

Zasady stosowania leczenia przeciwkrzepliwego migotania przedsionków u pacjentów starszych i z chorobami współistniejącymi

Principales of anticoagulant therapy of atrial fibrillation in elderly patients with comorbidities

Hanna Grabowska

Wydział Medyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego

Streszczenie

Migotanie przedsionków jest głównym czynnikiem zatorowości bez względu na jego charakter. W ramach prowadzenia pacjentów z migotaniem przedsionków zalecane jest korzystanie z powszechnie stosowanych i rozumianych zasad wdrażania bezpośrednich doustnych antykoagulantów. Należy pamiętać, że ocena ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów powinna być indywidualna i ustalana na podstawie pełnego zakresu specyficznych czynników ryzyka dla każdego pacjenta. Zawsze należy wziąć pod uwagę stanowisko pacjenta oraz jego osobiste preferencje dobierając odpowiednie leczenie przeciwkrzepliwe. *Geriatrics 2025;19:55-59. doi: 10.53139/G.20251903*

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, terapia przeciwkrzepliwa, antagoniści witaminy K, DOAC

Abstract

Atrial fibrillation is a major factor of embolism, regardless of its nature. In the management of patients with atrial fibrillation, it is recommended to use commonly used and understood tools for the implementation of direct oral anticoagulants. It should be remembered that the stratification of thromboembolic risk in patients should be individual and determined based on the full range of specific risk factors of each patient. The patient's situation and personal preferences should always be taken into account when selecting appropriate anticoagulant therapy. *Geriatrics 2025;19:55-59. doi: 10.53139/G.20251903*

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, DOAC

Migotanie przedsionków jest głównym czynnikiem zatorowości bez względu na jego charakter. Niezależnie od tego czy jest utrwalone, przetrwałe czy napadowe, niesie za sobą ryzyko niebezpiecznych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Przede wszystkim może stanowić przyczynę udaru niedokrwiennego. Udowodniono, że u pacjentów z migotaniem przedsionków ryzyko udaru wzrasta pięciokrotnie. Standardem leczenia tych pacjentów powinna być efektywna farmakoterapia przeciwkrzepliwa, wyłączając tych, którzy nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia. Skuteczność doustnych antykoagulantów w zapobieganiu udarom niedokrwiennym u pacjentów z migotaniem przedsionków jest dobrze udokumentowana [1].

Istnieją narzędzia, które ułatwiają kwalifikację pacjentów z migotaniem przedsionków do odpowiedniej farmakoterapii przeciwkrzepliwej. Większość badań klinicznych dotyczących przewidywania występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz stratyfikujących pacjentów narażonych na ryzyko opierała się głównie na odmianach punktacji CHADS₂, biorąc pod uwagę czynniki takie jak: przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, oraz 2 punkty w zależności od wywiadu udaru. Ocena według tych kryteriów nie jest jednak jednoznaczna w kontekście leczenia przeciwkrzepliwego. Najnowsze wytyczne według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) wytyczne przytaczają bardziej jednoznaczne kryteria leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów, u których

występuje ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru oraz chorób współistniejących mogących stanowić ryzyko krwawienia [1].

Co więcej aktualne skale, pozwalające na identyfikację pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, nie uwzględniają takich czynników ryzyka jak: choroba nowotworowa, przewlekła choroba nerek, pochodzenie etniczne oraz poziomy biomarkerów: troponiny i peptydu natriuretycznego. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek istotne znaczenie ma współczynnik filtracji kłębuszkowej. Ryzyko udaru niedokrwiennego i zgonu u pacjentów z migotaniem przedsionków, u których stwierdzono przewlekłą chorobę nerek jest dwukrotnie większe w porównaniu z pacjentami bez tej choroby. Ważnymi czynnikami są także hiperlipidemia, otyłość, ale także powiększenie przedsionków czy palenie tytoniu. Dodatkowo podwyższone stężenia specyficznych biomarkerów m.in. peptydów natriuretycznych lub troponiny mogą również wskazywać na możliwość wystąpienia podwyższonego ryzyka udaru niedokrwiennego u pacjenta z migotaniem przedsionków [1].

Bezwzględny poziom ryzyka, szacowany na poziomie populacyjnym powinien stanowić punkt wyjściowy, przy którym oceniamy wskazania do profilaktyki. Dobierając odpowiednie leczenie należy brać pod uwagę obecność chorób towarzyszących. Większość czynników ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych plasuje się na poziomie 0,6-1,0% ryzyka rocznie dla klinicznego migotania przedsionków.

Standardem w ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego jest skala CHA₂DS₂-VA, która bierze pod uwagę takie czynniki jak: wiek >75 r.ż., zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wcześniejszy udar, TIA (przemijający atak niedokrwienności) lub zakrzepica, choroba naczyniowa, wiek 65-74 lata. Płeć żeńska nie jest bezpośrednio czynnikiem ryzyka udaru, jednak jest jego modyfikatorem. Uwzględnienie płci komplikowało praktykę kliniczną. Poprzednie wytyczne ESC wykorzystywały skalę CHA₂DS₂-VASc i podawały różne poziomy punktacji zarówno dla kobiet jak i mężczyzn z migotaniem przedsionków, aby zakwalifikować ich do terapii antykoagulantami. Skala CHA₂DS₂-VA z wyłączeniem płci może być zatem powszechnie stosowana [2,3]. Badania trwają, jednak do ich zakończenia przyjmuje się, że wszyscy pacjenci z wynikiem CHA₂DS₂-VA wynoszącym 2 lub więcej powinni zostać

bezwzględnie włączeni do farmakoterapii. U osób poniżej 1 pkt. powinno to zostać rozważone [1].

ESC preferuje, aby u pacjentów z klinicznym migotaniem przedsionków i zwiększonym ryzykiem zakrzepicy stosować bezpośrednio doustne antykoagulanty (DOAC) w celu zapobiegania udarowi niedokrwienemu i incydentom zakrzepowo-zatorowym.

Uzyskane przez pacjentów dwa i więcej punkty w skali CHA₂DS₂-VA wskazują na wysokie ryzyko zakrzepowo-zatorowe i stanowią wskazanie doustnej antykoagulacji [1].

Grupą pacjentów, którzy będą odnosili znaczne korzyści z dostutnych leków przeciwkrzepliwych w celu zapobiegania udarom niezależnie od punktacji uzyskanej w skali CHA₂DS₂-VA są pacjenci z migotaniem przedsionków oraz amyloidozą serca czy kardiomiopatią przerostową [1].

Wynik równy jeden w CHA₂DS₂-VA może wskazywać podwyższone ryzyko zakrzepowo-zatorowe. U tych pacjentów należy rozważyć doustne leczenie przeciwkrzepliwie [1].

Terapia przeciwplatekowa nie jest efektywnym zamiennikiem leczenia przeciwkrzepliwego i nie może stanowić jego alternatywy u pacjentów obciążonych ryzykiem udaru niedokrwiennego i zakrzepicy.

Charakter występowania migotania przedsionków (napadowe, przetrwałe, utrwalone) nie powinien wpływać na decyzję co do terapii przeciwkrzepliwie.

U pacjentów z migotaniem przedsionków zaleca się ciągłą, okresową, indywidualną ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego, by zidentyfikować pacjentów kwalifikujących się do leczenia.

Leki przeciwplatekowe stosowane samodzielnie takie jak aspiryna i kłopidogrel, nie są zalecane w celu zapobiegania udarom. Dotychczas stosowanymi lekami zapobiegającymi incydentom zakrzepowo-zatorowym w migotaniu przedsionków były leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA), głównie warfaryna, pochodne kumaryny i indandionu. Decydując się na odpowiednią terapię w kontekście pacjenta z migotaniem przedsionków istotną rolę odgrywają powikłania tejże terapii. Istotnym działaniem niepożądanym terapii antagonistami witaminy K są krwawienia, w tym wewnątrzczaszkowe, które stanowią najistotniejsze ograniczenie tej grupy leków. Wprowadzenie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC), jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z migotaniem przedsionków, pozwoliło co najmniej wyrównać korzyści i ryzyka umożliwia-

jące rozszerzenie spektrum leczonych pacjentów, bez konieczności ciągłego ich monitorowania pod kątem stężenia terapeutycznego. Warto zaznaczyć, że zalecenia dotyczące tej grupy leków mogą ulegać aktualizacjom ponieważ są one poddawane badaniom klinicznym.

Należy pamiętać, że niezależnie od wybranego leku przeciwkrzepliwego istnieje szereg interakcji z innymi lekami, suplementami diety, a nawet żywnością i należy pamiętać o tym dobierając schemat leczenia odpowiedni dla danego pacjenta.

W najnowszych wytycznych, bezpośrednie doustne antykoagulanty powinny być preferowane u pacjentów u których występuje ryzyko udarów i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Wyjątek stanowią pacjenci z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej.

U pacjentów przyjmujących VKA należy dążyć do utrzymania czasu w zakresie terapeutycznym powyżej 70% utrzymując odpowiednią częstość kontroli INR oraz edukację pacjenta.

Gdy terapia nie pozwala osiągnąć celów terapeutycznych zaleca się zmianę na bezpośrednie doustne antykoagulanty w celu zapobiegania zatorom i krwotokom wewnątrzczaszkowym.

Zmniejszona dawka bezpośrednich doustnych antykoagulantów nie jest zalecana u pacjentów bez

specjalnych wskazań. Kryteria redukcji dawki dla poszczególnych DOAC przedstawiono w tabeli I [4].

Podstawową zaletą bezpośrednich doustnych leków przeciwkrzepliwych jest co najmniej porównywalna skuteczność do warfaryny w kontekście zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym, przy równoczesnym zmniejszonym ryzyku krwawienia wewnątrzczaszkowego. Metaanalizy danych 71 683 pacjentów wskazują, że standardowe leczenie pełną dawką DOAC w porównaniu z warfaryną zmniejsza ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, zatorowości ogólnoustrojowej, a także śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny bez istotnej różnicy w innych krwawieniach. Dane z badań obserwacyjnych dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu, edoksabanu w porównaniu z warfaryną wykazują ogólną spójność [5].

W przełomowych badaniach analizujących chorych z niewydolnością serca potwierdzono występowanie rzadszych incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych DOAC w porównaniu z tymi leczonymi warfaryną we wszystkich analizowanych podgrupach. W retrospektywnym badaniu analizującym pacjentów powyżej 80 roku życia stosowanie DOAC'ów wiązało się z niższym ryzykiem udaru niedokrwiennego, krwawienia, zawału lub zgonu, niż warfaryny [1,6].

Tabela I. Kryteria redukcji dawki DOAC'ów [4]

Table I. DOACs' dose reduction criteria [4]

DOAC	Standardowa pełna dawka	Kryteria redukcji dawki	Dawka zmniejszona, tylko jeśli spełnione są kryteria
Rywaroksaban	20 mg raz dziennie	Klirens kreatyniny 15-49 ml/min	15 mg raz dziennie
Dabigatran	150 mg dwa razy dziennie	Zalecane zmniejszenie dawki, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 80 lat jednoczesne przyjmowanie werapamilu Rozważenie zmniejszenia dawki indywidualnie, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> wiek 75-80 lat umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) pacjenci z zapaleniem żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia 	110 mg dwa razy dziennie
Apiksaban	5 mg dwa razy dziennie	Dwa z trzech wymaganych do zmniejszenia dawki: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 80 lat masa ciała ≤ 60 kg stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 mmol/l 	2,5 mg dwa razy dziennie

Ponadto DOAC'i zachowują swoją skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z warfaryną u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, chociaż niezbędne mogą być modyfikacje w obrębie dawkowania. W Europie zmniejszone dawki rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu są zawierzone u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek klirens kreatyniny 15-30 ml/min, choć w głównych badaniach randomizowanych przeciwko antagonistom witaminy K liczba takich pacjentów była ograniczona. Dabigatran jest lekiem bardziej zależnym od eliminacji nerkowej, więc nie jest zalecany u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej na poziomie $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [4].

W dwóch badaniach przeprowadzonych na małych grupach pacjentów poddawanych hemodializie nie wykazano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy apiksabanem w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie a antagonistami witaminy K. Jedno badanie pozwoliło stwierdzić, że rywaroksaban w dawce 10 mg powodował znacznie niższe ryzyko zdarzeń i poważnych krwawień w porównaniu z antagonistami witaminy K. Dlatego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się ostrożne wprowadzanie i częste monitorowanie [7,8].

Jeśli chodzi o pacjentów ze mechanicznymi zastawkami serca lub ze zwężeniem zastawki mitralnej o nasileniu miarkowanym do ciężkiego nie należy stosować DOAC'ów. U tych pacjentów w badaniach obserwowano częstsze występowanie incydentów zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień podczas przyjmowania dabigatranu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi VKA. Zdecydowano o przedwczesnym zakończeniu badania. Badanie dotyczące oceny skuteczności apiksabanu również przerwano z powodu nadmiernych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zalecenia te nie dotyczą jednak pacjentów z biozastawkami serca ani po przeciecznikowym wszczępieniu zastawki aortalnej. U tych pacjentów można zastosować DOAC'i, a badania potwierdzają ich skuteczność porównywalną z VKA [1].

W badaniach z pacjentami z rozpoznaniem zwężeniem zastawki mitralnej DOAC vs. VKA wykluczano pacjentów ze stenozą umiarkowaną oraz ciężką. W 4531 grupie chorych z wadą reumatyczną serca i migotaniem przedsionków wykazano, że VKA powodują mniej

zdarzeń sercowo-naczyniowych bez zwiększonego ryzyka krwawienia i zgonów w porównaniu z pacjentami leczonymi rywaroksabanem. W badanej grupie 82% pacjentów miało powierzchnię ujścia mitralnego $<2 \text{ cm}^2$, co potwierdza ograniczenia leków z grupy DOAC u pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką stenozą mitralną. Jednak pacjentom z innymi schorzeniami z grupy chorób zastawkowych w pierwszej kolejności zalecane są leki z grupy DOAC [9].

Zdarza się w praktyce klinicznej, że dawki leków z grupy DOAC są niesłusznie zredukowane. Niewłaściwa redukcja tych leków zwiększa ryzyko udaru, dlatego ważne jest by terapia tymi lekami była wdrażana zgodnie z pełną zalecaną dawką. Dawka ta, powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta biorąc pod uwagę jego obciążenia i choroby współistniejące. Zwłaszcza należy zwrócić uwagę na interakcję DOAC z przyjmowanymi przez pacjenta lekami [1].

Nie ma jasnych wytycznych dotyczących pomiarów stężenia DOAC. W pewnych przypadkach badania te mogą być pomocne, na przykład w sytuacjach podejrzenia nieprzyjmowania leków, nawracającego krwawienia, pilnej operacji lub wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zawsze należy wziąć pod uwagę stanowisko pacjenta oraz jego osobiste preferencje dobierając odpowiednie leczenie przeciwkrzepliwe [1].

W ramach prowadzenia pacjenta zalecane jest korzystanie z powszechnie stosowanych i rozumianych narzędzi do wdrażania bezpośrednich doustnych antykoagulantów.

Należy pamiętać, że stratyfikacja ryzyka zakrzepowo-zatorowego powinna być indywidualna i określona na podstawie pełnego zakresu specyficznych czynników ryzyka każdego pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Hanna Grabowska

Wydział Medyczny. *Collegium Medicum* Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego

ul. Kazimierza Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa

☎ (+48) 533 094 223

✉ grabowska.hanna@icloud.com

Piśmiennictwo/References

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414.

2. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. "Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin". *Circulation*. 2004;110(16):2287-92.
3. Siddiqi TJ, Usman MS, Shahid I, et al. Utility of the CHA2DS2-VASc score for predicting ischaemic stroke in patients with or without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis, *European Journal of Preventive Cardiology* 2022;29:625-31.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
5. Gorczyca-Głowacka I, Kopeć G, Undas A. "Zasady stosowania zredukowanych dawek doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków – opinia ekspertów Sekcji Chorób Serca i Naczyń Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego." *Kardiologia Polska*, 2022;80(12):173-80.
6. Mitchell A, Watson MC, Welsh TJ, et al Safety and effectiveness of anticoagulation therapy in older people with atrial fibrillation during exposed and unexposed treatment periods *Heart* Published Online First: 17 February 2025. doi: 10.1136/heartjnl-2024-324763
7. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138(15):1519-29.
8. Wetmore JB, Yan H, Hymes JL, et al. Comparison of outcomes of oral anticoagulant use among hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):1003-15.
9. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(10):978-88.