

DOUSTNE ANTYKOAGULANTY W ŻYCIU CODZIENNYM

Ilek. Katarzyna Klucz
Katedra Medycyny Rodzinnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Zdolność do krzepnięcia – bardzo pożyteczna, u niektórych pacjentów może prowadzić do powstania zatorów i zakrzepów odpowiedzialnych np. za: zawał serca, udar mózgu, zakrzepicę żylną czy zatorowość płucną.

Pochodne kumaryny hamują zachodzące w wątrobie zależną od wit. K karboksylację preformowanych czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Spadek stężenia tych czynników, odpowiedni od czasu ich półtrwania we krwi obwodowej, wywołuje stan upośledzonej krzepliwości, chroniący przed tworzeniem się zakrzepów. Oddziaływanie to jest zależne od resorpcji jelitowej witaminy K, wiązania jej z białkami, metabolizmu, wydalania i ogólnej wydolności wątroby w zakresie syntezy białek. Działanie antagonistów witaminy K rozwija się powoli, podobnie też normalizują się parametry po zakończeniu ich stosowania.

Doustne antykoagulanty hamują aktywność czynników krzepnięcia. Leki te stosujemy w celu zapobiegania zatorowości w krążeniu, chorych z migotaniem przedsionków, sztucznymi zastawkami, wrodzonymi lub nabytymi trombofiliami, żylną chorobą zatorowo-zakrzepową czy zatorowością systemową.

BEZWZGLĘDNE PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA DOUSTNYCH ANTYKOAGULANTÓW TO NP.:

- skaza krwotoczna;
- Małopłytkowość;
- rozwarstwienie aorty;
- bakteryjne zapalenie wsierdzia;
- zabiegi chirurgiczne;
- urazy o.u.n.;
- padaczka;
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub z dróg moczowych;
- choroby związane z dużym ryzykiem krwawienia, np. choroby nowotworowe, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy czy zapalenie jelit;
- niewydolność wątroby;
- marskość wątroby;

DO WZGLĘDNYCH PRZECIWWSKAZAŃ DO STOSOWANIA DOUSTNYCH ANTYKOAGULANTÓW ZALICZAMY MIĘDZY INNymi:

- stany po zabiegach chirurgicznych w obrębie płuc, gruczołu krokowego, macicy;
- ostre zapalenie trzustki;
- znacznego stopnia niewydolność krążenia (wątroba zastoinowa);

Miarą skuteczności leczenia jest międzynarodowy współczynnik znormalizowany – INR. Prawidłowa wartość u ludzi zdrowych to 0,8 – 1,2. Im wyższa jest wartość INR, tym mniejsza krzepliwość krwi i większa skłonność do krwawień. U chorych z migotaniem przedsionków, z wadami zastawkowymi serca czy chorobą zatorowo-zakrzepową zalecana wartość INR wynosi 2,0-3,0, natomiast u pacjentów z wszczepionymi sztucznymi zastawkami 2,5 – 3,5.

Zbyt niskie wartości INR (<2,0) mogą być przyczyną powikłań zatorowo-zakrzepowych, takich jak np.;

- zakrzepica żył kończyn dolnych;
- zator tętnicy płucnej;
- zawał mózgu;
- zawał mięśnia sercowego;

Im wyższe wartości INR (>4), tym większe jest ryzyko krwawienia. Jeżeli zalecamy stosowanie doustnych antykoagulantów, należy uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia następujących objawów:

- skłonność do krwawień po drobnych urazach, podczas golenia czy mycia zębów;
- wzmożone (obfite, przedłużające się) krwawienie menstruacyjne;
- krwawienie z nosa, dziąseł;
- krwawienie z dróg moczowych;
- skłonność do sińców oraz wylewów podskórnych;

Do poważnych powikłań krwiotocznych należy zaliczyć krwawienie z przewodu pokarmowego czy krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Działanie doustnych antykoagulantów można odwrócić podając witaminę K. U pacjentów z krwawieniem zagrażającym życiu (np. krwotok śródczaszkowy) i zwiększonym INR, niezależnie od wielkości wzrostu parametru, należy znormalizować INR podając w trybie pilnym mrożone osocze lub rekombinowany czynnik VII A w połączeniu z podaniem witaminy K we wlewie dożylnym.

Siła działania antagonistów witaminy K jest indywidualna, dlatego do uzyskania efektu terapeutycznego pacjenci otrzymują różną dawkę leku. Do czynników, które uwzględniamy ustalając początkowe dawki leku należy: wiek, płeć, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące oraz przyjmowane leki. Starszy wiek, płeć żeńska czy mała masa ciała wskazują na konieczność redukcji dawki preparatu. Na zapotrzebowanie wpływ ma także czynność tarczycy. Niedoczynność tarczycy powoduje, że pacjenci słabiej reagują na doustne antykoagulanty, natomiast nadczynność tarczycy zwiększa przeciwwzakrzepowe działanie leku.

U osób niedożywionych lub z chorobą wątroby oraz u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia (wiek >65 lat, krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, przebyty udar mózgu) leczenie rozpoczynamy od mniejszej dawki. U osób otyłych lub odpornych na działanie doustnych antykoagulantów, dawka leku może być znacznie wyższa.

Początkowo w celu dawki leku badanie INR, także w warunkach ambulatoryjnych, powinno odbywać się codziennie, następnie co 2-3 dni. Po uzyskaniu i potwierdzeniu kolejnym badaniem prawidłowego wyniku, odstęp pomiędzy pobraniem krwi można wydłużyć do 1 miesiąca. Włączenie nowych leków lub odstawienie dotychczas stosowanych oraz wystąpienie sytuacji powodujących zaburzenia równowagi organizmu np.: infekcja, niewydolność wątroby czy stosowanie diet odchudzających, wymaga częstej kontroli INR.

Pacjenta, któremu zalecamy stosowanie doustnych antykoagulantów, należy poinformować o konieczności uzyskania zgody lekarza na przyjmowanie jakichkolwiek dodatkowych leków. Leki nasilające działanie doustnych antykoagulantów to np.:

- kwas acetylosalicylowy (Aspirin, Etopiryna, Scorbolamid, Upsarin, Alka-prim itp.);
- paracetamol (Apap, Coldrex, Griplex, Eferalgan itp.);
- clopidogrel;
- antybiotyki (np. clarithromycin, amoxycillin);
- chemioterapeutyki (citrofloxacin, norfloxacin);

Zmiana diety podczas leczenia antykoagulantami może zmienić działanie tych leków. Do produktów zawierających duże ilości witaminy K należy zaliczyć: szpinak, kalafior, kapustę, groszek zielony, sałatę, awokado, ziarna soi czy wątrobę. Zbyt duże ich spożycie może prowadzić do zmniejszenia działania tej grupy leków. Podobną sytuację otrzymujemy u chorych stosujących dietę odchudzającą, pijących zieloną herbatę, dziurawiec czy przyjmowanie preparaty wielowitaminowe z dodatkiem witaminy K.

Odmienny efekt możemy uzyskać u osób z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów, leczonych niektórymi antybiotykami lub stosujących dietę ubogą w wit. K, sok żurawinowy, grejpfrutowy, papaja, miłorząb czy szałwia zwiększająca wartość INR.

Dla chorych stosujących doustne antykoagulanty zalecanymi lekami p/bólowymi są opioidy np. tramadol.

Jako leki p/zapalne, p/bólowe mogą być stosowane: ibuprofen, naproxen pod warunkiem, że chory nie gorączkuje.

Doustne antykoagulanty są p/wskazane w ciąży. We wczesnym okresie ciąży lek typu warfaryna działa teratogennie, wywołując: zniekształcenia twarzy i szkieletu, drgawki u noworodków oraz samoistne poronienia. Jeżeli w pierwszym trymestrze pacjentka wymaga stosowania leku powyższej grupy, należy zalecić heparynę drobnocząsteczkową. Stosowanie antagonistów wit. K w późniejszym okresie ciąży zwiększa ryzyko krwawień poronień czy wad strukturalnych płodu.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Angiologicznego proponujemy:

- częste wykonanie testu ciążowego, a z chwilą zajścia w ciążę zamianę doustnych antykoagulantów na heparynę drobnocząsteczkową;
- w sytuacji ciąży planowanej włączenie heparyny przed próbą zajścia w ciążę;

Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa obejmująca zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną ma w medycynie szerokie znaczenie, ponieważ dotyczy często pozornie zdrowych osób w różnym wieku oraz hospitalizowanych na oddziałach zabiegowych i zachowawczych. Cele leczenia przeciwzakrzepowego obejmują zapobieganie powiększeniu się zakrzepu oraz nawrotu choroby.

Skala CHADS₂-VASc – to skala służąca do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Skala ta jest zalecana do oceny ryzyka udaru mózgu w niezastawkowym migotaniu przedsionków. U pacjentów z wynikiem równym lub większym 1 (z wyjątkiem płci żeńskiej), zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów:

- antagonisty wit. K (VKA) przy INR 2,0-3,0 lub
- bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatran) lub
- doustnego inhibitora czynnika Xa (np. apiksaban, rywaroksaban).

DABIGATRAN

Wskazania:

- profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytych zabiegu alopastyki stawu biodrowego (28-35 dni) lub kolanowego (10 dni) – pierwsza dawka 110 mg/dobę, następna 220 mg/dobę, chorzy z kk 30-50 ml/min. lub w podeszłym wieku odpowiednio 75 mg, następnie 150 mg;
- profilaktyka udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (150 mg 2xdobę), osoby powyżej ≥ 75 lat – 110 mg 2xdziennie;
- leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja ich nawrotów (150 mg 2xdziennie) osoby ≥ 75 lat 110 mg 2x dziennie;

Dabigatran jest odwracalnym bezpośrednim inhibitorem aktywnej trombiny (cz.IIa). Dabigatran został zarejestrowany jako lek alternatywny do antagonistów witaminy K i niewymagających laboratoryjnego monitorowania. Z powodzeniem może być także stosowany u chorych wymagających kardiowersji. Dabigatran stosujemy doustnie osiągając maksymalne stężenie około 0,5 do 6 godz. po podaniu. Biologiczny okres półtrwania wynosi 12 do 14 godz. Lek wydalany jest głównie z moczem.

Kapsułki dabigatranu mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez. Lek należy połykać w całości, popijając szklanką wody – w celu ułatwienia przedostania się leku do żołądka. Otwarcie kapsułki może zwiększyć ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

RYWAROKSABAN

Wskazania:

- profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytym zabiegu alloplastyki stawu biodrowego (5 tyg.) lub kolanowego (2 tyg.) - 10 mg/dobę;
- profilaktyka udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej (20 mg/dobę);
- leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (15 mg 2 razy/dobę – 21 dni, następnie 20 mg/dobę w jednej dawce);

Rywaroksaban jest doustnym inhibitorem czynnika X a, który zmniejsza ryzyko choroby zatorowo-zakrzepowej, nie wymaga monitorowania INR czy korekty diety oraz rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami np. inhibitorami proteaz stosowanych u zakażonych HIV. Maksymalne działanie leku występuje między 1 a 4 godziną po przyjęciu. Metabolity w połowie wydalane są przez nerki, w połowie z kałem. Efekt przeciwkrzepliwy rywaroksabanu mija po upływie 5-12 godzin, stąd konieczność podawania leku w 2 dawkach.

Dzięki szybkiemu początkowi działania leku, nie ma potrzeby stosowania heparyny „na zakładkę”.

Rywaroksaban można przyjmować w trakcie lub niezależnie od posiłku. U pacjentów w starszym wieku z łagodnym zaburzeniem nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min.) lub umiarkowanym (kk 30-49 ml/min.) dawka leku nie ulega zmianie. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (kk 15-29 ml/min.) należy zachować ostrożność. Leku nie należy stosować u pacjentów z kk poniżej 156 ml/min. U chorych ze skrajną wartością masy ciała poniżej 50 kg lub powyżej 120 kg, dawka leku pozostaje bez zmian.

Lek można stosować w postaci całej lub rozgniecionej tabletki i wymieszanej w wodzie lub przecierze jabłkowym. Rywaroksaban można podać przez zgłąbник żołądkowy z następnie przyjętym płynnym posiłkiem.

Rywaroksaban znajduje także zastosowanie u chorych z migotaniem przedsionków. Dotychczasowe wyniki badań pokazują, że lek ten jest podobnie skuteczny jak warfaryna, ale ryzyko krwawień, w tym śródmózgowych jest znacznie mniejsze.

Z dniem 1 stycznia 2025 r. finansowaniem ze środków publicznych objęto część produktów z rywaroksabanem i dabigatranem w leczeniu profilaktycznym udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak:

- wcześniejszy udar
- przemijający napad niedokrwienności
- wiek 75 lat i powyżej
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- niewydolność serca (klasa II i powyżej wg. NYHA)
- zastoinowa niewydolność serca.

APIKSABAN

odwracalny, bezpośredni i wysoce wybiórczy inhibitor czynnika Xa, podawany doustnie.

Wskazania:

- profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytym zabiegu aloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (2,5 mg 2xdz.);
- profilaktyka udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej (5 mg 2xdz.);
- leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (10 mg 2xdz. – 7 dni, następnie 5 mg 2xdz.);
- zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (2,5 mg 2xdz.);

Apiksaban stosujemy niezależnie od posiłków. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz z co najmniej dwoma z poniższych czynników:

- kreatynina \geq (powyżej równa) 1,5 mg /dl, wiek \geq 80 r.ż., masa ciała \leq poniżej równa 60 kg – 2,5 mg 2xdz.;

Lek należy stosować ostrożnie u chorych z kk 15-29 ml/min, nie stosować u osób z kk poniżej 15 ml/min.

Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu osiągając maksymalne stężenie po 3-4 godz. po przyjęciu tabletki. Lek w większości eliminowany jest z kałem, poza tym z moczem i żółcią. Lek można przyjmować niezależnie od posiłku popijając wodą. Tabletki można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w wodzie lub soku jabłkowym. Zawiesinę można podać przez zgłębnyk nosowo-żołądkowy.

Kategoria ryzyka zakrzepowo-zatorowego w różnych stanach klinicznych

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe	Mechaniczna zastawka serca	Migotanie przedsionków	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa
Małe	<ul style="list-style-type: none"> dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej bez innych czynników ryzyka udaru mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> 1-4 pkt. w skali CHA₂DS₂-VASc bez przebytego udaru mózgu, TIA lub epizodu zatorowości obwodowej 	<ul style="list-style-type: none"> przebyty pojedynczy epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich powyżej 12 miesięcy (obecnie bez innych czynników ryzyka ŻChZZ)
Średnie	<ul style="list-style-type: none"> dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej z jednym czynnikiem ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> 5-6 pkt. w skali CHA₂DS₂-VASc lub przebyty udar mózgu, TIA lub epizod zatorowości obwodowej w ciągu powyżej 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich 3 do 12 miesięcy lub nawracająca ŻChZZ Łagodniejsze postaci trombofilii
Duże	<ul style="list-style-type: none"> mechaniczna proteza zastawki mitralnej lub zastawki aortalnej starego typu (kulkowa, uchylnodyskowa) udar mózgu lub TIA w ciągu ostatnich 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> 7-9 pkt. w skali CHA₂DS₂-VASc lub przebyty udar mózgu, TIA bądź epizod zatorowości obwodowej w ciągu poniżej 3 miesięcy reumatyczna wada serca 	<ul style="list-style-type: none"> epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciężka postać trombofilii nowotwór złośliwy (leczenie onkologiczne w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub w stadium leczenia paliatywnego)

Dwudniowe ryzyko poważnego krwawienia w okresie okołoperacyjnym

Minimalne ryzyko	Małe ryzyko (poniżej 2%)	Duże ryzyko (od 2% i powyżej)
<ul style="list-style-type: none">• zabiegi w obrębie jamy ustnej (np. usunięcie 1 do 3 zębów, chirurgia przyzębia, nacięcie ropnia, pozycjonowanie implantu)• operacja zaćmy• drobne zabiegi w zakresie skóry (np. nacięcie ropnia/czyraka, wycięcie znamienia, raka płaskonabłonkowego, raka podstawnokomórkowego)• koronarografia z dostępu promieniowego• endoskopia diagnostyczna bez biopsji	<ul style="list-style-type: none">• biopsja skóry/węzła chłonnego• endoskopia z biopsją• bronchoskopia z biopsją• biopsja gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego• artroskopia• histerektomia• cholecystektomia laparoskopowa• plastyka przepukliny pachwinowej• operacja ręki, barku, stopy• operacja guzków krwawniczych• ablacja przezskórna• wszczepienie stymulatora lub kardiowertera – defibrylatora	<ul style="list-style-type: none">• biopsja tkanki niepoddającej się uciskowi (np. wątroby, gruczołu krokowego, nerki)• złożone zabiegi endoskopowe (np. polipektomia)• znieczulenie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe, nakłucie lędźwiowe• duże zabiegi chirurgiczne (neurochirurgiczne, zabiegi w obrębie klatki piersiowej, zabiegi w jamie brzusznej, duże zabiegi ortopedyczne, naczyniowe, rozległe operacje onkologiczne)• resekcja przezcewkowa gruczołu krokowego, chirurgia pęcherza moczowego• rekonstrukcyjne operacje plastyczne• nakłucie tętnicy bez możliwości ucisku

Podsumowanie:

1. Leki przeciwzkrzepowe nowej generacji – NOAC, powinny być preferowanym wyborem w zapobieganiu zatorowości sercopochodnej, przeciwwskazaniem do stosowania NOAC są mechaniczna zastawka serca, istotne zwężenie zastawki mitralnej oraz zaawansowana niewydolność nerek GFR poniżej 15 ml/min.
2. Doustne antykoagulanty nowej generacji zwiększają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przeciwkrzepliwego po uwzględnieniu właściwości konkretnego leku, wieku i funkcji nerek pacjenta.
3. Wybór konkretnego leku przeciwzkrzepowego powinien wynikać z możliwości ekonomicznych pacjenta, aspektów medycznych i współdziałania terapeutycznego.
4. Przy zmianie rodzaju leku przeciwkrzepliwego (VKA/NOAC) istotne znaczenie mają zasady leczenia i minimalizacja ryzyka powikłań krwotocznych.
5. Trzytygodniowe stosowanie NOAC może być stosowane w celu przygotowania pacjenta do kardiowersji, a w przypadku VKA – ze względu na krótsze działanie leku nowszej generacji – potwierdzenie przez pacjenta nieprzerwanego stosowania leku (INR).
6. Przed zabiegiem ablacji AF należy podjąć decyzję o włączeniu leku NOAC na trzy tygodnie kierując się skalą CHA₂DS₂-VASC ze względu na brak jednoznacznych wyników badań leczenie należy przerwać przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem ablacji (lub wcześniej w zależności od klirensu kreatyniny).
7. Rutynowe odstawienie leków przeciwzkrzepowych przed zabiegiem o niskim ryzyku krwawień może zwiększyć ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych.
8. Przygotowanie pacjenta leczonego NOAC do zabiegu operacyjnego obarczonego istotnym ryzykiem krwawienia może wymagać pominięcia ostatniej dawki leku lub odroczenia zabiegu, a w sytuacjach pilnych może wymagać podania czynników krzepnięcia lub antidotum

Przyszłość antykoagulacji należy niewątpliwie do doustnych preparatów, niewymagających laboratoryjnego monitorowania, wchodzących w nieliczne interakcje z lekami czy dietą. Jednocześnie ważnym – często podstawowym czynnikiem pozostają względy ekonomiczne.