

# Bezpieczne stosowanie leków antykoagulacyjnych starej i nowej generacji

Monika Białecka

Katedra Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

## STRESZCZENIE

Doustne leki przeciwzakrzepowe są szeroko stosowane w wielu schorzeniach, które współistnieją u pacjentów z chorobami neurologicznymi. Jednym z podstawowych zadań antykoagulantów jest zapobieganie udarom mózgu i zatorom w krążeniu obwodowym u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępne są dwie grupy leków: antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) warfaryna, acenokumarol) oraz nowe leki przeciwzakrzepowe (NOAC, *novel oral anticoagulants*), takie jak dabigatran, riwaroksaban i apiksaban. W czasopiśmie medycznych pojawiają się liczne prace porównujące bezpieczeństwo i skuteczność obu grup leków, które różnią się właściwościami farmakologicznymi. W artykule przedstawiono mechanizmy działania najczęściej stosowanych leków z grupy VKA i NOAC, ich różnice farmakokinetyczne oraz postępowanie w przypadku powikłań leczenia. Celem pracy jest także próba optymalizacji wyboru leku przeciwzakrzepowego w oparciu o najnowsze wyniki badań klinicznych oraz obowiązujące zalecenia.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 28–41*

**Słowa kluczowe:** leki przeciwzakrzepowe, antagoniści witaminy K, nowe leki przeciwzakrzepowe, udar mózgu

## Wprowadzenie

Bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi jest istotnym problemem klinicznym ze względu na liczbę chorych, u których istnieją wskazania do stosowania antykoagulantów oraz zwykle przewlekły charakter leczenia. Jednym ze wskazań do podawania antykoagulantów jest zapobieganie udarom mózgu i zatorom w krążeniu obwodowym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Częstość występowania AF szacuje się na 1% populacji do 80 roku życia oraz 18% w grupie osób po 85 roku życia. Migotanie przedsionków jest przyczyną wystąpienia 15 do 20% udarów mózgu, a częstość ta może ulec zwiększeniu nawet do 30% po uwzględnieniu udarów kryptogennych [1–3]. Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z niezastawkowym AF są doustne leki przeciwzakrzepowe, w tym leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Przewlekłe stosowanie VKA zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego o 65% oraz redukuje śmiertelność całkowitą w tej grupie chorych o 25% w porównaniu z grupą stosującą placebo [4]. Mimo znajomości tych danych ponad 50% pacjentów nie stosuje VKA lub rezygnuje z leczenia. Co więcej, u 50% leczonych antykoagulantami wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) nie mieszczą się w zakresie terapeutycznym [4]. Wahania INR są główną przyczyną niepowodzenia terapii, zarówno w kontekście braku skuteczności (ryzyko udaru mózgu wzrasta, jeżeli wartości INR są subterapeutyczne i wynoszą < 2),

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. prof. nadzw. Monika Białecka  
Katedra Farmakologii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny  
ul. Powstańców Wlkp 72, 70–111 Szczecin  
tel. 91 466 15 89, faks 91 466 16 00  
e-mail: [monika-bialecka@post.pl](mailto:monika-bialecka@post.pl)  
*Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 28–41*  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.  
Copyright © 2016 Via Medica

jak i zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych (INR > 3 zwiększa dwukrotnie ryzyko krwawienia). Trudności związane ze stosowaniem VKA były powodem rozpoczęcia badań alternatywnych metod leczenia. Postęp w zakresie terapii doustnymi antykoagulantami datuje się od chwili wprowadzenia nowej grupy leków przeciwzakrzepowych (NOAC, *novel oral anticoagulants*), tzn. dabigatranu, i tak zwanych ksabanów, na przykład riwaroksabanu i apiksabanu. Skuteczność NOAC w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków oceniano w trzech randomizowanych badaniach, odpowiednio: dla dabigatranu — *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy* (RE-LY), dla riwaroksabanu — *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF), i dla apiksabanu — *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) [5–7]. Wykazano przewagę dabigatranu stosowanego w dawce 2 razy 150 mg w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej, przy zbliżonej częstości powikłań krwotocznych. Mniejsze dawki dabigatranu, 2 razy 110 mg, charakteryzowały się istotnym zmniejszeniem epizodów krwawień śródczaszkowych i podobną do warfaryny skutecznością w zakresie prewencji zmian zatorowych [7]. Badanie ROCKET-AF oceniało działanie riwaroksabanu stosowanego w dawce dobowej 20 mg lub 15 mg (klirens kreatyniny wynosił 30–49 ml/min) w porównaniu do warfaryny (INR 2–3). Riwaroksaban charakteryzował się zbliżoną do warfaryny skutecznością w zapobieganiu udarom i zatorowości obwodowej oraz brakiem istotnych różnic w częstości występowania poważnych powikłań krwotocznych. Co istotne, krwawienia śródczaszkowe, zwłaszcza zakończone zgonem, występowały istotnie rzadziej w grupie leczonej riwaroksabanem [5]. W badaniu ARISTOTLE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu u chorych z AF oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: wiek 80 lub więcej lat, masa ciała nie większa niż 60 kg, stężenie kreatyniny w surowicy co najmniej 1,5 mg/dl. Apiksaban stosowany w dawce 5 mg 2 razy/dobę w porównaniu z warfaryną (INR 2–3), charakteryzował się większą skutecznością w zapobieganiu udarom lub zatorowości obwodowej przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych. W grupie leczo-

nej apiksabanem wykazano również obniżenie wskaźnika śmiertelności całkowitej [6].

Wprowadzenie na rynek nowych antykoagulantów rozpoczęło szeroką dyskusję na temat wyboru leku przeciwzakrzepowego. Oceny pojawiające się w czasopiśmie medycznych w artykułach, w których VKA są porównywane z NOAC, wahają się między dużym entuzjazmem dla NOAC oraz umiarkowanym optymizmem ze wskazaniem na konieczność prowadzenia dalszych obserwacji klinicznych [8, 9]. Leczenie chorych nazywanych „neurologicznymi” obliuguje lekarzy neurologów do właściwego wyboru leków przeciwzakrzepowych, umiejętności prowadzenia przewlekłej terapii antykoagulantami, jak również do leczenia jej powikłań, w tym krwawień śródczaszkowych. W niniejszym artykule w sposób praktyczny zostaną przedstawione podstawowe informacje na temat stosowanych w praktyce klinicznej antagonistów witaminy K oraz nowych, doustnych leków przeciwzakrzepowych, takich jak dabigatran, riwaroksaban i apiksaban.

### Mechanizm działania leków przeciwzakrzepowych

Leki z grupy antagonistów witaminy K należą do pochodnych dihydroksykumaryny i stanowią mieszaniny racemiczne dwóch optycznych izomerów (enancjomery R i S) o różnej sile działania. Działanie farmakologiczne warfaryny i acenokumarolu polega na hamowaniu procesu gamma-karboksylacji czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, tj. czynnika II, VII, IX i X, w procesie, w którym kluczową rolę odgrywa zredukowana postać witaminy K, hydrochinon (KH<sub>2</sub>). Podstawowym mechanizmem działania VKA jest hamowanie aktywności reduktazy epoksydu witaminy K, katalizującej przemianę nadtlenku witaminy K do hydrochinonu. W sytuacji braku hydrochinonu dochodzi do syntezy w wątrobie mniej aktywnych postaci czynników zależnych od witaminy K, co wynika ze zmniejszonej liczby karboksylowanych glutamin. W początkowym okresie działania VKA hamują również karboksylację białek C i S, naturalnych antykoagulantów, co prowadzi do zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowych w pierwszych dniach leczenia [10, 11].

Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe mają w porównaniu do VKA bardziej wybiórczy mechanizm działania, polegający na hamowaniu jednego z czynników kaskady krzepnięcia (dabigatran — czynnik II, riwaroksaban, apiksaban — Xa) bez konieczności udziału kofaktorów [12, 13].

Dabigatran, a właściwie eteksylan dabigatranu, jest prolekiem, który po wchłonięciu z przewodu pokarmowego ulega przemianie do aktywnej postaci w reakcji katalizowanej przez esterazę. Dabigatran jest silnie działającym bezpośrednim inhibitorem trombiny wolnej oraz związanej z fibryną, lek hamuje również agregację płytek indukowaną trombiną. Riwaroksaban oraz apiksaban są wysoce wybiórczymi, bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa, hamującymi wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi. W odróżnieniu od VKA, działanie nowych leków przeciwzakrzepowych jest bardziej wybiórcze, bez tak charakterystycznego dla VKA

prozakrzepowego efektu w pierwszych dniach stosowania [12, 14].

### Właściwości farmakokinetyczne leków przeciwzakrzepowych

Znajomość parametrów farmakokinetycznych leków przeciwzakrzepowych oraz przestrzeganie zasad leczenia z uwzględnieniem ich zmienności determinują skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antykoagulantami. Zarówno VKA, jak i NOAC podawane są drogą doustną, a następnie podlegają typowym procesom farmakokinetycznym, takim jak wchłanianie, dystrybucja i eliminacja (tab. 1).

Tabela 1. Wybrane parametry farmakologiczne warfaryny, inhibitorów trombiny i antagonistów aktywnego czynnika krzepnięcia X (źródła [4, 12])

Parametr farmakokinetyczny	Lek			
	Warfaryna	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Czas do uzyskania $C_{max}$	90 min; działanie terapeutyczne po 4–5 dniach od wprowadzenia terapii*	0,5–2 h	2–4 h	1–4 h
$T_{1/2}$	36–42 h**	12–14 h***	5–9 h (młodszy pacjenci) 11–13 h (> 65. rż.)	8–13 h
Biodostępność	90%	3–7%	66% na czczo 100% z pokarmem	50%
Substrat dla P-gp	Nie	Tak	Tak	Tak
Metabolizm wątrobowy	R-warfaryna: CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 S-warfaryna: CYP2C9	Nie	CYP3A4/5, CYP2J2	CYP3A4, CYP2C9
Wydalenie	Nerkowe	80% nerkowe	66% nerkowe, 33% w postaci niezmienionej	25% nerkowe
Dawkowanie (zależne od jednostki chorobowej, wydolności narządów wewnętrznych, wieku, stosowanych leków, ryzyka krwawień)	5 mg (1–18 mg), dawka zależna od INR (2–3)	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg
Wskazania do redukcji dawek	Nie dotyczy	2 × 110 mg ClCr 30–49 ml/min HAS-BLED ≥ 3 pkt. Wiek ≥ 80. rż. Terapia łączona z werapamilen****	1 × 15 mg ClCr 30–49 ml/min HAS-BLED ≥ 3 pkt.	2 × 2,5 mg Kreatynina ≥ 1,5 mg/dl Wiek ≥ 80 rż. Masa ciała ≤ 60 kg (spełnione 2 lub 3 kryteria)

\*Acenokumarol osiąga stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) po 1–3 h, a działanie terapeutyczne, w zależności od dawki, po 3 dniach od włączenia; \*\*okres półtrwania acenokumarolu ( $t_{1/2}$ ) wynosi 6–8 h; \*\*\*okres półtrwania dabigatranu zależy od stopnia wydolności nerek, ocenianej jako wartość klirensu kreatyniny (ClCr, *creatinine clearance*); \*\*\*\*w Stanach Zjednoczonych dostępna jest dawka 75 mg dabigatranu zamiast powszechnie stosowanej w Europie dawki 110 mg; P-gp — glikoproteina P; CYP1A2 — cytochrom P450 1A2; CYP2C19 — cytochrom P450 2C19; CYP3A4 — cytochrom P450 3A4; CYP2C9 — cytochrom P450 2C9; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; CYP3A4 — cytochrom P450 3A4; CYP2J2 — cytochrom P450 2J2; HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs and alcohol*) — skala do oceny ryzyka krwawień

Przedstawione powyżej wybrane parametry farmakokinetyczne różnią się w dwóch opisywanych grupach leków (VKA oraz NOAC). Działanie warfaryny rozwija się średnio w ciągu 5 dni od chwili rozpoczęcia leczenia, a w początkowym okresie warfaryna oraz acenokumarol mogą działać prozakrzepowo na skutek zahamowania aktywności białek S i C. Ocenę parametru INR powinno się wykonywać ambulatoryjnie co 2 lub 3 dni (każdego dnia u osób hospitalizowanych) do chwili osiągnięcia jego terapeutycznej wartości. Opóźniony efekt działania VKA jest związany z okresem półtrwania krążących we krwi, wcześniej wyprodukowanych osoczowych czynników krzepnięcia, jak również czynników, na aktywność których VKA nie wpływają. Jeżeli istnieje konieczność uzyskania szybkiego efektu przeciwzakrzepowego, jak również w sytuacji konieczności zaprzestania leczenia, terapię VKA prowadzi się jednocześnie z podawaniem heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular weight heparin*) [15]. Nowe antykoagulanty działają szybciej, mają również krótszy okres półtrwania oraz wchodzą w mniejszą liczbę interakcji lekowych. W odróżnieniu do VKA działanie farmakologiczne NOAC rozwija się już w pierwszych godzinach leczenia, a możliwość uzyskania  $C_{max}$  średnio po 3 godzinach jest bezsprzeczną zaletą wszystkich nowych antykoagulantów. Z drugiej strony, ominięcie dawki VKA nie wpływa istotnie na stężenie leku, wartość wskaźnika INR, a tym samym — działanie przeciwzakrzepowe, natomiast w przypadku NOAC pominięcie jednej dawki może istotnie zmniejszyć działanie farmakologiczne.

Biodostępność jest parametrem określającym ilość substancji leczniczej, jaka z podanej dawki dostaje się do krążenia ogólnego oraz szybkość wchłaniania tej substancji. Na wartość biodostępności leku podawanego doustnie wpływa wiele czynników, w tym pokarm oraz leki zmieniające pH soku żołądkowego. Eteksylan dabigatranu charakteryzuje się niską dostępnością biologiczną, która mimo to pozwala na uzyskanie odpowiedniego działania przeciwzakrzepowego. Uszkodzenie kapsułki i uwolnienie zawartych w niej peletek może prowadzić do istotnego wzrostu dostępności biologicznej (do 75%), co w sposób istotny zwiększy działanie farmakologiczne leku i może być przyczyną wystąpienia powikłań leczenia. Z tego powodu dabigatranu nie wolno poddawać procedurom rozdrabniania, jak również nie należy przenosić leku z fabrycznego opakowania do

używanych przez chorych opakowań na leki, co z kolei zmniejsza jego działanie farmakologiczne.

W przypadku riwaroksabanu obowiązuje zasada stosowania leku z pokarmem w celu zwiększenia jego dostępności biologicznej. Lek ten można również — w przypadku takiej konieczności — poddać procedurze rozdrabniania, bez zmiany efektu przeciwzakrzepowego [12, 16].

Kolejnym istotnym elementem farmakokinetyki leków przeciwzakrzepowych jest ich eliminacja, rozumiana jako metabolizm oraz wydalanie. W odróżnieniu do VKA, wszystkie opisywane w artykule leki należące do NOAC są substratami glikoproteiny P (P-gp). Glikoproteina P jest transporterem błonowym należącym do nadrodziny białek ABC (*ATP-binding cassette* — kasetą wiążącą adenozyntrifosforan [ATP, *adenosine triphosphate*]), wykazuje działanie pompy zależnej od ATP, która usuwa z komórek do środowiska zewnątrzkomórkowego substancje hydrofobowe. Znaczenie P-gp w farmakokinetyce NOAC opisano w części dotyczącej interakcji lekowych.

Większość leków z grupy NOAC, jak również VKA, podlega przynajmniej w części metabolizmowi wątrobowemu. Z tego powodu w przypadku ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, przebiegających z koagulopatią i zwiększonym ryzykiem krwawień, stosowanie leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane [4, 12]. Stopień wydolności nerek ma wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, co jest szczególnie ważne w odniesieniu do dabigatranu wydalanego tą drogą w 80%. Niewydolność nerek może prowadzić do kumulacji leku, większego  $C_{max}$  oraz dłużej utrzymującego się efektu przeciwzakrzepowego. Z tego powodu konieczna jest modyfikacja dawkowania na podstawie wielkości klirensu kreatyniny, w niektórych wypadkach (wiek > 70. rż.) zaleca się stosowanie wzoru Cockcrofta-Gaulta [4, 12, 17, 18]. W przypadku klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane. Pacjenci z klirensem kreatyniny (ClCr, *creatinine clearance*) poniżej 15 ml/min nie mogą otrzymywać również riwaroksabanu i apiksabanu. Dokładne zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania znajdują się w publikacji EHRA 2015 [12].

### Interakcje lekowe

Politerapia jest konsekwencją jednoczesnego występowania różnych chorób. Umiejętność kojarzenia leków z zachowaniem bezpieczeństwa ich stosowania wymaga od lekarza dużej wiedzy farmakologicznej. Liczba interakcji

lekowych o znaczeniu klinicznym istotnie ogranicza możliwość kojarzenia niektórych leków. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do warfaryny, która wchodzi w ponad 200 opisanych interakcji [19]. Ponieważ S-warfaryna jest bardziej aktywną postacią leku, większość interakcji o znaczeniu klinicznym dotyczy cytochromu CYP2C9. Dla przykładu: leki z grupy VKA powinny być kojarzone z niezwykłą ostrożnością (np. konieczność monitorowania INR, modyfikacja dawek leków) zarówno z silnymi inhibitorami (np. flukonazol, erytromycyna), jak i z induktorami cytochromu CYP2C9 (np. ryfampicyna, karbamazepina). Z uwagi na liczbę interakcji (VKA, leki, produkty spożywcze) dokładny ich opis przekracza ramy niniejszego artykułu [19].

Nowe leki przeciwzakrzepowe charakteryzują się w porównaniu z VKA istotnie mniejszą liczbą interakcji. Fakt ten nie zwalnia z rozważnego kojarzenia leków, ponieważ w przypadku NOAC można spodziewać się interakcji zmniejszających skuteczność antykoagulacyjną lub zwiększających ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Najważniejsze interakcje dotyczą induktorów oraz inhibitorów cytochromu CYP3A4 oraz P-gp. W grupie leków istotnie zwiększających stężenia dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu znajdują się azolowe leki przeciwgrzybicze. Indukcja enzymatyczna, którą wykazuje karbamazepina, ryfampicyna czy ziele dziurawca prowadzi do istotnego zmniejszenia stężeń NOAC. W każdym przypadku dołączenia nowego leku wskazana jest ocena ryzyka wystąpienia interakcji lekowych o znaczeniu klinicznym [12] (patrz również tab. 2).

- Stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych takich jak itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol u pacjentów stosujących dabigatran, riwaroksaban i apiksaban jest

przeciwwskazane lub nierekomendowane [12] (w charakterystyce produktu leczniczego przeciwwskazania dotyczą łączenia ketokonazolu i itrakonazolu z dabigatranem). Do rozważenia pozostaje stosowanie flukonazolu. W przypadku warfaryny należy unikać flukonazolu, który silnie hamuje cytochrom CYP2C9. W przypadku łączenia flukonazolu z warfaryną wymagana jest redukcja dawki warfaryny od 25–50% (w niektórych przypadkach nawet o 80%).

- Stosowanie takrolimusu, cyklosporyny, dronedaronu z dabigatranem jest przeciwwskazane.
- Stosowanie karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu i wyciągu z dziurawca u pacjentów stosujących dabigatran, riwaroksaban, apiksaban i VKA są przeciwwskazane lub nie są rekomendowane.
- Stosowanie inhibitorów ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) proteazy (np. ritonavir) u pacjentów stosujących dabigatran, riwaroksaban i apiksaban jest przeciwwskazane lub nierekomendowane ze względu na zwiększenie dostępności biologicznej leków przeciwzakrzepowych i ryzyko działań niepożądanych.
- Kojarzenie dronedaronu z riwaroksabanem i apiksabanem przypuszczalnie nie wpływa na zmianę parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, jakkolwiek zaleca się unikanie łączenia tych leków lub ostrożność podczas ich kojarzenia, zwłaszcza w przypadku współwystępowania innych czynników ryzyka np. starszego wieku czy jednoczesnego stosowania leków przeciwagregacyjnych.
- Podczas łączenia dabigatranu z werapamillem dochodzi do zwiększenia pola powierzchni pod krzywą (AUC, *area under the curve*) leku przeciwzakrzepowego nawet o 180% (wpływ na

Tabela 2. Wybrane interakcje nowych leków przeciwzakrzepowych z uwzględnieniem ich wpływu na wielkość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC, *area under the curve*)

Lek	Mechanizm interakcji	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Azolowe leki przeciwgrzybicze: itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	Silna inhibicja P-gp oraz CYP3A4	↑ 140–150%	↑ 160%	↑ 100%
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, wyciąg z dziurawca	Silna indukcja P-gp i CYP3A4	↓ 66%	↓ 50%	↓ 54%
Cyklosporyna, takrolimus	Silna inhibicja P-gp	Połączenie niezalecane	Brak danych	Brak danych
Dronedaron	Inhibicja P-gp oraz CYP3A4	↓ 70–100%	Umiarkowany wzrost	Brak danych

P-gp — glikoproteina P; CYP3A4 — cytochrom P450 3A4



P-gp i CYP3A4). Ma to szczególnie znaczenie podczas jednoczesowego zażycia dabigatranu i werapamilu w postaci tabletek o szybkim czasie uwalniania. Zmniejszenie skutków interakcji można osiągnąć poprzez redukcję dawki dabigatranu oraz zachowanie przynajmniej 2 godzin odstępu pomiędzy lekami.

- Nie ma interakcji o znaczeniu klinicznym między NOAC a lekami zmieniającymi pH soku żołądkowego (inhibitory pompy protonowej, H<sub>2</sub> blokery, leki zobojętniające).
- Kojarzenie apiksabanu z naproksenem może prowadzić do zwiększenia AUC leku przeciwzakrzepowego o 55%. Zaleca się redukcję dawki w sytuacji współwystępowania innych czynników ryzyka powikłań, na przykład starszego wieku lub w przypadku jednoczesnego stosowania diltiazemu.
- Kojarzenie NOAC czy VKA z lekami przeciwagregacyjnymi — na przykład aspiryną, klopidogrelem — zwiększa ryzyko krwawień.

### Wybrane sytuacje kliniczne w praktyce lekarza neurologa, które wymagają podjęcia decyzji o wprowadzeniu lub zaprzestania terapii antykoagulantami

#### Udar niedokrwienny mózgu

Wystąpienie udaru niedokrwiennego mózgu u chorego z niezastawkowym migotaniem przedsionków, leczonego doustnymi antykoagulantami można uznać za wyraz niepowodzenia prowadzonej terapii. Szacuje się, że w każdym roku u 1,0–2,0% pacjentów z migotaniem przedsionków występuje nowy epizod ostrego udaru niedokrwiennego mózgu [20–22]. Wykazano, że aż 62–68% przypadków udaru w grupie chorych leczonych VKA było związanych z subterapeutycznymi wartościami INR [23].

#### Tromboliza a leki przeciwzakrzepowe

Leczenie udaru niedokrwiennego mózgu wymaga walki z czasem i zachowania okna terapeutycznego, które w przypadku alteplazy wynosi 4,5 godziny dla trombolizy dożylniej. Współczesne zalecenia są zgodne co do możliwości leczenia trombolitycznego pacjentów, u których prowadzone jest leczenie przeciwzakrzepowe VKA. Z uwagi na ryzyko powikłań krwotocznych nie rekomenduje się leczenia w sytuacji wartości INR ponad 1,7 lub gdy czas protrombinowy przekracza 15 s [24].

W przypadku chorych leczonych NOAC tradycyjne testy do oceny krzepliwości jedynie w ja-

kościowy sposób wskazują na obecność leku, nie umożliwiając jednoznacznego określenia działania ilościowego rozumianego jako rzeczywiste działanie przeciwzakrzepowe (patrz również tab. 3).

W przypadku dabigatranu wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) świadczy o obecności leku, ale nie przesądza o jego rzeczywistej ilości. Przeciwnie, rozcieńczony czas trombinowy (dTT, *diluted thrombin time*) i ekarynowy czas krzepnięcia (ECT, *ecarin clotting time*) są czułymi wskaźnikami działania dabigatranu, a ich prawidłowe wartości wykluczają możliwość znacznego działania leku. W przypadku bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa można obserwować wydłużenie zarówno czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), jak i aPTT, chociaż żaden z powyższych testów nie ocenia w sposób ilościowy działania przeciwzakrzepowego riwaroksabanu i apiksabanu. Pomiar aktywności anty-Xa jest najlepszym sposobem precyzyjnego monitorowania antykoagulacyjnego działania riwaroksabanu i apiksabanu, ale powszechne stosowanie tej metody ograniczają trudności w standaryzacji i walidacji testu oraz długi czas pomiaru. Z powodu powyższych trudności, wynikających głównie z braku odpowiednio szybkich oraz wiarygodnych ilościowo pomiarów laboratoryjnych, precyzyjnie określających działanie przeciwzakrzepowe, a tym samym — ryzyko krwawień, obecnie nie jest rekomendowane leczenie trombolizą dożylną i dotętniczą pacjentów stosujących NOAC [25–27]. Procedura trombolizy w opisywanej grupie pacjentów może być brana pod uwagę, jeżeli wywiad kliniczny oraz dostępne badania laboratoryjne wskazują na brak leku w osoczu lub stężenie pozwalające na bezpieczne wykonanie trombolizy. W przypadku dabigatranu trombolizę można rozważyć w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu w przypadku, gdy wyniki badań dTT, ECT lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych. Pacjenci leczeni riwaroksabanem lub apiksabanem mogą zostać poddani leczeniu fibrynolitycznemu, gdy wynik testu oceniającego aktywności czynnika X (anty-Xa; badania chromatograficzne) potwierdza brak obecności leków w osoczu. W praktyce oznacza to dla wszystkich leków NOAC upływanie przynajmniej 2 okresów półtrwania (24–48 h) od ostatniej dawki, przy uwzględnieniu stopnia wydolności nerek (klirens kreatyniny) oraz skutków interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi lekami.

**Tabela 3. Wybrane parametry koagulacyjne oraz ich zastosowanie podczas monitorowania leczenia NOAC (*novel oral anticoagulants*)**

Parametr	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
INR	↑ Niezalecany do monitorowania	↑ lub ↔ Niezalecany do monitorowania	↔ lub ↑ Niezalecany do monitorowania
aPTT	↑↑ Niezalecany do precyzyjnego określenia stopnia antykoagulacji	↑ lub ↔ Niezalecany do monitorowania	↑ lub ↔ Niezalecany do monitorowania
TT	↑↑↑ (prawidłowe wartości wykluczają obecność leku) Niezalecany do precyzyjnego określenia stopnia antykoagulacji	↔ Niezalecany do monitorowania	↔ Niezalecany do monitorowania
dTT ( <i>Hemoclot</i> <sup>®</sup> )	↑↑↑ Po ≥ 12 h od ostatniej dawki stężenie leku > 200 ng/ml i czas dTT ≥ 65 s wskazuje na ryzyko powikłań krwotocznych Stosowany w ocenie stopnia koagulacji	↔ Niezalecany do monitorowania	↔ Niezalecany do monitorowania
PT	↑ Nie jest zalecany do monitorowania	↑ lub ↑↑ Może być przedłużony, ale niezalecany do monitorowania	↑ Niezalecany do monitorowania
ECT	↑↑↑ Zalecany do monitorowania dabigatranu po uprzedniej walidacji metod pomiarowych	↔ Niezalecany do monitorowania	↔ Niezalecany do monitorowania
Aktywności anti-Xa	↔ Niezalecany do monitorowania	↑↑↑ Zalecany do monitorowania po uprzedniej walidacji metod pomiarowych	↑↑↑ Zalecany do monitorowania po uprzedniej walidacji metod pomiarowych

↔ brak wpływu; ↑ wydłużenie; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; aPTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej trombolizy po aktywacji; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy; dTT (*diluted thrombin time*) — rozcieńczony czas trombinowy; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; ECT (*ecarin clotting time*) — czas krzepnięcia ekarynowy

Steiner i wsp. [28] w swoim opracowaniu wskazują również na inne warunki pozwalające na leczenie fibrynolityczne. Dla przykładu, fibrynolizę można rozważyć u chorych leczonych dabigatranem z niewielkim lub umiarkowanym przedłużeniem czasu TT, ECT, Hemoclot (stężenie < 50 ng/ml) lub w przypadku braku możliwości oceny powyższych testów pod warunkiem prawidłowych wartości PTT i rozważenia indywidualnych czynników ryzyka leczenia. Według tych samych autorów stężenia riwaroksabanu i apiksabanu w osoczu mierzone za pomocą skalibrowanego testu anti-Xa, co pozwala na bezpieczne wykonanie trombolizy, wynoszą odpowiednio poniżej 100 ng/ml oraz mniej niż 10 ng/ml [28]. Ze względu na dużą liczbę pacjentów leczonych NOAC w każdym miesiącu ukazują się prace odnoszące się do problemu trombolizy, co przypuszczalnie pozwoli w przyszłości na zmianę dotychczasowych standardów postępowania [29–32].

### Wprowadzenie lub wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego po przebyłym udarze mózgu

Włączenie leczenia przeciwzakrzepowego po przebyłym udarze mózgu jest ważną decyzją terapeutyczną. Pomimo wskazań do wprowadzenia terapii antykoagulantami, klinicyści obawiają się ukwotocznienia ogniska niedokrwiennego, co zwykle ma miejsce między 3. a 21. dniem udaru. Wśród czynników istotnie zwiększających ryzyko ukwotocznienia wymienia się: wielkość i lokalizację zawału, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze z utrzymującymi się wartościami ciśnienia skurczowego powyżej 140 mm Hg, hiperglikemię, małopłytkowość oraz terapię łączoną z lekami antyagregacyjnymi [33]. Dotychczas nie ma danych klinicznych jednoznacznie wskazujących najbardziej optymalny czas wprowadzenia lub wznowienia terapii lekami przeciwzakrzepowymi u chorych po udarze mózgu [12, 14]. Europejskie Towarzystwo Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA,

European Heart Rhythm Association) rekomenduje zasadę 1–3–6–12, zależnie od wielkości zawału. W przypadku chorych z przejściowym niedokrwieniem mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*) wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego może nastąpić po jednej dobie od chwili zachorowania, w przypadku niedokrwienia niepowodującego niesprawności (< 8 pkt. w Skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia [NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*]) — po 3 dniach (po wykluczeniu udaru krwotocznego), w przypadku umiarkowanego deficytu (8–16 pkt. w NIHSS) — po 6 dniach oraz po 12 dniach u chorych z przebytym zawałem mózgu obejmującym dużą część unaczynienia przez jedną z tętnic mózgowych (> 16 pkt. w NIHSS) [12]. Przed wznowieniem leczenia należy wykonać tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) (w dniu poprzedzającym włączenie leków, np. 6. lub 12. dnia — odpowiednio dla pacjentów z umiarkowanym i dużym udarem mózgu) w celu wykluczenia ogniska wtórnego ukrwotoczenia [12]. U chorych z TIA pochodzenia sercowego celowe jest szybkie wprowadzenie leków przeciwzakrzepowych. Wybór NOAC pozwala na uniknięcie czasowej terapii pomostowej z zastosowaniem LMWH. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć czas włączenia leczenia przeciwzakrzepowego, uwzględniając czynniki, które prognostycznie pozwalają na wcześniejsze jego rozpoczęcie lub wskazują na zasadność jego odroczenia z uwagi na możliwość powikłań krwotocznych (tab. 4, ryc. 1) [12, 28].

### Udar krwotoczny

Stosowanie antykoagulantów kojarzone jest z działaniami niepożądanymi, wśród których

największą śmiertelnością charakteryzują się powikłania krwotoczne. Roczne ryzyko poważnych krwawień w grupie pacjentów z AF leczonych terapeutycznymi dawkami leków przeciwzakrzepowych wynosi 1,3–7,2% [17]. Krwawienie śródczaszkowe (ICH, *intracranial haemorrhage*) występuje z częstością 0,1–2,5% na rok u chorych leczonych warfaryną oraz 0,2–0,4% w grupie otrzymującej NOAC. Należy podkreślić, że śmiertelność przy tego rodzaju powikłaniach szacowana jest w niektórych opracowaniach nawet na 50% [34, 35]. Mechanizm, na którego drodze antykoagulanty prowadzą do wystąpienia krwawień śródczaszkowych, nie został jednoznacznie ustalony [17]. Uważa się, że czynnikiem predysponującym do wystąpienia krwawienia są niedostatecznie kontrolowane wartości INR (wzrost INR to 0,5–2-krotne zwiększenie ryzyka krwawienia), rasa żółta i czarna, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, wcześniejszy udar lub TIA i terapia łączona z lekami przeciwagregacyjnymi. Rokowanie u chorych leczonych antykoagulantami z ICH jest gorsze w porównaniu z chorymi z samoistnym krwawieniem ze względu na zwykle starszy wiek chorych, większy obszar objęty krwawieniem oraz tendencję do powstawania krwiaka [34, 36].

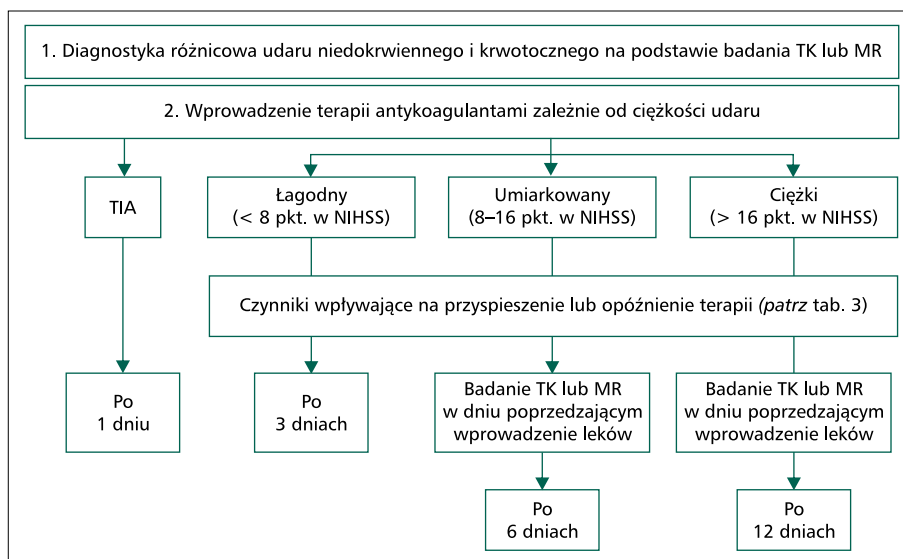
Podstawowym sposobem postępowania w przypadku powikłań krwotocznych jest jak najszybsze odwrócenie działania leku oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Z niedawno opublikowanych badań wynika, że w celu zmniejszenia progresji krwawienia i powstania krwiaka — poza obniżeniem wartości INR (dla VKA) do wartości poniżej 1,3 — kluczowe znaczenie ma również utrzymanie skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 160 mm Hg w ciągu pierwszych 4 godzin od chwili zachorowania [37]. Krwawienie do

Tabela 4. Wybrane czynniki wpływające na czas wprowadzenia leków przeciwzakrzepowych po epizodzie niedokrwienia mózgu

Okres wcześniejszy niż zalecany	Okres późniejszy niż zalecany
Niska wartość w NIHSS (< 8 pkt.)	Wyższa wartość w NIHSS (> 8 pkt.)
Stabilny klinicznie przebieg udaru	Niestabilny stan neurologiczny pacjenta (progresja objawów)
Młody wiek	Starszy wiek
W badaniu MR brak nieprawidłowości lub niewielka zmiana niedokrwienna	Umiarkowana lub duża zmiana niedokrwienna w badaniu MR
Wysokie ryzyko nawrotu udaru mózgu pochodzenia sercowego	Ukrwotoczenie ogniska niedokrwiennego
Brak wskazań do interwencji chirurgicznej w zakresie tętnic szyjnych	Zwężenie tętnic szyjnych wymagające interwencji chirurgicznej
Dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze (skurczowe < 140 mm Hg)	Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
Prawidłowa liczba płytek krwi	Trombocytopenia (< 50 000/ $\mu$ l)

NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) — Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny





**Rycina 1.** Zasady wprowadzania leków przeciwzakrzepowych po przebyłym niedokrwieniu mózgu (źródło [12]); TK — tomografia komputerowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający napad niedokrwienny; NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) — Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia

ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących warfarynę jest stanem zagrożenia życia. Postępowanie terapeutyczne zakłada odstawienie leku oraz szybkie przywrócenie prawidłowego krzepnięcia. Lekiem z wyboru są preparaty witaminy K, stosowane dożylnie w dawce 5 do 10 mg (działanie pojawia się już po 2 h) [38]. Ze względu na długi czas oczekiwania na normalizację parametru INR (po 24 h) monoterapia witaminą K jest niewystarczającą formą leczenia. Z tego powodu witamina K kojarzona jest z koncentratem czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*), aktywowanym koncentratem czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) lub świeżo mrożonym osoczem (FFP, *fresh frozen plasma*), podawanym w dawce 10–30 ml/kg mc., zgodnym z antygenami układu ABO [38, 39]. Zawartość czynników krzepnięcia w PCC jest 25 razy wyższa w porównaniu z osocza świeżo mrożonego. Dawka PCC zależy od wartości INR, w przypadku INR w zakresach 4 do 5,9 i INR większy lub równy 6 wynosi ona odpowiednio 35 j./kg mc. oraz 50 j./kg mc. Pojedyncza dawka PCC nie powinna przekraczać 3000 jednostek. W wyjątkowych sytuacjach klinicznych, w przypadku krwawień zagrażających życiu przy braku dostępności bardziej skutecznych środków, można rozważyć podanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa) [15, 17].

Leczenie krwawienia śródczaszkowego w grupie pacjentów otrzymujących nowe antykoagulanty podlega podobnym zasadom, polegającym na jak najszybszym odwróceniu działania przeciwzakrzepowego. W pierwszej kolejności obowiązuje odstawienie leku, co w przypadku zastosowania riwaroksabanu czy apiksabanu pozwala na normalizację homeostazy po 12–24 godzin. Czas normalizacji w odniesieniu do dabigatranu zależy od wydolności nerek; w przypadku prawidłowego klirensu kreatyniny (ClCr, *creatinine clearance*) jest podobny jak w odniesieniu do inhibitorów Xa. Niewydolność nerek istotnie przedłuża czas działania leku — na przykład przy wartościach ClCr poniżej 30 ml/min normalizacja parametrów koagulacyjnych wynosi 48 godzin lub więcej. Krwawienie śródczaszkowe, podobnie jak w przypadku leczenia za pomocą VKA, jest z reguły stanem zagrożenia życia, z tego względu leczenie powinno prowadzić do natychmiastowego i całkowitego odwrócenia efektu przeciwzakrzepowego.

Leczenie powikłań krwotocznych po stosowaniu dabigatranu polega na odstawieniu leku oraz podaniu [12, 17, 28]:

- węgla aktywowanego do 2 godzin od przyjęcia leku w celu zmniejszenia absorpcji;
- aPCC w dawce 80 j./kg mc. (maksymalnie 200 jm./kg mc./d.) **lub**
- PCC w ilości 50 j./kg mc **lub**
- rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa; *NovoSeven*<sup>®</sup>);
- przeprowadzeniu hemodializ.

W przypadku powikłań krwotocznych po stosowaniu riwaroksabanu i apiksabanu zaleca się podanie:

- węgla aktywowanego do 2 godzinach (riwaroksaban) i 3 godzinach (apiksaban) od przyjęcia leku w celu zmniejszenia absorpcji;
- czteroskładnikowego PCC (II, VII, IX, X) w dawce 50 j./kg mc.

Dodatkowo stosuje się na przykład koncentrat krwinek czerwonych lub płytek krwi (przy liczbie płytek  $\leq 60$  G/l) oraz kwas traneksamowy lub desmopresynę (w przypadku towarzyszącej koagulopatii). Leczeniem z wyboru w przypadku krwawień, w tym ICH, jest podawanie leków swoiście odwracających działanie NOAC, co obecnie możliwe jest tylko w przypadku dabigatranu [40, 41]. Idarucyzumab jest swoistym białkiem monoklonalnym, swoiście odwracającym działanie eteksylanu dabigatranu. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na jego skuteczność w leczeniu niekontrolowanego, zagrażającego życiu krwawienia lub w przypadku konieczności wykonania nagłego zabiegu czy procedury medycznej. Zalecana dawka idarucyzumabu to 5 g podane dożylnie w dwóch wlewach. W październiku 2015 roku idarucyzumab został pozytywnie zaopiniowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a następnie zarejestrowany pod nazwą RE-VERSE AD™ (lek dopuszczony do obrotu w 2015 r.).

### **Wprowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego po krwawieniu śródczaszkowym**

Decyzja, czy oraz kiedy wznowić leczenie przeciwzakrzepowe po epizodzie krwawienia śródczaszkowego, powinna opierać się na porównaniu ryzyka wystąpienia ponownego krwawienia lub nawrotowego udaru niedokrwinnego. W jednym z badań oceniających wprowadzanie warfaryny po epizodzie ICH wykazano 5-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu krwawienia w porównaniu z osobami, które nie otrzymały leczenia, przy czym największe ryzyko ICH występowało w ciągu pierwszych 35 dni od chwili wznowienia leczenia. Z drugiej jednak strony — warfaryna aż 9-krotnie obniżała ryzyko wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego [40].

Obecnie brak jest jednoznacznych standardów dotyczących procedury wprowadzania leków przeciwzakrzepowych po epizodzie krwawienia śródczaszkowego [12]. Jednym z kluczowych punktów przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej jest ocena ryzyka ponownego udaru niedokrwinnego, zatorowości u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysoką punktacją w skalach CHADS<sub>2</sub> (*Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years, Diabetes Mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism*) lub CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age  $\geq 75$  years, Diabetes Mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category*) ( $> 5$ ). Wysokie ryzyko krwawienia nawrotowego występuje u chorych z punktacją ponad 3 w skali HAS-BLED, a wśród czynników predysponujących do krwawień wymienia się:

• starszy wiek chorych — ponad 65 lat;

• źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,;

• przewlekły alkoholizm;

• terapię trójlekową z zastosowaniem leków przeciwagregacyjnych;

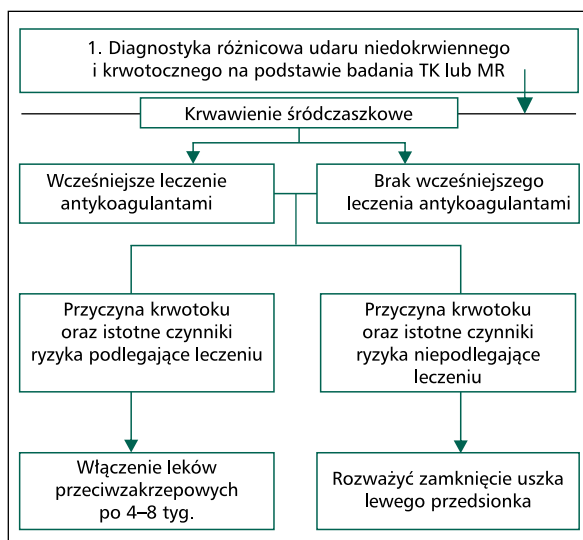
• niestabilne wartości INR, INR ponad 4–5 u pacjentów leczonych VKA.

Argumentem przeciw wprowadzeniu leczenia przeciwzakrzepowego może być lokalizacja zmiany krwotocznej (krwawienie płątowe), choroba drobnych naczyń (mnogie zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych w istocie białej obu półkul mózgu), angiopatia amyloidowa (wywiad rodzinny w kierunku udarów krwotocznych  $< 60$ . rż. lub wczesne otępienie), obecność mikrokrwawień w obrazie MR (w liczbie  $> 30$ ), trombocytopenia ( $< 50\ 000/\mu\text{l}$ ) i choroba nowotworowa. W zaleceniach *American Heart Association* z 2010 roku nie zaleca się wprowadzania leków przeciwzakrzepowych u chorych z przebyłym samoistnym krwotokiem płątowym, kojarzonym zwykle z angiopatią amyloidową, ze względu na ryzyko nawrotowego krwawienia w ciągu roku wynoszące aż 15% [42]. Kolejną decyzją terapeutyczną jest czas wprowadzenia antykoagulantów. W każdym wypadku należy w sposób indywidualny rozważyć podjęcie leczenia. Dostępne algorytmy wskazują na możliwość rozpoczęcia leczenia pomiędzy 1 a 3 lub 4 a 8 tygodniem od zachorowania, można jednak znaleźć informacje o wprowadzeniu leku przeciwzakrzepowego dopiero między 10. a 30. tygodniem po ICH (ryc. 2) [12].

Argumentem przeciw wprowadzeniu leczenia przeciwzakrzepowego może być lokalizacja zmiany krwotocznej (krwawienie płątowe), choroba drobnych naczyń (mnogie zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych w istocie białej obu półkul mózgu), angiopatia amyloidowa (wywiad rodzinny w kierunku udarów krwotocznych  $< 60$ . rż. lub wczesne otępienie), obecność mikrokrwawień w obrazie MR (w liczbie  $> 30$ ), trombocytopenia ( $< 50\ 000/\mu\text{l}$ ) i choroba nowotworowa. W zaleceniach *American Heart Association* z 2010 roku nie zaleca się wprowadzania leków przeciwzakrzepowych u chorych z przebyłym samoistnym krwotokiem płątowym, kojarzonym zwykle z angiopatią amyloidową, ze względu na ryzyko nawrotowego krwawienia w ciągu roku wynoszące aż 15% [42]. Kolejną decyzją terapeutyczną jest czas wprowadzenia antykoagulantów. W każdym wypadku należy w sposób indywidualny rozważyć podjęcie leczenia. Dostępne algorytmy wskazują na możliwość rozpoczęcia leczenia pomiędzy 1 a 3 lub 4 a 8 tygodniem od zachorowania, można jednak znaleźć informacje o wprowadzeniu leku przeciwzakrzepowego dopiero między 10. a 30. tygodniem po ICH (ryc. 2) [12].

### **Nakłucie lędźwiowe oraz zabiegi stomatologiczne u chorych leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi**

Procedura nakłucia lędźwiowego u chorego leczonego doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi jest obciążona wysokim ryzykiem wystąpienia



**Rycina 2.** Proponowane zasady wprowadzania leków przeciwzakrzepowych po przebyciu krwawieniu śródczaszkowym; TK — tomografia komputerowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny

powikłań krwotocznych. Z tego powodu zaleca się w przypadku stosowania nowych i starych leków przeciwzakrzepowych czasowe odstawienie leku. Riwaroksaban i apiksaban powinny być odstawione na 48 godzin przed nakłuciem. Czas odstawienia dabigatranu zależy od wydolności nerek i wynosi od co najmniej 48 godzin dla ClCr większego lub równego 80 ml/min, co najmniej 72 godzin dla ClCr w zakresie 50–80 ml/min, do co najmniej 96 godzin dla ClCr w zakresie 30–50 ml/min [12]. Wznowienie leczenia NOAC powinno być przeprowadzone możliwie szybko, jednak nie wcześniej niż po upływie 6 godzin od nakłucia. W przypadku dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć podanie heparyny niskocząsteczkowej po upływie 6 godzin od zabiegu, a następnie wprowadzenie leku przeciwzakrzepowego po upływie 48–72 godzin od wykonanej procedury medycznej. Pacjenci przyjmujący VKA mogą mieć wykonane nakłucie lędźwiowe, jeżeli wartości INR są prawidłowe. W celu przyspieszenia czasu wykonania zabiegu można zastosować niskie doustne dawki witaminy K (2,5–5 mg doustnie) [12, 38].

Decyzja o leczeniu antykoagulantami przed planowanym zabiegiem stomatologicznym wymaga informacji dotyczących rodzaju zabiegu (z niskim, umiarkowanym, wysokim ryzykiem krwawień) oraz ryzyka wystąpienia zmian zatorowo-zakrzepowych u chorego z niezastawkowym AF. Uważa się, że ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u osób, u których wartość współczynnika INR mieści się w przedziale 2,0–3,5, jest małe

(preferowany zakres INR 2–2,2). Z tego powodu wybrane procedury stomatologiczne (np. usuwanie kamienia nazębnego, ekstrakcja jednego zęba) można wykonać bez odstawiania VKA, z oceną INR na 72 godziny przed zabiegiem. Podobnie w przypadku NOAC — nie zaleca się ich odstawiania (małe i umiarkowane ryzyko krwawień według procedur stomatologicznych). Zabieg powinien być wykonany przed kolejną dawką NOAC, czyli 12 godzin (dabigatran, apiksaban) lub 24 godziny (riwaroksaban) po ostatniej dawce leku (najmniejsze działanie farmakologiczne leku) [43].

### Wpływ pacjenta na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antykoagulantami

Ścisłe przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków jest podstawą bezpiecznego i skutecznego leczenia, zwłaszcza nowymi antykoagulantami. Odnosi się to do częstości, godzin, dawek zażywanych leków czy też polipragmatyzacji bez kontroli lekarza (leki kupowane bez recepty). Pacjent, który otrzymuje lek przeciwzakrzepowy starej i nowej generacji, powinien uzyskać niezbędne informacje, pozwalające na samodzielne i świadome stosowanie leków (*patrz również* tab. 4). Do ważnych zasad należą:

- zakaz samodzielnego wprowadzania leków, również tych nie na receptę, nawet na krótko;
- informowanie lekarzy innych specjalizacji o stosowanym leczeniu przeciwzakrzepowym;
- znajomość nazw handlowych leków (*Warfin*<sup>®</sup>, *Pradaxa*<sup>®</sup>, *Xarelto*<sup>®</sup>).

### Wybór leku — VKA czy NOAC?

Decyzja o wyborze leku przeciwzakrzepowego powinna być przemyślana i zindywidualizowana. Podejmując ją, należy odnieść się do takich czynników, jak: wiek, wydolność narządów wewnętrznych, interakcje lekowe jak również preferencje pacjentów. Nowe leki przeciwzakrzepowe stosowane są w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u dorosłych chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. We wskazaniach do leczenia dabigatranem uwzględnia się również obecność jednego lub więcej czynników ryzyka, takich jak: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub wiek 75 lub więcej lat, niewydolność serca co najmniej w II klasie według *New York Heart Association* (NYHA), cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Wybór pomiędzy VKA a NOAC jest trudny, a wielu klinicystów, opierając się na większym doświadczeniu w prowadzeniu

**Tabela 5. Zalecenia dla pacjenta dotyczące stosowania dabigatranu i riwaroksabanu**

Zakres zalecenia	Dabigatran (stosowanie co 12 h)	Riwaroksaban (stosowanie co 24 h)
Przyjmowanie i przechowywanie leku	Nie otwierać kapsułek — następuje wzrost dostępności do 75%! Nie przenosić do innego opakowania na leki!	Stosować z pokarmem
Ominięcie dawki leku	Lek można zażyć, jeżeli do kolejnej dawki zostało $\geq 6$ h	Lek można zażyć, jeżeli do kolejnej dawki zostało $\geq 12$ h
Podwojenie dawki leku	Należy ominąć kolejną dawkę (następna dawka po 24 h po 1. dawce)	Lek można zażyć zgodnie z harmonogramem (po 24 h)

**Tabela 6. Wybrane dane kliniczne przemawiające za wyborem leku przeciwzakrzepowego z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) lub nowych leków przeciwzakrzepowych (NOAC, *novel oral anticoagulants*)**

Wybór VKA	Wybór NOAC
Zastawka mechaniczna	Brak dostatecznej kontroli INR podczas leczenia warfaryną
Stabilne i dobrze kontrolowane INR	Prawidłowa funkcja nerek
Cl/Cr < 30 ml/min	Przebyte krwawienie w zakresie OUN
Krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie	Politerapia, inhibitory / induktory CYP2C9 (czynnik genetyczny)
Leczenie inhibitorami / induktorami CYP3A4 i P-gp	Wymagany szybki początek działania
Osoby wymagające zastosowania antidotum w przypadku przedawkowania	Preferencje pacjenta
Wybór ze względu na cenę	

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; ClCr (*creatinine clearance*) — klirens kreatyniny; CYP3A4 — cytochrom P450 3A4; P-gp — glikoproteina P; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; CYP2C9 — cytochrom P450 2C9

chorych przyjmujących antagonistów witaminy K, wybiera właśnie tę grupę. Z drugiej strony — publikowane w piśmiennictwie medycznym artykuły na temat bezpieczeństwa i skuteczności NOAC pozwalają na korzystną ocenę właściwości farmakologicznych nowych antykoagulantów. W grupie pacjentów ze wskazaniami do stosowania leków przeciwzakrzepowych można znaleźć osoby, które powinny być leczone VKA, oraz te, u których lepszą decyzją terapeutyczną będzie stosowanie NOAC [44]. Nowe leki przeciwzakrzepowe, takie jak dabigatran, riwaroksaban i apiksaban, mogą być lekami z wyboru u chorych z nadwrażliwością lub alergią na preparaty VKA, a także u chorych, którzy nie otrzymali leczenia przeciwzakrzepowego z uwagi na wysokie ryzyko krwawienia, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego. W najnowszej metaanalizie opublikowanej w 2015 roku wykazano niższą śmiertelność z powodu powikłań krwotocznych u pacjentów z AF leczonych NOAC w porównaniu z chorymi leczonych VKA, mimo braku leków swoicie odwracających działanie przeciwzakrzepowe NOAC [45]. Dabigatran, riwaroksaban i apiksaban mogą być również stosowane u chorych nowo zdiagnozowanych, szczególnie w sytuacji współistnienia wielu schorzeń i wynikającej z tego faktu politerapii (ryzyko

wystąpienia interakcji lekowych). Kolejną grupą ze wskazaniem do stosowania NOAC są chorzy z niestabilnymi wartościami INR lub u których terapia VKA zakończyła się niepowodzeniem w postaci nawrotowych udarów niedokrwiennych mózgu. W tabeli 6 przedstawiono sytuacje przemawiające za wyborem VKA lub NOAC.

### Podsumowanie

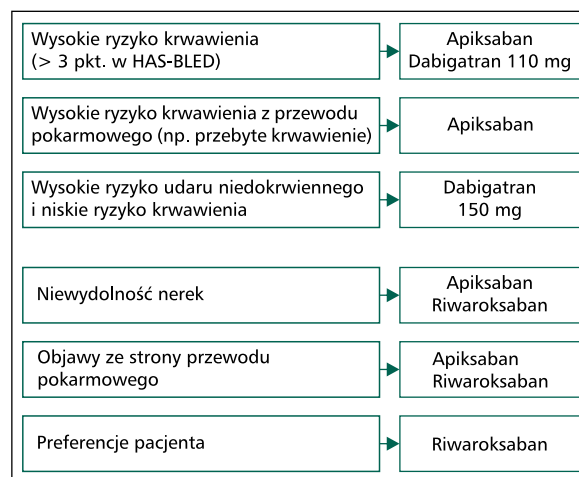
Stosowanie leków zarówno grupy VKA, jak i NOAC ma swoje pluse i minusy. Warfaryna i acenokumarol charakteryzują się wąskim współczynnikiem terapeutycznym, istotnymi różnicami międzypersonicznymi w zakresie działania przeciwzakrzepowego, licznymi interakcjami lekowymi oraz większym w porównaniu do NOAC ryzykiem krwawień, zwłaszcza wewnątrzczaszkowych. Za korzystną cechę VKA można uznać możliwość monitorowania skuteczności leczenia za pomocą wskaźnika INR, co szczególnie uprościły aparaty do pomiaru INR z krwi włósniczkowej w domu pacjenta (tzw. *self-monitoring*). W przypadku leczenia VKA istnieje również możliwość szybkiego odwrócenia efektu przeciwzakrzepowego, co jest szczególnie ważne w sytuacji przedawkowania VKA, krwawień samoistnych lub pourazowych oraz pilnych procedur zabiegowych.



Nowe leki przeciwzakrzepowe, takie jak dabigatran, riwaroksaban czy apiksaban, charakteryzują się co najmniej taką samą skutecznością jak VKA przy jednocześnie zmniejszonym ryzyku niebezpiecznych dla życia krwawień, zwłaszcza śródczaszkowych. Podczas stosowania NOAC obserwuje się również mniejsze różnice międzypersoniczne w działaniu farmakologicznym, mniejszą liczbę interakcji lekowych o znaczeniu klinicznym, a pełne działanie leków opisywanej grupy rozwija się szybko, w ciągu pierwszych 3 godzin od momentu włączeniu. Za negatywną cechą NOAC można uznać trudności w monitorowaniu skuteczności leczenia i jego bezpieczeństwa na podstawie parametrów koagulacyjnych oraz brak ogólnie dostępnego antidotum w przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego.

Nowe leki przeciwzakrzepowe są w wielu przypadkach alternatywą dla starszej grupy antagonistów witaminy K. Ich pojawienie się na rynku leków ułatwia wielokrotnie indywidualizację leczenia chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z uwzględnieniem ryzyka powikłań neurologicznych w postaci udaru niedokrwiennego oraz działań niepożądanych, na przykład zagrożających życiu krwawień. Wybór leku w grupie NOAC jest dużym problemem z uwagi na brak badań typu *head-to-head* [46]. Znając właściwości farmakologiczne dabigatranu, riwaroksabanu czy apiksabanu, można jednak wytypować lek lub jego najbardziej optymalną dawkę w przypadku konkretnego pacjenta. Dla przykładu: większe ryzyko udaru mózgu przy równocześnie niskiej punktacji w skali HAS-BLED może skłaniać do wyboru dabigatranu w dawce 150 mg na dobę. Duże ryzyko powikłań krwotocznych wskazuje na wybór apiksabanu i niższych dawek dabigatranu, a zaburzenia w zakresie przewodu pokarmowego mogą wskazać na wybór riwaroksabanu.

Opieka nad chorymi z niezastawkowym migotaniem przedsionków obciąża lekarza neurologa do znajomości podstawowych właściwości farmakologicznych leków przeciwzakrzepowych. Pewnym ograniczeniem w opracowaniu sztywnych zasad postępowania w przypadku wprowadzania takiego leczenia, jego zamiany czy leczenia powikłań jest brak dostatecznego doświadczenia w stosowaniu nowych antykoagulantów oraz obawa przed antykoagulantami starej generacji. Mimo wątpliwości stosowanie omawianej grupy leków przyczynia się do istotnego ograniczenia częstości powikłań neurologicznych, a indywidualne



**Rycina 3.** Indywidualizacja leczenia za pomocą nowych leków przeciwzakrzepowych (opracowano na podstawie [47])

i uważne podejście do chorego ułatwia leczenie i pozwala na znaczącą poprawę bezpieczeństwa tej terapii (ryc. 3) [47].

## PIŚMIENNICTWO

- Li J., Liu J., Liu M. i wsp. Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 9: CD009938.
- Glutzer T.V., Ziegler P.D. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? *Heart Rhythm* 2015; 12: 234–241.
- Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 317–332.
- 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.
- 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.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
- 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.
- Agono W. Rivaroxaban: an evaluation of its cardiovascular benefit-risk profile across indications based on numbers needed to treat or harm, and on clinically meaningful endpoint comparisons. *Drugs RD* 2015; 15: 295–306.
- Hellenbart E., Drambarean B., Lee J., Nutescu E.A. The evolving role of dabigatran etexilate in clinical practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16: 2053–2072.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schafer-Korting M. *Kompendium farmakologii i toksykologii*. Wydanie II pol. MedPharmPolska, Wrocław 2011.
- Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. *Farmakologia Goodmana & Gilmana*. Tom 1, 2. Wyd. 1. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507.
- Hanna M.S., Mohan P., Knabb R. i wsp. Development of apixaban: a novel anticoagulant for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1329: 93–106.
- Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety,



- efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 789–798.
15. Pruszczyk P., Stepińska J., Banasiak W. i wsp. New oral anticoagulants in the prevention of embolic complications in patients with atrial fibrillation. Polish Cardiac Society, Polish Neurological Society and Working Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologyists consensus statement. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 979–988.
  16. Wang Y., Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2014; 14: 175–189.
  17. Łukasik M., Zawilska K., Undas A. Intracranial bleedings in patients on long-term anticoagulant treatment: Benefits from oral thrombin and factor Xa inhibitors in clinical practice. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2015; 49: 171–179.
  18. Maccallum P.K., Mathur R., Hull S.A. i wsp. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003343.
  19. Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J. Thromb. Thrombolysis* 2011; 31: 326–343.
  20. Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37: 32–47.
  21. Deitelzweig S. Practical considerations in the use of novel oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc. Ther.* 2014; 32: 74–81.
  22. Amin A., Deitelzweig S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, A case-based approach to implementing guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: balancing the risks and benefits. *Thromb. J.* 2015; 21: 13–29.
  23. O'Donnell M., Oczkowski W., Fang J. i wsp. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 749–754.
  24. Mazya M.V., Lees K.R., Markus R. i wsp. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann. Neurol.* 2013; 74: 266–274.
  25. Tran H., Joseph J., Young L. i wsp. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Intern. Med. J.* 2014; 44: 525–536.
  26. Chan N.C., Bhagirath V., Dale B.J., Eikelboom J.W. Evaluating coagulation tests in patients with atrial fibrillation using direct oral anticoagulants. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2015; 15: 1–11.
  27. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J. Thromb. Thrombolysis* 2016; 41: 241–247.
  28. Steiner T., Böhm M., Dichgans M. i wsp. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin. Res. Cardiol.* 2013; 102: 399–412.
  29. Landais A., Ginoux C. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a patient receiving rivaroxaban. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24: e73–e74.
  30. Fluri F., Heinen F., Kleinschnitz C. Intravenous thrombolysis in a stroke patient receiving rivaroxaban. *Cerebrovasc. Dis. Extra* 2013; 26: 153–155.
  31. Seiffge D.J., Hooff R.J., Nolte C.H. i wsp. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation* 2015; 132: 1261–1269.
  32. Kate M., Szkotak A., Witt A., Shuaib A., Butcher K. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23: 1351–1355.
  33. Lee J.H., Park K.Y., Shin J.H. i wsp. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur. Neurol.* 2010; 64: 193–200.
  34. Pernod G., Albaladejo P., Godier A. i wsp. Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GHP). *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2013; 106: 382–393.
  35. Dentali F., Riva N., Crowther M. i wsp. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–2391.
  36. Paciaroni M., Agnelli G., Falocci N. i wsp. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke* 2015; 46: 2175–2182.
  37. Kuramatsu J.B., Gerner S.T., Schellinger P.D. i wsp. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–836.
  38. Mital A., Łętowska M., Chojnowski K. i wsp. Polish recommendations for treatment with vitamin K antagonists. *J. Transf. Med.* 2013; 6: 41–47.
  39. Majeed A., Kim Y.K., Roberts R.S., Holmström M., Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 2860–2866.
  40. Bauer K.A. Reversal of antithrombotic agents. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: S119–S126.
  41. Pollack C.V., Reilly P.A., Eikelboom J. i wsp. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 511–520.
  42. Paciaroni M., Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 14–18.
  43. Jankowski K., Rymarczyk Z., Androsz-Kowalska O. Przygotowanie chorego leczonego przewlekle lekiem przeciwkrzepliwym i/lub antyagregacyjnym do ambulatoryjnych zabiegów stomatologicznych. *Dent. Med. Probl.* 2010; 47: 9–16.
  44. Gonzalez Quesada C.J., Robert P., Giugliano R.P. Selecting an oral anticoagulant for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis* 2015; 39: 129–138.
  45. Caldeira D., Rodrigues F.B., Barra M. i wsp. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015; 101: 1204–1211.
  46. Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37: 32–47.
  47. 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. *Europace* 2012; 14: 1385–413.