

Leczenie przeciwkrzepliwe okiem kardiologa i neurologa

Anticoagulation therapy — the cardiological and neurological point of view

Błażej Kusz¹, Katarzyna Zaręba², Amadeusz Żak², Joanna Wiczorek¹,
Anetta Lasek-Bal², Katarzyna Mizia-Stec¹

¹ Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice

² Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice

Streszczenie

Ustalenie właściwego, czyli skutecznego i bezpiecznego leczenia przeciwkrzepliwego stanowi często złożony, interdyscyplinarny problem. Terapia doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K, preparatami bezpieczniejszymi i co najmniej tak skutecznymi jak warfaryna stwarza pewne możliwości, nie jest jednak pozbawiona ograniczeń i powikłań. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadki pacjentek w wieku 45 i 86 lat, których leczenie wymagało szerokich działań ze strony zarówno neurologów, jak i kardiologów, a dobór odpowiedniej terapii antykoagulacyjnej był trudny.

Słowa kluczowe: leczenie przeciwkrzepliwe, udar mózgu

Abstract

Determining proper, i.e. effective and safe anticoagulant therapy is often complex interdisciplinary problem. New oral anticoagulants are safer and at least as effective as vitamin K antagonists. The therapy with those agents creates some opportunities; however, it is also associated with some limitations and complications. We present the cases of two patients aged 45 and 86 years whose treatment required extensive interventions by both neurologists and cardiologists and in whom the selection of the appropriate anticoagulant therapy was difficult.

Key words: anticoagulation therapy, stroke

Kardiol Pol 2016; 74, supl. III: 58–62

WSTĘP

Ustalenie właściwego leczenia przeciwkrzepliwego zabezpieczającego pacjenta przed wystąpieniem incydentów zakrzepowo-zatorowych leży w gestii lekarzy wielu specjalności, w szczególności kardiologów i neurologów. Urazy kardiogenne spowodowane zatorowością sercowo-mózgową stanowią ok. 25% udarów niedokrwienych mózgu, charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem, wysoką śmiertelnością i wyższą częstością nawrotów w porównaniu z udarami o innej etiologii. Główną przyczyną udaru kardiogenego jest migotanie przedsionków (AF), a właściwa profilaktyka zarówno pierwotna, jak i wtórna istotnie redukuje ryzyko jego wystąpienia. Do innych, poza zaburzeniami rytmu serca, przyczyn zatorowości sercowo-mózgowej należą: wady strukturalne jam i zastawek

serca, zaburzenia ruchomości ścian serca i funkcji wsierdzia oraz niewydolność serca [1, 2]. Ustalając leczenie przeciwkrzepliwe, należy uwzględnić zarówno korzyści z niego wynikające, jak i potencjalne powikłania krwotoczne.

Do niedawna jedyną możliwością doustnej terapii przeciwkrzepliwej było stosowanie antagonistów witaminy K (VKA), których skuteczność została potwierdzona wieloletnim doświadczeniem.

Ograniczeniem tej formy terapii jest jednak konieczność utrzymywania wąskiego terapeutycznego zakresu międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), którego zbyt wysokie wartości, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym z labilnym nadciśnieniem tętniczym, są związane z możliwością wystąpienia powikłań krwotocznych. Obecnie do

Adres do korespondencji:

lek. Błażej Kusz, I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Medyczne, ul. Ziółowa 45/47, 40–635 Katowice,
e-mail: kuszblazej@gmail.com

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

dyspozycji pozostają także doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (tzw. nowe doustne antykoagulanty), których stosowanie nie wymaga kontrolnego oznaczania działania przeciwzakrzepowego. Do grupy tej należą hamujące wybiórczo czynnik Xa — ksabany (riwaroksaban, apiksaban) oraz inhibitor trombiny — dabigatran. Cechują się one większą niż VKA lub porównywalną skutecznością w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej przy jednocześnie mniejszym ryzyku krwawień wewnątrzczaszkowych [3, 4]. Brakuje jednak wieloletnich obserwacji pacjentów poddanych tej terapii. Istnieją ponadto pewne ograniczenia w ich stosowaniu u osób z zastawkowym AF, skrzepliną w jamach serca oraz z ciężką niewydolnością nerek.

Zaprezentowane poniżej przypadki kliniczne dowodzą, jak skomplikowane i trudne może być ustalenie właściwego leczenia przeciwkrzepliwego, które skutecznie ochroni pacjenta przed wystąpieniem kolejnego incydentu zakrzepowo-zatorowego.

OPISY PRZYPADKÓW

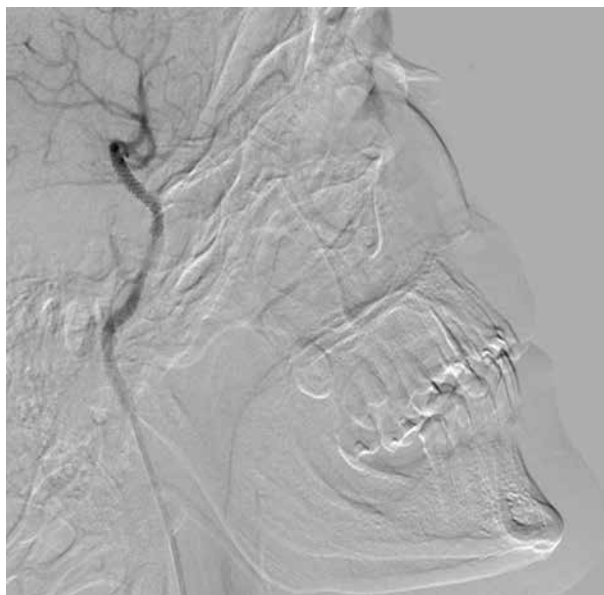
Przypadek I

Kobieta w wieku 45 lat została przyjęta na Oddział Neurologii w trybie pilnym z powodu utrzymujących się od godzin porannych zaburzeń mowy o typie afazji ruchowej i osłabienia kończyn prawych. Jak wynikało z wywiadu, od około roku nawracały krótkotrwałe incydenty osłabienia prawej kończyny górnej. W tomografii komputerowej głowy zobrazowano zmiany naczyniopochodne w obrębie okolicy czołowej lewej oraz na pograniczu płata czołowo-ciemieniowego lewego. Pacjentkę zakwalifikowano do terapii trombolitycznej z całkowitym ustąpieniem deficytu neurologicznego. W toku diagnostyki na podstawie badania ultrasonograficznego oraz tomografii komputerowej z opcją naczyniową (angio-TK) tętnic wewnątrzczaszkowych stwierdzono krytyczne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej w odcinku wewnątrzczaszkowym (ryc. 1). Stężenie fibrynogenu wynosiło 3,52 g/l, antytrombiny III — 92,34%. Przeciwciała przeciwjądrowe i antykardiolipinowe były ujemne. Po zastosowanym leczeniu antyagregacyjnym i hipolipemizującym oraz terapii logopedycznej uzyskano całkowite ustąpienie objawów. Pacjentkę zakwalifikowano również do leczenia zabiegowego wymienionego zwężenia w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej, na które chora nie wyraziła jednak zgody. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z włączonym, z uwagi na obraz kliniczny oraz zapis wstawkę AF w holterowskim badaniu elektrokardiograficznym, leczeniem przeciwkrzepliwym za pomocą riwaroksabanu w dawce 1 × 20 mg na dobę.

Kilka miesięcy później u chorej, w godzinach nocnych, wystąpiły ponownie zaburzenia mowy o typie afazji i osłabienie siły mięśniowej kończyn prawych. Pacjentka podawała również przedłużające się krwawienie z dróg rodnych. W wykonanej ponownie tomografii komputerowej głowy nie zobrazowano świeżych zmian. Badania laboratoryjne wyka-

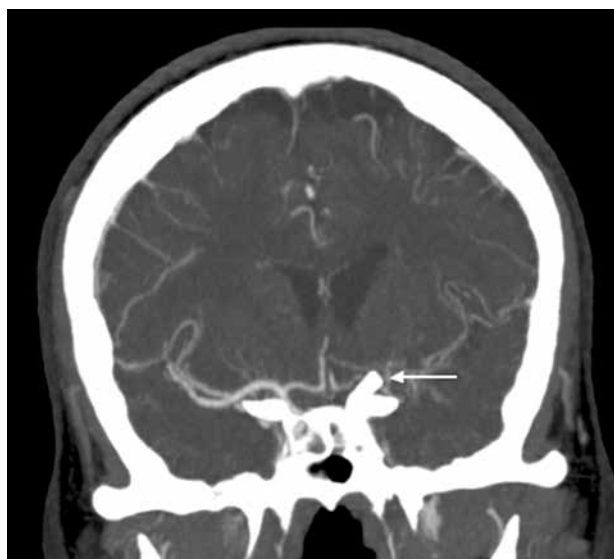


Rycina 1. Przypadek I, angio-TK tętnic mózgowych — krytyczne zwężenie lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej (strzałka)



Rycina 2. Przypadek I, angiografia — stent zaimplantowany do wewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej

zały istotną anemizację (hemoglobina 6,44 g/dl). Odstawiono riwaroksaban i przetoczono pacjentce preparaty koncentratu krwinek czerwonych. Krwawienie z dróg rodnych ustąpiło samoistnie. Do terapii włączono kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 1 × 150 mg. Zastosowano też ćwiczenia logopedyczne i usprawniające ruchowo, uzyskując stopniową poprawę stanu neurologicznego. Pacjentka wyraziła również zgodę na proponowane wcześniej leczenie zabiegowe, które przeprowadzono w trybie pilnym (angioplastyka z implantacją stentu) (ryc. 2), ostatecznie zalecając podwójną terapię przeciwplatekową ASA w dawce 75 mg dziennie i kłopidogrelem w dawce 75 mg dziennie. Ze względu na obraz kliniczny



Rycina 3. Przypadek I, angio-TK tętnic mózgowych — stent naczyniowy w rzucie odcinka wewnątrzjamistego i nadkłonowego tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej z zachowanym śladowym przepływem środka kontrastowego (strzałka)

(istotne krwawienie podczas terapii przeciwkrzepliwej), w ramach wtórnej profilaktyki udaru mózgu związanego z niezastawkowym AF, chorą zakwalifikowano również do zabiegu operacyjnego zamknięcia uszka lewego przedsionka.

Po upływie kilku miesięcy od przeprowadzenia powyższego zabiegu pacjentkę ponownie przyjęto na Oddział Neurologii z powodu zasłabnięcia, po którym nasiliły się zaburzenia mowy o typie afazji. Tomografia komputerowa głowy dała obraz porównywalny do uzyskanego w poprzednich badaniach — brak świeżych zmian naczyniopochodnych. Badanie dopplerowskie i angio-TK tętnic wewnątrzczaszkowych sugerowały restenozę w stencie w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej. W badaniach laboratoryjnych wykazano oporność płytek krwi na ASA i wrażliwość na klopidoogrel. Odstawiono zatem ASA, utrzymano terapię przeciwplatekową klopidoogrelem w dawce 75 mg dziennie, a w ramach leczenia przeciwkrzepliwego, z uwagi na obawy pacjentki po przebytym krwawieniu dotyczące stosowania nowych doustnych antykoagulantów, do terapii dołączono acenokumarol. Po zastosowanym leczeniu stan neurologiczny pacjentki sukcesywnie się poprawiał. W kontrolnym badaniu angio-TK tętnic wewnątrzczaszkowych zobrazowano ślad przepływu środka kontrastowego na wysokości podziału lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej (ryc. 3). W dniu wypisania ze szpitala utrzymywały się zaburzenia mowy o typie afazji, głównie ruchowej oraz niedowład kończyn prawych (4/5 stopień wg skali Lovette'a).

Dwa lata od poprzedniej hospitalizacji pacjentka została ponownie przyjęta na Oddział Neurologii z powodu nagłego wystąpienia zawrotów głowy, zaburzeń równowagi i zaburzeń widzenia w postaci niedowidzenia połowiczego prawostron-

negu, dwojenia obrazu i nasilenia zaburzeń mowy. Tomografia komputerowa głowy wykazała ewolucję zmian naczyniopochodnych — obszary hipodensyjne w okolicy czołowej lewej oraz na pograniczu płata czołowo-ciemieniowego lewego. Badanie przepływów w tętnicach szyjnych i mózgowych nie wykazało istotnych hemodynamicznie zwężeń. Wyniki ultrasonografii wykluczyły także obecność skrzeplin w jamach serca. W trakcie hospitalizacji ponownie stosowano leczenie przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe, prowadzono terapię logopedyczną i usprawniającą ruchowo, uzyskując wycofanie zaburzeń widzenia. Dysfunkcja mowy pozostała porównywalna ze stanem z poprzednich hospitalizacji. W ramach leczenia przeciwkrzepliwego zdecydowano o włączeniu dabigatranu, którego dawkę, ze względu na wysokie ryzyko krwawień (HAS-BLED = 4 punkty), zmniejszono do 2×110 mg (tab. 1).

Przypadek II

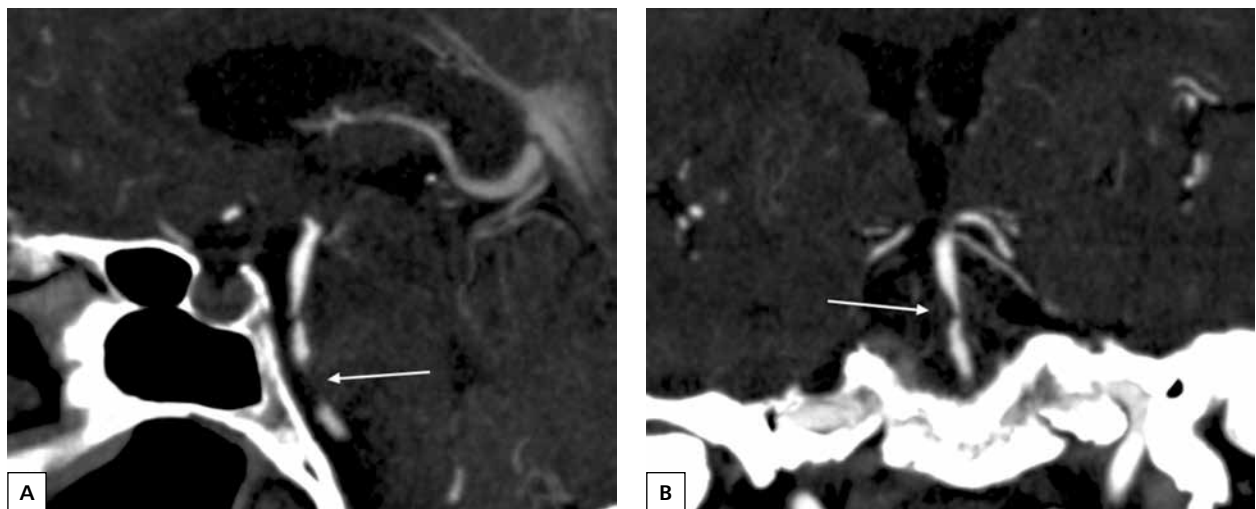
Kobieta w wieku 86 lat, po przebytym zawale serca ściany dolnej, z napadowym AF, z objawową dysfunkcją węzła zatokowego z zespołem tachy-brady i implantowanym dwujamowym rozrusznikiem serca, została przyjęta na Oddział Neurologii w trybie pilnym z powodu parestezji połowicznych lewostronnych z towarzyszącymi zaburzeniami mowy i równowagi. W tomografii komputerowej głowy stwierdzono zmiany naczyniopochodne, pojedyncze ogniska zawałów lakunarnych po stronie lewej w zakresie wyspy i torebki zewnętrznej. Wyniki ultrasonografii tętnic szyjnych wykazały krytyczną (90%) stenozę w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej. W badaniu echokardiograficznym zaobserwowano prawidłową kurczliwość lewej komory (frakcja wyrzutowa 55%), nie stwierdzono istotnych wad zastawkowych i skrzeplin w jamach serca. Pacjentkę leczono zachowawczo lekami przeciwplatekowymi, przeciwzakrzepowymi, przeciwobrzętkowymi i hipotensyjnymi, uzyskując poprawę stanu neurologicznego. W profilaktyce wtórnej udaru mózgu (CHA₂DS₂-VASc = 6 punktów, HAS-BLED = 2 punkty) zastosowano leczenie riwaroksabanem w dawce 20 mg dziennie (prawidłowe stężenie kreatyniny). Chorą zakwalifikowano również do leczenia naprawczego w trybie pilnym krytycznej stenozы prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej. Dwa tygodnie później wykonano zabieg endarterektomii w obrębie wspomnianego naczynia. Po zabiegu włączono również (Oddział Chirurgii) dodatkowo leczenie za pomocą ASA w dawce 150 mg dziennie.

W kolejnym roku pacjentkę ponownie przyjęto na Oddział Neurologii z powodu występujących od kilku tygodni (z istotnym nasileniem w ciągu ostatniego tygodnia) przemijających incydentów naprzemiennych niedowładów połowicznych z towarzyszącymi zaburzeniami mowy i zamazaniem widzenia. W nocy poprzedzającej dzień przyjęcia wystąpił również przemijający niedowład czterokończynowy. W tomografii komputerowej głowy stwierdzono zmiany naczyniopochodne w obu półkulach mózgu. W pierwszej dobie hospitalizacji zaobserwowano przemijający masywny niedo-

Tabela 1. Podsumowanie przypadku I

Objawy	Badania obrazowe	Badania dodatkowe	Zastosowane leczenie
Afazja ruchowa, osłabienie kończyn prawych	Świeże zmiany niedokrwienne — lewa półkula mózgu; krytyczne zwężenie w obrębie lewej ICA	Holterowskie badanie elektrokardiograficzne: wstawki AF; przeciwciała przeciwjądrowe oraz antyfosfolipidowe (–)	Riwaroksaban 1 × 20 mg; brak zgody na leczenie zabiegowe
Afazja ruchowa, osłabienie kończyn prawych; przedłużające się krwawienie z dróg rodnych	Bez świeżych zmian niedokrwiniennych	Hemoglobina 6,44 g/dl	Koncentrat krwinek czerwonych, ASA 1 × 150 mg, PCI + stent, następnie ASA 1 × 75 mg, klopidogrel 1 × 75 mg; zamknięcie uszka lewego przedsionka
Zastąpienie, afazja	Bez świeżych zmian niedokrwiniennych; podejrzenie restenozy w stencie — ostatecznie wykluczona	Oporność płytek krwi na ASA, wrażliwość na klopidogrel	Klopidogrel 1 × 75 mg, acenokumarol (decyzja pacjentki)
Afazja, zawroty głowy, zaburzenia równowagi	Ewolucja zmian naczyniopochodnych — obszary hipodensyjne w okolicy czołowej lewej i na pograniczu płata czołowo-ciemieniowego lewego	HAS-BLED = 4 punkty	Dabigatran 2 × 110 mg

AF — migotanie przedsionków; ASA — kwas acetylosalicylowy; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; ICA — tętnica szyjna wewnętrzna



Rycina 4. A, B. Przypadek II, angio-TK tętnic mózgowych — krytyczne zwężenie tętnicy podstawnej mózgu (strzałka)

wład czterokończynowy, a następnie utrwalony niedowład kończyn po stronie prawej. W trybie pilnym wykonano kontrolne badanie angio-TK głowy, obrazując krytyczne zwężenie tętnicy podstawnej mózgu (ryc. 4A, B), subkrytyczne zwężenie tętnicy kręgowej prawej i istotne hemodynamiczne zwężenie tętnicy kręgowej lewej. Chorą wstępnie zakwalifikowano do leczenia trombolitycznego dotętniczego i angioplastyki

zwężenia tętnicy podstawnej, jednak ze względu na krótki przebieg tętnic układu kręgowo-podstawnego (obustronnie) na podstawie arteriografii mózgowej i z powodu trudności technicznych ostatecznie odstąpiono od jego przeprowadzenia. Ponownie stosowano leczenie przeciwplatek, przeciwzakrzepowe i hipotensyjne. W kontrolnej tomografii komputerowej głowy uwidoczniono ognisko świeżego udaru

Tabela 2. Podsumowanie przypadku II

Objawy	Badania obrazowe	Badania dodatkowe	Zastosowane leczenie
Drętwienia połowiczne lewostronne, zaburzenia mowy i równowagi	Tomografia komputerowa głowy: zmiany naczyniopochodne, pojedyncze ogniska zawałów lakunarnych po stronie lewej w zakresie wyspy i torebki zewnętrznej; ultrasonografia tętnic szyjnych: 90% stenozą w obrębie prawej ICA	Prawidłowe stężenie kreatyniny, GFR > 60 ml/min	Riwaroksaban 1 × 20 mg; endarterektomia tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej; po zabiegu dodatkowo ASA 1 × 150 mg (włączono na Oddziale Chirurgii)
Przemijające incydenty naprzemiennych niedowładów połowicznych, zaburzenia mowy, zamazane widzenie	Zmiany naczyniopochodne w obu półkulach mózgu	Krytyczne zwężenie tętnicy podstawnej, istotne hemodynamicznie zwężenie tętnicy kręgowej lewej	Odstąpiono od zaplanowanego leczenia trombolitycznego dotętniczego i angioplastyki zwężenia (kręty przebieg tętnic układu kręgowo-podstawnego); klopidogrel 1 × 75 mg, riwaroksaban 1 × 20 mg

ASA — kwas acetylosalicylowy; GFR — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ICA — tętnica szyjna wewnętrzna

niedokrwiennego w móście. Pacjentce zalecono leczenie riwaroksabanem w dawce 20 mg dziennie i klopidogrelem w dawce 75 mg dziennie. Chorą przekazano na Oddział Rehabilitacji Neurologicznej. W dniu wypisania ze szpitala utrzymywał się niedowład kończyn po stronie prawej (2 stopień wg skali Lovette'a) (tab. 2).

DYSKUSJA

Ustalenie właściwego, tj. skutecznego i bezpiecznego leczenia przeciwkrzepliwego stanowi często złożony, interdyscyplinarny problem, szczególnie u chorych z kardiogenym udarem mózgu. Terapia doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K stwarza pewne możliwości, nie jest jednak pozbawiona ograniczeń i powikłań.

W przypadku I wprowadzane w kolejnych etapach racjonalne, oparte na wytycznych leczenie okazywało się nie do końca skuteczne (objawy neurologiczne ponownie nawracały). Równocześnie obserwowano powikłania w postaci krwawienia z dróg rodnych.

W przypadku II mimo zastosowania terapii przeciwkrzepliwiej i wyeliminowania pozostałych przyczyn udaru mózgu obserwowano nietypowy przebieg kolejnego incydentu niedokrwienia mózgu.

Udary kardiogenne mogą mieć złożoną etiologię, a scenariusze kliniczne bywają wykładnikiem różnych, zmieniających

się w czasie przyczyn niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego nałożonych na stan ogólny pacjenta. Dobór leczenia przeciwplatekowego i/lub przeciwkrzepliwego musi uwzględniać nie tylko nie zawsze jednoznaczne przyczyny udaru, ale także bilans korzyści i strat wynikających z określonego postępowania.

WNIOSKI

„Okiem kardiologa” przebieg kolejnych incydentów neurologicznych wydaje się bardzo złożony. „Okiem neurologa” konsultacja kardiologiczna takich chorych pomaga w podejmowaniu, jak sądzimy, optymalnych decyzji.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Staszewski J, Wąsek W. Wtórna profilaktyka udaru kardiogenego w niezastawkowym migotaniu przedsionków. *Neurologia po Dyplomie*, 2016; 1: 21–35.
2. Stępień A. *Neurologia*, tom 2. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014: 305–316.
3. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T. The impact of bleeding complications in patients receiving target — specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2014; 12: 2450–2458.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E. 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; 9921: 955–962.