

Pacjent z migotaniem przedsionków leczony nowym doustnym antykoagulantem po epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego

A patient with atrial fibrillation treated with a novel oral anticoagulant
who underwent an episode of gastrointestinal bleeding

Damian Kaufmann, Ewa Lewicka, Grzegorz Raczak

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Leczenie przeciwzakrzepowe 3-krotnie zwiększa ryzyko poważnych krwawień z przewodu pokarmowego. Poniżej przedstawiono przypadek pacjenta z utrwalonym migotaniem przedsionków leczonego nowym doustnym antykoagulantem, którego przyjęto do szpitala z powodu kolejnego epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, krwawienie z przewodu pokarmowego, NOAC

Folia Cardiologica 2016; 11, 6: 529–531

Wstęp

W postępowaniu u chorego z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) leczonego nowym doustnym antykoagulantem (NOAC, *novel oral anticoagulant*), który przeżył epizod krwawienia z przewodu pokarmowego, powinno się, z jednej strony, mieć na uwadze ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z ewentualnym przerwaniem lub zaprzestaniem terapii przeciwzakrzepowej oraz, z drugiej strony, uwzględniać ryzyko kolejnego krwawienia związanego z tym leczeniem. Nie istnieją, jak dotąd, wytyczne na temat postępowania w takich przypadkach, trzeba zatem polegać na opinii ekspertów [1–3].

Opis przypadku

Pacjent 76-letni, obciążony utrwalonym AF, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca (w II/III klasie wg *New York Heart Association* [NYHA]) oraz przewlekłą obturacyjną

chorobą płuc zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) z powodu narastającego osłabienia i występowania smolistych stolców. Dwa lata wcześniej pacjent przeżył epizod krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Wykonano wówczas kolonoskopię i usunięto polip esicy. W tym okresie chorego leczono warfaryną, jednak w trakcie stosowania leku wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) były zmienne i z tego powodu zastosowano riwaroksaban w dawce 15 mg/dobę. Inne ostatnio przyjmowane przez pacjenta leki to: nebiwolol w dawce 10 mg/dobę, torasemid w dawce 10 mg/dobę, spironolakton w dawce 25 mg/dobę, ramipril 2 razy 5 mg/dobę oraz bromek ipratropium i salmeterol. Dodatkowo w ciągu ostatnich 3 dni przyjmował ibuprofen 2–3 razy/dobę z powodu bólów kręgosłupa w okolicy krzyżowo-lędźwiowej. Pacjent przyjął riwaroksaban 3 godziny przed zgłoszeniem się na SOR. Przy przyjęciu był w dość dobrym stanie ogólnym, w badaniu przedmiotowym stwierdzono: ciśnienie tętnicze 120/70 mm Hg, akcja serca

91/min, blade śluzówki jamy ustnej, cechy krwawienia z przewodu pokarmowego w badaniu *per rectum*. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) ujawniono AF i prawidłowy przebieg pobudzeń. W badaniach laboratoryjnych uzyskano następujące wartości oznaczonych parametrów: stężenie hemoglobiny (Hb) 7,6 g/dl, liczba płytek (PLT, *platelets*) 170 000/ μ l, stężenie kreatyniny 1,33 mg/dl, wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 47 ml/min/1,73 m², wartość INR 1,3, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) 42 s, czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) 18 s, stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) 28 U/l, stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) 30 U/l. Odstawiono rivaroksaban i skierowano pacjenta na oddział gastroenterologii, gdzie podawano mu płyny oraz przetoczono 4 j. koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) i 2 j. koncentratu krwinek płytkowych (kkp). W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań od normy. W gastroskopii uwidoczniło się krwawiący wrzód żołądka (skala lb wg Foresta – czynne krwawienie sącające). Zmianę ostryknięto adrenaliną w roztworze 1:10 000 soli fizjologicznej, hamując krwawienie. Wykonano test ureazowy na obecność *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), którego wynik był negatywny. Do leczenia włączono pantoprazol w dawce 8 mg/dobę we wlewie dożylnym. Po 24-godzinnej obserwacji stan pacjenta był stabilny. Kontrolne wyniki badań laboratoryjnych były następujące: stężenie Hb 9,8 g/dl, liczba PLT 194 000/ μ l, wartość INR 1,3, aPTT 38 s, PT 15 s, eGFR 53 ml/min/1,73 m². Po kolejnych 24 godzinach obserwacji stężenie Hb utrzymywało się na stałym poziomie, liczba PLT wzrosła do 220 000/ μ l, INR wynosił 1,03, aPTT – 32 s, a PT – 11,6 s. Pantoprazol stosowano dożylnie przez 3 dni, a następnie doustnie w dawce 80 mg/dobę. Pacjenta wypisano do domu z zaleceniem stosowania enoksaparyny w dawce 80 mg/dobę do czasu kontrolnej gastroskopii za 4 tygodnie. Po miesiącu w gastroskopii nie stwierdzono zmian patologicznych. Wynik testu ureazowego na obecność *H. pylori* ponownie był ujemny. Zdecydowano o zmianie leczenia przeciwkrzepliwego – odstawiono enoksaparynę i włączono apiksaban w dawce 2 razy 5 mg/dobę oraz utrzymano pantoprazol w dawce 40 mg/dobę. Zalecono kontrolne badania morfologii, stężenia kreatyniny i wartości eGFR za 6 miesięcy. Poinformowano pacjenta o przyjmowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) tylko w wyjątkowych sytuacjach.

Omówienie

W przedstawionym przypadku, mimo wysokiego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, zaszła konieczność utrzymania terapii przeciwkrzepliwej, ponieważ pacjent ma aż 4 punkty w skali CHA₂DS₂VASc (niewydolność serca

– 1 pkt, nadciśnienie tętnicze – 1 pkt, wiek \geq 75 lat – 2 pkt.). Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem krwawienia w skali HAS-BLED (\geq 3 pkt.) powinni być szczególnie często monitorowani podczas leczenia przeciwkrzepliwego. W opisywanym przypadku wynik w skali HAS-BLED wyniósł 3 punkty (przebyte krwawienie – 1 pkt, labilna wartość INR – 1 pkt, wiek \geq 65 lat – 1 pkt). Na podstawie dotychczasowych badań wiadomo, że – w porównaniu z warfaryną – rivaroksaban i dabigatran w dawce 2 razy 150 mg/dobę cechuje porównywalne ryzyko wystąpienia poważnych krwawień, natomiast w przypadku apiksabanu jest ono istotnie zmniejszone [4]. W odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień z przewodu pokarmowego w porównaniu z warfaryną tylko apiksaban wykazał mniejszą częstość krwawień, jednak nie było to statystycznie istotne [4]. Pozostałe NOAC to ryzyko minimalnie zwiększają. Dokładnie nie wiadomo, dlaczego tak jest, zwłaszcza że rivaroksaban i dabigatran nie zwiększają ryzyka krwawień do innych układów, a przy tym istotnie obniżają ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych. Spekuluje się, że może to być związane z obecnością aktywnego leku w przewodzie pokarmowym wskutek aktywności glikoproteiny P i jego oddziaływaniem w przypadku zmian nadżerkowych błony śluzowej, obecności teleangiektazji lub uchylkowości jelit. Nie jest również jasne, dlaczego apiksaban i rivaroksaban, oba będące bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa, cechuje odmienne ryzyko występowania krwawień z przewodu pokarmowego. Może to być związane z różnym dawkowaniem leków. Riwaroksaban stosowany raz na dobę może przejściowo osiągać wyższe stężenie w surowicy i przewodzie pokarmowym, a przez to wykazywać nasilone działanie przeciwzakrzepowe. Innym możliwym wyjaśnieniem jest różna budowa chemiczna obu substancji oraz różnice w populacjach, w których te leki oceniano w badaniach klinicznych.

U opisywanego pacjenta przebieg zdarzenia odzwierciedla korzystne właściwości farmakokinetyczne NOAC w przypadku incydentu krwawienia – szybkie zanikanie ich aktywności po zaprzestaniu stosowania leku. Koncentrat krwinek płytkowych podano w związku z przyjmowaniem przez chorego ibuprofenu. Pacjent był stabilny hemodynamicznie, a krwawienie ustało po leczeniu miejscowym. Tym samym nie było konieczne stosowanie koncentratu czynników protrombiny w tym przypadku.

Jest bardzo niewiele danych mówiących o tym, kiedy można bezpiecznie powrócić do leczenia przeciwkrzepliwego u chorych po epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego. Na pewno wtedy, gdy hemostaza będzie zabezpieczona, a miejsce krwawienia zostanie zaleczone. Decyzja musi być podjęta na podstawie stwierdzonej przyczyny krwawienia, jego ciężkości, współistniejących czynników sprzyjających krwawieniu oraz działań, które wykonano w celu opanowania krwawienia. W przypadku niejasnej etiologii krwawienia okres stosowania heparyny

drobnocząsteczkowej należy wydłużyć do 6–8 tygodni. U każdego chorego z wynikiem nie mniejszym niż 3 punkty w skali HAS-BLED należy zredukować to ryzyko poprzez modyfikację czynników ryzyka. Zasadnym wydaje się przewlekłe stosowanie u tych chorych inhibitorów pompy protonowej oraz eliminacja *H. pylori*, mimo że nie ma

jednoznacznych danych wskazujących na skuteczność tej eradykacji.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Anticoagulation increases three times the risk of major gastrointestinal bleeding. We present a case of a patient with chronic atrial fibrillation treated with novel oral anticoagulant who was admitted to hospital because of another episode of gastrointestinal bleeding.

Key words: atrial fibrillation, gastrointestinal bleeding, NOAC

Folia Cardiologica 2016; 11, 6: 529–531

Piśmiennictwo

1. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2015; 17: 1467–1507.
2. Desai J., Granger C.B., Weitz J.I., Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 78: 227–239.
3. Vilchez J.A., Gallego P., Lip G.Y. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014; 5: 8–20.
4. Lip G.Y., Larsen T.B., Skjøth F., Rasmussen L.H.J. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 738–746.