

Krwawienie u chorych z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie: uwagi praktyczne

Anetta Undas^{1,2}, Leszek Drabik^{2,3}, Tatjana Potpara^{4,5}

¹ Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Szpital Jana Pawła II, Kraków, Polska

³ Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

⁴ School of Medicine, University of Belgrade, Belgrad, Serbia

⁵ Department for Intensive Arrhythmia Care, Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrad, Serbia

SŁOWA KLUCZOWE

antykoagulacja,
biomarkery, choroby
współistniejące,
krwawienie,
migotanie
predsionków

STRESZCZENIE

Poważne krwawienie (szczególnie krwawienie wewnątrzczaszkowe) jest powikłaniem budzącym największe obawy u chorych z migotaniem przedsionków (AF) leczonych doustnie przeciwkrzepliwie. Możliwość przewidywania poważnego lub istotnego klinicznie krwawienia za pomocą skal opartych na klinicznych czynnikach ryzyka jest niewielka i coraz częściej wykorzystuje się oznaczenia biomarkerów obecnych we krwi w celu poprawy prognozowania krwawienia u chorych z AF otrzymujących przewlekłe leki przeciwkrzepliwie. Aby poprawić bezpieczeństwo leczenia przeciwkrzepliwego w erze doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC; nazywane też bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami [DOAC], w tym dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban), należy wziąć pod uwagę pewne zmienne demograficzne, kliniczne i laboratoryjne. W niniejszym artykule poglądowym podsumowano wyzwania praktyki klinicznej związane ze stosowaniem doustnych leków przeciwkrzepliwych ze szczególnym uwzględnieniem takich zagadnień jak: narzędzia oceny ryzyka, chorzy w podeszłym wieku lub z niedowagą, chorzy na nowotwory złośliwe, wpływ przewlekłej choroby nerek, marskości wątroby i małopłytkowości w kontekście ryzyka krwawienia u chorych z AF.

SKRÓTY I AKRONIMY

AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków
ANNEXA – Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors trials
ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ATRIA – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation
BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała
CrCl (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny
CKD (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek
DOAC (*direct oral anticoagulants*) – bezpośrednie doustne antykoagulanty
ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
GDF15 (*growth differentiation factor 15*) – czynnik różnicowania wzrostu typu 15

HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly [>65 years], Drugs/alcohol concomitantly
HR (*hazard ratio*) – ryzyko względne
ICB (*intracranial bleeding*) – krwawienie wewnątrzczaszkowe
INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy
i.v. (*intravenous*) – dożylnie
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
NNT (*number needed to treat*) – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas,

Adres do korespondencji:
 Prof. dr hab. n. med. Anetta Undas,
 Instytut Kardiologii, Uniwersytet
 Jagielloński Collegium Medicum,
 ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków,
 Polska, tel.: +48 12 614 30 04,
 e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl
 © Autorzy, 2020

aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego

NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) – doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

ORBIT-AF – Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation

PCC (*prothrombin complex concentrates*) – koncentrat czynników kompleksu protrombiny

RCT (*randomized controlled trials*) – badanie z randomizacją i grupą kontrolną

RE-LY – Randomized Assessment of Long-Term Anticoagulation Therapy

RE-VERSE AD – Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran

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

RR (*relative risk*) – ryzyko względne

SE (*systemic thromboembolism*) – zatorowość obwodowa

SELECT-D – Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism

TIA (*transient ischemic attack*) – napad przemijającego niedokrwienia mózgu

U (*unit*) – jednostka

VKA (*vitamin K antagonist*) – antagonist witaminy K

VTE (*venous thromboembolism*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

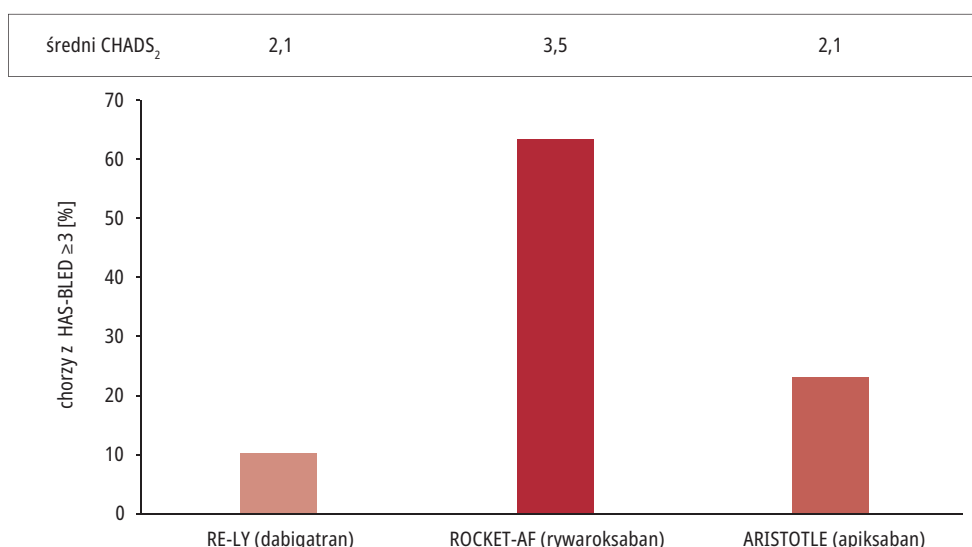
Wprowadzenie

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym trwałym zaburzeniem rytmu serca występującym w praktyce klinicznej i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwienego mózgu i zatorowości obwodowej (SE), wynoszącym od mniej niż 1% do około 20% na rok.¹ Od 20 do 30% wszystkich udarów niedokrwienych mózgu wiąże się z AF i charakteryzują się one dużym ryzykiem powikłań i zgonu. Doustne leczenie przeciwniekrzepliwie zmniejsza ryzyko udaru i SE o ponad 60% u chorych z AF,^{2,3} jednak lekarze i pacjenci muszą te korzyści rozpatrywać w kontekście ryzyka poważnego krwawienia.⁴

W przełomowych badaniach z randomizacją (RCT) fazy 3 wykazano, że doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC; zwane też bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami [DOAC] zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy [ISTH], w tym dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban) są co najmniej nie mniej skuteczne od warfaryny w zapobieganiu udarowi mózgu i SE i preferuje się je względem warfaryny u chorych z niezastawkowym AF.^{5,6} W porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA) skuteczność NOAC jest podobna lub większa, ale są one bezpieczniejsze i wygodniejsze w stosowaniu.^{7,8} W metaanalizie kluczowych RCT fazy 3 NOAC zmniejszały ryzyko udaru mózgu lub SE o 19% w porównaniu z warfaryną (ryzyko względne [RR] 0,81; 95% CI 0,73–0,91), głównie ze względu na znacznie mniejszą częstość udarów krwotocznych mózgu (RR 0,49; 95% CI 0,38–0,64) i krwawienia wewnątrzczaszkowego (ICB; RR 0,48; 95% CI 0,39–0,59).⁹ Jednak stosowanie NOAC (w szczególności dabigatranu i rywaroksabanu, w pełnych dawkach) wiązało się ze statystycznie zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (RR 1,25; 95% CI 1,01–1,55).⁷ Warto zauważyć, że różnice między wyjściowym ryzykiem udaru mózgu i ryzykiem krwawienia w różnych badaniach dotyczących NOAC mogły mieć wpływ na częstość zgłaszanych epizodów

krwawienia (RYC. 1). Częstość występowania udaru mózgu lub SE pomimo zastosowania NOAC wśród chorych z AF szacuje się na 1,5–2,5%/rok, a częstość występowania poważnego krwawienia na 2–4%/rok.⁹ Stosowanie NOAC w porównaniu z warfaryną nieznacznie zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR 0,89; 95% CI 0,85–0,94), zgonu z przyczyn naczyniowych (RR 0,88; 95% CI 0,82–0,94) i zgonu związanego z krwawieniem (RR 0,54; 95% CI 0,44–0,67).¹⁰ Co ważne, w badaniach fazy 3 dotyczących AF NOAC były bardziej skuteczne niż warfaryna w zapobieganiu udarowi mózgu lub SE u chorych z AF w wieku ≥ 75 lat.¹¹

W przeglądzie systematycznym Chai-Adisaksopha i wsp.,¹² do którego włączono 12 RCT obejmujących 102 607 chorych (w 5 badaniach chorzy z AF w śr. wieku od 70 do 73 lat, a w 7 badaniach chorzy z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową [VTE] w śr. wieku od 54 do 57 lat) wyraźnie wykazano, że częstość ICB, krwotocznego zdarzenia niepożądanego, którego wystąpienie budzi największe obawy, jest u chorych otrzymujących NOAC zmniejszona o ponad 50% w porównaniu z otrzymującymi warfarynę. Spośród wszystkich poważnych epizodów krwawienia wśród osób przyjmujących VKA 8,7% stanowiło ICB ze śmiertelnością w jego przebiegu 46–55%.^{13,14} U chorych z AF lub VTE stosujących NOAC ryzyko jakiegokolwiek poważnego krwawienia (RR 0,72; NNT 156), krwawienia zakończonego zgonem (RR 0,53; NNT 454), klinicznie istotnego niewielkiego krwawienia (RR 0,78; NNT 99) i wszystkich rodzajów krwawienia łącznie (RR 0,76; NNT 18) było mniejsze, bez zwiększonego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (RR 0,94; 95% CI 0,88–1,34).¹² W kilku przeglądach systematycznych porównujących zastosowanie NOAC z terapią standardową wykazano o 20% większą częstość krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych otrzymujących lek z grupy NOAC.^{15,16} Znamienne zwiększenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego zaobserwowano w RCT oceniających zastosowanie dabigatranu i rywaroksabanu u chorych z AF.^{17,18}



RYCINA 1. Różnice pod względem ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia w przełomowych badaniach z randomizacją dotyczących stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K w migotaniu przedsionków

Skróty: CHADS₂ – Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke/transient ischemic attack history, HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly), RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, 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, ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

W badaniu RE-LY (Randomized Assessment of Long-Term Anticoagulation Therapy) przyjmowanie dabigatranu w dawce 150 mg 2 × dz. (ale nie dabigatranu w dawce 110 mg 2 × dz.) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z warfaryną (RR 1,50; 95% CI 1,19–1,89),¹⁷ podczas gdy w badaniu 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) przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 20 mg 1 × dz. zwiększało to ryzyko w skali roku o 1% (3,2% vs 2,2%).¹⁸ Warto zauważyć, że krwawienie z przewodu pokarmowego związane z przyjmowaniem NOAC ma prawdopodobnie związek z obecnością aktywnego leku w przewodzie pokarmowym, co sprzyja wystąpieniu krwawienia z podatnych na uszkodzenie zmian patologicznych.¹⁹

Skale oceny pozwalające na przewidywanie krwawienia w migotaniu przedsionków

Najczęściej stosowana definicja poważnego krwawienia u chorych niechirurgicznych według ISTH obejmuje:

- 1) śmiertelne krwawienie i/lub
- 2) objawowe krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie, na przykład wewnątrzczaszkowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, zaotrzewnowe, dostawowe lub do worka osierdziowego lub krwawienie

wewnątrzmięśniowe z zespołem ciasnoty powięziowej i/lub

- 3) krwawienie, któremu towarzyszy zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥2 g/dl lub prowadzące do przetoczenia ≥2 jednostek pełnej krwi lub koncentratu krwinek czerwonych.²⁰

Roczna częstość występowania poważnego krwawienia wynosi od 1,3% do 7,2% u chorych z AF leczonych VKA.²¹ Opracowano różne skale oceny ryzyka krwawienia (TAB. 1) u chorych z AF przyjmujących doustne leki przeciwkrzepialne.^{22,23} Wszystkie te skale pozwalają w niewielkim stopniu przewidzieć ryzyko zdarzeń krwotocznych (co odzwierciedlają wartości statystyczne C w zakresie od 0,50 do 0,65), a liczne badania porównujące ≥2 skale oceny ryzyka krwawienia dały sprzeczne wyniki.^{24–33} W przeglądzie systematycznym wykonanym na zlecenie Patient-Centered Outcomes Research Institute³⁴ obejmującym 38 badań dotyczących przewidywania ryzyka krwawienia, dane dla skali HAS-BLED (nadciśnienie tętnicze, zaburzenie czynności nerek i/lub wątroby, udar mózgu w wywiadzie, krwawienie lub skaza krwotoczna (np. ciężka niedokrwistość) w wywiadzie, wiek >65 lat, przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych i nadużywanie alkoholu) dotyczące jej dokładności w przewidywaniu ryzyka krwawienia były najlepsze (dane o umiarkowanej jakości), co jest zgodne z wynikami innych przeglądów systematycznych i metaanaliz porównujących skale predykcyjne krwawienia.^{35,36}

TABELA 1. Najczęściej stosowane kliniczne skale oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków

Skala	Czynniki ryzyka	Punktacja	Stratyfikacja ryzyka krwawienia
HAS-BLED	nadciśnienie tętnicze (SBP >160 mm Hg)	1	małe ryzyko: 0–2
	nieprawidłowa czynność nerek i/lub wątroby	po 1 punkcie za każdy	duże ryzyko: 3–9
	udar mózgu	1	
	krwawienie w wywiadzie	1	
	niestabilne wartości INR	1	
	podeszły wiek (>65 lat)	1	
	leki (jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek/NLPZ) / ≥ 8 jednostek alkoholu na tydzień	po 1 punkcie za każdy	
HEMORR ₂ HAGES	choroba wątroby lub nerek	1	małe ryzyko: 0–1
	nadużywanie alkoholu	1	pośrednie ryzyko: 2–3
	nowotwory złośliwe	1	duże ryzyko: 4–12
	podeszły wiek (>75 lat)	1	
	zmniejszenie liczby płytek krwi	1	
	ryzyko ponownego krwawienia	2	
	nadciśnienie tętnicze (niekontrolowane)	1	
	niedokrwistość	1	
	genetyczne polimorfizmy CYP2C9	1	
	bardzo duże ryzyko upadku	1	
	udar mózgu/TIA w wywiadzie	1	
ATRIA	niedokrwistość	3	małe ryzyko: 0–3
	ciężka CKD	3	pośrednie ryzyko: 4
	wiek ≥ 75 lat	2	duże ryzyko: 5–10
	przebyte krwawienie	1	
	nadciśnienie tętnicze	1	
ORBIT-AF	wiek (≥ 75 lat)	1	małe ryzyko: 0–2
	zmniejszone stężenie hemoglobiny (<13 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet)	2	pośrednie ryzyko: 3
	hematokryt (<40% u mężczyzn i <36% u kobiet) lub niedokrwistość w wywiadzie	2	duże ryzyko: ≥ 4
	krwawienie w wywiadzie	2	
	nieprawidłowa czynność nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²)	1	
	stosowanie leku przeciwplatekowego	1	
ABC-bleeding score	wiek	ryzyko wyliczone za pomocą programu komputerowego	małe ryzyko: <1% rocznie
	biomarkery (czynnik różnicowania wzrostu typu 15, stężenie troponiny T zmierzone testem wysokoczułym, hemoglobina/hematokryt)		pośrednie ryzyko: 1–2% rocznie
	przebyte krwawienie		duże ryzyko: >2% rocznie

Skróty: ATRIA – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation, CKD – przewlekła choroba nerek, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly, HEMORR₂HAGES – Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count or function, re-bleeding Risk, Hypertension (uncontrolled), Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and Stroke, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny, ORBIT-AF – Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu; inne: p. RYCINA 1

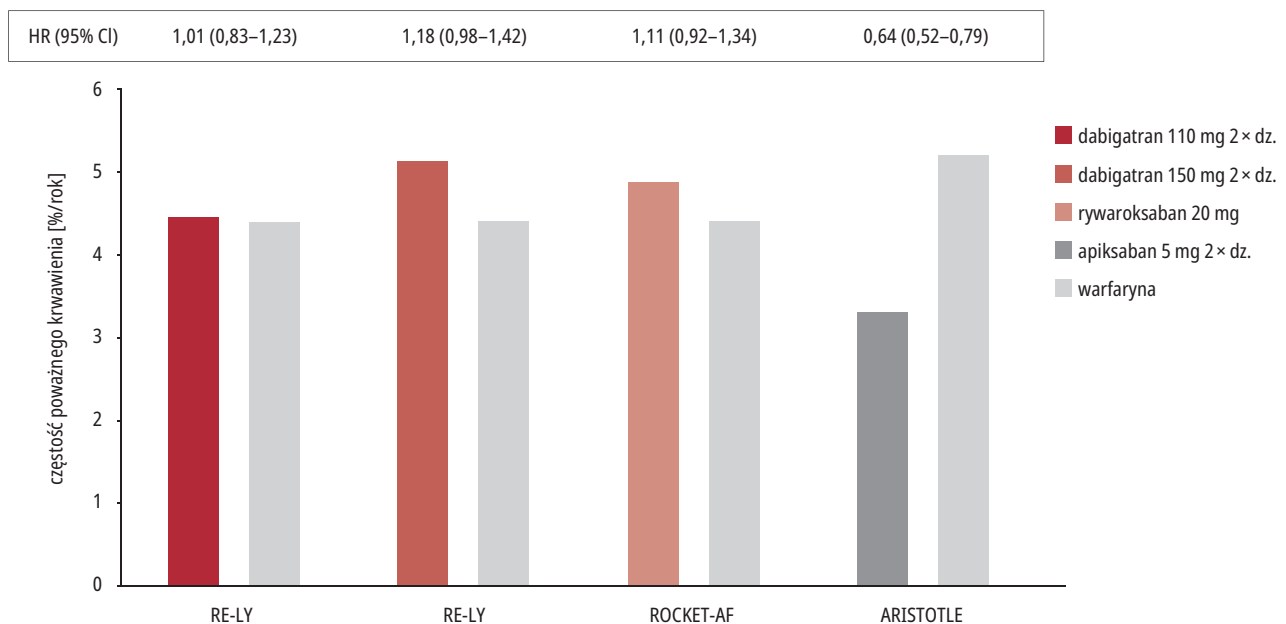
W najnowszych wytycznych dotyczących AF wydanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w 2016 roku skupiono się na modyfikowalnych czynnikach ryzyka krwawienia i ich eliminacji (jeśli jest możliwa), w tym stosowania leków przeciwplatek, nadużywania alkoholu, niestabilnej antykoagulacji przy stosowaniu VKA oraz niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (w celu zmniejszenia ryzyka ICB).⁷ Nie należy jednak ignorować niemodyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia, takich jak przebyte poważne krwawienia lub udaru mózgu, nowotwór złośliwy lub zaawansowany wiek. Uznając, że należy zidentyfikować modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia i wdrożyć właściwe postępowanie, należy też zauważyć ważną interakcję między nimi a niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka krwawienia i u chorych obciążonych dużym ryzykiem zaplanować wcześniejsze i częstsze monitorowanie kliniczne po rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. W rzeczy samej formalna ocena ryzyka krwawienia z wykorzystaniem skali HAS-BLED okazała się lepsza niż mniej usystematyzowane podejście polegające jedynie na uwzględnieniu modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia.³⁷⁻³⁹

Potencjalne nowe biomarkery stosowane w przewidywaniu krwawienia

Większość modeli predykcyjnych krwawienia u chorych z AF, w tym skale HAS-BLED, ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) oraz ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), nie biorą pod uwagę biomarkerów, chociaż ich uwzględnienie mogłoby poprawić zdolność rozróżniania chorych o różnym ryzyku przy stosowaniu tradycyjnych ocen ryzyka. W badaniu ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) porównującym apiksaban z warfaryną, biomarkery krwi, a mianowicie stężenie troponiny T mierzone testem wysokoczułym, stężenie czynnika różnicowania wzrostu typu 15 (GDF15) oraz stężenie hemoglobiny lub hematokryt miały silniejszy związek z krwawieniem niż większość parametrów klinicznych.⁴⁰ Skalę ABC-bleeding uwzględniającą wartości tych 3 biomarkerów zwalidowano w populacji badania RE-LY i okazała się ona lepsza niż skale HAS-BLED i ORBIT.⁴¹ Jednak biomarkery te są również nieswoiście związane z innymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (takimi jak udar mózgu, zgon, niewydolność serca),⁴² a oznaczenie niektórych z nich nie jest łatwo dostępne w rutynowej praktyce klinicznej.

Inne biomarkery odzwierciedlające stan fizjologiczny układu sercowo-naczyniowego, krzepnięcie i fibrynolizę są obiecującymi kandydatami do uwzględnienia przy opracowywaniu nowych skal oceny ryzyka krwawienia w AF.

Przeprowadziliśmy badania nad cechami struktury skrzepu fibrynowego osocza jako potencjalnymi nowymi biomarkerami, które mogłyby pomóc w przewidywaniu krwawienia u chorych z AF, z uwagi na to, że według dostępnych danych skrzepu fibrynowe złożone z cieńszych włókien, bardziej zwartych i mniej przepuszczalnych, wykazują mniejszą podatność na fibrynolizę.⁴³ Opisano niedawno, że występowanie gęstych sieci włókien fibrynowych, czyli skrzepów osocza charakteryzujących się niską przepuszczalnością, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zarówno zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, jak i poważnego krwawienia u chorych z AF przyjmujących VKA.⁴⁴ Odnotowaliśmy, że u chorych z mniejszą przepuszczalnością skrzepów występuje zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego lub napadu przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA; hazard względny [HR] 6,55; 95% CI 2,17–19,82) i poważnego krwawienia (HR 10,65; 95% CI 3,52–32,22), podczas gdy u chorych z dużą przepuszczalnością skrzepu fibrynowego ryzyko niewielkiego krwawienia było zwiększone w porównaniu z chorymi z małą przepuszczalnością skrzepu (11,63% rocznie vs 3,55% rocznie).⁴⁵ Osłabienie nasilenia fibrynolizy, co odzwierciedla przedłużony czas lizy skrzepu, spowodowało 8-krotne zwiększenie częstości udaru mózgu lub TIA u chorych z AF przyjmujących VKA (8,67% rocznie vs 1,1% rocznie).⁴⁶ Zaobserwowano również, że u chorych z AF przyjmujących rywaroksaban mniejsza przepuszczalność skrzepów osocza, oceniona po 24–30 godzin od przyjęcia rywaroksabanu, pozwalała na przewidywanie wystąpienia naczyniomózgowych zdarzeń niedokrwiniowych (HR 6,64; 95% CI 2,2–20,1) w czasie dłuższej obserwacji, i epizodów poważnego krwawienia (HR 7,38; 95% CI 2,58–21,10), ale nie zgonów.^{47,48} U chorych z AF leczonych rywaroksabanem niewielkie utrzymujące się krwawienie było związane ze zwiększoną przepuszczalnością skrzepu.⁴⁷ Ostatnio odnotowano związek między większym wynikiem w skali ryzyka krwawienia ORBIT a zwiększoną fibrynolizą i luźniejszą strukturą skrzepu w AF.³³ Pomimo wciąż słabo poznanych mechanizmów leżących u podstaw powyższych obserwacji można spekulować (na podstawie badań eksperymentalnych), że gęstsza sieć fibryny w skrzepie w skrzeplinach występujących w naczyniach zaburza gojenie się ran i niekorzystnie wpływa na adhezję, migrację i proliferację komórek, co może nasilać krwawienie, szczególnie z przewodu pokarmowego.⁴⁹ Pozostaje ustalić, czy ocena nieprawidłowości w strukturze sieci fibryny w AF może być pomocna w przewidywaniu zdarzeń krwotocznych podczas leczenia z użyciem VKA i NOAC.



RYCINA 2. Częstość występowania krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków w wieku ≥ 75 lat leczonych doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K i warfaryną na podstawie przełomowych badań z randomizacją

Skróty: CI – przedział ufności, HR – hazard względny; inne: p. RYCINA 1

Szczególne populacje chorych z migotaniem przedsionków zagrożone krwawieniem podczas leczenia przeciwkrzepliwego

Zaawansowany wiek

U starszych chorych ryzyko krwawienia jest większe; niemniej w grupie wiekowej >75 lat obserwuje się ten sam wzorzec, co u młodszych chorych z AF, czyli zmniejszenie częstości występowania ICB, a zwiększenie krwawienia z przewodu pokarmowego podczas przyjmowania NOAC w porównaniu z VKA.⁹ W badaniach fazy 3 dotyczących AF występowały pewne różnice w ryzyku krwawienia u chorych w wieku ≥ 75 lat w zależności od konkretnych antykoagulantów (RYC. 2). Oceniając zastosowanie NOAC u chorych w podeszłym wieku z AF, wykazano zwiększenie częstości występowania poważnego krwawienia pozaczaszkowego u osób otrzymujących obie dawki dabigatranu,⁵⁰ a podobną częstość krwawienia niezależnie od wieku odnotowano w RCT z zastosowaniem apiksabanu, edoksabanu lub rywaroksabanu.^{51–53} W porównaniu z warfaryną tylko stosowanie apiksabanu wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia u chorych >75 lat.^{53,54}

Mała masa ciała

Ryzyko zgonu, udaru mózgu i SE oraz poważnego krwawienia u leczonych przeciwkrzepliwie chorych jest większe u osób z mniejszą masą ciała niż u osób o prawidłowej masie ciała.⁵⁵ Mała masa ciała może zwiększać ekspozycję na wszystkie NOAC i w ten sposób zwiększać ryzyko krwawienia.⁵⁶ Masa ciała ≤ 60 kg stanowi

kryterium dla zmniejszenia dawki apiksabanu.⁵⁷ W największym badaniu oceniającym działanie NOAC w zależności od masy ciała u chorych z AF apiksaban był co najmniej tak samo skuteczny jak warfaryna, ale bezpieczniejszy w przypadku każdej wartości masy ciała, z największym zmniejszeniem ryzyka krwawienia i udaru krwotocznego w grupie z masą ciała ≤ 60 kg.⁵⁵ U chorych z bardzo małą masą ciała (<50 kg) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu były podobne do obserwowanych u pozostałych osób z badanej grupy.⁵⁸ Jednak wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że mały wskaźnik masy ciała ($\text{BMI} < 23,9 \text{ kg/m}^2$) może być czynnikiem predykcyjnym wystąpienia krwawienia u chorych przyjmujących dabigatran.⁵⁹ Warto zauważyć, że często współistniejąca niewydolność nerek może sprawić, że dabigatran będzie mniej korzystną opcją w przypadku starszych chorych z AF i małą masą ciała. Chorych z małą masą ciała przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwie powinno się monitorować pod kątem ryzyka krwawienia.

Przewlekła choroba nerek

U chorych z AF i przewlekłą chorobą nerek (CKD) częściej występują powikłania i zgony z powodu zwiększonego ryzyka zarówno zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, jak i ciężkiego krwawienia, a stratyfikacja ryzyka i leczenie chorych z AF i CKD może stanowić wyzwanie.⁶⁰ Wszystkie NOAC są wydalone przez nerki, choć w różnym stopniu, w maksymalnym w przypadku dabigatranu (80%). Wydalanie przez nerki edoksabanu, rywaroksabanu i apiksabanu wynosi od

powiednio: 50%, 35% i 27%. NOAC usuwane są przez nerki w niezmienionej formie. U wszystkich chorych otrzymujących NOAC czynność nerek należy monitorować co najmniej raz w roku. Co ważne, równoczesne wystąpienie ostrej choroby (np. zakażenia, ostrej niewydolności serca) może przejściowo wpływać na czynność nerek. Warto zauważyć, że wartość przesączania kłębuszkowego (zwłaszcza obliczona za pomocą wzoru MDRD) może być przeszacowana u chorych z niedowagą ze względu na ich zmniejszoną masę mięśniową. W porównaniu z warfaryną wszystkie 4 NOAC wykazały spójną skuteczność i bezpieczeństwo u chorych z łagodną lub umiarkowaną CKD w porównaniu z osobami bez CKD w analizach podgrup głównych badań dotyczących NOAC.^{40,61-63} Wyniki analizy danych z badania ARISTOTLE sugerują, że korzystny wpływ na krwawienie przy stosowaniu apiksabanu w porównaniu z warfaryną staje się bardziej widoczny w przypadku mniejszych wartości klirensu kreatyniny (CrCl), przy jednoczesnym utrzymaniu korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka udaru mózgu.^{40,60} Z drugiej strony nie zaobserwowano korzystnego wpływu na ryzyko krwawienia w przypadku stosowania dabigatranu w dawce 110 mg 2 × dz. w porównaniu z warfaryną u chorych z CrCl >50 ml/min, przy utrzymaniu podobnego zmniejszenia ryzyka udaru mózgu w porównaniu z VKA.⁶²

Ze wszystkich dostępnych badań dotyczących NOAC zasadniczo wykluczano chorych z CrCl mniejszym niż 30 ml/min (z wyjątkiem małej grupy chorych z CrCl 25–30 ml/min przyjmujących apiksaban w badaniu ARISTOTLE). Rywaroksaban, apiksaban i edoksaban (ale nie dabigatran) są zatwierdzone w Europie do stosowania u chorych z ciężką CKD (stadium 4, tj. CrCl 15–29 ml/min), w zmniejszonych dawkach. W Europie NOAC nie powinno się przepisywać chorym z AF i ciężką dysfunkcją nerek (CrCl <15 ml/min) ani chorym dializowanym, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych apiksaban został zatwierdzony w 2014 r. do stosowania u chorych leczonych hemodializą. Stosowanie VKA wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia w tej podgrupie chorych, dlatego decyzja o zastosowaniu VKA u takich chorych jest trudna i powinna opierać się na ocenie ryzyka udaru mózgu u danego chorego, oczekiwanej korzyści netto i preferencjach pacjenta.⁶⁰

W przypadku chorych z AF po przeszczepieniu nerki brakuje danych wysokiej jakości, ale NOAC można stosować, dostosowując dawkowanie do oszacowanej czynności nerek oraz uwzględniając możliwe interakcje lekowe między NOAC a lekami immunosupresyjnymi.⁶⁴

Choroby wątroby

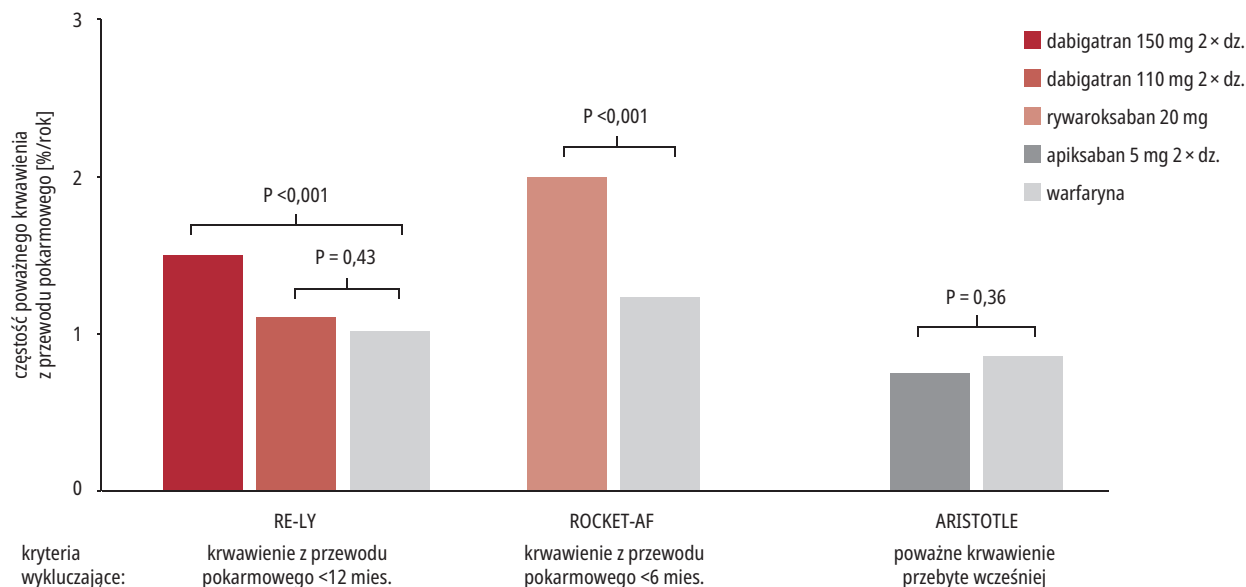
Chorych z aktywną chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby lub trwałym (2 pomiary z ≥7-dniowym odstępem) zwiększeniem aktywności

enzymów wątrobowych (np. aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej ≥2–3 razy powyżej górnej granicy normy) lub stężenia bilirubiny (bilirubiny całkowitej ≥1,5 raza powyżej górnej granicy normy) wykluczano z przełomowych badań nad NOAC w AF.^{13,14,18,58} NOAC są przeciwwskazane u chorych z chorobą wątroby ze współistniejącą koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym marskością klasy C według klasyfikacji Childa i Pugh, natomiast rywaroksabanu nie należy stosować nawet u chorych z AF i marskością klasy B w skali Childa i Pugh z powodu >2-krotnego zwiększenia ekspozycji na działanie leku u takich osób.⁶⁵ Dabigatran, apiksaban i edoksaban można stosować ostrożnie u chorych z marskością wątroby klasy B w skali Childa i Pugh. U chorych z chorobami wątroby obciążonych dużym ryzykiem krwawienia należy rozważyć zastosowanie NOAC w zmniejszonej dawce i zaleca się u nich ścisły nadzór. Lee i wsp.⁶⁶ w badaniu opartym na rejestrze chorych z marskością wątroby leczonych głównie dabigatranem i rywaroksabanem w małych dawkach wykazała, że ryzyko udaru/SE i ICB jest porównywalne jak w przypadku stosowania warfaryny, a ryzyko poważnego krwawienia, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, jest zmniejszone. Przewagę NOAC nad warfaryną w zmniejszaniu ryzyka krwawienia zaobserwowano w grupach z niealkoholową marskością wątroby oraz niezaawansowaną marskością wątroby. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby, u których wystąpiły powikłania, takie jak wodobrzusze, encefalopatia, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej lub wcześniejsze krwawienie z żyłaków przełyku, ta korzyść ze stosowania NOAC była mniejsza, prawdopodobnie z powodu zmniejszonego metabolizmu leku i upośledzonego wydalania wątrobowo-żółciowego.⁵⁹

Warto zauważyć, że hepatotoksyczność obserwowano u mniej niż 1% chorych z AF w badaniach nad NOAC z podobną częstością jak w grupach otrzymujących warfarynę.⁶⁷ Odstawienie leku powodowało zazwyczaj znormalizowanie wartości markerów czynności wątroby w ciągu kilku dni. Należy poszukiwać leżących u podstawy hepatotoksyczności chorób wątroby i stosowania leków hepatotoksycznych, na przykład amiodaronu.

Wcześniejsze poważne krwawienie

W większości przypadków krwawienia spowodowanego przyczynami wtórnymi (np. krwawienie pourazowe) lub odwracalnymi (np. krwawienie z przewodu pokarmowego z powodu polipów okrężnicy lub wrzodu trawiennego), leczenie przeciwkrzepliwie można wznowić po wyeliminowaniu przyczyny krwawienia. Ponowne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego należy rozważyć po 4–7 dniach od epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego, jeżeli korzyści prze-



RYCINA 3. Częstość występowania poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych z migotaniem przedsionków leczonych doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K w porównaniu z warfaryną (na podstawie Chai-Adisaksopha)¹²

Skróty: p. RYCINA 1

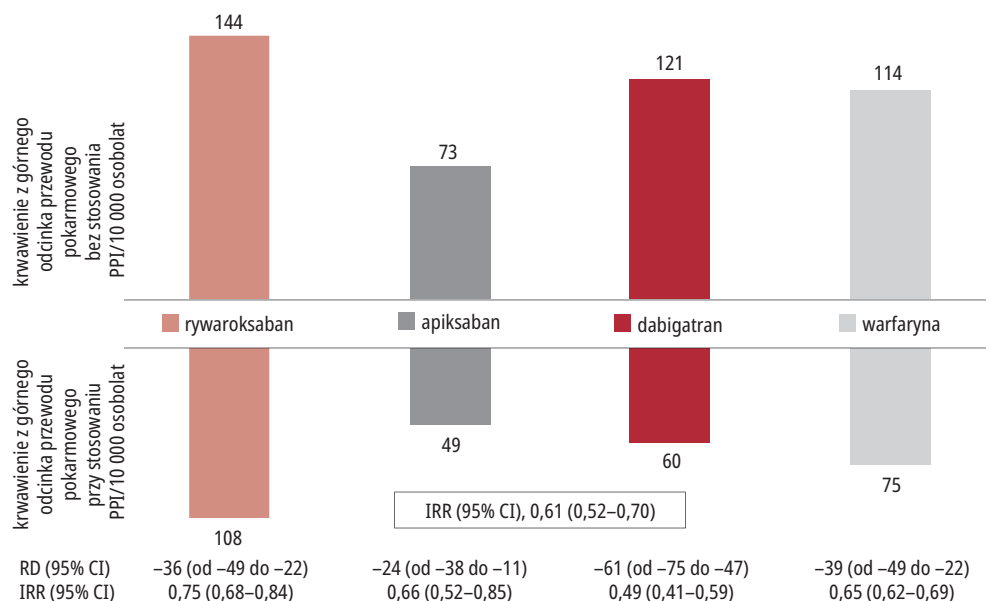
wyższą potencjalne ryzyko nawrotu krwawienia.^{68,69} Czynniki, które należy uwzględnić przed rozpoczęciem lub wstrzymaniem leczenia przeciwkrzepliwego, obejmują identyfikację miejsca krwawienia, obecność odwracalnej/ułeczalnej przyczyny krwawienia i angiodysplazji w przewodzie pokarmowym, starszy wiek, przewlekłe nadużywanie alkoholu i potrzebę stosowania terapii przeciwplatek. Wyniki badań obserwacyjnych nad chorymi po krwawieniu z przewodu pokarmowego sugerują korzyści ze wznowienia leczenia przeciwkrzepliwego bez zwiększenia ryzyka nawrotu krwawienia z przewodu pokarmowego u większości chorych z AF.⁷⁰

W wytycznych ESC z 2016 r. u chorych z AF obciążonych dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie VKA lub NOAC innych niż dabigatran w dawce 150 mg 2 × dz., rywaroksabanu w dawce 20 mg 1 × dz. i edoksabanu w dawce 60 mg 1 × dz. (klasa zalecenia IIa, poziom wiarygodności danych B). Wyeliminowanie modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia, w szczególności nadużywania alkoholu i stosowania inhibitorów cyklooksygenazy-1, ma kluczowe znaczenie dla zminimalizowania ryzyka krwawienia podczas leczenia przeciwkrzepliwego. Co ważne, przełomowe RCT dotyczące AF wskazują, że w przypadku dabigatranu w dawce 110 mg 2 × dz. i apiksabanu w dawce 5 mg 2 × dz. ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego nie jest większe niż przy stosowaniu warfaryny (RYC. 3).⁷

Jednoczesne przyjmowanie inhibitora pompy protonowej wiąże się ze zmniejszeniem o 25–51% częstości hospitalizacji spowodowanych krwawieniem z przewodu pokarmowego podczas

stosowania VKA i NOAC, przy czym najwyraźniejsze zmniejszenie obserwuje się w przypadku dabigatranu w wyniku zmniejszenia bezpośredniej toksyczności leku na błony śluzowe i biodostępności dabigatranu⁷¹ (RYC. 4). Przyczyną około 1 na 12 epizodów poważnego krwawienia u chorych otrzymujących warfarynę lub dabigatran jest nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, najczęściej rak jelita grubego. Krwawienia związane z nowotworem złośliwym manifestują się wcześniej i częściej mają charakter przewlekły niż krwawienia o przyczynie niezidentyfikowanej lub innej niż nowotwór złośliwy. Nie zaobserwowano żadnej różnicy w krótkoterminowych następstwach krwawienia związanego z dabigatranem i związanego z warfaryną; jednak większość chorych wymagała transfuzji krwi i przedłużonego pobytu w szpitalu.⁷¹ Konieczne są dalsze badania prospektywne w celu ustalenia, czy badania przesiewowe – przed rozpoczęciem leczenia przeciwkrzepliwego i po nim – w kierunku nowotworu przewodu pokarmowego, w szczególności najczęściej występującego raka jelita grubego, mogą umożliwić wcześniejsze wykrycie i leczenie raka. Należy jednak rozważyć wstępne badania przesiewowe w populacjach dużego ryzyka.

Według zaleceń producenta spontaniczne ICB w wywiadzie jest przeciwwskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą VKA i NOAC, chyba że przyczyna krwawienia (jak np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi, tętniak lub malformacja tętniczo-żylna lub potrójna terapia przeciwzakrzepowa) została usunięta.^{7,72} Powody, dla których nie wznowia się lub nie rozpoczyna leczenia przeciwkrzepliwego u cho-



RYCINA 4. Częstość hospitalizacji z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stosowania doustnych antykoagulantów razem z inhibitorem pompy protonowej (na podstawie Ray i wsp.⁷¹)

Skróty: IRR – iloraz częstości występowania, PPI – inhibitory pompy protonowej, RD – różnica ryzyka na 10 000 osobolat; inne: p. RYCINA 1

rych z ICB i AF, należy oceniać indywidualnie.⁷³ U chorych z (prawdopodobną) mózgową angiopatią amyloidową występuje bardzo duże ryzyko nawrotu ICB i nie powinno się ich poddawać leczeniu przeciwkrzepliwemu.⁷⁴ Odpowiednia kontrola ciśnienia krwi ma ogromne znaczenie u wszystkich chorych po ICB.⁷³ U niektórych chorych z AF po ICB, a także po nawracającym, trudnym lub niemożliwym do wyleczenia poważnym krwawieniu, można rozważyć zamknięcie uszka lewego przedsionka, chociaż brakuje danych potwierdzających rolę okluzji uszka lewego przedsionka w tej grupie chorych.⁷⁵ Leczenie przeciwplatekcyjne przez ≥1 miesiąc po zamknięciu uszka lewego przedsionka wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem krwawienia u takich chorych, co należy wziąć pod uwagę zwłaszcza u osób z AF w podeszłym wieku.

Małopłytkowość

Szacuje się, że do 3% chorych z AF ma małopłytkowość, zdefiniowaną jako liczba płytek krwi <100 000/μl.⁷⁶ Chociaż małopłytkowość nie chroni przed incydentami zakrzepowozatorowymi, w przełomowym badaniu fazy 3 dotyczącym zastosowania NOAC, wykluczono chorych z AF z liczbą płytek krwi <90 000–100 000/μl.⁵¹⁻⁵³

Obecne wytyczne postępowania u chorych z AF nie zawierają żadnych zaleceń dotyczących stosowania NOAC u chorych z małopłytkowością.^{68,69}

W badaniu retrospektywnym stosowanie VKA u chorych z umiarkowaną małopłytkowością od 50 000 do 100 000/μl (śr. liczba płytek

krwi 87 900/μl), u których występowały AF lub VTE, związane było z 3-krotnie większą częstością występowania niewielkiego krwawienia (5,55 vs 1,84 na 100 osobolat) i tendencją do większego ryzyka poważnego krwawienia. Wszystkie zarejestrowane powikłania krwotoczne wystąpiły przy INR >2,5, co sugeruje, aby stosować węższe docelowe zakresy wartości INR i mniej intensywną antykoagulację doustną.⁷⁷ Sadowska i wsp.⁷⁶ wykazały akceptowalne bezpieczeństwo i skuteczność leczenia przeciwkrzepliwego z użyciem NOAC przy ich zmniejszonych dawkach w kohorcie chorych z AF i umiarkowaną małopłytkowością (śr. liczba płytek krwi 78 000/μl). Rodzaj NOAC (rywaroksaban 15 mg 1 × dz., dabigatran 110 mg 2 × dz. lub apiksaban 2,5 mg 2 × dz.) nie wpływał na ryzyko krwawienia, które można było przewidzieć wyłącznie na podstawie wieku. Pomimo zmniejszenia dawki NOAC obserwowano podobną częstość występowania udaru mózgu lub TIA i zgonu u chorych z małopłytkowością, a także u chorych z prawidłową liczbą płytek krwi. Warto zauważyć, że w literaturze odnotowano kilka przypadków małopłytkowości indukowanej przez NOAC, co przemawia za koniecznością monitorowania liczby płytek krwi podczas stosowania tych leków.⁷⁸

U chorych z ciężką małopłytkowością (<50 000/μl) i AF leczenie przeciwkrzepliwie powinno być zindywidualizowane i ściśle monitorowane ze względu na brak danych z badań klinicznych.

Chorzy na nowotwory złośliwe

AF występuje u około 5% chorych na nowotwory złośliwe w momencie rozpoznania lub w ciągu

pierwszych miesięcy leczenia.⁷⁹ Według aktualnych wytycznych około 80% chorych z AF i nowotworem złośliwym miało wskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.⁸⁰ Warto zauważyć, że występowanie nowotworu złośliwego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanym z małopłytkowością, przerzutami, uszkodzeniem nerek i wątroby, uszkodzeniem naczyń spowodowanym przez guz naciekający jego ścianę, zabiegami inwazyjnymi i radioterapią.⁶⁹

W przypadku chorych na nowotwory złośliwe i AF większość danych pochodzi z badań obserwacyjnych.⁸¹ W RCT obejmujących chorych na nowotwory złośliwe i VTE, w tym badanie Hokusai VTE Cancer z edoksabanem i SELECT-D (Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism) z rywaroksabanem, wykazano, że stosowanie NOAC w porównaniu z dalteparyną wiązało się ze zmniejszeniem częstości nawrotów VTE i zwiększeniem ryzyka poważnego krwawienia, głównie z przewodu pokarmowego. Największe ryzyko krwawienia zaobserwowano u chorych z rakiem przełyku, żołądka oraz układu moczowego.^{82,83}

Shah i wsp.⁸⁴ w badaniu opartym na rejestrze chorych z AF i nowotworami złośliwymi wykazali mniejsze lub podobne częstości występowania krwawienia i udarów mózgu oraz mniejszą częstość występowania VTE u osób przyjmujących NOAC w porównaniu z przyjmującymi VKA. Mimo że występują ograniczenia związane z wielkością próby, najmniejsze częstości występowania VTE i ciężkiego krwawienia zaobserwowano w przypadku apiksabanu. Dane z rejestrów sugerowały częstsze występowanie powikłań krwotocznych u chorych z nowotworem złośliwym i AF w przypadku jednoczesnego występowania przerzutów, zaawansowanej CKD, niedawnego krwawieniem (<30 dni) i dłuższego okresu unieruchomienia.⁸⁵

W wytycznych ISTH (2019) dotyczących stosowania NOAC u chorych z AF i nowotworem złośliwym poddawanych chemioterapii zaleca się zindywidualizowane leczenie przeciwkrzepliwie w oparciu o ocenę ryzyka udaru mózgu i krwawienia oraz preferencje pacjenta. NOAC należy rozważyć u chorych z klinicznie istotnymi interakcjami między VKA i lekami przeciwnowotworowymi, których się nie spodziewa w przypadku NOAC, lub u chorych, którzy nie potrafią dostosować się do wymogów monitorowania INR. Preferowanie NOAC w stosunku do VKA lub heparyn zaleca się u chorych poddawanych chemioterapii z nowo zdiagnozowanym AF, z wyjątkiem chorych z rakiem w świetle przewodu pokarmowego i guzem pierwotnym nieleczonym zabiegowo lub aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego.⁸⁶ W przeprowadzonym niedawno badaniu u chorych z rakiem jelita grubego po operacji i chemioterapii pierw-

szego wyboru leczonych NOAC, głównie rywaroksabanem w dawce 20 mg/d, częstości występowania TIA i udaru mózgu, a także poważnego krwawienia, były stosunkowo małe, odpowiednio 4,0% i 1,9%. Zastosowanie NOAC w zmniejszonej dawce wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.⁸⁷ Rzeczywiste dane z praktyki klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NOAC u chorych onkologicznych wskazują na wyraźną korzyść, szczególnie u chorych z dobrym rokowaniem, jednak ich bezpieczeństwo stosowania w określonych podgrupach chorych na nowotwory złośliwe pozostaje do wyjaśnienia.^{88,89}

Leki odwracające działanie

Stosowanie swoistych i nieswoistych leków znoszących działanie NOAC u chorych z AF należy ograniczyć do sytuacji zagrażających życiu, głównie ICB lub krwawienia pourazowego.⁹⁰

Idarucyzumab to fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, który jest swoistym środkiem znoszącym działanie dabigatranu. W ciągu kilku minut wiąże się z 350-krotnie większym powinowactwem niż trombina do wolnego i związanego z trombiną dabigatranu. Reakcja ta jest nieodwracalna.⁹⁰

Idarucyzumab zatwierdzono w Europie w listopadzie 2015 r. Jego stosowanie stało się standardowym działaniem, jeśli jest dostępny, podejmowanym w celu zniesienia działania dabigatranu. W badaniu RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) oceniano bezpieczeństwo i skuteczność idarucyzumabu w dawce 5 g (podawanego jako 2 szybkie bolusy i.v. 2,5 g) u chorych leczonych dabigatranem, u których wystąpiło niekontrolowane lub zagrażające życiu krwawienie (grupa A) lub u chorych bez krwawienia, którzy wymagali natychmiastowej operacji lub innego zabiegu inwazyjnego (grupa B). Głównym punktem końcowym badania RE-VERSE AD było maksymalne procentowe zniesienie przeciwkrzepliwego działania dabigatranu. W opublikowanych wynikach analizy cząstkowych danych (w czasie trwania badania), obejmującej pierwszych 90 uczestników badania RE-VERSE AD w 2015 r.,⁹¹ a następnie w końcowej analizie 503 chorych w 2017 r.⁹² wykazano użyteczność stosowania idarucyzumabu w 2 (wymienionych wyżej) grupach chorych. Idarucyzumab jest obecnie najlepszą opcją terapeutyczną dla chorych z AF leczonych dabigatranem, którzy doświadczają zagrażającego życiu krwawienia.

Andeksanet alfa, który wiąże się z dużym powinowactwem z bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa, a także z heparynami drobnocząsteczkowymi i fondaparinuxem,⁹³ jest zmodyfikowanym ludzkim rekombinowanym białkowym „wabikiem” dla czynnika Xa, który nie wykazuje aktywności katalitycznej dzięki zastąpieniu seryny w miejscu aktywnym alaniną

i usunięciu domeny wiążącej błonę, co wyklucza udział tego białka w tworzeniu kompleksu protrombinazy.^{15,92} Ze względu na farmakodynamiczny okres półtrwania wynoszący 1 godzinę andeksanet podaje się w bolusie, a następnie we wlewie, co prowadzi do normalizacji aktywności anty-Xa w ciągu 2 godzin.

Wyniki 2 RCT (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors trials [ANNEXA]) przeprowadzonych u zdrowych ochotników w wieku od 50 do 75 lat, którzy otrzymywali apiksaban (ANNEXA-A) i rywaroksaban (ANNEXA-R),⁹³ wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania andeksanetu alfa. W badaniu od 3b do 4 fazy, o akronimie ANNEXA-4 potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania andeksanetu alfa u chorych leczonych inhibitorami czynnika Xa, u których wystąpiło ostre, poważne krwawienie.

W maju 2018 r. andeksanet alfa, który jest swoistym środkiem znoszącym działanie doustnych inhibitorów czynnika Xa, został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych, a w 2019 r. w Europie, ale jest obecnie niedostępny w wielu krajach. Z tego powodu dostępne sposoby znoszenia działania inhibitorów czynnika Xa opierają się na nieswoistych strategiach o nieznaną skuteczności, w szczególności na stosowaniu koncentratów czynników kompleksu protrombiny (PCC). PCC są produktami otrzymanymi z osocza, które zawierają 3 (czynniki II, IX i X) lub 4 (dodatkowo czynnik VII) czynniki krzepnięcia dodane do heparyny w zmiennej ilości i naturalnych inhibitorów krzepnięcia, białka C i białka S; są stosowane m.in. w celu zniesienia przeciwkrzepliwego działania VKA u chorych z ciężkim krwawieniem. Aktywowany PCC (znany również jako zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII lub zespół czynników z aktywnością omijającą inhibitor czynnika VIII) zawiera głównie aktywowany czynnik VII wraz z w większości nieaktywnymi czynnikami II, IX i X. U chorych leczonych rywaroksabanem lub apiksabanem, u których wystąpi krwawienie zagrażające życiu, zaleca się PCC lub aktywowany PCC w dawce 50 U/kg.^{16,19}

W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym wykazano, że w rzeczywistej praktyce strategię znoszenia działania przeciwkrzepliwego u chorych z krwawieniem otrzymujących rywaroksaban lub apiksaban znacznie się różni.⁹⁴ W szwedzkim badaniu obejmującym serię 84 przypadków chorych z krwawieniem (75% z AF), którzy wymagali zniesienia działania hamującego czynnik Xa po 9–16 godzinach od ostatniej dawki antykoagulantu, wykazano, że w większości przypadków (70% ICB i 16% krwawienia z przewodu pokarmowego) PCC w dawce 2000 U zastosowano u chorych o masie ciała ≥ 65 kg, a 1500 U u chorych o masie ciała < 65 kg.⁹⁵ Nie zaobserwowano hemosta-

tycznego działania PCC u 30,9% chorych, w przeważającym stopniu u tych z ICB. Należy podkreślić, że 15 chorych zmarło, w tym 13 chorych po ICB (śmiertelność 30-dniowa – 32%), natomiast u 2 chorych wystąpił śmiertelny udar niedokrwienny mózgu w 5. i 15. dniu po wystąpieniu krwawienia.⁹⁶

W analizie 460 przypadków krwawienia zaobserwowanych u chorych otrzymujących NOAC wykazano, że prawie 20% z nich otrzymało witaminę K, co jest nieprzydatne w takich sytuacjach klinicznych.⁹⁴ Nie ma żadnej możliwości, aby podanie witaminy K spowodowało osiągnięcie jakiegokolwiek efektu, a podano ją prawdopodobnie dlatego, że u wielu z tych chorych INR był wydłużony z powodu stosowania rywaroksabanu.⁹⁷

Kwas traneksamowy – lek przeciwfibrinolityczny skuteczny w urazach lub krwotokach poporodowych, działa jako analog lizyny, który zaburza aktywację plazminogenu na fibrynie. U chorych przyjmujących NOAC jego skuteczność jest niepewna, jednak można go użyć.

Świeżo mrożone osocze jest nieskuteczne u chorych z krwawieniem spowodowanym przez NOAC, ale zastosowano je u około 10% chorych w badaniu opublikowanym przez Xu i wsp.⁹⁴ Świeżo mrożone osocze można stosować jako środek zwiększający objętość osocza u chorych po transfuzji, jednak takie postępowanie ma liczne wady, m.in. niesie ryzyko wystąpienia powikłań potransfuzyjnych i ostrej niewydolności serca.

Eksperti zdecydowanie zalecają, aby w każdym szpitalu określić na szczeblu instytucjonalnym zasady postępowania w przypadku krwawienia. W przypadku chorych przyjmujących NOAC zalecenia, w tym protokół opisujący dostępność i wskazania do zastosowania swoistych i nieswoistych środków znoszących ich działanie przeciwkrzepliwe, powinny zostać opracowane przez kardiologów, hematologów, lekarzy intensywnej terapii i innych. Powinny być łatwo dostępne dla wszystkich lekarzy w każdym ośrodku.^{31,68}

Preferencje pacjenta i wiedza na temat zmniejszania ryzyka krwawienia

Optymalne strategie leczenia w celu zapobiegania udarowi mózgu obejmują uwzględnienie preferencji pacjenta i wyznawanych przez niego wartości, które mogą się różnić od preferencji lekarza. Wyniki ankiety sugerują, że chorzy z AF, którzy rozpoczynają doustne leczenie przeciwkrzepliwe, są gotowi ponieść ryzyko 4 epizodów poważnego krwawienia, aby uniknąć 1 poważnego udaru mózgu.⁹⁸ Około połowa chorych, głównie starszych, z niewielkim lub poważnym krwawieniem podczas leczenia przeciwkrzepliwego i bez zdarzeń naczyniomózgowych w wywiadzie, akceptuje małą liczbę epizodów krwawienia (0–3). Nasze ostatnie wyniki badań

TABELA 2. Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K oraz zatwierdzone/zbadane dawki w zapobieganiu udarom w migotaniu przedsionków (na podstawie Diener i wsp.⁵⁴ oraz Steffel i wsp.⁶⁸)

NOAC	Standardowa dawka	Zmniejszenie dawki
apiksaban	2 × 5 mg	2 × 2,5 mg, jeśli 2 z 3: • masa ciała ≤ 60 kg • wiek ≥ 80 lat • stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl) lub jeśli CrCl 15–29 ml/min
dabigatran	2 × 150 mg	nie ma określonych z góry kryteriów zmniejszenia dawki na podstawie ChPL 2 × 110 mg, jeśli: • wiek ≥ 80 lat • jednoczesne stosowanie werapamilu • zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
edoksaban	1 × 60 mg	1 × 30 mg, jeśli: • masa ciała ≤ 60 kg • CrCl ≤ 50 ml/min • jednoczesne leczenie silnym inhibitorem glikoproteiny P
rywaroksaban	1 × 20 mg	1 × 15 mg, jeśli CrCl ≤ 50 ml/min

Na podstawie danych klinicznych i farmakokinetycznych należy rozważyć dostosowanie dawki lub zmianę NOAC, jeśli: wiek ≥ 75 lat, nowotwór złośliwy, jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek lub znaczące interakcje między lekami, zespół kruchości / ryzyko upadku, przewlekła choroba nerek w stadium 4, choroba wątroby, krwawienie w wywiadzie lub predyspozycja do krwawienia, niedawna operacja krytycznego narządu i małopłytkowość.

Skróty: CrCl – klirens kreatyniny, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

potwierdziły, że chorzy z AF bardziej obawiają się poważnego udaru mózgu niż krwawienia, ale są mniej skłonni zaakceptować wystąpienie takiego zdarzenia niepożądanego, jakim jest krwawienie, po wystąpieniu poważnego krwawienia w przeszłości, a także w przypadku utrzymującego się niewielkiego krwawienia, na przykład łatwego występowania podbiegnięć krwawych (siniaków).⁹⁸ Z praktycznego punktu widzenia ważne jest, aby pamiętać, że tylko 1 na 2 chorych z AF leczonych NOAC lub VKA ma świadomość, że najbezpieczniejszym środkiem przeciwbólowym jest paracetamol, a 1 na 4 chorych wie, co ma zrobić, gdy pominie dawkę antykoagulantu. Stwierdzono, że wśród chorych z AF kobiety, chorzy na cukrzycę, chorzy z protezą zastawki serca i niewielkimi krwawieniami są lepiej poinformowani o tych zagadnieniach.⁹⁹ Lepsza edukacja na temat choroby i leczenia przeciwkrzepliwego prawdopodobnie poprawi stosowanie się do zaleceń oraz wyniki terapii u chorych z AF,¹⁰⁰ a działania mające na celu pogłębienie wiedzy powinny być silnie wspierane w codziennej praktyce.

Monitorowanie

Chorzy otrzymujący NOAC prawdopodobnie będą rzadziej kontrolowani w porównaniu z oso-

bami otrzymującymi VKA, ponieważ stężenie NOAC w osoczu nie wymaga rutynowego monitorowania.

W wytycznych European Heart Rhythm Association z 2018 r. dotyczących stosowania NOAC u chorych z AF zaleca się regularne monitorowanie chorych podczas stosowania NOAC, szczególnie tych obciążonych dużym ryzykiem powikłań, z czynnikami ryzyka takimi jak starszy wiek, niewydolność nerek, wiele chorób współistniejących i zespół kruchości.⁶⁸ Podczas każdej wizyty kontrolnej należy ocenić: stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia, stosowanie innych leków, występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawienia, a także innych działań niepożądanych. Szczególną uwagę należy zwrócić na zminimalizowanie modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia oraz na ocenę stosowania optymalnego leku spośród NOAC i jego prawidłowego dawkowania. U chorych bez niewydolności nerek przyjmujących NOAC należy monitorować CrCl co najmniej raz w roku, używając wzoru Cockcrofta i Gaulta. W przypadku niewydolności nerek należy przeprowadzić częstszą ocenę (interwał kontroli w miesiącach można obliczyć z równania CrCl/10). Stężenie hemoglobiny i czynność wątroby należy oceniać co najmniej raz na 6 miesięcy u chorych w wieku ≥ 75 lat (szczególnie w przypadku dabigatranu) lub z zespołem kruchości oraz co roku u pozostałych chorych.

Nieliczne dane wspierają wykonywanie pomiarów stężenia NOAC w osoczu w nagłych wypadkach, przed planowymi zabiegami i podczas długotrwałego leczenia. Istnieje kilka szczególnych sytuacji, w których ocena ekspozycji na lek i nasilenia działania przeciwkrzepliwego może wpłynąć na decyzje kliniczne. Obejmują one: 1) leczenie trombolityczne w udarze mózgu 2) operację lub inny zabieg inwazyjny, 3) potrzebę natychmiastowego zniesienia efektu przeciwkrzepliwego, 4) ekstremalnie dużą masę ciała, 5) znaczne interakcje między lekami (np. po przeszczepieniu narządu, w trakcie terapii antyretrowirusowej), 6) sytuacje, kiedy podejrzewa się nieprzestrzeganie zaleceń w przypadku zakrzepicy, lub przedawkowanie w razie krwawienia.⁹⁷

Wnioski

Jak pokazano w RCT i badaniach obserwacyjnych, stosowanie NOAC było na ogół podobnie lub bardziej korzystne niż stosowanie VKA u większości chorych z AF. Indywidualizację leczenia przeciwkrzepliwego w oparciu o profile korzyści i bezpieczeństwa, a także indywidualne cechy pacjenta należy wziąć pod uwagę w szczególności u chorych z AF o zwiększonym ryzyku krwawienia, takich jak chorzy w podeszłym wieku z kilkoma chorobami współistniejącymi i chorzy na nowotwory złośliwe (TAB. 2). Biorąc pod uwagę duże ryzyko udaru mózgu u większości cho-

rych z AF w porównaniu z ryzykiem krwawienia, należy zastosować odpowiedni schemat dawkowania, a stosowanie zmniejszonych dawek należy ograniczyć do określonych zalecanych sytuacji. Modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia, takie jak stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępnych bez recepty, należy wyeliminować, jeśli tylko jest to możliwe.

INFORMACJE O ARTYKULE

PODZIĘKOWANIA: Badanie zostało wsparte grantem Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (nr N/41/DBS/000 184; dla AU).

KONFLIKT INTERESÓW: AU otrzymała honoraria za wykłady i pokrycie kosztów podróży od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer, producentów NOAC. Pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów w związku z tym artykułem.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Undas A, Drabik L, Potpara T. Bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 47–58. doi: 10.20452/pamw.15136, który został także opublikowany w: *Kardiologia Polska*. 2020; 78: 105–116. doi: 10.33963/KP.15205

Tłumaczył: lek. Szymon Ciuk

PIŚMIENNICTWO

- 1 Camm AJ, Lip GY, 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012; 14: 1385–1413.
- 2 Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a “real world” atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 584–589.
- 3 Potpara TS, Mujovic N, Lip GY. Meeting the unmet needs to improve management and outcomes of patients with atrial fibrillation: Fitting global solutions to local settings. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129: 574–576.
- 4 Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ i wsp. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ.* 2001; 323: 1218–1221.
- 5 Camm AJ, Fox KAA, Peterson E. Challenges in comparing the non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace.* 2018; 20: 1–11.
- 6 Gorczyca-Michta I, Woźniakowska-Kapłon B, Starzyk K i wsp. Evaluation of the recommended prevention of thrombosis in hospitalised patients with atrial fibrillation and high thromboembolism risk. *Kardiologia Polska.* 2018; 76: 625–632.
- 7 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2893–2962.
- 8 Sawicka-Powierza J, Buczkowski K, Chlabicz S i wsp. Quality control of oral anticoagulation with Vitamin K antagonists in primary care patients in Poland: a multi-centre study. *Kardiologia Polska.* 2018; 76: 764–769.
- 9 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–962.
- 10 Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 12: 1419–1424.
- 11 Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 857–864.
- 12 Chai-Adisakopha C, Isayama T, Lim W, Crowther M. The impact of bleeding complications in patients receiving novel oral anticoagulants: a systematic review and metaanalysis. *Haematologica.* 2014; 99: 233.
- 13 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–992.
- 14 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2093–2104.
- 15 Lu G, Deguzman FR, Hollenbach SJ i wsp. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat. Med.* 2013; 19: 446–451.
- 16 Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ i wsp. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1340–1360.
- 17 Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL i wsp. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 12: 320–328.
- 18 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–891.

- 19 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i wsp. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17: 1467–1507.
- 20 Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *Thromb Haemost.* 2005; 3: 692–694.
- 21 Lip GY, Andreotti F, Fauchier L i wsp. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace.* 2011; 13: 723–746.
- 22 Gage BF, Waterman AD, Shannon W i wsp. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001; 285: 2864–2870.
- 23 Hart RG, Pearce LA, Halperin JL i wsp. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology.* 2007; 69: 546–554.
- 24 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R i wsp. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart survey. *Chest.* 2010; 138: 1093–1100.
- 25 Senoo K, Lane D, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation. *Korean Circ J.* 2014; 44: 281–290.
- 26 Gage BF, Yan Y, Milligan PE i wsp. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006; 151: 713–719.
- 27 Fang MC, Go AS, Chang Y i wsp. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 395–401.
- 28 Lip GY, 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.
- 29 Caldeira D, Costa J, Fernandes RM i wsp. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014; 40: 277–284.
- 30 Donzé J, Rodondi N, Waeber G i wsp. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med.* 2012; 125: 1095–1102.
- 31 Apostolakis S, Lane DA, Guo Y i wsp. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients with Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 861–867.
- 32 O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE i wsp. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3258–3264.
- 33 Drabik AL, Matusik PT, Undas A. The ORBIT bleeding score is associated with lysis and permeability of fibrin clots. *Kardiologia Polska.* 2019; 77: 1182–1185.
- 34 Borre ED, Goode A, Raitz G i wsp. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost.* 2018; 118: 2171–2187.
- 35 Chang G, Xie Q, Ma L i wsp. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019. [Epub ahead of print].
- 36 Singer DE. Methodologic problems in the assessment of bleed scores. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 481.
- 37 Chao TF, Lip GY, Lin YJ i wsp. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 157–161.
- 38 Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GY. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2018; 131: 185–192.
- 39 Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A i wsp. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED Score. The AMADEUS Trial. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 2261–2266.
- 40 Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L i wsp. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2821–2830.
- 41 Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J i wsp. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016; 387: 2302–2311.
- 42 Khan AA, Lip GY. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019; 115: 31–45.
- 43 Drabik L, Wołkow P, Undas A. Denser plasma clot formation and impaired fibrinolysis in paroxysmal and persistent atrial fibrillation while on sinus rhythm: association with thrombin generation, endothelial injury and platelet activation. *Thromb Res.* 2015; 136: 408–414.

- 44 Collen A, Maas A, Kooistra T i wsp. Aberrant fibrin formation and cross-linking of fibrinogen Nieuwegein, a variant with a shortened Aalpha-chain, alters endothelial capillary tube formation. *Blood*. 2001; 97: 973–980.
- 45 Drabik L, Wołkow P, Undas A. Fibrin clot permeability as a predictor of stroke and bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017; 48: 2716–2722.
- 46 Drabik L, Konieczńska M, Undas A. Clot lysis time predicts stroke during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020; 36: 119–126.
- 47 Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005; 129: 307–321.
- 48 Mirshahi S, Varin R, Soria J. Importance of clot permeability and clot degradability for determination of rivaroxaban efficacy. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129: 367–369.
- 49 Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z i wsp. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev*. 2011; 91: 931–972.
- 50 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ i wsp. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011; 123: 2363–2372.
- 51 Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT i wsp. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003432.
- 52 Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM i wsp. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism. *Circulation*. 2014; 130: 138–146.
- 53 Halvorsen S, Atar D, Yang H i wsp. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1864–1872.
- 54 Diener HC, Aisenberg J, Ansell J i wsp. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017; 38: 860–868.
- 55 Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH i wsp. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight: insights from the Aristotle Trial. *Circulation*. 2019; 139: 2292–2300.
- 56 Braekkan SK, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Algra A. Obesity and risk of bleeding: the SMART study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 14: 65–72.
- 57 Góralczyk T, Papuga-Szela E, Zuk J, Undas A. Measurement of apixaban concentrations in real-world clinical and laboratory settings: the first Polish experience. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128: 324–326.
- 58 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
- 59 Lee CH, Lin TY, Chang SH i wsp. Body mass index is an independent predictor of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 771–778.
- 60 Reinecke H, Brand E, Mesters R i wsp. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 705–711.
- 61 Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT i wsp. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016; 134: 24–36.
- 62 Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J i wsp. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014; 129: 961–970.
- 63 Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y i wsp. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. *Circulation*. 2016; 134: 37–47.
- 64 Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: Benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke*. 2013; 44: 2935–2941.
- 65 Kubitz D, Roth A, Becka M i wsp. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 89–98.
- 66 Lee HF, Chan YH, Chang SH i wsp. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and warfarin in cirrhotic patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e011112.
- 67 Caldeira D, Barra M, Santos AT i wsp. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014; 100: 550–556.
- 68 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i wsp. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393.
- 69 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i wsp. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Kardiol Pol*. 2018; 76: 1283–1298.
- 70 Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology*. 2016; 2016: 620–624.
- 71 Ray WA, Chung CP, Murray KT i wsp. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA*. 2018; 320: 2221–2230.
- 72 Crowther MA, Eikelboom JW. Dual and triple antithrombotic therapies: current patterns of practice and controversies. *Kardiol Pol*. 2018; 76: 937–944.
- 73 Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS i wsp. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 2032–2060.
- 74 Banerjee G, Carare R, Cordonnier C i wsp. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: Essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88: 982–994.
- 75 Litwinowicz R, Bartus M, Czeranowicz P i wsp. Stroke risk reduction after left atrial appendage occlusion in elderly patients with atrial fibrillation: long-term results. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128: 327–329.
- 76 Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Lukaszuk R i wsp. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018; 72: 153–160.
- 77 Lai YF, Goh DYT, How SY i wsp. Safety and efficacy of warfarin in patients with moderate thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2017; 155: 53–57.
- 78 Mima Y, Sangatsuda Y, Yasaka M i wsp. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Intern Med*. 2014; 53: 2523–2527.
- 79 Sanz AP, Gómez JLZ. AF in cancer patients: a different need for anticoagulation? *Eur Cardiol Rev*. 2019; 14: 65–67.
- 80 Chao CH, Wang HY, Kao CH. Occult cancer and thromboembolism: current epidemiology and its practical implications. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128: 539–544.
- 81 Mimier MK, Janczak DT, McBane RD i wsp. Thrombosis of atypical location: how to treat patients in the era of direct oral anticoagulants? *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128: 604–608.
- 82 Raskob GE, van Es N, Verhamme P i wsp. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Eng J Med*. 2018; 378: 615–624.
- 83 Young AM, Marshall A, Thirlwall J i wsp. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2017–2023.
- 84 Shah S, Norby FL, Datta YH i wsp. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018; 2: 200–209.
- 85 Potpara TS, Lip GY. Oral Anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58: 177–194.
- 86 Delluc A, Wang TF, Yap ES i wsp. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 17: 1247–1252.
- 87 Stepien K, Nowak K, Zalewski J, Undas A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with colorectal cancer: a single center experience. *Kardiol Pol*. 2019; 77: 1186–1189.
- 88 Banasiak W, Zymliński R, Undas A. Optimal management of cancer patients with acute coronary syndrome. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128: 244–253.
- 89 Undas A, Drabik L. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2020; 23: 10–18.
- 90 Crowther M, Cuker A. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? *Kardiol Pol*. 2019; 77: 3–11.
- 91 Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Eng J Med*. 2015; 373: 511–520.
- 92 Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Eng J Med*. 2017; 377: 431–441.
- 93 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ i wsp. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Eng J Med*. 2015; 373: 2413–2424.
- 94 Xu Y, Gomes T, Mamdani M i wsp. Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational study. *Chest*. 2017; 152: 81–91.
- 95 Majeed A, Ågren A, Holmström M i wsp. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017; 130: 1706–1712.
- 96 Eikelboom JW, Quinlan DJ, Van Ryn J, Weitz JL. Idarucizumab the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation*. 2015; 132: 2412–2422.
- 97 Tripodi A, Braham S, Scimeca B i wsp. How and when to measure anticoagulant effects of direct oral anticoagulants? Practical issues. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128: 379–385.
- 98 Rusin G, Konieczńska M, Bijak P i wsp. Bleeding tolerance among patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation. *Can J Cardiol*. 2019. [Epub ahead of print].
- 99 Konieczńska M, Sobieraj E, Bryk AH i wsp. Differences in knowledge among patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vitamin K antagonists. *Kardiol Pol*. 2018; 76: 1089–1096.
- 100 Grzesk G, Janiszewska E, Malinowski B i wsp. Adherence in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. *Kardiol Pol*. 2018; 76: 1562–1563.