

Leczenie krwawień u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi

Managing bleeding complications treatment in patients with acute coronary syndromes

Joanna Chochoł-Labun, Jacek Górski

Klinika Chorób Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Aktualnie hospitalizowani pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi są najczęściej obciążeni wieloma różnymi dodatkowymi chorobami, predysponującymi ich do powikłań krwotocznych w sytuacji stosowania obowiązującej, standardowej terapii (2–3 leki przeciwplateletowe, przeciwkrzepliwie, niekiedy równocześnie antagonistą witaminy K). W artykule omówiono dostępne działania i leki stosowane w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 179–182

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, leki przeciwplateletowe i przeciwkrzepliwie, powikłania krwotoczne, terapia

ABSTRACT

Standard therapy of acute coronary syndromes includes 2–3 antiplatelet agents and a panel of variety anticoagulants. Bleeding complications, often serious are common especially in older patients with chronic comorbidities. In the statement authors discuss shortly the management of these complications.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 179–182

Key words: acute coronary syndromes, antiplatelet agents, anticoagulants, bleeding complications, therapy

Wraz z postępującym rozwojem działań w zakresie kardiologii interwencyjnej w ciągu ostatnich 10 lat grupa chorych otrzymujących różne leki przeciwplatetowe i przeciwkrzepliwie podczas angioplastyki i podawanych w zaleceniach po interwencjach istotnie się zwiększa. Równocześnie w okresie tym radykalnie zmienił się profil pacjentów trafiających do pracowni hemodynamiki i to nie tylko w zakresie zmian proporcji w ramach ostrych zespołów wieńcowych (zawał serca z uniesieniem odcinka ST [STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*]/zawał serca bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*]), ale również ze względu na fakt, że są to pacjenci znacznie starsi, obciążeni dodatkowymi schorzeniami: cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek i niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, po leczeniu różnych nowotworów, często po chemio- i radioterapii, po zabiegach ortopedycznych lub naczyniowych czy, wreszcie, po udarach mózgu, a także z przewlekłymi stanami zapalnymi śluzówki przewodu pokarmowego, często po krwawieniach z różnych jego odcinków, jak również długotrwale leczonych antykoagulantami doustnymi z wielorakich wskazań oraz kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) i/lub kłopidogrelem — po wcześniejszych interwencjach wieńcowych.

Wszyscy wymienieni chorzy są szczególnie narażeni na powikłania krwotoczne i w każdym przypadku interwencji wieńcowej powinni podlegać ocenie ryzyka tych powikłań, które stanowią drugi, pod względem częstości, po niedokrwieniu rodzaj zdarzeń o fundamentalnym wpływie na ich dalsze losy [1–4].

W związku z obowiązującymi niejednorodnymi i różnymi klasyfikacjami występujących krwawień różne są także szacunki odnośnie do występowania tych powikłań i wynoszą od 2–5% w randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących dość wyselekcjonowane grupy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Górski
Klinika Chorób Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej w Gdyni, GUMed
ul. Powstania Styczniowego 9B, 81–519 Gdynia
tel./faks: 58 622 33 54
e-mail: jacekgor@gumed.edu.pl

chorych, do 15% u pacjentów z odpowiednich rejestrów [5–7].

Znacznie wyższe odsetki powikłań krwotocznych są podawane w publikacjach dotyczących leczenia inwazyjnego osób w podeszłym wieku [8, 9].

Oczywiście, ryzyko wystąpienia tych powikłań wiąże się, z jednej strony, z dawką i rodzajem podawanego leku przeciwplatekowego i/lub przeciwkrzepliwego, ale, z drugiej, z tak zwanymi czynnikami ryzyka tych powikłań wynikającymi z, już wcześniej wymienionych, dodatkowych obciążeń chorego. Równocześnie udowodniono, że wystąpienie krwawienia wybitnie wpływa na rokowanie, a śmiertelność chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, u których wystąpiło krwawienie, wzrasta do 16%, a nawet do 22% w porównaniu z grupą bez tego powikłania [9–12]. Czy można zatem ograniczyć, a może nawet uniknąć tych zdarzeń?

Z jednej strony, znany jest wieloczynnikowy „model” poważnych krwawień u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, z drugiej zaś — są do dyspozycji praktyczne skale oceny ryzyka tych powikłań [9, 13, 14]. Zatem, zastosowanie jednej z tych skal do oceny zagrożenia krwotocznego w każdym przypadku działań interwencyjnych pozwala na wyodrębnienie pacjentów z grup wysokiego ryzyka. W tym przypadku można rozważyć, jak zmodyfikować dawkę jednego lub kilku leków lub też zastosować inny lek zamiast tego, po którym zagrożenie krwawieniem może być większe, oraz czy, ewentualnie, nie zrezygnować z jednego z kilku standardowo stosowanych leków.

Warto nadmienić, że przeprowadzona w klinice autorów niniejszej pracy ocena zagrożenia krwawieniem w licznej grupie chorych poddawanych terapii interwencyjnej wykazała, że większość z nich, ze względu na podeszły wiek oraz obecność wielu różnych dodatkowych schorzeń, znajduje się w grupie istotnie podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Niestety wydaje się, że oceny tego typu są nieczęsto stosowane. Równocześnie — wedle danych z rejestrów — wielu chorym w podeszłym wieku podawano zbyt duże standardowe dawki inhibitorów glikoprotein płytkowych, a także innych leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych, i mimo znanych wskazań rzadko zastępowano inhibitory glikoprotein i heparynę biwalirudyną, po której obserwuje się mniejszą liczbę powikłań krwotocznych [11, 13, 14].

Co więcej, ze względu na dostępność nowych, silnie działających leków przeciwplatekowych, nierzadko, u części pacjentów, poza wskazaniami wynikającymi ze standardów, są stosowane niejako „na zapas”, na przykład

prasugrel w miejsce kłopidogrelu — silniej działający lek to, być może, lepsza ochrona przeciwzakrzepowa, ale na pewno także większe zagrożenie krwotoczne.

Nie jest również wykluczone, że u niektórych chorych obciążonych niskim ryzykiem zakrzepowym, a wysokim ryzykiem krwawienia można zaryzykować przeprowadzenie angioplastyki z podaniem samych leków przeciwplatekowych — ASA i kłopidogrelu (prasugrelu? tikagreloru?) lub też istotnie zmniejszyć dawkę heparyny [8, 10]. Warto ponadto pamiętać, że podawanie fondaparinuksu, w razie podjęcia działań interwencyjnych, wymaga zastosowania dodatkowo heparyny standardowej, co również może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia.

Niepodważalny jest fakt, że korzystanie z dostępu naczyniowego przez tętnicę promieniową istotnie zmniejsza zagrożenie krwawieniem, jednak wciąż dostęp ten jest stosunkowo rzadko wykorzystywany, być może ze względu na trudności techniczne i na fakt zwiększonej ekspozycji operatora na promieniowanie [11].

W terapii ostrych zespołów wieńcowych celem stosowania leków przeciwplatekowych jest zahamowanie aktywności płytek, a miarą ich działania — stopień zablokowania agregacji. Natomiast leki przeciwkrzepliwie, które upośledzają, a w pomiarach — wydłużają czas krzepnięcia krwi, opisuje się odpowiednimi, prostymi i łatwo dostępnymi badaniami, na przykład za pomocą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) dla heparyny standardowej i biwalirudyny [15, 16]; w przypadku enoksaparyny i fondaparinuksu do kontroli ich działania konieczne jest oznaczenie aktywności anty-Xa, co wykorzystują tylko niektóre przygotowane do tego laboratoria, zaś proste testy badania krzepnięcia krwi są w tym przypadku nieprzydatne [17]. Zatem, w przypadku podawania tych leków należy szczególnie przestrzegać dawek i standardów, ponieważ kontroli tego działania praktycznie się nie stosuje.

Czy w przypadku krwawienia występującego u chorego z ostrym zespołem wieńcowym otrzymującego standardowe leki celowe (i możliwe) jest ustalenie „winowajcy”, czy też bezpieczniej jest założyć, że powikłanie jest wynikiem łącznego działania wszystkich zastosowanych leków?

W przypadku rozległego krwawienia/krwotoku należy niezwłocznie przetoczyć masę płytkową. Warto jednak pamiętać, że w przypadku zastosowania tirofibanu i eptifibatydu 50-procentowy powrót zahamowanych funkcji płytek ma miejsce już po 4 godzinach od zastosowania leku [12, 18], a uzyskanie masy płytkowej do przetoczenia w tak

krótkim czasie zwykle nie jest możliwe. W przypadku abiximabu czas ten wynosi 12–14 godzin [19]. Oczywiście, w przypadku możliwości oznaczania agregacji w przygotowanym do tego laboratorium warto to badanie wykonać. Klopidoogrel i ASA nieodwracalnie blokują aktywność płytek, a pełna funkcja płytek wraca wraz z wyrzucaniem nowych młodych płytek ze szpiku, tj. dopiero po 5–9 dniach, co w razie przedłużającego się krwawienia nakazywałoby podawanie masy płytkowej przez kilka dni [8].

Należy pamiętać, że po zastosowaniu tirofibanu lub eptifibatydu część cząsteczek tych leków niezwiązanych z płytkami krąży w osoczu. Podanie świeżo mrożonego osocza i fibrynogenu może zneutralizować ich aktywność [12].

Działanie heparyny standardowej i bivalirudyny daje się łatwo kontrolować dostępnymi oznaczeniami APTT [16, 20]. Znaczne zwiększenie wartości tego wskaźnika w przebiegu krwawienia nakazuje jak najszybsze podanie siarczanu protaminy w przypadku heparyny standardowej, zaś w przypadku bivalirudyny — zastosowania koncentratu czynników protrombiny lub czynnika VIIa, zaś w razie ich braku — świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu [17, 20–23].

Siarczan protaminy należy podać również w przypadku krwawienia po enoksaparynie [17, 20]. Poważne krwawienie po fibrynolitykach wymaga zastosowania świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu, fibrynogenu, a — ewentualnie — również masy płytkowej, ponieważ nie można wykluczyć, że część reakcji proteolizy ma miejsce na błonach płytek krwi, co może prowadzić do uszkodzenia receptorów glikoproteinowych płytek i w konsekwencji — zaburzeń ich funkcji [17, 20].

Wreszcie, w przypadku gdy nastąpiło krwawienie, a zawał serca wystąpił u pacjenta otrzymującego wcześniej antykoagulant doustny, a potem standardowe leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwie, przyczyną krwawienia może być upośledzona aktywność czynników zespołu protrombiny i taki chory (po oznaczeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*!]) może wymagać podania witaminy K, zaś w ciężkim przypadku — koncentratu czynników zespołu protrombiny lub czynnika VIIa [8, 17, 20, 21, 23].

Należy także pamiętać, że w niektórych przypadkach „późne” krwawienie po interwencji wieńcowej może być następstwem małopłytkowości poheparynowej (zwykle wtedy występuje po 4–10 dniach od podania leku). Małopłytkowość ta może być ponadto wynikiem płukania cewników heparyną. Krwawienie takie wymaga w takim przy-

padku terapii typowej dla małopłytkowości poheparynowej [20].

Osiągnięcia kardiologii interwencyjnej w terapii ostrych zespołów wieńcowych są niepodważalne, a wyrazem tych działań jest coraz większa populacja pacjentów po przebytym zawał serca z niewielkim jedynie uszkodzeniem mięśnia sercowego. Niestety, kosztem interwencji jest występowanie powikłań krwotocznych. Ograniczenie tych ostatnich, przy odpowiednim postępowaniu — wykorzystaniu dostępu promieniowego, stosowaniu indywidualnej stratyfikacji ryzyka w skali zgodnej z wieloczynnikowym modelem zagrożenia krwawieniem oraz dostosowaniu dawki leków do tego ryzyka — jest możliwe już dzisiaj.

PIŚMIENNICTWO

1. Kinnaird T.N., Stabile E., Mintz G. i wsp. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 930–935.
2. Rao S.V., Jollis G., Harrington R.A. i wsp. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555–1562.
3. Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S. i wsp. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1200–1206.
4. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. i wsp. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
5. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. i wsp. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1815–1823.
6. Serebruany V.L., Malinin A.L., Eisert R.M. i wsp. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am. J. Hematol.* 2004; 75: 40–47.
7. Nikolsky E., Mehran R., Dangas G. i wsp. Development and validation of prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1936–1945.
8. Burelly K., Eisenberg M.J., Zhang X. i wsp. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 784–789.
9. Bach R.G., Subhervat S., Chen A.Y. i wsp. The CRUSADE bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882.
10. Vavalle J.P., Rao S.V. Wpływ powikłań krwotocznych na wyniki przeszłokórnej interwencji wieńcowej. *Intern. Cardiol.* 2009; 1: 51–62.
11. Kleinrok A., Adamczyk T. Powikłania krwotoczne po farmakomechanicznym leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. *Post. Kardiol. Intern.* 2009; 5: 81–91.
12. Trzeciak P., Poloński L. Powikłania krwotoczne w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych. *Folia Cardiol.* 2010; 5: 8–13.
13. Mehran R., Pocock S.J., Nikolsky E. i wsp. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2556–2566.
14. Ducrocq G., Wallace J., Baron G. i wsp. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1257–1265.
15. Granger C.B., Hirsch J., Califf R.M. i wsp. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870–878.
16. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A. i wsp. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.
17. Romualdi E., Rancan E., Siragusa S. i wsp. Managing bleeding complications in patients treated with the old and new anticoagulants. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16: 3478–3482.

18. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 436–443.
19. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F. i wsp. Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538.
20. Loscalzo J., Schafer A.J. Thrombosis and hemorrhage: management of bleeding. Blackwell Scientific Publications, Boston 2004: 1077–1116.
21. Young G., Yonekawa K.E., Nagawa P.A. i wsp. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2007; 18: 547–553.
22. Vavra K.A., Lutz M.F., Smythe M.A. Recombinant factor VII a to manage major bleeding from never parenteral anticoagulants. *Am. J. Hematol.* 2010; 44: 718–726.
23. Majeed A., Eelde A., Agren A. i wsp. Thrombolytic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb. Res.* 2011, Jul 30 [artykuł dostępny on-line].