ml/min.

**Apiksaban** eliminacja nerkowa 27% – w przypadku tego leku dolna granica klirensu, po przekroczeniu której leku nie można stosować wynosi również 15 ml/min,; producent zaleca dodatkowo uwzględnienie stężenia kreatyniny ( graniczne wartości 1.5 mg% i wyższe oraz niską masę ciała – poniżej 60 kg – gdy należy rozważyć zastosowanie niższej dawki leku.

Należy ponownie zwrócić uwagę na możliwość przeszacowania rzeczywistego GFR i w konsekwencji przedawkowania NOAC w przypadku posługiwania się wzorem MDRD u osób starszych z małą masą mięśniową ciała. W takim przypadku rekomendowane jest posłużenie się innym wzorem uwzględniającym ten parametr np. Cockrofta - Gaulta

Ponadto: **fondaparynuks** – jedyny lek stosowany w Polsce do leczenia HITT ( małopłytkowości poheparynowej) – nie może być podawany w przypadku klirensu niższego niż 30 ml/min.

Stosowanie leków z grupy NOAC u chorych z niewydolnością nerek, szczególnie starszych, musi być szczególnie ostrożne; bardzo łatwo u tych pacjentów o pogorszenie funkcji nerek, czasem przejściowe pod wpływem dodatkowych czynników tak odwodnienie, gorączka, interakcje lekowe z czego często pacjent a czasem i lekarz nie zdaje sobie sprawy a co naraża ich na powikłania krwotoczne.

**Pacjenci z z uszkodzeniem wątroby bądź niewydolnością narządu.**

Chorzy mogą otrzymywać HDCz, HNF, VKA ( należy liczyć się z możliwością znacznie zwiększonej „wrażliwości” na leki z tej ostatniej grupy ( upośledzenie czynności syntetycznej wątroby) i czasem koniecznością bardzo znacznej redukcji dawki leku. W przypadku NOAC zalecenia są zróżnicowane – wszystkich 3 dostępnych na polskim rynku leków nie można stosować w ciężkim uszkodzeniu wątroby; producent apiksabanu zaleca ostrożność u chorych w kategorią A i B klasyfikacji Child- Pugh, a także gdy aktywność enzymów wątrobowych przekracza 2 x normę. Rywaroksaban nie może być stosowany u chorych z uszkodzeniem wątroby przebiegającym z koagulopatią a także kategorią B i C Child-Pugh. Dabigtran nie jest zalecany już w przypadku dwukrotnie zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. U chorych nie akceptujących leczenia VKA, lub z dużymi wahaniami można zaakceptować stosowanie HDCz - w okresie ostrym w dawce terapeutycznej , następnie zastosowanie 75% tej dawki.

**Pacjenci z małopłytkowością.**

W opinii prof. J . Windygi (9) nie ma jednolitej strategii postępowania a kluczowym problemem jest ustalenie przyczyny małopłytkowości. W przypadku np. małopłytkowości poheparynowej w polskich warunkach jedynym możliwym nieheparynowym lekiem, który można zastosować jest fondaparynuks, w przypadku APS (zespół antyfosfolipidowy) o ciężkim przebiegu może istnieć wręcz wskazanie do zwiększenia dawek leków przeciwzakrzepowych mimo małopłytkowości.

Generalnie w przypadku ostrej postaci ŻChZZ należy stosować przy ilości płytek wynoszącej co najmniej 50 000/mm3 pełne dawki HDCz, gdy liczba płytek utrzymuje się w granicach 25 000-50 000/mm3 zastosować połowę dawki leczniczej, poniżej 20 000 – wstrzymać podawanie HDCZ kierując się jednak przede wszystkim pełną oceną sytuacji klinicznej pacjenta (10).

**Pacjenci ze skrajną masa ciała.**

Należy zaznaczyć, że brak badań klinicznych NOAC w odniesieniu do chorych z masą ciała przekraczającą 120 kg – eksperci nie zalecają tych leków w grupie chorych bardzo otyłych z uwagi na brak badań potwierdzających skuteczność takiego leczenia.

W dużym rejestrze chorych z żylną chorobą zakrzepowo- zatorową pochodzącym ze szpitali kanadyjskich zwrócono uwagę na underdosing – stosowanie zbyt małych dawek leków u chorych z dużą masą ciała (9).

U chorych z masą ciała poniżej 50 kg należy także rozważyć zastosowanie VKA. (1)

**Pacjenci z chorobą nowotworową**

 Jest to grupa chorych, gdzie nie tylko zwiększone jest ryzyko zakrzepicy ale także krwawień; duże wyzwanie stanowią także liczne interakcje leków przeciwnowotworowych i przeciwzakrzepowych, często występująca małopłytkowość, krwawienia śluzówkowe, konieczność wykonywania zabiegów inwazyjnych Nadal w leczeniu tej kategorii chorych preferowane są heparyny drobnocząsteczkowe i to zarówno w leczeniu ostrej fazy ŻChZZ jak i w prewencji wtórnej ( min. 6 miesięcy) – tak stanowią aktualne zalecenia ACCP, sformułowane na podstawie kilku randomizowanych badań ( m.in. CLOT – VKA vs dalteparyna i CATCH – VKA vs tinzaparyna). Okazało się, że stosowanie u chorych na nowotwór złośliwy HDCz w porównaniu do warfaryny zmniejszyło ryzyko objawowej zakrzepicy żył głębokich i wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem istotnego klinicznie krwawienia (2) .

Trudno natomiast, na obecnym etapie wiedzy, o ustalenie miejsca jakie zajmą ostatecznie NOAC u tej kategorii pacjentów, obecnie dostępne są jedynie dane z niezbyt dużych metaanaliz, gdzie porównywano skuteczność NOAC ( dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) i HDCz. Uzyskane wyniki wydają się obiecujące dla możliwości zastosowania NOAC, trwają badania prospektywne, niedawno opublikowano wyniki badania Hokusai-VTE ( edoksaban vs dalteparyna) – skuteczność i bezpieczeństwo okazało się podobne, jednak na obecnym etapie zastosowanie NOAC u tych chorych jest postępowaniem off label (1).

Niewiele jest danych na temat zastosowania NOAC u pacjentów onkologicznych z migotaniem przedsionków, stąd zazwyczaj są oni leczeni VKA. Wielu specjalistów uważa, że należy kontynuować leczenie NOAC u pacjenta z migotaniem przedsionków u którego pojawi się nowotwór (4).

Na zakończenie kilka uwag dotyczącej **terapii pomostowej** u chorych w trakcie antykoagulacji, przygotowywanych do planowego zabiegu operacyjnego. Wobec stwierdzenia, że postępowanie takie zwiększa ilość powikłań krwotocznych ( badanie BRIDGE) wskazania do jego wdrożenia zostały bardzo znacznie ograniczone.

W opinii wielu ekspertów nie powinno się w ogóle stosować takiej procedury wobec chorych przyjmujących NOAC – leki te mają podobną kinetykę jak heparyny drobnocząsteczkowe. Warto przypomnieć, ze decyzja o terapii pomostowej w przypadku zabiegów planowych zapada zazwyczaj w gabinecie lekarza rodzinnego lub kardiologa; oddział zabiegowy jest zwykle tylko wykonawcą zaleceń

**Podsumowując – leczenie przeciwzakrzepowe może i musi być bezpieczne, jeżeli lekarz i pacjent spełnią podstawowe wymogi bezpieczeństwa tej terapii.**

Miejmy nadzieję, że do historii odejdą sytuacje , jak ta znana autorce – starszy pan przyjmowany na oddział oświadczył, że najlepiej na ból głowy pomaga mu tabletka z krzyżykiem; lekiem tym okazał się Sintrom…

Adres do korespondencji: lek. Anna Markiewicz Podmiot leczniczy Copernicus w Gdańsku, Szpital Św. Wojciecha al. Jana Pawła II 50 80-460 Gdańsk; e- mail : printer@mp.pl

**The safety of antithrombotic therapy – comments a practicing doctor**

**Both atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis (DVT) – the most frequent diseases demanding long-term antithrombotic therapy constitute a growing problem for the aging societies of Europe – including Poland.**

**According to International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, about 500 000 Europeans die due to DVT complications; it is resposible for 10% of hospital deaths.**

**Therefore , safe antithrombotic treatment is quite a big challenge for both doctors and patients. The following article contains practical tips and advice how this problem can be handled.**

**Piśmiennictwo:**

1. Zawilska K. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — postępy 2017/2018. Med Prakt. 2018; 9: 52–61.
2. Zawilska K. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — postępy 2015/2016. Med Prakt. 2016; 2: 83–90.
3. Weitz JI, Jaffer IH. Optymalizacja bezpieczeństwa leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w dobie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K. Pol Arch Med Wew. 2016; 126: 688–696.
4. Trusz-Gluza M. Stosowanie doustnych lekow przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u chorych z migotaniem przedsionków według przewodnika ekspertów European Heart Rhythm Association 2018. Med Prakt. 2018; 9: 10–23.
5. Kasprzak JD, Dąbrowski R, Barylski M, et al. Doustne antykoagulanty nowej generacji — aspekty praktyczne. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Folia Cardiol. 2016; 11(5): 377–393, doi: [10.5603/fc.2016.0064](http://dx.doi.org/10.5603/fc.2016.0064).
6. Dąbrowski R. Uwarunkowania i trudności związane ze stosowaniem antagonistów witaminy K. Med Dypl. 2016; 25(1): 37–42.
7. Frankiewicz T. Monografia witaminy K. Kości, stawy, naczynia krwionośne, mózg a witamina K — nowe wskazania. Valentis, Warszawa 2016.
8. Undas A., Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w praktyce internistycznej — kiedy i jak?, XVI Krajowa Konferencja Szkoleniowa Towarzystwa Internistów Polskich „Postępy w chorobach wewnętrznych INTERNA 2017”, Kraków, 31.03.2017.
9. Windyga J.,Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w sytuacjach szczególnych (małopłytkowość, niewydolność nerek, otyłość, ciąża), II Konferencja Naukowa „Żylna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa — Niedoceniany Problem”, Warszawa, 23.11.2015.