

Uaktualnienie praktycznego przewodnika EHRA dotyczącego stosowania NOAC u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

dr hab. n. med. Przemysław Mitkowski

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań



WPROWADZENIE

Mimo że nowy praktyczny przewodnik *European Heart Rhythm Association* (EHRA) [1] nie stanowi formalnych wytycznych, to biorąc pod uwagę nazwiska autorów, doradców i recenzentów, należy bardzo poważnie podejść do treści w nim zawartych i kierować się nimi w praktyce zawodowej, podejmując codzienne decyzje kliniczne.

Przewodnik opiera się na wiedzy zdobytej dzięki publikacjom badań klinicznych, metaanaliz i prac poglądowych, których od 2013 r. ukazało się ponad 200. Można tu także znaleźć zdefiniowane obszary, które są słabo reprezentowane w dostępnej literaturze przedmiotu, ze wskazaniem na konieczność zachowania ostrożności przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, wprowadzania instytucjonalnych standardów postępowania oraz z zachętą do publikacji własnych doświadczeń.

KARDIOLOGICZNE ELEKTRONICZNE URZĄDZENIA WSZCZEPIALNE

Analizując treść dokumentu, warto się skupić na kilku sytuacjach klinicznych, w których konieczne jest podjęcie decyzji o czasowym wstrzymaniu leczenia przy użyciu doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Za interesowanie kardiologów w tym aspekcie będą budzić przede wszystkim procedury implantacji kardiologicznych wszczepialnych urządzeń elektronicznych, czyli stymulatorów serca, kardiowerterów-defibrylatorów i układów do stymulacji resynchronizującej. Zgodnie z obowiązującym stanowiskiem EHRA [1], w przypadku implantacji lub wymiany kardiologicznych wszczepialnych urządzeń elektronicznych nie ma konieczności przerywania adekwatnej terapii antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) u większości pacjentów wymagających stosowania tej grupy leków, pod warunkiem, że oznaczona wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) nie przekracza 3,0 (3,5 u wybranych

chorych po wszczępieniu protezy zastawkowej). Należy jednak pamiętać, że ta rekomendacja nie dotyczy zabiegów usunięcia elektrod oraz wszczępienia urządzenia pod mięsień piersiowy większy. Takie postępowanie wynika z publikacji między innymi rezultatów badania BRUISE Control [2], które udowodniło, że kontynuowanie leczenia za pomocą VKA w porównaniu z terapią pomostową heparynami drobno-cząsteczkowymi powoduje 81-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia istotnego klinicznie krwiaka, przy niskim ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych, które nie różniło obydwu ramion badania. Niestety, nie dysponujemy danymi dotyczącymi kontynuowania stosowania NOAC u chorych poddawanych zabiegom z zakresu elektroterapii. Dopiero publikacja wyników trwającego jeszcze badania BRUISE Control 2 pozwoli odpowiedzieć na pytanie, czy kontynuacja leczenia dabigatranem w dawce 2×110 mg ma przewagę nad wstrzymaniem terapii tym lekiem 24–48 h przed zabiegiem. Oczekując na tę publikację, należy wstrzymać leczenie NOAC 24 h przed zabiegiem (czyli ostatnia dawka leku powinna być zastosowana rano w przeddzień operacji). W przypadku chorych leczonych dabigatranem, w zależności od klirensu kreatyniny (CrCl, *creatinine clirens*), czas od przyjęcia ostatniej dawki leku do zabiegu powinien zostać wydłużony do ≥ 36 h (CrCl 50–80 ml/min), czy nawet do ≥ 48 h (CrCl 30–50 ml/min). Takie postępowanie wiąże się z zaliczeniem zabiegów implantacji urządzeń do procedur o niskim ryzyku krwawienia (poza zabiegami u pacjentów z trudnymi warunkami anatomicznymi, np. wadą wrodzoną serca). Wskazuje się jednak, że zabiegi z zakresu elektroterapii są obciążone niskim ryzykiem krwawienia, ale jedynie u chorych nieprzyjmujących leków przeciwkrzepliwych. Terapia przeciwkrzepliwa zwiększa ryzyko krwawienia z powodu uszkodzenia naczyń warstwy międzypowięziowej w trakcie preparowania kieszonki urządzenia, braku możliwości koagulacji naczyń głęboko w kieszonce oraz niemożności założenia szwu na przeciwległe warstwy tkanki. Mimo że w poradniku o tym się milczy, uzasadnione wydaje się wyłączenie z zabiegów o niskim ryzyku krwawienia zarówno procedury usuwania elektrod, jak i podmięśniową implantację urządzenia. W tych

ostatnich sytuacjach należałoby rozważyć wydłużenie przerwy w stosowaniu NOAC przed procedurą do 48 h, a nawet 96 h w przypadku leczonych dabigatranem pacjentów z istotnie upośledzoną funkcją nerek (CrCl 30–50 ml/min). Ponieważ maksymalny efekt działania NOAC następuje już po 2 h od przyjęcia pojedynczej dawki, to powrót do leczenia NOAC nie powinien nastąpić wcześniej niż przed upływem 48–72 h od zakończenia implantacji. Jedynie u chorych unieruchomionych można rozważyć obniżoną profilaktyczną dawkę enoksaparyny 0,5–1,0 mg/kg/dzień, podaną po raz pierwszy 6–8 h po zabiegu. Zwykle chorzy poddawani zabiegom z zakresu elektroterapii nie są unieruchomieni, z wyjątkiem przypadków, w których doszło do powikłań (np. odma opłucnowa leczona drenażem). Jednak również w tym przypadku należy pamiętać, że terapia enoksaparyną w tak wczesnym okresie po zabiegu koreluje z wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych (krwiak kieszonki), które zmuszają do rewizji kieszonki i wiążą się ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia bardzo groźnych powikłań infekcyjnych.

ABLACJA

Badanie elektrofizjologiczne i zabiegi ablacji dotyczące „prawostronnych” arytmii nadkomorowych należą do zabiegów o niskim ryzyku krwawienia, jednak ablacje „lewostronnych” arytmii nadkomorowych (np. lewostronna droga dodatkowa) należą już do grupy wysokiego ryzyka. Złożone ablacje „lewostronne” (np. izolacja żył płucnych, ablacje częstoskurczów komorowych) są obciążone wysokim ryzykiem zarówno krwawienia (ryzyko tamponady lub krwawienia do opłucnej wynosi ok. 1,3% [3]), jak i epizodów zakrzepowo-zatorowych. Już samo nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej jest wysoce trombogenne. U pacjentów leczonych VKA nie zaleca się przerwania terapii przy użyciu tych doustnych antykoagulantów. W trakcie zabiegu należy podać dodatkowo niefrakcjonowaną heparynę do osiągnięcia wartości czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT) > 300 s [1, 4]. Dane dotyczące pacjentów leczonych NOAC, u których wykonano izolację żył płucnych, są bardzo nieliczne, dotyczą małych populacji i, tylko pojedyncze z nich są randomizowane. Do czasu uzyskania przekonujących dowodów zaleca się odstawienie NOAC 24 h przed planowaną ablacją substratu migotania przedsionków i, podobnie jak w przypadku VKA, podanie heparyny niefrakcjonowanej do uzyskania ACT 300–350 s. Wydaje się, że w ośrodkach o bardzo wysokim doświadczeniu, z niskim odsetkiem powikłań, nawet kontynuowanie przyjmowania NOAC do wieczora poprzedzającego procedurę, czy wręcz do rana w dniu procedury, jest podobnie bezpieczne. W przypadku przyjęcia ostatniej dawki NOAC \geq 36 h przed zabiegiem zaleca się wykonanie przezprzetykowego badania echokardiograficznego (TEE) w celu wykluczenia obecności skrzepliny w obrębie lewego przedsionka. Badanie to jest także zalecane w przypadku wątpliwości co do skrupulatnego przyjmowania NOAC przez chorego. Echokardiografia przezprzetykowa

może być także przydatna u pacjentów z podwyższoną wartością CHA_2DS_2-VASc . Mimo 3-tygodniowego leczenia NOAC ryzyko obecności skrzepliny w uszku lewego przedsionka wynosi 0,3% ($CHA_2DS_2-VASc = 0$) i powyżej 5% ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$). Ponowne włączenie NOAC może nastąpić już po 3–4 h od zakończenia ablacji pod warunkiem usunięcia koszułek, potwierdzenia adekwatnej hemostazy i braku cech płynu w worku osierdziowym.

KARDIOWERSJA ELEKTRYCZNA

W analizie podgrup badań RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (riwaroksaban) i ARISTOTLE (apiksban) wskazano na niewielkie ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w związku z kardiowersją, porównywalne do ryzyka u chorych leczonych warfaryną [5–7]. Dostępne są wyniki jednego prospektywnego badania porównującego stosowanie riwaroksabanu i warfaryny u osób, u których wykonano kardiowersję elektryczną (X-VerT [8]). Jak przyznają sami autorzy badania, liczba chorych włączonych do niego, aby posiadało wystarczającą moc statystyczną w celu udowodnienia nie gorszego rokowania w porównaniu z leczonymi warfaryną, powinna być zdecydowanie większa. Ponadto ryzyko zakrzepowo-zatorowe w populacji badania X-VerT było istotnie niższe ($CHADS_2 = 1,3$) w porównaniu z badaniami RE-LY (2,1), ROCKET-AF (3,5) i ARISTOTLE (2,1). Niemniej zgodnie z cytowanymi wyżej danymi przyjmowanie NOAC \geq 3 tygodnie nie wymaga wykonania TEE przed kardiowersją. Należy jednak pamiętać o ryzyku obecności skrzepliny w lewym przedsionku, mimo takiego postępowania (patrz wyżej). Wobec wątpliwości co do skrupulatności przyjmowania NOAC przez chorego kardiowersja powinna być poprzedzona badaniem przezprzetykowym. W przypadku migotania przedsionków trwającego ponad 48 h można zastosować dwie strategie postępowania przed wykonaniem kardiowersji elektrycznej: pierwsza obejmuje co najmniej 3-tygodniowe leczenie NOAC, a druga — włączenie NOAC na minimum 4 h przed planowaną kardiowersją (którą należy poprzedzić badaniem przezprzetykowym w celu wykluczenia obecności skrzepliny). Obecność skrzepliny w obrębie lewego przedsionka zmusza do odłożenia wykonania kardiowersji i dłuższego leczenia przeciwkrzepliowego na podstawie jednej z dwóch strategii (kontynuacja NOAC, zamiana NOAC na VKA z terapią pomostową przy użyciu heparyny). Należy podkreślić, że „duch” zaleceń bardzo zachęca do wykonywania TEE u chorych leczonych NOAC, u których planuje się kardiowersję. W przypadku migotania przedsionków trwającego do 48 h zaleca się przeprowadzenie kardiowersji elektrycznej po podaniu heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej) z lub bez poprzedzającego TEE (zgodnie z praktyką w danym ośrodku). Brak danych dotyczących kardiowersji w tej grupie pacjentów, którzy otrzymaliby przed nią NOAC, uniemożliwia zaakceptowanie tej ostatniej strategii postępowania. Nie należy zapomnieć o konieczności kontynuowania terapii

NOAC po kardiowersji elektrycznej co najmniej 4 tygodnie lub dłużej, jeżeli CHA_2DS_2 -VASc wynosi ≥ 1 .

CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Choroba niedokrwienna serca, której towarzyszy migotanie przedsionków, stanowi najbardziej złożony i w pewnym sensie kontrowersyjny temat. Z pewnością komentarz należy zacząć od tego, co najprostsze. Po roku od elektywnej angioplastyki wieńcowej lub przebytego epizodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) u chorych z migotaniem przedsionków można kontynuować leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą NOAC (lub oczywiście VKA). W przypadku planowanej angioplastyki wieńcowej ostatnia dawka NOAC powinna być przyjęta 24 lub więcej godzin przed zabiegiem. W trakcie zabiegu można zastosować zarówno bivalirudynę (trudno dostępną w Polsce), jak i heparynę niefrakcjonowaną.

U pacjentów z ACS w momencie przyjęcia do szpitala należy przerwać stosowanie NOAC, podać nasycającą dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) i inhibitora receptora P2Y12 (klopidogrel, jeżeli planuje się dalsze leczenie NOAC). Dalsze postępowanie zależy od typu ACS. W przetrwałym uniesieniu ST preferowana jest pierwotna angioplastyka wieńcowa. Przed zabiegiem (niezależnie od czasu przyjęcia ostatniej dawki NOAC) należy podać lek przeciwkrzepliwy (bivalirudyna, heparyna drobnocząsteczkowa lub niefrakcjonowana). Dopuszczenie innych leków przeciwkrzepliwych poza bivalirudyną jest nowością w obecnym przewodniku i wynika prawdopodobnie z faktu, że bivalirudyna w porównaniu z pozostałymi lekami przeciwkrzepliwymi zmniejsza jedynie ryzyko krwawienia w połączeniu z inhibitorami glikoproteiny (GP) IIb/IIIa, którego i tak należy unikać w jakiegokolwiek grupie pacjentów z migotaniem przedsionków leczonym doustnymi antykoagulantami, poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. W ACS z przetrwałym uniesieniem ST fibrynoliza jest dopuszczona jedynie, gdy udowodni się brak nawet resztkowego efektu działania NOAC. W ACS bez przetrwałego uniesienia ST, o ile nie ma wskazań do pilnej interwencji, angioplastykę należy odroczyć, podać lek przeciwkrzepliwy (fondaparinux lub drobnocząsteczkową heparynę) po 12 h od zastosowania ostatniej dawki NOAC. Należy unikać dodatkowego leczenia przeciwkrzepliwego (bivalirudyna, heparyna niefrakcjonowana, inhibitory GP IIb/IIIa). Nie ma wystarczających danych do wdrożenia postępowania przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych, u których konieczna jest pilna interwencja wieńcowa. Leczenie przeciwkrzepliwe w tej sytuacji klinicznej musi uwzględnić resztkowy efekt działania NOAC. W przypadku każdej interwencji wieńcowej zaleca się stosowanie stentów metalowych lub uwalniających lek nowej generacji (preferowane), gdyż pozwalają one na skrócenie czasu trwania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej. W przypadku pierwotnej angioplastyki wieńcowej bardzo silnie rekomenduje się uzyskanie dostępu poprzez tętnicę promieniową. Co do zasady potrójna terapia przeciwkrze-

pliwa (dwa leki przeciwplatekowe + doustny antykoagulant) powinna trwać 1 miesiąc w przypadku, gdy angioplastyka wieńcowa jest wykonywana w trybie planowym i 6 miesięcy w przypadku interwencji w ACS. Następnie do 12 miesięcy należy stosować jeden lek przeciwplatekowy (ASA lub klopidogrel) i doustny antykoagulant. W przypadku przezskórnej interwencji wieńcowej wykonywanej w trybie planowym u chorych z migotaniem przedsionków można prowadzić leczenie przy użyciu podwójnej terapii przeciwplatekowej (gdy CHA_2DS_2 -VASc = 1 innym niż płeć). W przewodniku pozwolono na modyfikację czasu trwania potrójnej terapii przeciwkrzepliwnej w zależności od obliczonego niskiego lub niemożliwego do skorygowania wysokiego ryzyka krwawienia oraz stwierdzonego niskiego [REACH, SYNTAX, GRACE < 118 (wartość GRACE ≥ 118 wskazuje na wysokie ryzyko miażdżycowo-zakrzepowe; *błąd na rycinie 7 w oryginalnej wersji przewodnika, przyp. autora*)] lub wysokiego (REACH, SYNTAX, GRACE ≥ 118 oraz pierwsza generacja DES, stentowanie pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalnego odcinka tętnicy międzykomorowej przedniej, proksymalnej bifurkacji i nawracających zawałów) ryzyka miażdżycowo-zakrzepowego. W przypadku niskiego ryzyka krwotocznego i wysokiego ryzyka miażdżycowo-zakrzepowego należy rozważyć przedłużenie potrójnej terapii, natomiast w sytuacji wysokiego ryzyka krwotocznego i niskiego ryzyka miażdżycowo-zakrzepowego — skrócenie. NOAC można wprowadzić po zakończeniu okołozabiegowej terapii przeciwkrzepliwnej, przy czym jego dawka powinna być zmniejszona w okresie jednoczesnego stosowania terapii przeciwplatekowej (dabigatran 2×110 mg; riwaroksaban 1×15 mg; apiksaban $2 \times 2,5$ mg i edoksaban 1×30 mg). Autorzy przewodnika przypominają jednak, że jedynie w przypadku dabigatranu w zmniejszonej dawce (2×110 mg) udowodniono w populacji ogólnej podobne ryzyko zakrzepowo-zatorowe jak dla warfaryny. Pozostałe leki były stosowane w zmniejszonych dawkach jedynie w wyselkcionowanych populacjach, w których było to konieczne ze względu na farmakokinetykę leku (chorzy w wieku podeszłym, z niewydolnością nerek, niską masą ciała, zatem ich skuteczność w innych populacjach nie została zbadana).

Z pewnością wprowadzenie do praktyki klinicznej leków odwracających, w ciągu zaledwie kilku minut, działanie NOAC (obecnie dostępny selektywny antagonistą dabigatranu — idarucizumab) zachęci do większej „odwagi” w profilaktyce epizodów zakrzepowo-zatorowych, wiedząc, że ewentualne powikłania krwotoczne mogą zostać bardzo szybko opanowane dzięki wręcz natychmiastowemu zahamowaniu działania klinicznego NOAC.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Sticherling Ch, Marin F, Birnie D et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document

- endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*, 2015; 17: 1197–1214. doi: 10.1093/europace/euv190.
2. Birnie DH, Healey JS, Wells GA et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *New Engl J Med*, 2013; 368: 2084–2093.
 3. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 32–38.
 4. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al. Peri-procedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management results from the role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation*, 2014; 129: 2638–2644.
 5. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
 6. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1082–1087.
 7. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1998–2006.
 8. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3346–3355.