

KARDIOLOGIA



Magdalena PŁYWACZEWSKA

Dziesięciolecie badania RE-LY

Bezpośrednie doustne antykoagulanty (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOAC) są obecnie podstawą prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków, leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także profilaktyki wtórnej w chorobie wieńcowej (dzięki badaniu COMPASS). Prezentowane 10 lat temu podczas kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wyniki badania RE-LY udowodniły, że dabigatran jest skuteczniejszy, a jednocześnie bezpieczniejszy niż warfaryna w prewencji udarów mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków. W 10. rocznicę tego badania warto ocenić, jak zmieniło się podejście do terapii przeciwkrzepliwej, ponieważ zwiększająca się liczba chorych leczonych NOAC stawia przed nami liczne wyzwania.

W związku z migotaniem przedsionków, które dotyczy nawet 10 proc. populacji po 65. roku życia, rozważamy przede wszystkim zapobieganie najgroźniejszemu powikłaniu, jakim jest udar mózgu. Ryzyko zakrzepowo-zatorowe oceniamy indywidualnie u każdego pacjenta na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc, pamiętając, że wraz z wiekiem i liczbą chorób współistniejących będzie ono rosło. Towarzystwa kardiologiczne zalecają, aby właśnie NOAC były preferencyjną grupą leków w leczeniu przeciwkrzepliwym, a także alternatywną propozycją dla pacjentów, którzy doznali powikłań zarówno zakrzepowych, jak i krwotocznych w trakcie leczenia antagonistami witaminy K.

Zalecenie to opiera się na licznych badaniach klinicznych, począwszy od historycznego RE-LY, w którym wykazano, że dabigatran stosowany dwa razy na dobę w dawce 150 mg jest skuteczniejszy od warfaryny, a w dawce 110 mg jest równie skuteczny jak ona w prewencji udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. Jednocześnie nawet do 50 proc. zmniejsza ryzyko groźnych krwawień, w tym krwotoków śródmózgowych. Korzyść z redukcji krwawień odnosi się także do pacjentów, którzy przeżyli wcześniej incydent niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego.

Wsparcie leczenia zabiegowego

Leczenie migotania przedsionków to również kontrola częstości rytmu serca w celu poprawy jakości życia pacjenta, a w dalszej obserwacji zapobiegania kardiomiopatii tachyarytmicznej. W przypadku wybranych grup chorych, nietolerujących arytmii, pozostaje przywrócenie rytmu zatokowego poprzez kardiowersję elektryczną. Również do tego zabiegu pacjent musi otrzymać właściwe leczenie przeciwkrzepliwe. Dzięki badaniu RE-LY wiemy, że bezpiecznym

przygotowaniem do kardiowersji jest zastosowanie dabigatranu.

Należy podkreślić znaczenie zabiegowego leczenia podłoża arytmii. Coraz większa grupa pacjentów jest kwalifikowana do ablacji. Według badania CASTLE-AF ablacja poprawia rokowanie chorych z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 r. ablacja jest zalecana u chorych z objawowymi nawrotami migotania przedsionków mimo leczenia antyarytmicznego (I/A). U niektórych pacjentów należy ją rozważyć także jako metodę z wyboru i alternatywę dla farmakoterapii (IIa/B).

Sam zabieg ablacji wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Jak zatem poprowadzić leczenie przeciwkrzepliwe? Oparte na randomizowanych badaniach stanowisko grup eksperckich pozwala kontynuować podawanie NOAC przed zabiegiem – w przypadku dabigatranu jest to najwyższa klasa zaleceń. Nieprzerwane leczenie dabigatranem (NOAC) w porównaniu z terapią warfaryną wiązało się z redukcją dużych krwawień aż o 72 proc. (badanie RE-CIRCUIT). Opublikowana ostatnio metaanaliza potwierdziła, że pominięcie porannej dawki NOAC w dniu zabiegu nie przynosi choremu korzyści, ponieważ nie zmniejsza liczby krwawień, natomiast nieznacznie zwiększa częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Pomimo skuteczności ablacji pacjent ma wskazania do dalszego leczenia przeciwkrzepliwego, obligatoryjnie przez 2 miesiące, a następnie w zależności od oceny w skali CHA₂DS₂-VASc.

Warto przywołać wyniki badania ARREST-AF. Wskazują one, że modyfikacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. zmniejszenie masy ciała, skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego i glikemii, znacznie ogranicza częstość nawrotów migotania przedsionków po zabiegu.

Łączenie terapii przeciwkrzepliwej i przeciwkrzepliwej

Im pacjent jest starszy, tym częściej lekarze muszą się mierzyć ze współwystępowaniem u niego wielu jednostek chorobowych. Analizy statystyczne przeprowadzone na populacji europejsko-amerykańskiej wykazały, że spośród 15–20 mln pacjentów z migotaniem przedsionków aż u 1 mln konieczna będzie rewaskularyzacja wieńcowa z powodu nakładania się choroby niedokrwiennej serca, z czego wynika potrzeba łączenia terapii przeciwkrzepliwej z przeciwkrzepliwą. Mimo że leki przeciwkrzepliwe nie zabezpieczają przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi wynikającymi z arytmii, są one niezbędne do zapobiegania zakrzepicy w stencie we wczesnym okresie po jego implantacji. Z jednej strony zatem mamy konieczność zapobiegania wykrzepianiu w poddanym angioplastyce naczyniu wieńcowym, a z drugiej podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych.

Najnowsze badania, szczególnie RE-DUAL PCI, oraz oparte na nich metaanalizy pokazują, że stosując NOAC, możemy skrócić czas podwójnej terapii przeciwkrzepliwej. Według wytycznych europejskich po miesiącu terapii potrójnej (NOAC + kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel) można kontynuować leczenie lekiem przeciwkrzepliwym i jednym lekiem przeciwkrzepliwym (częściej inhibitorem P2Y₁₂), w zależności od rodzaju zabiegu przez 6–12 miesięcy. Zalecenia amerykańskie pozwalają nawet na skrócenie terapii potrójnej jedynie do czasu hospitalizacji. Dążenie do jak najkrótszej terapii potrójnej i stosowanie NOAC zapobiega krwawieniom, a jednocześnie zabezpiecza przed zakrzepami. Wykonanie zabiegu obciążonego małym ryzykiem krwawienia nie wymaga przerwania leczenia przeciwkrzepliwego. Takimi

zabiegami są np. ekstrakcja do trzech zębów, endoskopia bez interwencji czy koronarografia. W przypadku dabigatranu czy apiksabanu przyjmowanych dwa razy na dobę należy pominąć dawkę wieczorną i poranną, a w przypadku rywaroksabanu poranną w dniu zabiegu. Ewentualne modyfikacje długości okresu od ostatniej dawki leku są zarezerwowane dla pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny. Nie należy rutynowo stosować terapii pomostowej heparynami drobnocząsteczkowymi w przygotowaniu do zabiegów u chorych leczonych NOAC. Jest to postępowanie obciążone większym ryzykiem zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych.

Gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania dabigatranu

Zdarzają się jednak sytuacje, że pacjent wymaga zabiegu w trybie pilnym, ze wskazań życiowych i nie było okazji odstawić odpowiednio wcześniej terapii NOAC. Parametry koagulogramu nie odzwierciedlają skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego bezpośrednimi antykoagulantami, jednak czas kaolinowo-kefalinowy (*activated partial thromboplastin time* – APTT) informuje pośrednio, czy chory w ogóle przyjmuje lek i na ile hemostaza jest zaburzona. W przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania dabigatranu mamy do dyspozycji idarucyzumab, który jest swoistym fragmentem przeciwciała monoklonalnego. Lek ponad 300 razy silniej wiąże się z cząsteczką dabigatranu niż dabigatran z trombiną. Jest to idealne antidotum nie tylko z powodu natychmiastowego działania, lecz także braku działania prozakrzepowego. Jest to lek coraz szerzej dostępny. Dla leków hamujących czynnik Xa zarejestrowano również preparat odwracający działanie przeciwkrzepliwe, jednak nie jest on dostępny w Polsce. Powrót do leczenia przeciwkrzepliwego po interwencji chirurgicznej zależy od ryzyka powikłań, głównie miejscowych, które zwykle są oceniane przez operatora.

U kogo trzeba zredukować dawkę leku

Dawkowanie NOAC, jak wszystkich leków, dostosowuje się do profilu chorego i tego, jak zmienia się on w czasie. Dawkę dabigatranu należy zredukować u pacjentów powyżej 80. roku życia oraz między 75. a 80. rokiem życia ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową (35–50 ml/min) i wysokim ryzykiem krwawienia. Dawkę powinno się zmniejszyć do 110 mg także w trakcie potrójnej terapii przeciwkrzepliwej. Podobne zasady dotyczą leczenia rywaroksabanem i apiksabanem.

Doświadczenie płynące ze stosowania w praktyce klinicznej i poznawania bezpośrednich doustnych antykoagulantów przekonuje, że są to leki bezpieczne, przeznaczone dla dużej grupy chorych. Dzięki kolejnym badaniom klinicznym mamy możliwość ciągłego rozszerzania wiedzy o NOAC. Od badania RE-LY, które było przełomem, naukowcy i lekarze nie ustają w dążeniu do opracowania najskuteczniejszej i najbardziej bezpiecznej terapii przeciwkrzepliwej. ■