

Chory na cukrzycę i leczenie przeciwwkrzepliwe – błogosławieństwo czy przekleństwo dla diabetologa?

Piotr Jędrusik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Międzyzdroje , 2 grudnia 2017



Hypertension Excellence Center



Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego

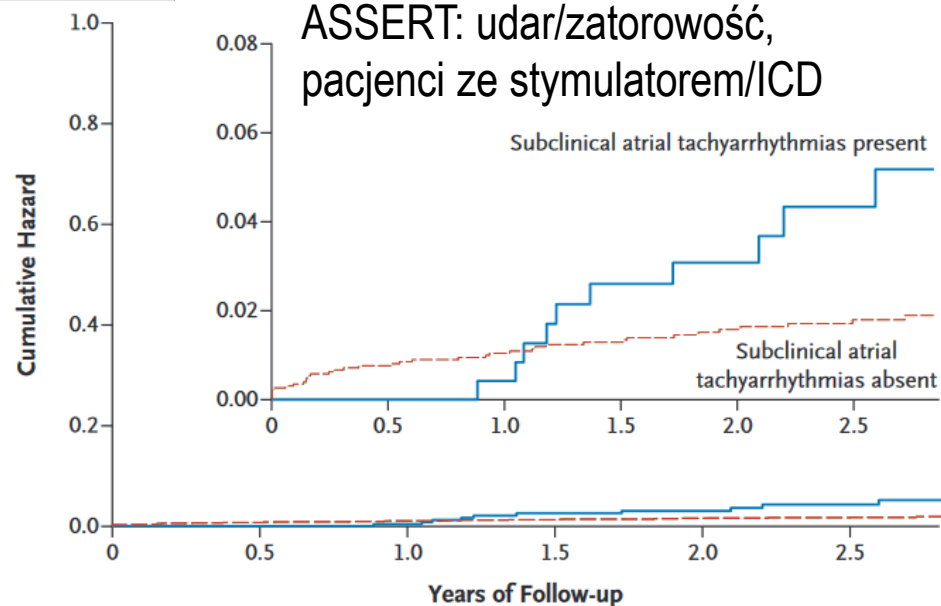
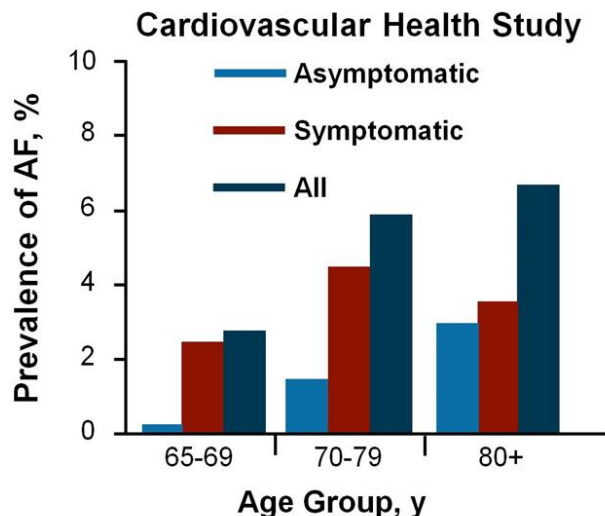
- Migotanie przedsionków z czynnikami ryzyka udaru mózgu
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich)
- Mechaniczna proteza zastawkowa
- Inne, np.:
 - skrzeplina w lewej komorze po zawale serca
 - pierwsze 3 miesiące po wszczepieniu protezy biologicznej lub plastyce zastawki
 - mała dawka riwaroksabanu (2,5 mg 2 x dz. + leczenie przeciwplatekcyjne) po ACS



Migotanie przedsionków

- Napadowe / przetrwałe/ utrwalone AF z czynnikami ryzyka udaru mózgu → leczenie przeciwzakrzepowe
- Przesiewowe wykrywanie bezobjawowego AF: tętno/EKG > 65 r.ż., Holter po udarze/TIA, odczyt pamięci stymulatora/ICD

Atrial Fibrillation *Symptomatic vs Asymptomatic*



Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego w migotaniu przedsionków

- Kardiowersja AF > 48 h: 3 tygodnie przed (chyba że TEE), 4 tygodnie po

- **Wskazania do leczenia długoterminowego:**

- AF zastawkowe (zwłaszcza stenoza mitralna, mechaniczna proteza zastawkowa): VKA
- AF niezastawkowe + ≥ 1 pkt.* w skali CHA₂DS₂-VASc: NOAC lub VKA

* Nie leczyć, jeżeli CHA₂DS₂-VASc = 1 pkt. tylko za płeć żeńską.

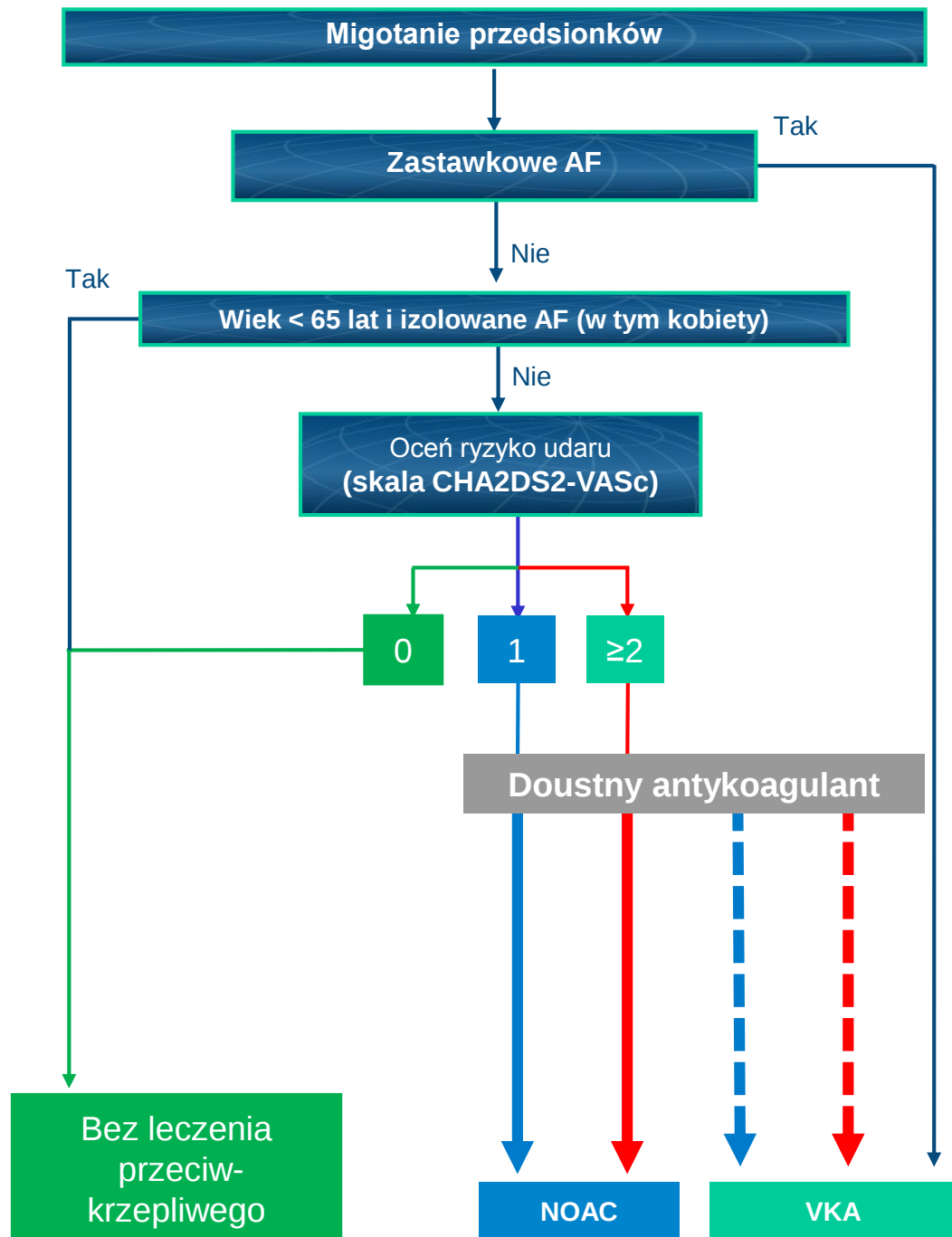
Jeżeli CHA₂DS₂-VASc = 1 pkt. za inny czynnik ryzyka: wskazania do leczenia słabsze:

- ESC 2016: leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć (klasa IIa A)
- AHA/ACC/HRS 2014: leczenie przeciwzakrzepowe lub ASA lub bez leczenia

- Jeżeli przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego: rozważyć zamknięcie/wyłączenie uszka lewego przedsionka (klasa IIb B)

- Bez leczenia: AF u osób w wieku < 65 lat bez innych czynników ryzyka w skali CHA₂DS₂-VASc, zarówno mężczyzn, jak i kobiet





I wybór – najlepsze leczenie

II wybór – alternatywne leczenie

Wytyczne ESC - AF

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu - skala CHA₂DS₂-VASc

Kryteria skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	Wynik
Zastoinowa niewydolność serca (Congestive heart failure)/dysfunkcja lewej komory serca	1
Nadciśnienie (Hypertension)	1
Wiek (Age) ≥ 75 lat	2
Cukrzyca (Diabetes mellitus)	1
Udar mózgu (Stroke)/TIA/inny incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa (Vascular disease) (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, choroba tętnic obwodowych lub blaszka miażdżycowa w aorcie)	1
Wiek (Age) 65-74 lat	1
Płeć żeńska (Sex category)	1

TE = choroba zakrzepowo-zatorowa

Całkowity wynik	Skorygowana częstość występowania udaru (odsetek/rok)*
0	0,0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

* Skorygowana z uwzględnieniem stosowania warfaryny. Częstość teoretyczna przy braku leczenia; z założeniem, że stosowanie warfaryny powoduje obniżenie ryzyka udaru mózgu o 64%, na podstawie pracy Hart RG i wsp. (2007 r.).

Lip G et al. Chest 2010; 137: 263-72. Lip G et al. Stroke 2010; 41: 2731-8.

Wytyczne ESC: Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429. Hart RG et al. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.

Co to jest niezastawkowe migotanie przedsionków?

Europace Advance Access published August 31, 2015



Europace
doi:10.1093/europace/euv309

EHRA PRACTICAL GUIDE

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴, Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve², A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

Definition of 'non-valvular atrial fibrillation' and eligibility for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Non-valvular AF refers to AF that occurs in the absence of mechanical prosthetic heart valves and in the absence of moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin) (*Table 1*). Both types of patients were excluded from all NOAC trials. Atrial fibrillation in patients with other valvular problems is defined as 'non-valvular' and such patients were included in the trials. Atrial fibrillation in patients with biological valves or after valve repair constitute a grey area, and were included in some trials on 'non-valvular AF'. They may be suitable NOAC candidates, as will be discussed below. There are no

AF u pacjenta bez mechanicznej zastawki serca oraz bez umiarkowanej lub ciężkiej stenozы mitralnej



AF i wady zastawkowe - wskazania i przeciwwskazania do NOAC wg EHRA 2015

	NOAC dopuszczalny	NOAC przeciwwskazany
Zastawka mechaniczna		✓
Umiarkowana lub ciężka stenoza mitralna		✓
Inna wada zastawkowa – niewielka lub umiarkowana	✓	
Ciężka stenoza aortalna	✓ (ograniczone dane; większość pacjentów zostanie poddana interwencji)	
Zastawka biologiczna *	✓ (z wyjątkiem pierwszych 3 miesięcy po operacji)	
Naprawa zastawki mitralnej *	✓ (z wyjątkiem pierwszych 3–6 miesięcy po operacji)	
Walwuloplastyka aortalna i TAVI	✓ (ale brak danych prospektywnych; konieczne może być skojarzenie z 1 lub 2 lekami przeciwplatekowymi - należy rozważyć ryzyko krwawienia)	
Kardiomiopatia przerostowa	✓ (ale brak danych prospektywnych)	

* W amerykańskich wytycznych nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z zastawkami biologicznymi ani po naprawie zastawki mitralnej (Circulation 2014; 130: e199–267)



OGRANICZENIA ANTAGONISTÓW WITAMINY K

Nieprzewidywalna
odpowieź

Wąskie okno
terapeutyczne
(zakres INR 2,0–3,0)

Powolny początek/
koniec działania

**Leczenie
antagonistami wit. K**
ma kilka ograniczeń,
utrudniających ich
stosowanie
w praktyce

Liczne interakcje
pokarmy-lek

Liczne interakcje
międzylekowe

Oporność na warfarynę

Stale monitorowanie
krzepliwości krwi



Konieczność częstej
zmiany dawki

INR = międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

Ansell J, et al. *Chest* 2008;133;160S-198S. Umer Ushman MH, et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22:129-137.

Nutescu EA, et al. *Cardiol Clin* 2008;26:169-187.

Klinicznie istotne interakcje VKA

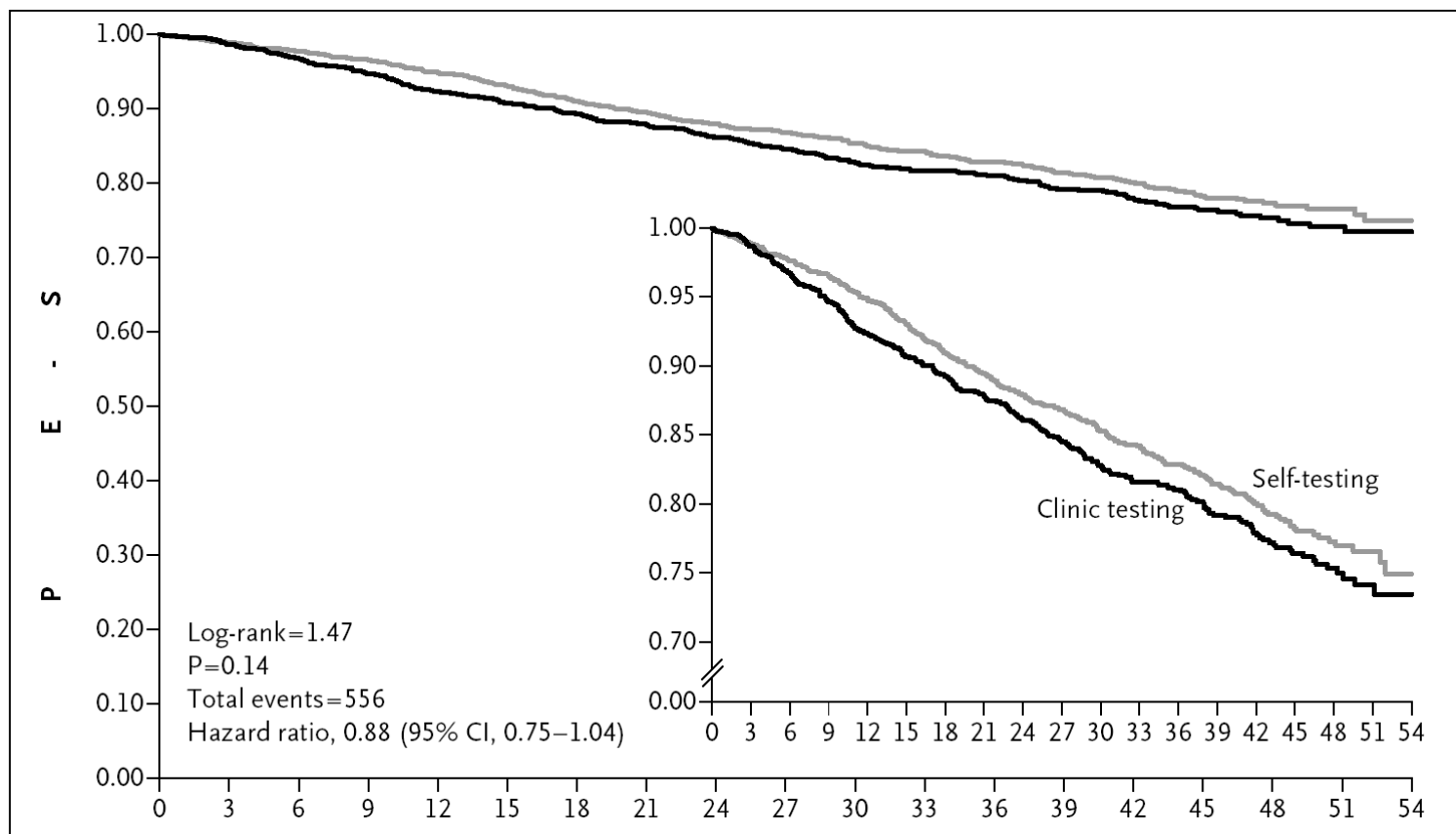
Tabela 1. Klinicznie istotne interakcje z antagonistami witaminy K (acenokumarol, warfaryna); źródło: Arch. Intern. Med. 2005; 165: 1095–1106

Prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego	Leki przeciw-drobnoustrojowe	Leki działające na układ sercowo-naczyniowy	Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne i immunomodulujące	Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy	Leki działające w przewodzie pokarmowym i żywność	Inne leki
Nasilenie działania przeciwkrzepliwego						
Bardzo prawdopodobne	Cyprofloksacyna Erytromycyna Flukonazol Izoniazyd (600 mg) Kotrimoksazol Metronidazol Mikonazol Worikonazol	Amiodaron Diltiazem Fenofibrat Klofibrat Propafenon Propranolol Sulfinpirazon	Fenylobutazon Piroksykam	Alkohol Citalopram Entakapon Sertralina	Cymetydyna* Mango Olej rybi Omeprazol	Steroidy anaboliczne Zileuton Zafirlukaat
Prawdopodobne	Amoksycylina z klawulonianem Azytromycyna Itrakonazol Klarytromycyna Lewofloksacyna Rytonawir Tetracyklina	Chinidyna Fluwastatyna Kwas acetylosalicylowy Ropinirol Simwastatyna	Dekstropropoksyfen Interferon Kwas acetylosalicylowy Paracetamol Tramadol	Disulfiram Wodzian chloralu Fluwoksamina Fenytoina	Sok grejpfrutowy	Fluorouracyl Gemcytabina Lewamizol z fluorouracyłem Paklitaksel Tamoksifen Tolterodyna
Oslabienie działania przeciwkrzepliwego						
Bardzo prawdopodobne	Gryzeofulwina Nafcylicyna Rybawiryna Rifampicyna	Cholestyramina	Mesalamina	Barbiturany Karbamazepina	Awokado (duże ilości) Pokarmy bogate w witaminę K1** Żywnienie dojletowe	Merkaptopuryna
Prawdopodobne	Dikloksacylina Rytonawir	Bosentan	Azatiopryna	Chlordiazepoksyd	Mleko sojowe Sukralfat	Raloksifen Suplementy wielo-witaminowe Szczepionka przeciw grypie Związki chelatujące

*Dotyczy warfaryny; **np.: jarmuż, szpinak, różne odmiany/rodzaje kapusty (chińska, sitowata, liściasta, kiszona), liście botwiny, brukselka, brokuły, mniszek lekarski (liście), różne odmiany sałaty, zielona pietruszka, szparagi, cebula (dymka i szalotka), cykoria; pokarmy mrożone są zwykle bogatsze w witaminę K niż pokarmy świeże — w tabeli wymieniono pokarmy, których jedna szklanka (około 250 ml) zawiera co najmniej 80 µg witaminy K1 (dzienne zapotrzebowanie na wit. K1 wynosi 80–120 µg)



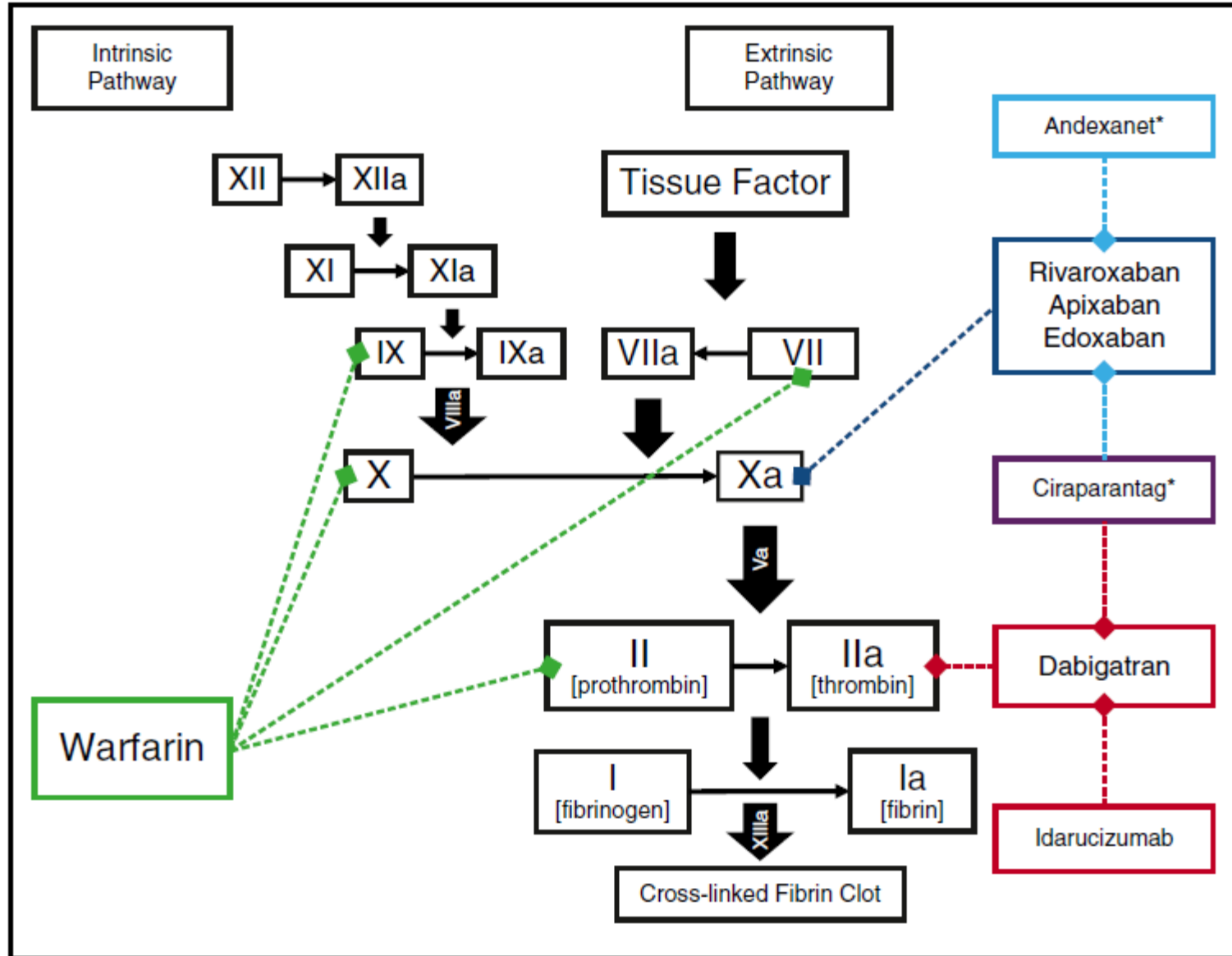
Domowe pomiary INR nie poprawiają skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem przedsionków



INR co tydzień w domu vs. co miesiąc w przychodni
Zgon, udar, poważne krwawienie



Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC)



Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC) (doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K)

- Riwaroksaban, apiksaban, edoksaban – inhibitory czynnika Xa
- Dabigatran – bezpośredni inhibitor trombiny

■ W porównaniu z antagonistami witaminy K:

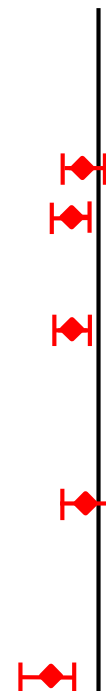
- nie wymagają monitorowania INR
 - szybszy oraz bardziej przewidywalny początek i koniec działania
 - mniejsze ryzyko interakcji z lekami i pokarmami
 - w próbach klinicznych mniejsze ryzyko istotnych krwawień (śródczaszkowe ↓ 50%)
 - w metaanalizach ↓ ryzyka udaru (o 19%) i umieralności ogólnej (o 10%)
 - Podawane w stałej dawce 1 x (riwaroksaban, edoksaban) lub 2 x (dabigatran, apiksaban) na dobę
- W wytycznych ESC (2012, 2016): NOAC preferowane w stosunku do VKA
 - W wytycznych AHA/ACC/HRS (2014): status NOAC i VKA równorzędny



Główny punkt końcowy (udar lub zatorowość systemowa) – skuteczność leczenia

Współczynnik ryzyka
i 95% CI

	Badana substancja n (%/rok)	Warfaryna n (%/rok)	ARD %/rok	HR	95% CI	P (sup)
ROCKET AF ¹ ITT Pop. bezpieczeństwa, otrzymująca leczenie	269 (2.1) 189 (1.7)	306 (2.4) 243 (2.2)	0.3 0.5	0.880 .79	0.75–1.03 0.65–0.95	0.12 0.02
ARISTOTLE ³ ITT	212 (1.27)	265 (1.60)	0.33	0.79	0.66–0.95	0.01
RE-LY ² 110 mg bid ITT	183 (1.54)	202 (1.71)	0.17	0.90	0.74–1.10	0.29
RE-LY ² 150 mg bid ITT	134 (1.11)	202 (1.71)	0.60	0.65	0.52–0.81	<0.001



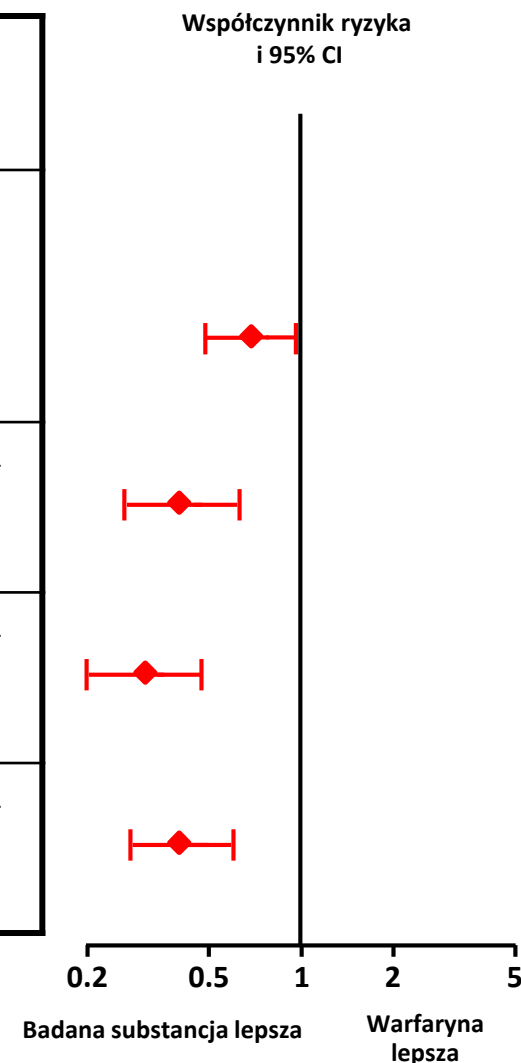
ARD = bezwzględna różnica ryzyka

0.2 0.5 1 2 5
Badana substancja lepsza Warfaryna lepsza

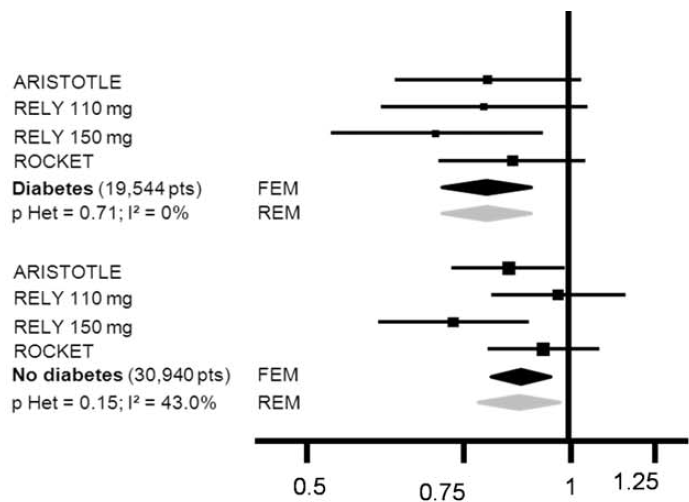


Krwawienia wewnętrzne

	Badana substancja n (%/rok)	Warfaryna n (%/rok)	ARD %/rok	HR	95% CI	P
ROCKET AF ¹ Pop. bezpieczeństwa, otrzymująca leczenie	55 (0.5)	84 (0.7)	0.2	0.67	0.47–0.93	0.02
ARISTOTLE ³	52 (0.33)	122 (0.80)	0.47	0.42	0.30–0.58	<0.001
RE-LY ² 110 mg bid ITT	27 (0.23)	90 (0.76)	0.53	0.30	0.19–0.45	<0.001
RE-LY ² 150 mg bid ITT	38 (0.32)	90 (0.76)	0.44	0.41	0.28–0.60	<0.001



Wyniki leczenia u pacjentów z cukrzycą



RR [95% CI]

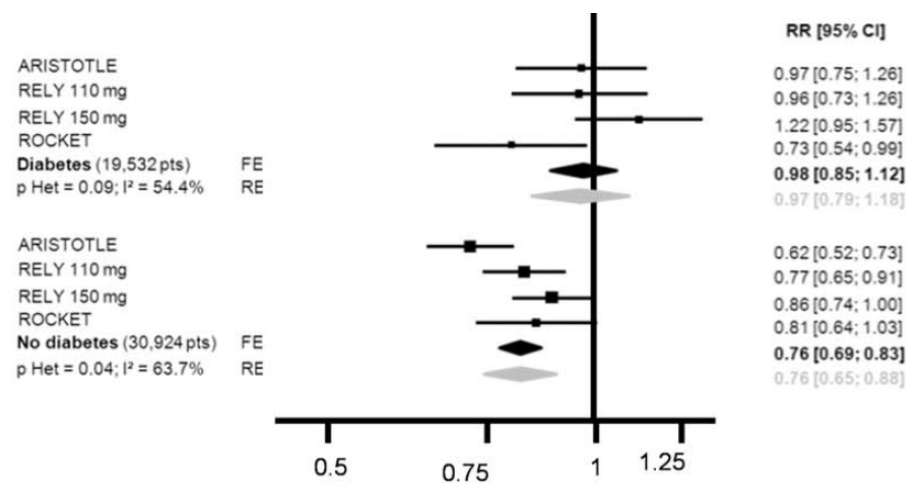
0.75 [0.54; 1.05]
0.74 [0.51; 1.08]
0.62 [0.42; 0.91]
0.82 [0.63; 1.07]
0.75 [0.63; 0.88]
0.75 [0.63; 0.88]

ARISTOTLE
RELY 110 mg
RELY 150 mg
ROCKET
No diabetes (30,940 pts)
p Het = 0.15; I² = 43.0%

FEM
REM

0.81 [0.66; 1.00]
0.97 [0.76; 1.23]
0.66 [0.50; 0.87]
0.92 [0.75; 1.12]
0.85 [0.76; 0.95]
0.84 [0.72; 0.98]

udar mózgu



RR [95% CI]

0.97 [0.75; 1.26]
0.96 [0.73; 1.26]
1.22 [0.95; 1.57]
0.73 [0.54; 0.99]
0.98 [0.85; 1.12]
0.97 [0.79; 1.18]

ARISTOTLE
RELY 110 mg
RELY 150 mg
ROCKET
No diabetes (30,924 pts)
p Het = 0.04; I² = 63.7%

FE
RE

0.62 [0.52; 0.73]
0.77 [0.65; 0.91]
0.86 [0.74; 1.00]
0.81 [0.64; 1.03]
0.76 [0.69; 0.83]
0.76 [0.65; 0.88]

poważne krwawienia

- Redukcja ryzyka udaru mózgu (vs. warfaryna) u pacjentów z cukrzycą większa niż u pacjentów bez cukrzycy
- ARISTOTLE (apiksaban) i RE-LY (D 110 mg): bez redukcji ryzyka poważnych krwawień (vs. warfaryna) u pacjentów z cukrzycą

NOAC – porównanie najważniejszych właściwości

	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Eliminacja	nerki	wątroba	wątroba	nerki/wątroba
Dawkowanie	2 x dz.	1 x dz.	2 x dz.	1 x dz.
CrCl	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min (RCT ≥ 30 ml/min)	≥ 15 ml/min (RCT ≥ 25 ml/min)	≥ 15 ml/min (RCT ≥ 30 ml/min)
Interakcje	inhibitory/induktory glikoproteiny P	silne inhibitory/induktory CYP3A4 i glikoproteiny P	silne inhibitory/induktory CYP3A4 i glikoproteiny P	inhibitory/induktory glikoproteiny P
Inne	APTT ↑ dyspepsja u 10% pacjentów antidotum (idarucizumab)	PT ↑ (ale INR niemiaraodajny) przyjmować z posiłkiem	bez wzrostu ryzyka krwawień z p. pokarmowego	



Kiedy mniejsza dawka NOAC?

Riwaroksaban - 15 mg/d vs. 20 mg/d

- CrCl 15-49 ml/min

CrCl z wzoru Cockcrofta-Gaulta,
a nie eGFR z MDRD

Dabigatran - 2 x 110 mg vs. 2 x 150 mg

- wiek ≥ 80 lat (można rozważyć także jeżeli 75-80 lat)
- w połączeniu z werapamilem
- rozważyć także jeżeli CrCl 30-49 ml/min, duże ryzyko krwawienia (np. HAS-BLED ≥ 3 pkt), ryzyko krwawienia z p. pokarmowego $\uparrow$

Apiksaban - 2 x 2,5 mg vs. 2 x 5 mg

- CrCl 15-29 ml/min
- 2 z 3 cech: wiek ≥ 80 lat, m.c. ≤ 60 kg, kreatynina $\geq 1,5$ mg/dl

Edoksaban - 30 mg/d vs. 60 mg/d

- CrCl 15-49 ml/min *lub* m.c. ≤ 60 kg *lub* razem z cyklosporyną, dronedaronem, erytromycyną *lub* ketokonazolem



Ryzyko krwawienia - skala HAS-BLED

Kryteria oceny ryzyka w skali HAS-BLED	Wynik
Nadciśnienie (H ypertension) (SBP > 160 mmHg)	1
Nieprawidłowa (A bnormal) czynność nerek lub wątroby (po 1 punkcie na każdy narząd)	1 lub 2
Udar mózgu (S troke)	1
Krwawienie (B leeding) (w wywiadzie lub predyspozycja)	1
Zmienna (L abile) wartość INR	1
TTR < 60%	
Wiek podeszły (E lderly) (np. wiek > 65 lat)	1
Leki (D rugs) [†] lub alkohol (po 1 punkcie)	1 lub 2

Całkowity wynik w skali HAS-BLED	Liczba krwawień na 100 pacjentolat*
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,5
6	
7	–
8	–
9	–

* Wartość p dla trendu = 0,007. † Leki przeciwplatekcyjne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. INR = międzynarodowy współczynnik znormalizowany. SBP = skurczowe ciśnienie krwi.

Interakcje lekowe (glikoproteina P $\pm$ CYP3A4)

Wzrost działania, nie łączyć:

Inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol – systemowo, itraconazol, vorikonazol)

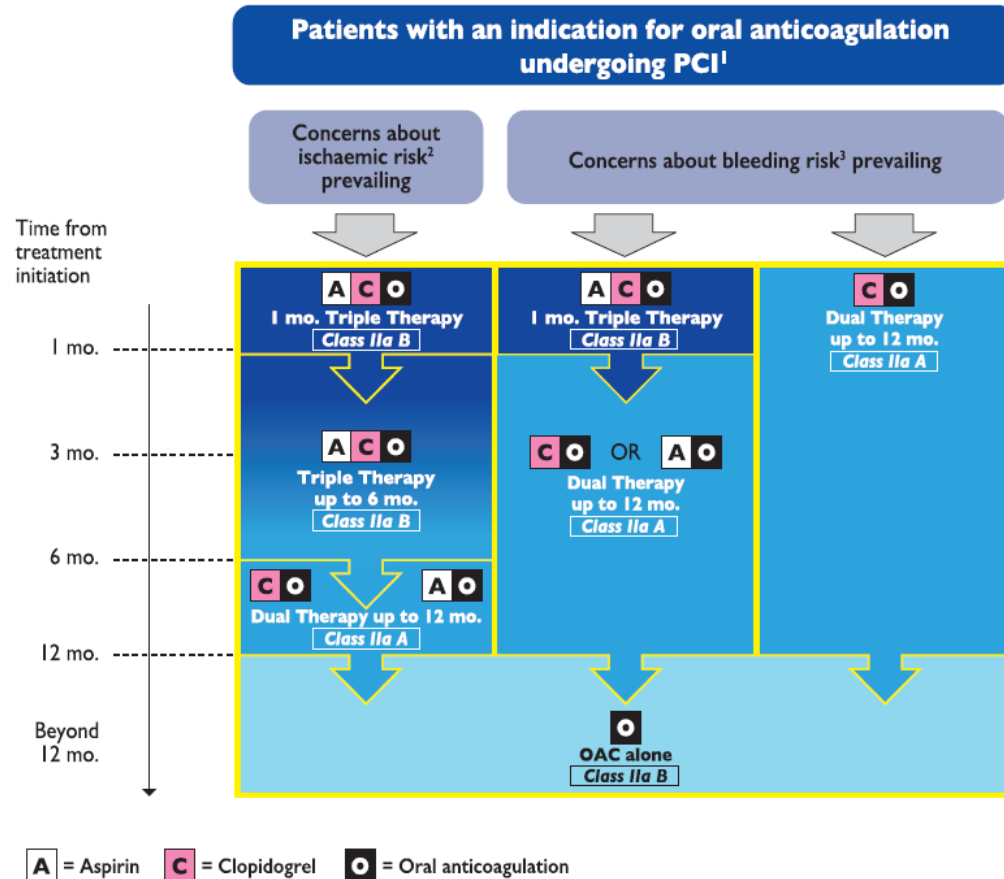
Oslabienie działania, nie łączyć:

Rifampicyna, fenytoina, karbamazepina, dziurawiec

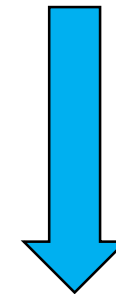
Dabigatran dodatkowo:

- nie łączyć: dronedaron, cyklosporyna, takrolimus
 - werapamil – redukcja dawki dabigatranu
-
- Jednoczesne leczenie przeciwplatekcyjne – większe ryzyko krwawień
 - Nie łączyć z prasugrelem, tikagrelor
 - Unikać łączenia z innymi substancjami/lekami zwiększającymi ryzyko krwawień (np. NLPZ, zioła/suplementy diety o działaniu przeciwplatekcyjnym - czosnek, miłorząb, imbir, żeńszeń)

Potrójne leczenie przeciwkrzepliwe (AF, zastawka)



ESC AF 2016
planowa PCI w CAD
+ duże ryzyko krwawienia



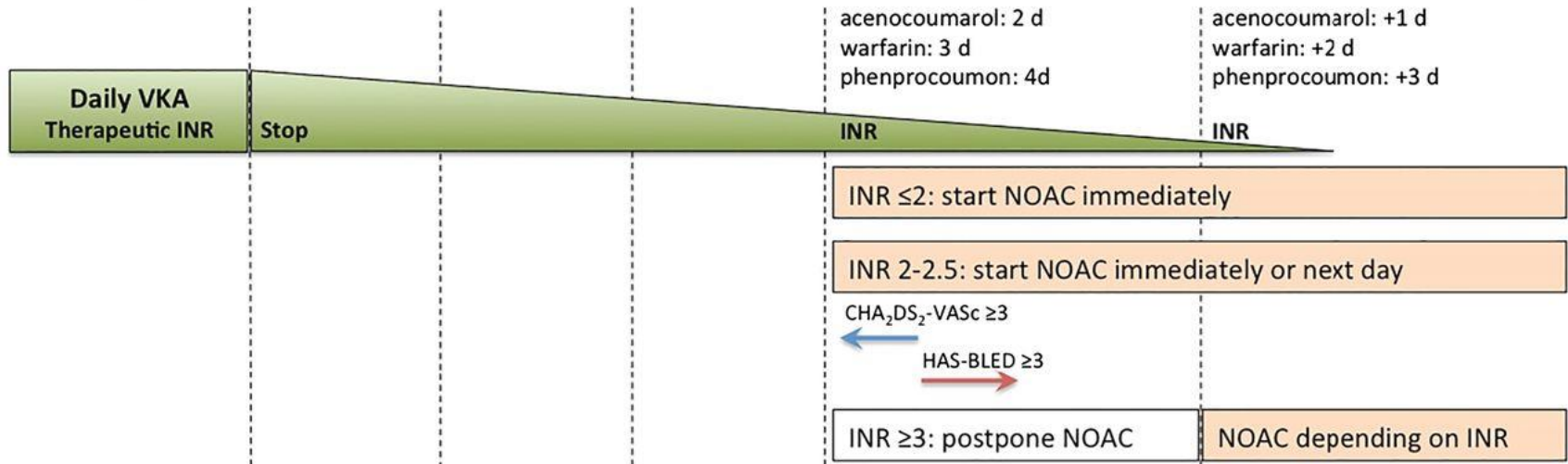
Alternatywnie
podwójne
leczenie tylko do
6-mcy

EHJ 2017

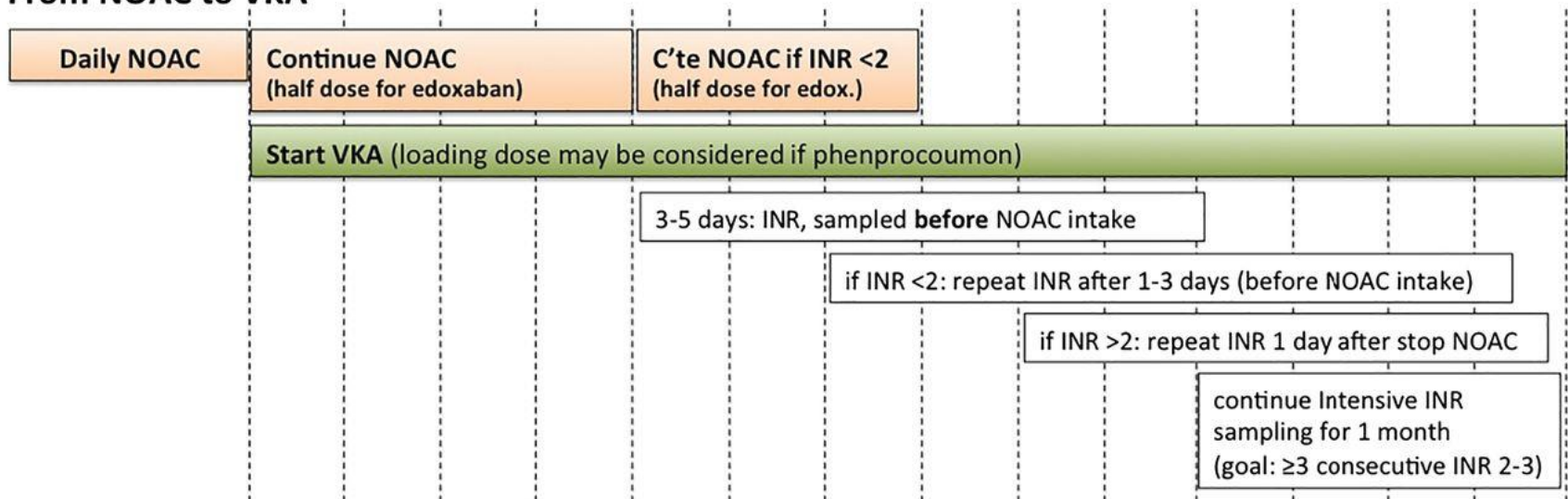
- Około zabiegowo zawsze A + C, ryzyko krwawienia HAS-BLED (≥ 3 pkt.) lub ABC, **zawsze PPI**
- Ryzyko niedokrwienia: zakrzepica w stencie, choroba wielonaczyniowa + cukrzyca, CKD, 3 stenty/zmiany, stenty > 60 mm, bifurkacja, CTO, ostatnia tętnica
- **INR 2-2,5, dabigatran 110 mg, riwaroksaban 15 mg** CrCl 30-49 ml/min lub u wszystkich (IIb B), apiksaban standardowa redukcja dawki jak w AF

Zamiana VKA ↔ NOAC

From VKA to NOAC



From NOAC to VKA



ESC 2014: leczenie przeciwzakrzepowe VKA a operacja

- Operacja przy INR < 1,5
- Wskazania do pomostowego podawania LMWH/UFH:
 - AF with a CHA₂DS₂-VASc [Cardiac failure, Hypertension, Age ≥ 75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – Vascular disease, Age 65–74 and Sex category (Female)] score of ≥ 4] *or*
 - mechanical prosthetic heart valves, newly inserted biological prosthetic heart valves, *or*
 - mitral valvular repair (within the past 3 months) *or*
 - recent venous thrombo-embolism (within 3 months) *or*
 - thrombophilia,
- Powrót do leczenia w 1.-2. dobie (dawka podtrzymująca + 50%)



Pacjenci poddawani planowej interwencji chirurgicznej lub ablacji

Ostatnie przyjęcie NOAC przed planowym zabiegiem chirurgicznym

Dabigatran		Riwaroksaban, apiksaban, edoksaban		
	Nie ma istotnego ryzyka krwawienia i/lub możliwa miejscowa hemostaza: zabieg wykonać przy najniższym stężeniu leku (tj.≥ 12h lub 24 h po ostatnim przyjęciu leku)			
	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
CrCl ≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 ml/min*	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 ml/min*	Niewskazany	Niewskazany	≥36h	≥48 h
CrCl <15 ml/min	Brak oficjalnego wskazania do stosowania			

Nie ma konieczności pomostowego podawania LMWH/UFH

Powrót do leczenia:

Natychmiastowa i pełna hemostaza – po 6-8 h od zabiegu

Ryzyko krwawienia – 48-72 h po uzyskaniu hemostazy

Klasyfikacja zabiegów chirurgicznych według ryzyka krwawienia

MAŁE RYZYKO

- Endoskopia z biopsją
- Biopsja stercza lub pęcherza moczowego
- Badanie elektrofizjologiczne lub ablacja częstoskurczu nadkomorowego po prawej stronie serca
- Angiografia inna niż wieńcowa
- Wszczepienie stymulatora lub ICD (o ile nie występują złożone warunki anatomiczne np. wada wrodzona serca)

DUŻE RYZYKO

- Ablacja częstoskurczu nadkomorowego po lewej stronie serca (np. WPW)
- Znieczulenie dokanałowe lub nadtwardówkowe: diagnostyczna punkcja lędźwiowa
- Operacja torakochirurgiczna
- Operacja brzuszna
- Duża operacja ortopedyczna
- Biopsja wątroby
- Przezcewkowe usunięcie stercza
- Biopsja nerki
- Litotrypsja zewnątrżustrojowa (ESWL)

Zabiegi chirurgiczne niekoniecznie wymagające przerwania antykoagulacji

Zabiegi stomatologiczne

Ekstrakcja od 1 do 3 zębów

Chirurgia przyzębia

Nacięcie ropnia

Umieszczenie implantu

Okulistyczne

Operacja zaćmy lub jaskry

Endoskopia bez biopsji/interwencji chirurgicznej

Powierzchowne zabiegi chirurgiczne (np. nacięcie ropnia, usunięcie małych zmian skórnych itp.)

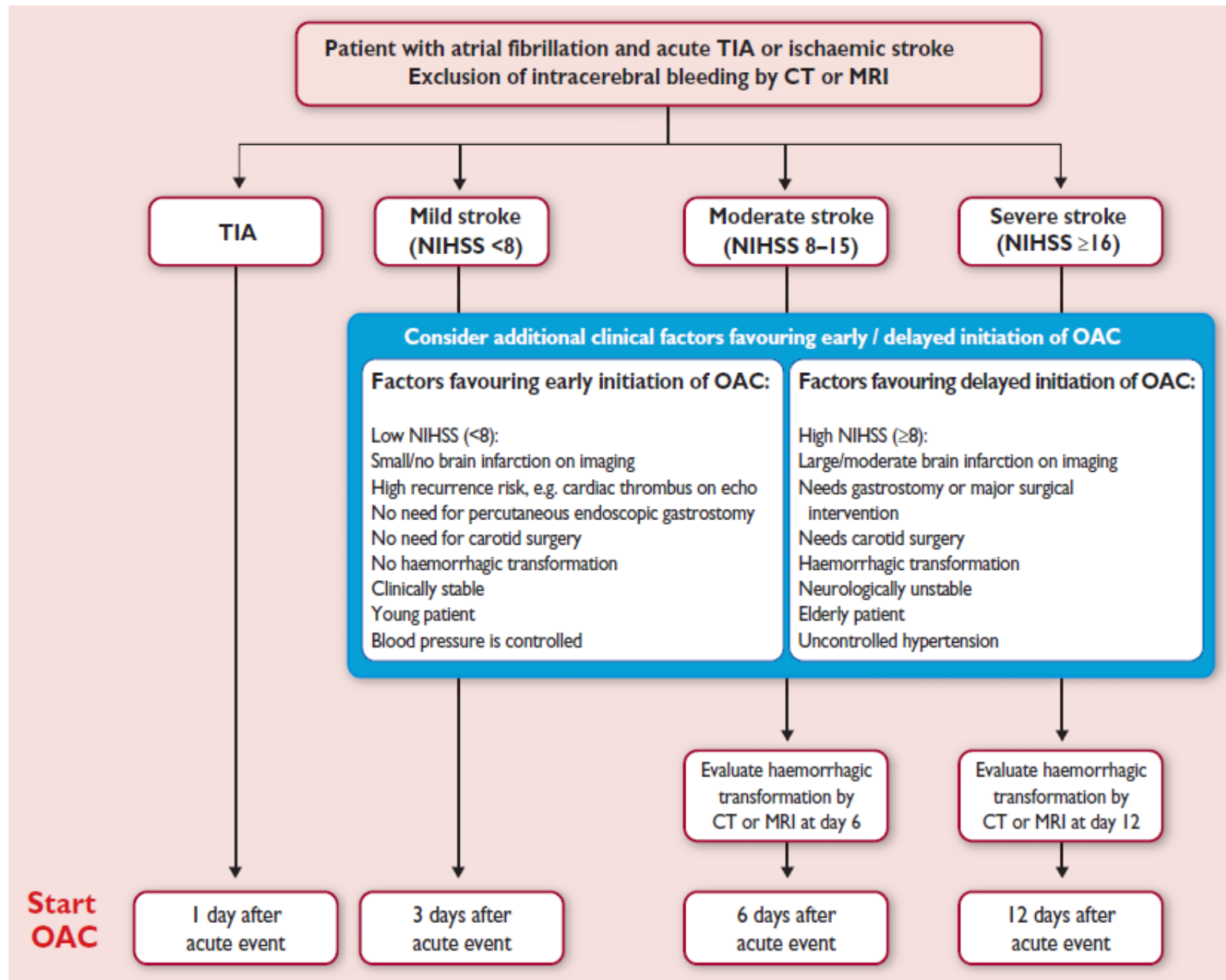
Udar niedokrwieny

- Leczenie trombolityczne najlepiej do 3 (4,5) godz. od początku objawów (rtPA – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu)
- NOAC uniemożliwiają leczenie trombolityczne w ciągu 24-48 godzin od przyjęcia ostatniej dawki (podobnie jak INR > 1,7 jeżeli VKA)
- Jeżeli nie znamy czasu przyjęcia ostatniej dawki NOAC, wydłużenie aPTT (dabigatran) lub PT (inhibitory Xa) wskazuje, że nie można zastosować leczenia fibrynolitycznego
- Powrót do leczenia:
 - 1 dzień po TIA
 - 3 dni po „małym” udarze
 - 6 dni po „średnim” udarze
 - 12 dni po „dużym” udarze

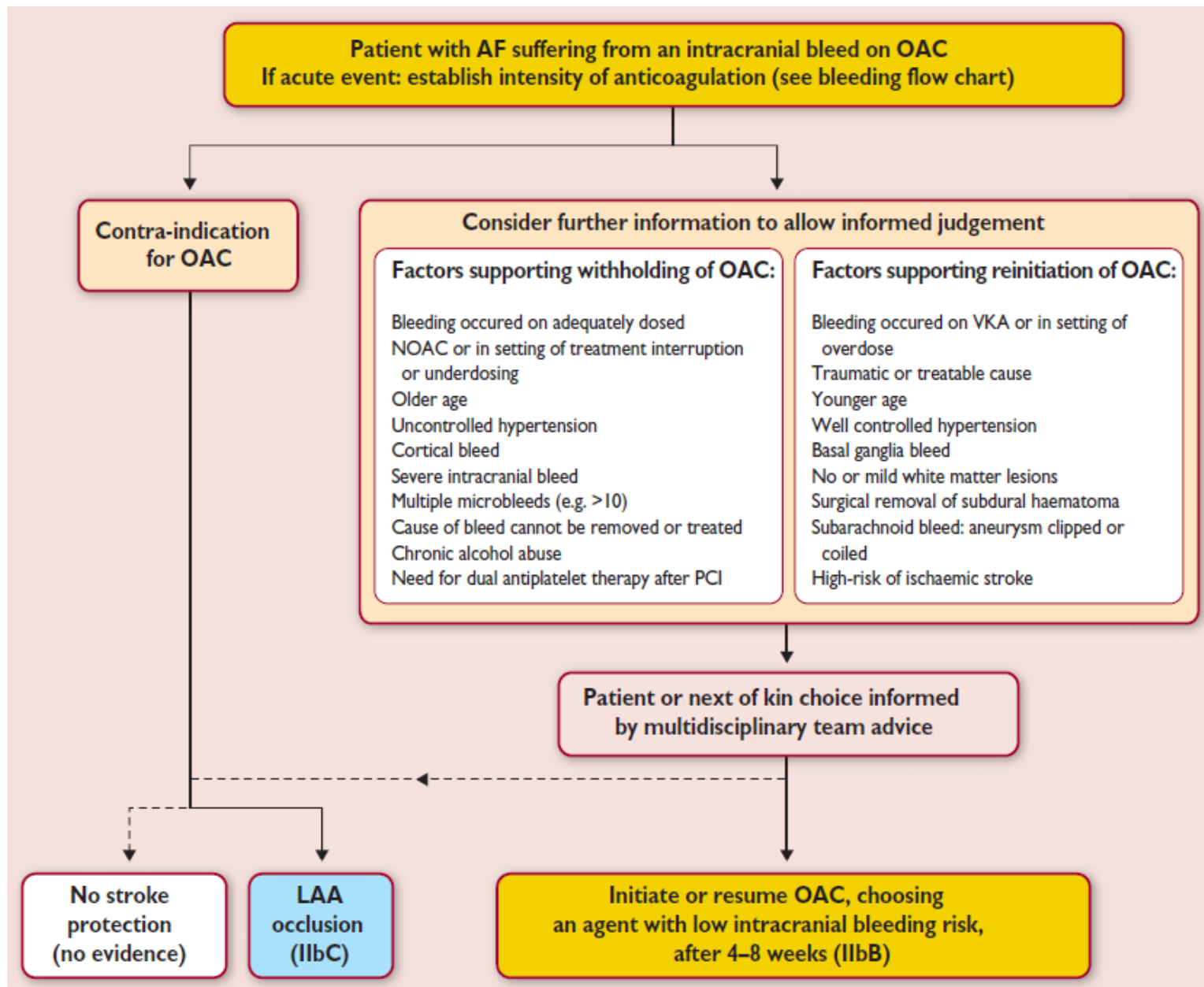
Po udarze krwotocznym: po 4-8 tygodniach



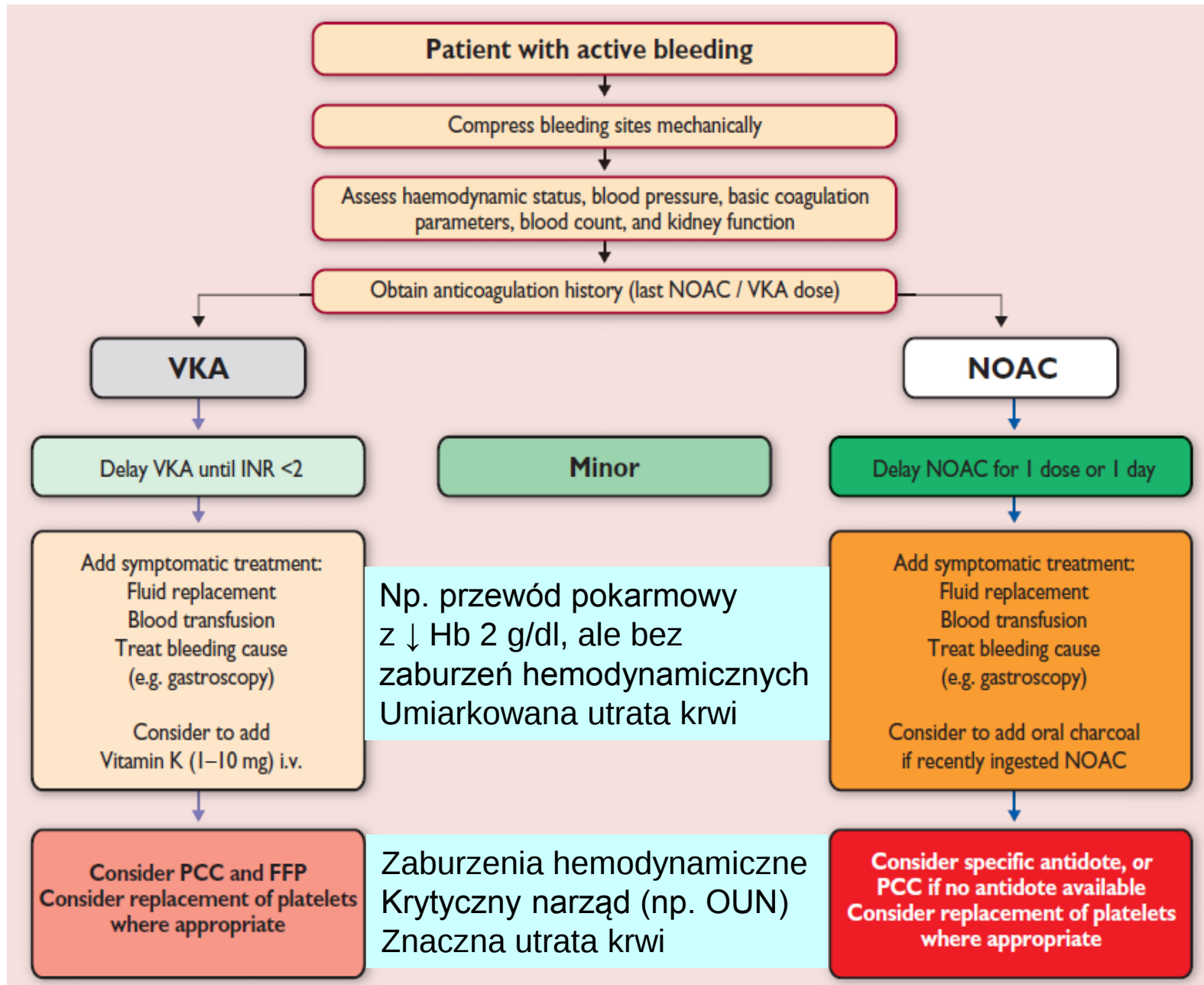
Udar niedokrwienny / TIA



Udar krwotoczny



Krwawienie



Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego

- PE – leczyć (subsegmentalna?)
- Proksymalna DVT - leczyć
- Objawowa dystalna DVT – na ogół leczyć
- Bezobjawowa dystalna DVT – leczyć jeżeli:
 - Szerzenie się zakrzepicy w kierunku proksymalnym
 - Czynniki ryzyka szerzenia się zakrzepicy
(niesprowokowana DVT, wzrost stężenia dimeru D,
rozległa zakrzepica, utrzymujące się czynniki ryzyka, VTE
w wywiadach, pacjenci szpitalni, długotrwałe
unieruchomienie)



Długość okresu leczenia VTE

- **Zależnie od ryzyka nawrotu i ryzyka krwawienia**
- Pierwszy epizod DVT/PE + przemijający czynnik ryzyka, izolowana dystalna DVT, subsegmentalna PE, duże ryzyko krwawienia – NOAC lub VKA **3 miesiące**
- Idiopatyczna proksymalna DVT, objawowa PE, nawrót VTE, silna trombofilia – NOAC lub VKA co najmniej 3 miesiące, rozważyć dłuższe leczenie jeżeli małe ryzyko krwawienia (co najmniej **6-12 miesięcy lub bezterminowo**)
- Nowotwór – LMWH długoterminowo (wytyczne AT10 – nawet jeżeli duże ryzyko krwawienia)



NOAC w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej

- Profilaktyka p-zakrzepowa (wymiana stawu biodrowego/kolanowego)
- Leczenie VTE (w tym długoterminowe) – w RCT równoważne z warfaryną
- Status w wytycznych vs. VKA: ESC (2014) równorzędne, AT10 (2016) oraz Konsensus Polski (2017) preferowane NOAC
- Nie stosować w niestabilnej hemodynamicznie PE, masywnej zakrzepicy udowo-biodrowej (*phlegmasia cerulea dolens*), ciąży
- Raczej nie stosować jeżeli $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$
- Dawkowanie:
 - R 2 x 15 mg / 3 tygodnie → 20 mg, CrCl 15-49 ml/min tak samo
 - A 2 x 10 mg / 7 dni → 2 x 5 mg → powyżej 6 miesięcy 2 x 2,5 mg, CrCl 15-29 ml/min tak samo
 - D heparyna ≥ 5 dni → 2 x 150 mg, redukcja dawki jak w AF
 - E heparyna ≥ 5 dni → 60 mg, redukcja dawki jak w AF



Zastawka mechaniczna - docelowe wartości INR

Table 10 Target INR for mechanical prostheses

Prosthesis thrombogenicity	Patient-related risk factors ^a	
	None	≥1 risk factor
Low ^b	2.5	3.0
Medium ^c	3.0	3.5
High ^d	3.5	4.0

©ESC 2017

INR = international normalized ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aMitral or tricuspid valve replacement; previous thromboembolism; atrial fibrillation; mitral stenosis of any degree; LVEF <35%.

^bCarbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon.

^cOther bileaflet valves with insufficient data.

^dLillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley and other tilting-disc valves.

Alternatywnie: UFH iv, LMWH

+ ASA 75-100 mg/d jeżeli miażdżycowa CVD (IIb C), incydent zakrzepowo-zatorowy (IIa C)

Bioproteza/naprawa zastawki mitralnej lub trójdzielnej – VKA 3 m-ce

Bioproteza aortalna – tylko ASA 75-100 mg/d (IIa C) lub VKA (IIb C) przez 3 m-ce

TAVI – DAPT 3-6 mcy, potem jeden lek (lub od początku jeżeli ryzyko krwawienia ↑)



NOAC - podsumowanie

- Niezastawkowe migotanie przedsionków: $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1\text{-}2$ pkt.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
- W porównaniu z antagonistami witaminy K:
 - nie wymagają monitorowania INR
 - szybszy oraz bardziej przewidywalny początek i koniec działania
 - mniejsze ryzyko interakcji z lekami i pokarmami
 - mniejsze ryzyko krwawień (śródczaszkowe ↓ 50%)
 - ↓ ryzyka udaru i umieralności ogólnej w AF
- U pacjentów z AF preferencja NOAC w stosunku do VKA (ESC)
- U pacjentów z VTE w najnowszych wytycznych również (AT10)



Kiedy NOAC, a nie VKA u pacjenta z migotaniem przedsionków?

- ESC: preferowane u wszystkich pacjentów z niezastawkowym AF
- Kiedy nie udaje się utrzymać odpowiedniej intensywności leczenia podczas stosowania VKA (TTR < 70%)
- Po udarze krwotocznym



Wady NOAC w porównaniu z VKA

- Cena
- Brak możliwości monitorowania efektu przeciwwzakrzepowego (np. przed kardiowersją!)
- Nie stosować: zastawka mechaniczna, ciąża (LMWH), laktacja (można również VKA)
- „Niezbadane” grupy chorych: zespół antyfosfolipidowy, inne trombofilie, nowotwór
- Raczej nie stosować w pewnych grupach:
 - Ciężka dysfunkcja nerek ($\text{CrCl} < 15\text{-}30 \text{ ml/min}$, dializowani)
 - Istotna dysfunkcja wątroby
 - Znaczna otyłość ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$, m.c. $\geq 120 \text{ kg}$)
(stanowisko ISTH, Martin i wsp. J Thromb Haemost 2016)



Wybór między NOAC

- Dostępność i cena (?): dabigatran $\approx$ riwaroksaban $\approx$ apiksaban (ok. 120-130 zł/m-c, z refundacją w VTE – tylko R 130 zł/m-c)
- Dawkowanie: 1 x na dobę (riwaroksaban, *edoksaban*) vs. 2 x na dobę (dabigatran, apiksaban) – *compliance*?
- Riwaroksaban musi być przyjmowany z posiłkami (inaczej wchłanianie ↓)
- Dysfunkcja nerek: riwaroksaban, apiksaban, *edoksaban* bezpieczniejsze (do CrCl $\geq$ 15 ml/min, dabigatran $\geq$ 30 ml/min)
- Antidotum: dabigatran (idarucizumab)



Wybór między NOAC c.d.

- Krwawienia z przewodu pokarmowego (vs. warfaryna):
D150, R, E60 ↑, natomiast A taka sama częstość
- ESC 2016: jeżeli duże ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego – nie stosować D 150, R 20, E 60 (wybierać VKA lub inne NOAC) (IIa B)
- Apiksaban – mniejsze ryzyko krwawień? (lub takie jak D)
- D150 mniejsza częstość poważnych krwawień niż R20
- Dabigatran: dyspepsja ↑, nieco więcej interakcji lekowych



Błogosławieństwo czy przekleństwo dla diabetologa?

- Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych w AF
- Leczenie przeciwwzakrzepowe poprawia rokowanie
- Wiele leków do stosowania przewlekłego: VKA, NOAC, niekiedy LMWH
- W wielu sytuacjach NOAC lepsze – ale nie zawsze (a niekiedy można tylko VKA lub LMWH)
- Wybór dawki NOAC / intensywności leczenia VKA (INR)
- Problemy: monitorowanie INR, interakcje (leki, pokarmy), krwawienia, odstawianie leczenia przed operacjami, podwójne i potrójne leczenie przeciwwkrzepliwe, duże koszty leczenia NOAC

