

# Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków — propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych

Zalecenia zostały zaaprobowane przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polską Grupę Roboczą *International University Family Medicine Club*

## EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków (MP) uznawane jest za epidemię XXI wieku. Szacuje się, że w Polsce na MP choruje 400 000 osób [1]. Jest to najczęściej występująca arytmia nadkomorowa i dotyczy 1,0–1,5% całej populacji. Prawdopodobnie do 2050 roku liczba chorych z MP wzrośnie 2,5-krotnie [2]. Obserwowany w ostatnich latach znamieny wzrost częstości występowania MP zależy przede wszystkim od starzenia się populacji. Wśród chorych powyżej 85. roku życia odsetek chorych z MP wzrasta nawet do 17,8% [3]. Wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi do zmian degeneracyjnych w sercu, prowadzących do wzrostu sztywności ścian, wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku, a także zmian wstecznych w układzie bódźoprzewodzącym. Ponadto w podeszłym wieku częściej niż w populacji osób młodszych występują schorzenia predysponujące do wystąpienia arytmii: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca oraz wady zastawkowe.

### Pamiętaj

**Migotanie przedsionków jest najczęstszą utrwaloną arytmia nadkomorową.**

**Częstość występowania MP zdecydowanie zwiększa się wraz z wiekiem.  
Co piąty 80-latek choruje na MP.**

## POWIKŁANIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

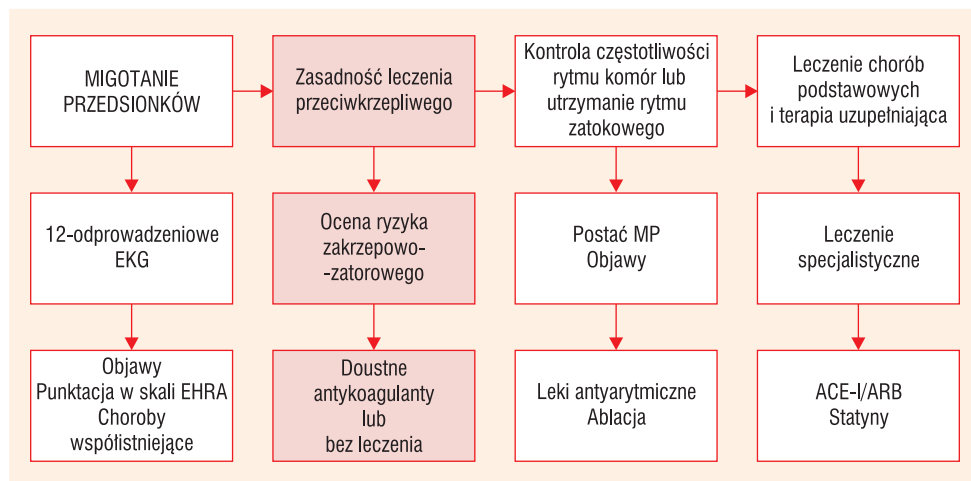
Poza hemodynamicznymi następstwami, wynikającymi z utraty hemodynamicznej funkcji przedsionków, MP sprzyja występowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Głównym źródłem zatorów u chorych z MP bez protezy zastawkowej są skrzepliny uwalniane z uszka lewego przedsionka. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych z MP niezastawkowym, w porównaniu z populacją bez arytmii, jest 5-krotnie wyższe [4]. Szacuje się, że MP stanowi przyczynę 15–25% wszystkich udarów mózgu [5]. Ryzyko udaru mózgu u chorych z MP zwiększa się również w obecności skrzeplin w lewej komorze, po implantacji protezy zastawkowej, w miażdżycy naczyń wieńcowych, mózgowych, a także przy zwolnionym przepływie w naczyniach mózgowych, szczególnie w trakcie MP z szybką odpowiedzią komór. W grupie pacjentów z arytmia niestosują-

**Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>,  
Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup>,  
Krzysztof J. Filipiak<sup>3</sup>,  
Janusz Siebert<sup>4, 5</sup>**

<sup>1</sup>Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce  
<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach  
<sup>3</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa  
<sup>4</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk  
<sup>5</sup>Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii, Gdańsk

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon  
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii,  
I Kliniczny Oddział Kardiologii  
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce  
tel.: +48 (41) 367–15–10  
faks: +48 (41) 367–13–96  
e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl



**Rycina 1.** Postępowanie u chorych z migotaniem przedsionków [7]. MP — migotanie przedsionków, ACE-I — inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB — antagonist receptoru angiotensyny

cych doustnych antykoagulantów ryzyko zatoru wynosi około 5% w okresie jednego roku [4]. Oszacowano także, że u pacjentów z MP udar mózgu ma zwykle ciężki przebieg i wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu — około 20% i niepełnosprawności — około 60% [6].

#### Pamiętaj

**Najgroźniejszym powikłaniem MP jest udar mózgu.**

**Udary mózgu w przebiegu arytmii częściej bywają śmiertelne i częściej prowadzą do niepełnosprawności niż udary u chorych bez MP. Powikłaniem MP mogą być także zatory w tętnicach obwodowych: naczyniach nerkowych, kręzkowych oraz tętnicach kończyn.**

#### **JAK OCENIĆ RYZYKO POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW?**

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu MP może być różne i zależy od obecności czynników sprzyjających powstawaniu zakrzepów i zatorów. Ocena czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ustalenie na tej podstawie wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego to priorytetowe działanie, które u pacjentów z MP należy wdrożyć bezpośrednio po rozpoznaniu arytmii

(ryc. 1) [7]. Na podstawie wyników *The Swedish Cohort Atrial Fibrillation Study* oceniono czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu, przejściowego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischaemic attack*,) i zatorowości obwodowej w grupie 90490 pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia przeciwkrzepliwego. Wyniki przedstawiono w tabeli 1 [8]. Przez wiele lat przy stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego obowiązywała — nadal popularna na kontynencie amerykańskim (tab. 2) [7] — skala CHADS<sub>2</sub> (*cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke*), zaproponowana przez badaczy projektu SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*). Opiera się ona na prostym systemie punktowym polegającym na ocenie pięciu zmiennych. W przypadku przebytego udaru mózgu lub TIA przyznawane są 2 punkty; a po 1 punkcie dla następujących czynników ryzyka: wieku > 75 lat, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub niewydolności serca [7]. Maksymalna liczba punktów według skali CHADS<sub>2</sub> wynosi 6 punktów. Chorzy, którzy otrzymują 2 lub więcej punktów, mają duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przypadku uzyskania 1 punktu ryzyko to oceniane jest jako pośrednie, a gdy według prezentowanej skali chory nie otrzymuje żadnego punktu, ryzyko określane jest jako małe. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *Euro-*

pean Society of Cardiology) dotyczących postępowania z pacjentami z MP zalekomendowano skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (*congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (×2), diabetes, stroke (×2), vascular disease, age 65–74, sex category*) (tab. 3) [7]. Jest ona rozszerzeniem poprzednio stosowanej skali CHADS<sub>2</sub>. W stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego w przebiegu MP według prezentowanej skali 2 punkty przyznawane są dla wieku > 75 lat oraz przebytego udaru mózgu, TIA lub zatorowości obwodowej, a po 1 punkcie za stwierdzenie niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, płci żeńskiej, wieku 65–74 lat oraz choroby naczyniowej, definiowanej jako stan po zawale, stan po rewaskularyzacji oraz obecność blaszki miażdżycowej w łuku aorty. Ryzyko oszacowane według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc maksymalnie może wynosić 9 punktów. O dużym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu MP mówimy wówczas, gdy w tej skali chory oceniony zostanie na 2 lub więcej punktów. Wykazano, że skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, w porównaniu do skali CHADS<sub>2</sub>, charakteryzuje się lepszą wartością predykcyjną dla powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu MP. Skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc precyzyjniej typuje chorych z MP i rzeczywistym niskim ryzykiem udaru mózgu, a także zalicza mniej osób do grupy pośredniego ryzyka niż poprzednio stosowana skala (tab. 4) [9]. Najnowsze zalecenia ESC z 2012 roku, dotyczące postępowania u chorych z MP, zalecają stosowanie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc w stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [10]. Interpretując uzyskane wyniki, należy pamiętać o czynnikach ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych MP nieujętych w obowiązujących skalach, jak na przykład: niewydolności nerek, skrobiaicy, kardiomiopatii przerostowej, chorobie nowotworowej, etc.

#### Pamiętaj

Ocena ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych jest priorytetowym postępowaniem u chorych z MP.

W stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepo-

**Tabela 1**

**Czynniki ryzyka udaru mózgu, TIA, zatorowości obwodowej (analiza wieloczynnikowa) w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego — opracowano na podstawie [8]**

Czynnik ryzyka	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)
Wiek (lata)	
<65	1,0 (referencyjnie)
65–74	2,97 (2,54–3,48)
≥75	5,28 (4,57–6,09)
Płeć żeńska	1,17 (1,11–1,22)
Przebyty udar niedokrwieny	2,81 (2,68–2,95)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1,49 (1,33–1,67)
Choroba naczyniowa (każda)	1,14 (1,06–1,23)
— zawał serca	1,09 (1,03–1,15)
— przebyte CABG	1,19 (1,06–1,33)
— PAD	1,22 (1,12–1,32)
Nadciśnienie tętnicze	1,17 (1,11–1,22)
Niewydolność serca	0,98 (0,93–1,03)
Cukrzyca	1,19 (1,13–1,26)
Choroby tarczycy	1,00 (0,92–1,09)
Tyreotoksykoza	1,03 (0,83–1,28)

Użyte skróty: TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowy atak niedokrwieny, CABG (*coronary artery bypass graft*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe, PAD (*peripheral artery disease*) — choroba tętnic obwodowych

**Tabela 2**

**Stratyfikacja ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych według skali CHADS<sub>2</sub> u pacjentów z migotaniem przedsionków [7]**

Symbol	Czynnik ryzyka	Punkty
C	Niewydolność serca/ /dysfunkcja lewej komory	1
H	Nadciśnienie tętnicze	1
A	Wiek > 75 lat	1
D	Cukrzyca	1
S	Udar lub przejściowy atak niedokrwieny lub epizod zatorowo-zakrzepowy	2

wo-zatorowych należy posługiwać się skalą CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

### JAK OCENIĆ RYZYKO POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW?

Stosowane leczenie przeciwkrzepliwie w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia po-

**Tabela 3**

**Stratyfikacja ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc u pacjentów z migotaniem przedsionków [7]**

Symbol	Czynnik ryzyka	Punkty
C	Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
H	Nadciśnienie tętnicze	1
A	Wiek > 75 lat	2
D	Cukrzyca	1
S	Udar lub przejściowy atak niedokrwienny lub epizod zatorowo-zakrzepowy	2
V	Choroba naczyniowa: — przebyty zawał serca lub — miażdżycza naczyń obwodowych lub — blaszka miażdżycowa w aorcie	1
A	Wiek 65–74 lat	1
Sc	Płeć żeńska	1

**Tabela 4**

**Ocena ryzyka udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków według skali CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [9]**

Skala CHADS <sub>2</sub>	Ryzyko udaru (%/rok)	Skala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Ryzyko udaru (%/rok)
0	1,9%	0	0%
1	2,8%	1	1,3%
2	4,0%	2	2,2%
3	5,9%	3	3,2%
4	8,5%	4	4,0%
5	12,5%	5	6,7%
6	18,2%	6	9,8%
		7	9,6%
		8	6,7%
		9	15,2%

wikłań krwotocznych. W ocenie ryzyka powikłań krwotocznych związanych z wdrożonym leczeniem przeciwkrzepliwym używane były różnorodne skale, które porównano podczas analizy populacji pacjentów z badania SPOR-TIF III i V. Pacjenci, u których przewidywano wystąpienie poważnych krwawień (217 chorych), byli częściej w wieku podeszłym, nie palili tytoniu, częściej mieli cukrzycę, dysfunkcję lewej komory, udar w wywiadzie lub TIA oraz upośledzoną funkcję nerek. Chorzy, u których doszło do powikłań krwotocznych, uzyskali wyższą punktację w skali CHADS<sub>2</sub> niż pacjenci bez krwawień. Znaczenie stosowania ASA, upośledzonej funkcji nerek, wieku  $\geq 75$  roku

życia, cukrzyca oraz dysfunkcji lewej komory jako istotnych czynników wpływających na wystąpienie krwawienia potwierdzono w analizie wieloczynnikowej. Ponadto zmienny INR, zaawansowany wiek, równoległe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) predysponowały do wystąpienia krwawienia w badanej populacji. Wśród skal służących do oceny ryzyka krwawienia u chorych z MP, skala HAS-BLED miała lepszą moc predykcyjną niż 4 pozostałe testowane skale, zarówno w grupie nielezionej wcześniej doustnymi antykoagulantami (DAK), jak i przyjmującej jednocześnie DAK i ASA [11].

Wytyczne ESC z 2010 roku oraz ich aktualizacja z 2012 roku zalecają wykorzystanie skali HAS-BLED jako podstawowego narzędzia w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych w przebiegu MP. Liczba co najmniej 3 uzyskanych punktów świadczy o wysokim ryzyku powikłań krwotocznych [7]. Ocena ryzyka wystąpienia krwawienia u chorego z MP jest tak samo istotna, jak ocena powikłań zakrzepowo-zatorowych. Skala HAS-BLED jest użytecznym narzędziem stosowanym w codziennej praktyce klinicznej, opiera się na ocenie danych klinicznych zawartych w tabeli 5 [7]. Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych w przebiegu MP ma szczególne znaczenie podczas włączania DAK, ustalania dawki DAK, czy też skojarzonej, z lekami przeciwplatekowymi, terapii. Należy pamiętać jednak, że wysokie ryzyko powikłań krwotocznych oszacowane według tej skali nie może być czynnikiem powodującym niezakwalifikowanie chorego do terapii DAK [10].

#### **Pamiętaj**

**Leczenie przeciwkrzepliwie stosowane w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Zaleca się, aby w ocenie ryzyka wystąpienia krwawienia stosować skalę HAS-BLED. Duże ryzyko krwawienia obliczone według skali HAS-BLED nie powoduje niezakwalifikowania chorego do leczenia przeciwkrzepliwego.**

## JAK STOSOWAĆ PROFILAKTYKĘ PRZECIWKRZEPLIwą U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW ZGODNIE Z OBOWIĄZUJĄCYMI WYTTCZNYMI?

Towarzystwa naukowe podkreślają priorytetowe znaczenie prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z MP. Wytyczne ESC z 2012 roku zalecają prewencję powikłań zakrzepowo-zatorowych z uwzględnieniem nowych doustnych antykoagulantów (nDAK) [10]. W dokumencie wskazuje się potrzebę leczenia przeciwkrzepliwego większości chorych z MP — poza chorymi zidentyfikowanymi jako pacjenci „prawdziwie niskiego ryzyka” (np. z izolowanym migotaniem przedsionków), u których nie jest zalecane leczenie przeciwkrzepliwie [10]. Pozostali pacjenci powinni być leczeni przeciwzakrzepowo. Samoistne MP (zwane także izolowanym), bez stwierdzonych schorzeń współistniejących — a tym samym bez czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego — występuje rzadko. Według danych z rejestru *Realise AF*, obejmującego 10523 pacjentów z MP, zaledwie u 5,1% chorych z arytmia rozpoznano izolowane MP [12]. Grupą chorych z MP, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych jest tak niskie, że chorzy ci nie wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej, są pacjenci poniżej 65. roku życia z izolowanym MP. Decyzję o włączeniu leczenia przeciwkrzepliwego należy podjąć po ocenie stanu chorego według skali  $CHA_2DS_2VASc$ .

- 1) U pacjentów, którzy w skali  $CHA_2DS_2VASc$  uzyskali 0 punktów, nie zaleca się jakiegokolwiek terapii przeciwzakrzepowej.
- 2) U pacjentów z punktacją w skali  $CHA_2DS_2VASc = 1$ , w zależności od ryzyka krwawienia i preferencji chorego, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą:
  - antagonisty witaminy K (VKA), z dostosowaniem dawki do poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub
  - bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub
  - doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, apiksabanu).

**Tabela 5**

Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych dla pacjentów z migotaniem przedsionków według skali HAS-BLED [7]

Symbol	Czynniki ryzyka	Punkty
H	Nadciśnienie tętnicze SBP > 160 mm Hg	1
A	Nieprawidłowa funkcja wątroby — przewlekłe schorzenia lub bilirubina > 2 × powyżej GGN i aminotransferazy > 3 × powyżej GGN	1
	Nieprawidłowa funkcja nerek — dializy, stan po transplantacji nerki, kreatynina ≥ 200 mmol/l (2,2 mg/dl)	1
S	Udar mózgu	1
B	Krwawienie w wywiadzie lub czynniki predysponujące np. anemia, małopłytkowość	1
L	Niestabilny INR — TTR < 60%	1
E	Wiek > 65 lat	1
D	Alkohol	1
	Leki przeciwplatekcyjne, niesterydowe leki przeciwzapalne	1

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze, GGN — górna granica normy, INR (International Normalized Ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany, TTR (time in therapeutic range) — czas w przedziale terapeutycznym

3) U pacjentów z uzyskaną punktacją w  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą:

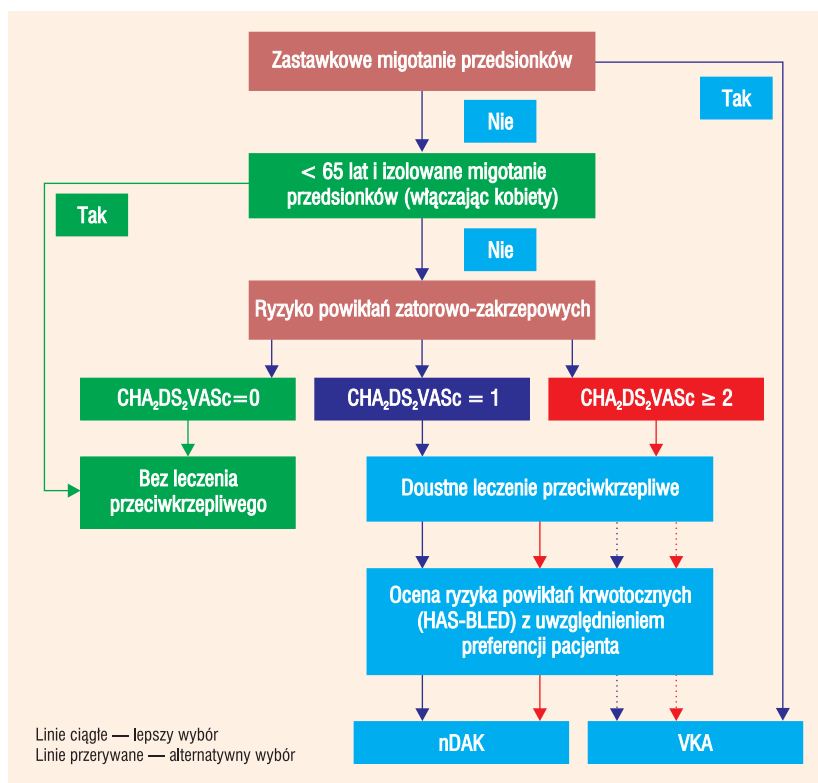
- VKA, z uzależnieniem dawki od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub
- bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub
- doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, apiksabanu) [10].

Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien być oparty na ocenie bezwzględnego ryzyka udaru zatorowego i ryzyka krwawienia oraz względnym stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Prosty schemat postępowania użyteczny w codziennej praktyce klinicznej przedstawiony został w rycinie 2.

### Pamiętaj

**Pacjenci poniżej 65. roku z izolowanym MP (tj. z  $CHA_2DS_2VASc = 0$ ), niezależnie od płci, nie powinni otrzymywać leczenia przeciwzakrzepowego.**

**Chorzy, u których  $CHA_2DS_2VASc = 1$  powinni otrzymywać doustne leczenie przeciwzakrzepowe w zależności od ryzyka krwawienia i preferencji chorego.**



**Rycina 2.** Wskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF [10]; nDAK — nowe doustne antykoagulanty, VKA — antagoniści witaminy K

**U chorych, u których  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe. W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z MP nowe doustne antykoagulanty i antagoniści witaminy K mają taką samą klasę wskazań.**

### LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO — ASPEKTY PRAKTYCZNE

#### ■ Nowe doustne antykoagulanty

Trudności związane z leczeniem VKA oraz ograniczona skuteczność leków przeciwplatek w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z MP skłoniły do intensywnych badań nad nDAK. Należą one do dwóch grup: bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatran) lub inhibitorów aktywnego czynnika X (riwaroksaban i apiksaban). Obecnie wszystkie wymienione substancje posiadają rejestrację w prewencji

powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z MP.

Pierwszym nDAK, który w 2010 roku uzyskał rejestrację w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu MP, był dabigatran. Dabigatran, wiążąc się bezpośrednio z miejscem aktywnym cząsteczki trombiny, inaktywuje zarówno wolną trombinę, jak i trombinę związaną z zakrzepem. Jest to szczególna cecha tej cząsteczki, ponieważ trombina związana z zakrzepem odpowiada za jego powiększanie się i nie jest hamowana przez heparynę [13]. Właściwości farmakologiczne dabigatranu przedstawia tabela 6.

Skuteczność dabigatranu w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z MP niezwiązanym z wadą zastawkową oceniano w badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) [14]. Było to randomizowane badanie, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych, przeprowadzone dla dwóch dawek dabigatranu (2 razy dziennie po 110 mg lub 150 mg); komparatorem była warfaryna z docelowym INR 2–3. Wykazano, że u chorych z MP dabigatran stosowany w dawce 2 razy 150 mg w porównaniu z warfaryną wykazał się większą skutecznością w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej, przy zbliżonej częstości powikłań krwotocznych, natomiast w dawce dobowej 2 razy 110 mg wykazał skuteczność podobną do warfaryny, z jednoczesnym istotnym zmniejszeniem częstości krwawień śródczaszkowych. Obie dawki dabigatranu istotnie zmniejszały częstość krwawień śródczaszkowych, natomiast mniejsza dawka dabigatranu zmniejszała częstość dużych krwawień. Dabigatran w dawce 150 mg podawany 2 razy dziennie powodował istotne zmniejszenie śmiertelności z przyczyn naczyniowych. Dabigatran w dawce 150 mg 2 razy dziennie jako jedyny z grupy nDAK wykazał wyższą skuteczność w redukcji udarów niedokrwiennych w porównaniu z warfaryną. W przypadku dabigatranu potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo leku w wieloletniej

**Tabela 6**

**Właściwości farmakologiczne leków przeciwkrzepliwych — na podstawie [1], zmodyfikowano**

Cecha	Warfaryna	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
<b>Mechanizm działania</b>	Zmniejszanie syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K	Hamowanie czynnika II (trombiny)	Hamowanie czynnika Xa	Hamowanie czynnika Xa
<b>Dawkowanie</b>	1 × dziennie	2 × dziennie	1 × dziennie	2 × dziennie
<b>Okres półtrwania</b>	36–42godz.	12–14 godz.	5–9 godz. 11–13 godz. (starsi)	8–13 godz.
<b>Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy</b>	4–5 dni	0,5–2 godz.	2–4 godz.	1–4 godz.
<b>Eliminacja</b>	Różne drogi	80% przez nerki	66% przez nerki (33% substancji czynnej)	25% przez nerki
<b>Interakcje z lekami</b>	Wiele różnych	Silne inhibitory i induktory glikoproteiny P	Silne inhibitory i induktory glikoproteiny P i CYP3A4	Silne inhibitory i induktory glikoproteiny P i CYP3A4

obserwacji (ponad 4,3 roku w badaniu Re-Ly i Re-Ly Able) [15]. Po 2 latach trwania badania zaleconą terapię kontynuowało odpowiednio 79% pacjentów leczonych dabigatranem niezależnie od dawki i 83% pacjentów leczonych warfaryną. Najczęstszym powodem przerwania leczenia dabigatranem były dolegliwości dyspeptyczne obecne odpowiednio u 11,8% chorych otrzymujących dabigatran w dawce 2 × 150 mg, u 11,3% pacjentów stosujących mniejszą dawkę dabigatranu i u 5,8% pacjentów leczonych warfaryną [14]. Na podstawie badania RE-LY dabigatran został zarejestrowany przez *European Medicine Agency* w prewencji udarów oraz zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym MP, z 1 lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyłym udarem, TIA lub zatorowością systemową, obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory < 40%, objawową niewydolnością serca, wiekiem ≥ 75 lat; w przypadku osób w wieku 65–74 lat dodatkowo musi towarzyszyć co najmniej jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Dabigatran zalecany jest w dawce 2 × 150 mg, natomiast w dawce 2 × 110 mg u pacjentów:

- powyżej 80 roku życia,
- jednocześnie stosujących leki wchodzące w interakcje z dabigatranem (np. werapamil),
- wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacji w skali HAS-BLED ≥ 3),

— z niewydolnością nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min).

U pacjentów leczonych wcześniej warfaryną lub acenokumarolem stosowanie dabigatranu można rozpocząć po odstawieniu VKA, gdy INR osiągnie wartość < 2. W sytuacji odwrotnej, gdy dabigatran zamieniany jest na VKA, jego podanie uwarunkowane jest stanem nerek, ocenianym na podstawie klirensu kreatyniny (CrCl):

- przy CrCl > 50 ml/min, należy rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu,
- przy CrCl 30–50 ml/min należy rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu [1].

Kolejnym lekiem, który został zarejestrowany w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP, był riwaroksaban. Badanie *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)* było randomizowaną podwójnie zaślepioną próbą, w której pacjenci przyjmowali riwaroksaban w dawce dobowej 20 mg (15 mg w przypadku, gdy klirens kreatyniny wynosił 30–49 ml/min) lub byli leczeni warfaryną z docelowymi wartościami INR 2–3 [16]. Skuteczność riwaroksabanu w zapobieganiu udarom mózgu lub zatorowości obwodowej była podobna do warfaryny.

Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania powikłań krwotocznych, jednak krwawienia śródczaszkowe i zakończone zgonem występowały istotnie rzadziej w grupie leczonej riwaroksabanem. Pacjenci włączeni do badania ROCKET-AF, w porównaniu do chorych włączonych do badania RE-LY, charakteryzowali się wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (średnia liczba punktów według skali CHADS<sub>2</sub> 3,5 v. 2,1) [1]. Riwaroksaban został w 2011 roku zarejestrowany w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z MP z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar lub TIA w wywiadzie.

Zalecaną dawką riwaroksabanu jest podawanie 1 raz na dobę 20 mg lub 15 mg, gdy współistnieje:

- wysokie ryzyko powikłań krwotocznych (punkcja w skali HAS-BLED  $\geq 3$ ),
- niewydolność nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min).

U pacjentów leczonych wcześniej warfaryną lub acenokumarołem podawanie riwaroksabanu można rozpocząć po odstawieniu VKA, gdy INR osiągnie wartość  $< 3$ . Przy zmianie leczenia z riwaroksabanu na VKA, należy równocześnie podawać riwaroksaban i VKA do czasu, kiedy INR osiągnie wartość 2. Przez pierwsze 2 dni należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA zmodyfikowane zależnie od wyniku INR. W okresie podwójnego leczenia, INR należy oznaczyć tuż przed kolejną dawką riwaroksabanu [1].

Apiksaban uzyskał rejestrację w zapobieganiu udaru mózgu u chorych z MP w 2012 roku. Podstawą do rejestracji były badania kliniczne z zastosowaniem apiksabanu u chorych z MP: AVERROES (*Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*) [17] i ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial*

*Fibrillation*) [18]. Badanie AVERROES stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, do której włączono 5599 chorych z MP z wysokim ryzykiem udaru. Pacjentów leczono apiksabanem w dawce 5 mg 2 razy dziennie lub ASA w dawce dobowej 81–324 mg. W trakcie rocznej obserwacji wykazano, że w porównaniu z ASA apiksaban zmniejszył ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej bez istotnego zwiększenia częstości poważnych krwawień, w tym krwawienia śródczaszkowego [17]. W badaniu ARISTOTLE oceniono zastosowanie apiksabanu u chorych z MP i przynajmniej 1 czynnikiem ryzyka udaru [18]. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, porównujące apiksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie z warfaryną z docelowym INR 2–3. Wykazano większą skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udarowi lub zatorowości obwodowej, przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych, a także zmniejszenie śmiertelności całkowitej w grupie leczonej apiksabanem. Apiksaban w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP należy stosować w dawce 2  $\times$  dziennie 5 mg. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl, w powiązaniu z wiekiem  $\geq 80$  lat lub masą ciała  $\leq 60$  kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu 2  $\times$  dziennie 2,5 mg.

U pacjentów leczonych wcześniej warfaryną lub acenokumarołem podawanie apiksabanu można rozpocząć po odstawieniu VKA, gdy INR osiągnie wartość  $< 2$ . Przy zmianie leczenia z apiksabanu na VKA, należy równocześnie podawać apiksaban i VKA do czasu, kiedy INR osiągnie wartość 2. Przez pierwsze 2 dni należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA zmodyfikowane zależnie od wyniku INR.

Obecnie nie dysponujemy wynikami badań, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo nDAK względem siebie. We wszystkich badaniach komparatorem do nDAK była warfaryna lub leki przeciwpyłkowe. Decyzja o wdrożeniu danego nDAK powinna opierać



się na indywidualnej ocenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych. Różnice we właściwościach farmakologicznych i działaniach niepożądanych mogą okazać się pomocne w wyborze dla chorego konkretnego leku. Protokół badania RE-LY nie wykluczał kardiowersji elektrycznej w grupie chorych przyjmujących dabigatran. Jest to zatem wskazanie, dla którego wybór dabigatranu jest bardziej uzasadniony niż pozostałych nDAK. Pewne ograniczenia mogą być związane z objawami dyspeptycznymi powodowanymi przez ten lek. Riwaroksaban był przebadany w populacji chorych o większym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych niż dabigatran i apiksaban, wykazując się taką samą skutecznością jak warfaryna. Niewątpliwą zaletą riwaroksabanu w porównaniu do dwóch pozostałych nDAK jest sposób dawkowania 1 raz dziennie, co zdecydowanie poprawia współpracę z chorym i zwiększa prawdopodobieństwo regularnego stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Ponadto w porównaniu z warfaryną powodował mniej krwawień wewnątrzczaszkowych, stanowiących groźne, często śmiertelne powikłanie leczenia przeciwkrzepliwego. Apiksaban, w porównaniu do pozostałych nDAK, wykazał się najwyższym profilem bezpieczeństwa co do ryzyka powikłań krwotocznych, jednocześnie zmniejszał umieralność ogólną w porównaniu z warfaryną.

### ■ Antagoniści witaminy K

Od ponad 60 lat VKA są uznane w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP. Stosowanie DAK jest najskuteczniejszą metodą zapobiegania udarom mózgu. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych warfaryna redukowała ryzyko udaru mózgu o 64% w stosunku do placebo i o 38% w stosunku do ASA [19]. Jednakże znane są liczne ograniczenia terapii VKA, do których należą:

- konieczność monitorowania efektu przeciwkrzepliwego za pomocą INR,
- zmienna osobniczo odpowiedź antykoagulacyjna,

- interakcje z żywnością i licznymi lekami,
- niski wskaźnik terapeutyczny,
- indywidualnie zmienna zależność efektu przeciwkrzepliwego od dawki,
- opóźniony początek działania,
- długi okres półtrwania.

Pozbawione tych ograniczeń nDAK potencjalnie mogą zastąpić warfarynę i acenokumarol w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z MP. Jednak są populacje pacjentów z MP, u których leczenie VKA wydaje się metodą z wyboru. Terapię VKA w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP należy kontynuować u chorych:

- leczonych dotychczas VKA, z optymalnie kontrolowanym INR,
- leczonych dotychczas VKA, dobrze tolerujących i preferujących monitorowanie INR,
- po ostrym zespole wieńcowym i/lub angioplastyce naczyń wieńcowych z implantacją stentu [wyniki badania ATLAS-ACS 2 z zastosowaniem riwaroksabanu dołączanego do podwójnej terapii przeciwplatekowej są obiecujące, ale stosowana dawka riwaroksabanu była niższa (2,5 mg i 5 mg) niż zarejestrowana w MP, stąd nadal w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi zaleca się VKA [20]],
- z protezą zastawkową (w tej populacji chorych nie ma dowodów na to, by nDAK skutecznie zapobiegały powikłaniom zakrzepowo-zatorowym),
- w ciężkiej niewydolności nerek, ponieważ antagoniści witaminy K są metabolizowani niemal wyłącznie przez wątrobę,
- u kobiet w ciąży.

Porównanie antagonistów witaminy K i nowych doustnych antykoagulantów przedstawia tabela 7. Skuteczność terapii prowadzonej za pomocą VKA określa się za pomocą wskaźnika TTR (*time in therapeutic range*), który jest odsetkiem wyników INR pozostających w przedziale terapeutycznym (dla chorych z MP 2,0–3,0) w danym przedziale czasowym. Za skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe przyjmuje się wartość TTR powy-

Tabela 7

Porównanie antagonistów witaminy K i nowych doustnych antykoagulantów

Cecha	Antagoniści witaminy K	Nowe doustne antykoagulanty
Monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego	Regularne monitorowanie za pomocą INR	Stały schemat dawkowania bez konieczności monitorowania
Interakcje z żywnością i lekami	Z licznymi pokarmami i substancjami leczniczymi	Z nielicznymi substancjami leczniczymi
Wskaźnik terapeutyczny	Niski	Wysoki
Efekt przeciwkrzepliwym	Indywidualnie zmienny, zależny od dawki	Przewidywalny
Początek działania	Opóźniony	Szybki
Okres półtrwania	Długi	Krótki
Metabolizm	Głównie w wątrobie	Głównie przez nerki
Antidotum	Witamina K	Nie ma

żej 60%, a nawet według niektórych autorów powyżej 70% [7]. TTR jest przydatnym narzędziem w ocenie skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego, a umiejętność jego oceny jest konieczna, ponieważ stanowi on jeden z elementów ocenianych w skali HAS-BLED.

Przykład jak należy obliczyć TTR:

Pacjent, leczony przewlekle warfaryną, u którego w ciągu 3 miesięcy wartości INR przedstawiały się następująco: 1,2...2,3...3,5...1,7...2,2...2,7...3,9...1,8...1,7...2,5. Na 10 przedstawionych wyników tylko 4 były w zakresie terapeutycznym (2,0–3,0), zatem TTR wynosi 40%, co oznacza, że chory w ciągu 3 miesięcy przez 40% czasu znajdował się w zakresie INR terapeutycznym, chroniącym go przed udarem mózgu i powikłaniami krwotocznymi. Leczenie to należy uznać za nieskuteczne, ponieważ TTR < 60–70%.

### ■ Kwas acetylosalicylowy

Dowody na skuteczność ASA w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP są ograniczone. Wykazano, że ASA może być nawet potencjalnie szkodliwy. Ryzyko istotnych powikłań krwotocznych lub krwawień śródczaszkowych związanych ze stosowaniem ASA nie różni się od ryzyka wynikającego ze stosowania DAK, przede wszystkim u osób w wieku podeszłym [21, 22]. Z uwagi na coraz szerszą dostępność nDAK zastosowanie terapii przeciwplatekowej (terapii złożonej z ASA i kłopidogrelu lub mniej skutecznej monoterapii ASA) w celu prewencji udaru w MP powinno być ograniczone jedynie

do tych nielicznych chorych, którzy nie wyrażają zgody na żadne DAK [10]. Terapia złożona z ASA i kłopidogrelu jest skuteczniejsza od monoterapii ASA, ale wiąże się z większym ryzykiem krwawienia [23]. Z tego powodu monoterapia ASA powinna być ograniczona do pacjentów, którzy odmawiają zastosowania jakiegokolwiek formy DAK i nie tolerują leczenia złożonego z ASA i kłopidogrelu. Brakuje dowodów na zmniejszenie śmiertelności ogólnej lub sercowo-naczyniowej po zastosowaniu ASA w populacji chorych z MP. Korzyści wynikające ze stosowania ASA w tej populacji niwelowane są przez wzrost ryzyka poważnych powikłań krwotocznych [24].

### Pamiętaj

Nowe doustne antykoagulanty cechują się większą skutecznością, profilem bezpieczeństwa oraz są wygodniejsze w stosowaniu w porównaniu z antagonistami witaminy K.

U większości chorych z MP, u których zalecane jest leczenie przeciwzakrzepowe, należy rozważyć podanie jednego z nowych doustnych antykoagulantów, zamiast terapii antagonistą witaminy K, wymagającej monitorowania za pomocą INR.

Przed rozpoczęciem leczenia nowymi doustnymi antykoagulantami należy u pacjenta ocenić wyjściową funkcję nerek (klirens kreatyniny, CrCl) i powtarzać badanie raz do roku (u chorych z umiarkowaną

niewydolnością nerek 2–3 razy do roku). Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe nie są zalecane u chorych z istotną niewydolnością nerek ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ).

Terapię nowymi doustnymi antykoagulantami można rozpocząć bezzwłocznie u chorych nieleczonych poprzednio przeciwkrzepliwie, u pacjentów stosujących ASA, zamiast kolejnej dawki ASA; a u pacjentów stosujących VKA dabigatran i apiksaban włączamy, gdy  $\text{INR} < 2,0$ ; riwaroksaban można włączyć, gdy  $\text{INR} < 3,0$ .

Leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą VKA jest zarezerwowane dla chorych z MP i sztuczną zastawką serca, po zawale serca, u kobiet w ciąży, a także u pacjentów skutecznie leczonych VKA, którzy dobrze tolerują leczenie i akceptują monitorowanie leczenia za pomocą oznaczania INR. Stosowanie ASA w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych MP jest zalecane w terapii skojarzonej z kłopidogrelem tylko u chorych, którzy odmawiają zastosowania jakiegokolwiek doustnego leczenia przeciwkrzepliwego i nie charakteryzuje ich duże ryzyko krwawienia.

### **LECZENIE PRZECIWKAZKZEPOWE CHORYCH Z MP W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO W SYTUACJACH SZCZEGÓLNYCH**

#### **■ Chory przygotowujący do kardiowersji elektrycznej lub po kardiowersji elektrycznej**

W przypadku gdy MP trwa dłużej niż 48 h lub czas jego trwania jest nieznany zaleca się leczenie VKA ( $\text{INR} 2,0\text{--}3,0$ ) lub dabigatranem przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją oraz przez co najmniej 4 tygodnie po kardiowersji. Leczenie jest obowiązujące niezależnie od metody przywrócenia rytmu zatokowego (kardiowersja elektryczna lub farmakologiczna lekiem podanym doustnie lub dożylnie) [10]. U pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu lub nawrotu MP leczenie przeciwzakrzepowe (za pomocą VKA z  $\text{INR} 2,0\text{--}3,0$  lub nDAK) należy kon-

tynuować do końca życia, niezależnie od trwałego przywrócenia rytmu zatokowego po kardiowersji [10]. W wytycznych z 2012 roku wśród nowych leków przeciwkrzepliwych stosowanych w przygotowaniu do kardiowersji wymieniony jest tylko dabigatran, ponieważ w badaniu RE-LY łącznie wykonano 1983 kardiowersji u 1270 pacjentów. Dane z subanalizy tego badania wykazały, że u chorych poddawanych kardiowersji częstość udarów mózgu oraz zatorowości obwodowej była zbliżona wśród chorych leczonych oboma dawkami dabigatranu i warfaryną. Nie zaobserwowano także różnic w podgrupach osób, u których przed kardiowersją wykonano lub nie wykonywano przezprzełykowego badania echokardiograficznego [25].

#### **■ Chory z migotaniem przedsińców i przewlekłą chorobą nerek**

Przewlekła choroba nerek zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, które u pacjentów z MP jest wyjściowo podwyższone, a także ryzyko powikłań krwotocznych związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym. Jednocześnie upośledzenie filtracji kłębuszkowej powoduje ograniczenia farmakoterapii w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy podkreślić, że przewlekłą chorobę nerek definiuje się na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), a nie stężenia kreatyniny. Mimo że przewlekła choroba nerek znacznie zwiększa ryzyko udaru mózgu, nie wchodzi w skład skal stosowanych do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z MP. Roczne ryzyko udaru u pacjentów z maksymalną liczbą punktów według uprzednio rekomendowanej skali CHADS<sub>2</sub> wynosi 18,2%, podczas gdy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i MP, w większości niespełniających wszystkich kryteriów ujętych w skali CHADS<sub>2</sub>, roczne ryzyko udaru wynosi 17,4–24% [26]. Natomiast w skali HAS-BLED oceniającej ryzyko powikłań krwotocznych upośledzenie funkcji nerek jest uwzględnione jako: stężenie kreatyniny >

200  $\mu\text{mol/l}$  (2,2 mg/dl), stan po przeszczepie nerki lub dializoterapia. W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z MP i przewlekłą chorobą nerek można stosować wszystkie dostępne leki przeciwkrzepliwe, w zmodyfikowanych dawkach i pod szczególną kontrolą. Przed włączeniem leczenia przeciwkrzepliwego należy określić funkcję nerek za pomocą CrCl. We wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek można stosować VKA. Przy upośledzonej funkcji nerek zwiększa się ilość wolnej frakcji warfaryny w osoczu, co w zależności od schorzeń współistniejących może prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia jej działania. Z uwagi na większe zagrożenie powikłaniami krwotocznymi, jakie związane jest z upośledzoną funkcją nerek, u chorych z przewlekłą chorobą nerek i MP należy częściej niż u chorych z prawidłową czynnością nerek oznaczać INR. W pierwszym miesiącu stosowania VKA, INR należy kontrolować 3 razy w tygodniu, dążąc do uzyskania dawki terapeutycznej z wartością INR pomiędzy 2 a 3. Kontynuując leczenie, w terapii długoterminowej INR należy kontrolować co 14 dni [27]. Według zaleceń ESC włączenie nDAK powinno być poprzedzone określeniem wydolności nerek za pomocą GFR, a następnie wskazana jest coroczna kontrola tego parametru; u chorych z GFR 30–49 ml/min kontrola musi być częstsza, 2–3 razy w roku [10]. W przypadku niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (GFR 30–49 ml/min) dabigatran zalecany jest w zmniejszonej dawce  $2 \times 110$  mg, a riwaroksaban w dawce dobowej 15 mg. Nie zaleca się stosowania nDAK u pacjentów, u których GFR < 30 ml/min [10]. Dla tych pacjentów najkorzystniejszym leczeniem przeciwzakrzepowym wydaje się być zastosowanie VKA.

**■ Chory z migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym i/lub po angioplastyce naczyń wieńcowych z implantacją stentu**

W grupie chorych z MP w 20–30% współistnieje choroba niedokrwienna serca, więc grupa

pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie wymagająca interwencji na naczyniach wieńcowych jest niemała [28]. Co 10 chory poddawany przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) ma wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego. W takiej sytuacji niezwykle wnikliwie należy ocenić wskazania zarówno do leczenia przeciwplatekowego, jak i przeciwkrzepliwego, z uwagi na wzrost ryzyka powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem terapii skojarzonej. Pierwszym europejskim dokumentem dotyczącym leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego u pacjentów z MP i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub po PCI jest konsensus Grupy Roboczej ds. Zakrzepicy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [29]. Najtrudniejsze decyzje terapeutyczne dotyczą rodzaju i czasu trwania leczenia pacjentów z MP po OZW. Istnieją dane wskazujące na przewagę podwójnej terapii przeciwplatekowej nad DAK w zapobieganiu zakrzepicy w stencie [30]. Jednak DAK mają niewątpliwą przewagę nad lekami przeciwplatekowymi w prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych MP [31]. Decyzję dotyczącą skojarzonego leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego należy poprzedzić skrupulatną oceną ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych według rekomendowanych skal. Dokument ESC proponuje schematy terapeutyczne w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego, ryzyka powikłań krwotocznych, sytuacji klinicznej oraz rodzaju implantowanego stentu (tab. 8). U wszystkich chorych z MP, niezależnie od czynników ryzyka i sytuacji klinicznej, leczenie należy rozpocząć od stosowania dwóch leków przeciwplatekowych oraz DAK. Czas trwania leczenia potrójnego uzależniony jest od sytuacji klinicznej, rodzaju stentu i ryzyka krwawienia, a docelową wartością INR jest 2,0–2,5. Do 12 miesięcy wszyscy chorzy po OZW, a także poddawani planowym PCI z implantacją stentu powlekanego substancją antymitotyczną (DES), powinni otrzymywać DAK

**Tabela 8**

**Leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych zabiegom PCI lub po OZW [28]**

Ryzyko krwawienia	Sytuacja kliniczna	Rodzaj stentu	Zalecenia
Małe lub pośrednie  HAS-BLED 0–2	Zabieg planowy	BMS	MIESIĄC: DAK + ASA < 100 mg + KLO 75 mg przewlekłe: DAK
	Zabieg planowy	DES	3 MIESIĄCE (-limus) lub 6 MIESIĘCY (paklitaksel): DAK + ASA < 100 mg + KLO 75 mg do 12 MIESIĘCY: DAK + KLO 75 mg lub ASA < 100 mg przewlekłe: DAK
	Ostry zespół wieńcowy	BMS/ DES	6 MIESIĘCY: DAK + ASA < 100 mg + KLO 75 mg do 12 MIESIĘCY: DAK + KLO 75 mg lub ASA < 100 mg przewlekłe: DAK
Duże  HAS-BLED ≥ 3	Zabieg planowy	BMS	2–4 TYGODNIE: DAK + ASA < 100 mg + KLO 75mg przewlekłe: DAK
	Ostry zespół wieńcowy	BMS	MIESIĄC: DAK + ASA < 100 mg + KLO 75 mg do 12 MIESIĘCY: DAK + KLO 75 mg lub ASA < 100 mg przewlekłe: DAK

BMS — stent metalowy, DES — stent powlekany, DAK — doustna antykoagulacja, ASA — kwas acetylosalicylowy, KLO — kłopidogrel

oraz jeden z leków przeciwplatekowych. Do decyzji lekarza należy odstawienie kłopidogrelu lub ASA. Po 12 miesiącach należy odstawić lek przeciwplatekowy i kontynuować leczenie DAK, dążąc do osiągnięcia INR 2,0–3,0 [29].

### ■ **Chory z migotaniem przedsionków poddawany zabiegom operacyjnym**

W przypadku stosowania warfaryny, której okres półtrwania wynosi 36–42 godz., w celu dostatecznego obniżenia wartości INR należy przerwać leczenie VKA około 5 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym, co odpowiada około 5 okresom półtrwania warfaryny. Wskazane jest przeprowadzenie operacji lub procedury inwazyjnej zwiększającej ryzyko krwawienia przy subterapeutycznym poziomie antykoagulacji trwającym do 48 godz., bez zastępowania VKA heparyną. Pierwszą dawkę utrzymującą terapeutyczne wartości INR (bez dawki nasycającej) należy podać wieczorem po zabiegu (lub następnego dnia rano), przy właściwej hemostazie. Podanie

doustne witaminy K w małej dawce (1–2 mg) można rozważyć, jeśli istnieje potrzeba przeprowadzenia zabiegu operacyjnego pomimo wciąż podwyższonych wartości INR > 1,5 [1]. Z uwagi na szybki efekt przeciwwzakrzepowy i krótki czas działania nDAK, w przypadku większości zabiegów nie jest konieczne stosowanie terapii pomostowej heparyną drobnocząsteczkową [10]. W przypadku osób z wysokim ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu czas od zaprzestania stosowania dabigatranu do operacji uzależniony jest od funkcji nerek:

- GFR > 80 ml/min należy odstawić dabigatran 2 dni przed zabiegiem,
- GFR 50–80 ml/min należy odstawić dabigatran 2–3 dni przed zabiegiem,
- GFR 30–49 ml/min należy odstawić dabigatran 4 dni przed zabiegiem.

W przypadku stosowania rivaroksabanu lek należy odstawić co najmniej 24 godzin przed zabiegiem inwazyjnym lub interwencją chirurgiczną, w sytuacji dużego ryzyka krwa-

wienia na 48 godzin przed zabiegiem. Jeżeli przejściowo doszło do znacznego pogorszenia funkcji nerek (GFR < 30 ml/min), te okresy należy podwoić, a ponownie włączyć lek jedynie w momencie stabilizacji funkcji nerek [32].

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub zabiegiem inwazyjnym przy niskim ryzyku krwawienia i co najmniej 48 godzin przy umiarkowanym lub wysokim ryzyku krwawienia (> 4 okresów półtrwania).

Leczenie nDAK można wznowić niezwłocznie po uzyskaniu prawidłowej hemostazy [33].

#### Pamiętaj

**Chory przygotowujący do kardiowersji lub po kardiowersji elektrycznej:**

- skuteczne leczenie VKA 3 tygodnie przed i 4 tygodnie po kardiowersji lub dabigatran,
- jeżeli  $CHA_2DS_2VASC \geq 1$  leczenie bezterminowo, niezależnie od wyniku kardiowersji

**Chory z przewlekłą chorobą nerek:**

- zaniżone ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych szacowane według zalecanych skal,

- VKA we wszystkich stadiach niewydolności nerek, ale częściej należy oznaczać INR,
- nDAK w zredukowanych dawkach: dabigatran 2 × 110 mg, riwaroksaban 1 × 15 mg, można je stosować, gdy GFR > 30 ml/min.

**Chory po OZW i/lub PCI:**

- wszyscy chorzy bezterminowo otrzymują VKA,
- wszyscy chorzy na początku leczenia skojarzonego otrzymują ASA, kłopidogrel i VKA w czasie uzależnionym od rodzaju stentu, trybu zabiegu i ryzyka powikłań krwotocznych,
- gdy VKA podawany łącznie z ASA i/lub kłopidogrelem, docelowy INR powinien być niższy 2,0–2,5.

**Chory poddawany zabiegom operacyjnym:**

- VKA należy odstawić 5 dni przed zabiegiem, a włączyć ponownie wieczorem w dniu zabiegu lub rano następnego dnia,
- dabigatran należy odstawić 2–4 dni przed zabiegiem w zależności od GFR,
- riwaroksaban należy odstawić co najmniej 24 godz. przed zabiegiem.

**UWAGA!** Przedstawione algorytmy dotyczą pacjentów z MP o etiologii niezastawkowej!

#### WYKAZ SKRÓTÓW

ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

BMS (*bare-metal stents*) — stent metalowy

CrCl — klirens kreatyniny

DAK — doustne antykoagulanty

DES (*drug-eluting stent*) — stent powlekany

ESC (*European Society of Cardiology*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej

nDAK — nowe doustne antykoagulanty

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

MP — migotanie przedsionków

OZW — ostry zespół wieńcowy

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa

TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowy atak niedokrwienny

VKA — antagoniści witaminy K

## PIŚMIENNICTWO

1. Pruszczyk P., Stępińska J., Banasiak W. i wsp. Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Polska*. 2012; 70: 979–988.
2. Miyasaka Y., Barnes M., Gersh B. i wsp. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980–2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–125.
3. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. i wsp. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 949–953.
4. 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.
5. Ezekowitz M.D., Ntrepko P.I. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr. Opin. Cardiol.* 2003; 18: 26–31.
6. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. i wsp. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. *Stroke* 1996; 27: 1760–1764.
7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp. 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: 2369–2429.
8. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1500–1510.
9. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. i wsp. 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: 263–272.
10. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 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. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
11. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 173–180.
12. Alam M., Bhandari S.J., Shahzad S.A. i wsp. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012; 10: 283–291.
13. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436–1450.
14. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
15. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. i wsp. The Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation RELY-ABLE® study. *AHA* 2012.
16. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
17. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. i wsp. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806–817.
18. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
19. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 857–867.
20. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 9–19.
21. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. i wsp. Warfarin vs. aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
22. Rash A., Downes T., Portner R. i wsp. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007; 36: 151–156.
23. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. i wsp. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2066–2078.
24. Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R. i wsp. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 209–216.
25. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
26. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C. i wsp. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 868–871.
27. Gorczyca-Michta I., Kluk M., Wożakowska-Kapłon B. Profilaktyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek: trudne wybory i decyzje kliniczne. *Kardiologia Polska*. 2012; 70: 948–952.
28. Dagres N., Nieuwlaat R., Vardas P.E. i wsp. Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe: A Report From the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *JACC* 2007; 49: 572–577.
29. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. i wsp. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 13–28.
30. Aoki J., Lansky A.J., Mehran R. i wsp. Early Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Drug-Eluting and Bare Metal Stents. The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circulation* 2009; 119: 687–698.
31. Connolly S., Pogue J., Hart R. i wsp. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
32. Koziński M., Obońska K., Kubica A. i wsp. Nowe doustne antykoagulanty — zmierzch warfaryny w leczeniu migotania przedsionków. *Kardiologia Polska*. 2012; 70: 1053–1060.
33. Eliquis (apixaban) charakterystyka produktu leczniczego <http://www.ema.europa.eu>.