

Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków

Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

New oral anticoagulants in the prevention of embolic complications in patients with atrial fibrillation. Polish Cardiac Society, Polish Neurological Society and Working Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists consensus statement

Piotr Pruszczyk¹, Janina Stępińska², Waldemar Banasiak³, Anna Członkowska^{4, 5}, Grzegorz Opolski⁶, Maciej Niewada^{4, 5}, Piotr Ponikowski^{3, 7}, Michał Tendera⁸, Jerzy Windyga⁹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

³Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

⁴II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

⁵Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁷Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

⁸Klinika Kardiologii, III Katedra Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Recenzenci/Reviewers:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus, prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów)

ZAŁOŻENIA I CEL OPRACOWANIA

Migotanie przedsionków (AF) należy do najczęstszych arytmii i dotyczy ok. 1–2% populacji, a > 80. rż. odsetek wzrasta do 5–15%. Szacuje się, że w Polsce jest ok. 400 000 chorych z niezastawkowym AF, z których ponad połowa ma > 75 lat [1]. Obecność tej arytmii wiąże się z 2-krotnym wzrostem śmiertelności w porównaniu z osobami z rytmem zatokowym [2–4]. Jedną z najgroźniejszych konsekwencji AF są powikłania zatorowe, zwłaszcza udar mózgu. W badaniach populacyjnych i interwencyjnych AF stwierdzano średnio u 9–25% chorych z pierwszym niedokrwiennym uda-

rem mózgu [5–10]. Dane z rejestru szpitalnego chorych w Polsce z lat 2001–2002 wskazują, że odsetek ten może być jeszcze większy, ponieważ w tym badaniu AF stwierdzono u co trzeciego pacjenta z udarem niedokrwiennym mózgu [11]. Udary mózgu w przebiegu AF wiążą się z większym deficytem neurologicznym i gorszym rokowaniem dotyczącym przeżycia, stopnia niepełnosprawności i zaburzeń poznawczych [12, 13]. W ciągu pierwszego roku śmiertelność w tej grupie chorych sięga 50% [5].

Skutki społeczne i ekonomiczne udarów mózgu są bardzo znaczne, co uzasadnia poszukiwanie nowych skutecz-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, e-mail: piotr.pruszczyk@wum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

nych i bezpiecznych metod zapobiegania udarom. Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną w przewlekłym leczeniu było stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (AVK). Znale od ponad 70 lat, sprawdzone w wielu badaniach klinicznych, mają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z AF. Stosowanie AVK zmniejsza ryzyko udaru o ponad 60% i o 25% redukuje śmiertelność całkowitą w porównaniu z grupą placebo [14].

Mimo wieloletniego doświadczenia z tą grupą leków istnieje wiele problemów związanych z ich stosowaniem. Ponad 30% chorych leczonych AVK, a w odniesieniu do osób z AF z wysokim ryzykiem powikłań zatorowych nawet > 50% pacjentów, rezygnuje z różnych powodów z tej terapii [15, 16]. Ponadto jeżeli wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) nie mieszczą się w zakresie terapeutycznym w > 60% pomiarów, skuteczność leczenia AVK jest ograniczona [17]. W praktyce jedynie 50–70% pomiarów INR pozostaje w zakresie terapeutycznym [17]. Ryzyko udaru mózgu wzrasta o 70%, jeżeli wartości INR wynoszą < 2, a jeżeli INR jest > 3, wówczas 2-krotnie zwiększa się ryzyko krwawienia [18].

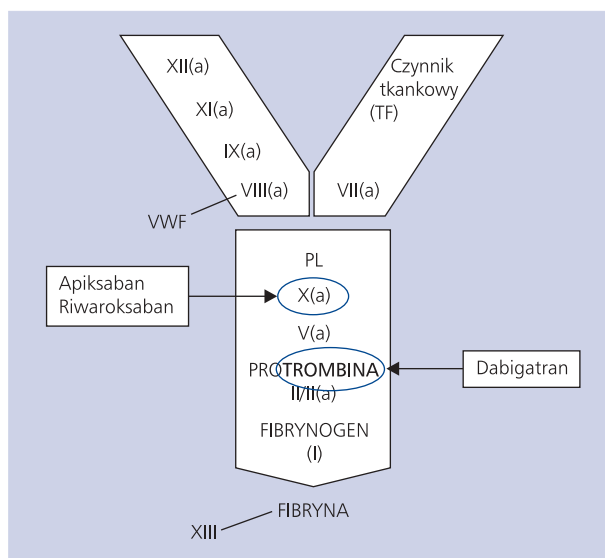
Ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych z wykorzystaniem skali CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc, a także ocena ryzyka powikłań krwotocznych z wykorzystaniem skali HAS-BLED nie stanowią tematu niniejszego dokumentu, a szczegółowo omówiono je w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących AF z 2012 r. [19].

Dotychczas alternatywą dla AVK w prewencji powikłań zatorowych jest stosowanie leków antyagregacyjnych: kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrelu lub obu tych leków łącznie. Jednak taka terapia jest znacznie mniej skuteczna niż AVK, przy zbliżonym ryzyku krwawień. Alternatywą w prewencji powikłań zatorowych w grupie chorych z wysokim ryzykiem krwawień jest przeszćorne zamknięcie uszka lewego przedsionka [20].

W ostatnich latach opublikowano wyniki licznych badań dotyczących nowych doustnych antykoagulantów, które ze względu na łatwość dawkowania, brak konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia i ograniczone interakcje, potencjalnie mogą zastąpić AVK.

Pojawienie się nowych leków rodzi liczne pytania dotyczące ich optymalnego wykorzystania. Dlatego Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów postanowiły opracować wspólne stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z niezastawkowym AF.

Dokument odnosi się do 3 nowych doustnych antykoagulantów: dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu. Dabigatran i riwaroksaban w 2011 r. uzyskały rejestrację europejską w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych



Rycina 1. Miejsce działania nowych leków przeciwkrzepliwych (zbiory J. Windygi)

z AF, a w przypadku apiksabanu procedury rejestracyjne są w toku. W dokumencie nie uwzględniono zastosowania nowych doustnych antykoagulantów w innych wskazaniach.

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwie należą do 2 grup: bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran) lub aktywne czynniki X (riwaroksaban i apiksaban). W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, heparyny niefrakcjonowanej i AVK, które hamują > 1 czynnik krzepnięcia, nowe leki przeciwkrzepliwie hamują wybiórczo wyłącznie 1 czynnik krzepnięcia krwi i nie wymagają do tego żadnych kofaktorów (ryc. 1).

Bezpośrednie inhibitory trombiny

Eteksylan dabigatranu (dabigatran), jedyny doustny lek tej grupy, jest bezpośrednim doustnym inhibitorem trombiny. Dabigatran, aktywny metabolit leku prekursorowego eteksylanu dabigatranu, swoiście i odwracalnie blokuje trombinę poprzez przyłączenie się do miejsca wiązania jej najważniejszych substratów. Podstawowe dane farmakokinetyczne przedstawiono w tabeli 1.

Zastosowanie eteksylanu dabigatranu (dabigatranu) w migotaniu przedsionków. Skuteczność dabigatranu w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym AF oceniano w badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) [21]. Było to randomizowane badanie, typu *noninferiority*, przeprowadzone metodą ślepej próby dla dwóch dawek dabigatranu (2 razy dziennie po 110 mg lub 150 mg) i otwarte dla warfaryny z docelowym INR 2–3 (tab. 2). Wykazano, że u chorych z AF dabigatran stosowany w dawce 2 razy 150 mg w porównaniu z warfaryną wykazał się większą skutecznością w zapobieganiu uda-

Tabela 1. Właściwości farmakologiczne inhibitorów trombiny i antagonistów aktywnego czynnika krzepnięcia X (opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [22–24])

Parametr	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Prolek	+	–	–
Biodostępność	6,5%	80–100%	50%
C _{max}	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h
Pokarm	Bez wpływu na biodostępność, wydłuża C _{max} o 2 h	Bez wpływu	Bez wpływu
Wiązanie z białkami osocza	34–35%	92–95%	87%
Objętość dystrybucji	60–70 l	50 l	21 l
Okres półtrwania	11–14 h (zależy od CCr)	7–11 h	12 h
Wydalanie	85% z moczem, 6% z kałem	33% niezmieniona z moczem	27% z moczem, 25% — metabolity z kałem, reszta z żółcią i bezpośrednio drogą jelitową
Czynne metabolity	+ acyloglukuronidy	–	–
Chorzy w podeszłym wieku	Zwiększenie AUC i C _{max} — dawka 2 × 110 mg	Zwiększenie AUC i C _{max} — bez konieczności modyfikacji dawki	Zwiększenie AUC i C _{max} — bez konieczności modyfikacji dawki
Transporter błonowy P-glikoproteiny	Substrat	Substrat	Substrat
Metabolizm zależny od aktywności izoenzymów cytochromu P450	Brak	Metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2J2	Metabolizowany głównie przez CYP3A4/5
Dawkowanie	2 × na dobę	1 × na dobę	2 × na dobę
Niewydolność nerek	Nie stosować, gdy CCr < 30 ml/min i ostrożnie, gdy CCr 30–50 ml/min	Nie stosować, gdy CCr < 15 ml/min i ostrożnie, gdy CCr < 30 ml/min*	Nie stosować, gdy CCr < 15 ml/min i ostrożnie, gdy CCr < 30 ml/min*
Niewydolność wątroby	Brak danych, dlatego przeciwwskazany w zaburzeniach czynności wątroby	Nie w ciężkiej niewydolności wątroby i przebiegającej z koagulopatią	Nie w ciężkiej niewydolności wątroby i przebiegającej z koagulopatią

AUC — pole pod krzywą; CCr — klirens kreatyniny; C_{max} — czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi; *UWAGA! Według wytycznych ESC [19] nie należy stosować, gdy CCr < 30 ml/min

rom mózgu i zatorowości obwodowej, przy zbliżonej częstotliwości powikłań krwotocznych, natomiast w dawce dobowej 2 razy 110 mg wykazał skuteczność podobną do warfaryny, z jednoczesnym istotnym zmniejszeniem częstości krwawień śródczaszkowych (ryc. 2, 3) [21].

Na podstawie badania RE-LY dabigatran został zarejestrowany przez *European Medicines Agency* w prewencji udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym AF z 1 lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny (TIA) lub zatorowość systemowa, frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%, objawowa niewydolność serca (≥ II klasa wg NYHA), wiek ≥ 75 lat, w przypadku osób w wieku 65–74 lat musi dodatkowo towarzyszyć 1 z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Pacjenci w wieku 75–80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg, tj. 2 × 150 mg. Dawka 220 mg (2 × 110 mg) może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko za-

krzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie. Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę dobową 220 mg (110 mg 2 razy dziennie) ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji. Chorzy z upośledzoną czynnością nerek wymagają zmniejszenia dawki (patrz dalej).

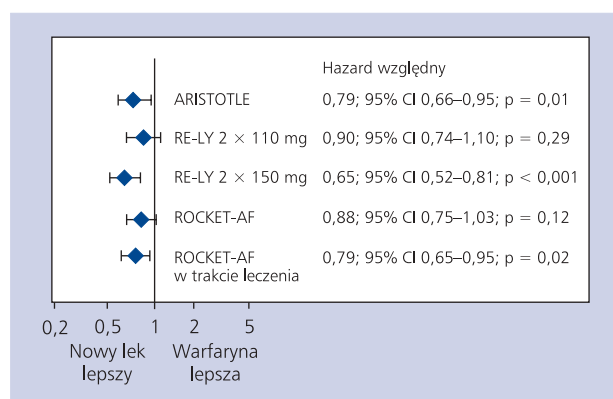
Bezpośrednie doustne inhibitory aktywnego czynnika X

Obecnie jedynym lekiem z tej grupy zarejestrowanym w procedurze centralnej w krajach Unii Europejskiej w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z AF jest riwaroksaban, doustny wybiórczy inhibitor czynnika Xa, który blokuje aktywność wszystkich form tego czynnika, czyli formy wolnej, protrombinazy i formy związanej ze skrzepliną (ryc. 1). Apiksaban, kolejny lek z tej grupy, jest w trakcie procedury rejestracyjnej w prewencji powikłań zatorowych u chorych z AF. Informacje dotyczące właściwości farmakologicznych tych leków zawarto w tabeli 1.

Tabela 2. Kryteria włączenia chorych i podstawowe dane głównych badań klinicznych w prewencji powikłań zatorowych w migotaniu przedsionków

Badanie	ROCKET-AF [25]	RE-LY [21]	ARISTOTLE [16]
Badany lek	Riwaroksaban	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban
Kryteria kwalifikacyjne	W wywiadzie udar/TIA lub zator obwodowy lub ≥ 2 z poniższych: — CHF lub LVEF $\leq 35\%$ — nadciśnienie tętnicze — wiek ≥ 75 lat — cukrzyca	≥ 1 z poniższych: — w wywiadzie udar/TIA lub zator obwodowy — CHF lub LVEF $< 40\%$ — wiek ≥ 75 lat — wiek ≥ 65 –74 lat i 1 z następujących: cukrzyca, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze	≥ 1 z poniższych: — w wywiadzie udar/TIA lub zator obwodowy — objawowa CHF lub LVEF $\leq 40\%$ — wiek ≥ 75 lat — cukrzyca — nadciśnienie tętnicze
Liczba badanych	14 264	18 113	18 201
Odsetek chorych po wcześniejszych udarach, TIA lub zatorze obwodowym	54,9%	20,1%	19,2%
Średni CHADS ₂	3,5	2,1	2,1
CHADS ₂ 1	(0,03%)	2 × 110 mg 32,6% 2 × 150 mg 32,2%	34,0%
CHADS ₂ 1/2	13,0%	34,7% 35,2%	35,8%
CHADS ₂ > 2	87%	32,7% 32,6%	30,2%
Dawkowanie dobowe	1 × 20 mg/d. lub 15 mg/d., gdy klirens kreatyniny 30–49 ml/min	2 × 110 mg/d 2 × 150 mg/d.	2 × 5 mg lub 2 × 2,5 mg, jeśli minimum 2 z poniższych: stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl, wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg
Średni czas obserwacji	1,6 roku	2 lata	1,8 roku

CHF — niewydolność serca; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; TIA — przemijający atak niedokrwienny

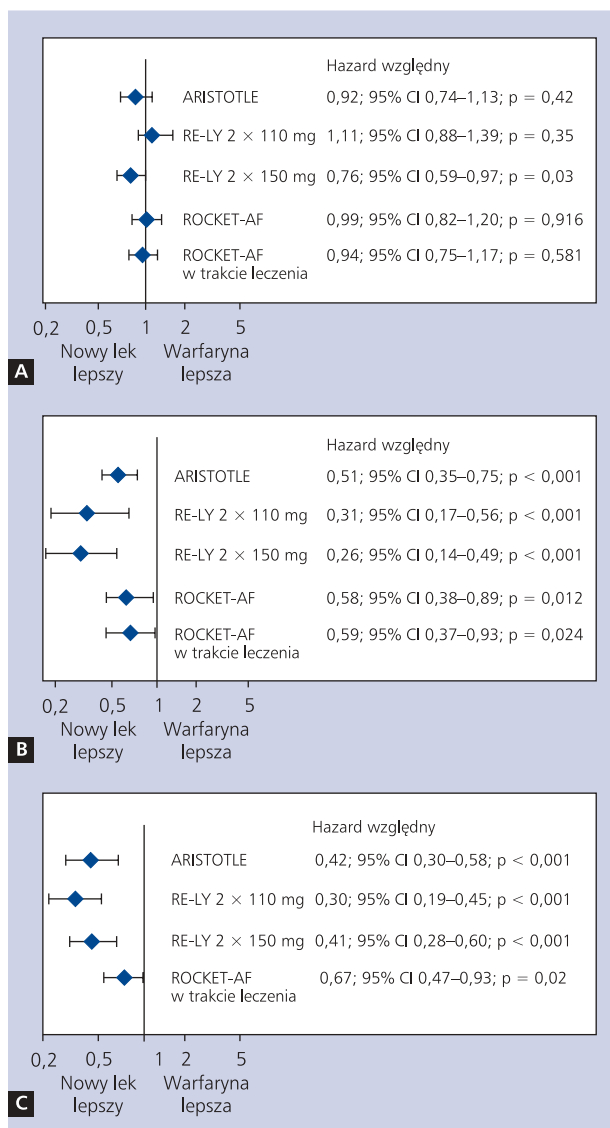


Rycina 2. Porównanie redukcji ryzyka pierwotnego punktu końcowego (udar mózgu i zator obwodowego) w głównych badaniach z nowymi lekami przeciwkrzepliwymi u chorych z migotaniem przedsionków. W przypadku badania ROCKET-AF oprócz analizy wyników zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ROCKET-AF) podano wyniki w grupie aktywnie leczonej (ROCKET-AF w trakcie leczenia) (na podstawie [41]); CI — przedział ufności

Zastosowanie riwaroksabanu w migotaniu przedsionków.

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 typu *non-inferiority*, 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 (tab. 2) [25]. Skuteczność riwaroksabanu była podobna do warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu lub zatorowości obwodowej (ryc. 2). Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych powikłań krwotocznych, jednak krwawienia śródczaszkowe i zakończone zgonem występowały istotnie rzadziej w grupie leczonej riwaroksabanem [25].

Riwaroksaban został zarejestrowany w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z AF z 1 lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub TIA w wywiadzie. Dawkowanie: 20 mg



Rycina 3. Porównanie redukcji udaru niedokrwiennego (A), udaru krwotocznego (B) i krwawień śródmózgowych (C) w głównych badaniach z nowymi lekami przeciwkrzepliwymi w chorych z migotaniem przedsionków. W przypadku badania ROCKET-AF oprócz analizy wyników zgodnie z intencją terapii (ROCKET-AF) podano wyniki w grupie aktywnie leczonej (ROCKET-AF w trakcie leczenia) (na podstawie [41]); CI — przedział ufności

lub 15 mg w jednej dawce dobowej, gdy klirens kreatyniny (CCr) wynosi 15–49 ml/min.

Zastosowanie apiksabanu w migotaniu przedsionków.

Główne badania z zastosowaniem apiksabanu u chorych z AF to AVERROES (*Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*) [16] i ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) [26]. Badanie

AVERROES stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, do której włączono 5599 chorych z AF i podwyższonym ryzykiem udaru. Chorzy z różnych przyczyn nie mogli otrzymywać AVK. Pacjentów leczono apiksabanem w dawce 5 mg 2 razy dziennie lub ASA w dawce dobowej 81–324 mg. Średni czas obserwacji wynosił 1,1 roku. Oceniano złożony pierwotny punkt końcowy, w którego skład wchodziły udar i zatorowość obwodowa. Wykazano, że w porównaniu z ASA apiksaban zmniejszał ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej bez istotnego zwiększenia częstości poważnych krwawień, w tym krwawienia śródczaszkowego [16]. ARISTOTLE było badaniem z zastosowaniem apiksabanu u chorych z AF i przynajmniej 1 czynnikiem ryzyka udaru [26]. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, porównujące apiksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie z warfaryną z docelowym INR 2–3. Dawkę apiksabanu 2 × 2,5 mg stosowano u chorych, którzy spełniali przynajmniej 2 z poniższych kryteriów: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg, stężenie kreatyniny w surowicy co najmniej 1,5 mg/dl (133 μmol/l). Wykazano w nim większą skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udarowi lub zatorowości obwodowej, przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych, a także obniżenie śmiertelności całkowitej w grupie leczonej apiksabanem [26].

Monitorowanie laboratoryjne leczenia inhibitorami czynników IIa i Xa

Należy podkreślić, że stosowanie doustnych bezpośrednich inhibitorów IIa i Xa nie wymaga rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi [22–24]. Jednak w pewnych sytuacjach klinicznych, np. u pacjentów z masywnym krwawieniem lub krwawieniem zagrażającym życiu, w przypadku pilnego zabiegu chirurgicznego, przedawkowania doustnego bezpośredniego inhibitora IIa lub Xa bądź nawrotów epizodów zakrzepowo-zatorowych, określenie aktualnego poziomu antykoagulacji może być niezbędne w wyborze optymalnej strategii postępowania.

Obecnie nie ma powszechnie dostępnej, wystandaryzowanej laboratoryjnej metody monitorowania antykoagulacyjnego efektu dabigatranu [27, 28], rivaroksabanu [23, 29, 30] i apiksabanu [22]. U każdego pacjenta przed włączeniem antykoagulantu należy określić grupę krwi i ocenić podstawowe parametry hemostazy: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), liczbę płytek krwi, czas protrombinowy (PT) oraz rozważyć oznaczenie stężenia fibrynogenu i/lub czasu trombinowego (TT).

Zmiany w badaniach laboratoryjnych przy stosowaniu każdego z leków omówiono poniżej.

Monitorowanie laboratoryjne leczenia dabigatranem.

Zmiana APTT zależy od czułości użytego aktywatora i typu koagulometru. Przy przewlekłym stosowaniu dabigatranu w dawce 150 mg co 12 h, APTT ulega istotnemu (1,5–3-krotnemu) wydłużeniu, ale stopień tego wydłużenia nie koreluje

ściśle ze stężeniem dabigatranu w osoczu. Zatem APTT nie nadaje się do precyzyjnego określenia stopnia antykoagulacji. Wydłużenie APTT > 65–80 s bezpośrednio przed kolejną dawką leku może wskazywać na nadmierną antykoagulację. APTT i TT (patrz niżej) mieszczące się w granicach normy wskazują na brak antykoagulacyjnego efektu dabigatranu.

- PT jest mniej czuły na przeciwkrzepliwe działanie dabigatranu niż APTT; jego wydłużenie jest zmienne, dlatego nie jest zalecany do monitorowania dabigatranu.
- TT jest bardzo czuły na aktywność antykoagulacyjną dabigatranu; już przy małych stężeniach dabigatranu TT jest nieoznaczalny i dlatego nie nadaje się do precyzyjnego monitorowania jego efektu przeciwkrzepliwego.
- dTT (*diluted thrombin time*) — rozcieńczony czas trombinowy pozwala na ilościowy pomiar dabigatranu w osoczu (wynik wyrażony w [s] lub [ng/ml]); potencjalnie zalecany do monitorowania stosowania dabigatranu.
- ECT (*ecarin clotting time*) — czas krzepnięcia ekarynowy ulega 2–4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów stosujących przewlekle dabigatran w dawce 150 mg co 12 h; test ten może być potencjalnie zalecany do monitorowania dabigatranu, ale po uprzedniej walidacji, której jak dotąd nie przeprowadzono.
- przedłużony ACT (*activated clotting time*) — aktywowany czas krzepnięcia oznaczany metodą szybkiej tromboelastografii może wskazywać na zwiększone ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących dabigatran i hospitalizowanych z powodu poważnych urazów [27].

Monitorowanie laboratoryjne leczenia riwaroksabanem.

APTT, mierzony bezpośrednio po podaniu riwaroksabanu (zwłaszcza w większych dawkach) ulega wydłużeniu, ale efekt jest na tyle zmienny, że test ten nie jest zalecany do monitorowania antykoagulacyjnego działania riwaroksabanu. PT zachowuje się podobnie do APTT u pacjentów przyjmujących riwaroksaban i dlatego również nie jest zalecany do monitorowania antykoagulacyjnego działania riwaroksabanu. Istotny wpływ na wynik pomiaru PT ma rodzaj zastosowanej tromboplastyny. TT nie zmienia się pod wpływem riwaroksabanu i dlatego nie jest zalecany do jego monitorowania. Pomiar aktywności anty-Xa jest prawdopodobnie najlepszym sposobem precyzyjnego monitorowania antykoagulacyjnego działania riwaroksabanu [29, 30]. Trwają prace nad standaryzacją i walidacją tego testu w omawianym wskazaniu. Stężenie fibrynogeny nie zmienia się pod wpływem riwaroksabanu.

Monitorowanie laboratoryjne leczenia apiksabanem.

APTT wydłuża się u osób przyjmujących apiksaban. Brak jednak ścisłej korelacji między dawką antykoagulantu a stopniem wydłużenia APTT i dlatego test ten nie jest zalecany do monitorowania antykoagulacyjnego działania apiksabanu. PT wydłuża się u osób przyjmujących apiksaban, jednak tak jak w przypadku APTT nie ma ścisłej korelacji między dawką apiksabanu a stopniem wydłużenia PT i dlatego również ten test nie może być zalecany do monitorowania antykoagula-

cyjnego tego leku. Brakuje danych o wpływie apiksabanu na wynik TT. Pomiar aktywności anty-Xa jest prawdopodobnie najlepszym sposobem precyzyjnego monitorowania antykoagulacyjnego działania. Trwają prace nad standaryzacją i walidacją tego testu w omawianym wskazaniu.

POSTĘPOWANIE W POWIKŁANIACH KRWOTOCZNYCH PO NOWYCH DOUSTNYCH ANTYKOAGULANTACH

Obecnie nie istnieje swoiste antidotum dla dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu. Sposób postępowania w powikłaniach krwotocznych w trakcie leczenia nowymi doustnymi antykoagulantami zależy od nasilenia i umiejscowienia krwawienia [23, 31, 32]. W razie masywnego krwawienia należy zawsze odstawić przyjmowany lek. Gdy jest to możliwe, zastosować miejscowy ucisk na źródło krwawienia lub chirurgiczne zabezpieczenie miejsca krwawienia. Przy krwawieniach podczas stosowania omawianych nowych antykoagulantów nie ma uzasadnienia dla podawania siarczanu protaminy, witaminy K, desmopresyny, aprotyny i antyfibrynolityków.

Postępowanie w krwawieniach w trakcie leczenia dabigatranem

Przedłużony APTT i nieoznaczalny TT uprawdopodobnia hipotezę, że przyczyną krwawienia może być przedawkowanie dabigatranu. Dabigatran metabolizowany jest w 80% przez nerki; jego czas biologicznego półtrwania wynosi 11–35 h w zależności od czynności nerek. Dlatego ważne jest utrzymanie należytej diurezy. Jeśli powyższe postępowanie jest niewystarczające, trzeba rozważyć hemodializę lub hemofiltrację w celu przyspieszenia eliminacji leku (dabigatran tylko w 35% wiąże się z białkami osocza).

W przypadku ciężkiego krwawienia należy rozważyć zastosowanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) bądź koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Nie określono dawek rVIIa i aPCC w omawianej sytuacji. Opierając się na wynikach badań *in vitro*, testach na ochotnikach i doświadczeniu uzyskanym podczas leczenia pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi, sugerowana dawka rVIIa to 90 µg/kg, zaś aPCC to 50–100 j./kg. Wyniki niedawno opublikowanej pracy wskazują, że koncentrat nieaktywowanych czynników zespołu protrombiny (PCC) nie jest skuteczny w odwracaniu antykoagulacyjnego działania dabigatranu [33]. W przypadku przedawkowania eteksyłanu dabigatranu (cząstka lipofilna) można zapobiec jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego poprzez zastosowanie węgla aktywowanego, który jednak musi zostać podany najpóźniej w ciągu 1–2 h od zażycia dabigatranu [24].

Postępowanie w krwawieniach w trakcie leczenia riwaroksabanem

Wydłużony PT i/lub APTT uprawdopodobnia hipotezę, że przyczyną krwawienia może być riwaroksaban. Należy utrzy-

mywać należytą diurezę (czas biologicznego półtrwania riwaroksabanu przy całkowicie zachowanej czynności nerek wynosi 7–11 h). Riwaroksaban łatwo wiąże się z białkami osocza i dlatego dializa nie przyspiesza jego eliminacji z krwiobiegu. W przypadku ciężkiego krwawienia należy rozważyć zastosowanie rVIIa lub PCC. Nie określono dawek rVIIa i PCC w omawianej sytuacji. Opierając się na wynikach badań *in vitro*, testach na ochotnikach i doświadczeniu uzyskanym podczas leczenia pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi, sugerowana dawka rVIIa to 90 µg/kg, zaś PCC to 50 j./kg [33]. Nie prowadzono badań nad odwracaniem antykoagulacyjnego działania riwaroksabanu za pomocą aPCC. W razie przedawkowania riwaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie, można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego.

Postępowanie w krwawieniach w trakcie leczenia apiksabanem

W przypadku ciężkiego krwawienia należy rozważyć zastosowanie rVIIa. Bazując na doświadczeniu z leczenia pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi, sugerowana dawka rVIIa to 90 µg/kg. Nie prowadzono badań nad odwracaniem antykoagulacyjnego działania apiksabanu za pomocą PCC i aPCC. W przypadku przedawkowania apiksabanu można zapobiec jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego poprzez zastosowanie węgla aktywowanego, który jednak musi zostać podany najpóźniej w ciągu 3 h od zażycia apiksabanu. W piśmiennictwie nie ma doniesień, aby dializa przyspieszała eliminację apiksabanu z krwiobiegu [34].

ZMIANA LECZENIA PRZECIWKRZEPLIWEGO

Zmiana z leczenia AVK na nowy lek przeciwkrzepliwym

Należy przerwać stosowanie AVK. Podawanie eteksylanu dabigatranu trzeba rozpocząć, kiedy INR osiągnie wartość ≤ 2 , tj. najczęściej na 2 lub 3 dzień, a riwaroksabanu przy wartościach INR ≤ 3 .

Zmiana z leczenia nowym lekiem przeciwkrzepliwym na AVK

Dabigatran. Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania AVK na podstawie CCr. Gdy CCr ≥ 50 ml/min, należy rozpocząć stosowanie AVK 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu, przy CCr ≥ 30 –50 ml/min — 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu, a w przypadku CCr 15–30 ml/min — 1 dzień przed przerwaniem. (Uwaga: Dabigatran nie powinien być stosowany u chorych z CCr < 30 ml/min).

Riwaroksaban. Przy zmianie terapii z riwaroksabanu na AVK, trzeba równocześnie podawać riwaroksaban i AVK do czasu, kiedy INR osiągnie wartość ≥ 2 . Przez pierwsze 2 dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe AVK, a następnie dawkowanie AVK zmodyfikowane zależnie od wyniku INR. W okresie podwójnego leczenia INR należy oznaczać tuż przed następną dawką riwaroksabanu. Po prze-

rwaniu stosowania riwaroksabanu wiarygodne oznaczenia INR można wykonać nie wcześniej niż 24 h po ostatniej dawce.

Zmiana z leczenia nowym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym na lek przeciwkrzepliwym podawany pozajelitowo lub odwrotnie

Przy zmianie terapii dabigatranem lub riwaroksabanem na lek przeciwkrzepliwym podawany pozajelitowo pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwkrzepliwego można podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka leku doustnego, tj. w przypadku dabigatranu po 12 h, a riwaroksabanu po 24 h od ostatniej dawki. Przy zmianie z pozajelitowych leków przeciwkrzepliwych na dabigatran lub riwaroksaban lek trzeba podać w zaplanowanym terminie zastosowania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwkrzepliwego lub do 2 h przed tym terminem. W przypadku dożylnego stosowania niefrakcjonowanej heparyny, lek doustny należy podać bezpośrednio po przerwaniu jej podawania.

SZCZEGÓLNE SYTUACJE KLINICZNE

W odniesieniu do sytuacji klinicznych omówionych w tej części dokumentu brakuje obiektywnych danych pochodzących z badań klinicznych, których celem byłoby uzyskanie bezpośredniej odpowiedzi na postawione pytania. Przedstawione poniżej poglądy odzwierciedlają wspólne stanowisko przyjęte przez grupę ekspertów.

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Dabigatran. Zabiegi chirurgiczne mogą wymagać doraźnego przerwania terapii dabigatranem. Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony. Zatem okres zaprzestania podawania dabigatranu przed zabiegami chirurgicznymi, koronarografią czy implantacją rozrusznika zależy od CCr. I tak, gdy CCr ≥ 80 ml/min, stosowanie dabigatranu należy przerwać na 24 h, przy CCr 50–80 ml/min — na 1–2 dni, a przy CCr 30–50 ml/min — na 2–3 dni przed operacją. Przy rozległych zabiegach o dużym ryzyku krwawienia czas odstawienia leku należy wydłużyć o 1 dzień. W przypadku konieczności wykonania nagłego zabiegu należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję trzeba w miarę możliwości opóźnić o co najmniej 12 h od podania ostatniej dawki. Do podjęcia decyzji o pilnym zabiegu przydatne może być oznaczenie aPTT. Chociaż nie koreluje on z intensywnością leczenia przeciwkrzepliwego dabigatranem, to wartość aPTT mieszcząca się w granicach normy dla zdrowych osób wskazuje na niewielki jedynie efekt przeciwkrzepliwym i chory może być operowany. Powrót do stosowania dabigatranu jest możliwy w 1. lub 2. dniu po operacji, jednak nie wcześniej niż w 12 h po zabiegu.

Riwaroksaban. Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy przerwać stosowanie riwa-

roksabanu co najmniej 24 h przed interwencją. Jeśli nie jest możliwe opóźnienie zabiegu, trzeba ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec pilności interwencji. Wskazany jest jak najszybszy powrót do leczenia po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, jeżeli osiągnięta jest właściwa hemostaza.

Udar niedokrwienny

Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego w przypadku podawania przed udarem nowych leków przeciwkrzepliwych. Zastosowanie leczenia trombolitycznego u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu przyjmujących profilaktycznie nowe leki przeciwkrzepliwie wymaga rozważenia potencjalnych korzyści i ryzyka powikłań krwotocznych.

Ze względu na wysokie ryzyko ponownego udaru, o ile nie ma przeciwwskazań, po upływie 7–14 dni, w zależności od ciężkości udaru (im mniej nasilone objawy udaru, tym leczenie można zastosować wcześniej), konieczne jest ponowne włączenie terapii przeciwkrzepliwiej. Na podstawie oceny podgrup po udarze mózgu lub TIA, w których obserwowano podobne działanie każdego z omawianych leków jak w całej populacji chorych, można ponownie podać wcześniej stosowany nowy lek doustny [35].

Po udarze niedokrwiennym, zarówno u osób wcześniej leczonych AVK, jak i u nieleczonych, na podstawie tych samych danych można rozpocząć terapię nowym doustnym antykoagulantem.

Udar krwotoczny

Dane dotyczące nowych leków przeciwkrzepliwych i postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przebiegu udaru krwotocznego w trakcie ich stosowania są ograniczone. Jednak w odniesieniu do dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu przewlekła terapia przeciwkrzepliwia u chorych z AF w porównaniu z otrzymującymi AVK wiąże się z mniejszą częstością krwawień śródczaszkowych. Tym samym wydaje się, że u chorych z AF, u których w przebiegu terapii przeciwzakrzepowej doszło do krwawienia śródczaszkowego, przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia przeciwkrzepliwego nowe doustne antykoagulanty powinny być preferowane.

Kardiowersja

Żadne z opublikowanych badań nie było ukierunkowane na odpowiedź na pytanie, czy leczenie nowymi doustnymi antykoagulantami stanowi wystarczające przygotowanie do kardiowersji. W badaniu RE-LY wykonano 1983 kardiowersji elektrycznych u 1270 chorych. Udar mózgu lub zator obwodowy w ciągu 30 dni po kardiowersji wystąpił odpowiednio u 0,8% osób leczonych dabigatranem w dawce 220 mg/d., u 0,3% pacjentów przyjmujących dabigatran w dawce 300 mg/d. i u 0,6% stosujących warfarynę. Różnice te nie były istotne statystycznie [36]. Wydaje się zatem, że pacjenci mogą kon-

tynuować stosowanie dabigatranu w okresie przed kardiowersją i po jej zakończeniu [37].

Aktualne zalecenia ESC dopuszczają co najmniej 3-tygodniowe przygotowanie przeciwkrzepliwie dabigatranem do planowej kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej z następującą po niej co najmniej 4-tygodniową kontynuacją leczenia przeciwkrzepliwego. Nie opublikowano dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa wykonywania kardiowersji u chorych już leczonych riwaroksabanem. Jednak wydaje się, że w tych przypadkach należy stosować zasady odnoszące się do dabigatranu. W przypadku gdy chory przyjmuje nowy lek przeciwkrzepliwie krócej niż 3 tygodnie, analogicznie do leczenia AVK, powinna być stosowana strategia oparta na wyniku przezprzetykowego badania echokardiograficznego. Z powodu braku dowodów nie zaleca się stosowania żadnego z nowych leków przeciwkrzepliwych jako planowego przygotowania do ablacji AF oraz w okresie 3 miesięcy po ablacji.

Zaburzenia czynności nerek

Nowe doustne antykoagulanty w różnym stopniu wydalane są przez nerki (tab. 1), dlatego też uszkodzenie funkcji nerek w różnym stopniu może wymagać modyfikacji dawki.

Dabigatran. Stosowanie dabigatranu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CCr < 30 ml/min) jest przeciwwskazane. [Uwaga: w Stanach Zjednoczonych FDA dopuściła stosowanie dabigatranu w dobowej dawce 150 mg (2 × 75 mg) u chorych z CCr 15–30 ml/min [38], jednak to dawkowanie nie jest zaakceptowane w Europie]. Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CCr 50–80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CCr 30–50 ml/min) zalecana dobowa dawka również wynosi 300 mg. Jednak u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu do 2 × 110 mg. U osób z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne. Ze względu na częste występowanie upośledzenia czynności nerek u pacjentów w wieku > 75 lat przed rozpoczęciem terapii dabigatranem należy ocenić CCr. Ponadto czynność nerek trzeba oceniać co najmniej raz w roku, a gdy podejrzewa się pogorszenie ich funkcji (np. hipowolemia, odwodnienie) — w krótszych odstępach czasu.

Riwaroksaban. U pacjentów z CCr 50–80 ml/min nie ma potrzeby zmiany dawki (20 mg/d.). Przy CCr 15–49 ml/min do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z AF zalecana i zarejestrowana w Europie jest dawka 15 mg/d. Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u osób z CCr 15–29 ml/min znacznie zwiększa się stężenie riwaroksabanu w osoczu krwi, dlatego autorzy opracowania zgodnie z wytycznymi ESC [19] nie zalecają stosowania riwaroksabanu u pacjentów z CCr < 30 ml/min.

Apiksaban. Nie stwierdzono wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Zaburzenia czyn-

ności nerek nie miały jednoznacznego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa.

Zaburzenia czynności wątroby

Do większości badań klinicznych nad zastosowaniem nowych leków przeciwkrzepliwych nie kwalifikowano chorych z dysfunkcją wątroby. Charakterystyka produktów leczniczych dopuszcza w tej sytuacji ostrożne stosowanie leków.

Wiek chorych

U osób w wieku ≥ 80 lat AF, zarówno napadowe, jak i utrwalone, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka niedokrwionego udaru mózgu [39]. Jest to populacja zagrożona również powikłaniami krwotocznymi. Na podstawie dostępnych danych nie ma konieczności modyfikowania dawki riiwaroksabanu ani apiksabanu z powodu wieku. W przypadku dabigatranu, zgodnie z zaleceniami, pacjenci ≥ 80 rż. ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji powinni przyjmować dawkę dobową 2×110 mg.

Masa ciała

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki nowych leków przeciwkrzepliwych ze względu na masę ciała. Jednak obserwacje dotyczące terapii pacjentów o masie ciała < 60 kg oraz osób otyłych (> 120 kg) są ograniczone. Ostatnio pojawiły się informacje o zwiększonym ryzyku krwawień u chorych z masą ciała < 60 kg przyjmujących dabigatran [40].

Ciąża i karmienie piersią

Żaden z omawianych nowych leków przeciwkrzepliwych nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

INTERAKCJE LEKOWE

Leki powodujące zaburzenia hemostazy (ASA, klopidogrel i inne leki przeciwplatekcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwkrzepliwie i trombolityczne) mogą zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych w przypadku ich stosowania z inhibitorami trombiny i antagonistami aktywnego czynnika X.

Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych i nowych leków przeciwkrzepliwych u chorych z niezastawkowym AF. Zdaniem grupy ekspertów, do czasu uzyskania bezpośrednich danych, należy stosować zasady analogiczne do obowiązujących przy łącznym stosowaniu AVK i leków przeciwplatekcyjnych.

Apiksaban, dabigatran i riiwaroksaban są substratami glikoproteiny P, dlatego też mogą powodować interakcje z silnymi inhibitorami tego białka transportującego (np. amiodaronem, chinidyną, werapamilem, ketokonazolem, klarytromycyną), skutkujące wzrostem stężenia leków przeciwkrzepliwych w osoczu. W takich przypadkach zaleca się ściśle

monitorowanie kliniczne pacjenta, a nawet redukcję dawki dabigatranu. W przypadku podawania systemowego ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i takrolimusu dabigatran jest przeciwwskazany. Z kolei leki pobudzające aktywność glikoproteiny P (ryfampicyna, dziurawiec, karbamazepina i fenytoina) mogą zmniejszać działanie przeciwkrzepliwie inhibitorów trombiny i antagonistów aktywnego czynnika krzepnięcia X.

Ponadto jednoczesne stosowanie apiksabanu i riiwaroksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec) może prowadzić do zmniejszenia stężeń tych leków przeciwkrzepliwych. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 (azolowych leków przeciwgrzybiczych, z wyjątkiem flukonazolu, lub inhibitorów proteazy), które hamują także działanie glikoproteiny P, może nastąpić istotne klinicznie zwiększenie stężenia leków przeciwkrzepliwych i ryzyka krwawień (zaleca się unikać terapii skojarzonej tymi lekami).

PODSUMOWANIE

Wszystkie omawiane badania potwierdziły nie mniejszą niż warfaryna skuteczność nowych leków przeciwkrzepliwych w zapobieganiu powikłaniom zatorowym w niezastawkowym AF. Ponadto u osób leczonych dabigatranem w dawce 2×150 mg/d., riiwaroksabanem i apiksabanem stwierdzono z namiennie statystycznie mniej udarów i zatorowości obwodowej. Apiksaban istotnie statystycznie redukował śmiertelność całkowitą. Wszystkie 3 leki istotnie zmniejszyły liczbę krwawień śródczaszkowych. Apiksaban i dabigatran w dawce 2×110 mg/d. powodowały mniej innych krwawień niezakończonych zgonem niż warfaryna.

Na podstawie wyników dużych badań randomizowanych okazało się, że dabigatran, riiwaroksaban i apiksaban stanowią ważną alternatywę dla AVK w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym AF. Ich stosowanie nie wymaga rutynowego oznaczania parametrów krzepnięcia. Leki te są nie tylko ekwiwalentne w stosunku do warfaryny, ale pod niektórymi względami wykazują wyższość, czego dobrą ilustracją stanowi: zmniejszenie liczby krwawień śródczaszkowych, mniejsza liczba interakcji lekowych czy brak konieczności monitorowania laboratoryjnego. Do potencjalnych ograniczeń nowych doustnych antykoagulantów należą: brak swoistego antidotum przydatnego w przypadku maszynowych krwawień, brak prostego i taniego testu laboratoryjnego do precyzyjnego określenia stopnia antykoagulacji w szczególnych sytuacjach klinicznych, jak np. pilna operacja chirurgiczna, a także wysoki koszt terapii.

Zdaniem autorów tego opracowania przed wdrożeniem leczenia przeciwkrzepliwego z powodu niezastawkowego AF należy poinformować pacjentów o zaletach i wadach każdego sposobu terapii. Obecnie zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych: dabigatranu, riiwaroksabanu, a po rejestracji apiksabanu należy rozważyć u wszystkich chorych

z niezastawkowym AF i ryzykiem powikłań zatorowych, a szczególnie w następujących sytuacjach:

- pacjenci, u których mimo podjętych prób leczenie AVK jest nieefektywne, co obrazują zmienne wartości INR (labilne INR);
- pacjenci, u których zachodzi uzasadniona obawa co do braku możliwości skutecznego monitorowania INR;
- pacjenci, u których mimo leczenia AVK i terapeutycznych wartości INR doszło do udaru niedokrwinnego lub innych powikłań zatorowych;
- pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia śródczaszkowego;
- pacjenci, u których doszło do istotnych powikłań krwotocznych w trakcie stosowania AVK.

Chorzy przewlekłe leczeni AVK, mający INR w zalecanych granicach, mogą być nadal leczeni AVK. Stosowanie AVK zaleca się również u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i $CCr < 30$ ml/ml, a także u osób z istotnym uszkodzeniem funkcji wątroby.

Konflikt interesów: Waldemar Banasiak, Grzegorz Opolski, Piotr Pruszczyk, Janina Stępińska, Piotr Ponikowski — honoraria wykładowe i komitety doradcze: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer; Anna Członkowska — honoraria wykładowe: Bayer, Boehringer Ingelheim; Maciej Niewada — honoraria wykładowe, komitety doradcze, opracowanie raportu oceny technologii medycznych: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS/Pfizer; Michal Tendera — honoraria wykładowe i komitety doradcze Bayer; Jerzy Windyga — honoraria wykładowe: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Heeringa J, Conway DS, van der Kuip DA et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: The rotterdam study 1990–1999. *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 1944–1949
2. Knecht S, Oelschlagel C, Duning T et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2125–2132
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the renfrew/paisley study. *Am J Med*, 2002; 113: 359–364.
4. Stewart S, MacIntyre K, Chalmers JW et al. Trends in case-fatality in 22968 patients admitted for the first time with atrial fibrillation in scotland, 1986–1995. *Int J Cardiol*. 2002;82:229-236
5. Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, 2005; 36: 1115–1119
6. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute anti-thrombotic therapy: Analysis of randomized clinical trials. *Stroke*, 2002; 33: 2722–2727.
7. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 178–179.
8. Carolei A, Marini C, Di Napoli M et al. High stroke incidence in the prospective community-based l'aquila registry (1994–1998). First year's results. *Stroke*, 1997; 28: 2500–2506.
9. Lip GY, Beevers DG, Singh SP et al. Abc of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *BMJ*, 1995; 311: 1425–1428
10. Saxena R, Lewis S, Berge E et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the international stroke trial. *Stroke*, 2001; 32: 2333–2337.
11. Niewada M, Skowronska M, Ryglewicz D et al. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the polish national stroke prevention and treatment registry. *Stroke*, 2006; 37: 1837–1843.
12. Hannon N, Sheehan O, Kelly L et al. Stroke associated with atrial fibrillation: incidence and early outcomes in the north dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis*, 2010; 29: 43–49.
13. Mizrahi EH, Waitzman A, Arad M et al. Atrial fibrillation predicts cognitive impairment in patients with ischemic stroke. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2012 [in press].
14. 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: 857–867.
15. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003; 290: 2685–2692.
16. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806–817
17. Baker WL, Cios DA, Sander SD et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the united states. *J Manag Care Pharm*, 2009; 15: 244–252.
18. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*, 1994; 120: 897–902.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 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 [in press].
20. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with af (protect af) clinical trial and the continued access registry. *Circulation*, 2011; 123: 417–424.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
22. Summary of produkt characteristics Eliquis. Dostępne: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
23. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto. Dostępne: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Xarelto.pdf>
24. Charakterystyka produktu leczniczego Pradaxa. Dostępne: http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_110.pdf
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
27. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2039–2040.
28. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 1116–1127.
29. Mani H, Hesse C, Stratmann G et al. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 156–164.
30. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 133–139.
31. Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 125: 165–170.
32. Granger CB, Armaganjian LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation*, 2012; 125: 159–164.
33. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011; 124: 1573–1579.
34. DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol*, 2011; 86: 586–590.
35. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the re-ly trial. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 1157–1163.
36. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
37. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th Ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012; 141: e531S–575S.
38. Wann LS, Curtis AB, January CT et al. 2011 accf/aha/hrs focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 223–242.
39. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 183–187.
40. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*, 2012; 366: 864–866.
41. Tendera M, Syzdoł M, Parma Z. Aristotle re-lyns on the rocket. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J*, 2012; 19: 4–10.