

Zasady stosowania nowych doustnych antykoagulantów w codziennej praktyce klinicznej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

Practical guide on the use of new oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation patients

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



WSTĘP

Nowe doustne antykoagulanty (NOAC) już na stałe zagościły w codziennej praktyce klinicznej, wypierając powoli antagonistów witaminy K (VKA). W grupie pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF) stanowią one skuteczną alternatywę, a z perspektywy chorego wiążą się z większym komfortem leczenia. Aby

jednak móc świadomie i bezpiecznie stosować NOAC, trzeba dokładnie poznać wszystkie związane z tym aspekty.

Poniżej przedstawiono podsumowanie zasad stosowania NOAC opracowane przez *European Heart Rhythm Association* (EHRA) [1].

INICJACJA LECZENIA NOWYMI DOUSTNYMI ANTYKOAGULANTAMI I PLANOWANIE WIZYT KONTROLNYCH

Najważniejszymi aspektami terapii przeciwkrzepliwej przy użyciu NOAC u pacjentów z AF są właściwe ustalenie wskazań do takiego leczenia, prawidłowe jego wdrożenie, a następnie monitorowanie. Wskazania do terapii przeciwkrzepliwej zostały szczegółowo opisane w Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w AF z 2012 r. [2].

Decyzja o sposobie leczenia powinna być podjęta wspólnie z pacjentem, po przedstawieniu mu szczegółowych zasad terapii NOAC, poinformowaniu o jej wadach i zaletach, a także uwzględnieniu jej kosztów. Obecnie w Polsce są dostępne 3 leki z grupy NOAC — dabigatran, rivaroksaban

i apiksaban. Podstawowe informacje dotyczące ich działania i dawkowania przedstawiono w tabeli 1 [3–6].

Przy wyborze NOAC należy się kierować m.in. obecnością chorób współistniejących, które mogą wpływać na ich farmakokinetykę, oraz potencjalnymi interakcjami z innymi przyjmowanymi przez pacjenta lekami (*patrz dalej*).

Jak wspomniano, jeszcze przed wdrożeniem terapii pacjent powinien zostać objęty programem edukacyjnym dotyczącym NOAC. Każdemu choremu należy wyjaśnić, jak ważne jest skrupulatne przyjmowanie leków. EHRA zaleca również, aby pacjenci przyjmujący NOAC posiadali przy sobie specjalnie do tego celu stworzone karty, w których jest odnotowywany rodzaj i dawka przyjmowanego preparatu, terminy wizyt kontrolnych, wyniki badań laboratoryjnych i, jeśli wystąpiły, działania niepożądane leków [1]. Zaleca się również podejmowanie działań motywujących pacjenta do uważnego przestrzegania zaleceń lekarskich i adherencji do farmakoterapii NOAC, ponieważ protekcyjny efekt ich działania drastycznie spada po 12–24 h od ostatniej przyjętej dawki. Jak wspomniano, kluczowa jest w tym rola należytej edukacji pacjenta. Ulotki, karty monitorowania terapii czy grupowe sesje edukacyjne mogą przyczyniać się do zwiększenia przestrzegania zaleceń. Pomocna może być także rodzina pacjenta, którą należy włączyć w proces leczenia, jak również urządzenia przypominające o konieczności zażycia leków. Specjalne pudełko na leki ułatwiające dawkowanie czy na przykład przypomnienia w telefonach komórkowych mogą być użytecznym narzędziem poprawiającym skuteczność leczenia.

Również terminy i struktura wizyt kontrolnych powinny być z góry zaplanowane i przedstawione pacjentowi. Opty-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Nowe doustne antykoagulanty zarejestrowane w prewencji zatorów obwodowych i udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

	Dabigatran	Apiksaban	Riwaroksaban
Sposób działania	Bezpośredni inhibitor trombiny	Inhibitor aktywowanego czynnika Xa	Inhibitor aktywowanego czynnika Xa
Dawka	150 mg bid 110 mg bid	5 mg bid 2,5 mg bid	20 mg qd 15 mg qd
Badanie kliniczne trzeciej fazy	RE-LY [3]	ARISTOTLE [4] AVERROES [5]	ROCKET-AF [6]

bid (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę; qd (łac. *quaque die*) — raz na dobę

Tabela 2. Lista parametrów i stanów klinicznych wymagających sprawdzenia podczas wizyt kontrolnych pacjentów z migotaniem przedsionków stosujących antykoagulanty

	Przedział czasowy	Komentarz
Współczynnik stosowania się do zaleceń	Każda wizyta	Poproś pacjenta o przyniesienie na wizytę leków, które mu pozostały; oblicz i zanotuj średni współczynnik stosowania się do zaleceń Przypomnij pacjentowi o istotności regularnego przyjmowania leków Poinformuj pacjenta o dostępnych pomocach ułatwiających pamiętanie o przyjęciu leku (specjalne pudełka na leki, aplikacje na smartfony)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	Każda wizyta	W krążeniu dużym (TIA, udar mózgu, zakrzepy obwodowe) W krążeniu płucnym
Krwawienia	Każda wizyta	Uporczywe krwawienia: sprawdź, czy jest możliwe zapobieganie? (np. IPP, hemoroidektomia). Zmotywuuj pacjenta do kontynuowania terapii przeciwkrzepliwej Krwawienia wpływające na jakość życia lub obarczone ryzykiem: sprawdź czy jest możliwe zapobieganie? Czy trzeba ponownie rozważyć wskazania i dawkowanie leku?
Inne działania niepożądane	Każda wizyta	Wnikliwie oceń związek z NOAC: zdecyduj o kontynuowaniu terapii (motywuując pacjenta), czasowo odstaw (z leczeniem pomostowym heparyną) lub zmień antykoagulant
Inne przyjmowane leki	Każda wizyta	Leki na receptę i bez recepty Wszystkie przyjmowane leki, także te zażywane nieregularnie
Badania laboratoryjne	Raz do roku Co 6 miesięcy Co 3 miesiące Wg wskazań	Hemoglobina, wskaźniki funkcji nerek i wątroby Wskaźniki funkcji nerek, jeśli klirens kreatyniny 30–60 ml/min lub jeśli dabigatran stosowany u pacjentów > 75. rż. lub w złym stanie zdrowia Jeśli klirens kreatyniny 15–30 ml/min Jeśli wystąpią schorzenia wpływające na funkcję nerek lub wątroby

TIA — przejściowy atak niedokrwienny; IPP — inhibitor pompy protonowej; NOAC — nowe doustne antykoagulanty

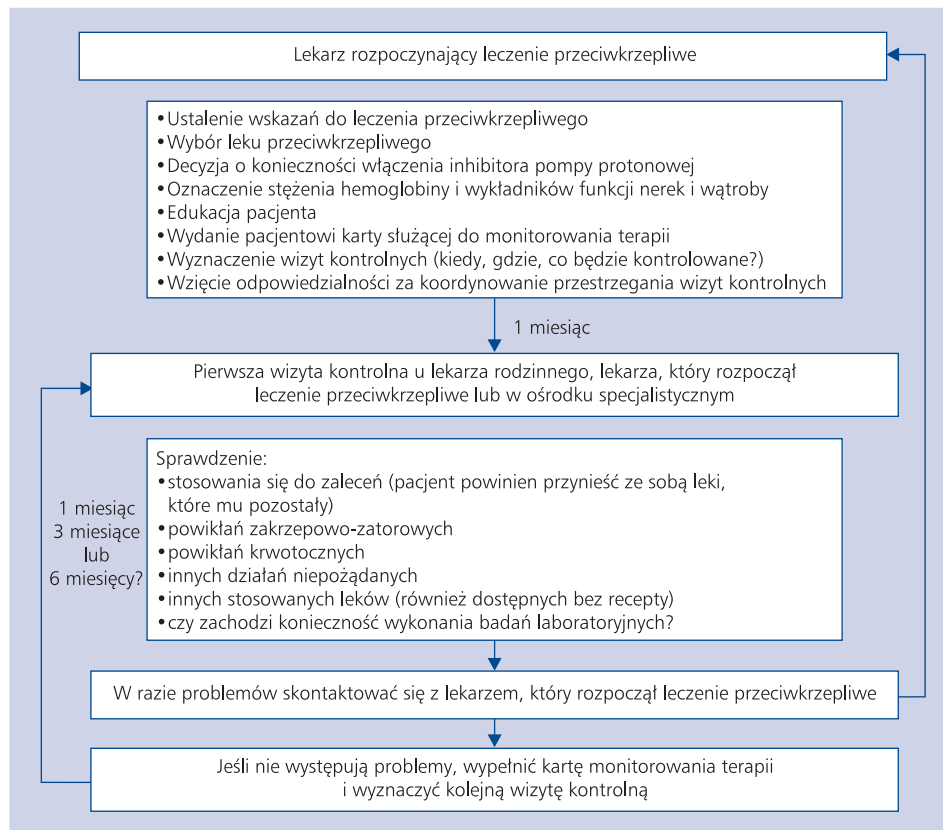
malne wydają się 3-miesięczne odstępy między wizytami, ale okres ten należy dostosować do stanu zdrowia pacjenta (funkcji nerek i wątroby) oraz ryzyka powikłań krwotocznych. Wizyty kontrolne mogą odbywać się u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, lekarza, który wdrożył leczenie NOAC, lub w ośrodku specjalistycznym.

Podczas każdej z wizyt należy pamiętać, aby spytać pacjenta o:

- przestrzeganie zaleceń — można poprosić pacjenta o przyniesienie na wizytę wszystkich tabletek, jakie pozostały mu od czasu zrealizowania ostatniej recepty i na ich podstawie obliczyć, czy przyjmuje on wszystkie dawki;
- incydenty zakrzepowo-zatorowe;

- krwawienia — krwawienie o niewielkim nasileniu może wystąpić u pacjentów leczonych NOAC i nie powinno być wskazaniem do przerwania terapii, trzeba je jednak odnotować w karcie kontroli leczenia i podjąć środki zapobiegające jego wystąpieniu w przyszłości (szczegółowe postępowanie opisano w dalszej części artykułu);
- inne działania niepożądane;
- inne przyjmowane leki — ze względu na możliwe interakcje;
- badania laboratoryjne.

Uwagi dotyczące wszystkich powyższych zagadnień przedstawiono w tabeli 2, a schemat częstości wizyt kontrolnych na rycinie 1.



Rycina 1. Planowanie wizyt kontrolnych u chorych przyjmujących nowe doustne antykoagulanty. Konieczne jest upewnienie się, że pacjenci przyjmują leki regularnie i jest to dla nich bezpieczne. Pomocne w tym mogą być specjalne karty służące do monitorowania terapii, w których są odnotowywane wszystkie wizyty kontrolne, wyniki badań i zmiany leczenia. Pozwala to na lepsze przekazywanie informacji między lekarzami wszystkich specjalności zajmującymi się pacjentem

METODY MONITOROWANIA PARAMETRÓW KRZEPNIĘCIA PODCZAS LECZENIA NOAC

W przypadku NOAC nie jest konieczne rutynowe monitorowanie parametrów krzepnięcia. W odpowiedzi na zmiany w koagulogramie nie należy modyfikować ich dawki. Jednak ilościowa ocena stężenia leków i ich działania antykoagulacyjnego może być istotna w sytuacjach zagrożenia życia, takich jak poważne incydenty zakrzepowe lub krwotoczne, potrzeba pilnej operacji, ostra niewydolność wątroby lub nerek czy wystąpienie interakcji z innymi lekami lub przedawkowanie.

W porównaniu z lekami z grupy VKA, monitorowanie działania NOAC jest znacznie trudniejsze. Oznaczanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) nie ma zastosowania w tej grupie pacjentów [7]. Ponadto wszystkie te preparaty wykazują różny wpływ na parametry krzepnięcia w zależności od aktualnego stężenia leku w osoczu. Dlatego też, aby prawidłowo interpretować parametry krzepnięcia podczas leczenia NOAC, należy znać czas, jaki upłynął od momentu przyjęcia ostatniej dawki leku, a także właściwy dla danej substancji czas, gdy osiąga ona swoje maksymalne stężenie w osoczu (*peak level*) oraz czas, gdy to stężenie jest

minimalne (*through level*). Wyniki otrzymane na podstawie próbki krwi uzyskanej 3 h po przyjęciu leku będą się znacznie różnić od tych uzyskanych po 12 czy 24 h, a nawet po 6 h. W tabeli 3 zestawiono czasy potrzebne do osiągnięcia *peak level* oraz *through level* przez poszczególne NOAC oraz parametry krzepnięcia krwi, na które wpływają te leki. Ponadto, zależnie od ogólnego stanu zdrowia pacjenta, należy niekiedy wziąć pod uwagę również zmiany czasu półtrwania leku, zależne m.in. od funkcji nerek. Jest to szczególnie istotne w przypadku dabigatranu, który jest w większości metabolizowany przez nerki.

Monitorowanie działania dabigatranu

Do jakościowej oceny działania dabigatranu może posłużyć czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT). Związek między stężeniem leku w osoczu a wydłużeniem aPTT jest krzywoliniowy i mogą tu występować znaczne różnice w zależności od użytego rodzaju testu [8]. U pacjentów długotrwale przyjmujących dabigatran w dawce 150 mg 2 razy na dobę (*bid — bis in die*) w momencie osiągnięcia *peak level* aPTT był ok. 2,5-krotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej. Po 12 h od przyjęcia ostatniej dawki leku aPTT 1,5-krotnie przekracza wartość średnią, a tylko u mniej

Tabela 3. Interpretacja parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów leczonych różnymi antykoagulantami

	Dabigatran	Apiksaban	Riwaroksaban
Najwyższe stężenie w osoczu (<i>peak level</i>)	2 h po przyjęciu	1–4 h po przyjęciu	2–4 h po przyjęciu
Najniższe stężenie w osoczu (<i>through level</i>)	12–24 h po przyjęciu	12–24 h po przyjęciu	16–24 h po przyjęciu
Czas protrombinowy	Nie użyteczny	Nie użyteczny	Jeśli jest wydłużony, to może wskazywać na ryzyko krwawienia, ale konieczne jest uwzględnienie norm danego laboratorium
INR	Nie jest użyteczny	Nie użyteczny	Nie użyteczny
aPTT	Przy najniższym stężeniu w osoczu: $\geq 2 \times$ ULN sugeruje zwiększone ryzyko krwawienia	Nie użyteczny	Nie użyteczny
dTT	Przy najniższym stężeniu w osoczu > 200 ng/ml lub > 65 s zwiększone ryzyko krwawienia	Nie użyteczny	Nie użyteczny
Anty-FXa testy chromogeniczne	Nieprzydatne	Brak danych	Ocena jakościowa: brak danych na temat wartości odcięcia dla ryzyka krwawienia lub zwiększonej krzepliwości
ECT	Przy najniższym stężeniu w osoczu: $\geq 3 \times$ ULN zwiększone ryzyko krwawienia	Bez wpływu leku	Bez wpływu leku

INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; aPTT — czas kaolinowo-kefalinowy; dTT — czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu; ECT — ekarynowy czas krzepnięcia; ULN — górna granica normy; FXa — czynnik krzepnięcia Xa

niż 10% populacji stwierdza się wartość 2-krotnie przekraczającą normę i tych pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania czynników mogących dodatkowo zwiększać ryzyko krwawień [8]. W celu oceny aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny wykorzystuje się oznaczenie ekarynowego czasu krzepnięcia (ECT), jednak nie jest to jeszcze badanie powszechnie dostępne [9]. Ocena ilościowa działania dabigatranu i przewidywanie jego aktywności antykoagulacyjnej są możliwe również na podstawie czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT), który wykazuje liniową korelację ze stężeniem dabigatranu w surowicy. Hemoclot® jest dTT skalibrowanym dla dabigatranu. W przypadku podawania dabigatranu 2 razy na dobę wartość Hemoclot® > 200 ng/ml dabigatranu (≥ 12 h po przyjęciu ostatniej dawki) wskazuje na zwiększone ryzyko krwawienia [9, 10].

Monitorowanie działania inhibitorów czynnika Xa — riwaroksabanu i apiksabanu

Do monitorowania działania tych leków nie można stosować aPTT, podobnie jak INR [11]. Czas protrombinowy może dostarczyć pewnych informacji na temat stężenia riwaroksabanu w osoczu, ale należy traktować je raczej jako oznaczenia jakościowe. Ponadto otrzymane wartości ściśle się wiążą z zastosowanym rodzajem testu i w tym kontekście powinny

być interpretowane. Nie ma obecnie danych na temat znaczenia monitorowania czasu protrombinowego u pacjentów leczonych apiksabanem [12].

Testy chromogenne anty-FXa zostały opracowane w celu oceny stężenia w osoczu inhibitorów czynnika krzepnięcia Xa. Dostarczają one wiarygodnych danych, ale konieczne jest opracowanie norm właściwych dla każdego laboratorium i przeprowadzenie badań, na podstawie których będzie ustalonych punkty odcięcia oznaczające zwiększone ryzyko krwawienia lub powikłań zakrzepowo-zatorowych [1].

FARMAKOKINETYKA I MOŻLIWE INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Mimo że, w porównaniu z VKA, NOAC wykazują znacznie mniej interakcji, również przy stosowaniu tej grupy leków należy brać pod uwagę możliwe działania niepożądane występujące po połączeniu z inną substancją. Szczegóły dotyczące wchłaniania, biodostępności i metabolizmu poszczególnych NOAC przedstawiono w tabeli 4 [10, 13–17].

W przypadku NOAC nie obserwuje się tak wielu interakcji z pokarmem jak miało to miejsce przy stosowaniu VKA. Spożywane pokarmy nie mają wpływu na działanie dabigatranu i apiksabanu i te leki mogą być stosowane niezależnie od posiłków [10]. Wchłanianie dabigatranu zależy od równowagi

Tabela 4. Wchłanianie i metabolizm nowych doustnych antykoagulantów [10, 13–17]

	Dabigatran	Apiksaban	Riwaroksaban
Biodostępność	3–7%	50%	66% przy przyjmowaniu niezależnie od pokarmów; prawie 100% przy przyjęciu z pokarmem
Prolek	Tak	Nie	Nie
Klirens pozanerkowy/nerkowy w procentach przyjętej dawki (przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek)	20%/80%	73%/27%	65%/35%
Metabolizm w wątrobie: z wykorzystaniem CYP3A4	Nie	Tak (eliminacja; niewielki udział CYP3A4)	Tak (eliminacja)
Wchłanianie w zależności od przyjmowanego pokarmu	Bez wpływu	Bez wpływu	O 39% lepsze wchłanianie
Wskazane przyjmowanie z pokarmem?	Nie	Nie	Obowiązkowe
Wchłanianie w zależności od przyjmowania H ₂ -blokerów i IPP	Od –12% do –30%	Bez wpływu	Bez wpływu
Działanie u pacjentów rasy żółtej	+25%	Bez wpływu	Bez wpływu
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Dyspepsja u 5–10%	Nie	Nie
Czas połowicznej eliminacji	12–17 h	12 h	5–9 h u osób młodych 11–13 h u osób starszych

IPP — inhibitory pompy protonowej

kwasowo-zasadowej w przewodzie pokarmowym, ale leki, takie jak inhibitory pompy protonowej (IPP) i H₂-blokerzy, tylko nieznacznie wpływają na jego wchłanianie, dlatego też dabigatran może być przyjmowany niezależnie od ich stosowania [15, 16]. Natomiast w przypadku riwaroksabanu przyjmowanie leku wraz z pokarmem zwiększa jego wchłanianie i biodostępność o ok. 39%, dlatego zaleca się bezwzględne przyjmowanie leku w czasie posiłku.

Konieczna jest znajomość potencjalnych interakcji NOAC z innymi lekami, ponieważ w części przypadków stosowanie leków zwiększających stężenie NOAC w osoczu wiąże się z koniecznością redukcji ich dawki w celu uniknięcia potencjalnych powikłań krwotocznych [2]. EHRA przyjęła trójstopniową skalę pomagającą ocenić wpływ leków u pacjenta leczonego za pomocą NOAC:

- lista czerwona — leki, których stosowanie łącznie z NOAC jest przeciwwskazane lub niezalecane;
- lista pomarańczowa — leki, których stosowanie łącznie z NOAC wiąże się z koniecznością dostosowania dawki antykoagulantu w celu uniknięcia negatywnych skutków klinicznych;
- lista żółta — w przypadku stosowania leków z tej listy występują interakcje, ale należy utrzymać dotychczasową dawkę NOAC, jeśli pacjenta stosuje jeden lek z listy, ale jeśli ≥ 2 leki, dawkę NOAC trzeba zmodyfikować.

Należy pamiętać, że NOAC stosunkowo niedawno zostały wprowadzone do powszechnej praktyki klinicznej i niektóre interakcje mogły jeszcze nie zostać opisane. Obecnie na liście

czerwonej dla dabigatranu znajdują się m.in.: dronedaron, ketokonazol, rifampicyna, fenytoina, karbamazepina czy fenobarbital. Na liście pomarańczowej jest werapamil, a na żółtej: amiodaron, chinidyna, klarytromycyna i erytromycyna. Ponadto czynnikami dodanymi dla żółtej listy dla wszystkich leków są podeszły wiek, niska masa ciała i zaburzenia funkcji nerek. W przypadku apiksabanu na żółtej liście znalazły się: ketokonazol, rifampicyna, fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, a na żółtej diltiazem. Riwaroksaban wykazuje interakcje z ketokonazolem i inhibitorami proteazy HIV znajdującymi się na liście czerwonej oraz chinidyną, flukonazolem, cyklosporyną, klarytromycyną, erytromycyną, rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną i fenobarbitalem z listy żółtej [1]. Szczegółową listę znanych obecnie interakcji można również znaleźć pod adresem <http://www.NOACforAF.eu>.

JAK ZMIENIAĆ SCHEMATY LECZENIA PRZECIWKAZRZEPOWEGO?

Podczas zmiany jednego rodzaju terapii przeciwzakrzepowej na inny jest istotna zarówno stała ochrona pacjenta przed incydentami zakrzepowymi, jak i nienarażanie go na nadmierne ryzyko krwawienia. Wymaga to poznania zasad takiego działania i ich stosowania na podstawie znajomości farmakokinetyki i farmakodynamiki poszczególnych leków.

W grupie pacjentów przyjmujących dotychczas VKA leczenie przy użyciu NOAC może być rozpoczęte niezwłocznie (lub korzystniej — kolejnego dnia), jeśli INR jest niższy niż 2,0. Jeśli wartości INR przekracza 2,5, na podstawie czasu

półtrwania VKA (8–14 h dla acenokumarolu i 36–42 h dla warfaryny) należy oszacować, kiedy INR spadnie poniżej tej wartości i wtedy zlecić kolejny pomiar INR. U pacjentów, u których stosowano heparynę niefrakcjonowaną, włączenie NOAC może nastąpić w momencie zniesienia działania heparyny. Natomiast w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych pierwszą dawkę NOAC podaje się w momencie, kiedy przewidziano zastosowanie kolejnej dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Podobnie włączenie heparyny drobnocząsteczkowej i niefrakcjonowanej może nastąpić, kiedy podana miała być kolejna dawka NOAC. Zamiana między preparatami z grupy NOAC może się odbywać w momencie, gdy powinna zostać przyjęta kolejna dawka pierwszego stosowanego preparatu.

Powrót do terapii VKA u pacjentów przyjmujących NOAC, tak jak w przypadku rozpoczynania terapii VKA u pacjentów nieprzyjmujących innych leków przeciwkrzepliwych, wymaga, aby do momentu osiągnięcia terapeutycznych wartości INR stosować VKA wraz z innym lekiem. Zaleca się łączne podawanie NOAC i VKA przez 5–10 dni i monitorowanie wartości INR. Istotne jest, aby pomiary w tym czasie były wykonywane tuż przed przyjęciem kolejnej dawki NOAC, a dodatkowy pomiar INR był przeprowadzony również 24 h po odstawieniu NOAC [1].

PROBLEMY KLINICZNE, KTÓRE MOGĄ WYSTĄPIĆ U OSÓB STOSUJĄCYCH NOAC

Jak wspomniano, terapia przeciwkrzepliwa przy użyciu NOAC wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich i przyjmowania leków o ustalonych porach. Niestety błędy w dawkowaniu zdarzają się przy leczeniu NOAC tak samo jak w przypadku wszystkich innych preparatów, dlatego lekarze praktycy powinni wiedzieć, jak w takich sytuacjach postępować.

W przypadku pominięcia dawki NOAC nie jest zalecane przyjęcie podwójnej dawki leku! W przypadku preparatów dawkowanych 2 razy na dobę, jeśli od czasu, w którym kolejna dawka powinna zostać przyjęta, nie upłynęło 6 h, pacjent może zażyć pominiętą dawkę. Jeśli czas ten jest dłuższy, dawkę trzeba pominąć, a lek należy przyjąć dopiero o kolejnej wyznaczonej godzinie. W przypadku leków dawkowanych raz na dobę postępowanie jest podobne, ale czas, w którym jest możliwe uzupełnienie pominiętej dawki, wydłuża się do 12 h.

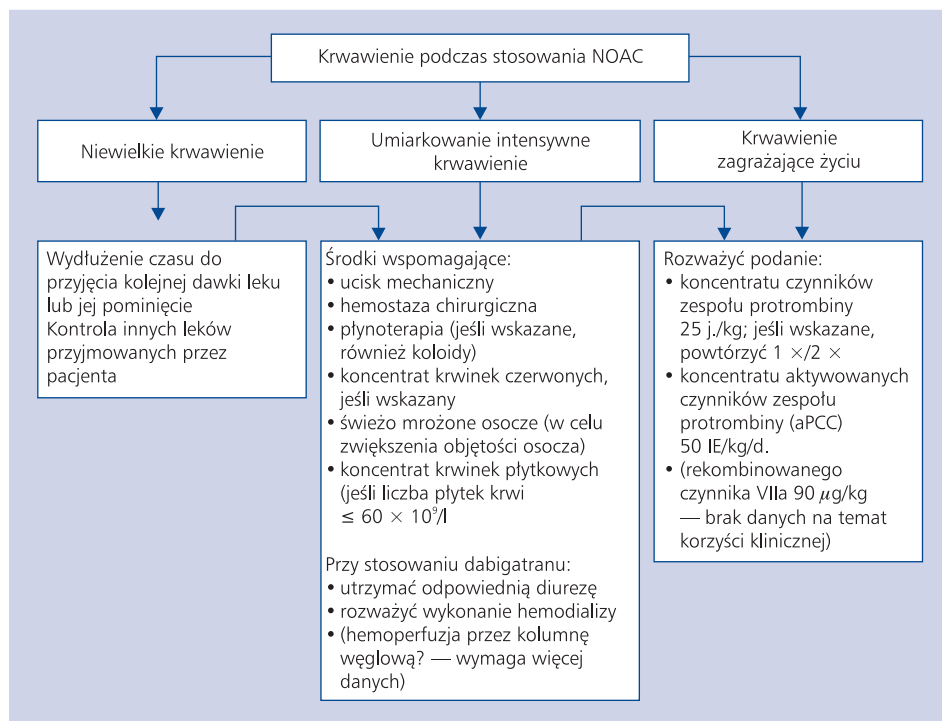
Jeśli pacjent przypadkowo zażyje podwójną dawkę leków, w przypadku preparatów dawkowanych 2 razy na dobę, można pominąć kolejną dawkę, a lek przyjąć ponownie po upływie 24 h od zastosowania podwójnej dawki. Dla preparatów dawkowanych raz na dobę nie zaleca się pomijania dawki, a lek dalej przyjmuje się o ustalonej porze. Natomiast jeśli pacjent nie jest w stanie przypomnieć sobie, czy zażył lek o ustalonej porze, nie zaleca się przyjęcia dodatkowej dawki preparatu przyjmowanego 2 razy na dobę, tylko dalsze przestrzeganie kolejnych godzin dawkowania. Przy preparatach

podawanych raz na dobę należy przyjąć jeszcze jedną dawkę, a kolejną po upływie 24 h.

Przedawkowanie NOAC wiąże się ze wzrostem ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może wymagać hospitalizacji oraz obserwacji. Może ono wystąpić w przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku, ale też u pacjentów z niewydolnością nerek oraz w przebiegu interakcji z innymi preparatami zwiększającymi stężenie NOAC w osoczu. W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku należy rozważyć natychmiastowe przyjęcie węgla aktywowanego (30–50 g), który może zmniejszyć wchłanianie NOAC. Ryzyko wystąpienia krwawienia może w takiej sytuacji zostać oszacowane po oznaczeniu opisanych powyżej specyficznych parametrów krzepnięcia. Nie jest to jednak konieczne ze względu na stosunkowo krótki czas półtrwania leków i brak dostępnych obecnie preparatów niwelujących działanie NOAC. Dlatego też zaleca się obserwację pacjenta pod kątem wystąpienia krwawienia.

Krwawienia przy stosowaniu NOAC mogą wystąpić nie tylko przy przedawkowaniu, ale również przy prawidłowym stosowaniu leków. Postępowanie w tych sytuacjach zależy od nasilenia krwawienia. Za każdym razem pacjenta należy zapytać o rodzaj przyjmowanego leku, jego dawkowanie oraz inne czynniki, które potencjalnie mogły wpłynąć na działanie NOAC. W przypadku krwawień niezagrażających życiu działanie polega na stosowaniu standardowych środków, takich jak ucisk mechaniczny, hemostaza chirurgiczna i płynoterapia [18]. Autorzy większości opracowań podkreślają, że ze względu na krótki czas półtrwania leków i brak specyficznych środków znoszących działanie NOAC, w przypadku niewielkich krwawień przeczekanie ich działania może być korzystniejsze niż agresywne metody leczenia, takie jak hemodializa. Szczegółowo zasady postępowania w przypadku krwawienia przedstawiono na rycinie 2 [8, 19].

Dane dotyczące postępowania w przypadku poważnego krwawienia pochodzą na razie prawie wyłącznie z badań przeprowadzanych *in vitro* lub na modelach zwierzęcych. Nie można zatem oczekiwać ścisłych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku poważnego krwawienia [20]. Poza wszystkimi działaniami podejmowanymi w przypadku krwawień mniej istotnych, w przypadku poważnego krwawienia można rozważyć stosowanie preparatów, takich jak koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny. Ponadto można rozważyć stosowanie preparatów, takich jak koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny. Stosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VIIa czy środków zwiększających krzepnięcie, takich jak kwas traneksamowy czy desmopresyna, wymaga przeprowadzenia większej liczby badań oceniających ich skuteczność kliniczną. Zastosowanie witaminy K i protaminy, użytecznych przy krwawieniach spowodowanych VKA i heparynami, jest całkowicie nieskuteczne w przypadku NOAC.



Rycina 2. Postępowanie w przypadku niewielkiego lub poważnego krwawienia u pacjentów przyjmujących nowe doustne antykoagulanty (NOAC) [8]

Tabela 5. Szacowany okres półtrwania nowych doustnych antykoagulantów u pacjentów w różnym stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek (CKD) w porównaniu z osobami zdrowymi [23, 24]

	Dabigatran	Apiksaban	Riwaroksaban
Klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min CKD I–II stadium	~ 14 h	Brak danych	~ 8,5 h
Klirens kreatyniny 30–60 ml/min CKD III stadium	~ 18 h	Brak danych	~ 9 h
Klirens kreatyniny 15–30 ml/min CKD IV stadium	~ 28 h	Brak danych	~ 9,5 h
Klirens kreatyniny ≤ 15 ml/min CKD V stadium	Brak danych	Brak danych	Brak danych

SYTUACJE SZCZEGÓLNE Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek stosujący NOAC

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) i AF występuje zwiększone ryzyko zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i zwiększone ryzyko krwawienia [20–22]. NOAC mogą skutecznie zredukować ryzyko zakrzepowo-zatorowe u części tych osób, ale ich stosowanie jest ograniczone i wymaga dostosowania dawkowania do funkcji nerek. W tabeli 5 [23, 24] zestawiono okres półtrwania poszczególnych substancji w zależności od klirensu kreatyniny pacjenta, a w tabeli 6 przedstawiono m.in. zależny od funkcji nerek sposób zmiany dawkowania NOAC. Obecnie odradza się stosowanie

NOAC u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 30 ml/min, a tym bardziej mniej niż 15 ml/min ze względu na znikomą liczbę danych dotyczących tej grupy chorych [2]. Zalecenia dotyczące stosowania NOAC u pacjentów z CKD można podsumować następująco:

- NOAC wykazują podobny bilans korzyści do ryzyka jak VKA u pacjentów z CKD [25];
- nie istnieją obecnie badania porównujące skuteczność różnych NOAC u pacjentów z CKD. Mimo że dabigatran jest metabolizowany w większości przez nerki, nie istnieją obecnie dowody, aby upośledzał on ich funkcję. U pacjentów z CKD, szczególnie w stadium III lub wyższym, dabigatran prawdopodobnie nie jest lekiem pierwszego

Tabela 6. Nowe doustne antykoagulanty u pacjentów z niewydolnością nerek — zatwierdzone europejskie wskazania i dawkowanie w przypadku przewlekłej choroby nerek (CKD)

	Dabigatran	Apiksaban	Riwaroksaban
Procent wchłoniętej dawki wydalany przez nerki	80%	27%	35%
Biodostępność	3–7%	50%	66% bez pokarmu (prawie 100% przy przyjmowaniu z pokarmem)
Procent przyjętej dawki wydalany przez nerki	4%	14%	33%
Stosowanie możliwe przy klirensie kreatyniny	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min
Zalecenia dotyczące dawkowania	Przy klirensie kreatyniny ≥ 50 ml/min: bez zmian	Przy stężeniu kreatyniny w osoczu ≥ 1,5 mg/dl: bez zmian	Przy klirensie kreatyniny ≥ 50 ml/min: bez zmian
Dawkowanie w przypadku CKD	Przy klirensie kreatyniny 30–49 ml/min dawka 150 mg bid może być stosowana, ale w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia lub gdy ta dawka jest zalecana, stosuje się 110 mg (<i>patrz</i> : charakterystyka produktu leczniczego)	Przy klirensie kreatyniny 15–29 ml/min lub stężeniu kreatyniny w osoczu ≥ 1,5 mg/dl w połączeniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, lub innymi czynnikami ryzyka (<i>patrz tekst</i>): 2,5 mg bid	15 mg qd, jeśli klirens kreatyniny 15–49 ml/min
Niezalecany w przypadku	Gdy klirens kreatyniny < 30 ml/min	Gdy klirens kreatyniny < 15 ml/min	Gdy klirens kreatyniny < 15 ml/min

bid (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę; qd (łac. *quaque die*) — raz na dobę

wyboru [3, 26]. W przypadku apiksabanu i riwaroksabanu jest konieczna redukcja dawki leków;

- z powodu braku dowodów naukowych uzasadniających stosowanie NOAC u osób z CKD poddawanym dializom, obecnie w tej grupie jest preferowane stosowanie VKA;
- monitorowanie funkcji nerek jest konieczne w celu ustalenia prawidłowego dawkowania i bezpieczeństwa terapii NOAC. Oznaczenia powinny być wykonywane:
 - w CKD stadiach I–II — raz do roku,
 - w CKD stadium III — raz na 6 miesięcy,
 - w CKD stadium IV — raz na 3 miesiące.

Pacjenci poddawani planowym zabiegom chirurgicznym

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego może wymagać czasowego przerwania leczenia NOAC. Aby było to jak najbezpieczniejsze dla pacjenta, czas operacji powinien być dokładnie zaplanowany, a terapia przeciwkrzepliwa przerwana w dokładnie określonym momencie obliczonym z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz rozległości zabiegu i związanego z nim ryzyka krwawienia. Klasyfikację zabiegów w zależności od ryzyka wystąpienia krwawienia przedstawiono w tabeli 7. Zabiegi, które nie wiążą się z istotnym ryzykiem krwawienia lub te, w których jest możliwa miejscowa hemostaza, nie wymagają przerwania stosowania NOAC. Jednak dobrze jest, jeśli są one wykonywane, gdy stężenie NOAC osiąga w osoczu *through level*, a z praktycznego punktu wi-

czenia uzasadnione może być wykonanie zabiegu po 18–24 h od zastosowania ostatniej dawki NOAC i wznowienie jego przyjmowania 6 h po zabiegu, za każdym razem przy zachowaniu środków ostrożności i uprzednim zapewnieniu środków pomocnych w zatamowaniu krwawienia. Zabiegi, które wiążą się z ryzykiem krwawienia powinny być wykonywane po odstawieniu NOAC. Czas odstawienia leków, w zależności od rozległości zabiegu i funkcji nerek, przedstawiono w tabeli 8.

Wznowienie leczenia przeciwkrzepliowego może nastąpić 6–8 h po zabiegach, po których osiągnięto natychmiastową i pełną hemostazę. Natomiast rozpoczynanie leczenia NOAC w ciągu pierwszych 48–72 h po rozleglejszych zabiegach chirurgicznych wiąże się z ryzykiem krwawienia istotniejszym niż to związane z ewentualnymi powikłaniami zakrzepowozatorowymi. Dlatego też zaleca się początkowe leczenie heparyną niefrakcjonowaną, a włączenie NOAC dopiero po upływie 48–72 h [1].

Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym wykonywanym w trybie nagłym

W sytuacji, w której pacjent musi zostać poddany pilnej operacji chirurgicznej, zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania NOAC i, o ile jest to możliwe, odłożenie operacji do czasu upływu 12 h, a lepiej 24 h od przyjęcia ostatniej dawki leku. W przypadku braku takiej możliwości, należy pamiętać, że ryzyko krwawienia jest zwiększone i porównywalne z tym obserwowanym przy stosowaniu VKA [27].

Tabela 7. Klasyfikacja planowych zabiegów chirurgicznych w zależności od ryzyka krwawienia

Interwencje niekoniecznie wymagające przerwania stosowania antykoagulantów
Zabiegi stomatologiczne: — ekstrakcja 1–3 zębów — operacje przyzębia — nacięcie ropnia — wszczepienie implantu
Zabiegi oftalmologiczne: — operacja zaćmy lub jaskry
Endoskopia bez interwencji chirurgicznej
Powierzchnowy zabieg chirurgiczny (np. nacięcie ropnia, niewielkie zabiegi dermatologiczne)
Interwencje obarczone niewielkim ryzykiem krwawienia
Endoskopia połączona z biopsją
Biopsja pęcherza moczowego lub gruczołu krokowego
Badanie elektrofizjologiczne lub ablacja przeskórna podłoża częstoskurczu nadkomorowego (wliczając ablację połączoną z pojedynczym nakłuciem transseptalnym)
Angiografia
Implantacja układu stymulującego serce lub kardiowertera-defibrylatora (z pominięciem sytuacji, w których występują trudne warunki anatomiczne, np. wrodzona wada serca)
Interwencje związane z wysokim ryzykiem krwawienia
Złożone zabiegi ablacyjne w obrębie lewego przedsionka i lewej komory (izolacja żył płucnych; ablacja podłoża częstoskurczów komorowych)
Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe
Operacje klatki piersiowej
Operacje jamy brzusznej
Duże zabiegi ortopedyczne
Biopsja wątroby
Przecewkowa resekcja gruczołu krokowego
Biopsja nerki

W przypadku każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę indywidualne ryzyko krwawienia i ryzyko zakrzepowo-zatorowe oraz ocenić je w porozumieniu z lekarzem wykonującym zabieg.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Zgodnie z zaleceniami ESC pacjenci poddawani kardiowersji, u których AF trwa ≥ 48 h, powinni otrzymywać leki przeciwkrzepliwe przez co najmniej 3 poprzedzające tygodnie lub powinno zostać u nich wykonane przezprzetykowe badanie echokardiograficzne. Terapia przeciwkrzepliwa powinna być kontynuowana przez 4 tygodnie po zabiegu [2]. Nie ma obecnie prospektywnych badań porównujących wyniki kardiowersji podczas przyjmowania NOAC z innymi schematami. Wyniki badania RE-LY pokazały, że odsetek udarów mózgu związanych z kardiowersją podczas leczenia

NOAC był podobny jak u pacjentów przyjmujących VKA [28]. W przypadku apiksabanu i riwaroksabanu publikacje porównujące ich skuteczność nie są obecnie dostępne. Należy również pamiętać, że nie ma testów pozwalających ocenić przyjmowanie leków w okresie 3 tygodni poprzedzających kardiowersję, dlatego też w każdym przypadku, kiedy nie można uzyskać od pacjenta wiarygodnych danych, zabieg należy poprzedzić wykonaniem przezprzetykowego badania echokardiograficznego.

Pacjenci z krwotocznym udarem mózgu

Pacjenci przyjmujący VKA stanowią 12–14% chorych z krwotocznym udarem mózgu, a wytyczne na temat leczenia w tych przypadkach skupiają się przede wszystkim na zniwelowaniu działania VKA [29, 30]. Nie ma obecnie danych mówiących o postępowaniu w przypadku NOAC, ale analogicznie najwłaściwsze byłoby zniesienie działania leku. Jak wspomniano, nie istnieją obecnie substancje mogące to spowodować, dlatego strategia leczenia ogranicza się do przerwania podawania leku i terapii podtrzymującej. Co ciekawe, mimo że podanie witaminy K przerywa działanie VKA, jednak jej wpływ następuje zbyt wolno, aby zapobiec narastaniu krwotoku śródczaszkowego. Analiza badania RE-LY pokazała, że pacjenci z krwotocznym udarem mózgu przyjmujący VKA, leczeni witaminą K, charakteryzowali się podobnym rokowaniem jak chorzy leczeni NOAC, dla których nie istnieje antidotum [31].

Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest wysokie, a ryzyko kolejnego krwawienia niskie, leczenie NOAC można wznowić po 10–14 dniach. Jednak trzeba pamiętać, że takie postępowanie zawsze będzie się wiązać z bardzo wysokim ryzykiem i decyzja o jego wdrożeniu powinna zostać podjęta na podstawie oceny ogólnego stanu zdrowia pacjenta i z uwzględnieniem wszystkich innych czynników ryzyka.

Pacjenci z niedokrwiennym udarem mózgu

Według obecnie obowiązujących zaleceń pacjenci z niedokrwiennym udarem mózgu powinni być leczeni za pomocą rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) podanego w ciągu pierwszych 4,5 h od początku wystąpienia objawów [32]. Jednak takie działanie jest przeciwwskazane u osób leczonych przeciwkrzepliwie. Preparat rtPA może być podany, jeśli od ostatniej dawki NOAC minął czas równy co najmniej 4 okresom półtrwania leku, co w praktyce oznacza ok. 48 h. Zalecenie to nie jest jednak poparte dowodami pochodzącymi z badań naukowych, a raczej opiera się na opiniach ekspertów. Jeśli czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC jest nieznan, przedłużony aPTT (dla dabigatranu) lub czas protrombinowy (dla inhibitorów Xa) wskazuje na wzmożoną aktywność przeciwzakrzepową, leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane. Jednak do czasu aż powszechnie dostępne będą testy pozwalające ocenić siłę przeciwkrzepli-

Tabela 8. Czas przyjęcia ostatniej dawki leku przed planową operacją chirurgiczną

Klirens kreatyniny	Dabigatran		Apiksaban		Riwaroksaban	
	Bez istotnego ryzyka krwawienia i/lub możliwa skuteczna miejscowa hemostaza: wykonać w momencie osiągnięcia najmniejszego stężenia w osoczu (<i>through level</i>)					
	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30 ml/min	Nie zaleca się stosowania	Nie zaleca się stosowania	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
< 30 ml/min	Nie zaleca się stosowania					

Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości stanowiące odstępstwo od reguły: ≥ 24 h przy niskim ryzyku i ≥ 48 h przy wysokim ryzyku; niskie ryzyko — operacja chirurgiczna związana z niskim ryzykiem krwawienia; wysokie ryzyko — operacja chirurgiczna związana z wysokim ryzykiem krwawienia

wego działania NOAC, odradza się leczenie trombolityczne w trakcie ich stosowania, z wyjątkiem przypadków ich prawidłowych wartości.

Po ustąpieniu fazy ostrej udaru niedokrwiennego mózgu dalsze leczenie przeciwkrzepliwe, ze względu na ryzyko wtórnego ukrwotoczenia, zależy od rozmiaru ogniska niedokrwiennego i jest wznawiane wg zasad obowiązujących dotychczas dla VKA:

- po 1 dniu w przypadku przejściowego ataku niedokrwiennego;
- po 3 dniach po niewielkim udarze mózgu, który nie spowodował niepełnosprawności;
- po 6 dniach po udarze mózgu o średniej wielkości;
- po 12 dniach po rozległych udarach mózgu.

Pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową

Istnieje bardzo niewiele danych dotyczących zasadności stosowania leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową. W przypadku badań rejestracyjnych NOAC zdiagnozowany nowotwór stanowił kryterium wykluczenia z badania. Wiele nowotworów może oddziaływać na układ krzepnięcia, podobnie jak różne formy terapii onkologicznej, takie jak chemo- i radioterapia czy leczenie operacyjne. Może to powodować zwiększone ryzyko zarówno krwawienia, jak i incydentów zakrzepowozatorowych [33]. Dlatego też terapia za pomocą NOAC w tej szczególnej grupie pacjentów wymaga ścisłej współpracy lekarza onkologa i kardiologa. Zalecenia w tej grupie chorych można podsumować następująco:

- AF u pacjenta z chorobą nowotworową dodatkowo zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowozatorowych, w tym udaru mózgu i zakrzepicy żyłnej, a jego obecność powinna być wskazaniem do rozważenia terapii przeciwkrzepliwej;
- leczenie powinno być monitorowane przez onkologa i kardiologa;

- Korzystniejsze od stosowania NOAC może być leczenie za pomocą heparyny lub VKA z uwagi na dostępność substancji niwelujących ich działanie i większe doświadczenie kliniczne w przypadku komplikacji;
- leczenie choroby nowotworowej może się wiązać z mielosupresją, co zmusza do monitorowania parametrów morfologii krwi oraz funkcji nerek i w razie potrzeby dostosowania dawki lub odstawienia NOAC;
- w przypadku konieczności operacji u pacjentów z nowotworem leczonych NOAC, postępowanie okołozabiegowe jest takie samo jak w każdym innym przypadku;
- chorzy powinni być uważnie monitorowani pod kątem możliwości wystąpienia krwawienia.

LECZENIE NOAC U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I CHOROBA WIEŃCOWĄ

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i AF decyzja o włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego powinna być podejmowana na podstawie wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc. U osób, które w przeszłości (przed > 1 rokiem) przebyły zawał serca lub z rozpoznaną chorobą wieńcową, korzyści ze stosowania NOAC są porównywalne jak u pacjentów bez choroby wieńcowej [34]. Wskazania w przypadku tych chorych podsumowano w tabeli 9.

Przy leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany AF, którzy przebyli zawał serca w ciągu ostatniego roku, podejmując decyzję o włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego, należy wziąć pod uwagę znacznie więcej czynników. Większość z tych chorych w momencie rozpoznania AF przyjmuje leki przeciwplatekcyjne. Stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego w połączeniu z NOAC co najmniej podwaja ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia [35–37]. Wskazania do leczenia za pomocą NOAC lub VKA w tej grupie osób powinny być ustalone na podstawie skal oceny ryzyka GRACE, HAS-BLED i CHA₂DS₂-VASc. Wskazania i rodzaj możliwych do zastosowania w tej sytuacji preparatów podsumowano w tabeli 10.

Tabela 9. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z nowo rozpoznaniem migotaniem przedsionków i przebyłym w przeszłości ostrym zespołem wieńcowym (> 1 roku)

1. Ponieważ u pacjentów po przebyłym ostrym zespole wieńcowym antagoniści witaminy K są skuteczniejsi niż ASA w małej dawce, to leczenie przeciwzakrzepowe, bez dodatkowej terapii przeciwplatekowej, jest zalecane u większości osób z AF i stabilną chorobą wieńcową
2. Ponieważ przewaga NOAC nad antagonistami witaminy K prawdopodobnie będzie widoczna również u osób z AF i stabilną chorobą wieńcową, to NOAC mogą być skuteczne i bezpieczne w tej grupie pacjentów
3. Mimo że żaden z NOAC nie jest preferowany, zaobserwowano niewielki wzrost częstości występowania zawału serca związany ze stosowaniem dabigatranu, jednak bez wpływu na ogólną korzyść kliniczną
4. W przypadku stosowania dabigatranu rozważne może być stosowanie mniejszej dawki (110 mg bid) w połączeniu z małą dawką ASA (lub kłopidogrelu w przypadku alergii na ASA), zwłaszcza u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowym w przebiegu objawowej miażdżycy

ASA — kwas acetylosalicylowy; AF — migotanie przedsionków; NOAC — nowe doustne antykoagulanty; bid (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę

Tabela 10. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów ze nowo rozpoznaniem migotaniem przedsionków i niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym (< 1 roku)

1. U pacjentów cechujących się niskim do umiarkowanego ryzykiem zakrzepowym w przebiegu objawowej miażdżycy (ryzyko w skali GRACE < 118 pkt.) można rozważyć monoterapię antagonistą witaminy K przez 1–3 miesięcy (lub 6 miesięcy w przypadku implantacji DES), zwłaszcza gdy ryzyko krwawienia jest zwiększone (HAS-BLED \geq 3 pkt.)
2. U pacjentów cechujących się wysokim ryzykiem zakrzepowym w przebiegu objawowej miażdżycy (ryzyko w skali GRACE > 118 pkt.) może być konieczne dodatkowe leczenie jednym lekiem przeciwplatekowym (najlepiej kłopidogrelem), zwłaszcza u osób, u których ryzyko krwawienia jest akceptowalne (HAS-BLED < 3 pkt.)
3. Podwójna terapia przeciwplatekowa, bez dodatkowego leczenia przeciwzakrzepowego, może być alternatywą u pacjentów z niskim wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc (np. \leq 1 pkt.), ale wysokim rezydualnym ryzykiem zakrzepowym w przebiegu objawowej miażdżycy (ryzyko w skali GRACE > 118 pkt.)
4. Jeśli wskazane jest stosowanie dabigatranu, to preferuje się podanie mniejszej dawki (110 mg bid) w połączeniu z małą dawką ASA lub kłopidogrelu
5. Ultramałe dawki rivaroksabanu (2,5 mg bid lub 5 mg bid) w połączeniu z podwójną terapią przeciwplatekową nie zostały przebadane w kontekście AF i obecnie nie mogą być zalecane

DES — stent uwalniający lek antyproliferacyjny; ASA — kwas acetylosalicylowy; AF — migotanie przedsionków; bid (łac. *bis in die*) — 2 razy na dobę

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie NOAC do powszechnego użycia klinicznego jest niewątpliwie jednym z większych osiągnięć w farmakoterapii w ciągu ostatnich lat. Wywarło to ogromny wpływ na wiele aspektów leczenia i wymusiło na lekarzach poszerzenie i uaktualnienie wiedzy. Powyższe opracowanie ma na celu przybliżenie lekarzom praktykom niektórych aspektów postępowania z NOAC, jednak należy zdawać sobie sprawę, że prawdziwe korzyści i być może niebezpieczeństwa z nimi związane będą znane dopiero wówczas, gdy NOAC będą powszechnie i długo stosowane. Wiele sytuacji klinicznych, takich jak ostre zespoły wieńcowe, wymagają przeprowadzenia dalszych badań, które pozwolą na opracowanie ujednoczonych wytycznych uwzględniających stosowanie NOAC.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Uwaga: Fragmenty tekstu omówienia wytycznych EHRA opublikowano jednocześnie jako materiał rozdziału monografii „Prewencja udaru mózgu u chorego z migotaniem przedsionków. Praktyka trudniejsza od wytycznych” pod red. Beaty Wożakowskiej-Kapłon, Krzysztofa J. Filipiaka, Macieją Niewady (Via Medica, Gdańsk 2013). Zapożyczenie za zgodą Autorów i Via Medica.

Piśmiennictwo

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 625–651.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 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.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*, 2010; 160: 635–641.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
7. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med*, 2012; 125: 417–420.
8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 1116–1127.
9. Huisman MV, Lip GY, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 838–847.
10. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2011; 51: 687–694.

11. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Thromb Haemost*, 2010; 32: 673–679.
12. Douxfils J, Mullier F, Robert S et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 985–997.
13. Wang L, Zhang D, Raghavan N et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*, 2010; 38: 448–458.
14. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2006; 46: 549–558.
15. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*, 2008; 36: 386–399.
16. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*, 2008; 47: 47–59.
17. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 2168–2175.
18. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1705–1712.
19. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an openlabel, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*, 2010; 49: 259–268.
20. Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Reverter JC et al. Reversal of apixaban induced alterations of hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with circulating human blood. *AHA Emerging Science Series*, June 20, 2012. *Circulation*, 2012; 126: 520–521 (abstract).
21. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012; 367: 625–635.
22. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. 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.
23. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an openlabel, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*, 2010; 49: 259–268.
24. Kubitzka D, Becka M, Mueck W et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70: 703–712.
25. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2387–2394.
26. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. 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.
27. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY Randomized Trial. *Circulation*, 2012; 126: 343–348.
28. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
29. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*, 1991; 22: 571–576.
30. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010; 41: 2108–2129.
31. Hart RG, Diener HC, Yang S et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*, 2012; 43: 1511–1517.
32. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013; 44: 870–947.
33. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1500–1510.
34. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*, 2012; 125: 669–676.
35. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9–19.
36. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365: 699–708.
37. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2781–2789.