

Dokument EHRA — ważne wskazówki dla lekarza praktyka i jego pacjentów z migotaniem przedsionków

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

Przewodniczący Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



WPROWADZENIE

Zostałem „z urzędu”, razem z przewodniczącym Sekcji Zaburzeń Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego — doc. Przemysławem Mitkowskim, poproszony o skomentowanie ważnego dokumentu, jaki *European Heart Rhythm Association* (EHRA) opublikowało na łamach swego

periodyku, jak i, w okrojonej formie, w jednym z ostatnich numerów „*European Heart Journal*” [1]. Treść tej publikacji znakomicie omówił dr n. med. Filip Szymański w swoim artykule otwierającym niniejszy suplement „Kardiologii Polskiej”.

Chętnie podjąłem się napisania tego komentarza, ponieważ uważam, że dokument opracowany przez EHRA to niezwykle interesujący przewodnik, a właśnie słowo ‘przewodnik’ (*practical guide*) najlepiej opisuje intencje autorów. Nie zdecydowali się oni bowiem na pisanie kolejnych *position paper, statement, consensus*, które ostatnio „rozmnóżły się” w kontekście opinii o nowych doustnych antykoagulantach (NOAC, *novel oral antithrombotics*) w światowych, europejskich czy narodowych pismach kardiologicznych i nie zawsze wnoszą coś nowego czy interesującego do tej dziedziny wiedzy.

Komentowany „przewodnik” najbliższy jest pewnie formie dokumentu, który z opublikowanych dotychczas cenilem najbardziej — opublikowanego w 2011 r. konsensusu włoskich badaczy i lekarzy dotyczącego dabigatranu, w którym po prostu zadano kilkanaście podstawowych, praktycznych pytań, a potem udzielono na nie odpowiedzi [2]. Dokument ten przetłumaczono na język polski i opatrzone w 2012 r. dodatkowymi komentarzami prof. Anetty Undas i autora niniejszej pracy [3].

Ponieważ praktyczny przewodnik EHRA podzielono również na wyraźnie wyodrębnionych 15 części, pozwolę sobie zachować ten szablon w moim komentarzu, odnosząc się do tego, co najważniejsze, moim zdaniem, z zawartych tam wskazówek, opinii i poglądów.

Przed przystąpieniem do podzielenia się z Państwem refleksjami, które nasuwają mi się po lekturze dokumentu, chciałbym przypomnieć, że autorzy praktycznego przewodnika

pod auspicjami EHRA i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) założyli i prowadzą również stronę internetową www.NOACforAF.eu, na której będą publikowane ewentualne zmiany dotyczące tego dokumentu oraz nowe informacje praktyczne.

ROZDZIAŁ PIERWSZY — LOGISTYCZNE INFORMACJE O PACJENCIE Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW LECZONYM ZA POMOCĄ NOAC

Niewątpliwie najważniejszym elementem, który pojawia się w tym rozdziale, jest propozycja ekspertów EHRA dotycząca wystandaryzowanej, takiej samej merytorycznie i graficznie książeczki chorego leczonego za pomocą NOAC w każdym kraju europejskim. Jej anglojęzyczny wzór jest częścią publikacji zarówno na łamach „*Europace*”, jak i „*European Heart Journal*”, ale na stronie www.NOACforAF.eu znajdują już Państwo przetłumaczone wersje w językach: duńskim, francuskim, greckim, hiszpańskim, holenderskim, niemieckim, rosyjskim, słowackim, szwedzkim i włoskim (stan na dzień pisania komentarza: 20.08.2013).

Równie ważne są proponowane schematy wizyt, które zapewne powinno się uwzględnić w rozmowach z płatnikiem, gdy po raz kolejny będą zmieniane zasady wyceny ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

ROZDZIAŁ DRUGI — METODY MONITOROWANIA PARAMETRÓW KRZEPNIĘCIA PODCZAS LECZENIA ZA POMOCĄ NOAC

W rozdziale tym zamieszczono specjalną tabelę dotyczącą interpretowania niektórych parametrów tradycyjnego koagulogramu w przypadku stosowania NOAC, przedyskutowaną przez dra n. med. Filipa Szymańskiego. Zauważmy, że wg EHRA najczęstszy parametr oznaczany w polskim koagulogramie — czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) — ma jakkolwiek sens do interpretacji jedynie w przypadku dabigatranu. W dokumencie zawarto nawet wykres ilustrujący początkowo krzywoliniowy, a później liniowy stosunek wartości aPTT i stężenia dabigatranu w osoczu. Podobną funkcję może pełnić czas protrombinowy w kontekście riwaroksabanu, ale tutaj dane nie są aż tak pewne, jak w przypadku leku dłużej będącego na

ryнку — dabigatranu. W stanowisku wspomniano o systemie komercyjnym Hemiclot® utworzonym w celu szacowania stężenia dabigatranu, ale oceniono je z rezerwą z powodu braku prostego przełożenia na praktykę kliniczną.

ROZDZIAŁ TRZECI — CZYLI JAK EHRA BAWI SIĘ KOLORAMI...

Niezwykle pozytywnie oceniam swoisty eksperyment EHRA — wprowadzenie trzech kolorów: żółtego, pomarańczowego i czerwonego do utrwalenia wiedzy o możliwych interakcjach NOAC z innymi lekami. To bardzo proste oznaczenie: czerwone — nie stosuj tych leków razem; pomarańczowe — zredukuj dawkę NOAC, żółte — uważaj, a nawet rozważ zmniejszenie dawki NOAC, jeżeli współlistnieje inna „żółta kartka”.

EHRA nie ograniczyło się tylko do leków — przypomina, że również spożywane pokarmy mogą, ale tylko w przypadku riwaroksabanu, wpływać na biodostępność NOAC. Wśród czynników nasilających ryzyko interakcji znalazły się też rzecz jasna: wiek pacjentów, ich masa ciała (niedowaga, a więc waga < 60 kg), czynność nerek, niektóre elementy wywiadu (trombocytopenia, wysoka punktacja w skali HAS-BLED, wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego, niedawno przebyta operacja narządów o krytycznym znaczeniu w przypadku krwawienia — wszystkie czynniki oznaczone „żółtą kartką”).

Warte przypomnienia są istotne różnice farmakokinetyczne między 4 omawianymi w dokumencie lekami: dabigatranem, riwaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem. EHRA przypomina, że spośród tych leków jedynie dabigatran nie ulega metabolizmowi z udziałem cytochromu P450, co może mieć potencjalne znaczenie dla nowych interakcji lekowych NOAC opisywanych w przyszłości. Wiadomo, że interakcje takie występują częściej w przypadku leków metabolizowanych w układzie cytochromu P450. Ta potencjalna przewaga dabigatranu jest jednak okupiona wadą — największym procentowo wydalaniem przez nerki tego leku w stosunku do innych NOAC. Chociaż pamiętamy też, że dabigatran jest łatwo, w porównaniu z innymi NOAC, usuwany drogą dializy. Co ważne, w dokumencie przypomniano, że dabigatran jako jedyny NOAC charakteryzuje się wzrostem aktywności o 1/4 w przypadku dawkowania u pacjentów rasy żółtej. Tłumaczy to szeroko opisywane onegdaj przypadki krwawień, a nawet zgonów w trakcie stosowania tego leku na Dalekim Wschodzie, a uspokaja lekarzy w Europie.

ROZDZIAŁ CZWARTY — CZYLI JAK ZAMIENIĄĆ LEKI STARE NA NOWE, A TAKŻE „ŻONGLOWAĆ” MIĘDZY ZMIANAMI JEDNEJ TERAPII NA DRUGĄ...

To ważny rozdział, ale mam wrażenie, że wiedza na temat zamiany starych leków (acenokumarol, warfaryna) na NOAC jest już dość rozpowszechniona. Osobnym elementem tych rozważań powinno być zapewne odstawianie NOAC i powrót do tego leczenia u chorych poddawanych zabiegom ope-

racyjnym, w tym częstych w tej populacji ablacji migotania przedsionków, implantacji kardiostymulatorów czy innych urządzeń. Doświadczenia ostatniego roku, nagromadzone przede wszystkim w odniesieniu do dabigatranu, będą zapewne przedmiotem komentarza mojego przyjaciela, znakomitego elektrofizjologa, doc. Przemysława Mitkowskiego.

W dokumencie wspomniano o zasadach włączania NOAC po heparynie/heparynie drobnocząsteczkowej, ale zapewne Czytelnicy zgodzą się, że coraz częściej krytycznie ocenia się tzw. terapię pomostową. To trochę akademicka dyskusja, brakuje bowiem randomizowanych badań klinicznych dotyczących tej kwestii, a istniejące zalecenia opierają się na poziomie C ewidencji klinicznej (opinia ekspertów).

Pozwolicie zatem Państwo, że w ramach dygresji przedstawię swój pogląd na kwestię terapii pomostowej, a więc włączania heparyny na czas „braku antykoagulacji doustnej” przed, w trakcie i po zabiegu różnego typu.

Jestem przeciwnikiem terapii pomostowej w większości przypadków, chociaż zdaję sobie sprawę z konieczności indywidualizacji leczenia oraz indywidualnego podejścia do każdego przypadku klinicznego, w którym rozważam ryzyko zakrzepowo-zatorowe, ryzyko krwawienia i rodzaj zabiegu (operacji). Na pytanie zaniepokojonych chorych lub ich rodzin, czy odstawienie leku przeciwkrzepliwego na, dajmy na to, łącznie 6 dni (przed i po zabiegu), nie jest niebezpieczne, odpowiadam matematycznie. Wyobraźmy sobie pacjenta z migotaniem przedsionków, którego wynik w skali CHA₂DS₂-VASc wynosi 3 (chory z grupy dużego ryzyka!). Na podstawie informacji zgromadzonych w wielkich bazach danych i rejestrach chorych wiadomo, że koreluje to z ok. 3,2-procentowym ryzykiem udaru mózgu w ciągu roku, jeżeli pacjent nie będzie leczony przeciwkrzepliwie. Pozbawienie chorego przez 6 dni w ciągu 365 dni w roku skutecznej terapii przeciwkrzepliwie daje mniej więcej dzienne ryzyko udaru mózgu $3,2\%/365 \text{ dni} = 0,0088\%$, czyli skumulowane w ciągu 6 dni — ok. 0,05%. Ryzyko udaru mózgu z powodu całkowitego odstawienia leku przeciwkrzepliwego u tego pacjenta wyniesie < 0,1%, nawet biorąc pod uwagę, że rzeczywiste ryzyko okołozabiegowego udaru mózgu jest zapewne kilkakrotnie wyższe niż w „normalne dni” aktywności. Ryzyko krwawień w przypadku stosowania terapii pomostowej, w zależności od typu zabiegu, wynosi, jak wiadomo z rejestrów, kilka procent. Co Państwo wybieracie?

Ponadto jestem głęboko przekonany, że i choremu i lekarzowi łatwiej jest przerywać leczenie przeciwkrzepliwie i do niego powracać, jeżeli stosuje się NOAC, a nie acenokumarol czy warfarynę.

ROZDZIAŁ PIĄTY — CZYLI OBAWA, ŻE JEŚLI PACJENT NIC NIE MUSI MONITOROWAĆ, TO PARADOKSALNIE POZIOM WSPÓŁPRACY (COMPLIANCE) SIĘ OBNIŻA

Zacznijmy od tego, że gdy słyszę obawy „czy można wierzyć w lek przeciwkrzepliwie, jeżeli nie mam pewności, że działa”

(bo nie monitoruje się tego laboratoryjnie), to zawsze mam ochotę spytać: a jak Pani Doktor/Pan Doktor monitoruje, czy działa kwas acetylosalicylowy podawany choremu po zawale serca? Może nie jest to do końca tożsame porównanie, ale oddaje pewną filozofię myślenia: po to wprowadzamy nowe leki przebadane w wielotysięcznych, prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych, aby oferować pacjentom leki lepsze, skuteczniejsze, bezpieczniejsze i wygodniejsze w stosowaniu. Wszystkie te przymiotniki spełniają NOAC w stosunku do leków XX wieku: acenokumarolu i warfaryny.

Ale co z *compliance*? Wróćmy do zagadnienia z tematu tego rozdziału. Tutaj sytuacja nie jest już tak prosta, ale prawidłowe rozwiązanie jest zawarte w całej preambule i pierwszym punkcie dokumentu: edukacja, właściwe rozplanowanie wizyt kontrolnych, książeczka pacjenta leczonego przeciwkrzepliwie... Dokument „odlatuje” trochę do świata idealnego (edukacja rodziny pacjenta, aplikacje na smartfony, SMS-owe przypomnienie o porze pobrania leku, specjalne rodzaje podajników na tabletki kontrolujące przyjęcie leku, kontrola wykupowania recept w sieci aptek), ale przynajmniej też, że są pacjenci, którzy wolą monitorować wartość INR, niż nic nie monitorować. Przy całym entuzjazmie dla NOAC powinniśmy o tym pamiętać...

ROZDZIAŁ SZÓSTY — CZYLI „PANIE DOKTORZE, ZAPOMNIAŁEM WZIĄĆ TABLETKI/WZIĄŁEM PRZEZ POMYŁKĘ OD RAZU DWIE...”

W dokumencie zanotowano, że w przypadku pominięcia dawki NOAC nie jest zalecane przyjęcie podwójnej dawki leku. To bardzo ważne stwierdzenie, trochę wyphywające z filozofii, którą zaprezentowałem powyżej a *propos* terapii pomostowej. Ten komunikat, zapewne na wszelki wypadek, powinno się przekazywać wszystkim pacjentom rozpoczynającym terapię NOAC.

W dokumencie EHRA podano, że jeżeli pacjent błędnie zażyje podwójną dawkę leków, w przypadku preparatów dawkowanych dwa razy na dobę (dabigatran), można pominąć kolejną dawkę, a lek przyjąć ponownie po upływie 24 godzin od zastosowania podwójnej dawki. Warto na marginesie dodać (choć nie musimy o tym aż tak dokładnie informować pacjentów, aby nie wprowadzać zamieszania), że wszystkie NOAC, z punktu widzenia farmakokinetyki (okres półtrwania), mogłyby być podawane raz na dobę. Jedynie rady i opinie farmakologów pracujących na potrzeby przemysłu farmaceutycznego u poszczególnych producentów tych leków spowodowały, że w pierwszych protokołach badań klinicznych, na początku „kariery” tych leków, podejmowano arbitralne decyzje o stosowaniu leku raz na dobę lub dwa razy na dobę (a często, i tak, i tak, w zależności od testowanego wskazania klinicznego), kierując się zbalansowaniem lepszego bezpieczeństwa terapii i jej większej skuteczności (hipotetycznie lepiej jest podawać połowę dawki dwa razy na dobę) do niewątpliwych zalet lepszej współpracy z chorym (dawkowanie raz na dobę). Warto o tym pamiętać i wziąć

pod uwagę przy wyborze leku u chorego obciążonego dużym ryzykiem krwawień.

Z punktu widzenia farmakokinetyki bowiem, w przypadku NOAC, ta sama dawka dobową podawana raz na dobę lub dwa razy w dawkach podzielonych różni się nieco ryzykiem krwawienia. W sytuacji gdy połowę leku stosuje się co 12 godzin, krzywa stężenia substancji czynnej w osoczu charakteryzuje się mniejszym wychyleniem w farmakokinetycznym stanie stacjonarnym (tzw. mniejsze stężenia maksymalne — C_{max} , jak i stężenia minimalne — C_{min}/C_{trough}), hipotetycznie więc chory jest narażony na mniejsze ryzyko krwawień, a ponadto zapewnia mu się nieco większą skuteczność leczenia (bo C_{min}/C_{trough} nie przyjmują aż tak niskich wartości, jak w przypadku podania raz na dobę).

Bardzo upraszczając, leki podawane raz na dobę mogłyby (i czynią to w praktyce) reklamować się głównie potencjalnym zyskiem z *compliance*, a leki podawane dwa razy na dobę — bezpieczniejszym profilem w zakresie krwawień i nieco większą skutecznością (co *de facto* można by udowodnić jedynie w randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym *head-to-head* między tymi lekami, a nie w porównaniu z gorszym, starym lekiem przeciwkrzepliwym).

ROZDZIAŁ SIÓDMY — CZYLI PRAWDZIWE NIEBEZPIECZEŃSTWO: PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Kwestię tę omówił bardzo dokładnie dr n. med. Filip Szymański. O tym problemie powiedziano i napisano już tyle, że Czytelników mojego komentarza pozwolę sobie odesłać do nowej monografii opracowanej pod patronatem prof. Beaty Wożakowskiej-Kapłon, poświęconej między innymi temu zagadnieniu [4].

ROZDZIAŁY ÓSMY I DZIEWIĄTY — CZYLI JAK ROZPOZNAĆ PRZEDAWKOWANIE LEKU ORAZ CO CZYNIĆ W TRAKCIE KRWAWIEN?

Jak słusznie stwierdzono w poradniku EHRA, przedawkowanie NOAC może 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. Przypomnijmy, że postępowanie, które należy rozważyć w przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku, to natychmiastowe przyjęcie węgla aktywowanego (30–50 g), który może zmniejszyć wchłanianie NOAC. Mamy jednak najważniejszy „wentyl bezpieczeństwa” — stosunkowo krótki okres półtrwania NOAC. Zasady postępowania w przypadku krwawienia w trakcie terapii NOAC przedstawiono na rycinie 2 w artykule dra n. med. Filipa Szymańskiego i nie wymagają one dalszego komentarza.

ROZDZIAŁY OSTATNIE — CZYLI SYTUACJE SZCZEGÓLNE

Szczególne *chapeau bas* należy się współautorom dokumentu EHRA za ostatnie 6 rozdziałów poradnika. Prześledzili oni

najtrudniejsze sytuacje kliniczne (pacjent przygotowywany do planowego zabiegu, pacjent poddawany nieplanowemu zabiegowi, pacjent ze współistniejącą chorobą wieńcową, pacjent kandydat do kardiowersji elektrycznej migotania przedsionków, pacjent z krwawieniem wewnątrzczaszkowym/udarem mózgu, pacjent ze współistniejącą chorobą nowotworową), korzystając z wszelkich dostępnych aktualnie źródeł wiedzy o zasadach i ograniczeniach stosowania NOAC w tych przypadkach. Nie wymaga to komentarza, ale uważna lektura tych rozdziałów przyda się wszystkim lekarzom coraz częściej przepisującym NOAC.

Konflikt interesów: Honoraria wykładowe, udział w kongresowych sesjach satelitarnych, konsultacje merytoryczne, uczestnictwo w komitetach doradczych na poziomie polskim i europejskim wszystkich producentów NOAC dostępnych w Polsce: dabigatranu (Pradaxa[®], Boehringer Ingelheim), riwaroksabanu (Xarelto[®], Bayer), apiksabanu (Eliquis[®], Pfizer/BMS).

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. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2094–2106.
2. Pengo V, Crippa L, Falanga A et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost*, 2011; 106: 868–876.
3. Undas A, Filipiak KJ. Komentarze do polskiego wydania artykułu: Pytania i odpowiedzi dotyczące zastosowania dabigatranu i perspektywy związane z wykorzystaniem innych antykoagulantów nowej generacji u pacjentów z migotaniem przedsionków. Konsensus Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). Wyd. Content Ed Net, Warszawa, 2012.
4. Wozakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Niewada M ed. Prewencja udaru mózgu u chorego z migotaniem przedsionków. Praktyka trudniejsza od wytycznych. Via Medica, Gdańsk 2013.