



Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków i otyłością

Prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation and obesity

Izabela Kolasa¹, Beata Średniawa^{1,2} 

¹ Oddział Kardiologii i Angiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu / 1st Department of Cardiology and Angiology, Silesian Center for Heart Diseases in Zabrze

² Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektrotepii, Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach / Department of Cardiology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) jest arytmia występującą u 1–2% populacji. Aby zapobiec powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w grupie chorych z AF, zaleca się stosowanie przewlekłego, doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Otyłość jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju i progresji AF, a stosowanie doustnych antykoagulantów u chorych z nadmiernym poziomem tkanki tłuszczowej może sprawiać trudności.

Powszechnie stosowane są antagonisty witaminy K (*vitamin K antagonist* – VKA) oraz doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOAC). W przypadku VKA u pacjentów otyłych należy spodziewać się dłuższego czasu oczekiwania oraz zastosowania wyższej dawki leków do osiągnięcia docelowych wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalized ratio* – INR). Nie zostało poznane, czy zakres terapeutyczny INR powinien zmieniać się w zależności od wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) lub masy ciała.

Do NOAC należą inhibitory czynnika Xa oraz bezpośrednie inhibitory trombiny. Dowiedziono, że stosowanie NOAC u otyłych pacjentów jest skuteczne i bezpieczne. W grupie chorych z AF i otyłością olbrzymią lub z masą ciała > 120 kg w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych należy rozważyć stosowanie VKA lub oznaczanie stężenia substancji w osoczu ze względu na ograniczoną ilość danych.

SŁOWA KLUCZOWE

migotanie przedsionków, otyłość, powikłania zakrzepowo-zatorowe, antagonisty witaminy K, doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Received: 18.09.2022

Revised: 23.12.2022

Accepted: 23.12.2022

Published online: 25.04.2023

Adres do korespondencji: lek. med. Izabela Kolasa, I Oddział Kardiologii i Angiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 271 34 14, e-mail: i.kolasa@sccs.pl



Artykuł opublikowany w modelu Open Access i udostępniony na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY-SA 4.0), określającej zasady jego wykorzystania. Dozwolone jest kopiowanie, zmienianie, rozprowadzanie i przedstawianie utworu w dowolnym celu, także komercyjnym, pod warunkiem oznaczenia autorstwa i wykonanych modyfikacji utworu, jeśli takie zostały wykonane, a przetwarzając lub tworząc na podstawie utworu, należy udostępnić swoje dzieło na tej samej licencji co oryginał. Pełny tekst licencji dostępny na stronie <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.pl>.

Wydawca: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is an arrhythmia that occurs in 1–2% of the population. Chronic oral anticoagulation is recommended in the group of patients with AF to prevent thromboembolic complications. Obesity is a factor contributing to the development and progression of AF, and the use of oral anticoagulants in patients with excess body fat may be difficult.

Vitamin K antagonist (VKA) and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are commonly used. For VKA in obese patients, a longer time and a higher dose of drugs should be expected to achieve the target international normalized ratio (INR) values. It is not known whether the therapeutic range of INR should change with the body mass index (BMI) or body weight.

NOACs include factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors. The use of NOAC in obese patients has been proven to be effective and safe. In the group of patients with AF and morbid obesity or with a body weight > 120 kg, the use of VKA or determination of the plasma concentration should be considered in the prevention of thromboembolic complications due to the limited amount of data.

KEY WORDS

atrial fibrillation, obesity, thromboembolic complications, vitamin K antagonists, non-vitamin K antagonists oral anticoagulants

WSTĘP

Otyłość jako istotny problem zdrowotny uznawana jest za chorobę cywilizacyjną. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) z 2010 r. nadwagę miało 39% populacji osób dorosłych na świecie, a 13% chorowało na otyłość [1]. W Polsce średnio co druga osoba ma problem z nadmierną masą ciała [2]. Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) jest arytmia występująca u 1–2% populacji [3]. Według danych szacunkowych w Polsce na AF choruje około 1 200 000 pacjentów w grupie osób starszych [4]. U pacjentów z AF zwiększa się ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, a udary mózgu występują 5 razy częściej. Aby im zapobiec, zaleca się stosowanie przewlekłego, doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z wynikiem ≥ 2 u mężczyzn lub ≥ 3 u kobiet w skali CHA₂DS₂-VASc. Otyłość jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka, przyczyniającym się do rozwoju i progresji AF [5].

OMÓWIENIE

Wskaźniki stosowane w klasyfikacji otyłości, przydatne w optymalizacji leczenia przeciwzakrzepowego

Podstawowym wskaźnikiem służącym do rozpoznania i oceny stopnia otyłości jest wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), zwany inaczej wskaźnikiem Queteleta II. Oblicza się go, dzieląc masę ciała wyrażoną w kilogramach przez kwadrat wzrostu w metrach. Wskaźnik jest obciążony pewnymi ograniczeniami. Nie doszacowuje zawartości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza u osób ze zwiększoną masą mięśniową, a także nie pozwala na wyodrębnienie typów otyłości. Według WHO prawidłowa masa ciała mieści się w zakresie 18,5–24,99 kg/m², nadwaga zaś 25,00–29,99 kg/m². U osób z BMI powyżej 30 kg/m² roz-

poznaje się otyłość. Wyróżnia się otyłość I stopnia (BMI 30–34,99 kg/m²), II stopnia (BMI 35–39,99 kg/m²) oraz III stopnia, zwaną też otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²).

Innym popularnym wskaźnikiem jest wskaźnik talia-biodra (*waist-hip ratio* – WHR), czyli stosunek obwodu talii do obwodu bioder. Norma różni się w zależności od płci: dla kobiet $\leq 0,8$, dla mężczyzn $\leq 0,95$. Przekroczenie tych wartości oznacza otyłość androidalną, czyli brzuszczą.

Do mniej popularnych wskaźników należą obwód talii (*waist circumference* – WC), pomiar grubości fałdu skórno-tłuszczowego lub analiza bioimpedancji elektrycznej (*bioelectric impedance analysis* – BIA) [6,7]. Pomimo dostępności licznych pośrednich mierników masy ciała to waga pacjenta jest niezbędna dla oszacowania dawkowania leków.

Incydenty zakrzepowe w otyłości

Otyłość jest związana ze stanem prozakrzepowym. U osób z BMI ≥ 30 kg/m² w porównaniu z grupą z prawidłową masą ciała zwiększa się ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wiąże się to z efektem hiperkoagulacyjnym, występującym przy nadmiernym poziomie tkanki tłuszczowej. Do zaburzeń hemostazy prowadzi złożony proces związany z zaburzeniami metabolicznymi, hormonalnymi i środowiskowymi. Dochodzi m.in. do wzrostu stężenia i aktywności osoczowych czynników krzepnięcia, zwiększenia stężenia fibrynogenu i upośledzenia aktywności fibrynolitycznej osocza. Przekłada się to na 2,5-krotny wzrost ryzyka incydentów zakrzepicy żył głębokich i 2,9-krotny wzrost ryzyka incydentów zatorowości płucnej. Ponadto u chorych z otyłością wzrasta śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [8,9].

Powikłania krwotoczne w otyłości

Otyłość – mimo udowodnionego efektu prozakrzepowego – wiąże się również z prawdopodobieństwem wystąpienia krwawień śródmózgowych. Ryzyko



krwawienia rośnie 1,53 razy przy wzroście masy ciała o każde 5 kg/m². Przy zabiegach inwazyjnych pojawia się ryzyko powikłań krwotocznych, dlatego też warto je oszacować indywidualnie przed rozpoczęciem procedury. U pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej częstość ich występowania ma charakter U-kształtny. Zwiększone ryzyko krwawienia występuje u chorych ze wskaźnikiem BMI < 18,5 oraz ≥ 40 kg/m². Dlatego aby zminimalizować liczbę powikłań u pacjentów z otyłością III stopnia, preferowany jest dostęp z tętnicy promieniowej [9].

Antagonisty witaminy K

Wytworzenie czynnych postaci protrombiny oraz czynników krzepnięcia VII, IX i X jest zależne od obecności witaminy K. Pochodne kumaryny będące antagonistami witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA) są pośrednimi antykoagulantami blokującymi ich syntezę w wątrobie. Używany w Polsce substancjami z tej grupy są warfaryna i acenokumarol. Efekt przeciwkrzepliwy zostaje osiągnięty po upływie 3–5 dni od rozpoczęcia stosowania leku. Do monitorowania leczenia i ustalenia indywidualnego dawkowania stosuje się międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*international normalized ratio* – INR) [10].

W przypadku VKA u pacjentów otyłych należy spodziewać się dłuższego czasu oczekiwania oraz zastosowania wyższej dawki leków do osiągnięcia docelowych wartości INR. Może być także potrzebna wyższa dawka substancji w celu utrzymania zakresu terapeutycznego INR. Wykazano zależność pomiędzy wielkością dawki podtrzymującej warfaryny a BMI. Średnią tygodniową dawkę warfaryny zwiększa się o 0,69 mg na każdy 1 kg/m². W razie konieczności nagłego odwrócenia działania doustnych antykoagulantów za pomocą koncentratu czynników zespołu protrombiny BMI > 30 kg/m² jest niezależnym predyktorem oporności na jego działanie [9,11]. Leczenie preparatami VKA wiąże się z wieloma niedogodnościami dla pacjentów, jak również z ryzykiem powikłań klinicznych, w tym krwawień. Początek działania leków jest wolny. Ponadto istnieje możliwość licznych interakcji, zarówno międzylekowych, jak i z pożywieniem. Efekt przeciwkrzepliwy ustaje powoli [12]. Nie zostało poznane, czy zakres terapeutyczny INR powinien zmieniać się w zależności od BMI lub masy ciała.

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Do grupy doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOAC) należą inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) oraz bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran). Wskazaniem do ich stosowania jest m.in. profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF. W porównaniu z VKA są łatwiejsze w dawkowaniu i nie

wymagają monitorowania skutków prowadzonego leczenia [13].

Inhibitory czynnika Xa

Rywaroksaban to doustny lek, którego działanie polega na bezpośrednim hamowaniu aktywności czynnika Xa. Uniemożliwia to wytworzenie aktywnej trombiny z protrombiny, co wpływa na tor kaskady krzepnięcia i hamuje powstanie skrzepu. Substancję charakteryzuje wysoka biodostępność, szybki początek działania i utrzymywanie się efektu przeciwkrzepliwego przez 24 godziny. Nie ma konieczności monitorowania stężenia substancji we krwi ani parametrów krzepnięcia podczas terapii. W przypadku niewydolności nerek zwiększa się stężenie leku we krwi, co powoduje konieczność modyfikacji dawkowania leku z 20 do 15 mg zażywanych 1 raz dziennie w prewencji udaru mózgu u chorych z AF [12].

Przeprowadzono wiele badań porównujących skuteczność rywaroksabanu i VKA w redukowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jednym z nich jest randomizowane badanie ROCKET-AF (*The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*). Do analizy włączono 14 264 pacjentów z AF wymagających leczenia przeciwkrzepliwego. Wykazano, że zażywanie rywaroksabanu jest równie skuteczne co stosowanie warfaryny w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej w przyjętej grupie chorych [14]. Farmakokinetyka rywaroksabanu nie różni się istotnie u osób z otyłością. Masa ciała ma nieznaczny wpływ na stężenie substancji w osoczu. U pacjentów ze skrajnymi wartościami, tj. < 50 kg oraz > 120 kg zmiany wynoszą około 25%. Nie wpływa to na skuteczność leczenia przeciwkrzepliwego, nie należy też modyfikować dawki preparatu [15]. Aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w odniesieniu do warfaryny w poszczególnych przedziałach BMI przeprowadzono dodatkową analizę z badania ROCKET-AF. Wykazała ona, że doustne leki przeciwzakrzepowe rozpatrywane w badaniu skutecznie redukują ryzyko udaru mózgu we wszystkich zakresach BMI, w tym u pacjentów z otyłością olbrzymią. Oceniając bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu, częstość krwawień różni się istotnie w zależności od masy ciała; najwięcej tych powikłań wystąpiło u chorych z nadwagą. W obu grupach, zarówno leczonej VKA, jak i rywaroksabanem, u chorych z nadmierną masą ciała występowało mniejsze ryzyko udaru mózgu. Największą korzyść z leczenia pod względem redukcji zdarzeń mózgowo-naczyniowych odnieśli pacjenci z otyłością II stopnia, czyli z BMI w zakresie 35–39,99 kg/m², oraz pacjenci z otyłością ekstremalną (BMI ≥ 40 kg/m²) [16]. W populacji chorych z otyłością olbrzymią stosowanie rywaroksabanu lub warfaryny wiąże się z podobnym ryzykiem udaru mózgu, zatorowości obwodowej oraz poważnych



krwawień [17]. Podobnych wniosków dostarcza badanie, do którego włączono 71 225 otyłych pacjentów z niezastawkowym AF zażywających warfarynę lub rywaroksaban jako profilaktykę udaru i zatorowości obwodowej. Wykazano, że stosowanie NOAC w porównaniu z warfaryną w populacji chorych z BMI ≥ 30 kg/m² było związane z redukcją ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej o 17% i poważnych powikłań krwotocznych o 18% [18].

Apiksaban jest kolejnym lekiem z grupy NOAC. Biodostępność substancji jest wysoka, wynosi 60–70%. Ma potwierdzoną skuteczność w zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z AF. Z klinicznego punktu widzenia jest lekiem bezpiecznym. W czasie stosowania substancji nie jest konieczne monitorowanie parametrów krzepnięcia. U chorych w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek stwierdza się wyższe stężenie substancji we krwi. Dlatego też u osób z AF przyjmujących apiksaban w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym i spełniających dwa z trzech kryteriów: poziom kreatyniny w surowicy ≥ 133 μ mol/l (1,5 mg/dl), masa ciała ≤ 60 kg, wiek ≥ 80 lat, należy zmniejszyć dawkę apiksabanu o połowę. Konieczność redukcji dawki do 2,5 mg podawanej 2 razy dziennie zachodzi także u chorych z klirensem kreatyniny w przedziale 15–29 ml/min [13,19].

Aby poznać wpływ masy ciała na farmakokinetykę i farmakodynamikę apiksabanu, przeprowadzono badania u 54 zdrowych ochotników. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg apiksabanu oznaczono jego maksymalne stężenie oraz aktywność anty-Xa w zależności od trzech przedziałów masy ciała: niskiej (≤ 50 kg), pośredniej (65–85 kg) i wysokiej (≥ 120 kg). W ostatniej grupie stwierdzono o 31% niższe stężenie maksymalne substancji we krwi w porównaniu z grupą referencyjną, czyli z pośrednią wagą. Aktywność anty-Xa wykazywała zależność liniową ze stężeniem apiksabanu w osoczu. Osoby z ciężką otyłością miały najniższe stężenia i najniższą aktywność anty-Xa. Różnice w tych parametrach oceniono jako łagodne, z małym prawdopodobieństwem znaczenia klinicznego. Stwierdzono, iż nie ma konieczności dostosowywania dawki apiksabanu jedynie na podstawie masy ciała [20].

Badaniem porównującym terapię apiksabanem z warfaryną jest randomizowane badanie ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*). Wykazano zmniejszenie przez apiksaban częstości udaru mózgu lub zatorowości systemowej o 21%, ciężkiego krwawienia o 31% oraz zgonu o 11% u pacjentów z AF obciążonych co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem udaru [21]. Jedną z dodatkowych analiz ARISTOTLE dotyczyła skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w poszczególnych zakresach masy ciała. Do badania włączono 18 139 chorych, których podzielono na trzy grupy w zależności od masy ciała. Do pierwszej przydzielono 1985 chorych (10,9%) z masą

ciała ≤ 60 kg, do drugiej 15 172 chorych (83,6%) z masą 60–120 kg, do trzeciej 982 chorych (5,4%) z masą ciała > 120 kg. Stwierdzono, że apiksaban jest skutecznym i bezpiecznym lekiem niezależnie od masy ciała. Wyniki dla chorych z ekstremalną wagą > 120 kg są zbieżne z głównymi wnioskami w badaniu ARISTOTLE – w porównaniu z warfaryną apiksaban zmniejsza częstość udarów mózgu, rzadziej dochodzi też do krwawień oraz zgonów [22]. Zaobserwowano również tzw. paradoks otyłości. U chorych z otyłością rzadziej dochodziło do udaru mózgu i zawału serca, niższe było również ryzyko zgonu w porównaniu z grupą osób z normową. Przeżywalność w grupie otyłych pacjentów z AF leczonych przeciwkrzepliwie była wyższa niezależnie od czynników klinicznych i biomarkerów [23].

Edoksaban w prewencji udarów i zatorowości systemowej w niezastawkowym AF należy stosować 1 raz dziennie w dawce 60 mg. Przy upośledzonej czynności nerek z klirensem kreatyniny w zakresie 15–49 ml/min, masą ciała ≤ 60 kg lub przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów glikoproteiny P konieczna jest redukcja dawki. Substancja charakteryzuje się biodostępnością wynoszącą 62%. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi to 1–2 godziny [13,24].

Badanie ENGAGE AF-TIMI 48 (*The Effective Anti-coagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) porównuje skuteczność edoksabanu z warfaryną u chorych z AF. Wykazano, że edoksaban ma podobną skuteczność co warfaryna w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej, a wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem krwawień [25]. Do wpływu masy ciała na skuteczność edoksabanu odnosi się subanaliza badania ETNA-AF-Europe. Włączonych do analizy 12 667 pacjentów podzielono na cztery grupy w zależności od masy ciała. Chorzy z wagą 60–80 kg stanowili grupę referencyjną. Dowiedziono, że edoksaban jest lekiem skutecznym, a częstość występowania udarów i krwawień jest niska niezależnie od masy ciała. Ponadto zaobserwowano wyższe ryzyko zgonu w grupach chorych ze skrajnie niską oraz skrajnie wysoką wagą w porównaniu z grupą referencyjną [26].

Bezpośrednie inhibitory trombiny

Dabigatran to substancja przyjmowana w postaci proleku. Nieaktywny eteksydan dabigatranu z udziałem esterazy ulega przemianie, stając się postacią czynną, działającą hamująco na aktywność trombiny. Po podaniu doustnym biodostępność substancji wynosi około 6,5%, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga po upływie 2–6 godzin. Ze względu na możliwość większego stężenia substancji w osoczu u osób w wieku ≥ 80 lat lub przy jednoczesnym stosowaniu werapamilu zaleca się redukcję dawki do 110 mg zażywanych 2 razy dziennie [13,15].

W randomizowanym badaniu RE-LY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) przeprowadzono analizę skuteczności dabigatranu jako alternatywy dla VKA. Do badania zostało włączonych 18 113 pacjentów z AF wymagających leczenia przeciwkrzepliwego. Stosowali dabigatran w dawce 150 mg 2 razy na dobę, 110 mg 2 razy na dobę lub warfarynę. Dowiedziono, że stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg jest równie skuteczne co warfaryna. W grupie zażywającej NOAC w wyższej dobowej dawce częstość udaru mózgu i zatorów systemowych była istotnie niższa w porównaniu z leczeniem warfaryną, a ryzyko istotnych powikłań krwotocznych porównywalne. W badaniu RE-LY w różnych przedziałach wagowych skuteczność dabigatranu była taka sama. W ten sposób potwierdzono, że zarówno wysoka, jak i niska waga nie mają wpływu na skuteczność leczenia przeciwkrzepliwego [27]. W dodatkowej analizie badania RE-LY wskazano, że częstość występowania udaru niedokrwienego lub krwawienia podczas terapii dabigatranem wiąże się ze stężeniem substancji w osoczu. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na koncentrację leku był wiek, ponadto istotny wpływ miały czynność nerek, waga oraz płeć żeńska. Chorych podzielono na trzy podgrupy: z niską masą ciała (< 50 kg), dużą masą ciała (> 100 kg) oraz pośrednią masą ciała. Stężenie substancji znormalizowane względem dawki w grupie pacjentów z niską masą ciała było wyższe o około 21% w porównaniu z grupą z masą pośrednią. U pacjentów z masą ciała > 100 kg wykazano spadek stężenia substancji o około 21% [28].

Istotne aspekty kliniczne

Podczas leczenia NOAC nie są wymagane kontrolne oznaczenia parametrów krzepnięcia. Jednak zdarzają

się sytuacje, kiedy określenie poziomu antykoagulacji jest niezbędne, np. przy przedawkowaniu antykoagulantów, masywnym krwawieniu czy pilnej interwencji chirurgicznej.

Dabigatran wpływa na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT). Podczas zażywania leku APTT wydłuża się nawet 3-krotnie, ale nie jest to współmierne ze stężeniem substancji czynnej w osoczu. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu mogą posłużyć rozcieńczony czas trombinowy (*diluted thrombin time* – dTT) i ekarynowy czas krzepnięcia (*ecarin clotting time* – ECT). Do oceny ryzyka krwawienia w sytuacjach nagłych u chorych zażywających dabigatran do szacunkowej oceny działania antykoagulacyjnego leku można użyć parametru przedłużonego aktywowanego czasu krzepnięcia (*activated clotting time* – ACT). Jest on średnio 2–4-krotnie wydłużony podczas stosowania leku.

U chorych leczonych bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa, tj. rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem, aby ocenić efekt antykoagulacyjny, możliwy jest pomiar aktywności anty-Xa. W tej grupie chorych APTT również się wydłuża, ale nie łączy się z efektem działania leków [29].

Przedmiotem obserwacji jest wspomniany już paradoks otyłości. Opisuje się korzystny wpływ nadmiernego poziomu tkanki tłuszczowej na rokowanie oraz mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stwierdza się go także w niektórych badaniach randomizowanych NOAC w przypadku udaru mózgu i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów zarówno z nadwagą, jak i otyłością rzadziej dochodziło do tych powikłań [30].

- Prawidłowa masa ciała
- BMI < 40 kg/m²
- Waga do 120 kg

NOAC
lub
VKA wg INR

- Otyłość olbrzymia
- Masa ciała > 120 kg

Do rozpatrzenia:
NOAC – oznaczenie stężenia substancji w osoczu
VKA – stosowanie zamiast NOAC

Ryc. 1. Schemat leczenia przeciwkrzepliwego w zależności od masy ciała.
Fig. 1. Treatment regimen of anticoagulant therapy according to body weight.



PODSUMOWANIE

W ostatnich latach przybyło danych dotyczących stosowania antykoagulacji u otyłych pacjentów z AF w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dostarczyły one dowodów na skuteczność i bezpieczeń-

stwo NOAC. Jednak liczba doniesień na temat stosowania NOAC w grupie pacjentów z otyłością olbrzymią, tj. z BMI ≥ 40 kg/m² lub z masą ciała > 120 kg, jest ograniczona. Dlatego w grupie tej należy rozważyć stosowanie VKA zamiast NOAC lub oznaczenie stężenia substancji w osoczu. W pozostałych grupach chorych nie ma takiej konieczności (ryc. 1) [13].

Author's contribution

Study design – B. Średniawa, I. Kolasa

Data collection – B. Średniawa, I. Kolasa

Manuscript preparation – I. Kolasa

Literature research – B. Średniawa, I. Kolasa

Final approval of the version to be published – B. Średniawa

PIŚMIENNICTWO

1. Obesity and overweight. World Health Organization [online], 9 June 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [dostęp: 14 września 2022].
2. Cukier, otyłość – konsekwencje. Przegląd literatury, szacunki dla Polski [pdf]. Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, 21 lutego 2019, https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/raport_-_cukier [dostęp: 14 września 2022].
3. Pruszczyk P., Stępińska J., Banasiak W., Członkowska A., Opolski G., Niewada M. i wsp. Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Polska*. 2012; 70(9): 979–988.
4. Średniawa B., Mitrega K., Stokiszewski J., Sokal A., Boidol J., Wierucki L. i wsp. Screening for atrial fibrillation in subjects aged 65 using a long-term continuous ECG telemonitoring vest: the NONinvasive Monitoring for early detection of atrial fibrillation (NOMED-AF) study. *Eur. Heart J.* 2020; 41(Suppl. 2), doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0503.
5. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. i wsp. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42(5): 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
6. Dyba J., Surdaćka A. Otyłość – epidemia XXI wieku. *Dental Forum* 2019; 47(1): 29–35, doi: 10.20883/df.2019.4.
7. Szymocha M., Bryła M., Maniecka-Bryła I. Epidemia otyłości w XXI wieku. *Zdr. Publ.* 2009; 119(2): 207–212.
8. Świętkowska-Stodulska R., Kazimierska E., Sworczak K., Częstochowska E. Zaburzenia hemostazy u osób otyłych. *Wiad. Lek.* 2007; 60(3–4): 185–188.
9. Rocca B., Fox K.A.A., Ajjan R.A., Andreotti F., Baigent C., Collet J.P. i wsp. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur. Heart J.* 2018; 39(19): 1672–1691, doi: 10.1093/eurheartj/ehy066.
10. Woźnicka-Leśkiewicz L., Wolska-Bułach A., Tykarski A. Interakcje antykoagulantów z lekami i żywnością — wskazówki dla lekarza praktyka. *Chor. Serca Naczyń* 2014; 11(2): 78–90.
11. Mueller J.A., Patel T., Halawa A., Dumitrascu A., Dawson N.L. Warfarin dosing and body mass index. *Ann. Pharmacother.* 2014; 48(5): 584–588, doi: 10.1177/1060028013517541.
12. Drzewoski J., Watała C.: Riwaroksaban i dabigatran — nowe możliwości prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i jej powikłań. *Chor. Serca Naczyń* 2011; 8(4): 197–208.
13. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haessler K. i wsp. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676, doi: 10.1093/europace/euab065.
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
15. Tomkowski W. Nowo zarejestrowane leki przeciwzakrzepowe: rywaroksaban i dabigatran. *Hematologia* 2010; 1(2): 151–156.
16. Balla S.R., Cyr D.D., Lokhnygina Y.L., Becker R.C., Berkowitz S.D., Breithardt G. i wsp. Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from patients treated with rivaroxaban and warfarin in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation trial). *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(12): 1989–1996, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.028.
17. Peterson E.D., Ashton V., Chen Y.W., Wu B., Spyropoulos A.C. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2019; 212: 113–119, doi: 10.1016/j.ahj.2019.02.001.
18. Costa O.S., Beyer-Westendorf J., Ashton V., Milentijevic D., Moore K.T., Bunz T.J. i wsp. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in obese nonvalvular atrial fibrillation patients: analysis of electronic health record data. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020; 36(7): 1081–1088, doi: 10.1080/03007995.2020.1762554.
19. Szpotowicz A., Gorczyca-Michta I., Krzciuk M., Woźakowska-Kapłon B. Apiksaban w codziennej praktyce klinicznej – dla jakiej grupy pacjentów? *Chor. Serca Naczyń* 2016; 13(6): 424–428.
20. Upreti V.V., Wang J., Barrett Y.C., Byon W., Boyd R.A., Pursley J. i wsp. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76(6): 908–916, doi: 10.1111/bcp.12114.
21. Szczerba E. Apiksaban skuteczniejszy i bezpieczniejszy od warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków: badanie ARISTOTLE. *Kardiologia Polska*. 2012; 70(2): 196–198.
22. Hohnloser S.H., Fudim M., Alexander J.H., Wojdyła D.M., Ezekowitz J.A., Hanna M. i wsp. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight. *Circulation* 2019; 139(20): 2292–2300, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955.
23. Sandhu R.K., Ezekowitz J.A., Hijazi Z., Westerbergh J., Aulin J., Alexander J.H. i wsp. Obesity paradox on outcome in atrial fibrillation maintained even considering the prognostic influence of biomarkers: insights from the ARISTOTLE trial. *Open Heart* 2018; 5(2): e000908, doi: 10.1136/openhrt-2018-000908.
24. Witkowski M., Witkowska M., Smolewski P. Najnowsze zalecenia dotyczące zastosowania nowych doustnych antykoagulantów w rutynowej praktyce. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2016; 70: 43–55.
25. Gugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(22): 2093–2104, doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
26. Boriani G., De Caterina R., Manu M.C., Souza J., Pecun L., Kirchhof P. Impact of weight on clinical outcomes of edoxaban therapy in atrial fibrillation patients included in the ETNA-AF-Europe registry. *J. Clin. Med.* 2021; 10(13): 2879, doi: 10.3390/jcm10132879.
27. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: 10.1056/NEJMoa0905561.



28. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W. i wsp. The Effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(4): 321–328, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.104.

29. Kasprzak J.D., Dąbrowski R., Barylski M., Mamcarz A., Welnicki M., Filipiak K.J. i wsp. Doustne antykoagulanty nowej generacji – aspekty

praktyczne. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol.* 2016; 11(5): 377–393, doi: 10.5603/FC.2016.0064.

30. Proietti M., Guiducci E., Cheli P., Lip G.Y.H. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant trials. *Stroke* 2017; 48(4): 857–866, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015984.