

Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi wśród pacjentów w wieku podeszłym z migotaniem przedsionków

Oral anticoagulation treatment among elderly patients with atrial fibrillation

Katarzyna Lomper, Anna Chudiak, Beata Jankowska-Polańska

Katedra Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauk O Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Migotanie przedsionków jest najczęściej występującą arytmia w wieku podeszłym. Szczyt zachorowalności występuje u pacjentów po 80. roku życia. Główną przyczyną zgonów wśród chorych jest udar niedokrwieny mózgu. Szacuje się, że aż jeden na sześć udarów powstaje na skutek migotania przedsionków. Szczególne znaczenie dla zwiększenia przeżywalności chorych, zwłaszcza po 75. roku życia, ma profilaktyka przeciwzakrzepowa. Zasadniczym problemem zastosowania leczenia antykoagulantami wśród pacjentów w wieku podeszłym jest występowanie zespołów otępiennych z zaburzeniami funkcji poznawczych, które mogą negatywnie wpływać na współpracę z lekarzem oraz zastosowanie się do zaleceń (adherence). Ponad połowa pacjentów przyjmujących leczenie przewlekłe ma problem z trzymaniem się planu terapeutycznego. Dodatkowym utrudnieniem w osiągnięciu zadawalającego poziomu adherence wśród chorych jest brak właściwie przekazanej informacji dotyczącej konieczności zastosowania i kontroli leczenia. *Geriatrics 2015; 9: 257-266.*

Słowa kluczowe: doustne antykoagulanty, wiek podeszły, migotanie przedsionków

Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the elderly. The increase of morbidity occurs in patients after 80 years of age. The main cause of death among patients with AF is ischemic stroke. It is estimated that as many as one in six strokes arises due to atrial fibrillation. Anticoagulation prophylaxis has importance for increasing survival rates, especially after 75 years old patients. The main problem of the use of anticoagulant therapy in geriatric patients is the presence of dementia and cognitive impairment, which may adversely affect cooperation with the doctor and the recommendations (adherence). More than half of the patients receiving chronic treatment has a problem with adherence to the treatment plan. An additional difficulty in achieving a satisfactory level of adherence among patients is the lack of properly communicated information concerning the need of use and control of the treatment. *Geriatrics 2015; 9: 257-266.*

Keywords: oral anticoagulants, elderly, atrial fibrillation

Wstęp

Migotanie przedsionków (MP) jest najczęstszym rodzajem arytmii będącym przyczyną hospitalizacji. Zachorowalność koreluje dodatnio z wiekiem, osiągając szczyt w grupie osób około 80. roku życia – odsetek pacjentów w tym wieku wynosi aż 9% [1], natomiast w grupie powyżej 85. lat liczba chorych wzrasta aż do 17,8%. Wysoka częstotliwość zachorowań na MP

w wieku podeszłym wiąże się ze zmianami degeneracyjnymi mięśnia sercowego, których konsekwencją jest wzrost sztywności ścian serca, wzrost ciśnienia w lewym przedsionku oraz zmiany w układzie bódźoprzewodzącym. Czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na migotanie przedsionków wśród populacji osób starszych jest także powszechnie występująca w tej grupie wielochorobowość, tj.

występowanie jednocześnie nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, choroby niedokrwiennej, niewydolności serca i wad zastawkowych [2]. U osób w wieku podeszłym często występują zaburzenia funkcji poznawczych oraz splątanie, które mogą dodatkowo negatywnie wpływać na zastosowanie się do zalecanej terapii przeciwzakrzepowej, a co za tym idzie zwiększać ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych będących szczególnie niebezpiecznym zjawiskiem wśród tej grupy chorych [3].

Zjawisko adherence – dostosowanie się do zaleceń terapeutycznych

Z danych z piśmiennictwa wynika, że tylko połowa pacjentów przyjmująca leczenie przewlekłe postępuje zgodnie z planem terapeutycznym. Znaczna część chorych ma duży problem z systematycznością oraz sumiennością w przyjmowaniu zleconych preparatów. Dość powszechnym zjawiskiem jest pomijanie jednej lub kilku dawek leku, lub rezygnacja z ich dalszego przyjmowania po ustąpieniu dolegliwości [4].

Trzymanie się planu terapeutycznego oraz stopień współpracy chorego z lekarzem prowadzącym, nazywane zjawiskiem adherence, dotyczy współpracy chorego z lekarzem w zakresie tworzenia planu zgodnego z obowiązującą wiedzą medyczną, zaleceniami oraz w końcowej fazie ocenę wyników wspomnianej współpracy [5].

Wśród czynników warunkujących zjawisko non-adherence wyróżnia się konieczność przewlekłego leczenia, polipragmazję, podeszły wiek, płeć męską, choroby psychiczne, demencję, aktywność zawodową, wysokie koszty zakupu leków, niedostateczny poziom wiedzy na temat własnego schorzenia i obawy o wystąpienie skutków ubocznych stosowanych leków, brak motywacji, samotność oraz brak wsparcia ze strony najbliższej rodziny [6,7].

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest ogromnym problemem medycyny na całym świecie. Brak adherence prowadzi do wielu konsekwencji dla pacjentów np. niewystarczającego leczenia choroby czy groźnych dla życia powikłań krwotocznych i niedokrwienych. W badaniu Heart and Soul wykazano, że zdarzenia sercowo-naczyniowe występują prawie dwukrotnie częściej u pacjentów określanych mianem „non-adherent”, w związku z czym zjawisko non-adherence uznano za jeden z predyktorów występowania niekorzystnych powikłań chorób krążenia [8].

Doustne antykoagulanty – VKA i NOAC

Leczenie migotania przedsionków opiera się na wyborze odpowiedniej strategii – przywrócenia rytmu zatokowego lub kontroli częstości komór, oraz włączeniu terapii antykoagulantami. Wśród pacjentów po 65. roku życia z rozpoznaniem migotaniem przedsionków, aż 5% stanowią osoby obciążone ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienego. Ryzyko to wzrasta wraz z współistnieniem takich chorób jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze oraz objawy niedokrwienia mózgu w wywiadzie. Ponieważ znaczna część incydentów zatorowo-zakrzepowych związanych z występowaniem migotania przedsionków dotyczy osób w wieku podeszłym, w ramach wtórnej profilaktyki wśród chorych powyżej 75. roku życia, przy wykluczeniu przeciwskażeń, zaleca się stosowanie przewlekłej terapii doustnymi antykoagulantami [9].

Doustne antykoagulanty (OAC – oral anticoagulants) już w latach 90. na podstawie wieloośrodkowych badań klinicznych zyskały miano wysoce efektywnych w zapobieganiu powikłaniom zatorowym wśród pacjentów z migotaniem przedsionków. Prawidłowo dobrany lek oraz uzyskiwanie optymalnych zakresów międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR – International Normalized Ratio) w przedziale 2,0-3,0 (optymalny 2,5) pozwala na redukcję ryzyka udaru wśród pacjentów z migotaniem przedsionków [10].

Randomizowane badania AFASAK (Atrial Fibrillation Aspirin Anticoagulation Study) [11], SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) [12], CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation) [13] jednoznacznie wykazały, że stosowanie doustnych antykoagulantów w profilaktyce udaru mózgu wśród chorych, z migotaniem przedsionków zmniejsza ryzyko jego wystąpienia o 45-86%.

W praktyce klinicznej najczęściej stosowanymi doustnymi antykoagulantami są antagoniści witaminy K (VKA – Vitamin K Antagonist). Mechanizm działania tych leków opiera się na zaburzeniu cyklu przemian witaminy K oraz upośledzeniu syntezowanych w wątrobie czynników krzepnięcia protrombiny – czynnika II, VII, IX i X oraz białek C i S. Efekt przeciwzakrzepowy VKA osiągalny jest w ciągu 3-5 dni, w zależności od zastosowanej dawki, czynników genetycznych czy stosowanej przez pacjenta diety [14]. VKA bardzo dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego – w żołądku i jelicie cienkim. W Polsce najczęściej stosowanym lekiem jest acenokumarol. Jego

stężenie w surowicy krwi zmniejsza się do połowy wartości początkowej w czasie 6-8 godzin. Drugim lekiem przeciwwzakrzepowym z tej grupy jest warfaryna, której okres półtrwania wynosi 36-42 godziny [15]. Leki te są dość powszechnie ordynowane jednak dużą niedogodnością ich stosowania jest możliwe wahanie wartości wskaźnika INR, które może być wynikiem stosowania diety z dużą zawartością produktów spożywczych bogatych w witaminę K. Są to wszelkiego rodzaju kiszonki, wątróbka drobiowa, brukselka, sałata, kalaflor, szpinak, otręby pszenne czy soja [16].

Dużą trudnością w stosowaniu VKA wśród populacji osób w wieku podeszłym jest fakt, iż wchodzi one w szereg interakcji z innymi lekami, a jak wiadomo osoby starsze charakteryzuje zjawisko polipragmatyzacji. VKA w 98% łączą się z albuminami w związku z tym mogą wzajemnie oddziaływać z innymi lekami wiążącymi się z tymi białkami. Do grupy leków mogących nasilać lub osłabiać działanie VKA zalicza się między innymi:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – ten rodzaj interakcji jest szczególnie częsty, ponieważ NLPZ są ogólnodostępne bez recepty,
- antybiotyki – np. erytromycyna, metronidazol, ryfampicyna,
- leki działające na układ sercowo-naczyniowy – np. amiodaron, statyny, fibraty, cholestyramina,
- leki działające na ośrodkowy układ nerwowy – np. karbamazepina,
- leki działające na przewód pokarmowy – np. omeprazol, sukralfat.

Przeciwskazaniem do stosowania VKA jest ciężkie poalkoholowe uszkodzenie wątroby, niezdiagnozowane źródło krwawień niepoddające się leczeniu oraz ryzyko upadków wśród pacjentów w wieku podeszłym. Przed włączeniem do terapii leków z grupy VKA zaleca się określenie stopnia samodzielności i zakresu współpracy chorego z personelem medycznym [15].

Do nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – New Oral Anticoagulants) – zalicza się bezpośrednie inhibitory trombiny i doustne inhibitory czynnika Xa (ksabany).

W pierwszej grupie leków znajduje się dabigatran. Biodostępność leku wynosi tylko 6,5%, najwyższe stężenie osiąga się we krwi po doustnym podaniu w czasie 2-6 godzin, a okres półtrwania wynosi 14-17 godzin. Lek może wchodzić w interakcje z takimi substancjami jak amiodaron, werapamil, ryfampicyna i ziele dziurawca pospolitego [15].

Najczęściej stosowanymi inhibitorami czynnika Xa są rywaroksaban i apiksaban. Biodostępność rywaroksabanu wynosi 80%, okres półtrwania oscyduje w przedziale 9-11 godzin, a pełen efekt terapeutyczny osiąga się w czasie od 2 do 4 godzin. Lek ten może wchodzić w interakcje między innymi z lekami przeciwwgrzybiczymi (ketokonazol, pozakonazol) oraz induktorami CYP3A4 (ryfampicyna, ziele dziurawca pospolitego). Apiksaban jest lekiem o dostępności biologicznej około 50%, okresie półtrwania 12 godzin, a jego pełen efekt terapeutyczny jest osiągalny w 3-4 godziny [15].

Zaletą stosowania NOAC wśród pacjentów z migotaniem przedsionków jest ich udowodniona duża skuteczność terapeutyczna i bardziej przewidywalne działanie farmakologiczne oraz brak konieczności ciągłego monitorowania efektu terapeutycznego przy pomocy oceny wskaźnika INR (International Normalized Ratio). Leki te, w przeciwieństwie do VKA, nie wymagają również częstych zmian i modyfikacji dawek ze względu na wahania INR, dzięki czemu przejście chorego na stałe dawki może poprawić jego zastosowanie się do zaleceń terapeutycznych. NOAC nie wymagają także zastosowania ograniczeń diety, a co za tym idzie w mniejszym stopniu wpływają na zmianę stylu życia pacjentów [17].

U chorych przyjmujących dabigatran zaleca się redukcję dawki do 2 x 110 mg w wieku powyżej 80. lat, przy masie ciała poniżej 60. kg, przy uzyskaniu 3 lub więcej punktów w skali HAS-BLED, umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz przy przyjmowaniu leków mogących wchodzić w interakcje z dabigatranem. U chorych stosujących rywaroksaban zaleca się redukcję dawki do 1x 15 mg w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia oszacowanego na podstawie skali HAS-BLED (3 lub więcej punktów) lub umiarkowanego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) [18].

Szereg leków może nasilać lub osłabiać działanie NOAC. Leki nasilające działanie NOAC to amiodaron, chinidyna, werapamil, ketokonazol, klarytromycyna. Wśród leków mogących osłabiać działanie NOAC wyróżnia się ryfampicynę, dziurawiec, karbamazepinę oraz fenytoninę [19].

Stratyfikacja ryzyka zatorowo-zakrzepowego oraz ocena ryzyka krwawienia

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – European Society of Cardiology) dotyczącymi postępowania u chorych z migotaniem przedsionków dobór doustnego antykoagulantu musi być warunkowany przez obecność lub też brak czynników ryzyka wystąpienia udaru lub incydentów zatorowo-zakrzepowych. Stratyfikacja ryzyka powinna opierać się na zastosowaniu skali oceny wystąpienia ryzyka zatorowo-zakrzepowego CHA₂DS₂-VASC (tabela I), która ma ułatwić lekarzowi wybór odpowiedniego leku. Jako czynniki ryzyka wyróżnia się zastoinową niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, chorobę naczyniową (przebyty zawał serca, blaszki miażdżycowe w aorcie, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych), wiek 65-74 lat oraz płeć żeńską, za które chory może otrzymać po 1 punkcie, a także wiek powyżej 75. roku życia i przebyty udar mózgu lub TIA (Transient Ischemic Attack) lub incydent zatorowo-zakrzepowy o wartości 2 punktów. Wskazaniem do wdrożenia leczenia doustnymi antykoagulantami jest uzyskanie przez chorego minimum 2 punktów. W przypadku, kiedy pacjent uzyska 1 punkt można rozważyć leczenie OAC lub ASA (kwas acetylosalicylowy), przy czym należy pamiętać, że uzyskanie przez chorego 1 pkt za płeć żeńską nie jest wskazaniem do leczenia. W grupie pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań korzystne jest wdrożenie do leczenia profilaktyki przeciwplatekowej ASA, ponieważ pozwala to na obniżenie ryzyka wystąpienia udaru o 22% [20].

Powikłania wynikające z leczenia antykoagulantami

Zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z MP wymaga współpracy pacjenta z zespołem terapeutycznym. Wynika to ze szczególnych właściwości tych leków – dobranie zbyt małej dawki nie prowadzi do zmniejszenia ryzyka zatorowo-zakrzepowego, zbyt duża dawka zaś może być przyczyną groźnych dla zdrowia i życia krwawień śródczaszkowych lub też innych krwawień ze strony układu pokarmowego, moczowo-płciowego oraz tkanek, które mogą wymagać interwencji ze strony zespołów medycznych oraz hospitalizacji [21]. Do głównych czynników wpływających na komplikacje w wyniku stosowania profilaktyki zatorowo-zakrzepo-

Tabela I. Skala CHA₂DS₂-VASC do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków wg Wytycznych dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków [20]

Table I. CHA₂DS₂-VASC Score for evaluate ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation according to the Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation

Czynnik ryzyka	Punktacja
Zastoinowa niewydolność serca/ dysfunkcja lewej komory serca	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek >= 75 lat	2
Cukrzyca	1
Przebyty udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa (przebyty zawał serca, blaszki miażdżycowe w aorcie, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych)	1
Wiek 65–74 lat	1
Płeć żeńska	1

wej zalicza się zbyt intensywne leczenie, starszy wiek pacjenta, występowanie ciężkich chorób, jednoczesne stosowanie leków upośledzających hemostazę, brak kontroli nadciśnienia tętniczego oraz brak kontroli wskaźnika krzepnięcia krwi INR, które jest wymagane w przypadku stosowania OAC [14].

W związku ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych u pacjentów z MP stosujących antykoagulanty zaleca się stosowanie skali oceny ryzyka krwawień HAS-BLED (tabela II). Za czynniki kwalifikujące chorego do grupy ryzyka uznaje się oceniane na 1 pkt nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, predyspozycję do krwawień, labilne wartości INR, wiek >65 lat oraz czynniki, za które pacjent może uzyskać 1-2pkt, tj. nieprawidłowa czynność nerek i/lub wątroby oraz leki i/lub alkohol. Uzyskanie wartości 3 lub więcej punktów określa ryzyko krwawienia jako wysokie [20].

Skala oceny ryzyka zdarzeń krwotocznych HAS BLED jest dość chętnie i powszechnie stosowanym narzędziem w praktyce klinicznej. W ostatnim czasie opublikowano analizę rejestru ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) przeprowadzonego w 176 ośrodkach w Ameryce. Celem badania było zidentyfikowanie niezależnych czynników mających wpływ na poważne powikłania krwotoczne wśród chorych

Tabela II. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków wg Wytycznych dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków [20]

Table II. HAS-BLED Score for evaluate risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation according to the Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation

Czynnik ryzyka	Punktacja
Nadciśnienie tętnicze	1
Nieprawidłowa czynność nerek i/lub wątroby	1 lub 2
Udar mózgu	1
Krwawienie	1
Niestabilne wartości INR	1
Wiek > 65 lat	1
Leki i/lub alkohol	1 lub 2

przyjmujących doustne antykoagulanty. Na podstawie 2-letniej obserwacji wyodrębniono 5 łatwych do oznaczenia przyłózkowo czynników: 1. wiek ≥ 75 lat, 2. zmniejszone wartości: hemoglobiny, hematokrytu lub niedokrwistość w wywiadzie, 3. wcześniejsze krwawienia, 4. niewydolność nerek oraz 5. leczenie przeciwplatekcyjne. Na tej podstawie stworzono nowe narzędzie – tzw. skalę ORBIT. Być może znajdzie ona odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej i umożliwi dokładniejszą przewidywalność incydentów krwotocznych wśród pacjentów stosujących doustne antykoagulanty [22].

Ryzyko wystąpienia krwawień wśród pacjentów leczonych przewlekle doustnym antykoagulantem oscyluje w przedziale 0,1% do 6,5% w ciągu roku, natomiast związane z tym ryzyko zgonu wynosi 0,1-1% rocznie [23]. Badanie SPAF II, w którym porównywano efekty uboczne stosowania warfaryny i kwasu acetylosalicylowego u osób starszych wskazały na częstsze występowanie rocznych udarów krwotocznych i niedokrwienych w grupie pacjentów stosujących warfarynę 4,6% vs. 4,3% ASA [24].

U chorych z migotaniem przedsionków po 65. roku życia bez współistnienia takich czynników ryzyka wystąpienia udaru jak nadciśnienie, niewydolność lewej komory, przejściowe stany niedokrwienia mózgu ryzyko wystąpienia udaru wynosi 4% na rok. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na wzrost

wystąpienia groźnych powikłań wśród tej grupy chorych jest jednoczesne przyjmowanie terapii antykoagulantami i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) [25].

Zastosowanie wytycznych w praktyce klinicznej

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESC dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków (2010) [20], i ich uaktualniona wersja z 2012 roku [26], w zaleceniach dotyczących zapobiegania incydentom zakrzepowozatorowym w migotaniu przedsionków o podłożu innym niż wada zastawkowa zalecają u pacjentów w skali $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, przy braku przeciwwskazań, doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą:

- Antagonisty witaminy K (VKA), uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0-3,0 lub stosowanie nowych leków przeciwzakrzepowych NOAC (klasa I). Ponadto wytyczne mówią, że skalę HAS-BLED należy stosować w celu identyfikacji czynników ryzyka krwawienia, ale skala ta nie powinna być używana w celu wykluczania chorych z leczenia przeciwzakrzepowego (klasa II a).
- U pacjentów z migotaniem przedsionków oraz z mechaniczną protezą zastawkową zaleca się docelowe wartości INR w zależności od pozycji i typu zastawki utrzymując INR na poziomie przynajmniej 2,5 w przypadku sztucznej zastawki mitralnej oraz 2,0 w przypadku protezy zastawki aortalnej (klasa I) [20].
- U chorych wymagających potrójnej terapii przeciwzakrzepowej po zabiegach angioplastyki wieńcowej ze stentem (VKA, kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy) zaleca się monitorowanie dawki OAC, z docelowym INR w przedziale 2,0-2,5, za wyjątkiem osób z mechaniczną protezą w pozycji mitralnej. Zwraca się również uwagę na skracanie czasu potrójnej terapii zależności od skali ryzyka krwawienia w skali HAS-BLED oraz ochronę błony śluzowej żołądka inhibitorami pompy protonowej [27].
- U osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków dopuszcza się NOAC w zredukowanych dawkach. Należy pamiętać że potrójna terapia przeciwzakrzepowa zwiększa ryzyko krwawienia.

Dostępne publikacje naukowe podkreślają, że pomimo zaleceń Towarzystw Kardiologicznych w Polsce i na Świecie, co do konieczności stosowania terapii przeciwzakrzepowej zestawienie badań ze Stanów Zjednoczonych, Kanady i Wielkiej Brytanii wskazuje, że częstość włączania takiego leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem udaru wynosi 15-44% [28]. Należy również podkreślić, że brak zastosowania odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliwego w grupie ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych związany jest z 30% śmiertelnością pacjentów w czasie 30 dni od momentu wystąpienia napadu arytmii [29].

Rejestr Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation wskazuje, że 80% chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków i 50% z napadową arytmia ma zalecone leczenie przeciwzakrzepowe. Glazer i wsp. w badaniu wśród pacjentów ze świeżo rozpoznany migotaniem przedsionków dowiedli, że wielu z nich, pomimo wysokiego ryzyka udaru, nie dostaje leczenia przeciwkrzepliwego. W całej grupie badawczej (n = 572) antykoagulanty przyjmowało 418 chorych, przy czym do grupy wysokiego ryzyka zakwalifikowano 437 osób [30].

Dostosowanie się pacjentów do terapii antykoagulantami

Okazuje się, że aż 30% pacjentów z migotaniem przedsionków, u których nastąpił udar, nie przyjmuje leczenia przeciwzakrzepowego zgodnie ze zleceniem lekarza. Dostępne dane naukowe wskazują na niepokojące zjawisko – tylko 50% chorych udaje się utrzymać zakres INR w docelowych wartościach w czasie trwania leczenia, natomiast aż 22-33% osób z nowo zaleconą profilaktyką antykoagulacyjną przerywa terapię w ciągu roku od momentu jej wdrożenia [7]. Randomizowane badanie ACTIVE (The Atrial Fibrillation Clopidogrel Tial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events), w którym oceniano zaprzestanie leczenia doustnym antykoagulantem lub skojarzoną terapią klopidogrelem z aspiryną wykazało, że pacjenci stosujący VKA znacznie rzadziej rezygnują z terapii w czasie 1 roku od jej rozpoczęcia (7,8% vs. 13,8%) [31]. W badaniu SPORTIF III (The Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) analizie poddano odsetek pacjentów przerywających leczenie NOAC (ximelagatran) oraz OAC (warfaryna). Okazało się, że chorzy z migotaniem przedsionków, pomimo braku konieczności monitorowania wartości INR,

częściej zaprzestają leczenia NOAC (18% vs. 14%) [32]. W badaniu RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) wykazano, że chorzy częściej zaprzestają leczenia dabigatranem w porównaniu z warfaryną w ciągu 2 lat od rozpoczęcia terapii (21% vs. 16,6%) [33]. Przyczyną częściej występującego zjawiska non-adherence wśród chorych przyjmujących dabigatran mogła być konieczność stosowania ich dwa razy dziennie w zmiennych dawkach, co może zaburzać codzienną aktywność życiową.

Bariery i determinanty zjawiska adherence wśród chorych

Dostępne badania dużą uwagę skupiają na silnej korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów, a zjawiskiem zastosowania się do leczenia antykoagulantami. Szacuje się, że 50% chorych z MP to osoby powyżej 75 roku życia, u których główną przyczyną zgonów w wyniku choroby jest udar mózgu występujący u 23,5% pacjentów po 80 roku życia. Jedną z przyczyn wysokiej umieralności w tej grupie pacjentów jest nieodpowiednie rozpowszechnienie profilaktyki antykoagulacyjnej. Brak odpowiednio przekazanej informacji dotyczącej konieczności stosowania leczenia wpływa na obniżenie zjawiska adherence wśród chorych [34].

Brak dostosowania się do zaleceń terapeutycznych jest zjawiskiem dosyć częstym i powszechnym w grupie pacjentów geriatrycznych. Przyczyny zjawiska non-adherence obejmują zarówno aspekty fizjologiczne, psychologiczne oraz psychopatologiczne wynikające z osoby pacjenta. Występowanie demencji oraz zaburzeń funkcji poznawczych wśród pacjentów geriatrycznych są przyczynami obniżenia zjawiska adherence. Otępienie oraz spowolnienie pracy umysłu osób starszych sprawiają, że mają oni trudności z zapamiętaniem stałych godzin przyjmowania leków oraz ich dawek. Wykazano, że pacjenci w wieku podeszłym znacznie lepiej zapamiętują zalecenia terapeutyczne oraz schemat przyjmowania leków, jeśli jest on zgodny z ich przekonaniami i posiadaną wiedzą [35].

Wśród osób starszych dochodzi do zmian narządowych będących wynikiem upływu czasu oraz toczących się procesów chorobowych. W omawianej populacji obserwuje się zaburzenia motoryki przełyku będące następstwem wielochorobowości oraz suchość błony śluzowej jamy ustnej [36]. Dabigatran zaliczany do grupy NOAC jest dostępny pod postacią dużych kapsułek miękkich i ze względu na mechanizmy zachodzące w przewodzie pokarmowym powinien

być zażywany w stanie nienaruszonym. W przypadku omawianych zaburzeń może mieć szczególne znaczenie dla osiągnięcia zjawiska adherence na zadawalającym poziomie [37].

Dysfagia, powszechnie występująca w grupie osób starszych, może mieć duży wpływ na zdolność pacjenta do przyjmowania doustnej farmakoterapii. Okazuje się bowiem, że 60% pacjentów w wieku od 60-89 lat doświadcza problemów z połykaniem wynikających z naturalnego przebiegu procesu starzenia się [38].

U pacjentów w wieku podeszłym trudniej jest uzyskać pełne zastosowanie się przypisanej terapii również ze względu na wyjątkową skłonność do ulegania krwawieniom następującym najczęściej w przebiegu zwiększonej skłonności do upadków. Również wolniejszy metabolizm leków, zjawisko polipragmazji oraz możliwość interakcji lekowych wynikająca z przyjmowania kilku preparatów jednocześnie powodują trudności w prowadzeniu pacjenta oraz zaangażowaniu go w proces terapeutyczny [34].

Dane z przeprowadzonego badania BAFTA (The Birmingham Atrial Fibrillation Trial of the Aged) wskazują, że pacjenci w wieku podeszłym znacznie częściej odstawiają leczenie doustnym antykoagulantem niż terapię aspiryną (33% vs 24%). Być może wynika to z konieczności ciągłego monitorowania wskaźnika INR w przypadku leczenia VKA, co dla tej grupy osób może być bardzo uciążliwe [39].

Wpływ na zastosowanie się do leczenia pacjentów przyjmujących profilaktykę przeciwzakrzepową mają także czynniki związane bezpośrednio z systemem opieki zdrowotnej, głównie refundowaniem i ceną przepisywanych leków. Dużym problemem warunkującym przestrzeganie terapii wśród chorych, zwłaszcza w krajach rozwijających się, jest cena przepisywanych leków. Pacjenci, zwłaszcza osoby starsze, będące na emeryturze lub rencie, bardzo często ze względu na warunki ekonomiczne nie są w stanie wykupować zaleconych przez lekarza recept. Wpływ ceny leku na zjawisko adherence udowodniła Avila i wsp. w badaniu na grupie 156 chorych stosujących doustne antykoagulanty. Wykazano ujemną korelację między stopniem adherence mierzonym kwestionariuszem Morisky, a kosztem zakupywanych leków – chorzy, którzy za swoje leki płacili średnio więcej niż 10\$ mieli niski lub średni poziom adherence [40].

W wielu pracach zwraca się uwagę na deficyt edukacji chorych z MP stosujących antykoagulanty. Być może jest to związane z brakiem standaryzowa-

nych programów edukacji oraz standardów w kwestii jej przebiegu. Poprawa wiedzy na temat choroby, jej objawów i stanów zaostrzeń jest kluczowym elementem dla poprawy oraz zastosowania się do leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjent, który nie posiada rzetelnej wiedzy na temat stosowanej terapii nie będzie jej przyjmował w 100% [41]. Rolą personelu medycznego jest przekazanie choremu niezbędnych informacji dotyczących jednostki chorobowej, metodach leczenia oraz nauczanie korzystania z instrukcji dołączonych do zaordynowanych leków. Man-Son-Hing i wsp. wykazali, że chory poinformowany o powikłaniach leczenia, konieczności monitorowania wartości INR oraz kosztach, które będzie musiał ponieść będzie akceptował leczenie antykoagulantami, a co za tym idzie będzie uzyskiwał zadawalający wynik adherence [42]. Coraz większą uwagę poświęca się badaniu czynników psychospołecznych, które mogą determinować zjawisko adherence wśród chorych. Objawy depresji, pesymistyczne nastawienie do życia, wpływ otoczenia oraz brak wsparcia ze strony rodziny czy społeczeństwa powodują w pacjentach niechęć do regularności w stosowaniu farmakoterapii. Może to wynikać z niskiego poczucia własnej wartości oraz obniżonej samomotywacji [43].

Konsekwencje i strategie poprawy

Konsekwencją braku zgodności pacjentów z zaleceniami lekarza jest przede wszystkim progresja choroby, pogorszenie stanu ogólnego i funkcjonowania chorego, a co za tym idzie gorsza jakość życia. W wyniku zjawiska non-adherence dochodzi również do wyrzucania leków oraz zwiększenia kosztów leczenia na skutek częstszych hospitalizacji czy konieczności wdrożenia wizyt domowych. Chcąc podejmować działania mające wpływ na poprawę zjawiska adherence wśród pacjentów w wieku podeszłym z migotaniem przedsionków przyjmujących leczenie przeciwzakrzepowe należy tworzyć interdyscyplinarne zespoły terapeutyczne składające się z lekarza, pielęgniarek, farmaceutów oraz psychologów. Tylko wspólna praca wszystkich tych osób z pacjentem będzie efektywna i skuteczna [43].

Strategie poprawy powinny skupiać się na działaniach, których celem jest uproszczenie schematów dawkowania leków, zwiększenie liczby wizyt lekarskich, komunikacji personelu medycznego z chorym oraz edukacji pacjenta. Nie ma najlepszej metody pozwalającej na uzyskanie zadawalających wyników

zastosowania się chorego do leczenia, ale wiadomo, że najlepsze efekty zostaną uzyskane tylko po wyeliminowaniu czynników wpływających na zjawisko non-adherence [6].

Lekarze i pozostali pracownicy ochrony zdrowia powinni wypracowywać podejście oparte na współpracy z chorym, dawać mu możliwość wyboru wygodniejszego w stosowaniu leku. Wówczas pacjent będzie miał poczucie ważności oraz partnerstwa w procesie terapeutycznym. Komunikacja personelu medycznego z podopiecznym musi odbywać się w sposób zrozumiały i łatwy do zapamiętania. Należy edukować i przekazywać pacjentom wszelkie kluczowe informacje dotyczące procesu leczenia oraz odpowiadać na wszystkie dręczące ich pytania w sposób jasny i zrozumiały dla chorego. Pacjent, który nie będzie znał skutków ubocznych przyjmowanych leków oraz zasad postępowania w przypadku wystąpienia powikłań leczenia będzie zaniepokojony, a skutkiem tego może być zjawisko non-adherence [44].

W procesie edukacji pacjenta znaczącą rolę przypisuje się pielęgniarce. Dobrze przygotowana pielęgniarka powinna przyjąć w zakres swoich obowiązków całkowitą odpowiedzialność za przekazanie choremu niezbędnych informacji wpływających na powodzenie leczenia [17]. Odpowiednio przekazana wiedza jest czynnikiem warunkującym skuteczność i powodzenie terapii antykoagulacyjnej. W kompetencji personelu medycznego leży wyjaśnienie choremu celu i zasad leczenia, możliwych skutków ubocznych

oraz charakterystycznych objawów przedawkowania leków. Wszystkie te elementy są warunkiem motywacji pacjenta do stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Wyższy poziom wiedzy wpływa również na lepszą kontrolę wartości INR, a co za tym idzie skuteczniejsze leczenie [45].

Pacjent, zwłaszcza w wieku podeszłym, u którego mogą występować zaburzenia uwagi czy zdolności rozumienia tekstu, musi potrafić czytać oraz rozumieć informacje zawarte w ulotkach, a co najważniejsze zapamiętać oraz skutecznie wykonywać. Na proces rozumienia, zapamiętywania, odtwarzania i wykonywania instrukcji przyjmowanego przez pacjenta geriatrycznego leku może mieć wpływ zaburzenie uwagi, funkcji językowych, pamięci, motywacji oraz funkcji wykonawczych. Wszelkie możliwości usprawniania wspomnianych zaburzeń leżą głównie po stronie personelu medycznego [46].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Lomper
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ul. Bartla 5; 51-618 Wrocław
☎ (+48 71) 784 18 24
✉ katarzyna.lomper@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Go AS, Hylek EM, Philips KA i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk-Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285:2370-5.
2. Wożakowska-Kapłon B, Gorczyca-Michta I, Filipiak KJ i wsp. Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków – propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Med Rodz*. 2013;7(1):1-15.
3. Bogołowska-Stieblich A, Marcinowska-Suchowierska E. Zaburzenia rytmu serca u osób w wieku podeszłym. *Post N Med*. 2011;5:395-401.
4. Pudło H, Gabłońska A, Respondek M. Stosowanie się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów dotkniętych chorobami układu krążenia. *Piel Zdr Pub*. 2012;2(3):193-200.
5. Osterbeg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New Eng J Med*. 2005;353:487-97.
6. Jasińska M, Kurczewska U, Orszulak-Michalak D. Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm Pol*. 2009;65(11):765-71.
7. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adher*. 2010;4:51-60.
8. Gehi AK, Ali S, Na B i wsp. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med*. 2007;167:17998-803.

9. <https://www.redmed.pl/leczenie-przeciwwkrzepowe-u-osob-w-podeszlym-wieku-n-10.html>.
10. Kutarski A, Wożakowska-Kapłon B. Profilaktyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. *Cardiovascular Forum*. 2007;12:1-2.
11. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J i wsp. Placebo-controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
12. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
13. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M i wsp. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.
14. Windyga J. Powikłania leczenia przeciwwkrzepliwego. *Hematologia*. 2010;1(2):142-50.
15. Windyga J, Pasiński T, Torbicki A. Zakrzepy i zatory. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2014. s. 109-110,112-113, 121, 166-171.
16. Stępińska J, Poniatowska E, Ablewska U i wsp. Jak bezpiecznie i skutecznie stosować leczenie przeciwwkrzepowe. *Poradnik dla pacjentów*. Warszawa: Klinika wad nabytych serca, Instytut Kardiologii w Warszawie; 2010. s. 5-28.
17. Heidbuchel H, Berti D, Campos M i wsp. Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients. *J Thromb*. 2015;13:22.
18. 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.
19. Pruszczyk P, Stępińska J, Banasiak W i wsp. Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwwkrzepliwych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Pol.* 2012;70(9):979-88.
20. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków 2010. *Kardiologia Pol.* 2010;68:487-566.
21. Stępińska J. Współpraca z pacjentem leczonym przeciwwkrzepowo. *Med Dopl. – Wydział Specjalne* 2008;3:4-6.
22. O'Brien EC, Simon DA, Thomas LE i wsp. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *E Heart J*. 2015;36:3258-64.
23. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ i wsp. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2004;126(3):287S-310 S.
24. Halperin JL, Hart RG, Kronmal RA i wsp. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet*. 1994;343:687-91.
25. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Balancing the risks of stroke and upper gastrointestinal tract bleeding in older patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2002;162:541-50.
26. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok. *Kardiologia Pol.* 2012;70(4):197-234.
27. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Pol.* 2012;70(4): 255-318.
28. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK i wsp. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160:41-5.
29. Hylek EM, Go AS, Chang Y i wsp. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-26.
30. Glazer NL, Dublin S, Smith NL i wsp. Newly Detected Atrial Fibrillation and Compliance with Antithrombotic Guidelines. *Arch Intern Med*. 2007;167 (3):246-52.
31. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators: Connolly S, Pogue J i wsp. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulant for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
32. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362 (9397):1691-8.
33. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S i wsp. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.
34. Rewiuk K, Bednarz S, Grodzicki T. Profilaktyka przeciwwkrzepowa u osób starszych z migotaniem przedsionków. *Przew Lek Praktyka Medyczna* 2003;6(2):39-47.
35. Kiviniemi MT, Rothman AJ. Selective memory biases in individuals' memory for health-related information and behaviour recommendations. *Psychol Health*. 2006;21:247-72.
36. Wieczorowska-Tobis K. Zmiany narządowe w procesie starzenia. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118 (Suppl):63-9.
37. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2013/1/464.full>.
38. Strachan I, Greener M. Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise. *Pharm Pract*. 2005;15:411-4.
39. Mant J, Hobbs R, Fletcher K i wsp. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586): 493-503.
40. Avila ChW, Aliti GB, Feijo MKF i wsp. Pharmacological Adherence to Oral Anticoagulant and Factors that Influence the International Normalized Ratio Stability. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011;19(1):18-25.

41. Roche-Nagle G, Chambers F, Nanra J i wsp. Evaluation of patient knowledge regarding oral anticoagulants. *Ir Med J.* 2003;96:211-3.
42. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor A i wsp. Warfarin for atrial fibrillation: the patient's perspective. *Arch Intern Med.* 1996;156:1841-8.
43. Cruess DG, O'Leary K, Platt AB. Improving patient adherence to warfarin therapy. *JCOM* 2010;17(11):505-9.
44. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J.* 2011;26(3):155-9.
45. Rewiuk K, Bednarz S, Faryan P i wsp. Poziom wiedzy dotyczącej profilaktyki przeciwzakrzepowej wśród pacjentów z migotaniem przedsionków. *Folia Cardiol.* 2007;2(4) 148-54.
46. Sobów T. Przestrzeganie zaleceń medycznych przez pacjentów w wieku podeszłym. *Post N Med.* 2011;24(8):682-7.