

# Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych — znaczenie nowych doustnych antykoagulantów w kardiologii

Prevention of thromboembolic complications  
— the significance of novel oral anticoagulants in cardiology

Izabela Styczyńska, Jarosław D. Kasprzak, Tomasz Rechciński, Karina Wierzbowska-Drabik

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Stosowane od dziesięcioleci leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (VKA; acenokumarol i warfaryna — od 1954 r.) są farmaceutykami o późnym początku działania, wąskim zakresie terapeutycznym, licznych interakcjach lekowych oraz pokarmowych i wymagają prowadzenia terapii pod kontrolą międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Udokumentowano znaczne różnice między poszczególnymi pacjentami i ośrodkami dotyczące wskaźnika TTR — odsetka czasu leczenia, w jakim INR pozostaje w zakresie terapeutycznym, który determinuje zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii. W codziennej praktyce klinicznej wskaźnik ten osiąga wartości (ok. 44%) znacznie niższe niż TTR (66%) opisywany w grupach pacjentów włączanych do badań randomizowanych. Te trudności znacznie ograniczają możliwości stosowania VKA w coraz liczniejszej i starzejącej się populacji chorych wymagających doustnej antykoagulacji; ocenia się, że leczeniu przeciwzakrzepowemu nie jest poddanych nawet do 40% pacjentów, u których występują do tego wskazania. Z kolei heparyny niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe wymagają podawania

w postaci iniekcji, a stosowane przewlekle zwiększają ryzyko osteoporozy.

Nowe doustne antykoagulanty (NOAC) to **bepośrednie inhibitory trombiny oraz bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X** kaskady krzepnięcia. Oprócz szybkiego początku działania zapewniają większą przewidywalność efektu przeciwkrzepliwego, na ogół niewymagającego monitorowania. Początkowo przetestowano je w zakrzepicy żylniej i zatorowości płucnej, a następnie potwierdzono ich skuteczność w prewencji zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Zastosowanie nowych leków przeciwzakrzepowych w innych wskazaniach, takich jak ostre zespoły wieńcowe czy profilaktyka zakrzepicy po operacji zastawki, jest obecnie przedmiotem badań klinicznych.

Z omawianej grupy leków trzy weszły już do praktyki klinicznej w Europie: **dabigatran** (w praktyce klinicznej od 2008 r.) — będący odwracalnym inhibitorem trombiny (czynnik IIa kaskady krzepnięcia) oraz inhibitory czynnika Xa — **riwaroksaban** (od 2008 r.) i **apiksaban** (od 2011 r.). W artykule dokonano przeglądu wybranych badań randomizowanych poświęconych ocenie NOAC w grupach pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, niezastawkowym migotaniem przedsionków,

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Karina Wierzbowska-Drabik  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź  
tel./faks: 42 653 99 09, 42 651 54 80  
e-mail: wierzbowska@ptkardio.pl

ostrymi zespołami wieńcowymi oraz protezami zastawkowymi.

Na podstawie dostępnych wyników badań randomizowanych i obowiązujących wytycznych NOAC należy uznać za cenną grupę leków przeciwzkrzepowych, które znalazły zastosowanie w profilaktyce zatorowości systemowej w stale powiększającej się populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Antagoniści witaminy K, leki stosowane w kardiologii od ponad 50 lat, i mimo znanych ograniczeń stosunkowo bezpieczne w terapii długoterminowej, pozostają jedyną opcją leczenia u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca. Rola doustnych antykoagulantów w chorobie wieńcowej pozostaje tematem badań klinicznych, choć stosowanie terapii skojarzonej lekami przeciwzkrzepowymi i przeciwplatekowymi wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (6), 330–341*

**Słowa kluczowe:** leki przeciwzkrzepowe, nowe doustne antykoagulanty, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niezastawkowe migotanie przedsionków, ostre zespoły wieńcowe, dabigatran, riwaroksaban, apiksaban

#### ABSTRACT

Oral anticoagulants belonging to the vitamin K antagonists (VKA: acenocumarol and warfarin) group have been clinically used since 1954 and despite proven efficacy their routine use is difficult due to delayed onset of action, narrow therapeutic window, multiple drug and dietary interactions and a need for continuing monitoring of INR. Significant differences were documented between patients and centers according time in therapeutic range (TTR) ratio — defined as the percentage of treatment time, during which INR is in the therapeutic range, a critical determinant of both efficacy and safety of the therapy. In the everyday clinical practice this index achieves 44%, which are much lower than TTR 66% reported

in patients populations included to randomized trials. These drawbacks significantly limit the treatment efficacy and cause undertreatment of increasing populations of elderly patients who require oral anticoagulation. It is estimated that up to 40% of patients who have indications for antithrombotic treatment do not receive it at all. On the other hand unfractionated heparin and low molecular weight heparin is not a viable long-term alternative due to parenteral route of administration and long-term risk of osteoporosis. To novel oral anticoagulants (NOAC) belongs **direct trombin inhibitors and direct inhibitors of Xa factor** of coagulation cascade. Beyond fast onset of action they offer more predictive anticoagulant effect which in general need not be monitored. At first they have been tested in venous thromboembolism and pulmonary embolism and next their effectiveness was confirmed in the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. The application of NOAC in other indications, such as acute coronary syndromes or thrombosis prevention after valve replacement is nowadays the aim of clinical studies. Among described group of pharmaceutical agents three drugs have been introduced to the clinical practice in Europe: **dabigatran** (in clinical practice since 2008) which is a reversible trombin inhibitor (factor IIa of coagulation cascade) and inhibitors of Xa factor — **rivaroxaban** (since 2008) and **apixaban** (since 2011). This article reviews chosen randomized trials which were dedicated to the assessment of NOAC in patients with venous thromboembolic disease, non-valvular atrial fibrillation, acute coronary syndromes and valve prosthesis. On the basis of published data from randomized trials and current guidelines NOAC should be recognized as valued group of anticoagulants, which gained indications in prevention of systemic embolic events in the continuously getting grow population of patients with non-valvular atrial fibrillation and in the prevention and treatment of venous thromboembolic disease. Vitamin K antagonists, which are used

in cardiology from above 50 years, despite known limitations are relatively safe in long-term therapy and remain the only option in the treatment of patients with mechanical valve prosthesis. The role of oral anticoagulants in coronary artery disease still remains the topic of clinical studies, although the application of combined therapy of anticoagulants with anti-

platelet drugs implies the significant increase of bleeding complications.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (6), 330–341*

**Key words:** *anticoagulant drugs, novel oral anticoagulants, venous thromboembolic disease, non-valvular atrial fibrillation, acute coronary syndromes, dabigatran, rivaroxaban, apixaban*

## **NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY W PROFILAKTYCE I LECZENIU ZAKRZEPICY ŻYŁNEJ I ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ**

Operacje wymiany stawu kolanowego i biodrowego pozbawione odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej wiążą się z 15–30-procentowym prawdopodobieństwem rozwinęcia się objawowej zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*). Stosowanie odpowiedniej profilaktyki zmniejsza odsetek powikłań w postaci DVT do 1–3%, a odsetek przypadków zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) — do 0,2–1,1% [1].

W serii badań **RECORD 1, 2, 3, 4** (*Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*) wykazano przewagę **riwaroksabanu** nad enoksaparyną w zakresie skuteczności profilaktyki incydentów zakrzepicy żyłnej, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa, co skutkowało rejestracją riwaroksabanu w profilaktyce DVT po operacjach ortopedycznych w Stanach Zjednoczonych. Riwaroksaban charakteryzuje się szybkim początkiem działania, maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 2–3 godzinach, a jego okres półtrwania wynosi 8–10 godzin. Lek jest metabolizowany w wątrobie, wydalany w 66% przez nerki, a w pozostałym odsetku przez przewód pokarmowy. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Blokada czynnika Xa hamuje oba szlaki — wewnątrz- i zewnątrzpo pochodnego krzepnięcia, a riwaroksaban, w odróżnieniu od heparyn drobnocząsteczkowych oraz fondaparinuxu, działa na czynnik X wolny i związany z fibryną.

W badaniu **RECORD 1**, obejmującym 4541 pacjentów poddanych alloplastyce stawu biodrowego, riwaroksaban podawany w dawce 10 mg raz dziennie, w okresie średnio 33 dni leczenia, zmniejszył odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych do 1,1% w porównaniu z 3,7% w grupie leczonej enoksaparyną ( $p < 0,001$ ), a całkowita liczba powikłań krwotocznych wynosiła 3,2% w grupie

otrzymującej riwaroksaban i 2,5% w grupie leczonej enoksaparyną, co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie [2]. W badaniu **RECORD 2** wykazano przewagę skuteczności trwającego 31–39 dni leczenia riwaroksabanem w dawce 10 mg nad skróconym do 10–14 dni podawaniem 40 mg enoksaparyny w grupie 2509 pacjentów po wymianie stawu biodrowego. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 9,3% osób leczonych enoksaparyną i u 2% pacjentów otrzymujących riwaroksaban [3]. W badaniu **RECORD 3** porównywano riwaroksaban ze skróconą profilaktyką za pomocą 40 mg enoksaparyny u 2531 pacjentów po wymianie stawu kolanowego. Podobnie jak w poprzednio omówionym badaniu powikłania zakrzepowo-zatorowe były istotnie częstsze w grupie leczonej enoksaparyną (18,9% *v.* 9,6%;  $p < 0,001$ ), przy podobnym odsetku powikłań krwotocznych [4]. Wreszcie w badaniu **RECORD 4** porównano trwającą 10–14 dni profilaktykę za pomocą riwaroksabanu z leczeniem zwiększoną dawką enoksaparyny w dawce  $2 \times 30$  mg w grupie 3148 pacjentów po operacji stawu kolanowego. Liczba powikłań zakrzepowo-zatorowych nadal była istotnie wyższa w grupie leczonej enoksaparyną niż wśród otrzymujących riwaroksaban (10,1% *v.* 6,9%;  $p = 0,0118$ ) [5].

Łączna analiza danych z badań **RECORD** potwierdziła istotne obniżenie ryzyka objawowej DVT i zgonów wśród pacjentów leczonych riwaroksabanem po operacjach ortopedycznych, kosztem trendu do zwiększenia ryzyka poważnych powikłań krwotocznych (0,39% *v.* 0,21%;  $p = 0,076$ ) oraz zwiększonego odsetka występowania wszystkich istotnych klinicznie krwawień w okresie leczenia (3,19% *v.* 2,55%;  $p = 0,039$ ). Pacjenci przyjmujący riwaroksaban częściej przerywali leczenie i częściej także rejestrowano u nich 3-krotnie zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej. Na korzyść riwaroksabanu przemawia z kolei obserwowany w metaanalizie spadek łącznego odsetka zgonów, zawałów i udarów mózgu [6].

Trzy badania o akronimie **EINSTEIN** poświęcono ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu w leczeniu ostrej fazy **DVT** i **PE** oraz w przedłużonej profilaktyce nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (**VTE**, *venous thromboembolism*) (**EINSTEIN-Extension trial**) [7, 8]. W obu badaniach, **EINSTEIN-DVT** i **EINSTEIN-PE**, zastosowano identyczny schemat leczenia oraz definicję punktów końcowych i stwierdzono, że riwaroksaban w dawce 15 mg 2 ×/dobę przez 21 dni, a następnie 20 mg raz/dobę nie ustępował enoksaparynie w dawce 1 mg/kg mc. 2 ×/dobę z następczym leczeniem antagonistami witaminy K (**VKA**, *vitamin K antagonists*) w prewencji nawrotów **VTE**. Łączna analiza danych z badań **EINSTEIN-DVT** oraz **EINSTEIN-PE** objęła 8282 pacjentów i potwierdziła podobną skuteczność obu strategii leczenia, tj. zarówno za pomocą riwaroksabanu jako pojedynczego leku oraz enoksaparyny z **VKA**, przy mniejszym odsetku dużych krwawień w grupie otrzymującej riwaroksaban — 1,0% *versus* 1,7% w grupie poddanej standardowej terapii ( $p = 0,002$ ) [9]. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia riwaroksabanem potwierdzono także w podgrupach pacjentów z chorobą nowotworową, z dużym ładunkiem skrzeplin oraz nawrotem **VTE**. Wyniki badań **EINSTEIN** pozwoliły na zarejestrowanie riwaroksabanu jako leku zalecanego w ostrej i przewlekłej fazie **DVT** i **PE**.

W badaniu **Hokusai-VTE** (**Hokusai venous thromboembolism study**) oceniano **edoksaban** — kolejny bezpośredni inhibitor czynnika **Xa** zastosowany w leczeniu **DVT** (u 4921 chorych) oraz **PE** (u > 3300 pacjentów) w porównaniu z warfaryną [10]. Wszyscy pacjenci otrzymywali początkowo enoksaparynę, następnie włączano badany lek lub warfarynę. Terapia trwała 3–12 miesięcy. Odsetek czasu utrzymywania terapeutycznego międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (**INR**, *international normalized ratio*) w grupie kontrolnej wynosił 63,5%. Leczenie edoksabanem w dawce 60 mg raz/dobę (zmniejszonej do 30 mg u osób obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, wskaźnik przesączania kłębuszkowego [**GFR**, *glomerular filtration rate*] 30–50 ml/min lub masa ciała < 60 kg) nie ustępowało terapii standardowej pod względem redukcji ryzyka nawrotu zakrzepicy. Skuteczność edoksabanu była szczególnie wyrażona w podgrupie z submasywną **PE** (stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B [**NT-proBNP**, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*]  $\geq 500$  pg/ml i dysfunkcja prawej komory), a ponadto bezpieczeństwo stosowania edoksabanu było większe (częstość istotnych

krwawień 8,5% w grupie leczonej edoksabanem i 10,3% w grupie leczonej warfaryną;  $p = 0,004$ ) także ze względu na obniżenie ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych oraz zaotrzewnowych.

Także w odniesieniu do dabigatranu wykazano skuteczność i bezpieczeństwo nieustępujące warfarynie w profilaktyce i długotrwałym leczeniu zakrzepicy żyłnej. W badaniu **RE-NOVATE** ponad 3000 pacjentów po operacji stawu biodrowego poddano randomizacji do grup przyjmujących raz dziennie dabigatran w dawce 220 mg lub 150 mg lub pojedyncze wstrzyknięcie enoksaparyny w dawce 40 mg podskórnie. Mediana czasu leczenia wynosiła 33 dni. Obie dawki dabigatranu wykazały podobne do enoksaparyny skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce zakrzepicy żyłnej po wymianie stawu biodrowego [11].

Badanie **RE-COVER** dotyczyło leczenia ostrej fazy **DVT** i **PE**. Randomizację 2564 pacjentów do grupy przyjmującej dabigatran w dawce 2 × 150 mg/dobę lub warfarynę pod kontrolą **INR** w zakresie między 2,0 a 3,0 przeprowadzano po średnio 9 dniach przeciwzakrzepowego leczenia parenteralnego. Dabigatran nie ustępował w tym badaniu warfarynie pod względem skuteczności przy mniejszym odsetku dużych lub istotnych klinicznie krwawień w grupie otrzymującej dabigatran — 5,6% *versus* 8,8% w grupie poddanej terapii standardowej,  $p = 0,002$ . W aspekcie ryzyka powikłań krwotocznych zaobserwowano z kolei trend do nieco częstszego występowania krwawień z przewodu pokarmowego w grupie leczonej dabigatranem. Odsetek ostrych zespołów wieńcowych (**ACS**, *acute coronary syndrome*) i wzrosty wartości enzymów wątrobowych były podobne w obu badanych grupach [12].

W badaniach **RE-MEDY** (w porównaniu z grupą leczoną warfaryną) i **RE-SONATE** (w porównaniu z grupą przyjmującą placebo) uczestniczyli pacjenci z potwierdzoną proksymalną **DVT** lub **PE**, którzy już byli leczeniu przeciwkrzepliwie przez co najmniej 3 miesiące [13]. Leczenie za pomocą **VKA** przerywano i rozpoczynano podawanie badanego leku (odpowiednio do randomizacji: dabigatranu w dawce 2 × 150 mg, warfaryny lub placebo) w momencie, gdy **INR** wynosił nie więcej niż 2,3. Do badania **RE-MEDY** łącznie poddano randomizacji 2866 pacjentów, a do badania **RE-SONATE** — 1353 osoby. W porównaniu z warfaryną dabigatran wykazał podobną skuteczność w zapobieganiu nawrotom incydentów zakrzepowo-zatorowych przy obniżonym ryzyku powikłań krwotocznych, a w porównaniu z placebo



zmniejszył odsetek powikłań zakrzepowych bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień. Jedynym punktem, w którym dabigatran ustępował warfarynie, był odsetek ACS — istotnie statystycznie większy w grupie leczonej dabigatranem w porównaniu z warfaryną, przy podobnym odsetku takich powikłań w grupie przyjmującej dabigatran w porównaniu z placebo. Warto jednak nadmienić, że pacjenci przyjmujący dabigatran w badaniu **RE-MEDY** byli obciążeni znamienne wyższym ryzykiem zawału serca (częstsze występowanie choroby wieńcowej, cukrzyca, nadciśnienia tętniczego) niż przyjmujący warfarynę. Można przypuszczać, że różnica stwierdzona dla odsetka ACS wynika raczej z dodatkowego protekcyjnego działania VKA niż z potencjalnej szkodliwości dabigatranu, jednak problem ten wymaga dalszych analiz, ponieważ istniejące dotychczas dane nie są całkowicie jednoznaczne. Mimo utraty istotności statystycznej dla różnicy między odsetkiem ACS w grupach leczonych dabigatranem i warfaryną w dalszych analizach badania **RE-LY**, w metaanalizie Uchino i wsp. [14] wyższy odsetek powikłań wieńcowych w grupie przyjmującej dabigatran rejestrowano także w porównaniu z leczeniem heparyną drobnocząsteczkową. W czerwcu 2014 roku w krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce, dabigatran uzyskał rejestrację we wskazaniu: leczenie DVT i PE oraz prewencja ich nawrotów u dorosłych. Dawkowanie leku w powyższym wskazaniu jest identyczne jak w przypadku profilaktyki zatorowości systemowej, z wyjątkiem konieczności stosowania trwającej co najmniej 5 dni przeciwzakrzepowej terapii pozajelitowej.

### **NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY JAKO SKUTECZNA ALTERNATYWA W NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW**

W związku z ograniczeniem występowania poreumatycznej wady mitralnej w drugiej połowie XX wieku oraz wydłużeniem średniego czasu życia w populacji chorych z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) zaczęło przeważać migotanie niezwiązane z wadą zastawkową. W latach 80. XX wieku przeprowadzono liczne badania dokumentujące korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego niezastawkowego AF. Do badań tych należały między innymi **AFASAK** (*the Copenhagen AFA-SAK study*), **BAATAF** (*Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation*), **SPAF** (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*), **CAFA** (*Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study*) i **SPINAF** (*Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation*) służące dokumentowaniu obniżenia

ryzyka incydentów zatorowych w grupach leczonych warfaryną z docelowym INR w przedziale 2–3 [15–19]. Dane z badań opublikowanych od 2000 roku wskazują jednak, że do 40% pacjentów nie otrzymuje leczenia przeciwkrzepliwego mimo wskazań, a odsetek czasu, w jakim INR pozostaje w zakresie terapeutycznym, wynosi około 40% [20–23].

W wytycznych *European Society Cardiology* (ESC) z 2012 roku, dotyczących postępowania w niezastawkowym AF, wskazano trzy leki z grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC, *novel oral anticoagulants*) — **dabigatran, riwaroksaban i apiksaban** — jako preferowane w stosunku do warfaryny, a w 2013 roku eksperci *European Heart Rhythm Association* (EHRA) opublikowali praktyczny przewodnik dotyczący stosowania NOAC w niezastawkowym AF [24–26].

Włączenie NOAC szczególnie zaleca się u pacjentów:

- rozpoczynających terapię przeciwkrzepliwą;
- po udarze mózgu, który wystąpił w trakcie leczenia za pomocą VKA;
- u których występują trudności z utrzymaniem terapeutycznych wartości INR;
- u których prawidłowe monitorowanie INR nie jest możliwe.

Taka pozycja doustnych antykoagulantów w leczeniu niezastawkowego AF wynika z dużych randomizowanych badań **ARISTOTLE** (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), **RELY** (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) i **ROCKET-AF** (*The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*).

W badaniu **ARISTOTLE** 18 201 pacjentów z 39 krajów objęto randomizacją do grup leczonych warfaryną lub apiksabanem podawanym 2 ×/dobę w dawce 5 mg lub 2,5 mg u osób spełniających przynajmniej dwa z trzech kryteriów (wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny ≥ 1,5 mg/dl). Mediana odsetka czasu leczenia, w jakim INR pozostaje w zakresie terapeutycznym (TTR, *time in therapeutic range*) w grupie przyjmującej warfarynę wynosiła 66%, a pacjenci otrzymujący apiksaban uzyskali zmniejszenie odsetka udarów mózgu i incydentów zatorowości systemowej o 21%, ciężkich krwawień — o 31% i zgonów — o 11% [27]. Co interesujące, stwierdzono, że korzyści w grupie leczonej apiksabanem występowały niezależnie od kwartyla TTR uzyskanego w grupie leczonej warfaryną [28].

Z kolei w badaniu **AVERROES** w grupie 5599 chorych z AF, którzy nie mogli przyjmować VKA, porównywano **apiksaban** w dawce  $2 \times 5$  mg z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 81–324 mg. Badanie przerwano przedwcześnie, po pół roku, z powodu większych korzyści ze stosowania apiksabanu. W grupie leczonej apiksabanem stwierdzono 1,6% powikłań zatorowych w skali roku, natomiast odsetek ten w grupie przyjmującej ASA wynosił 3,7%;  $p$  poniżej 0,001 [29]. W subanalizie badania **AVERROES** stwierdzono podobną skuteczność apiksabanu w grupach pacjentów po przebytych udarze i bez incydentu naczyniowo-mózgowego w wywiadzie [30].

W badaniu **RELY** porównywano bezpieczeństwo i skuteczność dabigatranu oraz warfaryny w grupie 18 113 pacjentów z niezastawkowym AF obserwowanych w ciągu 2 lat. Pierwotny punkt końcowy, zdefiniowany jako udar mózgu lub zatorowość systemowa, wystąpił istotnie rzadziej w grupie leczonej dabigatranem w dawce 150 mg  $2 \times$  /dobę niż u pacjentów otrzymujących warfarynę (1,11% w ciągu roku *v.* 1,69%;  $p < 0,001$ ), przy braku różnic w zakresie częstości dużych krwawień między porównywanymi strategiami leczenia. Z kolei w grupie otrzymującej  $2 \times$  /dobę 110 mg dabigatranu częstość występowania pierwotnego punktu końcowego osiągnęła 1,53%, co stanowiło o skuteczności leczenia nie niższej niż w grupie otrzymującej warfarynę, natomiast odsetek dużych krwawień został istotnie obniżony w porównaniu z grupą leczoną warfaryną (2,71% *v.* 3,36%;  $p = 0,003$ ). W obu grupach poddanych terapii dabigatranem stwierdzono niższy odsetek udarów krwotocznych niż u pacjentów leczonych warfaryną [31].

Ze względu na korzystne dla **dabigatranu** wyniki analiz w podgrupie badania **RELY** obejmującej pacjentów po udarze lub przemijającym incydencie niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) uważa się, że ten lek w dawce 150 mg  $2 \times$  /dobę to obecnie jedyny doustny lek przeciwzakrzepowy, który jest w stanie zapobiec większej liczbie udarów niedokrwiennych niż VKA i powinien być zalecany także u osób, u których udar mózgu wystąpił podczas leczenia riwaroksabanem lub apiksabanem.

W badaniu **ROCKET-AF** porównywano riwaroksaban w dawce 20 mg raz dziennie z warfaryną przyjmowaną pod kontrolą INR w grupie 14 264 pacjentów z niezastawkowym AF obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem udaru mózgu [32]. W badaniu wykazano, że riwaroksaban nie ustępował warfarynie pod

względem skuteczności wyrażonej jako odpowiednio niski odsetek wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (łącznie występowanie udarów mózgu i zatorowości systemowej 1,7% w grupie leczonej riwaroksabanem i 2,2% w grupie leczonej warfaryną). Pod względem bezpieczeństwa w obu grupach obserwowano podobną częstość powikłań krwotocznych, jednak w grupie leczonej riwaroksabanem uzyskano ponadto zmniejszenie odsetka krwawień śródczaszkowych (0,5% *v.* 0,7%;  $p = 0,02$ ) i krwawień zakończonych zgonem (0,2% *v.* 0,5%;  $p = 0,003$ ).

Ostatnio publikowane dane wydają się umacniać znaczenie NOAC w prewencji zatorowości systemowej w AF. W 2013 roku na łamach „New England of Journal of Medicine” [33] opublikowano wyniki badania **ENGAGE AF-TIMI-48** (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) — randomizowanego badania, w którym porównywano **edoksaban** (stosowany w dawkach 60 i 30 mg/d.) z warfaryną, w którym poddano obserwacji 21 105 chorych w średnim okresie 2,8 roku. Wykazano podobną skuteczność edoksabanu i warfaryny w prewencji udaru mózgu i zatorowości obwodowej w niezastawkowym AF oraz przewagę edoksabanu w odniesieniu do rzadziej występujących poważnych powikłań krwotocznych, a także redukcji liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Warto podkreślić, że w tym badaniu w grupie leczonej warfaryną uzyskano dość wysoki średni TTR, wynoszący 68,4%.

W 2013 roku opublikowano wyniki metaanalizy czterech opisanych wyżej badań (**RELY**, **ARISTOTLE**, **ROCKET-AF** i **ENGAGE AF-TIMI-48**), w których porównywano NOAC z warfaryną [34]. Łącznie badania objęły 71 683 chorych z niezastawkowym AF, z których NOAC stosowało 42 411 chorych. Z analizy wynika, że stosowanie nowych leków z tej grupy w porównaniu z warfaryną spowodowało zmniejszenie częstości udaru mózgu i zatorowości obwodowej o 19%;  $p$  poniżej 0,0001 silnie zależne od redukcji liczby udarów krwotocznych oraz istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej, przy wzroście odsetka krwawień z przewodu pokarmowego. W przypadku stosowania strategii z NOAC w małych dawkach skuteczność leczenia mierzona jako zmniejszenie występowania złożonego punktu końcowego (udarów i zatorowości systemowej) była taka sama jak w przypadku warfaryny przy niższej częstości powikłań krwotocznych, jednak kosztem większego niż w grupie leczonej warfaryną odsetka udarów niedokrwiennych.

Jeśli u chorego istnieje konieczność kardiowersji to, zgodnie z wytycznymi ESC z 2010 roku i ich aktualizacją z 2012 roku, w przypadku trwania AF co najmniej 48 godzin przygotowanie do zabiegu wymaga włączenia leczenia przeciwzakrzepowego (klasa zaleceń IB) lub wykonania przezprzełykowego badania echokardiograficznego (TOE, *transesophageal echocardiography*) w celu wykluczenia skrzepliny wewnątrzsercowej [20, 35]. W wytycznych dopuszcza się stosowanie VKA lub **dabigatranu** co najmniej 3 tygodnie przed zabiegiem i następnie 4 tygodnie po zabiegu. Takie postępowanie pozwala uniknąć dobierania dawki VKA związanego z wielokrotnym oznaczaniem INR. Uważa się, że w przypadku zastosowaniu **dabigatranu** zgodnie z wytycznymi nie ma potrzeby wykonywania TOE przed kardiowersją. W badaniu **RELY** wykazano, że odsetek udarów po kardiowersji był podobny u pacjentów przyjmujących VKA i NOAC.

Z kolei w opublikowanym w 2013 roku dokumencie EHRA oraz w standardach towarzystw amerykańskich dopuszcza się także stosowanie riwaroksabanu i apiksabanu przed kardiowersją, zalecając upewnienie się co do nieprzerwanego przyjmowania leku przez pacjenta w ciągu tygodni poprzedzających kardiowersję, a w przypadku niepewności co do przestrzegania zaleceń — wykonanie TOE przed kardiowersją [22, 36].

Przyjmowany doustnie eteksylan dabigatranu jest prolekiem hydrolizowanym przez esterazy obecne w jelicie, surowicy oraz wątrobie; maksymalne stężenie i efekt przeciwzakrzepowy dabigatranu występuje średnio 1,5 godziny po przyjęciu leku i wynosi 180 ng/ml w przypadku dawki  $2 \times 150$  mg. Nadir stężenia w surowicy natomiast występuje po około 11,5 godzinie i wynosi około 90 ng/ml. Dabigatran nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 i w 80% jest wydalany przez nerki. Eteksylan dabigatranu to substrat dla transportera glikoproteinowego obecnego w dużym stężeniu między innymi w jelicie i nerkach, zapewniającego wsteczny transport proleku do światła jelita. Dlatego inhibitory transportera, do których należą chinidyna, ketokonazol, amiodaron i werapamil, mogą istotnie zwiększać stężenie dabigatranu w surowicy.

Określając przeciwkrzepliwe efekty NOAC, zawsze należy odnotować czas przyjęcia ostatniej dawki leku, ponieważ wpływ na wyniki testów różni się istotnie zależnie od tego, czy oznaczenie było bliższe w czasie wystąpieniu maksymalnego stężenia leku (ok. 3 h po przyjęciu) czy też wypadło po ponad 12 godzinach od przyjęcia leku.

W trakcie terapii dabigatranem czas częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) nie wykazuje zależności liniowej od dawki leku, ale jego ponad 2-krotne wydłużenie w czasie nadiru działania leku (*at trough*, 12–24 h po przyjęciu) może wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Czulość aPTT na zmiany w zakresie wyższych stężeń dabigatranu zmniejsza się i tego testu nie można wykorzystywać do dostosowania dawkowania leku. Wpływ dabigatranu, którego stężenia w surowicy pozostają w zakresie terapeutycznym, na czas protrombinowy i INR jest znikomy i parametry te nie są przydatne w ocenie skuteczności działania leku. Do jakościowej oceny aktywności przeciwkrzepliwej bezpośrednich inhibitorów trombiny przydaje się oznaczenie czasu ekarynowego (ECT, *ecarin clotting time*). Na podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych wskazuje co najmniej 3-krotne wydłużenie ECT mierzone w czasie nadiru stężenia leku. Z kolei pomiar czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT, *diluted thrombin time*) za pomocą testu *Hemoclot* jest czułym i skorelowanym liniowo ze stężeniem dabigatranu wykładnikiem aktywności leku. Oznaczone w tym teście stężenie dabigatranu przekraczające 200 ng/ml po co najmniej 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki leku wskazuje na podwyższone ryzyko krwawień. Mimo że oznaczenie dTT w zakresie normy wskazuje na brak istotnej klinicznie aktywności dabigatranu, to obecnie nie ma uzgodnionych wartości odcinających czasu dTT, poniżej których można bezpiecznie kwalifikować pacjentów do zabiegów operacyjnych. Riwaroksaban wydłuża czas protrombinowy, którego wartość można wykorzystać do przybliżonego oszacowania efektu antykoagulacyjnego, jednak lepszym miernikiem działania przeciwzakrzepowego doustnych inhibitorów czynnika Xa jest test anty-Xa.

#### **NOWE ANTYKOAGULANTY NIESKUTECZNE U CHORYCH Z MECHANICZNĄ ZASTAWKĄ I O NIEPEWNYM ZNACZENIU W ACS**

W badaniu **RE-ALIGN** (*Randomized phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran in patients after heart valve replacement*) porównywano dabigatran z warfaryną u pacjentów z mechaniczną zastawką w grupach bezpośrednio (< 7 dni) po zabiegu oraz u pacjentów, u których operacja zastawki odbyła się ponad 3 miesiące temu [37]. Dawkowanie dabigatranu ustalano zależnie od funkcji nerek (w dawkach 300 mg 2 ×/d. lub 220 mg 2 ×/d., lub 150 mg 2 ×/d. przy klirensie kreatyniny



< 70 ml/min), a ponadto oznaczano jego stężenie we krwi, reagując zwiększeniem dawki lub zmianą leczenia na VKA w przypadku stężenia w surowicy poniżej 50 ng/ml. W grupie leczonej warfaryną dawki dostosowywano tak, aby osiągnąć wskaźnik INR 2,0–3,0 lub 2,5–3,5 w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Badanie zakończono przedwcześnie po włączeniu 252 pacjentów z powodu większej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych (udarów, incydentów TIA, zatorowości systemowej, zawałów serca lub zgonów) wynoszącej 9% w grupie leczonej dabigatranem *versus* 5% w grupie leczonej warfaryną. W badanej grupie wystąpiło 9 udarów mózgu niedokrwiennych lub niezdefiniowanych, których nie obserwowano w ogóle w grupie kontrolnej. W grupie przyjmującej dabigatran zaobserwowano również 2-krotnie częstsze incydenty dużych krwawień, w postaci krwawienia do worka osierdziowego (4% *v.* 2%). W analizie badania stwierdzono ponadto, że aż 32% pacjentów w grupie leczonej dabigatranem wymagało korekty dawki lub lek trzeba było odstawić.

Obecnie trwa badanie o akronimie **DAWA** (*Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively*) służące porównaniu dabigatranu z warfaryną u pacjentów po implantacji bioprotezy w pozycji mitralnej lub aortalnej i z AF [38].

Rozczarowanie przyniosło także badanie przydatności nowego dożylnego inhibitora czynnika Xa — otamiksabanu u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*). W badaniu **TAO** (*The Treatment of Acute Coronary Syndromes with Otamixaban*) z zastosowaniem otamiksabanu podawanego w dożylniej infuzji poprzedzonej bolusem w grupie pacjentów z NSTEMI, u których planowano strategię inwazyjną, obserwowano blisko 2-krotnie większą liczbę poważnych krwawień (3,1% *v.* 1,5%;  $p < 0,001$ ) niż w grupie leczonej heparyną niefrakcjonowaną oraz eptifibatidem. Nie zanotowano korzystnego wpływu na zmniejszenie śmiertelności i ryzyka powtórnego zawału serca u pacjentów leczonych otamiksabanem (5,5% *v.* 5,7%;  $p = 0,93$ ), mimo obserwowanych korzyści we wcześniejszym badaniu **SEPIA-ACS1 TIMI-42** [39].

Innym problemem jest też potencjalne łączenie NOAC z podwójną terapią przeciwplateletową (DAPT, *dual anti-platelet therapy*) u pacjentów z ACS lub implantowanym stentem i AF. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań — **RE-DEEM** (*Randomised Dabigatran Etxilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syn-*

*dromes Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel*) z zastosowaniem dabigatranu w czterech różnych dawkach, tj.  $2 \times 50$  mg,  $2 \times 75$  mg,  $2 \times 110$  mg i  $2 \times 150$  mg, **APPRAISE-2** (*The Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events*) z zastosowaniem apiksabanu w dawce  $2 \times 5$  mg i **ATLAS-ACS2-TIMI-51** (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction*) służące ocenie riwaroksabanu podawanego w dawkach 2,5 mg i 5 mg  $2 \times$ /dobę, a więc w dawkach kilkakrotnie mniejszych od stosowanych w monoterapii — spójnie wskazują na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów poddanych terapii skojarzonej lekami przeciwplateletowymi z nowymi lekami przeciwzakrzepowymi [40–42]. W zakresie skuteczności leczenia pewne korzyści, jednak kosztem wspomnianego zwiększenia poważnych powikłań (dużych krwawień oraz krwawień śródczaszkowych), obserwowano jedynie w badaniu **ATLAS-ACS2-TIMI-51**, które objęło największą populację 15 526 pacjentów. Potencjalne korzyści dotyczyły zmniejszenia występowania złożonego punktu końcowego (łącznej liczby zgonów z przyczyn krążeniowych, zawałów i udarów) oraz poprawy przeżycia w grupie otrzymującej mniejszą dawkę riwaroksabanu. Badanie **APPRAISE-2** przerwano przed planowanym zakończeniem, po włączeniu 7392 pacjentów, z powodu zwiększenia liczby krwawień w grupie aktywnie leczonej niezrównoważonego korzyściami ze stosowania apiksabanu w zakresie epizodów niedokrwiennych. W badaniu **RE-DEEM**, którym objęto 1861 pacjentów włączanych średnio w 8. dniu ACS (w 60% przypadków byli to pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, w 40% — z NSTEMI), 99% badanej populacji poddano DAPT za pomocą ASA i klopidogrelu. Odsetek powikłań krwotocznych wzrastał wraz ze zwiększeniem dawki dabigatranu; w grupach, w których stosowano dawki 110 mg i 150 mg  $2 \times$ /dobę, osiągnął wartość 4-krotnie wyższą w porównaniu z placebo. W badaniu **APPRAISE** był to wzrost 2,6-krotny, a w badaniu **ATLAS-ACS** — 3,2-krotny, przy czym w badaniach dotyczących apiksabanu i riwaroksabanu dwa leki przeciwplateletowe przyjmował mniejszy odsetek pacjentów. W badaniu **REDEEM** w grupie leczonej dabigatranem obserwowano istotnie statystycznie obniżenie stężenia D-dimerów oznaczanych po tygodniu i po miesiącu obserwacji odzwierciedlające zmniejszenie aktywności prozakrzepowej w grupie leczonej



bezpośrednim inhibitorem trombiny. Podobne obniżenie stężenia D-dimerów poprzednio obserwowano także w badaniu **ESTEEM** z zastosowaniem ximelagatranu, w którym wiązało się ze zmniejszeniem odsetka powikłań niedokrwiennych. Mimo efektywnego działania przeciwzakrzepowego ximelagatran wycofano jednak z użycia ze względu na stwierdzoną hepatotoksyczność, związaną z wysokim stężeniem tego proleku w wątrobie. Przekształcany wydajnie do leku aktywnego przez esteraazy jelita i surowicy eteksylan dabigatranu wydaje się pod tym względem dużo bezpieczniejszy [43].

W opublikowanych ostatnio wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego zalecono skrócenie okresu „potrójnej terapii”, tj. DAPT oraz dostupnym antykoagulantem, u pacjentów po interwencjach wieńcowych w celu zmniejszenia liczby powikłań krwotocznych [44]. Niemniej jednak w przypadku silnych wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego (np. AF i punktacja w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , VTE, skrzeplina w lewej komorze lub zastawka mechaniczna) zalecenie dołączenia leku przeciwkrzepliwego do terapii przeciwplatekowej otrzymało pierwszą klasę rekomendacji. W takich przypadkach jako leku przeciwplatekowego stosowanego z ASA należy używać kłopidogrelu, unikając prasugrelu i tikagreloru związanych z wyższym ryzykiem krwawień. Ponadto zaleca się dołączenie inhibitora pompy protonowej w celu profilaktyki krwawień z przewodu pokarmowego, utrzymywanie INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 2,5 w przypadku stosowania VKA oraz podawanie mniejszych dawek NOAC, na przykład dabigatranu 2  $\times$  110 mg, riwaroksabanu 15 mg raz dziennie.

W przypadku pacjentów wymagających antykoagulacji, a cechujących się niskim ryzykiem krwawień (punktacja w skali HAS-BLED  $\leq 2$ ) zaleca się raczej wybór nowej generacji stentów uwalniających lek (DES, *drug eluting stent*) niż stentów metalowych (BMS, *bare metal stent*). Potrójną terapię (DAPT plus NOAC) zaleca się prowadzić co najmniej przez miesiąc, a następnie do roku kontynuować leczenie NOAC i jednym z leków przeciwplatekowych. Z kolei u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawień ( $\geq 3$  pkt. w HAS-BLED) potrójną terapię zaleca się ograniczyć do miesiąca, a następnie kontynuować ją dwoma lekami — NOAC i ASA albo kłopidogrelem, niezależnie od tego, czy sytuacja dotyczy stabilnej choroby wieńcowej, czy stanu po ACS i niezależnie od rodzaju implantowanego stentu (BMS lub DES nowej generacji).

## IMPLIKACJE PRAKTYCZNE STOSOWANIA NOAC

Stosowanie NOAC stanowi znaczący postęp w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wymaga jednak modyfikacji w różnych sytuacjach klinicznych, między innymi w sytuacji współistnienia upośledzonej funkcji nerek, przed planowanym leczeniem zabiegowym oraz w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych. Ważniejsze zasady postępowania w tych sytuacjach przedstawiono poniżej na podstawie obowiązujących wytycznych.

### Funkcja nerek i ryzyko krwawień

1. Kontrola klirensu kreatyniny przed włączeniem NOAC. Leki te są w zasadzie przeciwwskazane przy klirensie poniżej 30 ml/min (apiksaban w zmniejszonej dawce dopuszczalny przy klirensie 15–29 ml/min).
2. Prawidłowy klirens kreatyniny — monitorowanie raz w roku.
3. Graniczne wartości klirensu kreatyniny — kontrola 2–3 razy w roku.
4. Ocena czynności nerek w sytuacjach jej możliwego pogorszenia (odwodnienie, hipotonia, leki potencjalnie nefrotoksyczne).

W odniesieniu do **dabigatranu** zmniejszenie dawki do 2  $\times$  110 mg zaleca się:

- 1) u chorych z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością nerek przy klirensie kreatyniny w zakresie 30–49 ml/min (wg zaleceń EHRA z 2013 r. możliwa jest też dawka 150 mg 2  $\times$  /d., jednak przy podwyższonym ryzyku krwawień zaleca się jej zmniejszenie do 110 mg 2  $\times$  /d.; w amerykańskich zaleceniach *American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society* [AHA/ACC/HRS] w tym przypadku pojawia się też dawka 75 mg 2  $\times$  /d.);
- 2) u pacjentów w zaawansowanym wieku (wg zaleceń EHRA z 2013 r. dawkę należy zmniejszyć u osób  $\geq 80$ . rż. oraz u pacjentów  $\geq 75$ . rż., jeśli współistnieje dodatkowy czynnik: masa ciała  $\leq 60$  kg, upośledzona funkcja nerek, jednoczesne przyjmowanie leków przeciwplatekowych, steroidowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych albo inne czynniki zwiększające ryzyko krwawień);
- 3) u osób przyjmujących inne leki, które mogą wchodzić w interakcje (werapamil);
- 4) u osób obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia ( $\geq 3$  pkt. w skali HAS-BLED).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zmniejszoną dawkę 110 mg 2  $\times$  /dobę w prewencji udarów należy stosować u pacjentów:

- w wieku 80 lat lub więcej;
- przyjmujących jednocześnie werapamil.  
Wyboru dawki między  $2 \times 150$  mg a  $2 \times 110$  mg, na podstawie indywidualnej oceny ryzyka powikłań, należy dokonać w następujących grupach:

- pacjentów w wieku 75–80 lat;
- pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek;
- pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym;
- innych osób obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawień.

W odniesieniu do **riwaroksabanu** zmniejszenie dawki do 15 mg raz dziennie zaleca się:

- 1) u chorych z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15–49 ml/min);
- 2) u osób obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia ( $\geq 3$  pkt. w skali HAS-BLED).

W odniesieniu do **apiksabanu** zmniejszenie dawki do 2,5 mg 2  $\times$ /dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego występowania dwóch z niżej wymienionych czynników ryzyka:

- 1) wiek 80 lat lub więcej;
- 2) masa ciała nieprzekraczająca 60 kg;
- 3) stężenie kreatyniny w surowicy większe lub równe 1,5 mg/dl.

### Postępowanie przed leczeniem operacyjnym

W zaleceniach EHRA z 2013 roku zabiegi chirurgiczne podzielono na trzy grupy: dużego ryzyka, małego ryzyka oraz niewymagające przerywania leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą NOAC.

Zabiegi, w których wystarcza miejscowa hemostaza, nie wymagają odstawienia NOAC, zaleca się jednak, aby były wykonywane 18–24 godzin po podaniu ostatniej dawki, a powrót do leczenia nastąpił po 6 godzinach od zabiegu. Należą do nich: zabiegi dermatologiczne, stomatologiczne — w tym ekstrakcja do 3 zębów, operacje zaćmy, endoskopia bez biopsji i leczenia zabiegowego.

Zabiegi kwalifikowane do grupy niskiego ryzyka (endoskopia z biopsją, biopsja prostaty i pęcherza moczowego, badanie elektrofizjologiczne i ablacja o częstotliwości radiowej [RF, *radiofrequency*] częstoskurczu nadkomorowego, angiografia, niepowikłana implantacja kardiostymulatora lub kardiowertera-defibrylatora) u pacjentów z klirens kreatyniny większym lub równym 80 ml/min po podaniu ostatniej dawki NOAC wymagają **co naj-**

**mniej 24-godzinnej** przerwy. W przypadku stosowania **dabigatranu** powinno się ją wydłużyć do co najmniej 36 godzin u pacjentów z klirens kreatyniny 50–80 ml/min i do minimum 48 godzin u pacjentów z klirens kreatyniny 30–60 ml/min. **Co najmniej 36-godzinna** przerwa powinna być utrzymana w przypadku stosowania **apiksabanu** lub **riwaroksabanu** u pacjentów z klirens kreatyniny 15–30 ml/min.

Zabiegi o wysokim ryzyku krwawienia, takie jak: operacje w obrębie jamy brzusznej i klatki piersiowej, duże operacje ortopedyczne, biopsja wątroby i nerek, przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego, a także ablacja RF częstoskurczów komorowych lub izolacja żył płucnych oraz nakłucie zewnątrzoponowe, wymagają dłuższego okresu odstawienia NOAC przed zabiegiem. U pacjentów z klirens kreatyniny większym lub równym 80 ml/min powinien on przekraczać 48 godzin, w przypadku klirensu 50–80 ml/min przerwa w podawaniu **dabigatranu** musi przekraczać 72 godziny, a w przypadku klirensu 30–50 ml/min powinna wynosić co najmniej 96 godzin.

### Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjenta przyjmującego NOAC

U pacjenta z prawidłową czynnością nerek okres działania NOAC wynosi kilkanaście godzin, zatem w przypadku wystąpienia krwawienia hemostaza poprawia się stosunkowo szybko. Ze względu na brak dostępu do swoistego antidotum należy bezzwłocznie wdrożyć następujące postępowanie:

- ocena stanu hemodynamicznego i pobranie krwi w celu oznaczenia klirensu kreatyniny oraz wykonania dostępnych testów krzepnięcia;
- przerwanie terapii przeciwkrzepliwiej;
- podanie 30–50 g węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania;
- leczenie miejscowe — ucisk mechaniczny;
- podawanie płynów i preparatów krwiopochodnych.

W przypadku krwawień u pacjentów przyjmujących dabigatran ważne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. Można rozważyć zastosowanie hemodializy, ponieważ lek ten w 35% wiąże się z białkami osocza. W przypadku apiksabanu i riwaroksabanu wiążących się z białkami w 90% hemodializa pozostaje nieefektywna. Filtracja węglowa w ciężkich krwawieniach u pacjentów przyjmujących dabigatran zalecana w wytycznych ESC z 2012 roku, nie jest rekomendowana w wytycznych EHRA z 2013 roku ze względu na brak danych dotyczących jej skuteczności.

W przypadku krwawień zagrażających życiu w odniesieniu do wszystkich NOAC w wytycznych EHRA z 2013 roku rekomenduje się podanie koncentratu czynników zespołu prorombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) (*Beriplex*<sup>®</sup>, *Octaplex*<sup>®</sup>) lub skuteczniejszego aktywowanego koncentratu czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) (*FEIBA*<sup>®</sup>). Mniej skuteczne jest zastosowanie aktywowanego czynnika VII (*NovoSeven*<sup>®</sup>), a znaczenie pomocnicze może mieć podanie kwasu traneksamowego, desmopresyny czy świeżo mrożonego osocza.

Ostatnio trwają intensywne poszukiwania antidotum na nowe leki przeciwzakrzepowe. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności działania fragmentów przeciwciała wiążącego dabigatran, podawanego grupie zdrowych mężczyzn przyjmujących przez 4 dni dabigatran w dawce 2 × 220 mg, opublikowano jako doniesienie zjazdowe na Kongresie AHA w 2013 roku. Podawane w zwiększonych dawkach w postaci wlewu dożylnego przeciwciała skutecznie odwracało efekt przeciwzakrzepowy dabigatranu, co potwierdzono w oznaczeniach czasów krzepnięcia [45]. Ludzkie przeciwciała wiążące

dabigatran (idarucyzumab) jest obecnie testowane w badaniu RE-VERSE-AD (*A Study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*), w którym będzie podawane dwóm grupom pacjentów — z jawnym krwawieniem po dabigatranie oraz wymagających pilnego leczenia chirurgicznego w trakcie terapii dabigatranem. Pozytywne efekty w przywracaniu hemostazy w badaniach eksperymentalnych oraz działanie antagonizujące aktywność anty-Xa apiksabanu u zdrowych ochotników stwierdzono w odniesieniu do andeksanetu alfa, będącego swoistym antydotum dla inhibitorów czynnika Xa [46].

Nowe doustne antykoagulanty są coraz szerzej stosowane w praktyce klinicznej. Można oszacować, że w Polsce, w samej populacji z AF zastąpiły VKA u 10–20% pacjentów [47, 48]. Podając je, trzeba jednak pamiętać o dokładnej ocenie wskazań i wielokierunkowej analizie czynników ryzyka, ponieważ większość dostępnych danych pochodzi z dość licznych, ale wyselekcjonowanych populacji uczestniczących w badaniach randomizowanych.

#### Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### PIŚMIENNICTWO

- Russell R.D., Hotchkiss W.R., Knight J.R., Huo M.H. The efficacy and safety of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty. *Thrombosis* 2013; 2013: 762310. doi: 10.1155/2013/762310.
- Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2765–2775.
- Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. i wsp. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39.
- Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2776–2786.
- Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
- Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I. i wsp. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies. *Thromb. Haemost.* 2011; 105: 444–453.
- The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2499–2510.
- The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
- Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. i wsp. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb. J.* 2013; 11: 21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21.
- Büller H., Décousus H., Grosso M.A. i wsp. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1406–1415.
- Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. i wsp. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342–2352.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 709–718.
- Uchino Hernandez A.V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 397–402.
- Petersen P., Boysen G., Godfredsen I., Andersen E.D., Andersen B. Placebo-controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–179.
- Kalra L., Yu G., Perez I., Lakhani A., Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 320: 1236–1239.
- Matchar D.B., Samsa G.P., Cohen S.J., Oddone E.Z., Jurgelski A.E. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the Managing Anticoagulation Services Trial. *Am. J. Med.* 2002; 113: 42–51.
- Reynolds M.W., Farbach K., Hauch O. i wsp. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126: 1938–1945.
- Nieuwlaet R., Cappucci A., Lip G.Y. i wsp. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 3018–3026.

20. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1505–1511.
21. Special Report: preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 863–868.
22. Connolly S.J., Laupacis A., Gent M. i wsp. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 349–355.
23. Ezekowitz M.D., Bridges S.L., James K.E. i wsp. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1406–1412.
24. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
25. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na rok 2012. Uaktualnienie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków z 2010 roku. *Kardiol. Pol.* 2012; 70 (supl. IV): 197–234.
26. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M.; European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 34: 2094–2106.
27. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
28. Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M. i wsp. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 2166–2176.
29. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. i wsp. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806–817.
30. Diener H.C., Eikelboom J., Connolly S.J. i wsp. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 225–231.
31. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
32. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
33. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2093–2104.
34. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
35. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–1420.
36. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. i wsp. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Mar 28. pii: S0735-1097(14)01740-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
37. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1206–1214.
38. Duraes A.R., Roriz P.D.S., Bulhoes F.V. i wsp. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: protocol. *JMIR Res. Protoc.* 2014; 3: e21. doi:10.2196/resprot.3014.
39. Steg P.G., Mehta S.R., Pollack C.V. Jr i wsp. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1145–1155.
40. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. i wsp. 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.
41. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. i wsp. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 699–708.
42. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 9–19.
43. Christersson C., Oldgren J., Bylock A. i wsp. Early decrease in coagulation activity after myocardial infarction is associated with lower risk of new ischaemic events: observations from the ESTEEM Trial. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 992–698.
44. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
45. Glund S., Stangier J., Schmohl M. i wsp. 17765 — A specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in healthy male volunteers. AHA scientific session, Dallas 2013.
46. Siegal D.M., Garcia D.A., Crowther M.A. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014; 123: 1152–1158.
47. Undas A., Pasierski T., Windyga J., Crowther M. Practical aspects of new oral anticoagulant use in atrial fibrillation. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014; 124: 124–135.
48. Gorczyca-Michta I., Woźniakowska-Kapłon B. New oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation — a single-center experience. *Kardiol. Pol.* 2014; Sep 2. doi:10.5603/KP.a2014.0168 [złożone do druku].