

Przezskórna interwencja wieńcowa u pacjentki przyjmującej doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Percutaneous coronary interventions in new oral anticoagulants-threatened patient

Małgorzata Cichoń, Katarzyna Mizia-Stec, Maciej Turski

Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, tzw. nowe doustne antykoagulanty (NOAC), ze względu na swoją dużą skuteczność w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym i wygodny sposób dawkowania są coraz powszechniej stosowane przez pacjentów wymagających przewlekłej antykoagulacji z powodu migotania przedsionków (AF). Znajduje to odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych dotyczących zarówno AF, jak i postępowania w ostrych zespołach wieńcowych, które uwzględniają taką formę leczenia przeciwkrzepliwego. Niniejszy przypadek przedstawia 74-letnią chorą leczoną NOAC, która z powodu niestabilnej dławicy piersiowej została 2-krotnie poddana terapii inwazyjnej.

Słowa kluczowe: acenokumarol, antykoagulacja, klopidogrel, kwas acetylosalicylowy, leczenie przeciwplateletowe, migotanie przedsionków, niedokrwienie mięśnia sercowego, przezskórna interwencja wieńcowa, rivaroksaban, stent, tikagrelor, troponina, zakrzepica w stencie, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Abstract

Because of their high effectiveness in thromboembolic prevention and convenient management, new oral anticoagulants (NOAC) became frequently used by patients with atrial fibrillation (AF) requiring sustained anticoagulation therapy. This situation reflects in the newest guidelines for management of patients with AF and treatment of acute coronary syndromes which take into account that kind of therapy. Case report presents 73-year-old patient treated with new oral anticoagulant who underwent two invasive procedures.

Key words: acenocoumarol, anticoagulation, clopidogrel, acetylsalicylic acid, antiplatelet treatment, atrial fibrillation, myocardial ischaemia, percutaneous coronary intervention, rivaroxaban, stent, ticagrelor, troponin, stent thrombosis, myocardial infarction without ST elevation, myocardial infarction with ST elevation

Kardiol Pol 2016; 74, supl. III: 34–38

WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF) jest jedną z najczęściej obserwowanych arytmii. Szacuje się, że dotyczy ono aż 1–2% populacji, a wśród pacjentów po 80. rż. odsetek ten wzrasta nawet do 15%. Coraz więcej chorych w ramach profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych stosuje doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, tzw. nowe doustne antykoagulanty (NOAC), które przy zachowanej dużej skuteczności w profilaktyce udaru mózgu są łatwiejsze

w dawkowaniu niż antagoniści witaminy K (VKA). Z tego powodu coraz częściej w praktyce klinicznej spotykamy się z pacjentami stosującymi NOAC wymagającymi leczenia inwazyjnego, w tym angioplastyki wieńcowej (PCI). U 6–8% chorych poddawanych PCI istnieją wskazania do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego. Poniżej przedstawiono przypadek 75-letniej pacjentki w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego rivaroksabanem, 2-krotnie poddanej leczeniu inwazyjnemu z powodu ostrego zespołu wieńcowego.

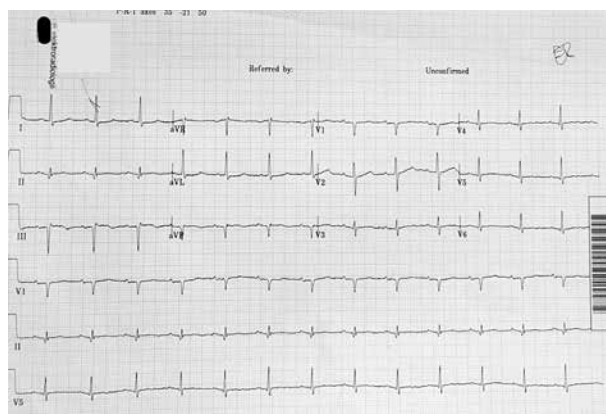
Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Cichoń, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice, tel: +48 32 359 88 90, faks: +48 32 252 36 58, e-mail: malgorzata.cichon3@gmail.com

Suplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016



Rycina 1. Badanie elektrokardiograficzne wykonane przy przyjęciu; obecne istotne uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany dolnej



Rycina 2. Badanie elektrokardiograficzne wykonane przy powtórnym przyjęciu pacjentki; widoczne cechy przebytego zawału ściany dolnej

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 75 lat, z wieloletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego, z cukrzycą typu 2 w trakcie insulinoterapii oraz z napadowym AF, leczona przeciwkrzepliwie riwaroksabanem w dawce 20 mg/d., została przekazana do Kliniki Kardiologii przez zespół ratownictwa medycznego z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. Przy przyjęciu chora zgłaszała utrzymujący się od godzin porannych ból zamostkowy o charakterze ucisku z towarzyszącym osłabieniem i nasiloną potliwością. W wykonanym w karetce badaniu elektrokardiograficznym zarejestrowano rytm zatokowy z uniesieniami odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany dolnej (ryc. 1). W wykonanym w izbie przyjęć badaniu echokardiograficznym uwidoczniło hipoakinezę ściany dolnej i przypadkowego segmentu dolnej części przegrody międzykomorowej z obniżoną globalną kurczliwością lewej komory (frakcja wyrzutowa 35%). W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano istotny wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego i hiperglikemię. Po podaniu nasycających dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) i kłopidogrelu chorą przekazano do zakładu hemodynamiki. Ze względu na konieczność pilnego wykonania koronarografii i stosowane przez pacjentkę leczenie przeciwkrzepliwie riwaroksabanem zdecydowano o wykorzystaniu do zabiegu dostępu promieniowego w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia. Po podaniu kontrastu uwidoczniło zamknięcie dominującej tętnicy wieńcowej prawej w segmencie 3., które poszerzono z bezpośrednią implantacją stentu uwalniającego lek, uzyskując dobry efekt angiograficzny. Pacjentkę bez nawrotu dolegliwości stenokardialnych wypisano w 4. dobie po zabiegu. Chora stosowała wówczas potrójną terapię przeciwkrzepliwą za pomocą ASA, kłopidogrelu i zredukowanej dawki riwaroksabanu. Ze względu na duże ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego (HAS-BLED = 3 punkty) zalecono odstawienie ASA po miesiącu i kontynuację farmakoterapii kłopidogrelem oraz riwaroksabanem przez 12 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym, a następnie utrzymanie leczenia

samym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym. Po wykonanym ambulatoryjnie kontrolnym badaniu echokardiograficznym pacjentkę zakwalifikowano do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Urządzenie implantowano bez powikłań.

Po miesiącu od wypisania u pacjentki wystąpił 40-minutowy ponowny epizod silnego, spoczynkowego bólu w klatce piersiowej o charakterze ucisku. Wezwany zespół pogotowia przewiózł pacjentkę do szpitala rejonowego, z którego po wykonaniu podstawowych badań została przekazana do Kliniki Kardiologii z podejrzeniem zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). W badaniu elektrokardiograficznym zarejestrowano tachykardię zatokową i cechy przebytego zawału ściany dolnej (ryc. 2). W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło obniżoną do 33% globalną kurczliwość lewej komory z towarzyszącymi odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości ściany dolnej. W badaniach laboratoryjnych zanotowano nieznaczny wzrost troponiny sercowej i wartości izoenzymu kinazy kreatynowej, przy obniżonej filtracji kłębuszkowej (45 ml/min) (tab. 1). Ze względu na brak nawrotu dolegliwości stenokardialnych i stosowanie w warunkach domowych leczenia przeciwkrzepliwego riwaroksabanem zdecydowano odroczyć zabieg do następnego dnia. W wykonanej z dostępu udowego koronarografii uwidoczniło zamknięcie prawej tętnicy wieńcowej w miejscu wcześniej implantowanego stentu spowodowane zakrzepicą. Przeprowadzono aspiracyjną trombektomię, a następnie poszerzono zwężenie balonem wysokociśnieniowym, uzyskując dobry efekt angiograficzny, z utrzymującym się rezydualnym 10-procentowym zwężeniem. Pacjentce podano równocześnie dożylny wlew inhibitora IIb/IIIa (ryc. 3, 4).

Wobec braku miejscowych powikłań po zabiegu koronarografii, lekarz dyżurny zalecił przywrócenie włączonego w czasie poprzedniej hospitalizacji potrójnego leczenia przeciwkrzepliwego. Po powtórnej weryfikacji wyniku koronarografii wysunięto podejrzenie oporności na leczenie kłopido-

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych przy ponownym przyjęciu

Parametr	Wynik
Leukocyty	10,69 tys./ μ l
Erytrocyty	4,31 mln/ul
Hemoglobina	13,10 g/dl
Hematokryt	37,90%
Średnia objętość RBC	87,9 fl
Średnia zawartość HGB w RBC	34,6 pg
Średnie stężenie HGB w RBC	34,6 g/dl
Wskaźnik anizocytozy RBC-CV	13,00%
Wskaźnik anizocytozy BGC-SD	40,7 fl
Krwinki płytkowe	247 tys./ μ l
Wskaźnik anizocytozy PLT	13,2 fl
Średnia objętość PLT	10,9 fl
Płytkokryt	0,27%
Odsetek płytek olbrzymich	31,50%
Wskaźnik APTT	1,47
Międzynarodowy wskaźnik znormalizowany	1,3
Kreatynina	1,25 mg/dl
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej	50 ml/min
Potas	4,1 mmol/l
Sód	139 mmol/l
Glukoza	159 mg/dl
Izoenzym kinazy kreatynowej	129 j./l
Troponina T mierzona metoda wyskokoczułą	0,53 ng/ml

grelem jako przyczyny zakrzepicy w stencie. Zlecono badanie poziomu aktywności płytek krwi pod wpływem dwufosforanu adenozyny, które potwierdziło występowanie oporności na leczenie przeciwplatek kłopidogrelem. Zmodyfikowano farmakoterapię, odstawiając kłopidogrel i riwaroksaban, włączając równocześnie tikagrelor (dawka nasycająca, następnie przewlekła) w skojarzeniu z acenokumarolem. Pacjentkę bez nawrotu dolegliwości stenokardialnych wypisano do domu z zaleceniem długotrwałego stosowania doustnej terapii przeciwkrzepliwej, przyjmowania tikagreloru przez 12 miesięcy oraz ASA przez miesiąc.

DYSKUSJA

Riwaroksaban należy do grupy nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych, którego mechanizm działania polega na inhibicji czynnika Xa poprzez blokowanie aktywności jego formy wolnej, protrombinazy, a także formy związanej ze skrzepliną. Jego skuteczność w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowozatorowym udowodniono w podwójnie zaślepionym badaniu ROCKET AF dla dawki 20 mg/d. oraz dawki 15 mg/d. u pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową (30–49 ml/min) (tab. 2) [1]. Ze względu na potwierdzoną w metaanalizach istotną redukcję śmiertelności, ryzyka udarów i zatorowości obwodowej



Rycina 3. Zamknięcie prawej tętnicy wieńcowej w segmentcie 3. spowodowane wystąpieniem zakrzepicy w stencie widoczne w koronarografii; widoczne elektrody kardiowertera-defibrylatora



Rycina 4. Efekt aspiracyjnej trombektomii skrzepliny obecnej w prawej tętnicy wieńcowej i poszerzenia zwężenia balonem wysokociśnieniowym; widoczne elektrody kardiowertera-defibrylatora

u pacjentów stosujących NOAC w porównaniu z chorymi leczonymi VKA, w nowych wytycznych zaleca się stosowanie NOAC u większości pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową wymagających przewlekłej antykoagulacji [2].

Za przeciwwskazanie do stosowania NOAC, oprócz występowania reakcji uczuleniowej na lek oraz stanu po implantacji sztucznej zastawki serca, uznaje się nawracające

Tabela 2. Wyniki badania ROCKET AF porównującego efektywność działania i powikłania stosowania riwaroksabanu z leczeniem warfaryną u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków [1]

Punkty końcowe	Warfaryna	Riwaroksaban
Udar mózgu lub inny zator w krążeniu dużym (ITT)	4,3%	3,8%
Udar mózgu, inny zator w krążeniu dużym lub zgon z przyczyn naczyniowych	5,8%	4,9%
Udar mózgu, inny zator w krążeniu dużym, zgon z przyczyn naczyniowych lub zawał serca	7,3%	6,1%
Udar mózgu	3,1%	2,6%
Inny zator w krążeniu dużym	0,3%	0,07%
Zawał serca	1,8%	1,4%
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	3,5%	2,95%
Zgon z przyczyn naczyniowych	2,7%	2,4%
Klinicznie istotne poważne lub mniejsze krwawienie	20,3%	20,7%
Poważne krwawienie	5,4%	5,6%
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1,2%	0,8%
Krwawienie do narządu krytycznego	1,9%	1,3%
Krwawienie zakończone zgonem	0,8%	0,4%
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	16,2%	16,7%
Spadek stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/dl	3,6%	4,3%
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	2,1%	2,6%

ITT — analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, mimo stosowania inhibitorów pompy protonowej i nieprzyjmowania inhibitorów cyklooksygenazy, zwłaszcza przy wysokim ryzyku krwawienia (HAS-BLED > 3 punkty) [3].

Zaleca się redukcję standardowej dawki riwaroksabanu wynoszącej 20 mg/d. do 15 mg/d. w przypadku pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją nerek i stosujących równocześnie inne leki zwiększające ryzyko krwawienia.

W przypadku konieczności wykonania u chorego przewlekłe stosującego riwaroksaban zabiegu inwazyjnego lub zabiegu chirurgicznego należy po ocenie pilności zabiegu i ryzyka krwawienia dążyć do odstawienia terapii przeciwkrzepliwej oraz opóźnienia interwencji. Jeśli nie jest możliwe odstawienie riwaroksabanu na 24 h przed zbiegiem, trzeba podjąć działania mające na celu zmniejszenie okołozabiegowego ryzyka krwawienia, a następnie jak najszybciej powrócić do leczenia przeciwkrzepliwego po ocenie miejscowej hemostazy. W przypadku postępowania okołozabiegowego u pacjentów wymagających przeprowadzenia koronarografii polega ono na obserwacji miejsca wkłucia dotętniczego pod kątem występowania powikłań zabiegu. U chorych z rozpoznaniem zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, u których istnieje konieczność pilnego leczenia inwazyjnego, zaleca się wykorzystanie w koronarografii dostępu promieniowego w celu zmniejszenia ryzyka poważnego krwawienia. Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI w większości przypadków mogą zostać poddani koronarografii odroczonej o zalecane podczas terapii riwaroksabanem 24 h od przyjęcia leku [4]. U pacjentów wymagających leczenia doustnymi an-

tykoagulantami (OAC) należy rozważyć stosowanie stentów uwalniających lek nowej generacji.

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu potrójnej terapii przeciwkrzepliwej u chorych z AF leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego należy ponownie wnikliwie przeanalizować wskazania do doustnej antykoagulacji, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych.

Trwającą 6 miesięcy potrójną terapię przeciwkrzepliwą, a następnie kontynuację terapii OAC w połączeniu z kłopidogrelem lub ASA należy rozważyć w razie niskiego ryzyka krwawienia (HAS-BLED < 2 punktów). Pacjenci, u których potrójne leczenie przeciwkrzepliwe jest niezbędne, a ryzyko krwawienia jest wysokie (HAS-BLED > 3 punktów), powinni przyjmować OAC łącznie z ASA przez miesiąc, następnie kontynuować leczenie samym OAC i kłopidogrelem do 12 miesięcy, niezależnie od typu wszczepionego stentu. U wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (HAS-BLED > 3 punktów) i nikim ryzykiem zakrzepicy w stencie można rozważyć podwójną terapię za pomocą OAC i kłopidogrelu jako alternatywę dla terapii potrójnej [5]. Zaleca się również ochronę żołądka za pomocą inhibitora pompy protonowej w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Stosowanie tikagreloru i prasugrelu w ramach potrójnej terapii nie jest zalecane, jest natomiast konieczne w przypadku podejrzenia oporności na kłopidogrel prowadzącej do powikłania, jakie stanowi zakrzepica w stencie. W razie powikłań zakrzepowych należy rozważyć także zastosowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa

podczas angioplastyki wieńcowej. Ze względu na silne działanie leków przeciwplatek nowych generacji i NOAC, przy braku wiarygodnych badań klinicznych, nie zaleca się ich równoczesnego stosowania.

WNIOSKI

U większości pacjentów z AF, u których konieczna jest profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy rozważyć zastosowanie NOAC. Włączenie leczenia powinno być poprzedzone analizą ewentualnych przeciwwskazań do stosowania danego leku, możliwych interakcji z innymi preparatami i preferencji pacjenta. Nowe doustne antykoagulanty poza dużą skutecznością w zapobieganiu udarom mózgu charakteryzują się bezpieczeństwem i wygodą stosowania, co jest przyczyną ich coraz częstszego wykorzystywania w praktyce klinicznej.

Podziękowania

Podziękowania dla Pani Profesor Katarzyny Mizi-Stec za nadzór merytoryczny nad artykułem.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014; 383: 955–962.
3. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*, 2012; 119: 3016–3023.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016; 37: 267–315
5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2541–2619.