

Wybór doustnego leku przeciwkrzepliwego u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków

Selection of an oral anticoagulant in elderly patients with atrial fibrillation

Julia Stepnowska, Karolina Śron, Agata Firkowska

II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Migotanie przedsionków (AF) jest jedną z najczęstszych arytmii u pacjentów w podeszłym wieku i istotnie zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Doustna antykoagulacja stanowi podstawę prewencji tych powikłań, jednak wybór optymalnego doustnego leku przeciwkrzepliwego u osób starszych pozostaje wyzwaniem klinicznym ze względu na wielochorobowość czy polifarmakoterapię. Celem niniejszej pracy była analiza dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu przewlekłej choroby nerek, chorób wątroby, choroby niedokrwiennej serca oraz interakcji lekowych na wybór konkretnego preparatu. Przeanalizowano również różnice pomiędzy poszczególnymi doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (DOAC), w tym ich profile farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania w warunkach polifarmakoterapii. Na podstawie analiz porównawczych wykazano, że DOAC charakteryzują się porównywalną skutecznością przeciwzakrzepową oraz istotnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z antagonistami witaminy K, szczególnie w zakresie ryzyka krwawień śródczaszkowych. Jednocześnie stwierdzono istotne różnice pomiędzy poszczególnymi DOAC, co podkreśla konieczność indywidualizacji terapii u pacjentów w podeszłym wieku, z uwzględnieniem funkcji nerek i wątroby, ryzyka sercowo-naczyniowego oraz potencjalnych interakcji lekowych. *Geriatrics* 2026;20:18-27. doi: 10.53139/G.20262003

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, pacjenci w podeszłym wieku, doustne leki przeciwkrzepliwe, DOAC, polifarmakoterapia, indywidualizacja terapii

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias in elderly patients and significantly increases the risk of thromboembolic events, including ischemic stroke. Oral anticoagulation is the base of prevention of these complications; however, the choice of the optimal oral anticoagulant in older adults remains a clinical challenge due to multimorbidity and polypharmacy. The aim of this study was to analyze the available scientific evidence regarding the efficacy and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation, with particular emphasis on the impact of chronic kidney disease, liver disease, coronary artery disease, and drug to drug interactions on the selection of a specific agent. Differences among non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (DOACs), including their pharmacokinetic profiles and safety in the context of polypharmacy, were also reviewed. Based on comparative analyses, DOACs were shown to have comparable antithrombotic efficacy and a significantly more favorable safety profile compared with vitamin K antagonists, particularly with respect to the risk of intracranial bleeding. At the same time, significant differences among individual DOACs were identified, highlighting the need for individualized therapy in elderly patients, taking into account renal and hepatic function, cardiovascular risk, and potential drug-drug interactions. *Geriatrics* 2026;20:18-27. doi: 10.53139/G.20262003

Keywords: atrial fibrillation, elderly patients, oral anticoagulants, DOACs, polypharmacy, individualized therapy

Wstęp

Migotanie przedsionków (AF) stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej kardiologii geriatrycznej. Zaawansowany wiek jest dodatkowo jednym z najsilniejszych czynników ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, co sprawia, że zdecydowana większość pacjentów w podeszłym wieku z AF wymaga przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.

W praktyce klinicznej populacja osób starszych charakteryzuje się dużą heterogennością. Wielochorobowość, przewlekła choroba nerek, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, choroby wątroby, a także zespół kruchości i zwiększone ryzyko upadków istotnie wpływają zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo doustnych leków przeciwkrzepliwych. Dodatkowym problemem jest polifarmakoterapia, zwiększająca ryzyko interakcji lekowych oraz powikłań krwotocznych.

Wprowadzenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (DOAC) znacząco zmieniło strategię zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Leki te wykazują korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z antagonistami witaminy K, co potwierdzono w licznych badaniach klinicznych i obserwacyjnych, jednak ich właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne różnią się pomiędzy poszczególnymi preparatami, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami towarzyszącymi.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest analiza dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych doustnych leków przeciwkrzepliwych u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, z uwzględnieniem wpływu chorób towarzyszących i interakcji lekowych na wybór konkretnego preparatu.

Metodologia

Praca ma charakter narracyjnego przeglądu piśmiennictwa, którego celem była analiza skuteczności i bezpieczeństwa DOAC u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, ze szczególnym uwzględnieniem chorób współistniejących oraz interakcji lekowych wpływających na wybór konkretnego preparatu.

Praca ma charakter narracyjnego przeglądu literatury, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnych antykoagulantów (DOAC) u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, ze szczególnym uwzględnieniem chorób współistniejących oraz interakcji lekowych. Przegląd obejmował publikacje do 2025 roku z baz PubMed/MEDLINE, Embase i Web of Science, uwzględniając także piśmiennictwo cytowane w artykułach przeglądowych i metaanalizach. Włączono randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz metaanalizy, wykluczając opisy pojedynczych przypadków i badania przedkliniczne. Analizowano ryzyko udaru niedokrwiennego, zatorowości, dużych krwawień, śmiertelności całkowitej oraz wpływ chorób współistniejących i interakcji lekowych. Wyniki przedstawiano jako względne miary ryzyka (RR, HR) z 95% przedziałami ufności, koncentrując interpretację na znaczeniu klinicznym dla pacjentów starszych.

Przewlekła choroba nerek a wybór doustnego leku przeciwkrzepliwego u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków

Przewlekła choroba nerek (PChN) istotnie modyfikuje zarówno ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych, jak i powikłań krwotocznych u pacjentów z migotaniem przedsionków. U osób w podeszłym wieku współistnienie PChN stanowi jedno z największych wyzwań klinicznych w doborze optymalnej terapii przeciwkrzepliwiej, ze względu na zaburzoną farmakokinetykę leków, zwiększoną zmienność ich stężeń oraz wąski margines bezpieczeństwa. W ostatnich latach opublikowano szereg analiz porównujących skuteczność i bezpieczeństwo doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (DOAC) oraz antagonistów witaminy K (VKA), jak również porównania pomiędzy poszczególnymi DOAC w populacji pacjentów z PChN [1-3].

DOAC a warfaryna u pacjentów z PChN – skuteczność i bezpieczeństwo

Dane pochodzące z dużych analiz obserwacyjnych obejmujących pacjentów z migotaniem przedsionków i PChN (głównie stadium 3-4, eGFR 30-59 ml/min, z ograniczonym udziałem pacjentów z eGFR <30 ml/min) wskazują, że skuteczność przeciwzakrzepowa DOAC jest porównywalna z warfaryną [1,2]. W analizie porównawczej nie wykazano istotnych różnic w ryzyku udaru niedokrwiennego mózgu ani

zatorowości systemowej pomiędzy DOAC a VKA [1]. Jednocześnie DOAC charakteryzują się istotnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z warfaryną stosowanie DOAC wiązało się z istotną redukcją ryzyka dużych krwawień (31%), krwawień śródczaszkowych (54%) oraz krwawień z przewodu pokarmowego (12%) [1,2]. Również ryzyko krwawień zagrażających życiu jest niższe w grupie DOAC w porównaniu z VKA, jednak nie wykazano istotności statystycznej [1].

Wyniki te wskazują, że przewaga DOAC nad warfaryną w populacji pacjentów z PChN dotyczy przede wszystkim bezpieczeństwa terapii, przy zachowanej skuteczności przeciwzakrzepowej.

Porównanie poszczególnych DOAC u pacjentów z PChN

Bezpośrednie i pośrednie porównania pomiędzy poszczególnymi DOAC, oparte na analizach sieciowych i dużych kohortach obserwacyjnych, ujawniają istotne różnice w profilu skuteczności i bezpieczeństwa, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną PChN [1,2].

W zakresie zapobiegania udarowi niedokrwieniemu mózgu i zatorowości systemowej najkorzystniejszy profil wykazał edoksaban. W porównaniach pośrednich edoksaban wiąże się z niższym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z innymi DOAC, m.in. w porównaniu z dabigatranem (32%) oraz rywaroksabanem (26%) [1]. Skuteczność edoksabanu utrzymuje się również u pacjentów z obniżonym eGFR.

Apiksaban charakteryzuje się natomiast najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z innymi DOAC wiąże się z najwyższą redukcją ryzyka dużych krwawień, m.in. w porównaniu z rywaroksabanem (32%) oraz dabigatranem (28%), przy zachowanej skuteczności przeciwzakrzepowej [1,2]. Przewaga apik-

sabanu była szczególnie wyraźna w populacji pacjentów z eGFR <30 ml/min.

Rywaroksaban zajmuje pozycję pośrednią. Obserwowano wyższe ryzyko krwawień, zwłaszcza z przewodu pokarmowego, w porównaniu z apiksabanem, szczególnie u pacjentów z bardziej zaawansowaną PChN [1,2].

Dabigatran jest najmniej korzystnym DOAC w populacji pacjentów z PChN. Nie wykazał przewagi nad innymi DOAC ani w zakresie skuteczności, ani bezpieczeństwa, co związane jest z jego najwyższym udziałem eliminacji nerkowej (tabela I) oraz większą zmiennością stężeń przy pogorszeniu funkcji nerek [1-3].

Znaczenie modyfikacji dawki DOAC w PChN

Możliwość modyfikacji dawki DOAC w zależności od stopnia upośledzenia funkcji nerek stanowi kluczowy element bezpieczeństwa terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów z PChN. Dane w tym zakresie pochodzą głównie z analiz farmakokinetycznych oraz tabel dawkowania (tabela II), a nie z bezpośrednich porównań skuteczności klinicznej [3].

Dabigatran w dawce standardowej 150 mg 2×/d nie wykazał wyraźnej redukcji ryzyka krwawień. Redukcja dawki do 110 mg 2×/d wiąże się z niewielką redukcją ryzyka krwawień, bez jednoznacznej istotności klinicznej, przy zachowanej skuteczności przeciwzakrzepowej. Wysoki udział eliminacji nerkowej ogranicza jednak stosowanie dabigatranu w zaawansowanej PChN [3].

Rywaroksaban wymaga redukcji dawki z 20 mg do 15 mg 1×/d u pacjentów z eGFR 15–49 ml/min. Modyfikacja dawki wiąże się z istotnym obniżeniem ryzyka krwawień (około 26%), przy zachowanej skuteczności w prewencji udaru niedokrwinnego i zatorowości systemowej [3].

Tabela 1. Metabolizm DOAC. Fragment tabeli z Praktycznego przewodnika EHRA 2021 dotyczącego stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków [4]

Table I. Metabolism of DOACs. Fragment of a table from the 2021 EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [4]

	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Klirens nerkowy	80%	27%	50%	35%
Usuwalność w drodze dializy	50-60%	14%	—	—
Metabolizm	Koniugacja z kwasem glukuronowym	CYP3A4 (25%), CYP1A2, CYP2J2, CYP2JC8, CYP2C9, CYP2C19	CYP3A4 (<4% eliminacji)	CYP2A4 (18%), CYP2J2

Tabela II. Stosowanie DOAC według czynności nerek. *110 mg BID u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (wg ChPL), **możliwe zastosowanie innych kryteriów zmniejszenia dawki (masa ciała <60 kg, jednocześnie silny inhibitor glikoproteiny P), wg ChPL EMA, edoksaban należy stosować u "pacjentów z wysokim CrCl wyłącznie po ostrożnej ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia". ***2x2,5 mg wyłącznie w przypadku spełniania 2 z 3 kryteriów: wiek >80 lat, masa ciała <60 lat, kreatynina >1,5 mg/dl. Kolor jasnoszary - ostrożne stosowanie. Kolor ciemnoszary - przeciwwskazane. Na podstawie [4]

Table II. Use of DOACs according to renal function. *110 mg BID in patients at high bleeding risk (according to the SmPC). **Possible other dose-reduction criteria (body weight <60 kg, concomitant use of a strong P-glycoprotein inhibitor), according to the EMA SmPC; edoxaban should be used in patients with high CrCl only after careful assessment of thromboembolic and bleeding risk. ***2x2.5 mg only if 2 of 3 criteria are met: age>80 years, body weight<60 kg, serum creatinine>1.5 mg/dL. Light grey color – use with caution. Dark grey color – contraindicated. Based on [4]

CrCl	Dabigatran	Rywaroksaban	Edoksaban	Apiksaban
>90 ml/min	150 mg BD / 110 mg BID*	20 mg	60 mg**	5/2,5 mg ***
50-90 ml/min	150 mg BD / 110 mg BID*	20 mg	60 mg	5/2,5 mg ***
30-50 ml/min	150 mg BD / 110 mg BID*	15 mg	30 mg	5/2,5 mg ***
15-30 ml/min		15 mg	30 mg	2,5 mg
<15 ml/min, dializa				

Skróty: BID - dwa razy dziennie, CrCl - klirens kreatyniny, EMA - Europejska Agencja Leków

Edoksaban w przypadku eGFR 15–49 ml/min wymaga redukcji dawki z 60 mg do 30 mg 1x/d. Redukcja dawki wiąże się z obniżeniem ryzyka dużych krwawień o około 27%, przy zachowanej skuteczności przeciwzakrzepowej [3].

Apiksaban wyróżnia się odmiennym schematem modyfikacji dawki, niezależnym wyłącznie od wartości eGFR. Redukcja dawki do 2,5 mg 2x/d jest zalecana przy spełnieniu co najmniej dwóch z trzech kryteriów: stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl, wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg. Strategia ta wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka krwawień przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności w zapobieganiu udarowi niedokrwinnemu, co czyni apiksaban najbardziej przewidywalnym DOAC u pacjentów w podeszłym wieku z PChN [2,3].

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych danych [1-3] DOAC wykazują porównywalną skuteczność przeciwzakrzepową oraz istotnie lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z warfaryną u pacjentów z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek. Jednocześnie poszczególne DOAC różnią się istotnie pomiędzy sobą. Apiksaban charakteryzuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa, edoksaban najwyższą skutecznością w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym, natomiast dabigatran wymaga szczególnej ostrożności z uwagi na wysoki udział eliminacji nerkowej.

Możliwość odpowiedniej modyfikacji dawki stanowi kluczowy element indywidualizacji terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów w podeszłym wieku z PChN.

Choroby wątroby a wybór doustnego leku przeciwkrzepliwego

Znaczenie kliniczne chorób wątroby u pacjentów z AF

Choroby wątroby stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, wpływając zarówno na równowagę hemostatyczną, jak i metabolizm leków. Zaburzenia syntezy czynników krzepnięcia, nadciśnienie wrotne oraz współistniejąca skłonność do krwawień sprawiają, że decyzja o zastosowaniu doustnej antykoagulacji w tej populacji wymaga szczególnej ostrożności. W ostatnich latach coraz więcej danych wskazuje jednak, że DOAC mogą stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla antagonistów witaminy K (VKA) również u pacjentów z chorobami wątroby [5].

Wyniki leczenia DOAC u pacjentów z chorobami wątroby

Jednym z kluczowych źródeł danych jest metaanaliza badań obserwacyjnych obejmująca pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą chorobą wątroby (w tym marskością wątroby w klasach Child–Pugh A i B), w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo DOAC oraz VKA [5]. W analizie tej

wykazano, że stosowanie DOAC wiązało się z istotną redukcją ryzyka krwawień dużych (36%) w porównaniu z VKA. Jednocześnie obserwowano znamienne niższe ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (28%) oraz krwawień śródczaszkowych (56%) w porównaniu do VKA [5].

Istotnym klinicznie obserwowanym efektem była również redukcja śmiertelności całkowitej u pacjentów leczonych DOAC w porównaniu z VKA, wynosząca 17% [5]. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu oraz zatorowości systemowej, co wskazuje na zachowaną skuteczność przeciwzakrzepową DOAC w populacji pacjentów z chorobami wątroby [5].

Marskość wątroby

W podgrupie pacjentów z marskością wątroby i migotaniem przedsionków DOAC również wykazały korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z antagonistami witaminy K [5]. Stosowanie DOAC wiąże się z istotną redukcją ryzyka krwawień dużych (31%), krwawień z przewodu pokarmowego (33%) oraz krwawień śródczaszkowych (43%) [5].

W tej populacji nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy DOAC a VKA w zakresie ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu lub zatorowości systemowej. Również śmiertelność całkowita nie różni się istotnie pomiędzy grupami [5], co sugeruje, że korzyści związane z redukcją krwawień nie przekładają się jednoznacznie na dalsze obniżenie ryzyka zgonu w populacji chorych z marskością wątroby.

Porównanie poszczególnych DOAC

Dostępne dane wskazują, że wśród DOAC apiksaban może wykazywać korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z rywaroksabanem u pacjentów z marskością wątroby, szczególnie w odniesieniu do ryzyka krwawień [5]. Jednocześnie oba leki charakteryzują się porównywalną skutecznością w zapobieganiu udarowi niedokrwinnemu mózgu oraz zatorowości systemowej. Obserwowane różnice mogą wynikać m.in. z odmiennego stopnia metabolizmu wątrobowego oraz różnic w farmakokinetyce poszczególnych preparatów.

Znaczenie kliniczne

Przedstawione dane wskazują, że u pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą chorobą wątroby DOAC wiązało się z istotną redukcją ryzyka

krwawień oraz zmniejszoną śmiertelnością całkowitą w porównaniu z antagonistami witaminy K, przy zachowanej skuteczności przeciwzakrzepowej [5]. W populacji pacjentów z marskością wątroby DOAC również wykazują korzystny profil bezpieczeństwa, przy czym apiksaban może stanowić korzystną opcję terapeutyczną. Wyniki te podkreślają konieczność indywidualizacji leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów starszych z chorobami wątroby, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby oraz właściwości farmakokinetycznych stosowanego preparatu.

Choroba niedokrwienna serca

Jednym z kluczowych zagadnień przy wyborze doustnego leku przeciwkrzepliowego u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków (AF) i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca (ChNS) jest potencjalny wpływ terapii na ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI). Według dostępnych danych DOAC mogą różnić się pod względem wpływu na ryzyko incydentów wieńcowych, zarówno w porównaniu z warfaryną, jak i poszczególnymi lekami z tej grupy.

Analiza danych dotyczących DOAC

W analizach klinicznych wykazano, że stosowanie dabigatranu wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem zawału mięśnia sercowego (MI) lub ostrego zespołu wieńcowego (ACS) w porównaniu z terapiami kontrolnymi (warfaryna, enoksaparyna lub placebo) [6]. Względny wzrost ryzyka wynosił 33% (RR 1,33, 95% CI 1,03-1,70), natomiast bezwzględny wzrost ryzyka był niewielki i wynosił 0,27% [6]. Wyniki te pozostawały spójne w analizach wrażliwości, również po uwzględnieniu zrewidowanych danych z badania RE-LY oraz po wykluczeniu badań krótkoterminowych [6].

W kolejnych analizach obejmujących szerszą populację pacjentów z AF, w tym chorych po przeszłonnych interwencjach wieńcowych (PCI), obserwowany wzrost ryzyka MI dotyczył dabigatranu i wynosił 38% w porównaniu z warfaryną (RR 1,38, 95% CI 1,14-1,67) [7]. W porównaniach pośrednich z inhibitorami czynnika Xa również obserwowano wyższe ryzyko MI przy stosowaniu dabigatranu, niezależnie od stosowanej dawki (tabela III) [7]. Ponadto wykazano zwiększone ryzyko zakrzepicy w stencie u pacjentów leczonych dabigatranem w porównaniu z warfaryną, podczas gdy inhibitory czynnika Xa wiązały się z redukcją tego ryzyka (tabela IV) [7]. W odniesieniu do śmiertelności sercowo-naczyniowej wykazano redukcję ryzyka o 10–12%

dla całej grupy DOAC w porównaniu z warfaryną [7]. W analizach porównawczych rywaroksaban, niezależnie od dawki, wykazywał najwyższe prawdopodobieństwo redukcji ryzyka MI u pacjentów z AF po PCI [7].

Dane pochodzące z dużych badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie DOAC wiąże się z istotną redukcją ryzyka MI w porównaniu z warfaryną. Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku MI pomiędzy poszczególnymi DOAC a warfaryną (wykres 1) [8]. Analiza bezwzględnych różnic ryzyka

wykazała najmniejszą redukcję ryzyka MI w przypadku dabigatranu (−0,36%) oraz największą w przypadku rywaroksabanu (−0,49%) w porównaniu z warfaryną (tabela V) [8].

Znaczenie kliniczne u pacjentów w podeszłym wieku

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że DOAC jako grupa nie wiążą się z istotnie zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków i chorobą niedokrwienną serca. Jednocześnie wyniki

Tabela III. Wyniki metaanalizy odnośnie zawału mięśnia sercowego [7]

Table III. Results of the meta-analysis regarding myocardial infarction [7]

Badanie podgrup	NOAC		Warfaryna		%	Współczynnik ryzyka 95% CI
	Zdarzenia	Suma	Zdarzenia	Suma		
RE-LY* dabigatran 110 mg	86	6015	63	6022	9,80	1,37 [0,99, 1,89]
RE-LY* dabigatran 150 mg	89	6076	63	6022	9,80	1,40 [1,02, 1,93]
RE-DUAL PCI dabigatran 110 mg	44	981	29	981	6,20	1,52 [0,96, 2,40]
RE-DUAL PCI dabigatran 150 mg	26	763	22	764	4,60	1,18 [0,68, 2,07]
Suma częściowa		13835		13789	30,40	1,38 [1,14, 1,67]
Suma zdarzeń	245		177			
Heterogeniczność: $Tau^2=0,00$; $Chi^2=0,46$, $df=3$ ($P=0,93$), $I^2=0\%$						
Test ogólnego efektu: $Z=3,29$ ($P=0,001$)						
ARISTOTLE apiksaban	90	9120	102	9081	11,30	0,88 [0,66, 1,16]
AUGUSTUS apiksaban	72	2290	80	2259	10,10	0,89 [0,65, 1,21]
ENGAGE AF-TMI edoksaban 30 mg	169	7034	141	7036	13,90	1,20 [0,96, 1,50]
ENGAGE AF-TMI edoksaban 60 mg	133	7035	141	7036	13,30	0,94 [0,75, 1,19]
ENTRUST-AF PCI edoksaban 60 mg	29	751	23	755	4,90	1,27 [0,74, 2,17]
PIONEER-AF rywaroksaban	19	694	21	695	4,00	0,91 [0,49, 1,67]
ROCKET-AF rywaroksaban	101	7061	126	7082	12,20	0,90 [0,62, 1,04]
Suma częściowa		33985		33944	69,60	0,96 [0,85, 1,09]
Suma zdarzeń	613		634			
Heterogeniczność: $Tau^2=0,01$; $Chi^2=7,36$, $df=6$ ($P=0,29$), $I^2=19\%$						
Test ogólnego efektu: $Z=0,6$ ($P=0,55$)						

Tabela IV. SUCRA MI. *oryginalne dane z badania RE-LY, **wyniki z re-analizy badania RE-LY. Pogrubione liczby odwołują się do warfaryny jako porównania do badanych leków [7]

Table IV. SUCRA MI. *original data from the RE-LY trial, **results from a re-analysis of the RE-LY trial. Bold numbers refer to warfarin as the comparator for the studied drugs [7]

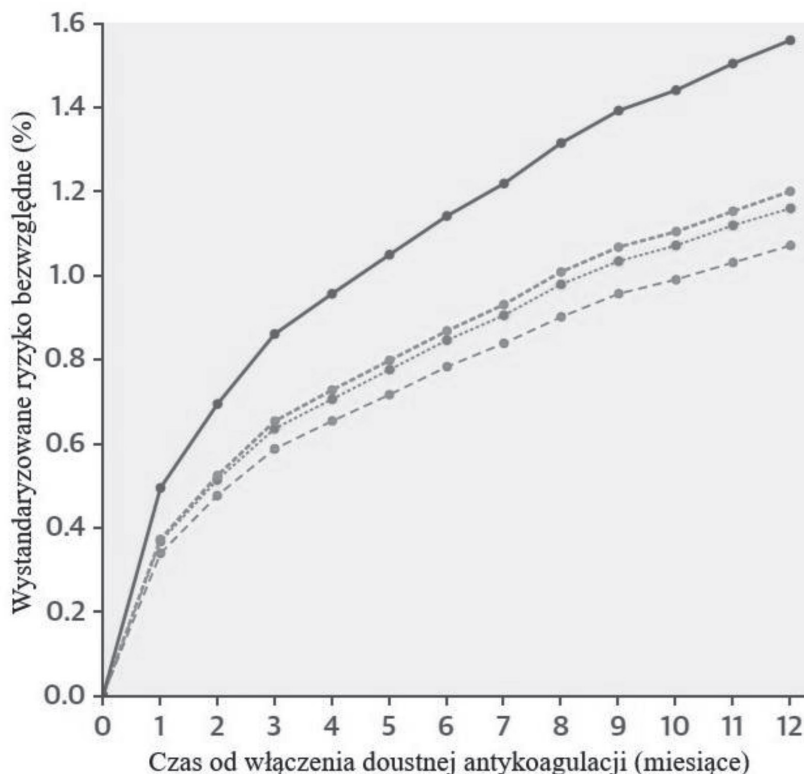
Preparat i dawka	MI*	MI** "zgodnie z zamiarem leczenia"	MI** "w trakcie leczenia"
SUCRA			
Rywaroksaban 20/15 mg	90,1	90,3	90
Apiksaban 5/2,5 mg	79,1	78,8	78,5
Edoksaban 60 mg	56,4	55,7	54,9
Warfaryna	52,2	51,5	50,9
Dabigatran 150 mg	14	16,4	18,5
Dabigatran 110 mg	8,2	7,4	7,3

Wystandaryzowane ryzyko MI w ciągu roku

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków:

Jakie jest ryzyko MI podczas leczenia wymienionymi doustnymi antykoagulantami?

----- Apiksaban
 ----- Dabigatran
 ---- Rywaroksaban
 — Antagoniści witaminy K



Wykres 1. Wystandaryzowane ryzyko MI w ciągu roku [8]

Graph 1. Standardized 1-year risk of myocardial infarction [8]

Tabela V. Wystandaryzowane bezwzględne ryzyko MI w ciągu roku [8]

Table V. Standardized absolute 1-year risk of myocardial infarction [8]

	Wystandaryzowane bezwzględne ryzyko MI w ciągu roku [95% CI]	Różnica ryzyka [95% CI]
Antagoniści witaminy K	1,56% [1,33% do 1,80%]	dane referencyjne
Apiksaban	1,16% [0,94% do 1,39%]	-0,40% [-0,72% do -0,07%]
Dabigatran	1,20% [0,95% do 1,47%]	-0,36% [-0,71% do -0,03%]
Rywaroksaban	1,07% [0,83% do 1,32%]	-0,49% [-0,82% do -0,16%]

analiz sugerują, że dabigatran może nie być optymalnym wyborem w tej populacji ze względu na obserwowany wzrost ryzyka MI oraz zakrzepicy w stencie. Inhibitory czynnika Xa wykazują bardziej neutralny lub potencjalnie korzystny profil wieńcowy i powinny być rozważane jako preferowana opcja doustnej terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów z AF i współistniejącą ChNS [6-8]. W szczególności rywaroksaban wydaje się być korzystnym wyborem u chorych z AF po PCI [7].

Interakcje doustnych leków przeciwkrzepliwych z innymi lekami Leki antyarytmiczne

W praktyce klinicznej u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków DOAC są często stosowane równolegle z lekami antyarytmicznymi. Istotne interakcje farmakokinetyczne wynikają głównie z hamowania glikoproteiny P (P-gp) oraz/lub cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), co może prowadzić

do zwiększenia ekspozycji na DOAC i wzrostu ryzyka krwawień [9,10].

Do leków antyarytmicznych o istotnym potencjale interakcji należą: amiodaron, dronedaron, werapamil oraz diltiazem, natomiast flekainid, propafenon i sotalol nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na metabolizm DOAC [9-11].

Najobszerniejsze dane kliniczne pochodzą z wielośrodkowego badania kohortowego Meinert i wsp. [11], obejmującego 54 078 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków leczonych DOAC. W analizie skuteczności nie wykazano istotnych różnic w ryzyku incydentów zakrzepowo-zatorowych pomiędzy pacjentami stosującymi DOAC w skojarzeniu z lekami antyarytmicznymi obu grup [11].

Jednocześnie stwierdzono istotny wzrost ryzyka dużych krwawień w przypadku stosowania DOAC z lekami antyarytmicznymi o potencjale interakcji (względny wzrost ryzyka o 30%) [11]. Wzrost ten dotyczył głównie krwawień z przewodu pokarmowego (45%) oraz innych dużych krwawień pozaczaszkowych (21%), bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień śródczaszkowych [11].

Analizy farmakokinetyczne wskazują, że największe kliniczne znaczenie interakcji dotyczy dabigatranu i rywaroksabanu, których stężenie istotnie wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów P-gp i CYP3A4, takich jak amiodaron czy dronedaron [9,10]. Apiksaban, ze względu na bardziej zrównoważony metabolizm i mniejszą zależność od eliminacji nerkowej, charakteryzuje się większą przewidywalnością ekspozycji i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w tej sytuacji [9,10].

Leki przeciwplatekcyjne

Jednoczesne stosowanie DOAC i leków przeciwplatekcyjnych prowadzi do addytywnego wzrostu ryzyka krwawień, niezależnie od mechanizmu farmakokinetycznego [9,10]. Największe ryzyko obserwuje się przy skojarzeniu DOAC z podwójną terapią przeciwplatekową (DAPT), natomiast monoterapia aspiryną wiąże się z umiarkowanym, lecz istotnym klinicznie wzrostem ryzyka krwawień.

Analizy kliniczne wskazują, że apiksaban wykazuje najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi, szczególnie w odniesieniu do krwawień z przewodu pokarmowego, podczas gdy rywaroksaban i dabigatran wiążą się z wyższym ryzykiem powikłań krwotocznych [9,10].

Statyny

Interakcje pomiędzy DOAC a statynami mają głównie charakter farmakokinetyczny i zależą od udziału CYP3A4 w metabolizmie leku. Atorwastatyna i symwastatyna, jako substraty CYP3A4, mogą zwiększać ekspozycję na rywaroksaban i apiksaban, jednak bez istotnego klinicznie wzrostu ryzyka dużych krwawień. W analizach populacyjnych wzrost ryzyka krwawień oceniano na 5-15%, przy czym efekt ten nie osiągał istotności statystycznej po korekcie o czynniki współistniejące [9,10].

Rosuwastatyna i prawastatyna, niewykazujące istotnego metabolizmu przez CYP3A4, uznawane są za najbezpieczniejsze statyny w skojarzeniu z wszystkimi DOAC, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz z przewlekłą chorobą nerek [10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Stosowanie NLPZ w skojarzeniu z DOAC wiąże się z istotnym klinicznie wzrostem ryzyka krwawień (30-70%), głównie z przewodu pokarmowego, wynikającym z uszkodzenia bariery śluzówkowej oraz hamowania funkcji płytek krwi [9,10]. Ryzyko to ma charakter farmakodynamiczny i dotyczy wszystkich DOAC.

Największy wzrost ryzyka obserwuje się w przypadku rywaroksabanu i dabigatranu, natomiast apiksaban wykazuje względnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów [9,10]. Zaleca się unikanie przewlekłego stosowania NLPZ u pacjentów otrzymujących DOAC, a w razie konieczności – stosowanie najniższej skutecznej dawki przez możliwie krótki czas.

Znaczenie kliniczne interakcji lekowych

Interakcje pomiędzy doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi a innymi powszechnie stosowanymi lekami u osób starszych mają istotne znaczenie kliniczne, szczególnie w kontekście polifarmakoterapii i zwiększonego ryzyka krwawień. Dostępne dane wskazują, że choć interakcje farmakokinetyczne DOAC z lekami antyarytmicznymi nie prowadzą do obniżenia skuteczności przeciwzakrzepowej, mogą one istotnie zwiększać ryzyko dużych krwawień, zwłaszcza w początkowym okresie terapii skojarzonej [11].

Znaczenie kliniczne interakcji jest zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi DOAC. Apiksaban wykazuje najbardziej przewidywalny i korzystny profil bezpieczeństwa w warunkach jednoczesnego stosowania leków antyarytmicznych, przeciwplatekowych, statyn oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Z kolei

dabigatran i rywaroksaban są bardziej podatne na interakcje, co może prowadzić do wzrostu ekspozycji na lek i zwiększonego ryzyka krwawień, szczególnie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby. Wyniki te podkreślają konieczność indywidualizacji terapii przeciwkrzepliwej, regularnej oceny ryzyka krwawień oraz świadomego doboru preparatu DOAC w zależności od profilu farmakokinetycznego i chorób współistniejących [9-11].

Wnioski

1. Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K stanowią preferowaną opcję leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów w podeszłym wieku z niezastawkowym migotaniem przedsionków, oferując porównywalną skuteczność w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym oraz istotnie lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z warfaryną.
2. Przewlekła choroba nerek istotnie wpływa na wybór DOAC. Apiksaban charakteryzuje się najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną PChN, natomiast edoksaban wykazuje wysoką skuteczność w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych. Dabigatran, ze względu na wysoki udział eliminacji nerkowej, wymaga szczególnej ostrożności w tej populacji.
3. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym z marskością wątroby w klasach Child–Pugh A i B, DOAC wiążą się z redukcją ryzyka krwawień oraz zmniejszoną śmiertelnością całkowitą w porównaniu z antagonistami witaminy K, przy zachowanej skuteczności przeciwzakrzepowej. W tej populacji apiksaban może stanowić najbardziej korzystną opcję terapeutyczną.

4. U pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca należy zachować ostrożność przy stosowaniu dabigatranu, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego w porównaniu z innymi strategiami przeciwkrzepliwymi. Inhibitory czynnika Xa wykazują neutralny profil wieńcowy i mogą być preferowane w tej populacji.
5. Interakcje lekowe mają istotne znaczenie kliniczne u pacjentów w podeszłym wieku. Leki antyarytmiczne, przeciwplatekcyjne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne zwiększają ryzyko krwawień u pacjentów leczonych DOAC, przy czym apiksaban wykazuje największą stabilność farmakokinetyczną i najbardziej przewidywalny profil bezpieczeństwa w warunkach polifarmakoterapii.
6. Optymalny dobór doustnego leku przeciwkrzepliowego u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków powinien opierać się na kompleksowej ocenie klinicznej, uwzględniającej choroby współistniejące, funkcję narządową, ryzyko krwawień oraz potencjalne interakcje lekowe, a nie wyłącznie na klasyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Julia Stepnowska
II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Smoluchowskiego 17, 80-211 Gdańsk
☎ (+48 58) 584 47 60
✉ karolina.sron@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Yin Q, Zheng X, Ni X, et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants in the treatment of chronic kidney disease with atrial fibrillation or venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2025; 16:1615284.
2. Rhee TM, Lee SR, Choi EK, et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:885548.
3. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(10):1683-9.
4. Praktyczny przewodnik EHRA 2021 dotyczący stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków.
5. Zhou Q, Liu X, Liu S, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2025; 16:1620394.
6. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(5):397-402.
7. Grajek S, Kałużna-Oleksy M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with or without percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. *J Pers Med* 2021; 11(10):1013.

8. Lee CJ, Gerds TA, Carlson N, et al. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(1):17-26.
9. Bellia A, Della-Morte D, Di Daniele N, et al. Drug interactions of direct oral anticoagulants in elderly patients with cardiometabolic diseases. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2:100029.
10. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug–drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. *Pharmaceutics* 2022; 14(6):1120.
11. Meinert FM, Dimakos J, Cui Y, et al. Concomitant use of direct oral anticoagulants and interacting antiarrhythmic drugs and the risk of stroke and bleeding among patients with non-valvular atrial fibrillation: a multinational cohort study. *BMC Med* 2025; 23(1):592.