

# Zasady stosowania zredukowanych dawek doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

## Opinia ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Iwona Gorczyca-Głowacka<sup>1\*</sup>, Agnieszka Kapłon-Cieślicka<sup>2\*</sup>, Marcin Wełnicki<sup>3</sup>, Filip Szymański<sup>4</sup>, Marcin Barylski<sup>5</sup>, Artur Mamcarz<sup>3</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>6</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,7</sup>

**Recenzenci:** Katarzyna Mizia-Stec<sup>8</sup>, Anna Tomaszuk-Kazberuk<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

<sup>5</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>7</sup>I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>8</sup>I Oddział Kardiologii, Górnośląskie Centrum Medyczne w Katowicach

<sup>9</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

\*Autorstwo równorzędne.

### Jak cytować / How to cite:

Gorczyca-Głowacka I, Kapłon-Cieślicka A, Wełnicki M, et al. Rules for the use of reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. The expert opinion of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2022; 80(12): 1299–1306, doi: 10.33963/KPa2022.0286

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, al. IX Wieków Kielc 19A, 25–616 Kielce, tel: +48 604 407 956, e-mail: iwona.gorczyca@interia.pl

Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2022

## STRESZCZENIE

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) są powszechnie stosowane w prewencji udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Pomimo zdefiniowanych zasad stosowania pełnych i zredukowanych dawek NOAC istotny odsetek pacjentów z AF jest leczonych niewłaściwą dawką NOAC. W dokumencie przedstawiono podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania zredukowanych dawek NOAC oraz zaproponowano algorytm ułatwiający dobór właściwej dawki NOAC.

**Słowa kluczowe:** apiksaban, dabigatran, dawka zredukowana, rywaroksaban

## WSTĘP

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowi integralny element opieki nad pacjentami z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [1]. Obecnie powszechnie stosowane są doustne koagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), których

skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w licznych badaniach [2–4]. Leki z grupy NOAC zarejestrowane są w dawkach standardowych i zredukowanych, a kryteria redukcji dawki są precyzyjnie określone. Stosowanie dawek NOAC zgodnie ze wskazaniami jest kluczowe dla zapewnienia skuteczności i bezpieczeństwa terapii, a dobór dawki NOAC zależy od wieku,

masy ciała, funkcji nerek, ryzyka krwawienia i stosowanych leków [1, 5]. Zastosowanie dawek NOAC niezgodnie ze wskazaniami może prowadzić do zmniejszenia skuteczności profilaktyki przeciwkrzepliwiej lub zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych [6]. W badaniu ORBIT-AF II (*The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II*) wykazano, że zastosowanie NOAC w dawce nadmiernej lub niedostatecznej wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, zawału serca, krwawienia i zgonu w porównaniu z pacjentami leczonymi rekomendowanymi dawkami NOAC [6]. Szczególnie niekorzystne jest stosowanie zredukowanych dawek NOAC bez uzasadnienia klinicznego, ponieważ istotnie obniża to ochronę przeciwudarową.

### ZREDUKOWANE DAWKI NOAC W BADANIACH KLINICZNYCH

Leki z grupy NOAC w dużych badaniach klinicznych okazały się co najmniej tak samo skuteczne jak antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) i cechowały się lepszym profilem bezpieczeństwa. Jednak badania, na podstawie których zarejestrowano NOAC w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF, różniły się metodologicznie w kwestii zastosowania zredukowanych dawek. W badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) [2] dabigatran zastosowano w dawce 150 mg 2 razy dziennie i 110 mg 2 razy dziennie oraz niezależnie dla dwóch dawek oceniano punkty końcowe. Natomiast w badaniu ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) [4] oraz 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*) [3] pacjenci otrzymywali pełne dawki apiksabanu i rywaroksabanu, które były zredukowane zgodnie z ustalonymi kryteriami. Różnice w protokołach wymienionych badań rzutują na zalecaną nomenklaturę. W przypadku dabigatranu należy stosować określenie

„dawka mniejsza”, a w przypadku apiksabanu i rywaroksabanu „dawka zredukowana”.

### Wskazania do stosowania zredukowanych dawek NOAC według wytycznych European Society of Cardiology (ESC) i dokumentu European Heart Rhythm Association (EHRA)

Wskazania do stosowania zredukowanych dawek NOAC u pacjentów z AF są pochodną kryteriów przyjętych w przeprowadzonych badaniach klinicznych [2–4]. Redukowanie dawek NOAC w sytuacjach innych niż zgodnie z opisanymi poniżej kryteriami nie ma poparcia w danych naukowych i nie jest zalecane [1, 5]. Kryteria redukcji dawek NOAC w AF podsumowano w tabeli 1.

W przypadku apiksabanu redukcja dawki jest zalecana, jeżeli spełnione zostaną co najmniej 2 z 3 poniższych kryteriów: wiek  $\geq 80$  lat, masa ciała  $\leq 60$  kg i/lub stężenie kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl. Ważnym czynnikiem, który należy uwzględnić, oceniając wskazania do redukcji dawki NOAC, jest funkcja nerek (patrz dalej). W przypadku dabigatranu zmniejszenie dawki jest zalecane u pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat, a także u chorych leczonych jednocześnie werapamilem (nie ma natomiast konieczności redukcji dawki u chorych otrzymujących diltiazem). Warto podkreślić, że leków z grupy NOAC nie należy stosować w trakcie leczenia itrakonazolem czy ketokonazolem, a także u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), przyjmujących inhibitory proteazy HIV. Jednoczesne stosowanie dronedaronu i dabigatranu jest przeciwwskazane, należy również unikać połączenia dronedaronu z rywaroksabanem [4, 5]. Autorzy przewodnika EHRA proponują, by u pacjentów, którzy nie spełniają standardowych kryteriów redukcji dawki NOAC, przeanalizować dodatkowo możliwe interakcje między lekami zmieniającymi stężenie NOAC oraz ryzyko krwawienia [5].

U pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, systemowe glikokor-

**Tabela 1.** Wskazania do redukcji dawek NOAC u pacjentów z AF. Zmodyfikowano na podstawie [1, 5]

	Dabigatran	Rywaroksaban	Apiksaban
Dawka standardowa	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg
Dawka mniejsza	2 × 110 mg		
Dawka zredukowana <sup>a</sup>		1 × 15 mg	2 × 2,5 mg
Wskazania do redukcji dawki	Wiek $\geq 80$ lat Jednoczesne leczenie werapamilem Wysokie ryzyko powikłań krwotocznych: • zwłaszcza u pacjentów z CrCl 30–49 ml/min • u pacjentów z $\geq 3$ punktami w skali HAS-BLED otrzymujących jednocześnie leki przeciwplatekcyjne	CrCl 15–49 ml/min U pacjentów z $\geq 3$ punktami w skali HAS-BLED otrzymujących jednocześnie leki przeciwplatekcyjne	CrCl 15–29 ml/min Co najmniej 2 z 3 poniższych: • wiek $\geq 80$ lat • masa ciała $\leq 60$ kg • stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl

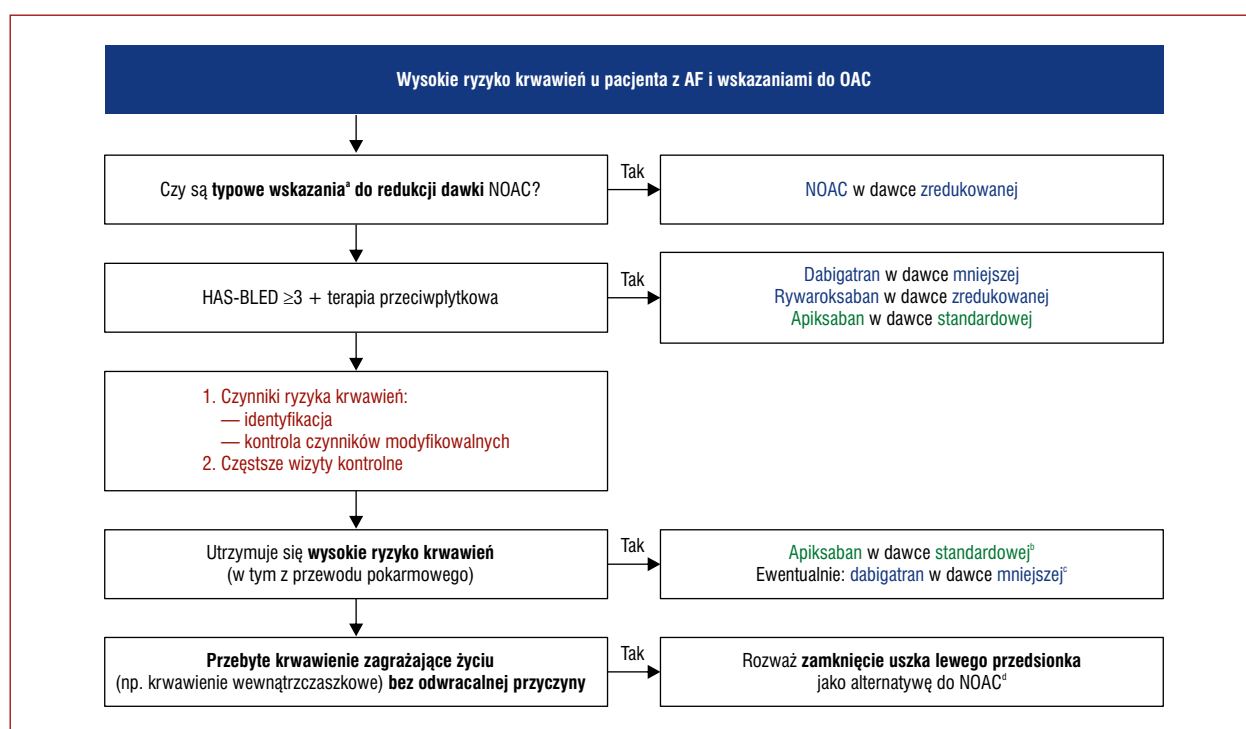
<sup>a</sup>Kryteria redukcji dawki określone w charakterystyce produktu leczniczego, nie w kryteriach włączenia badania III fazy

Skróty: AF (*atrial fibrillation*), migotanie przedsionków; CrCl (*creatinine clearance*), klirens kreatyniny; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

tykosteroidy, amiodaron, klarytromycynę czy selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub obarczo-nych innymi czynnikami ryzyka krwawień (np. zespół kruchości, przebyte krwawienie, niedokrwistość) ryzyko powikłań krwotocznych w trakcie terapii NOAC może być podwyższone, ale żaden z wyżej wymienionych czynników nie upoważnia, jako pojedynczy czynnik, do redukcji dawki NOAC [1, 5]. U pacjentów, u których stwierdza się podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych, należy identyfikować czynniki ryzyka krwawień, częściej przeprowadzać wizyty kontrolne (w tym z oceną m.in. funkcji nerek) i kontrolować modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia zamiast w sposób nieuzasadniony redukować dawki NOAC (chyba że pacjent spełnia kryteria redukcji dawki NOAC) [1]. W przypadku potencjalnych interakcji lekowych należy rozważyć zamianę danego NOAC na NOAC z mniejszym ryzykiem interakcji (np. zamiana dabigatranu na rywaroksaban u pacjentów leczonych werapamillem) [5]. Chociaż w wytycznych ESC z 2020 roku [1] nie pozycjonowano poszczególnych NOAC, apiksaban charakteryzuje się niższym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych (w tym krwawień z przewodu pokarmowego) w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabaniem i może być preferowany u pacjentów z wysokim ryzykiem tych powikłań (w dawce standardowej 5 mg 2 razy na dobę

u pacjentów, u których nie występują typowe wskazania do redukcji dawki) [1, 4, 5, 7, 8]. W wyjątkowych przypadkach u wybranych chorych z nieproporcjonalnie wysokim, niemodyfikowalnym ryzykiem powikłań krwotocznych jako alternatywę można rozważyć zastosowanie dabigatranu w mniejszej dawce (110 mg 2 razy na dobę), ponieważ taka dawka (w przeciwieństwie do zredukowanej dawki rywaroksabanu czy apiksabanu) była testowana w badaniu klinicznym [1, 5]. W analizie *post-hoc* badania RE-LY dotyczącej zastosowania dawek dabigatranu zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną [9]. Proponowany schemat oceny i postępowania u pacjentów z AF, wskazaniami do NOAC i wysokim ryzykiem krwawień przedstawiono na **rycinie 1**.

W duńskim badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zredukowanych dawek NOAC i warfaryny u pacjentów z AF, zredukowana dawka apiksabanu wiązała się z tendencją do większej częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z warfaryną, podczas gdy zredukowana dawka rywaroksabanu i mniejsza dawka dabigatranu wykazywały tendencję do zredukowania częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jednak wyniki te nie różniły się istotnie statystycznie [10].



**Rycina 1.** Proponowany schemat oceny i postępowania u pacjentów z AF, wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego i wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych — opinia Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

\*Zgodnie z tabelą 1; <sup>b</sup>O ile nie występują typowe wskazania do redukcji dawki (patrz tab. 1); <sup>c</sup>U wybranych pacjentów z nieproporcjonalnie wysokim, niemodyfikowalnym ryzykiem powikłań krwotocznych; <sup>d</sup>Po przezcewnikowym zamknięciu uszka lewego przedsionka istnieje konieczność terapii przeciwplytkowej

Skróty: AF (*atrial fibrillation*), migotanie przedsionków; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K; OAC (*oral anticoagulation*), doustne leczenie przeciwkrzepliwie

Należy podkreślić, że nie zaleca się rutynowej redukcji dawek NOAC u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwplatekcyjne (np. po ostrym zespole wieńcowym lub po planowej angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu; patrz dalej) [11]. Rutynowe oznaczanie stężeń NOAC w celu wyboru sposobu dawkowania również nie jest zalecane, ale w rzadkich wypadkach może jednak być potrzebny pomiar stężenia leku we krwi. Dotyczy to następujących sytuacji: potrzeba natychmiastowej operacji, udar niedokrwienny u osoby przyjmującej NOAC, złożone interakcje lekowe, znaczna otyłość albo niedowaga [1, 5].

### **Trudności w realizacji wytycznych dotyczących stosowania zredukowanych dawek NOAC**

Zredukowana dawka NOAC w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych stosowana jest u istotnego odsetka pacjentów z AF. W polskiej populacji pacjentów z AF włączonych do rejestru POL-AF (*POLish Atrial Fibrillation Registry*) NOAC w zredukowanej dawce zastosowano u 36% pacjentów [12]. Pomimo określonych zasad zastosowania standardowych i zredukowanych dawek NOAC obserwuje się istotny odsetek pacjentów z AF leczonych niewłaściwą dawką NOAC. Są to zarówno pacjenci ze wskazaniami do standardowej dawki leczenia zredukowaną dawką NOAC, jak i pacjenci ze wskazaniami do zredukowanej dawki, a otrzymujący standardową dawkę NOAC. W koreańskim badaniu wykazano, że w grupie 53 649 pacjentów z AF leczonych NOAC u 60% badanych zastosowano właściwą dawkę NOAC, u 31% pacjentów zastosowano nieprawidłowo zredukowaną dawkę NOAC, a u 8% pacjentów standardową dawkę NOAC pomimo wskazań do dawki zredukowanej [13]. Pacjenci, u których zastosowano nierekomendowaną dawkę NOAC, byli starsi i mieli wyższy wynik w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc niż pacjenci leczenia NOAC we właściwej dawce NOAC. Rodriguez i wsp. [14] w grupie pacjentów z AF, u których włączano leczenie przeciwkrzepliwe, wykazali, że 76,9% badanych otrzymało właściwą dawkę NOAC: 84% pacjentów leczonych rywaroksabanem, 75% leczonych apiksabanem i 74% leczonych dabigatranem. Nieprawidłowo zredukowaną dawkę NOAC najczęściej stosowano u pacjentów leczonych apiksabanem (22%), a standardową dawkę NOAC u pacjentów ze wskazaniami do dawki zredukowanej najczęściej stosowano u pacjentów leczonych dabigatranem (17%) [14]. Autorzy badania zauważyli, że niewłaściwe dawkowanie było częstsze dla apiksabanu i dabigatranu, czyli leków podawanych 2 razy dziennie.

Istotnym czynnikiem wpływającym na wybór niewłaściwej dawki NOAC jest funkcja nerek. Po pierwsze, w badaniach klinicznych na podstawie wyników, w których zarejestrowano NOAC, i w dokumentach rejestracyjnych funkcja nerek określana była za pomocą formuły Cockrofta-Gaulta i tym wzorem należy się posługiwać w ocenie funkcji nerek. Po drugie, u pacjentów leczonych dabigatranem z kliresem kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) <50 ml/min

nie zaleca się rutynowej redukcji dawki leku, ale należy ją zredukować, gdy współistnieje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych [1, 5]. Ono i wsp. [15] wykazali, że upośledzona funkcja nerek, a także wiek podeszły były predyktorami zastosowania nieprawidłowo zredukowanej dawki NOAC. Z kolei Yao i wsp. [16] w grupie 14 865 pacjentów wykazali, że u 43% z nich stosowano pełną dawkę NOAC pomimo nerkowych wskazań do jej redukcji.

Kolejnym czynnikiem predysponującym do stosowania niewłaściwych dawek NOAC jest wysokie ryzyko krwawienia lub przebyte powikłanie krwotoczne. W praktyce klinicznej obserwuje się częste stosowanie zredukowanej dawki NOAC pomimo braku wskazań (np. u pacjentów z krwawieniami z nosa lub dziąseł). Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi wysokie ryzyko krwawienia oceniane w skali HAS-BLED nie powinno być wskazaniem do zastosowania zredukowanych dawek NOAC. Jednak w wynikach badań Ono i wsp. [15] oraz Jacobs i wsp. [17] zastosowanie nieprawidłowo zredukowanych dawek NOAC było częstsze u pacjentów wysokiego ryzyka krwawienia niż u pacjentów niskiego ryzyka krwawienia. Także w badaniu SAFE-NOACS przebyte powikłanie krwotoczne było czynnikiem predysponującym do zastosowania zredukowanej dawki NOAC [18]. Tymczasem pacjenci po przebyłym powikłaniu krwotocznym często charakteryzują się także podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, co wynika chociażby z odstawienia leczenia przeciwkrzepliwego na czas krwawienia.

### **Wskazania do stosowania zredukowanej dawki NOAC u pacjentów w podeszłym wieku**

Podeszły wiek, rozpatrywany jako jedyne samodzielne kryterium, upoważnia do redukcji dawki tylko w przypadku dabigatranu (dawka 110 mg 2 razy na dobę u pacjentów w wieku ≥80 lat). Należy podkreślić, że u pacjentów w wieku 75–79 lat decyzję dotyczącą zastosowania dawki pełnej czy mniejszej podejmuje się indywidualnie, głównie opierając się na ocenie ryzyka krwawienia i funkcji nerek. W przypadku rywaroksabanu podeszły wiek nie jest kryterium redukcji dawki, a w przypadku apiksabanu — nie może być traktowany jako jedyne kryterium redukcji dawki NOAC. Należy pamiętać, że starszy wiek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF, a nieuzasadnione zmniejszenie dawki apiksabanu czy rywaroksabanu u pacjentów w wieku podeszłym pozbawia ich odpowiedniej ochrony przed udarem niedokrwiennym mózgu. U osób w wieku ≥80. roku życia dawkę apiksabanu należy zmniejszyć (do 2,5 mg 2 razy na dobę) wówczas, gdy stwierdzi się niską masę ciała (≤60 kg) albo istotnie upośledzoną funkcję nerek (stężenie kreatyniny ≥1,5 mg/dl lub CrCl <30 ml/min) [1, 5]. Wiek ma także pośredni wpływ na dawkowanie leków z grupy NOAC, ponieważ jest uwzględniany we wzorze Cockrofta-Gaulta (patrz niżej) [19].

**Tabela 2.** Kryteria redukcji dawek NOAC w migotaniu przedsionków w zależności od CrCl. Zmodyfikowano na podstawie [1, 5]

CrCl [ml/min]	Dabigatran	Rywaroksaban	Apiksaban
>50	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg <sup>b</sup>
30–49	2 × 150 mg lub 2 × 110 mg <sup>a</sup>	1 × 15 mg	2 × 5 mg <sup>b</sup>
15–29	Nie stosować	1 × 15 mg	2 × 2,5 mg
<15 lub dializoterapia	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować

<sup>a</sup>2 × 110 mg, jeżeli wysokie ryzyko krwawień; <sup>b</sup>2 × 2,5 mg, jeżeli spełnione co najmniej 2 z 3 poniższych: stężenie kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl, wiek  $\geq 80$  lat i/lub masa ciała  $\leq 60$  kg  
Skróty: CrCl (creatinine clearance), klirens kreatyniny; NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

### Wskazania do stosowania zredukowanej dawki NOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

U pacjentów leczonych NOAC do oceny funkcji nerek należy stosować wzór Cockrofta-Gaulta [5]. W porównaniu z wartością CrCl uzyskaną na podstawie tego wzoru, CrCl obliczony przy pomocy najczęściej stosowanego przez laboratoria wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) może być istotnie zawyżony, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym i/lub z małą masą ciała [19]. U pacjentów przyjmujących NOAC CrCl powinien być regularnie oceniany — przynajmniej co roku, a u chorych z CrCl  $< 60$  ml/min — zgodnie z zasadą: czas do oceny (w miesiącach) = CrCl/10 (przykładowo u pacjenta z CrCl 50 ml/min kolejna jego ocena powinna zostać przeprowadzona po 5 mies.) [5]. U chorych w wieku podeszłym, z zespołem kruchości lub innymi czynnikami ryzyka należy rozważyć częstszą ocenę CrCl, szczególnie jeżeli pacjent otrzymuje dabigatran [5].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi wszystkie leki z grupy NOAC są przeciwwskazane u pacjentów dializowanych lub z CrCl  $< 15$  ml/min. Znane są jednak doniesienia potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność NOAC (szczególnie apiksabanu i rywaroksabanu) u pacjentów dializowanych [20]. Dabigatran, który w największym stopniu (w 80%) podlega wydalaniu nerkowemu, jest przeciwwskazany u pacjentów z CrCl  $< 30$  ml/min [1, 5, 21]. Przy wyższym CrCl stosowanie zredukowanych vs. standardowych dawek NOAC zależy od tego, czy wskazaniem do NOAC jest AF, czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [1, 5, 20]. Przedstawione poniżej zasady redukcji dawek dostępnych w Polsce NOAC dotyczą pacjentów z AF. U pacjentów z CrCl  $< 50$  ml/min należy zredukować dawkę rywaroksabanu (do 15 mg 1 raz na dobę). W przypadku apiksabanu, który w najmniejszym stopniu (w 27%) ulega eliminacji przez nerki, standardową dawkę (5 mg 2 razy na dobę) należy stosować do CrCl 30 ml/min, chyba że u pacjenta wystąpią co najmniej 2 z 3 poniższych: stężenie kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl, wiek  $\geq 80$  lat i/lub masa ciała  $\leq 60$  kg. Dawkę zredukowaną apiksabanu (2,5 mg 2 razy na dobę) należy stosować jedynie u pacjentów z CrCl 15–29 ml/min oraz u tych chorych, którzy spełniają 2 z 3 wymienionych wcześniej kryteriów [1, 5]. Warto zatem zauważyć, że w ramach oceny wskazań do redukcji dawki apiksabanu należy uwzględnić nie tylko CrCl, ale także stężenie kreatyniny,

chyba że pacjent ma  $< 80$  lat i waży  $> 60$  kg. W przypadku dabigatranu nie zaleca się wprowadzić rutynowej redukcji dawki u pacjentów z CrCl 30–49 ml/min (o ile nie występuje u nich wysokie ryzyko krwawień), ale zgodnie z przewodnikiem EHRA i wytycznymi ESC stosowanie dabigatranu w tej grupie chorych powinno być ostrożne [1, 5]. W tej grupie pacjentów preferowane może być stosowanie innych NOAC. W Stanach Zjednoczonych na podstawie analiz farmakokinetycznych stosowanie dabigatranu w dawce 75 mg 2 razy na dobę dopuszczono u pacjentów z CrCl 15–29 ml/min. W tabeli 2 przedstawiono dawkowanie NOAC w AF w zależności od CrCl. Te kryteria redukcji dawek NOAC nie obowiązują u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną [5, 21].

Należy podkreślić, że przewlekła choroba nerek wiąże się nie tylko ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, ale także z większą możliwością wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nieuzasadniona redukcja dawki NOAC (np. apiksabanu u pacjentów z CrCl 30–50 ml/min, niespełniających 2 z 3 wymienionych kryteriów redukcji dawki) naraża chorych na zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego. Co więcej, u pacjentów z łagodnie obniżoną lub prawidłową funkcją nerek nieuzasadniona redukcja dawki apiksabanu nie wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka poważnych powikłań krwotocznych, zwiększając natomiast ryzyko udaru mózgu [15].

### Wskazania do stosowania zredukowanej dawki NOAC u pacjentów leczonych jednocześnie lekiem/lekami przeciwplatekarnymi

Zastosowanie NOAC z terapią przeciwplatekową jest konieczne u pacjentów z AF i po przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) i/lub z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) w celu zapobiegania incydentom niedokrwiennym i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Po podjęciu decyzji o wdrożeniu skojarzonej terapii przeciwzakrzepowej należy oszacować czas jej trwania, biorąc pod uwagę ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, wieńcowych incydentów niedokrwiennych i krwawień związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym.

Zgodnie z zaleceniami ESC w skojarzeniu z leczeniem przeciwplatekowym preferowanymi lekami przeciwkrzepliwymi są NOAC [1].

Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych badano następujące dawki NOAC u pacjentów z AF po ACS/PCI:

- apiksaban 5 mg 2 razy na dobę w badaniu AUGUSTUS [22];
- dabigatran 110/150 mg 2 razy na dobę w badaniu RE-DUAL (*Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) [23];
- rywaroksaban 15 mg 1 raz na dobę w badaniu PIONEER AF-PCI (*OPenLabel, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention*) [24].

W badaniu PIONEER AF-PCI badano także rywaroksaban w dawce 10 mg 1 raz na dobę (CrCl 30–50 ml/min) oraz w dawce 2,5 mg 2 razy na dobę [23].

Ogólnie rzecz ujmując, zasady redukcji dawki NOAC u pacjentów z AF po PCI i/lub ACS są takie same jak w populacji ogólnej pacjentów z AF. Jeżeli pacjent zgodnie z zasadami ogólnymi ma wskazania do zastosowania zredukowanej dawki NOAC, to należy ją zastosować w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową. Jeśli pacjent ma wskazania do zastosowania standardowej dawki NOAC, należy ocenić ryzyko krwawienia według skali HAS-BLED. U pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia należy rozważyć preferencyjne stosowanie rywaroksabanu w dawce 15 mg 1 raz na dobę zamiast rywaroksabanu w dawce 20 mg 1 raz na dobę na czas leczenia przeciwplatekowego, w celu zmniejszenia ryzyka krwawień. Podobnie u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia należy rozważyć preferencyjne stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg 2 razy na dobę zamiast dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy na dobę na czas leczenia przeciwplatekowego, w celu zmniejszenia ryzyka krwawień [1]. Apiksaban w terapii skojarzonej z lekami przeciwplatekowymi należy stosować w dawce standardowej [1]. Zasady dotyczące wyboru dawki NOAC są takie same w przypadku stosowania NOAC z jednym lub dwoma lekami przeciwplatekowymi. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie EHRA jeśli w trakcie hospitalizacji w ramach leczenia potrójnego zastosowano tikagrelor, przy wypisie preferuje się zmianę tego leku na kłopidogrel [5]. Należy podkreślić, że czas leczenia podwójną terapią przeciwplatekową istotnie się skrócił i standardowo powinien wynosić tydzień, w wyjątkowych przypadkach, u pacjentów wysokiego ryzyka niedokrwienia, można go wydłużyć do miesiąca [1]. Zatem czas potrójnej terapii jest krótki, co znacznie wpływa na bezpieczeństwo jej stosowania.

### **Wskazania do stosowania zredukowanej dawki NOAC u pacjentów po krwawieniu**

Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z AF leczonych NOAC, u których wystąpiło krwawienie, w praktyce klinicznej budzi wiele wątpliwości. Należy podkreślić, że krwawienie w trakcie stosowania NOAC nie jest wskaza-

niem do redukcji dawki NOAC, o ile nie występują kryteria określone w tabeli 1.

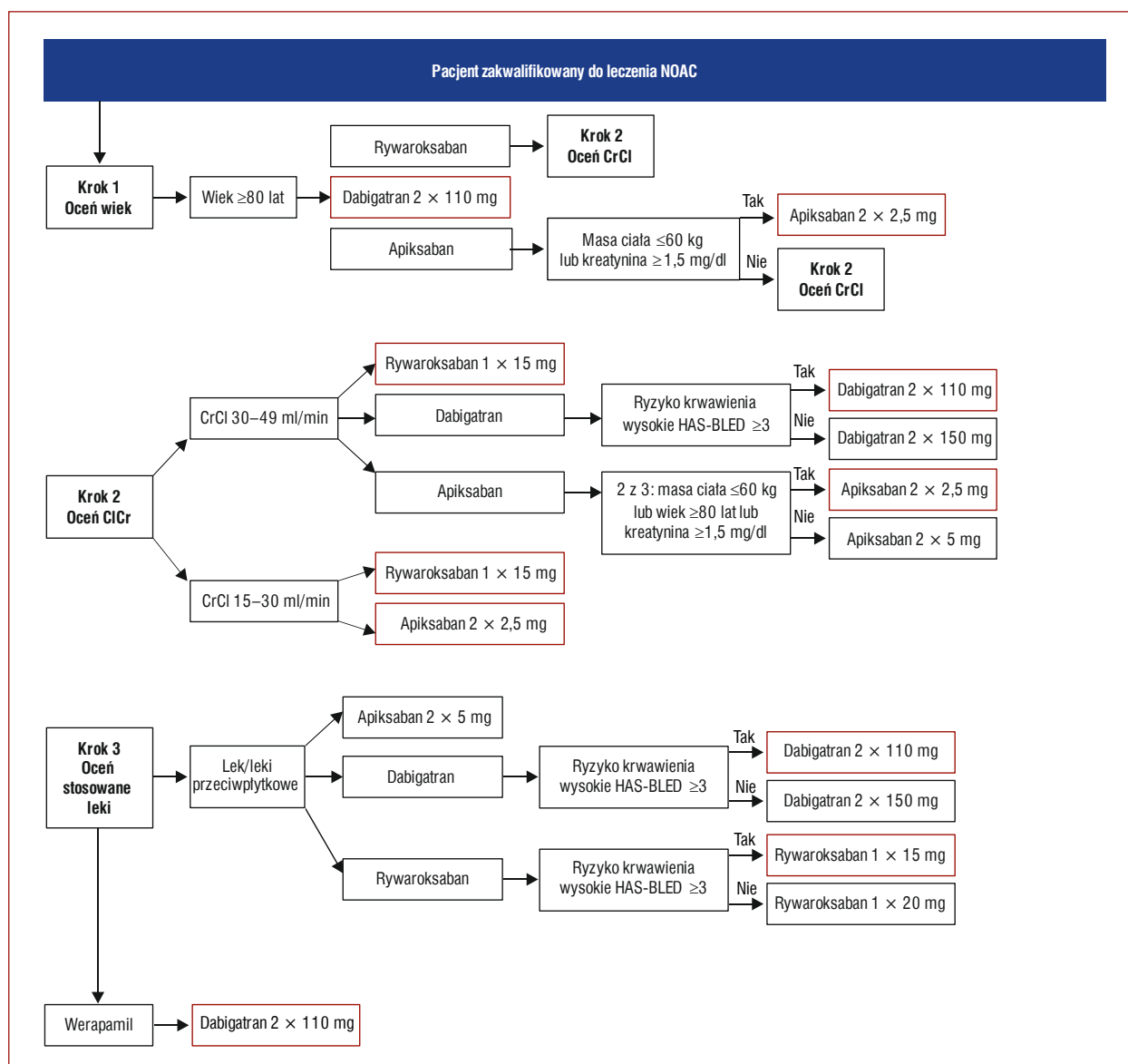
W większości przypadków krwawień łagodnych do-tychczasowe leczenie przeciwkrzepliwe może być stosowane z pominięciem lub opóźnieniem dawki NOAC. W przypadku krwawień poważnych lub zagrażających życiu ponowna decyzja dotycząca włączenia leczenia przeciwkrzepliwego powinna być poprzedzona wnikliwą analizą bilansu korzyści i ryzyka wynikających z leczenia przeciwkrzepliwego. W większość krwawienia mają przyczynę wtórną (np. pourazową, na skutek nadużywania alkoholu) lub odwracalną (np. krwawienie z przewodu pokarmowego spowodowane polipowatością, chorobą wrzodową). W przypadku większości krwawień ponowne stosowanie NOAC jest możliwe po ustąpieniu przyczyny krwawienia. Należy oszacować ryzyko nawrotu krwawienia, możliwość eliminacji czynników wpływających na wzrost ryzyka krwawienia oraz ocenić rodzaj i dawkę leku przeciwkrzepliwego. Zatem ponowne włączenie NOAC po powikłaniu krwotocznym powinno być poprzedzone wnikliwą analizą wskazań do zastosowania zredukowanej dawki NOAC zgodnie z określonymi wskazaniami. W tym celu należy ocenić wiek, funkcję nerek, masę ciała oraz leczenie współistniejące, a następnie zastosować dawkę NOAC zgodnie z tabelą 1. U części pacjentów po przebytych krwawieniu zagrażającym życiu bez odwracalnej przyczyny można rozważyć zamknięcie uszka lewego przedsionka (ryc. 1) [25].

### **PROPOZYCJA ALGORYTMU UŁAWIAJĄCEGO WYBÓR DAWKI NOAC W CODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ**

Kryteria redukcji dawek dla apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu są różne. By wybór rekomendowanej dawki NOAC był prostszy proponujemy algorytm Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej, na podstawie którego można ustalić właściwą dawkę NOAC (ryc. 2). Do kompletnej oceny rekomendowanej dawki NOAC konieczna jest znajomość następujących danych:

- wiek;
- funkcja nerek (CrCl oszacowany wzorem Cockrofta-Gaulta oraz stężenie kreatyniny);
- masa ciała;
- ryzyko krwawienia ocenione za pomocą skali HAS-BLED;
- stosowane leki.

Algorytm obejmuje ocenę trzech kroków — wieku, funkcji nerek oraz stosowanych leków innych niż NOAC. Zachęcamy do krokowego sprawdzania wszystkich czynników, które zgodnie z obowiązującymi wytycznymi są kryteriami obligującymi do zastosowania zredukowanej dawki NOAC. Szczególnie należy zwrócić uwagę na ocenę wszystkich kryteriów u pacjentów leczonych apiksabanem, pamiętając, że do zastosowania zredukowanej dawki apiksabanu konieczne jest spełnienie 2 z 3 kryteriów lub CrCl <30 ml/min. Prezentowany algorytm proponujemy



**Rycina 2.** Algorytm oceny wskazań do zastosowania zredukowanej dawki NOAC u pacjentów z migotaniem przedsionków — opinia Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego  
Skróty: CrCl (creatinine clearance), klirens kreatyniny; NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

stosować u pacjentów, u których leczenie NOAC jest rozpoczynane, ale także u pacjentów już leczonych NOAC, ponieważ wszystkie czynniki będące kryteriami redukcji dawki są zmienne.

## PODSUMOWANIE

Zastosowanie właściwej dawki NOAC ma istotne znaczenie dla rokowania pacjentów z AF. Najczęściej popełnianym błędem w leczeniu przeciwkrzepliwym jest stosowanie zredukowanych dawek NOAC bez wskazań do redukcji dawki. Konieczna jest wnikliwa analiza obecności czynników będących kryteriami redukcji dawki u pacjentów leczonych NOAC, a także regularna ocena parametrów wpływających na wybór dawki NOAC.

## Informacje o artykule

**Konflikt interesów:** Honoraria wykładowe, udział w grupach badawczych: IGG — Bayer, Boehringer Ingelheim; AKC, MW, AM, KJF, BWK — Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer; FS — Boehringer Ingelheim; MB — Bayer, Pfizer.

## Piśmiennictwo

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612, indexed in Pubmed: 32860505.

2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/NEJMoa0905561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
3. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638), indexed in Pubmed: [21830957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/).
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992, doi: [10.1056/NEJMoa1107039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039), indexed in Pubmed: [21870978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21870978/).
5. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021; 23(10): 1612–1676, doi: [10.1093/europace/euab065](https://doi.org/10.1093/europace/euab065), indexed in Pubmed: [33895845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895845/).
6. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(4), doi: [10.1161/JAHA.117.007633](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633), indexed in Pubmed: [29453305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453305/).
7. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation. *Chest.* 2016; 150(6): 1302–1312, doi: [10.1016/j.chest.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.013), indexed in Pubmed: [27938741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938741/).
8. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(8): 738–746, doi: [10.1016/j.jacc.2012.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.019), indexed in Pubmed: [22575324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575324/).
9. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014; 111(5): 933–942, doi: [10.1160/TH13-09-0734](https://doi.org/10.1160/TH13-09-0734), indexed in Pubmed: [24326736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24326736/).
10. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017; 356: j510, doi: [10.1136/bmj.j510](https://doi.org/10.1136/bmj.j510), indexed in Pubmed: [28188243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188243/).
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425).
12. Gorczyca I, Jelonek O, Uziębło-Życzkowska B, et al. Trends in the Prescription of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Results of the Polish Atrial Fibrillation (POL-AF) Registry. *J Clin Med.* 2020; 9(11), doi: [10.3390/jcm9113565](https://doi.org/10.3390/jcm9113565), indexed in Pubmed: [33167503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167503/).
13. Yu HT, Yang PS, Jang E, et al. Label adherence of direct oral anticoagulants dosing and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(12): e014177, doi: [10.1161/JAHA.119.014177](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014177), indexed in Pubmed: [32495677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495677/).
14. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Vora P, et al. Appropriateness of initial dose of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation in the UK. *BMJ Open.* 2019; 9(9): e031341, doi: [10.1136/bmjopen-2019-031341](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031341), indexed in Pubmed: [31542760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542760/).
15. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin k antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(23): 2779–2790, doi: [10.1016/j.jacc.2017.03.600](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600), indexed in Pubmed: [28595692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595692/).
16. Ono T, Ikemura N, Kimura T, et al. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry. *J Cardiol.* 2019; 73(1): 14–21, doi: [10.1016/j.jcc.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.09.003), indexed in Pubmed: [30487057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487057/).
17. Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, et al. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J.* 2019; 27(7-8): 371–377, doi: [10.1007/s12471-019-1267-9](https://doi.org/10.1007/s12471-019-1267-9), indexed in Pubmed: [30949972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949972/).
18. Pharithi RB, Ranganathan D, O'Brien J, et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Ir J Med Sci.* 2019; 188(1): 101–108, doi: [10.1007/s11845-018-1837-7](https://doi.org/10.1007/s11845-018-1837-7), indexed in Pubmed: [29860595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860595/).
19. Chan YH, Chao TF, Lee HF, et al. Impacts of different renal function estimation formulas on dosing of DOACs and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(15): 1808–1810, doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.025), indexed in Pubmed: [33032742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032742/).
20. Li W, Zhou Y, Chen S, et al. Use of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants in atrial fibrillation patients on dialysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1005742, doi: [10.3389/fcvm.2022.1005742](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1005742), indexed in Pubmed: [36176998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36176998/).
21. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54(3), doi: [10.1183/13993003.01647-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019), indexed in Pubmed: [31473594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473594/).
22. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019; 380(16): 1509–1524, doi: [10.1056/NEJMoa1817083](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083), indexed in Pubmed: [30883055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883055/).
23. Ten Berg JM, de Veer A, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377(16): 1513–1524, doi: [10.1056/NEJMoa1708454](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454), indexed in Pubmed: [28844193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844193/).
24. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015; 169(4): 472–8.e5, doi: [10.1016/j.ahj.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.006), indexed in Pubmed: [25819853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819853/).
25. Myrda K, Streb W, Wojakowski W, et al. Long-term outcomes in patients after left atrial appendage occlusion: The results from the LAAO SILESIA registry. *Kardiol Pol.* 2022; 80(3): 332–338, doi: [10.33963/KP.a2022.0047](https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0047), indexed in Pubmed: [35167113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167113/).