

Received: 2015.05.19
Accepted: 2015.10.23
Published: 2016.02.08

Najnowsze zalecenia dotyczące zastosowania nowych doustnych antykoagulantów w rutynowej praktyce

The latest recommendations on the use of new oral anticoagulants in routine practice

Michał Witkowski¹, Magdalena Witkowska², Piotr Smolewski²

¹Klinika Kardiologii Interwencyjnej i Zaburzeń Rytmu Serca, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Hematologii Doświadczalnej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wprowadzenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) stało się przełomem w leczeniu przeciwkrzepliwym i przewiduje się, że liczba osób przyjmująca leki z tej grupy będzie się stale zwiększać. Stosowanie standardowych leków przeciwkrzepliwych, wiąże się z niedogodnościami, takimi jak podskórne podawanie heparyny, czy konieczność ścisłej kontroli wskaźnika INR podczas stosowania antagonistów witaminy K. W ostatniej dekadzie swoiste doustne antykoagulanty (TSOAC) w tym dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban zostały wprowadzone zarówno do profilaktyki jak i leczenia. Ważne jest dokładne zrozumienie wskazań do stosowania tej nowej klasy leków, ich działań niepożądanych w rutynowej praktyce. Leczenie za pomocą NOAC ma wiele korzyści w porównaniu z lekami starszej generacji w tym mniej interakcji z innymi lekami, szybki początek i koniec działania. Nowe leki przeciwkrzepliwie zyskują coraz większe uznanie zarówno wśród lekarzy jak i pacjentów, przede wszystkim ze względu na ich doustne podawanie i korzyści z wyeliminowania wymogu regularnych kontroli układu krzepnięcia krwi. Mimo iż nowe preparaty wykazują wiele zalet, w porównaniu do popularnych antagonistów witaminy K, należy pamiętać o pewnych ograniczeniach w ich stosowaniu. W artykule omówiono praktyczne zalecenia dotyczące stosowania NOAC, ryzyko i korzyści związane z wprowadzeniem ich do codziennej praktyki lekarskiej.

Słowa kluczowe:

nowe leki przeciwkrzepliwie • dabigatran • rywaroksaban • apiksaban • edoksaban • migotanie przedsionków

Summary

The use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) has become a breakthrough in anticoagulant treatment and it is expected to rise significantly in upcoming years. The use of conventional anticoagulants have several limitations: subcutaneous administration of heparin, or close monitoring of INR during application of vitamin K antagonists. In the last decade, target-specific oral anticoagulants (TSOAC) including dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban have been marketed for prophylaxis and treatment. Therefore, it is crucial to understand the potential uses, side effects, and management of these agents in routine practice. NOACs have major pharmacologic advantages, including a rapid onset and offset of action, fewer drug interactions than conventional anticoagulants, and predictable pharmacokinetics. These agents are gaining popularity among both physicians and patients because of their easiness of administration and the eliminating the requirement for regular coagulation monitoring. In this review, we focus on discussing practical recommendations for the use of NOACs and the risks and benefits of incorporating them into routine practice.

Key words:

anticoagulant treatment • dabigatran • rywaroksaban • apiksaban • edoksaban

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1194114>

Word count: 4770
Tables: 4
Figures: 1
References: 52

Adres autora: prof. Piotr Smolewski, Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź; e-mail: piotr_smolewski@wp.pl

„STARE LEKI”

Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną w przewlekłym leczeniu przeciwkrzepliwym było stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (VKA), takich jak warfaryna i acenokumarol [32]. Leki te mimo udowodnionej skuteczności w wielu badaniach klinicznych, m.in. w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z migotaniem przedsionków (AF, atrial fibrillation) [29] mają kilka znaczących wad. Największe z nich to powolny początek działania, wąski zakres terapeutyczny, różnice w odpowiedzi między chorymi oraz znaczne interakcje z wieloma lekami i pożywieniem. Z tego powodu niezbędny jest regularny pomiar wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) w celu odpowiedniej modyfikacji dawki leku. Należy pamiętać, że jeżeli wartość INR nie mieści się w zakresie terapeutycznym (wartości INR 2-3), skuteczność leczenia jest ograniczona [11]. W codziennej praktyce jedynie około 50% wykonywanych pomiarów zawiera się w oczekiwanym zakresie terapeutycznym [24]. Na podstawie badań klinicznych udowodniono, że ryzyko udaru mózgu wzrasta o 70% przy wartości INR poniżej 2. Warto też pamiętać, że przy wartości INR powyżej 3, wzrasta dwukrotnie ryzyko krwawienia. Osiągnięcie optymalnego dawkowania leku można uzyskać przez oznaczanie wskaźnika INR w domu, jednak jest to metoda nadal nierefundowana w Polsce, wiążąca się ze znacznymi kosztami. Prawie połowa chorych z wysokim ryzykiem powikłań zatorowych leczonych VKA, rezygnuje z terapii z różnych powodów [10,26].

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

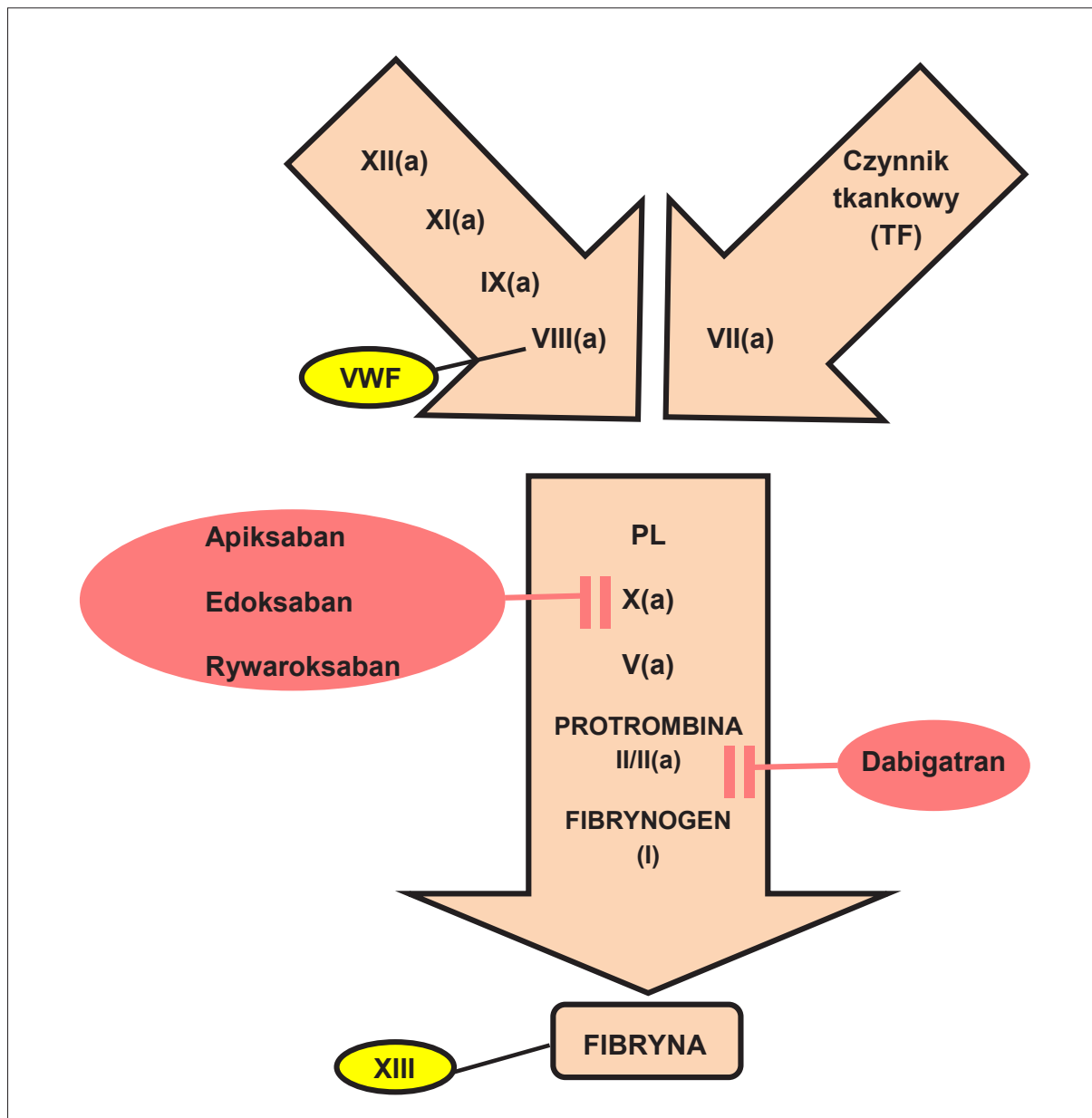
Od dłuższego czasu trwały poszukiwania idealnego leku przeciwkrzepliwego przyjmowanego doustnie w ustalonej dawce bez konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia krwi podczas jego stosowania. Tak powstały nowe doustne leki przeciwkrzepliwie, obecnie nazywane doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC). Badania nad nowymi lekami skupiały się na stworzeniu związku syntetycznego o małym ciężarze cząsteczkowym, który mógłby w sposób selektywny hamować swoiste inhibitory czynników krzepnięcia. Idealnym celem terapii stały się trombina, która jest głównym enzymem krzepnięcia i aktywny czynnik X (Xa) działający w miejscu łączącym zewnątrz- i wewnątrzpochodny szlak krzepnięcia.

Pierwszym lekiem z grupy NOAC testowanym w badaniach klinicznych był ksimegatran, z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny. Ksimegatran był stosowany w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych po wymianie stawu biodrowego lub kolanowego (METHRO III) [15]. Badania były prowadzone również w grupie chorych z AF oraz z rozpoznaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Mimo obiecujących wyników u chorych z ŻChZZ (THRIVE) [20,49] i AF (SPORTIFF) [12] lek nie został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA), z powodu licznych uszkodzeń wątroby, obserwowanych u chorych stosujących preparatach powyżej 35 dni. W 2006 r. lek wycofano z użycia na wniosek producenta.

NOAC należą do 2 głównych grup: bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran) oraz inhibitorów Xa (riwaroksaban, apiksaban i enoksaban) [30]. W przeciwieństwie do dotychczas stosowanych heparyn drobnocząsteczkowych, heparyny niefrakcjonowanej i VKA, które hamują więcej niż jeden czynnik krzepnięcia, leki te hamują wybiórczo wyłącznie jeden z nich i do aktywacji nie wymagają żadnych kofaktorów. Mechanizm działania NOAC przedstawiono na ryc. 1. Według aktualnych wytycznych w Europie NOAC nie wymagają zarówno oznaczania stężenia w osoczu jak i monitorowania parametrów krzepnięcia.

ETEKSYLAN DABIGATRANU (DABIGATRAN)

Jest to pierwszy zarejestrowany lek z grupy NOACs. Jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny. Przez zahamowanie aktywnej trombiny (czynnik IIa) uniemożliwia przemianę fibrynogenu w fibrynę, a także hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i aktywację płytek indukowaną fibryną. W odróżnieniu od VKA, nie wpływa na syntezę naturalnych antykoagulantów (białka C i S). Substancja prekursorowa dabigatranu α -NAPAP była już znana w latach 80 XX w. jako silny inhibitor proteaz serynowych, zwłaszcza trombiny i trypsyny. Połączenie z estrem etylowym i hydrofobowymi łańcuchami bocznymi spowodowało powstanie doustnego proleku - eteksylanu dabigatranu, który po doustnym podaniu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu w osoczu i wątrobie. Siła działania leku jest wprost proporcjonalna do stężenia osiągniętego w osoczu. Podstawowe dane farmakokinetyczne dabigatranu przedstawiono w tabeli 1.



Ryc. 1. Mechanizm działania leków

Badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa dabigatranu tworzą program o nazwie RE-VOLUTION. W skład programu weszły zarówno badania leku w prewencji pierwotnej (RE-MODEL [16], RE-MOBILIZE [43], RE-NOVATE [17,22]) oraz w leczeniu i prewencji wtórnej zakrzepicy żyłnej (RE-COVER 45,49], RE-MEDY [48], RE-SONATE [48]). Na podstawie uzyskanych dotychczasowych wyników badań, obserwowano podobną skuteczność i zbliżoną liczbę zdarzeń niepożądanych leku w porównaniu z enoksaparyną w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych. W randomizowanym badaniu RE-LY [11] metodą ślepej próby przeprowadzono ocenę dwóch schematów dawkowania dabigatranu: dawka mniejsza (110 mg 2 x na dobę) oraz dawka większa (150 mg 2 x na dobę) i warfaryny z docelowym INR

2-3. Na podstawie uzyskanych danych wiadomo również, że dabigatran w mniejszej dawce jest tak samo skuteczny, ale bezpieczniejszy w porównaniu z warfaryną, natomiast przyjmowanie dawki większej wiązało się z podobnym do warfaryny ryzykiem krwawień, lecz przy większej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (w tym udaru niedokrwiennego).

W marcu 2008 r. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) zarejestrowała dabigatran w prewencji choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu alloplastyki stawu kolanowego i biodrowego oraz w niezastawkowym migotaniu przedsionków u chorych z jednym lub więcej czynników ryzyka. W kwietniu 2014 r. lek zarejestrowano w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ. We-

Tabela 1. Właściwości farmakologiczne NOAC (opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych)

Parametr	DABIGATRAN	RYWAROKSABAN	APIKSABAN	EDOKSABAN
Prolek	+	-	-	-
C max	0,5-2 h	2-4 h	3-4 h	1-2 h
Okres półtrwania	12-14 h (zależny od CCr)	5-9 h (osoby młode) 11-13 h (osoby w podeszłym wieku)	12 h	10-14 h
Biodostępność	6,5%	80-100%	50%	62%
Pokarm	Bez wpływu na biodostępność, wydłuża C max o 2 h	2,5 i 10 mg – bez wpływu 15 i 20 mg – zwiększa biodostępność	Bez wpływu	Zwiększa biodostępność o 6-22% [38]
Wiązanie z białkami osocza	34-35%	92-95%	87%	55%
Wydalenie	85% z moczem 6% z kałem	33% niezmienniona z moczem 66% - metabolizowany z moczem i kałem	27% z moczem 25% - metabolizowany z kałem, reszta z żółcią i bezpośrednio drogą jelitową	50% z moczem reszta z żółcią i drogą jelitową
Metabolizm zależny od aktywności cytochromu P450	Brak	metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2J2	metabolizowany głównie przez CYP3A4/5	minimalnie (<4%) metabolizowany przez CYP3A4

CCr- klirens kreatyniny, C max – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi.

dług British Broadcasting Corporation (BBC) dabigatran miał kosztować The National Health Service w Wielkiej Brytanii £4,20/dzień, co było kosztem zbliżonym do kilku innych antykoagulantów [7]. W lutym 2011 r. American College of Cardiology Foundation i American Heart Association umieściły dabigatran w wytycznych leczenia niezastawkowego AF z I klasą zaleceń.

Standardowo pacjenci powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg (150 mg 2 × dobę). Dawka może ulec zmniejszeniu do 220 mg (110 mg 2 × dobę) w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza. Zredukowana dawka może być zastosowana u chorych z niskim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym przy współistniejącym wysokim ryzykiem krwawienia, u chorych w wieku powyżej 80 lat. Należy pamiętać, że stosowanie dabigatranu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CCr) < 30 ml/min) jest przeciwwskazane. W czasie stosowania dabigatranu czynność nerek należy badać jeden raz w roku, a u pacjentów zagrożonych pogorszeniem ich funkcji nawet częściej. Obecne wskazania i przeciwwskazania do stosowania dabigatranu przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym w czasie stosowania dabigatranu są objawy dyspeptyczne (15%), spowodowane prawdopodobnie obecnością w kapsułkach kwasu winowego, który obniża pH w żołądku. Może to zwiększać ryzyko

krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Najbardziej niebezpiecznym powikłaniem są krwawienia (na podstawie badania RE-NOVATE krwawienia o niewielkim nasileniu były obecne u 6,1% pacjentów), w tym najczęstsze krwawienie z nosa i przewodu pokarmowego oraz rzadsze z dróg moczowo-płciowych czy do ośrodkowego układu nerwowego [17,22]. Należy pamiętać, iż w razie wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania leku. Niezbyt często obserwuje się zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość, czy nadwrażliwość na lek pod postacią wysypki i świądu skóry.

Pod koniec 2011 r. FDA rozpoczęło dochodzenie w sprawie poważnych krwawień u pacjentów przyjmujących dabigatran, które miały występować częściej niż było to udokumentowane w badaniu RE-LY. Producent leku potwierdził, że w latach 2008-2011 wystąpiło na świecie 260 śmiertelnych krwawień związanych z przyjmowaniem dabigatranu. W maju 2014 r. FDA przedstawiło rezultaty badania Medicare porównującego stosowanie dabigatranu i warfaryny pod względem powikłań u 134000 badanych. U pacjentów przyjmujących dabigatran było mniejsze ryzyko całkowitej śmiertelności, udarów niedokrwiennych mózgu, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego niż u przyjmujących warfarynę, jednak krwawienia do przewodu pokarmowego były znacznie częstsze [40]. Ryzyko zawału serca było podobne w obu grupach. FDA utrzymało swoje stanowisko, iż stosowanie dabigatranu przynosi więcej korzyści w porównaniu do działań niepożądanych.

Tabela 2. Wskazania do stosowania nowych doustnych antykoagulantów

	DABIGATRAN	RYWAROKSABAN	APIKSABAN	EDOKSABAN
Prewencja udarów i zatorowości systemowej w niezastawkowym migotaniu przedsionków zgodnie ze skalą CHA2DS2-VASC	150 mg 2xdobę (CCR >30 ml/min) 110 mg 2xdobę • >=80 lat • 75–80 lat + małe ryzyko zakrzepowo-zatorowym i wysokie krwawienia • zapalenie żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym • CCr 30-50 ml/min + większe ryzyko krwawień	20 mg 1xdobę podczas posiłku (CCr >50 ml/min) 15mg 1xdobę (CCr 15–49 ml/min)	5 mg 2xdziennie 2,5 mg 2xdziennie (jak 2 z poniższych): • wiek ≥ 80 lat, • masa ciała ≤ 60 kg • stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl	60 mg 1xdobę (CCr 50-95 ml/min) 30 mg 1xdobę (CCr 15-50 ml/min)
Leczenie i prewencja wtórna ŻChZZ (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej)	150 mg 2xdobę (CCR>30ml/min) 110 mg 2xdobę • pacjenci >80 lat • przyjmujący równolegle werapamil Po min. 5 dniach pozajelitowego podawania antykoagulantów	15 mg 2xdobę przez 3 tyg., następnie 20 mg 1xdobę (CCr>50 ml/min) 15 mg 2xdobę przez 3 tyg., następnie 15 mg 1xdobę (CCr-15–49 ml/min)	10 mg 2xdobę przez 7 dni, następnie 5 mg 2xdobę. W zapobieganiu nawrotowej ŻG i ZP po 6 mies. 2,5 mg 2xdobę	60 mg 1xdobę (CCr>50 ml/min) 30 mg 1xdobę • (CCr 15-50 ml/min) • masa <60 kg • kiedy: chinidyna, werapamil, cyklosporyna, dronaderon, erytromycyna, ketokonazol Po min. 5 dniach pozajelitowego podawania antykoagulantów
Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych po aloplastyce całkowitej stawu kolanowego (leczenie 10-14 dni) lub biodrowego (leczenie 28-38 dni)	110 mg 2xdobę (dawka w ciągu 1-4h od zabiegu) 75 mg 2xdobę • CCr 30–50 ml/min • >75 lat • podczas stosowania z: amiodaronem, chinidyną, werapamilem	10 mg 1xdobę (dawka 6-10h po zabiegu) • CCr >30 ml/min; • CCR 15–29 ml/min – ostrożnie Krótszy okres leczenia (3 mies.) gdy: przemijające czynniki ryzyka. Dłuższy okres leczenia gdy stałe czynniki ryzyka, idiopatyczna ŻG	2,5 mg 2xdobę (dawka 12-24 h po zabiegu)	30 mg 1xdobę (CCr>50 ml/min) 15 mg 1xdziennie (CCr 30-50 ml/min) W tym wskazaniu tylko w Japonii
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o etiologii miażdżycowej u dorosłych osób po przebytych OZW		2,5 mg 2xdobę • z ASA • z ASA i kłopidogrelem lub tiklopidyną Jak najszybciej po stabilizacji, najwcześniej 24 h po, gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby przerwane		
Kardiowersja elektryczna	TAK	TAK	TAK	w trakcie badania [32]

CCr- klirens kreatyniny, ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ŻG - zakrzepica żył głębokich, ZP - zatorowość płucna, OZW - ostry zespół wieńcowy, ASA - kwas acetylosalicylowy, mies. - miesiąc

Tabela 3. Przeciwwskazania do stosowania nowych doustnych antykoagulantów

	DABIGATRAN	RYWAROKSABAN	APIKSABAN	EDOKSABAN
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • istotne klinicznie czynne krwawienie • ciężka niewydolność nerek (CCr<30) • znaczące ryzyko dużego krwawienia • sztuczna zastawka • reakcja alergiczna na lek • z innymi lekami przeciwkrzepliwymi z wyjątkiem zmiany leków • ciężkie choroby wątroby • przyjmując: ketokonazol, irtakonazole, cyklosporynę, dronedaron 	<ul style="list-style-type: none"> • istotne klinicznie czynnym krwawieniem • choroba wątroby z koagulopatią i niewydolnością wątroby B, C (wg Childa i Pugh'a) • znaczne ryzyko poważnych krwawień oraz w przypadku jednoczesnego leczenia innymi lekami przeciwzakrzepowymi, • niewydolność nerek (CCr<15) • złamanie bliższego odcinka kości udowej po operacji • protezy zastawkowe • ciąża i laktacja • dziedziczna nietolerancją galaktozy, pierwotny niedobór laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy 	<ul style="list-style-type: none"> • istotne klinicznie czynne krwawienie • choroba wątroby z koagulopatią • owrządzenie przewodu pokarmowego • niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego • operacja mózgu, kręgosłupa, operacja okulistyczna • niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe • żyłaki przełyku • wady rozwojowe układu tętniczno-żylnego, • z lekami przeciwkrzepliwymi z wyjątkiem zmiany leków • niedrożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego 	<ul style="list-style-type: none"> • istotne klinicznie krwawienie
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • zastawka biologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> • ZP hemodynamicznie niestabilna lub planowane leczenie trombolitycznie • z silnymi inhibitorami CYP3A4, GP i inhibitorami proteazy HIV • u dzieci i młodzieży do 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • proteza zastawek serca • z lekami przeciwplatekowymi • ZP hemodynamicznie niestabilna lub planowane leczenie trombolitycznie • CCr <15 lub dializowani • ciężkie choroby wątroby • z inhibitorami CYP3A4 i GP • alopastyka szyjki kości udowej • wrodzona nietolerancja galaktozy, zespół niedoboru laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy 	<ul style="list-style-type: none"> • mechaniczna zastawka serca • umiarkowana i ciężka stenoza mitralna • umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby (B i C wg Childa i Pugh'a) • z inhibitorami GP • niewydolność nerek (CCr<15) • ciąża i laktacja

CCr- klirens kreatyniny, GP- glikoproteina P

Zmiana leczenia przeciwkrzepliwego

W przypadku zmiany leczenia z VKA na dabigatran należy zaprzestać podawanie VKA. Podawanie dabigatranu należy rozpocząć, gdy INR osiągnie wartość <2,0. W praktyce już wartości INR 2,3-2,5 pozwalają rozpocząć leczenie dabigatranem, rywaroksabanem i apiksabanem, gdyż wydaje się to rozsądne u pacjentów leczonych ambulatoryjnie z dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, którzy mają ograniczony dostęp do pomiarów INR [46].

Przy zmianie leczenia z dabigatranu na VKA należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania na podstawie CCr. U osób z CCr >=50 ml/min rozpocząć stosowanie

VKA 3 dni przed przerwaniem przyjmowania dabigatranu, natomiast u osób z CCr <50 ml/min 2 dni przed.

W razie zmiany z HDCz na dabigatran, lek należy podać 0-2 h przed planowanym terminem podania następczej dawki HDCz lub w chwili przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego. Przy zmianie dabigatranu na HDCz, heparynę należy podać 12 h (AF) i 24 h (po alopastyce stawu kolanowego i biodrowego) po ostatniej dawce dabigatranu.

Monitorowanie leczenia

Dabigatran, podobnie jak wszystkie NOAC nie wymaga monitorowania parametrów krzepnięcia. W stan-

Tabela 4. Czas odstawienia nowych doustnych antykoagulantów przed planowym zabiegiem chirurgicznym

CCr	DABIGATRAN		RYWAROKSABAN		APIKSABAN		EDOKSABAN	
	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
>80 ml/min	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>24h
50-80 ml/min	>36h	>72h	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>24h
30-50 ml/min	>48h	>96h	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>24h
15-30 ml/min	b.d.	b.d.	>36h	>48h	>36h	>48h	>24h	>24h

CCr <15 ml/min przeciwwskazane do stosowania

CCr- klirens kreatyniny

dardowych badaniach koagulologicznych u większości pacjentów obserwuje się wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) do 40-60 s (po 2-8 h od przyjęcia leku) z zależnością liniową przy stężeniach do 200 ng/ml [50]. Natomiast przy dużym stężeniu leku PTT może być prawidłowy. Czas protrombinowy (PT) jest mniej czuły na działanie dabigatranu i może być wydłużony u części chorych, a stopień wydłużenia zależy od rodzaju odczynników tromboplastyny użytych do wykonywania testów. Czas trombinowy (TT) zmienia się nawet pod wpływem małych dawek leku. Jego wartości są nieoznaczalne w czasie przyjmowania dabigatranu. Prawidłowy TT umożliwia wykluczenie istotnego stężenia dabigatranu w surowicy. Lepszym testem jest rozcieńczony czas trombinowy (dTT), w którym osocze pacjenta rozcieńcza się w fizjologicznym osoczu. Umożliwia to ilościowy pomiar dabigatranu. Najbardziej odpowiednim testem do monitorowania leczenia dabigatranu wydaje się test z ekaryną (ETC), w którym aktywatorem protrombiny jest jad żmii. ECT ulega 2-4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów stosujących przewlekle dabigatran w dawce 150 mg co 12 h. Niestety test jest drogi i trudno dostępny, a dostępne metody nie zostały poddane walidacji.

Warto zauważyć, że stężenie leku wpływa na występowanie poważnych krwawień oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych. Subanaliza badania RELY wykazała, że średnie stężenie leku u pacjentów z badania RE-LY wynosiła odpowiednio dla dawki 110 mg i 150 mg 64,7 i 91,0 ng/ml, a wartości dla 10-90 percentyla 28,2-155 ng/ml i 39,8-215 ng/ml [42]. Można więc zauważyć że średnie stężenie dla dawki 150 mg było o 41% większe. Wykazano, iż czynnikami mającymi na nie wpływ są klirens kreatyniny, masa pacjenta (<50 lub >100) oraz płeć. U pacjentów >75 lat w porównaniu do grupy <65 lat stężenie leku było 67% wyższe, a ryzyko poważnych krwawień wzrosło 2-3 razy. Natomiast u pacjentów z CCr 30-50 stężenie leku było 2,29 razy większe niż u pacjentów z CCr >80, mimo to relatywne ryzyko krwawienia w porównaniu do warfaryny nie zmieniało się. Średnie stężenie u 323 pacjentów z poważnymi krwawieniami wynosiło 116 ng/ml, natomiast

u 5899 pacjentów bez poważnych krwawień 75,3 ng/ml. Średnie stężenie leku u pacjentów z udarem niedokrwionym nie różniło się w porównaniu do pacjentów bez zdarzenia. Nie ma jednej wartości stężenia leku, która byłaby optymalna dla wszystkich pacjentów, dlatego balansowanie między ryzykiem zakrzepowo-zatorowym i ryzykiem krwawienia podsuwa pomysł dostosowywania dawki dla każdego pacjenta.

Producent leku podjął próbę oceny potencjalnych korzyści z monitorowania stężenia leku i dostosowywania dawki, uwzględniając zarówno ryzyko poważnego krwawienia, jak i ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Dane z badania nie zostały niestety ujawnione. Deborah Cohen, powołując się na dokumenty wewnętrzne producenta pisze, iż rutynowe monitorowanie stężenia leku i indywidualne dostosowywanie dawki może zmniejszyć liczbę poważnych krwawień bez zwiększania ryzyka zakrzepowo-zatorowego (redukcja 30-40% w porównaniu z warfaryną) [9].

Zabiegi operacyjne

Około 10% pacjentów poddawanych procedurom chirurgicznym przyjmuje przewlekle doustne leki przeciwkrzepliwe. W badaniu RE-LY [17] wykazano, że co czwarty pacjent wymagał procedury chirurgicznej, a prawie 15% dwóch lub więcej [11]. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych.

Wydolność nerek wpływa na czas odstawienia dabigatranu, dlatego odstawianie leku przed zabiegami operacyjnymi powinno być uzależnione od obecnego CCr – dane przedstawiono w tabeli 4. Do podjęcia decyzji o pilnym zabiegu przydatne może być oznaczenie aPTT. Mimo braku bezpośredniej korelacji wartości aPTT ze stężeniem dabigatranu w surowicy krwi, to z pewnością prawidłowe wartości tego wskaźnika mogą odpowiadać za mniejsze krwawienie w czasie operacji. U pacjentów leczonych NOAC nie stosuje się terapii pomostowej heparyną.

Postępowanie w krwawieniu

Nie stworzono jeszcze swoistego antidotum dla NOAC, wszystkie substancje o prawdopodobnych zdolnościach do bezpośredniego odwrócenia działania dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu, są w fazie badań klinicznych. Wiele z wyników końcowych jest bardzo obiecujących i daje szansę na powstanie swoistej odtrutki w najbliższym czasie. Jednym z nich jest idarucizumab, będący humanizowanym fragmentem przeciwciała monoklonalnego przeciwko dabigatranowi [19].

Sposób postępowania w przypadku krwawienia w czasie stosowania dabigatranu w dużej mierze zależy od nasilenia i umiejscowienia źródła krwawienia. W przypadku małych krwawień bardzo ważne jest działanie miejscowe, zastosowanie ucisku bezpośredniego lub chirurgiczne zabezpieczenie miejsca krwawienia. Ponieważ dabigatran przeważnie jest wydalany z moczem, należy również intensywnie nawodnić chorego i utrzymywać należytą diurezę. W zagrażających życiu krwawieniach, jeśli inne metody leczenia są nieskuteczne, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek, można rozważyć hemodializę w celu szybszego usunięcia leku z organizmu.

Aby spróbować zapobiec wchłonięciu dabigatranu z przewodu pokarmowego można podać węgiel aktywowany, najpóźniej w ciągu 2 h od zażycia leku.

W razie nasilonego krwawienia zawsze należy odstawić przyjmowany lek; w sytuacji zagrożenia życia należy rozważyć podanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) albo rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) [24,35]. Dokładne dawki tych leków nie zostały określone, zalecane dawki to: aPCC 50–100 j./kg m.c., rVIIa- 90 µg/kg m.c. Należy pamiętać, że podawanie siarczanu protaminy, witaminy K, desmopresyny, aprotyny i antyfibrynolityków w takiej sytuacji nie ma uzasadnienia.

RYWAROKSABAN

Rywaroksaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, który wiąże zarówno jego postać wolną, jak i związaną z kompleksem protrombiny. Przez zablokowanie czynnika Xa stężenie trombiny obniża się, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko tworzenia zakrzepów w żyłach i tętnicach oraz wpływa na rozpuszczanie obecnych już zakrzepów. Rywaroksaban hamuje zarówno wewnątrzpochođną, jak i zewnątrzpochođną kaskadę krzepnięcia krwi, blokując enzym uczestniczący w wytwarzaniu trombiny. Rywaroksaban nie blokuje samej trombiny (czynnik II), nie wpływa też na liczbę i funkcję płytek krwi. Podstawowe dane farmakokinetyczne rywaroksabanu przedstawiono w tabeli 1. Rywaroksaban ze względu na podobną budowę do linezolidu, badany był pod kątem działania antybakteryjnego oraz możliwego uszkodzenia mitochondriów (mechanizm znany przy długotrwałym stosowaniu linezolidu). Oba przypuszczenia nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowanie rywaroksabanu obejmowały zarówno badania w prewencji pierwotnej (4 badania RECORD [18]), przedłużoną profilaktyką (badanie MAGELLAN [8]), terapią i wtórną prewencją zakrzepicy żyłnej (badania EINSTEIN-DVT [41], EINSTEIN-PE [40,41], EINSTEIN-EXTENSION [14,44]), profilaktyką u chorych z AF (badanie ROCKET-AF [39]) oraz prewencji dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (badanie ATLAS-ACS 2 TIMI 51 [6,37]). Na podstawie wyników końcowych badań RECORD [18] udowodniono większą skuteczność rywaroksabanu w porównaniu z enoksaparyną w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych (wymiana stawu biodrowego lub kolanowego). Zarówno liczba powikłań zakrzepowych, jak i zgonów była statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych rywaroksabanem, przy nieznacznie zwiększonym ryzyku krwawienia. Na podstawie randomizowanego badania ROCKET-AF [39] oceniającym 14 264 pacjentów z AF udowodniono, że rywaroksaban jest podobnie skuteczny i bezpieczny co warfaryna. Pacjenci przyjmowali rywaroksaban w dawce 20 mg jeden raz na dobę (15 mg w przypadku, gdy CCr wynosił 30-49 ml/min) lub byli leczeni warfaryną z docelowymi wartościami INR 2-3. Dawka mniejsza była podobnie skuteczna, ale bardziej bezpieczna w porównaniu z warfaryną, natomiast dawka większa przy podobnym do warfaryny ryzyku krwawień, okazała się bardziej skuteczna w zmniejszeniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Badanie X-VERT udowodniło porównywalną skuteczność, co VKA u pacjentów przed planowaną kardiowersją elektryczną [5]. Badanie ATLAS-ACS 2 TIMI 51 [6,37] wykazało, iż rywaroksaban w dawce 2,5 mg dodany do standardowej terapii przeciwplatekowej u pacjentów po OZW znacząco zmniejszał śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo (2,7 vs. 4,1%, P = 0,002), jednak zwiększał liczbę dużych krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (2,1 vs. 0,6%, P<0,001) i wewnątrzczaszkowych krwawień (0,6 vs. 0,2%, P = 0,009), bez krwawień śmiertelnych (0,3 vs. 0,2%, P = 0,66).

W 2008 r. (30 września) Komisja Europejska dopuściła rywaroksaban w całej Unii Europejskiej w prewencji ŻChZZ u pacjentów po wymianie stawu kolanowego i biodrowego, a w listopadzie w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Obecnie rywaroksaban jest zarejestrowany w Polsce w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, w profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytych planowym zabiegu alopastyki stawu biodrowego (leczenie 28-38 dni) lub kolanowego (leczenie 10-14 dni) 110 mg 2 x dobę w ciągu 1-4 h od zabiegu, następnie 75 mg 2 x dobę, w profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o etiologii miażdżycowej u dorosłych osób po przebytych OZW (z kwasem acetylosalicylowym +/- klopidoğrel) 150 mg 2 x dobę u pacjentów z CCR>30 ml/min i w tej samej dawce w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Rywaroksaban nie może być stosowany u pacjentów z istotnym klinicznie czynnym krwawieniem, chorobą wątroby występującą z koagulopatią i istotnie klinicznie zwiększonym ryzykiem krwawienia (także z niewydolnością wątroby klasy B i C wg klasyfikacji Childa i Pugh'a) oraz w niewydolności nerek (CCr <15 ml/min). W niewydolności nerek z CCr 15-49 ml/min należy zmniejszyć dawkę do 15 mg/d. Należy szczegółowo poinformować chorego o dawkowaniu, postępowaniu przy ominięciu jednej dawki, ryzyku związanym z brakiem współpracy i z zażywaniem innych leków oraz o konieczności zgłaszania wszystkich działań niepożądanych. Obecne wskazania i przeciwwskazania do stosowania dabigatranu przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w 11 badaniach klinicznych fazy III u 32625 pacjentów. Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem rywaroksabanu (1-10%) są krwawienia [6,7,8,14,26,30,31,33,39]. Do krwawienia może dojść z każdego organu i tkanki. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia rywaroksabanem są ciężkie krwawienia wewnętrzne. W porównaniu do chorych leczonych VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (krwawienia z dziąseł oraz z nosa, z układu moczowo-płciowego i przewodu pokarmowego). Innymi działaniami niepożądanymi ocenionymi jako występujące często (>1/100 do 1/10 osób) w czasie stosowania rywaroksabanu są nudności, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja, zaparcia i biegunki, zawroty głowy, ból głowy, niedokrwistość, świąd, wysypka, zaburzenie czynności nerek, hipotensja, gorączka, osłabienie, obrzęk obwodowy (głównie kostek i stóp) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zmiana leczenia przeciwkrzepliwego

Przy zmianie leczenia z rywaroksabanu na VKA, należy rozpocząć od jednoczesnego podawania rywaroksabanu i VKA do czasu osiągnięcia terapeutycznych wartości INR (INR \geq 2). Przez pierwsze 2 dni należy przyjmować standardowe dawki początkowe VKA, a w następnych dniach dawkowanie należy modyfikować w zależności od wyniku INR. W okresie przyjmowania obu leków przeciwzakrzepowych wartości INR należy oznaczać tuż przed przyjęciem następnej dawki rywaroksabanu. Po odstawieniu rywaroksabanu kolejny wiarygodny pomiar INR można wykonać po 24 h od przyjęcia ostatniej dawki leku.

W razie zamiany VKA na rywaroksaban, należy przerwać stosowanie VKA, a podawanie rywaroksabanu można rozpocząć, kiedy wartość INR spadnie poniżej 3 u pacjentów z AF lub poniżej 2,5 u pacjentów z ŻCHZZ.

Przy zmianie z leczenia rywaroksabanem na lek przeciwkrzepliwý podawany pozajelitowo postępowanie jest podobne jak przy zamianie dabigatranu. Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwkrzepliwego należy podać

w czasie należytnej kolejnej dawki rywaroksabanu (po 24 h od ostatniej dawki leku). Przy zmianie z pozajelitowych leków przeciwkrzepliwych na rywaroksaban lek powinien być podany w zaplanowanym terminie zastosowania następnej dawki pozajelitowego leku lub maksymalnie do 2 h przed tym terminem.

Monitorowanie leczenia

Podobnie jak w innych NOAC nie trzeba monitorować parametrów układu krzepnięcia i dostosowywać dawki w czasie codziennego stosowania. U pacjentów przyjmujących rywaroksaban czas PT jest wydłużony. Niestety nie ma zależności między wynikiem przeciwkrzepliwym a wartością PT. Również prawidłowa wartość PT nie wyklucza działania przeciwkrzepliwego rywaroksabanu. Lek wydłuża także APTT, zwłaszcza jeśli zostanie zmierzone bezpośrednio po podaniu leku oraz w przypadku stosowania większej dawki, jednak zależność ta jest zmienna u poszczególnych chorych, w związku z czym nie jest zalecana do monitorowania działania rywaroksabanu. Nie dochodzi do wydłużenia TT ani zmniejszenia stężenia fibrynogenu pod wpływem przyjmowania rywaroksabanu. Prawdopodobnie najbardziej dokładnym testem oceniającym antykoagulacyjne działanie leku jest oznaczenie aktywności czynnika anty-Xa.

Zabiegi operacyjne

W razie konieczności przeprowadzenia zabiegu inwazyjnego lub interwencji chirurgicznej, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej przerwać stosowanie leku co najmniej 24 h wcześniej (dane przedstawione w tabeli 4).

Jeżeli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, należy dokładnie ocenić ryzyko wystąpienia masywnego krwawienia u chorego i porównać je z ryzykiem opóźnienia interwencji chirurgicznej. Stosowanie rywaroksabanu należy rozpocząć jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym, pod warunkiem, że pozwala na to indywidualna sytuacja kliniczna i u chorego nie występują zaburzenia krzepnięcia.

Postępowanie w krwawieniu

Obecnie, mimo wielu obiecujących wyników badań klinicznych, nie ma dostępnej swoistej odtrutki dla rywaroksabanu. Wskazane jest przede wszystkim intensywne leczenie objawowe. Jeśli w badaniach koagulologicznych obserwuje się wydłużony czas PT i APTT istnieje duże ryzyko, że do krwawienia doszło z powodu przedawkowania rywaroksabanu. W takiej sytuacji można spróbować zapobiec jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego przez podanie węgla aktywowanego, najpóźniej w ciągu 2 h od zażycia leku. Ponieważ rywaroksaban w większości jest wydalany z moczem, należy również intensywnie nawodnić chorego i utrzymywać należyłą diurezę. W przeciwnieństwie do dabigatranu hemodializa nie przyspieszy eliminacji leku z organizmu z powodu łatwego wiązania

się leku z białkami osocza. Dlatego u chorych po przedawkowaniu rywaroksabanu hemodializa nie jest zalecana.

W razie masowego krwawienia i krwawień zagrażających życiu należy rozważyć zastosowanie rVIIa lub PCC [13]. Podobnie jak w przypadku dabigatranu dokładne dawki obu preparatów nie zostały określone, a dawki sugerowana to 90 µg/kg m.c. dla rVIIa i 50 j./kg m.c. dla PCC.

APIKSABAN

Apiksaban jest bardzo selektywnym i silnym inhibitorem zarówno wolnego jak i związanego z protrombiną czynnika Xa. Nie wpływa bezpośrednio na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje ich agregację wywołaną trombiną. Działanie przeciwko czynnikowi Xa wykazuje zależność liniową ze stężeniem apiksabanu w osoczu. Dokładne dane farmakokinetyczne przedstawiono w tabeli 1.

Na początku skuteczność apiksabanu była badana w profilaktyce powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych poddanych operacjom ortopedycznym. Badanie ADVANCE 3 (Apixaban Dosed Orally versus Anticoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism 3) [33] było badaniem oceniającym grupę chorych poddawanych zabiegowi alloplastyki stawu biodrowego. Analogiczne badanie ADVANCE-2 [34] dotyczyło pacjentów poddawanych zabiegowi aloplastyki stawu kolannowego. Autorzy obu badań wykazali, że apiksaban jest nie tylko skuteczniejszy niż enoksaparyna w zapobieganiu powikłaniom zatorowo-zakrzepowym, lecz również nie zwiększał ryzyko krwawienia.

W badaniu ARISTOTLE (the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial) [27] apiksaban porównano z warfaryną u pacjentów z AF oraz co najmniej z jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru. W badaniu tym udowodniono zmniejszone ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej o 21%, ciężkiego krwawienia o 31%, a zgonu o 11% w grupie przyjmującej apiksaban. Na każde 1000 pacjentów leczonych przez 1,8 roku apiksaban w porównaniu z warfaryną zapobiegał udarom u 6 pacjentów, ciężkiemu krwawieniu u 15, a zgonowi w 8 przypadkach. Najkorzystniejsze działanie zaobserwowano w unikaniu udarów krwotocznych (u 4 na 1000 leczonych pacjentów).

W badaniu APPRAISE-2 [4] oceniano dołączenie apiksabanu w dawce 5 mg 2 razy na dobę do standardowego leczenia przeciwplatekowego w przebiegu OZW. Leczenie apiksabanem w porównaniu z placebo wiązało się ze znacznym wzrostem ryzyka krwawienia, bez istotnego wpływu na częstość występowania nawrotu incydentów niedokrwiennych.

W badaniu AVERROES [10], do którego kwalifikowano pacjentów niezakwalifikowanych do przyjmowania VKA, porównywano działanie apiksabanu z kwasem acetylosali-

cylowym (ASA), wykazując przewagę apiksabanu w zapobieganiu udaru niedokrwiennego mózgu przy podobnej częstości krwawień.

Natomiast w badaniu AMPLIFY [1] porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną w leczeniu ŻCHZZ i AMPLIFY-EXT [2] porównującym apiksaban z placebo w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ŻCHZZ wykazano taką samą skuteczność apiksabanu przy mniejszej częstości krwawień (AMPLIFY) oraz przewagę apiksabanu nad placebo przy podobnej częstości krwawień (AMPLIFY-EXT).

Komisja Europejska dopuściła apiksaban do użytku w Unii Europejskiej w maju 2012 r., natomiast FDA w grudniu 2012 r. W sierpniu 2014 r. dołączono rejestracje apiksabanu w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Obecnie dostępne są dwie dawki leku 2,5 mg i 5 mg. Dokładne wskazania i przeciwwskazania do stosowania apiksabanu przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w czasie stosowania apiksabanu, podobnie jak innych NOAC są krwawienia, które mogą potencjalnie zagrażać życiu. Krwawienie może być o niewielkim nasileniu, lecz może być masowe i prowadzić do niedokrwistości. U chorych przyjmujących apiksaban często obserwuje się krwiaki w miejscu urazu, krwawienie z pochwy oraz cewki moczowej. Rzadziej obserwuje się krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienia z nosa oraz krwawienia pooperacyjne. Jedynie u 1 na 10000 pacjentów dochodzi do krwawień zagrażających życiu, w tym krwawień do ośrodkowego układu nerwowego.

U chorych przyjmujących apiksaban można zaobserwować przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych i niedociśnienie.

Zmiana leczenia

Przy zmianie leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na apiksaban i odwrotnie, lek podaje się po kolejnej planowej dawce.

Przy zmianie z VKA na apiksaban należy odstawić VKA i podawać apiksaban, gdy INR <2,0. Natomiast przy zmianie z apiksabanu na VKA podaje się jednocześnie apiksaban i VKA do czasu INR ≥ 2,0.

Monitorowanie leczenia

Należy pamiętać, że w czasie leczenia apiksabanem nie jest wymagane rutynowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi. U osób stosujących apiksaban dochodzi do wydłużenia APTT. Brak jednak korelacji między dawką przyjmowanego leku a stopniem wydłużenia APTT, co po-

woduje że pomiar APTT nie jest zalecany do monitorowania antykoagulacyjnego działania leku. U osób przyjmujących apiksaban wydłuża się również PT. Podobnie jak w przypadku APTT nie zaobserwowano ścisłej korelacji między dawką a stopniem wydłużenia PT.

Zabiegi operacyjne

W razie planowego zabiegu operacyjnego u chorego przyjmującego apiksaban lek należy odstawić co najmniej 48 h przed zabiegiem chirurgicznym obarczonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem krwawienia. W zabiegach planowych obarczonych małym ryzykiem krwawienia lek należy odstawić co najmniej 24 h przed interwencją. Dotyczy to również tych procedur, w których można przewidywać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne bądź będzie łatwe do opanowania (dane przedstawiono w tabeli 4). W razie konieczności wykonania zabiegu w trybie pilnym, należy zachować szczególnie ostrożność i uwzględnić zwiększone ryzyko krwawienia. Zawsze jest konieczna dokładna ocena pilności zabiegu. Przyjmowanie apiksabanu po zabiegu chirurgicznym należy wznowić możliwie jak najszybciej po zakończonej interwencji chirurgicznej, jeśli tylko pozwala na to stan kliniczny pacjenta i została przywrócona prawidłowa hemostaza w organizmie.

Postępowanie w krwawieniu

W przypadku ciężkiego krwawienia u pacjentów przyjmujących apiksaban należy rozważyć zastosowanie rVIIa, w sugerowanej dawce 90 µg/kg m.c. Nie prowadzono dotychczas badań nad odwracaniem antykoagulacyjnego działania apiksabanu za pomocą PCC i aPCC. W razie przedawkowania leku, podobnie jak przy innych NOAC, można zapobiec jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego przez zastosowanie węgla aktywowanego. Należy jednak pamiętać, że musi być podany w ciągu 3 h od przyjęcia dawki leku. Na podstawie wykonanych badań klinicznych nie udowodniono, aby wykonanie dializy przyspieszało eliminację apiksabanu z organizmu.

EDOKSABAN

Edoksaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, hamuje również aktywność związaną z protrombinazą oraz agregacją płytek zależną od trombiny. Dokładne dane farmakokinetyczne przedstawiono w tabeli 1.

Badania kliniczne z udziałem edoksabanu objęły prawie 34000 pacjentów, rozpoczęto je od porównania skuteczności edoksabanu z enoksaparyną w profilaktyce ŻCHZZ u pacjentów po operacji stawu biodrowego (STARS J-V) [22] i kolanowego (STARS E-III) [24], wykazując przewagę edoksabanu przy podobnej liczbie krwawień. Badanie ENGAGE AF-TIMI 48 [25], które porównywało stosowanie edoksabanu z warfaryną u pacjentów z migotaniem przedsionków, wykazało podobne działanie w redukcji udarów mózgu co warfaryna przy 20% redukcji dużych krwawień. Jednak u pacjentów z CCR>95 ml/min stwier-

dzono zwiększone ryzyko udaru mózgu. Następnym projektem było badanie Hokusai-VTE [31], które porównywało działanie edoksabanu do warfaryny u pacjentów z ŻCHZZ, wykazując brak istotnych różnic w działaniu edoksabanu, przy 19% redukcji znaczących klinicznie krwawień u pacjentów z ŻCHZZ.

W kwietniu 2011 r. edoksaban został zarejestrowany w Japonii w prewencji VTE po dużych zabiegach ortopedycznych, a we wrześniu 2014 r. w prewencji AF i leczeniu oraz profilaktyce wtórnej VTE. Edoksaban jest też zarejestrowany w USA, a pierwszym europejskim krajem gdzie został zarejestrowany jest Szwajcaria.

Wskazania i przeciwwskazania do stosowania edoksabanu przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Działania niepożądane

Główne działania niepożądane to krwawienie (przede wszystkim z przewodu pokarmowego), anemia, wysypka, nieprawidłowe parametry wątrobowe. Zwrócono uwagę na krwiaki wewnątrzkręgowo lub podtwardówkowe u pacjentów poddawanych znieczuleniu do kanału kręgowego lub punkcji lędźwiowej.

Zmiana leczenia

Przy zmianie leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na edoksaban i odwrotnie, lek podaje się po kolejnej planowej dawce.

Przy zmianie z VKA na edoksaban należy odstawić VKA i podawać edoksaban, gdy INR<2,5. Natomiast przy zmianie z edoksabanu na VKA podaje się jednocześnie edoksaban w malejącej dawce (60, 30, 15 mg) i VKA do czasu INR≥ 2,0.

Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia edoksabanem nie jest wymagane rutynowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi. Standardowe testy (PT, aPTT) nie służą do oceny aktywności edoksabanu. Jednak wskaźniki te są wydłużone, ale nie ma to związku z dawką przyjmowanego leku. Edoksaban należy wstrzymać minimum 24 h przed zabiegiem (tabela 4).

Postępowanie w krwawieniu

Nie ma odtrutki dla edoksabanu, podobnie jak dla innych inhibitorów Xa w razie masywnego krwawienia u pacjentów przyjmujących edoksaban należy rozważyć zastosowanie rVIIa w sugerowanej dawce 90 µg/kg m.c. lub PCC w dawce 50 j./kg m.c. [52]. Nie udowodniono, aby wykonanie hemodializy przyspieszało eliminację edoksabanu z organizmu. Obecnie trwają badania nad odwróceniem działania inhibitorów czynnika Xa. W fazie badań klinicznych jest rekombinowana pochodna czynnika Xa pozbawiona aktywności katalitycznej i błonowej (andexanet alpha) [28].

PODSUMOWANIE

Obecnie NOAC są coraz częściej stosowanymi lekami przeciwkrzepliwymi zarówno w ŻCHZZ, AF czy profilaktyce po OZW. Z powodu wielu zalet nowej klasy leków, trwają badania nad nowocześniejszymi lekami z tej grupy, które przy takiej samej skuteczności cechowały się mniejszą liczbą działań niepożądanych (betriksaban, dareksaban) [3]. Jednocześnie rozwijane są również nowe kierunki w leczeniu przeciwkrzepliwym – inhibitorzy czynnika XI, XII, prekali-

kreiny i wysokocząsteczkowego kininogenu [51]. Intensywnie poszukuje się także leki mogących odwrócić działanie dostępnych na rynku NOAC (idarucizumab, andexanet alfa) [28]. Znalezienie skutecznego antidotum jest jednym z głównych celów najnowszych badań poświęconych NOAC. Należy pamiętać, że rozwój nowych leków przeciwkrzepliwych, to głównie ostatnie dziesięciolecie, nie ma jeszcze długotrwałych obserwacji związanych z ich stosowaniem. Ciągłe potrzebne są duże perspektywne i obserwacyjne badania z zastosowaniem tej grupy leków.

PISMIENICTWO

- [1] Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I., AMPLIFY Investigators: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 799-808
- [2] Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I., PLIFY-EXT Investigators: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 699-708
- [3] Ahrens I., Peter K., Lip G.Y., Bode C.: Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. Drugs under clinical investigation. *Discov. Med.*, 2012; 13: 445-450
- [4] Alexander J.H., Lopes R.D., James S., Kilaru R., He Y., Mohan P., Bhatt D.L., Goodman S., Verheugt F.W., Flather M., Huber K., Liaw D., Husted S.E., Lopez-Sendon J., De Caterina R. i wsp.: Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 699-708
- [5] Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y., Talajic M., Scanavacca M., Vardas P.E., Kirchhof P., Hemmrich M., Lanius V., Meng I.L., Wildgoose P., van Eickels M. i wsp.: Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.*, 2014; 35: 3346-3355
- [6] Cavender M.A., Gibson C.M., Braunwald E., Wiviott S.D., Murphy S.A., Toda Kato E., Plotnikov A.N., Amuchástegui M., Oude Ophuis T., van Hessem M., Mega J.L.: The effect of rivaroxaban on myocardial infarction in the ATLAS ACS 2 - TIMI 51 trial. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2015; 4: 468-474
- [7] Clot drug "could save thousands." BBC, 2008. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7354818.stm> (15.05.2015)
- [8] Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R., Haskell L., Hu D., Hull R., Mebazaa A., Merli G., Schellong S., Spyropoulos A.C., Tapson V., MAGELLAN Investigators: Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 513-523
- [9] Cohen D.: Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*, 2014; 349: g4670
- [10] Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A. i wsp.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 806-817
- [11] Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R. i wsp.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 1139-1151
- [12] Diener H.C., Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators: Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 21: 279-293
- [13] Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., Meijers J.C., Buller H.R., Levi M.: Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011; 124: 1573-1579
- [14] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H. i wsp.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 363: 2499-2510
- [15] Eriksson B.I., Agnelli G., Cohen A.T., Dahl O.E., Mouret P., Rosenthal N., Eskilson C., Nylander I., Frison L., Ogren M., METHRO III Study Group: Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb. Haemost.*, 2003; 89: 288-296
- [16] Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosenthal N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Kälebo P., Christiansen A.V., Hantel S., Hettiarachchi R., Schnee J., Büller H.R., RE-MODEL Study Group: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost.*, 2007; 5: 2178-2185
- [17] Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosenthal N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Prins M.H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Büller H.R., RE-NOVATE Study Group: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007; 370: 949-956
- [18] Eriksson B.I., Kakkar A.K., Turpie A.G., Gent M., Bandel T.J., Homering M., Misselwitz F., Lassen M.R.: Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2009; 91: 636-644
- [19] FDA Grants Priority Review to Boehringer Ingelheim's Biologics License Application for Idarucizumab*. FierceBiotech. <http://www.fiercebitech.com/press-releases/fda-grants-priority-review-boehringer-ingelheims-biologics-license-applicat> (15.05.2015)
- [20] Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L., Bounameaux H., Francis C.W., Eriksson H., Lundström T., Berkowitz S.D., Nyström P., Thorsén M., Ginsberg J.S., THRIVE Treatment Study Investigators: Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 681-689
- [21] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm> (15.05.2015)
- [22] Friedman R.J., Dahl O.E., Rosenthal N., Caprini J.A., Kurth A.A., Francis C.W., Clemens A., Hantel S., Schnee J.M., Eriksson B.I., RE-MODELIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees: Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb. Res.*, 2010; 126: 175-182
- [23] Fuji T., Fujita S., Tachibana S., Kawai Y., Koretsune Y., Yamashita T., Nakamura M.: Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arth-

roplasty: STARS J-V trial. *Blood*, 2010; 116: 1360

[24] Fuji T, Wang C.J., Fujita S, Kawai Y, Nakamura M., Kimura T, Ibusuki K., Ushida H., Abe K., Tachibana S.: Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb. Res.*, 2014; 134: 1198-1204

[25] Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.L., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M. i wsp.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 2093-2104

[26] Go A.S., Hylek E.M., Chang Y., Phillips K.A., Henault L.E., Capra A.M., Jensvold N.G., Selby J.V., Singer D.E.: Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003; 290: 2685-2692

[27] Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G. i wsp.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 981-992

[28] Greinacher A., Thiele T., Selleng K.: Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb. Haemost.*, 2015; 113: 931-942

[29] Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007; 146: 857-867

[30] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P., European Heart Rhythm Association: European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 625-651

[31] Hokusai-VTE Investigators, Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., Mercuri M., Middeldorp S., Prins M.H., Raskob G.E., Schellong S.M., Schwocho L., Segers A., Shi M., Verhamme P., Wells P.: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 1406-1415

[32] Kwiatkowska W., Knysz B., Gąsiorowski J., Witkiewicz W.: Deep vein thrombosis of the lower limbs in intravenous drug users. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 510-520

[33] Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., Pineo G., Chen D., Ramirez L.M., ADVANCE-3 Investigators: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 363: 2487-2498

[34] Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Hornick P., ADVANCE-2 investigators: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010; 375: 807-815

[35] Lindahl T.L., Wallstedt M., Gustafsson K.M., Persson E., Hillarp A.: More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb. Res.*, 2015; 135: 544-547

[36] Lip G.Y., Merino J., Ezekowitz M., Ellenbogen K., Zamoryakhin D., Lanz H., Jin J., Al-Saadi N., Mercuri M., Goette A.: A prospective evaluation of edoxaban compared to warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: the Edoxaban vs. warfarin in subjects Undergoing cardioVersion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF) study. *Am. Heart J.*, 2015; 169: 597-604

[37] Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Burton P., Kiss R.G., Parkhomenko A., Tendra M., Widimsky P., Gibson C.M.: Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 61: 1853-1859

[38] Mendell J., Tachibana M., Shi M., Kunitada S.: Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 2011; 51: 687-694

[39] Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A. i wsp.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 883-891

[40] Prandoni P.: Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study. *Eur. J. Haematol.*, 2012; 89: 281-287

[41] Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., van Bellen B., Bounameaux H., Brighton T.A., Cohen A.T., Davidson B.L., Decousus H., Raskob G.E., Berkowitz S.D., Wells P.S., EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb. J.*, 2013; 11: 21

[42] Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Nehmiz G., Wang S., Wallentin L., RE-LY Investigators: 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: 321-328

[43] RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg J.S., Davidson B.L., Comp P.C., Francis C.W., Friedman R.J., Huo M.H., Lieberman J.R., Muntz J.E., Raskob G.E., Clements M.L., Hantel S., Schnee J.M., Caprini J.A.: Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J. Arthroplasty*, 2009; 24: 1-9

[44] Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W.: Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2011; 9: 841-844

[45] Schulman S.: Treatment of venous thromboembolism with dabigatran. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012; 18: 410-415

[46] Schulman S., Crowther M.A.: How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*, 2012; 119: 3016-3023

[47] Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z., RE-COVER Study Group: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 2342-2352

[48] Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Kvamme A.M., Friedman J., Mismetti P., Goldhaber S.Z., RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 709-718

[49] Schulman S., Wählander K., Lundström T., Clason S.B., Eriksson H., THRIVE III Investigators: Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1713-1721

[50] Undas A., Pasiński T., Windyga J., Crowther M.: Practical aspects of new oral anticoagulant use in atrial fibrillation. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2014; 124: 124-135

[51] Van Montfoort M.L., Meijers J.C.: Recent insights into the role of the contact pathway in thrombo-inflammatory disorders. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2014; 2014: 60-65

[52] Zahir H., Brown K.S., Vandell A.G., Desai M., Maa J.F., Dishy V., Lomeli B., Feussner A., Feng W., He L., Grosso M.A., Lanz H.J., Antman E.M.: Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*, 2015; 131: 82-90

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.