

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z migotaniem przedsionków obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych – indywidualizacja postępowania

Antithrombotic prophylaxis in patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolic complications and high risk of bleeding complications – individualization of management

Iwona Gorczyca-Michta¹, Dawid Bąkowski¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Powikłania zakrzepowo-zatorowe są najpoważniejszymi następstwami migotania przedsionków. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi prewencji udaru mózgu pacjenci należący do grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych powinni otrzymywać doustne antykoagulanty (w przypadku braku przeciwwskazań). Decyzję o leczeniu przeciwkrzepliwym należy podejmować indywidualnie u poszczególnych chorych, zwłaszcza u osób, u których występuje wysokie ryzyko krwawień.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, powikłania zakrzepowo-zatorowe, powikłania krwotoczne

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 305–310)

Wstęp

Wskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) określono w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania u chorych z AF z 2010 i 2012 roku [1, 2]. Poniżej przedstawiono opis 2 pacjentów z AF obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych, u których podjęto dwie różne decyzje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Opis 1. przypadku klinicznego

Chorą w wieku 86 lat przyjęto do kliniki w trybie planowym w celu implantacji stymulatora z powodu AF z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (w całodobowym monitorowaniu EKG stwierdzono minimalną czynność komór w ciągu dnia 42/min, a w nocy – 39/min) z towarzyszącymi utratami przytomności. Chora była leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, stabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca w II klasie według *New York Heart Association* (NYHA), dyslipidemii, cukrzycy typu 2 oraz wielostawowej choroby zwyrodnieniowej. Pacjentka przebyła

niedokrwiennoudar mózgu z lewostronnym niedowładem połowicznym (2012 r.). W trakcie hospitalizacji z powodu udaru rozpoznano u niej utrwalone AF. W profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorej stosowano kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 75 mg/dobę. Ponadto przed opisywaną planową hospitalizacją chora przyjmowała następujące leki: 5 mg ramiprilu raz/dobę, 20 mg furosemidu raz/dobę, 20 mg simwastatyny raz/dobę, 500 mg metforminy 3 razy/dobę. Pacjentka przez większość dni w tygodniu zażywała niesteroidowe leki przeciwzapalne z powodu bólu w stawach kolanowych. Przy przyjęciu do szpitala stwierdzono następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 1,25 mg/dl, wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*; wg *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]) 43,2 ml/min/m², stężenie kwasu moczowego 8,8 mg/dl. W badaniu echokardiograficznym uwidoczono powiększoną jamę lewego przedsionka (51 mm) oraz frakcję wyrzutową lewej komory wynoszącą 50%; nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości. W trakcie hospitalizacji implantowano jednojamowy układ stymulujący (tryb stymulacji VVI). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej po implantacji stymulatora uwidoczono wapniste blaszki w łuku aorty (ryc. 1). Okres okołozabiegowy przebiegał bez powikłań i w 4. dobie po wszczęciu urzędzenia chorą wypisano do domu. Przed podjęciem decyzji dotyczącej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u tej pacjentki oceniono występujące u niej ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i powikłań krwotocznych, wykorzystując obowiązujące skale. W skali CHA₂DS₂-VASc chora uzyskała 9 punktów, co oznaczało wysokie ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub zatoru obwodowego. W skali HAS-BLED chora uzyskała 4 punkty, co także stanowiło o wysokim ryzyku powikłań krwotocznych. Przy wypisaniu ze szpitala chorej zalecono następujące leczenie: w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych AF – 110 mg dabigatranu

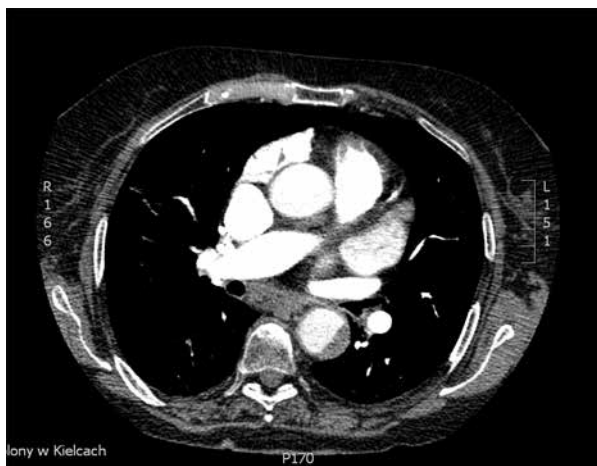


Rycina 1. Pierwszy przypadek kliniczny – badanie radiologiczne klatki piersiowej w 2. dobie po implantacji stymulatora

dwa razy/dobę oraz perindopril 2,5 mg, bisoprolol 1,25 mg, torasemid 5 mg, atorwastatynę 10 mg. Ponadto włączono osłonowo pantoprazol w dawce 20 mg oraz, w przypadku dolegliwości bólowych stawów, zalecono chorej doraźne stosowanie tramadolu z paracetamolem.

Opis 2. przypadku klinicznego

Chora w wieku 79 lat została przyjęta do kliniki z powodu dekomensacji układu krążenia w przebiegu AF z szybką czynnością komór. W 2012 roku pacjentce implantowano stymulator jednojamowy z powodu zespołu tachykardia-bradykardia. Rozpoznano u niej nadciśnienie tętnicze, przewlekłą niewydolność serca oraz przewlekłą niewydolność nerek w 4. stadium. W trakcie leczenia antagonistą witaminy K, włączonym w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych, po implantacji stymulatora u chorej 2-krotnie wystąpiły krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Po ostatnim epizodzie krwawienia antagonistę witaminy K odstawiono z powodu niestabilności międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) oraz, w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych AF, włączono ASA. W styczniu 2014 roku u pacjentki rozpoznano raka prawego płuca, którego leczono za pomocą radioterapii. W trakcie obecnej hospitalizacji chorą przyjęto do szpitala w ciężkim stanie, z narastającą od kilku dni dusznością. W zapisie EKG stwierdzono AF z czynnością komór 120/min. W badaniach laboratoryjnych wykazano następujące nieprawidłowości: stężenie D-dimeru 29 351 pg/ml, stężenie troponiny T 40,5...32,3 ng/ml, bez wzrostu wartości pozostałych markerów martwicy mięśnia sercowego, stężenie kreatyniny 1,84 mg/dl, wartość GFR 28,17 ml/min/m², stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *natriuretic peptide type B*) 618 pg/ml oraz małopłytkowość 90 K/μl. W badaniu RTG klatki piersiowej przy przyjęciu stwierdzono pasmowate zagęszczenia w okolicy przegrody małej prawego płuca, ślad płynu w zrostach, przytchawiczo i okołoskrzelowo liczne, dobrze wysyczone węzły chłonne oraz miażdżycowy łuk aorty. Nie obserwowano zagęszczeń mięszowych ani cech zastój w krążeniu małym. W badaniu echokardiograficznym uwidoczono powiększoną jamę lewego przedsionka (50 mm) oraz prawej komory (38 mm), bez cech jej przeciążenia. Wykonano angio-CT klatki piersiowej, w którym nie stwierdzono materiału zatorowego w tętnicach płucnych. Potwierdzono liczne zagęszczenia mięszowe oraz uwidoczono skrzepliny w zatoce wieńcowej i skrzepliny w aorcie piersiowej, a także skrzepliny otaczającą elektrodę w prawej komorze i w lewej żyły ramiennie-głowej (ryc. 2). Na podstawie wyników badań obrazowych wysunięto podejrzenie wznowy procesu nowotworowego prawego płuca. Włączono leczenie kompensujące: lek beta-adrenolityczny, diuretyki dożylnie, leki bronchodylatoryjne oraz tlenoterapię. W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych AF zastosowano heparynę



Rycina 2. Drugi przypadek kliniczny – skrzeplina przyścienna w aorcie piersiowej w badaniu angio-CT klatki piersiowej

drobnocząsteczkową w dawce leczniczej. W celu kontroli częstości komór podano lek beta-adrenolityczny oraz digoksynę. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżenie stężenia D-dimerów (10 011 pg/ml), cechy niewydolności nerek (stężenie kreatyniny 1,97 mg/dl, wartość GFR 26,04 ml/dl) oraz małopłytkowość 89 K/ μ l. Zgodnie z oceną według obowiązujących skal u chorej występowało wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych – 6 punktów w skali CHA₂DS₂VASc (tab. 1) oraz wysokie ryzyko powikłań krwotocznych – 3 punkty w skali HAS-BLED (tab. 2). Chorą wypisano w 14. dobie hospitalizacji z zaleceniami kontroli onkologicznej oraz następującej farmakoterapii:

enoksaparyna 60 mg, bisoprolol 5 mg, digoksyna 0,1 mg, furosemid 40 mg, amlodipina 5 mg oraz pantoprazol 20 mg.

Omówienie

W opisanych 2 przypadkach chorych z AF z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i powikłań krwotocznych zastosowano odmienne strategie leczenia przeciwkrzepliwego. U pierwszej chorej, mimo podeszłego wieku i licznych schorzeń współistniejących, będących czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych, zastosowano doustny antykoagulant, a u drugiej pacjentki, mimo młodszego wieku i mniejszej liczby punktów w skalach CHA₂DS₂VASc i HAS-BLED (choć nadal kwalifikujących chorą do grup wysokiego ryzyka), nie włączono antagonisty witaminy K ani nowych doustnych antykoagulantów.

W badaniach klinicznych odsetek chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych otrzymujących doustne antykoagulanty wynosi 52–87% (tab. 3) [3–14]. Obserwuje się, że – poczynając od początku XXI wieku – granicą zastosowania doustnych antykoagulantów u chorych z AF obciążonych wysokim ryzykiem udaru mózgu w licznych rejestrach jest 60–70% chorych i tylko w pojedynczych analizach (w rejestrze ATRIUM) występuje wyższy odsetek pacjentów leczonych za pomocą doustnych antykoagulantów. Rodríguez-Manero i wsp. [15] ocenili 32 051 uczestników badania CARDIOTENS 1999 oraz 25 137 chorych z badania CARDIOTENS 2009. W grupie chorych z AF odnotowano wzrost odsetka pacjentów przyjmujących warfarynę w ciągu 10 lat z 28% do 63%. Jednak w badaniu Holta i wsp. [13] w grupie 34 028 chorych

Tabela 1. Stratyfikacja ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych według skali CHA₂DS₂VASc (źródło [2])

Symbol	Czynnik ryzyka	Pierwsza pacjentka	Druga pacjentka
C	Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1	1
H	Nadciśnienie tętnicze	1	1
A	Wiek > 75 lat	2	2
D	Cukrzyca	1	1
S	Udar lub przejściowy atak niedokrwienny lub epizod zatorowo-zakrzepowy	2	2
V	Choroba naczyniowa: • przebyty zawał serca lub • miażdżyca naczyń obwodowych lub • blaszka miażdżycowa w aorcie	1	1
A	Wiek 65–74 lat	1	1
S	Płeć żeńska	1	1
	Łącznie	9	6

Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych według skali HAS-BLED (źródło [2])

Symbol	Czynniki ryzyka	Pierwsza pacjentka	Druga pacjentka
H	Nadciśnienie tętnicze; SBP > 160 mm Hg	1	1
A	Nieprawidłowa funkcja wątroby; przewlekłe schorzenia lub stężenie bilirubiny > 2 × powyżej ULN i aktywność aminotransferaz > 3 × powyżej ULN	1	1
	Nieprawidłowa funkcja nerek; dializy, stan po transplantacji nerki, stężenie kreatyniny ≥ 200 mmol/l	1	1
S	Udar mózgu	1	1
B	Krwawienie w wywiadzie lub czynniki predysponujące, np. anemia, małopłytkowość	1	1
L	Niestabilny INR – TTR < 60%	1	1
E	Wiek > 65 lat	1	1
D	Alkohol	1	1
	Leki: przeciwplatekcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne	1	1
	Łącznie	4	3

SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; ULN (upper limit of normal) – górna granica normy; INR (international normalized ratio) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; TTR (time in therapeutic range) – czas w przedziale terapeutycznym

Tabela 3. Zastosowanie doustnych antykoagulantów u chorych z migotaniem przedsionków obciążonych wysokim ryzykiem udaru mózgu w badaniach klinicznych (źródła [3–14])

Badanie/autor	Lata, w których trwało badanie	Liczba chorych o wysokim ryzyku udaru mózgu	Odsetek chorych leczonych doustnymi antykoagulantami
ATRIUM, Meinertz i wsp. [3]	2009	2226	87%
Chae i wsp. [4]	2006–2008	1651	82%
AFNET, Nabauer i wsp. [5]	2004–2006	7194	71%
Scowcroft i wsp. [6]	2000–2009	46 281	65%
Rodríguez-Manero i wsp. [7]	2009	1193	64%
GARFIELD [8]	2010–2011	6006	62%
EURO HEART SURVEY Nieuwlaet i wsp. [9]	2003–2004	1352	61%
PINNACLE, Chan i wsp. [10]	2008–2009	5612	55%
Waldo i wsp. [11]	2002	815	55%
Cowan i wsp. [12]	2009–2012	132 099	55%
Holt i wsp. [13]	2007–2010	34 028	53%
Sandhu i wsp. [14]	2000–2005	21 315	52%

cechujących się wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych nie wykazano istotnego wzrostu zastosowania doustnych antykoagulantów w ciągu 3 lat. W 2007 roku doustne antykoagulanty w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami przeciwplatekowymi otrzymało 54% badanych, a w roku 2010 – 57% chorych [13]. Można przypuszczać, że powszechne wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych doustnych antykoagulantów, niewymagających monitorowania wskaźników układu krzepnięcia, przyczyni się w kolejnych latach do istotnego zwiększenia odsetka

chorych stosujących doustne antykoagulanty w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych AF.

U pierwszej opisywanej chorej mimo identyfikacji 4 zawartych w skali HAS-BLED czynników ryzyka krwawienia włączono leczenie przeciwkrzepliwie. Jeden z czynników ryzyka krwawienia – przyjmowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych – jest czynnikiem modyfikowalnym i po pouczeniu chorej oczekiwano zaprzestania stosowania leków z tej grupy i zastąpienie ich lekami przeciwbólowymi niezwiększającymi ryzyka powikłań krwotocz-

nych. Nadal jednak u chorej można stwierdzić 3 czynniki ryzyka krwawienia w skali HAS-BLED, co w dalszym ciągu jest wykładnikiem wysokiego ryzyka krwawienia. Należy pamiętać, że wynik w skali HAS-BLED nie stanowi kryterium decydującego o włączeniu leczenia przeciwkrzepliwego [2]. Ocena w tej skali powinna być wykonana u wszystkich chorych z AF, ponieważ ryzyko krwawienia warunkuje czas leczenia skojarzonego (terapia przeciwkrzepliwą i przeciwkrzepliwą) u chorych po ostrym zespole wieńcowym oraz dawkowanie nowych doustnych antykoagulantów. U drugiej chorej ocena w skalach CHA₂DS₂VAS_c i HAS-BLED nie w pełni ukazuje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Choroba nowotworowa istotnie zwiększa ryzyko zatorowania oraz ryzyko krwawienia. Podobnie przewlekła choroba nerek z jednej strony zwiększa ryzyko udaru mózgu, a z drugiej jest czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Lee i wsp. [16], w metaanalizie obejmującej 284 672 pacjentów, wykazali, że osoby z wyjściowym GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² cechowały się wyższym o 43% ryzykiem przyszłego udaru niż chorzy z prawidłowym GFR. Piccini i wsp. [17] zaproponowali uwzględnienie czynnika zakrzepowo-zatorowego, jakim jest upośledzona funkcja nerek (GFR < 60 ml/min/m²), w powszechnie stosowanej na kontynencie amerykańskim skali CHADS₂. Model R₂CHADS₂ był powiązany z wartością c statystyki wynoszącą 0,587 w porównaniu z 0,575 dla CHADS₂ i 0,578 dla CHA₂DS₂VAS_c. W tej grupie badanych R₂CHADS₂ poprawiała wypadkową wartość reklasifikacji udaru (*net risk reclassification*) o 8,2% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 2,5–14%) w porównaniu ze skalą CHADS₂ (p = 0,005) i o 6,2% (95% CI: 0,9–11,6%) w porównaniu ze skalą CHA₂DS₂VAS_c (p = 0,023). U opisanej drugiej chorej GFR wynosił 28,17 ml/min/m²; także w poprzednich wynikach badań laboratoryjnych z ostatnich 6 miesięcy nie przekraczał 30 ml/min/m², co wykluczało przejściowe upośledzenie funkcji nerek. Jednak stężenie kreatyniny u tej chorej wynosiło 1,84 mg/dl, co nie spełniało kryterium nieprawidłowej funkcji nerek w skali HAS-BLED definiowanego jako stężenie kreatyniny

powyżej 2,2 mg/dl. U drugiej pacjentki zatem obecność choroby nowotworowej oraz przewlekłej choroby nerek były przyczynami niedoszacowania zarówno ryzyka udaru, jak i ryzyka krwawienia. Z powodu niestabilności INR, co prowadziło do krwawienia z przewodu pokarmowego, u chorej odstawiono antagonistę witaminy K. W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych zastosowano u niej heparynę drobnocząsteczkową w dawce zalecanej u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min – 1 mg/kg mc. raz/dobę. W wytycznych ESC z 2012 roku zalecono, by apiksabanu, dabigatranu i rivaroksabanu nie podawać chorym, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 30 ml/min (klasa zaleceń III, poziom dowodów A) [2]. Natomiast w dokumencie *European Heart Rhythm Association* (EHRA) z 2013 roku u chorych z wartością klirensu kreatyniny, poniżej której nie należy stosować apiksabanu ani rivaroksabanu, jest 15 ml/min [18]. Dane dotyczące stosowania apiksabanu i rivaroksabanu u chorych z klirensiem kreatyniny w przedziale 15–30 ml/min są nieliczne i w tej grupie należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania wymienionych leków. Warto również nadmienić, że w zaawansowanej chorobie nowotworowej – według wytycznych dotyczących profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – zaleca się heparynę drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną [19].

Podsumowanie

Przedstawione 2 przypadki kliniczne ukazują konieczność indywidualizacji postępowania przeciwkrzepliwego u chorych z AF. W codziennej praktyce klinicznej należy korzystać z obowiązujących skal CHA₂DS₂VAS_c i HAS-BLED. W ocenie indywidualnego ryzyka należy jednak uwzględniać czynniki ryzyka udaru i krwawienia, takie jak: przewlekła choroba nerek, choroby nowotworowe, zwiększone ryzyko upadku lub otępienie starcze, które nie są zawarte w wymienionych skalach.

Abstract

Thromboembolic complications are the most serious consequences of atrial fibrillation. According to the applicable guidelines for stroke prevention, patient at high risk of thromboembolic complications should receive oral anticoagulants provided that there are no contraindications. Decisions over anticoagulation need to be tailored to the individual, especially in patients with high risk of bleeding.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism complications, bleeding complications

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 305–310)

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
3. Meinertz T., Kirch W., Rosin L. i wsp. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100: 897–905.
4. Chae S.H., Froehlich J., Morady F. i wsp. Prevalence and predictors of warfarin use in patients with atrial fibrillation at low or intermediate risk and relation to thromboembolic events. *Clin. Cardiol* 2011; 34: 640–644.
5. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. i wsp. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–434.
6. Scowcroft A.C., Lee S., Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000–2009. *Heart* 2013; 99: 127–132.
7. Rodríguez-Manero M., Cordero A., Bertomeu-Gonzalez V. i wsp. Impact of new criteria for anticoagulant treatment in atrial fibrillation. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011; 64: 649–653.
8. www.garfield.tri-london.ac.uk
9. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. i wsp. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2422–2434.
10. Chan P.S., Maddox T., Tang F. i wsp. Practice-level variation in warfarin use among outpatients with atrial fibrillation (from the NCDR PINNACLE Program) *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 1136–1140.
11. Waldo A.L., Becker R.C., Tapson V.F. i wsp. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *JACC* 2005; 46: 1729–1736.
12. Cowan C., Healicon R., Robson I. i wsp. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart* 2013; 99: 1166–1172.
13. Holt T.A., Hunter T.D., Gunnarsson C. i wsp. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br. J. Gen. Pract.* 2012; 62: e710–717.
14. Sandhu R.K., Bakal J.A., Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Risk stratification schemes, anticoagulation use and outcomes: the risk-treatment paradox in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2011; 97: 2046–2050.
15. Rodríguez-Manero M., Bertomeu-González V., Cordero A. i wsp. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev. Port. Cardiol.* 2013; 32: 103–109.
16. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. i wsp. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4249.
17. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. i wsp. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 224–232.
18. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. 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.
19. Łopciak S., Zawilska K., Torbicki A. i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Med. Prakt.* 2012; supl 5.

Komentarz. Prewencja udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków — czas na indywidualizację terapii

dr hab. n. med. Marek Koziński

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

W obliczu zróżnicowanej charakterystyki klinicznej pacjentów z migotaniem przedsionków, w tym odmienności dotyczących ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawień oraz chorób współistniejących, a także przewidywanych trudności w realizacji zaleceń lekarskich u niektórych chorych, koncepcja zindywidualizowanej terapii ukierunkowanej na obniżenie ryzyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej wydaje się atrakcyjną alternatywą wobec ujednoczonego leczenia wszystkich pacjentów. Powyższe zagadnienie doskonale ilustrują dwa przypadki kliniczne przedstawione przez dr Iwonę Gorczycę-Michtę i wsp.

Jeszcze 5 lat temu wybór opcji terapeutycznych w tej grupie chorych ograniczał się do antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*; dostępne w Polsce warfaryna i acenokumerol) oraz kwasu acetylosalicylowego. Niestety, terapia VKA wiąże się z licznymi ograniczeniami związanymi: z dużą międzypersonalną zmiennością działania leku i koniecznością regularnego monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) ze względu na wąski indeks terapeutyczny, opóźnionym początkiem działania i stosunkowo długo utrzymującym się efektem przeciwzakrzepowym po zaprzestaniu leczenia, licznymi interakcjami lekowymi, wpływem diety na działanie leku i ryzykiem poważnych krwawień. Z powodu powyższych ograniczeń terapia lekami z tej grupy jest stosowana u 60–65% pacjentów ze wskazaniami do takiego leczenia [1, 2]. Dodatkowo u znacznego odsetka osób stosujących warfarynę lub acenokumerol obserwuje się subterapeutyczne wartości INR związane z ograniczoną skutecznością terapii lub zbyt duże zahamowanie działania czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K prowadzące do wzrostu częstości poważnych krwawień [3]. Z kolei terapia kwasem acetylosalicylowym, choć mniej uciążliwa dla pacjentów, jest znacznie mniej skuteczna od leczenia VKA. Według klasycznej metaanalizy randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Harta i wsp. [4] warfaryna i kwas acetylosalicylowy obniżały ryzyko udaru mózgu odpowiednio

o 64% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 49–74%) i 19% (95% CI: od –1% do 35%) w odniesieniu do placebo. Co więcej, ryzyko istotnych powikłań krwotocznych lub krwawienia śródczaszkowego związane z podawaniem kwasu acetylosalicylowego nie różni się od ryzyka wynikającego z terapii VKA, zwłaszcza u osób starszych [5].

Dostępne obecnie możliwości prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków obejmują także: nowe doustne antykoagulanty (apiksaban, dabigatran, edoksaban i riwaroksaban), skojarzone leczenie kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem, terapię heparynami drobnocząsteczkowymi oraz przeszskórne zamknięcie lub chirurgiczne wycięcie uszka lewego przedsionka.

Spektakularny sukces nowych doustnych antykoagulantów w badaniach klinicznych spowodował, że ta grupa leków według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) jest preferowana w stosunku do VKA u większości pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A) [5]. Aktualnie jesteśmy świadkami stopniowej zmiany praktyki klinicznej w tym zakresie. Nowe doustne antykoagulanty powodowały w randomizowanych badaniach klinicznych mniej krwotocznych udarów mózgu i krwawień śródczaszkowych niż warfaryna oraz były dobrze tolerowane przez pacjentów [6]. Dabigatran w dawce 2×150 mg oraz apiksaban okazały się skuteczniejsze od warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej. Natomiast wszystkie pozostałe schematy leczenia z zastosowaniem nowych doustnych antykoagulantów były równie efektywne jak warfaryna w redukcji występowania wyżej wspomnianego punktu końcowego. Dodatkowo dabigatran stosowany w dawce 2×150 mg, w porównaniu z warfaryną, ograniczał występowanie niedokrwiennego udaru mózgu. Należy także podkreślić, że terapie apiksabanem, dabigatranem w dawce 2×110 mg oraz edoksabanem w dawkach 1×60 mg i 1×30 mg, w porównaniu z warfaryną, wiązały się z obniżeniem ryzyka poważnych krwawień, a riwaroksaban i edoksaban w obu dawkach zmniejszały ryzyko krwawień zakończonych zgonem. Leczenie apiksabanem wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny niż terapia warfaryną, a edoksaban w obu dawkach, w porównaniu z warfaryną, zmniejszał śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nowe doustne antykoagulanty są przeciwwskazane u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek (wg ESC wskaźnik przesączania kłębuszkowego [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 mL/min) i pacjentów z zastawkowym migotaniem przedsionków (chory z reumatyczną wadą serca lub po wszczepieniu protezy zastawkowej). W przeciwieństwie do wcześniejszych zaleceń w ostatnio ogłoszonych wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji serca po raz pierwszy dopuszczono możliwość zastosowania leków z tej grupy u chorych wymagających skojarzonego leczenia przeciwplatekowego, na przykład po implantacji stentu wewnątrzśródczkowego [7]. Ważnymi ograniczeniami nowych doustnych antykoagulantów są też istotnie wyższa cena dla pacjenta niż VKA, brak powszechnie dostępnego antidotum oraz interakcje lekowe (między dabigatranem a werapamilem, amiodaronem, dronaderonem i chinidyną, między edoksabanem a werapamilem, dronaderonem i chinidyną oraz między wszystkimi lekami z tej grupy a ketokonazolem, itrakonazolem, inhibitorami proteazy HIV, rifampicyną, karbamazepiną i dziurawcem).

Terapia złożona kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem jest skuteczniejsza od monoterapii kwasem acetylosalicylowym w zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków, ale istotnie gorsza niż leczenie warfaryną, przy porównywalnej częstości powikłań krwotocznych i dlatego jest zalecana przez ESC jedynie u pacjentów cechujących się niskim ryzykiem krwawień, którzy odmawiają stosowania doustnych antykoagulantów (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) [5].

Z kolei przewlekłe leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi, mimo braku odpowiednich zaleceń w wytycznych ESC i wskazań w charakterystyce produktów leczniczych, jest stosunkowo często stosowane u osób z migotaniem przedsionków, u których: 1) wystąpiły powikłania (lub są obciążone szacowanym wysokim ryzykiem powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, 2) obserwowano częste nieterapeutyczne wartości INR, 3) występują obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR lub 4) jak u prezentowanej pacjentki współistnieje choroba nowotworowa (w tym przypadku terapię VKA traktuje się także jako prewencję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej).

Stosunkowo nową, aczkolwiek już dostępną w naszym kraju, opcję terapeutyczną dla chorych z migotaniem przedsionków stanowi przeszskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka. Przesłankę do zastosowania tej metody stanowi fakt, że ponad 90% skrzeplin w przedsionkach u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków pochodzi z uszka lewego przedsionka. Największe dotychczasowe doświadczenia kliniczne dotyczą zamykacza WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA). Do użytku na terenie Unii Europejskiej (certyfikat CE) dopuszczono także przeszskórne zamykacze AMPLATZER Cardiac Plug (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) i Coherex WaveCrest (Coherex Medical Inc., Salt Lake City, UT, USA) oraz system LARIAT (SentreHeart Inc., Redwood City, CA, USA) do torakoskopowego

podwiązania uszka lewego przedsionka. Skuteczność zamykacza WATCHMAN poddano ocenie w 2 randomizowanych próbach klinicznych (PROTECT AF i PREVAIL). W pierwszym z badań u pacjentów leczonych interwencyjnie (n = 463), po okresie obserwacji wynoszącym 1065 pacjentolat, stwierdzono porównywalne ryzyko ocenianych łącznie udaru mózgu, zatorowości obwodowej i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak u chorych stosujących warfarynę (n = 244) [8]. Powikłania, w tym głównie okołozabiegowe, obejmujące także przypadki tamponady serca, były istotnie częstsze u pacjentów, którym wszczepiono zamykacz WATCHMAN. Jednak w toczącym się po zakończeniu rekrutacji do badania PROTECT AF rejestrze CAP obserwowano istotny spadek częstości powikłań okołozabiegowych, co wskazuje na zjawisko tak zwanej krzywej uczenia się. Odległe wyniki badania PROTECT AF wykazały znamienne zmniejszenie śmiertelności całkowitej i występowania krwotocznych udarów mózgu u pacjentów leczonych interwencyjnie w 4-letnim okresie obserwacji. W badaniu PREVAIL, po 18 miesiącach obserwacji klinicznej, stwierdzono niską i porównywalną częstość ocenianych łącznie udarów mózgu, epizodów zatorowości obwodowej i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych między pacjentami poddanymi implantacji zamykacza WATCHMAN (n = 269) i chorymi leczonymi warfaryną (n = 138; 6,4 v. 6,3%), przy niskiej częstości powikłań okołozabiegowych [9]. W wytycznych ESC stwierdzono, że „u pacjentów o wysokim ryzyku udaru i z przeciwwskazaniami do przewlekłej doustnej terapii przeciwzakrzepowej można rozważyć wykonanie zabiegu przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka” (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B) [5]. Zalecenie to budzi kontrowersje, gdyż w tak sformułowanym wskazaniu tej metody leczenia nie testowano dotychczas w randomizowanych badaniach klinicznych, a pacjenci w badaniu PROTECT AF przez pierwsze 45 dni byli leczeni warfaryną, następnie przez 6 miesięcy łącznie otrzymywali kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, a później przewlekle stosowali kwas acetylosalicylowy [8]. Tym niemniej w niektórych ośrodkach u pacjentów z przeciwwskazaniami nie stosuje się warfaryny, a farmakoterapię rozpoczyna od skojarzonego leczenia przeciwplatekowego [10]. Eksperti proponują przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka u następujących pacjentów: z wcześniejszym krwawieniem podczas terapii warfaryną lub nieleczonych doustnym antykoagulantem, obciążonych wysokim ryzykiem krwawień (> 3 pkt. wg skali HAS-BLED), z powtarzającymi się upadkami w trakcie chodzenia, brakiem możliwości utrzymania INR w przedziale terapeutycznym, ze wskazaniami do skojarzonego leczenia przeciwplatekowego i terapii doustnym antykoagulantem (np. po wszczepieniu stentu), ciężką przewlekłą chorobą nerek będącą przeciwwskazaniem do terapii nowymi doustnymi antykoagulantami, obciążonych wysokim ryzykiem krwawień, którego nie odzwierciedla skala HAS-BLED (np. pacjenci z trombocytopenią lub chorobą nowotworową) [10, 11]. Bardzo obiecującym rozwiązaniem ze względu na brak konieczności terapii doustnym antykoagulantem i/lub lekami przeciwplatekowymi jest system LARIAT. Tym niemniej skuteczność i bezpieczeństwo tej metody wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych. Podsumowując, dostępne obecnie opcje terapeutyczne ukierunkowane na obniżenie ryzyka udaru mózgu dobrze się uzupełniają i należy o nich pamiętać, planując terapię pacjentów z migotaniem przedsionków.

Piśmiennictwo

1. Darkow T., Vanderplas A.M., Lew K.H. i wsp. Treatment patterns and real-world effectiveness of warfarin in nonvalvular atrial fibrillation within a managed care system. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1583–1594.
2. Nieuwlaar R., Capucci A., Lip G.Y. i wsp. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 3018–3026.
3. Ansell J., Hollowell J., Pengo V. i wsp. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J. Thromb. Thrombolysis* 2007; 23: 83–91.
4. 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.
5. 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.
6. Kozłowski M., Obońska K., Kubica A. i wsp. Nowe doustne antykoagulanty – zmierzch warfaryny w leczeniu migotania przedsionków. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 1053–1060.
7. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014 Aug 29. pii: ehu278 [złożone do druku].
8. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. i wsp. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
9. Holmes D.R. Jr., Kar S., Price M.J. i wsp. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1–12.
10. Meincke F., Schmidt-Salzmann M., Kreidel F. i wsp. New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN® device in patients not taking warfarin. *EuroIntervention* 2013; 9: 463–468.
11. Meier B., Blaauw Y., Khattab A.A. i wsp. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014 Aug 29. pii: euu174 [złożone do druku].