

Praktyczny przewodnik EHRA a stosowanie NOAC w świetle nowszych dokumentów

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

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Jak podkreśla w swoim komentarzu ekspert w dziedzinie elektrotepacji — prof. Przemysław Mitkowski — nowy praktyczny przewodnik *European Heart Rhythm Association* (EHRA) nie stanowi formalnego zalecenia, ale i tak jest traktowany w Europie z właściwym szacunkiem i dla wielu osób jest źródłem wskazówek

do postępowania terapeutycznego związanego z doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonists oral anticoagulants*). Z kolei, chociaż upłynął niemal rok od rozpropagowania tego dokumentu i wiedza o NOAC stale się poszerza, to wiele kwestii pozostaje nadal nierozwiązanych.

Dlatego też narodowe towarzystwa kardiologiczne powołują grupy robocze lub eksperci spontanicznie tworzą wytyczne i rekomendacje, których nie można lekceważyć. W Polsce już po zaleceniach EHRA ukazało się ważne stanowisko ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), które koresponduje z treścią przewodnika EHRA, więc chciałbym je krótko skomentować [1].

Autrzy polskiego stanowiska dokładnie omówili różne praktyczne aspekty stosowania NOAC, a na końcu dokumentu umieścili „dekalog” informacji do zapamiętania, który brzmi następująco:

1. Leki przeciwzakrzepowe nowej generacji — NOAC — powinny być preferowanym wyborem w zapobieganiu zatorowości serc pochodnej i żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowej (zatorowości płucnej). Przeciwwskazaniami do stosowania NOAC są: mechaniczna zastawka serca, istotne zwężenie zastawki mitralnej i zaawansowana niewydolność nerek ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) < 15 ml/min.

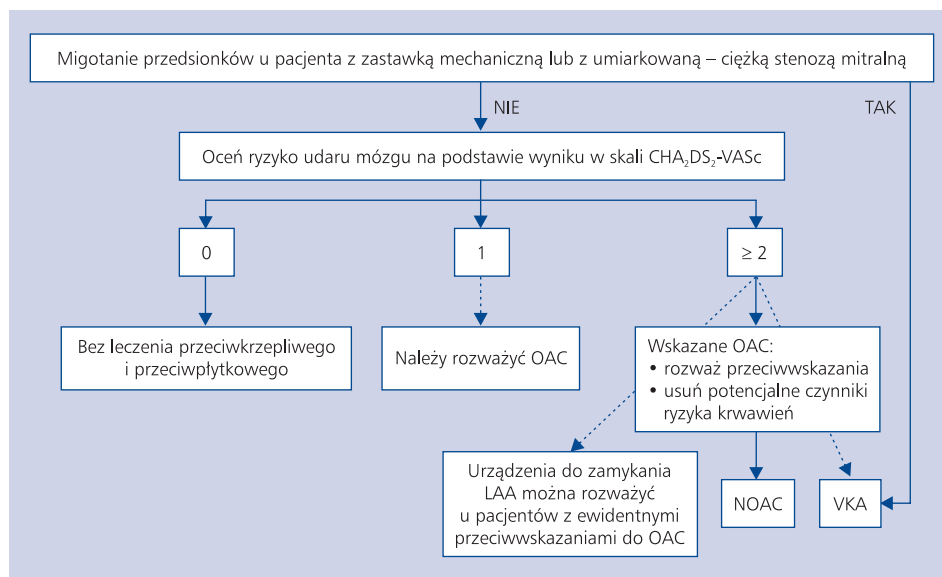
Komentarz: NOAC są dzisiaj lekami pierwszego wyboru w swojej klasie. Takie zdanie w odniesieniu do migotania przedsionków nie budzi aktualnie wątpliwości (patrz: europejskie wytyczne dotyczące leczenia migotania przedsionków opubli-

owane w sierpniu 2016 r.) [2], ale w stosunku do zatorowości płucnej/żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej jest ono wyraźną deklaracją ekspertów, który sposób terapii przeciwkrzepliwej najlepiej wybrać. Interesujące jest podejście do nerkowego progu bezpieczeństwa stosowania NOAC — mimo różnic w wartościach GFR będących progami bezpieczeństwa stosowania różnych NOAC, eksperci potraktowali te leki grupowo, uznając, że jedynie GFR < 15 ml/min stanowi przeciwwskazanie do podawania tej grupy leków; inne, wspomniane przeciwwskazania są wymienione na rycinie zamieszczonej w ostatnich wytycznych dotyczących leczenia migotania przedsionków, która przy okazji jeszcze raz pokazuje, które sposoby terapii przeciwkrzepliwej są preferowane (strzałki ciągłe na rycinie), a które należy traktować jako alternatywny, mniej dzisiaj udokumentowany wybór (strzałki przerywane na rycinie — patrz: ryc. 1). Na rycinie zwraca uwagę to, że polscy eksperci byli już nawet bardziej liberalni, jeśli chodzi o stopień zwężenia zastawki mitralnej, uznając, że jedynie istotne, ciężkie zwężenie tej zastawki stanowi przeciwwskazanie do stosowania NOAC.

2. NOAC zwiększają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przeciwzakrzepowego, po uwzględnieniu właściwości konkretnego leku, wieku i funkcji nerek pacjenta oraz możliwych interakcji z innymi lekami. Konieczne jest monitorowanie klirensu kreatyniny.

3. Wybór konkretnego leku przeciwzakrzepowego powinien wynikać z merytorycznej dyskusji z pacjentem uwzględniającej aspekty medyczne, ekonomiczne i współdziałanie terapeutyczne. Do aspektów medycznych, które mogą ukierunkować wybór leku, należą: funkcja nerek, bardzo wysokie ryzyko zakrzepowe lub wywiad zatorowości przy stosowaniu innego antykoagulantu oraz wysokie ryzyko krwotoczne.

Komentarz: Chociaż NOAC są dzisiaj lekami pierwszego wyboru w swojej klasie, nadal nie znamy odpowiedzi na pytanie, który z nich jest najlepszy. Nie istnieją bowiem i nie są prowadzone prospektywne badania typu „head-to-head” (lek porównywany bezpośrednio z innym lekiem w tej samej grupie). Powstało zatem dużo różnych prób pozycjonowania



Rycina 1. Aktualne zalecenia europejskie (2016) dotyczące sposobu wyboru leczenia przeciwniekrzepliwego w migotaniu przedsionków, zależne od punktów ryzyka w skali CHA₂DS₂-VASc; OAC — doustne leczenie przeciwniekrzepliwie; LAA — uszko lewego przedsionka; NOAC — doustne leki przeciwniekrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; VKA — antagoniści witaminy K (warfaryna/acenokumarol) (na podstawie: [2])

NOAC i algorytmów doboru tych leków opartych na elementach, o których wspominają polscy autorzy „dekalogu”. Obecnie w literaturze przedmiotu cytuje się najczęściej trzy różne propozycje oparte na trzech algorytmach, które zdobyły największą popularność. Warto jednak odnotować, że żadna z tych propozycji nie znalazła się w wytycznych europejskich, które pozostawiają dużą swobodę lekarzowi w zakresie podejmowania decyzji o wyborze konkretnego NOAC.

Propozycja Savelievej-Camma z 2014 r. [3]

Algorytm proponowany przez Savelievą i Cammą sprowadza się do wyboru konkretnych NOAC do konkretnych sytuacji klinicznych, a mianowicie:

- wysokie ryzyko krwawienia, np. w skali HAS-BLED ≥ 3 — wybierz dabigatran 110 mg lub apiksaban;
- wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego lub bardzo duże ryzyko takiego krwawienia — wybierz apiksaban;
- wysokie ryzyko udaru przy niskim ryzyku krwawienia — wybierz dabigatran 150 mg;
- przebyty udar mózgu (prewencja wtórna) — wybierz riwaroksaban lub apiksaban;
- wywiad choroby wieńcowej, przebytego zawału serca lub wysokie ryzyko ostrych zespołów wieńcowych — wybierz riwaroksaban;
- przewlekła niewydolność nerek — wybierz apiksaban lub riwaroksaban;
- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego/zaburzenia jelitowo-żołądkowe — wybierz apiksaban lub riwaroksaban;
- niechęć pacjenta do stosowania leku częściej niż raz na dobę — wybierz riwaroksaban.

Propozycja Lipa i Lane’a z 2015 r. [4]

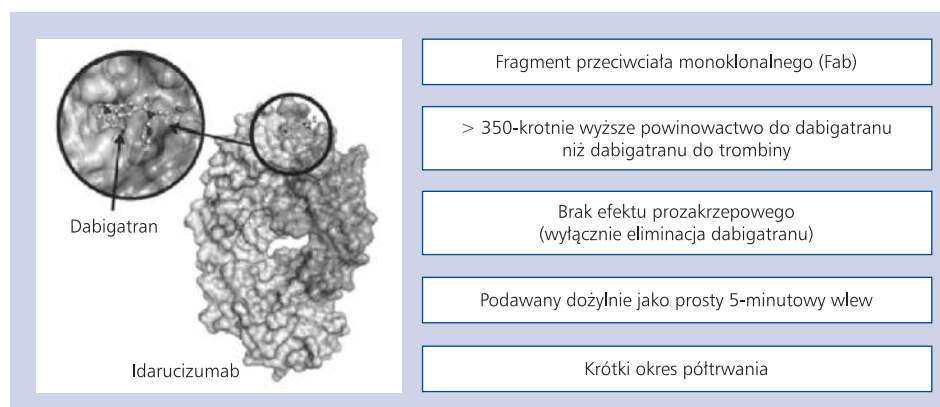
Algorytm Lipa i Lane’a jest bardziej rozbudowany, obejmuje już także pozycjonowanie „najmłodszego” NOAC w grupie — edoksabanu. Proponuje się w nim następujące dobieranie konkretnych NOAC do konkretnych sytuacji klinicznych:

- nawracający udar mózgu/przemijający atak niedokrwieniny mimo stosowania doustnych antykoagulantów starej generacji przy dobrej skuteczności laboratoryjnej tego leczenia — wybierz dabigatran 150 mg;
- umiarkowana i ciężka przewlekła choroba nerek (GFR 15–49 ml/min) — wybierz apiksaban lub riwaroksaban lub dabigatran 75 mg lub edoksaban 30 mg;
- wysokie ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego — wybierz apiksaban lub dabigatran 110 mg;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe i/lub objawy dyspepsji — wybierz apiksaban lub riwaroksaban lub edoksaban;
- wysokie ryzyko krwawienia, np. HAS-BLED ≥ 3 — wybierz dabigatran 110 mg lub apiksaban lub edoksaban;
- preferowanie przez pacjenta przyjmowania leku raz na dobę — wybierz riwaroksaban lub edoksaban.

Propozycja Maana i wsp. z 2015 r. [5]

Algorytm proponowany przez Maana i wsp. ma dużą zaletę — jest bardzo uproszczony. Proponuje się w nim podział pacjentów na cztery grupy, w zależności od najważniejszej cechy:

- wysokie ryzyko udaru, niskie ryzyko krwawienia (HAS-BLED < 3) — wybierz dabigatran 150 mg;
- wysokie ryzyko krwawienia HAS-BLED ≥ 3 — wybierz apiksaban lub dabigatran 110 mg;
- przewlekła niewydolność nerek i/lub zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego o typie dyspepsji i/lub

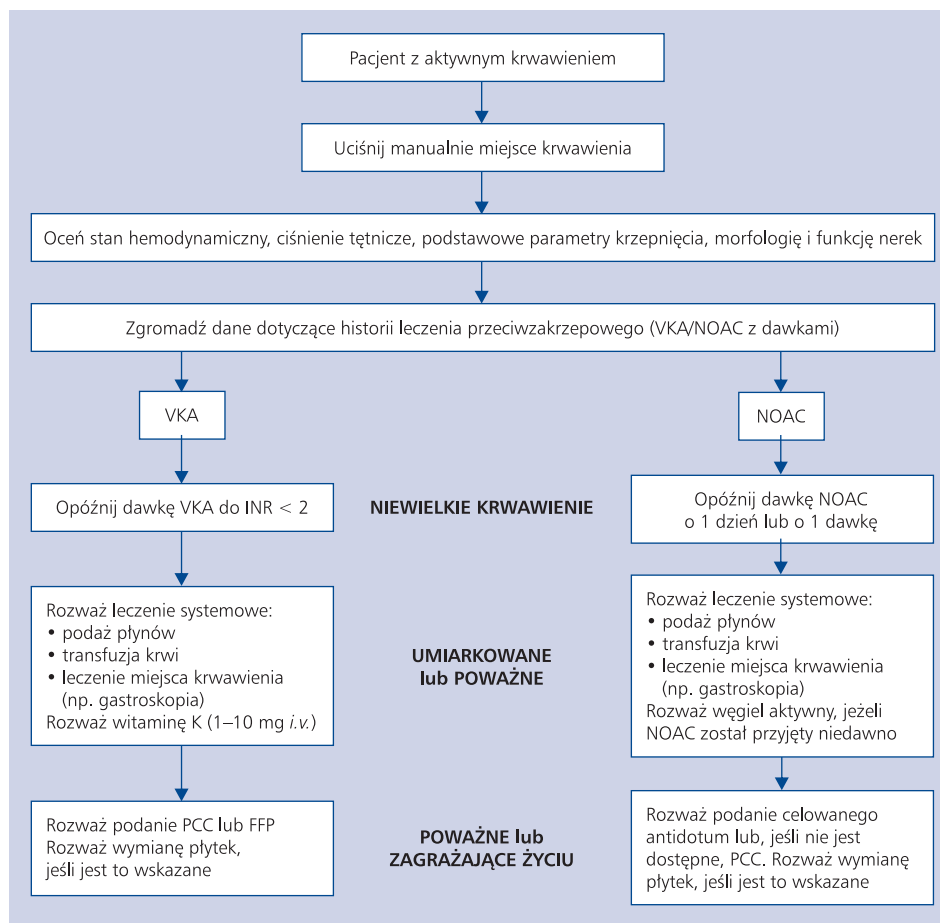


Rycina 2. Podsumowanie farmakologicznego działania i budowy idarucizumabu (na podstawie: Glund et al. *Tromb Haemost*, 2015; Schiele et al. *Blood*, 2013)

- ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego — wybierz apiksaban lub riwaroksaban;
- preferowanie przez pacjenta przyjmowania leku raz na dobę — wybierz riwaroksaban.
4. **Stosowanie doustnych bezpośrednich inhibitorów IIa oraz Xa nie wymaga rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi.**
 5. **Przy zmianie rodzaju leku przeciwzakrzepowego (VKA/NOAC) istotne znaczenie mają zachowanie ciągłej skuteczności leczenia i minimalizacja ryzyka powikłań krwotocznych na podstawie schematów kontroli wynikających z farmakokinetyki leków.**
 6. **Kluczowe znaczenie dla opanowania krwawienia u pacjenta leczonego NOAC, przy ograniczonych możliwościach rutynowej oceny siły działania przeciwzakrzepowego, mają: pełna ocena kliniczna, identyfikacja podłoża krwawienia, oszacowanie czasu niezbędnego do eliminacji leku, próba wyrównania niedoborów czynników układu krzepnięcia, a w przypadku dabigatranu dodatkowo możliwość dializy lub podania swoistego antidotum — idarucizumabu.**

Komentarz: Aktualna „wyższość dabigatranu” nad innymi NOAC w grupie, chociaż nie będzie trwała długo, polega na tym, że istnieje antidotum dla tego leku — idarucizumab. Podsumowanie cech farmakologicznych idarucizumabu przedstawiono na rycinie 2. Lek wprowadzono na rynek farmaceutyczny w Polsce w marcu 2016 r. i od tego czasu jest rozmieszczony już w ok. 200 placówkach szpitalnych w Polsce, czekając na zastosowanie zarówno w przypadku krwawień wymagających hospitalizacji, jak i wskazań związanych z przygotowaniem do nagłego zabiegu operacyjnego pacjenta będącego pod wpływem zażytego dabigatranu. Do końca października lek został zastosowany w Polsce w blisko 30 przypadkach (dane producenta), ale sama świadomość, że dostępne jest bezpieczne antidotum dla dabigatranu niewątpliwie sprzyja decyzjom o wyborze właśnie tego NOAC u wielu chorych.
 7. **Trzytygodniowa terapia NOAC może być stosowana w celu przygotowania chorego do kardiowersji, analogicznie jak w przypadku VKA — ze względu na krótsze działanie leków nowej generacji podstawowe znaczenie ma jednoznaczne potwierdzenie przez pacjenta nieprzerwanego przyjmowania leku, a w przypadku wątpliwości wykluczenie skrzepliny metodą echokardiografii przezprzelykowej.**

Komentarz: Autorzy polskiego dokumentu sugerują lekarzom praktykom, aby udokumentowali „potwierdzenie przez pacjenta nieprzerwanego stosowania leku”, np. w postaci notatki w historii choroby z oświadczeniem pacjenta i jego podpisem. Ma to wartość prawną w przypadku odstąpienia od echokardiografii przezprzelykowej i warto o tym pamiętać.
 8. **Przed zabiegiem ablacji migotania przedsionków należy podjąć decyzję o włączeniu leczenia NOAC na 3 tygodnie, kierując się punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc. Ze względu na brak jednoznacznych wyników badań randomizowanych NOAC należy odstawić przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem ablacji (lub wcześniej, zależnie od funkcji nerek).**
 9. **Rutynowe odstawianie leków przeciwzakrzepowych przed zabiegami o niskim ryzyku krwawień jest nieuzasadnione i może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.**
 10. **Przygotowanie pacjenta leczonego za pomocą NOAC do zabiegu operacyjnego obciążonego istotnym ryzykiem krwawienia wymaga wiedzy o tempie eliminacji ostatniej podanej dawki leku (funkcja nerek), czasie**



Rycina 3. Zalecane od sierpnia 2016 roku w Europie postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów stosujących doustne antykoagulanty; CCP — koncentrat czynników zespołu protrombiny; FFP — aktywowany koncentrat czterech czynników zespołu protrombiny; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; *i.v.* — dożylnie; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; VKA — antagonistą witaminy K (na podstawie: [2])

możliwego odroczenia operacji i właściwościach stosowanego leku przeciwzakrzepowego, a w sytuacjach pilnych może wymagać interwencji farmakologicznej (podanie czynników krzepnięcia lub antidotum).

Komentarz: W aktualnych zaleceniach dotyczących postępowania w przypadku krwawienia w migotaniu przedsionków Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) zamieściło szczegółowy algorytm, w którym również znalazł się idarucizumab jako „celowane antidotum”. Wykres ten zaprezentowano na rycinie 3.

Omówienie tego „polskiego dekalogu” jest, moim zdaniem, interesujące właśnie w kontekście znacznie szerszego poradnika EHRA; warto je również czytać wraz z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi migotania przedsionków [2].

W tej **trójce wytycznych i stanowisk (EHRA–ESC–Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK)** można odnaleźć kilka nawzajem uzupełniających się informacji i wskazówek. Dlatego też warto znać wszystkie trzy dokumenty, chociaż niniejszy suplement, który trzyma w dłoniach

Czytelnik „Kardiologii Polskiej”, ma w swoim zamyśle zwrócić uwagę przede wszystkim na tytułowy poradnik EHRA.

Konflikt interesów: Honoraria wykładowe następujących producentów NOAC: Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Kasprzak JD, Dąbrowski R, Barylski M et al. Doustne antykoagulanty nowej generacji — aspekty praktyczne. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol*, 2016; 11: 1–17.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016; Aug 27. pii: ehw210. [Epub ahead of print].
3. Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*, 2014; 37: 32–47.
4. Lip GY, Lane DA. Matching the NOAC to the patient: remember the modifiable bleeding risk factors. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 2282–2284.
5. Maan A, Heist EK, Ruskin JN, Mansour M. Practical issues in the management of novel oral anticoagulants — cardioversion and ablation. *J Thorac Dis*, 2015; 7: 115–131.