

# Chory po ostrym zespole wieńcowym i udarze mózgu — skojarzone leczenie przeciwzakrzepowe. Praktyka trudniejsza od wytycznych?

Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii  
 Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Kielcach

<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego,  
 Instytut Zdrowia Publicznego w Kielcach

## Streszczenie

*W profilaktyce wtórnej udaru mózgu istotne znaczenie ma właściwa terapia hipotensyjna oraz stosowanie skutecznego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z migotaniem przedsionków. Prezentowany przypadek kliniczny dotyczy istotnego problemu klinicznego, jakim jest stosowanie skojarzonego leczenia przeciwzakrzepowego u chorego z migotaniem przedsionków po ostrym zespole wieńcowym. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 6: 375–379)*

**Słowa kluczowe:** udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, migotanie przedsionków, terapia skojarzona

## Wstęp

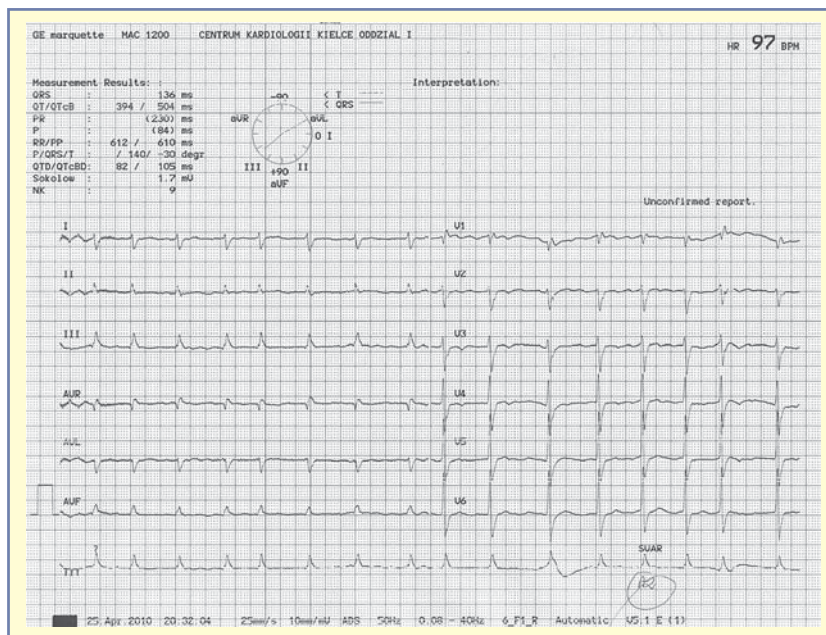
Udar mózgu jest trzecią — po chorobie niedokrwiennej serca i nowotworach — przyczyną zgonów na świecie oraz najczęstszym powodem trwałego inwalidztwa wśród osób powyżej 40. roku życia. W Polsce w 2005 roku zapadalność na udar mózgu wynosiła 103/100 tysięcy osób [1]. Według danych z badania *Framingham* 85% wszystkich udarów stanowią udary niedokrwienne. Głównym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia jest nadciśnienie tętnicze, którego obecność zwiększa to ryzyko 2,5-krotnie [2]. Między wartościami ciśnienia tętniczego a kolejnym incydentem mózgowym u pacjentów po udarze mózgu istnieje liniowa zależność, dlatego konieczne jest osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych. Przebyty udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienności mózgu stanowi ponadto istotny czynnik ryzyka kolejnego udaru mózgu, dlatego w grupie osób z migotaniem

predsionków należy stosować skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe.

## Opis przypadku

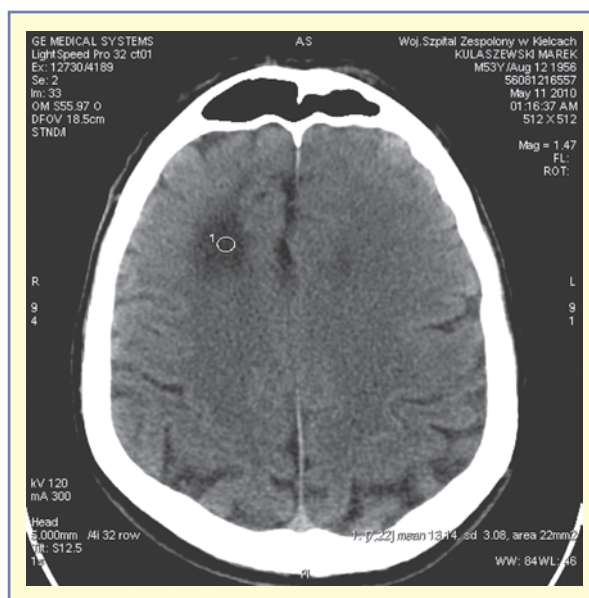
Pacjenta w wieku 76 lat przyjęto na I Kliniczny Oddział Kardiologii z powodu duszności występującej podczas codziennej aktywności fizycznej, nasilającej się od kilku dni oraz postępującego osłabienia z towarzyszącymi zawrotami głowy oraz zaburzeniami czucia w prawej kończynie górnej. W wywiadzie chory podawał nadciśnienie tętnicze, leczone od 20 lat (maks. wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 170/110 mm Hg), utrwalone migotanie przedsionków, niewydolność serca oraz hipercholesterolemię mieszaną. Pacjent przebył 10 miesięcy temu zawał serca bez uniesienia odcinka ST z implantacją stentu metalowego do gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, a 3 lata temu udar niedokrwien-

**Adres do korespondencji:** Lek. Iwona Gorczyca-Michta, I Kliniczny Oddział Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel.: (41) 36 71 510, faks: (41) 36 71 396, e-mail: iwona.gorczyca@interia.pl



Rycina 1. Elektrokardiogram przy przyjęciu

ny mózgu. Chory dotychczas przyjmował kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg, kłopidogrel 75 mg, omeprazol 2 razy 20 mg, enarenal 2 razy 10 mg, amlodypinę 5 mg, metoprolol 50 mg oraz simwastatinę 20 mg. W badaniu przedmiotowym odnotowano wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) równy 24,8 kg/m<sup>2</sup>, obwód pasa 102 cm, wartości ciśnienia tętniczego 170/105 mm Hg — symetryczne na obu kończynach górnych, niemiarową czynność serca wynoszącą 100/min, tony serca czyste, uderzenie koniuszkowe przesunięte 2 cm na lewo od linii środkowo-obojęzkowej lewej, szmer pęcherzykowy prawidłowy z pojedynczymi rżenieniami u podstawy obu płuc oraz symetryczne obrzęki podudzi. W elektrokardiogramie stwierdzono migotanie przedsionków z czynnością komór 97/min, program patologiczny, blok prawej odnogi pęczka Hisa (ryc. 1). W badaniach laboratoryjnych odnotowano następujące nieprawidłowości: mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) 1035 pg/ml, troponina T 0,102...0,100 ng/ml, bez wzrostu wartości innych markerów martwicy mięśnia sercowego, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *International Normalized Ratio*) 1,2. Obserwowano nieprawidłowy profil lipidowy: stężenie cholesterolu całkowitego 250 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL 189 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL 33 mg/dl oraz triglicerydów 220 mg/dl. W wykonanym w trybie pilnym badaniu tomograficznym głowy uwidoczniiono jamę malacyjną w prawym płacie ciemieniowym, bez cech świeżego niedo-



Rycina 2. Badanie tomograficzne głowy

krwienia (ryc. 2). W tomografii komputerowej tętnic szyjnych uwidoczniiono miękka blaszkę miążdżycową, zwężającą światło tętnicy szyjnej wspólnej prawej o 50%. Konsultujący neurolog rozpoznał przejściowy epizod niedokrwienny mózgu. Wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej, w którym nie stwierdzono nieprawidłowości. W przeklatkowym badaniu echokardiograficznym uwidoczniiono powiększoną jamę lewego przedsionka

wynoszącą 48 mm, pozostałe jamy o prawidłowych wymiarach i cechy przerostu mięśnia sercowego: przegroda międzykomorowa 15 mm, a ściana tylna 14 mm, kurczliwość globalna prawidłowa, frakcja wyrzutowa lewej komory 45%. Zastosowano leczenie kompensujące, uzyskując zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego, zwolnienie czynności serca i stopniową stabilizację stanu chorego. Ze względu na duże ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych migotania przedsionków włączono leczenie przeciwzakrzepowe, jednocześnie zaprzestając podawania kwasu acetylosalicylowego. Leczenie zmodyfikowano następująco: warfaryna — według INR, kłopidogrel 75 mg, pantoprazol 20 mg, perindopril z indapamidem w preparacie złożonym, nebiwolol 5 mg, amlodypina 5 mg, atorwastatyna 40 mg. Od 3. doby hospitalizacji pacjent zgłaszał znaczną poprawę stanu ogólnego — nie obserwował duszności. W 4. dobie hospitalizacji wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 145/89 mm Hg. Przed wypisaniem chorego ze szpitala wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego — średnia dobowa wartość ciśnienia wynosiła 132/92 mm Hg.

## Dyskusja

Przedstawiony przypadek zasługuje na omówienie ze względu na dwa istotne aspekty kliniczne, dotyczące prewencji wtórnej udaru mózgu: leczenie hipotensyjne oraz złożona terapia przeciwzakrzepowa i przeciwplatekowa u chorego z migotaniem przedsionków po ostrym zespole wieńcowym. Właściwa kontrola ciśnienia tętniczego ma istotne znaczenie w prewencji wtórnej udaru mózgu. Częstość nawrotu udaru w ciągu 30 dni po przebytych incydencie mózgowym szacuje się na około 3%, w ciągu roku waha się w granicach 4–14%, a w ciągu 5 lat wynosi około 25% [3]. Ryzyko wystąpienia kolejnego udaru zwiększa się także wraz z wiekiem. W całej populacji powtórne udary stanowią 25–30% wszystkich udarów mózgu, natomiast w populacji osób powyżej 75. roku życia aż 50–70% [4].

Ze względu na czynniki ryzyka: wiek, dyslipidemię, otyłość brzuszna, powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego (przerost lewej komory serca, obecność blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej) oraz współistniejące choroby: stan po udarze mózgu, po zawale serca i angioplastyce naczyń wieńcowych opisanego w niniejszej pracy pacjenta zakwalifikowano do grupy o największym ryzyku sercowo-naczyniowym. U osób z udarem mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwiennym w wywiadzie leczenie hipotensyjne znacznie zmniejsza częstość ponownych udarów mózgu, a także współistniejące duże ryzyko incydentów sercowych. Zgodnie z wy-

tycznymi postępowania w przypadku nadciśnienia tętniczego opracowanymi przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2007 roku docelowe wartości ciśnienia dla chorych po przebytych incydentach mózgowych powinny wynosić poniżej 130/80 mm Hg [5]. Jednak w obecnie obowiązującym dokumencie podkreśla się, że nie ma dowodów na to, by obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej wartości 130 mm Hg było korzystne [6]. Zanchetti i wsp. poddali analizie docelowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego zalecane dla ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze [7]. Korzyści z obniżenia ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg oceniono w badaniach klinicznych, w których porównywano pozytywne strony bardziej i mniej intensywnego zmniejszania wartości ciśnienia tętniczego. W jednym z tych badań nie wykazano korzyści z redukcji ciśnienia poniżej 140 mm Hg, a w innym populacja pacjentów o stosunkowo dużym ryzyku sercowo-naczyniowym nie odpowiadała charakterystyce ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Korzystne działanie terapii hipotensyjnej w prewencji wtórnej udaru mózgu zależy głównie od uzyskiwanej redukcji wartości ciśnienia tętniczego, natomiast w mniejszym stopniu od rodzaju stosowanego leku. W badaniu PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) [8] udowodniono korzystny wpływ perindoprilu na krążenie mózgowe. W trakcie 4-letniej obserwacji w grupie osób leczonych perindoprilem w skojarzeniu z indapamidem uzyskano względne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego o 24%, udaru krwotocznego o 50%, a udaru zakończonego zgonem o 38%. W badaniu MOSES (*MORbidity and mortality after Stroke — Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention*) porównano leczenie hipotensyjne eprosartanem i nitrendypiną, wykazując zmniejszenie względnego ryzyka udaru mózgu w grupie pacjentów przyjmujących eprosartan o 21% [9]. Protekcyjny wpływ antagonistów receptora angiotensyny II wyjaśnia hipoteza Fourniera zakładająca, że efekt neuroprotekcyjny wynika nie tylko z ograniczenia działania angiotensyny II na receptor angiotensyny typu 1 (AT1), ale także z pobudzenia receptorów angiotensyny typu 2 (AT2), co poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego. Znaczące zmniejszenie występowania ponownych incydentów mózgowych obserwowano w grupie osób po udarze mózgu stosujących kandesartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [10].

Przedstawiony przypadek kliniczny ilustruje trudności, z jakimi wiąże się skuteczna i bezpiecz-



na profilaktyka powikłań zatorowo-zakrzepowych migotania przedsionków u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym. Zasadnicze znaczenie w postępowaniu z chorymi po ostrym zespole wieńcowym z migotaniem przedsionków ma stratyfikacja ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych i ryzyka krwawienia. Stanowisko dotyczące tej problematyki przedstawia Grupa Robocza ds. Zakrzepicy ESC [11]. Istnieją dane wskazujące na przewagę podwójnej terapii przeciwplatekowej nad połączeniem kwasu acetylosalicylowego z doustnym antykoagulantem w zapobieganiu zakrzepicy w stencie, ale doustne antykoagulanty skuteczniej chronią przed powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi migotania przedsionków niż leczenie przeciwplatekowe. Jednak terapia potrójna zwiększa ryzyko wystąpienia istotnych krwawień. Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków przedstawiają zasady oceny ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych migotania przedsionków oraz ryzyka krwawienia [12]. W celu oszacowania ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych towarzyszących migotaniu przedsionków należy posługiwać się skalą CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, uwzględniając następujące czynniki: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzycę, wiek, przebyte epizody zatorowo-zakrzepowe, płeć oraz chorobę naczyniową (tab. 1). Jeżeli ryzyko u pacjenta z migotaniem przedsionków według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zostanie ocenione na 1 punkt, wówczas należy zastosować doustny antykoagulant w dawce powodującej uzyskanie INR w przedziale 2,0–3,0 lub kwas acetylosalicylowy w dobowej dawce wynoszącej 75–325 mg. Natomiast w przypadku, gdy liczba punktów uzyskanych według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc wynosi 2 lub więcej, chory powinien otrzymać doustny antykoagulant (INR 2,0–3,0). Przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowe-

**Tabela 1.** Stratyfikacja ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [12]

Czynnik ryzyka	Punkty	Symbol
Niewydolność serca	1	C
Nadciśnienie tętnicze	1	H
Wiek > 75 lat	2	A
Cukrzyca	1	D
Udar/przejęciowy atak niedokrwienności/epizod zatorowo-zakrzepowy	2	S
Choroba naczyniowa	1	V
Wiek 65–74 lat	1	A
Płeć żeńska	1	S

go należy ocenić ryzyko powikłań krwotocznych u pacjenta z migotaniem przedsionków według skali HAS-BLED (tab. 2). Jeżeli liczba punktów według tej skali wynosi 3 lub więcej, chorego kwalifikuje się do grupy dużego ryzyka wystąpienia krwawienia. W prezentowanym przypadku klinicznym pacjenta zaliczono do grupy o największym ryzyku kolejnego udaru — 7 punktów według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: wiek 76 lat i udar mózgu w wywiadzie — po 2 punkty, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca oraz przebyte zawały serca — po 1 punkcie. Także ryzyko krwawienia oszacowano jako duże — 4 punkty według skali HAS-BLED: wiek, nadciśnienie tętnicze, przebyte udary mózgu i stosowane leki przeciwplatekowe — po 1 punkcie. Zgodnie z obowiązującym konsensusem Grupy Roboczej ds. Zakrzepicy ESC pacjenta z migotaniem przedsionków, po ostrym zespole wieńcowym i implantacji stentu metalowego, zakwalifikowane-

**Tabela 2.** Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych według skali HAS-BLED [12]

Czynnik ryzyka	Punkty	Symbol
Nadciśnienie tętnicze — skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg	1	H
Nieprawidłowa funkcja wątroby — przewlekłe schorzenia lub stężenie bilirubiny ponad 2 razy przekraczające górną granicę normy i aminotransferazy ponad 3 razy powyżej górnej granicy normy lub nieprawidłowa funkcja nerek — dializy, stan po transplantacji nerki, kreatynina ≥ 200 mmol/l (1 punkt za każdy z czynników)	1 lub 2	A
Udar mózgu	1	S
Krwawienie — w wywiadzie lub czynniki predysponujące, np. anemia	1	B
Niestabilny poziom INR	1	L
Wiek > 65 lat	1	E
Alkohol lub leki — leki przeciwplatekowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (1 punkt za każdy z czynników)	1 lub 2	D

INR (*International Normalized Ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

go do grupy dużego ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz krwotocznych należy poddać leczeniu złożonemu z kłopidogrelu, kwasu acetylosalicylowego oraz doustnego antykoagulantu przez 4 tygodnie, następnie do roku powinien on przyjmować doustny antykoagulant i kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel, a po roku tylko doustny antykoagulant. W omawianym przypadku klinicznym pacjent zgłosił się do ośrodka 10 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym i zastosowano kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę oraz warfarynę dawkowaną tak, by INR utrzymywał się w przedziale 2,0–2,5, z zaleceniami odstawienia kłopidogrelu po 12 miesiącach jego stosowania i przyjmowania wówczas tylko warfaryny, tak by INR wynosił 2,0–3,0.

### Podsumowanie

Stosowanie skojarzonej terapii przeciwplatek i przeciwzakrzepowej w codziennej praktyce klinicznej jest niezwykle trudne. W ostatnim roku ukazały się dokumenty, które określają zasady postępowania w przypadkach, w których konieczne jest jednoczesne podawanie leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych. Skrupulatna ocena ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych migotania przedsionków oraz ryzyka powikłań krwotocznych pozwala na poddanie pacjenta ściśle określonej terapii. Przy takiej ocenie należy zauważyć, że podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze oraz przebyte udary mózgu są czynnikami ryzyka wystąpienia zarówno ponownego epizodu zatorowo-zakrzepowego, jak i krwawienia. Stosowanie terapii potrójnej możliwie najkrócej, częste monitorowanie INR i utrzymywanie jego poziomu w dolnej granicy normy sprawiają jednak, że takie leczenie jest skuteczne i bezpieczne.

### Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów związanego z niniejszą pracą.

### Piśmiennictwo

1. Sienkiewicz-Jarosz H., Gluszkiewicz M., Pniewski J. i wsp. Decline of 30 day case fatality for stroke between 1991/1992 and 2005, comparison of data from population based studies. *J. Neurol.* 2006; 253: 16–17.
2. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. i wsp. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–123.
3. Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick J.P. i wsp. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507–1517.
4. Williams G.R., Jiang J.G., Matchar D.B., Samsa G.P. Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent). *Stroke* 1999; 30: 2523–2557.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
6. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
7. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J. Hypertens.* 2009; 27: 923–934.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
9. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. i wsp. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
10. Trenkwalder P., Elmfeldt D., Hofman A. i wsp. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14: 31–37.
11. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. i wsp. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 13–28.
12. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.