

# Jak pogodzić sprzeczności – udar krwotoczny u chorego wymagającego przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. Opis przypadku

Hemorrhagic stroke in a patient requiring long-term anticoagulant treatment – how to solve a dilemma

Tomasz Wcisło, Ewa Mrozowska-Peruga, Zbigniew Bednarkiewicz, Jarosław D. Kasprzak

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

## Abstract

Hemorrhagic stroke is a frequent cause of morbidity and mortality in Poland. It results from disruption of intracranial vessel wall continuity. We report a case of 66-years-old man with prosthetic aortic valve after three ischemic strokes treated with acenocoumarol who was admitted to hospital with vertigo and motoric aphasia. Computed tomography confirmed a hemorrhagic stroke related to anticoagulant treatment. We discussed the principles of management and therapeutic options in patients requiring long-term anticoagulation suffering from severe hemorrhagic complications.

**Key words:** stroke, prosthetic valve, hemorrhagic complication

Kardiologia Pol 2008; 66: 770-773

## Wprowadzenie

Udar mózgu jest w Polsce trzecią co do częstości przyczyną zgonów. Każdego roku z powodu udaru umiera ponad 30 tys. Polaków, a kolejnych 40 tys. zapada na udar niezakończony zgonem. Udar krwotoczny jest najgroźniejszym typem udaru mózgu. Dochodzi do niego w wyniku przerwania ciągłości ściany naczynia krwionośnego wewnątrz struktur mózgu i wynaczynienia krwi niszczącego jego utkanie. Stanowi on 15–20% wszystkich udarów, 30–40% chorych umiera w ciągu pierwszego miesiąca po jego wystąpieniu. Zwykle przebiega gwałtownie, wczesna śmiertelność sięga 40%, a jego objawy zależą od lokalizacji uszkodzenia. Najczęstsze z nich to: nagły silny ból głowy, utrata przytomności, niedowład/paraliż, zaburzenia mowy, czucia oraz widzenia. Czynnikiem ryzyka jego wystąpienia są: nadciśnienie tętnicze, tętniaki wewnątrzmoźgowe oraz skazy krwotoczne, w tym przedawkowanie leków przeciwkrzepliwych. Obecnie stosowane leki przeciwzakrzepowe (takie jak acenokumarol) mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia powtórnego udaru, jednakże istotnym problemem staje się prawidłowa kontrola chorych wymagających długoterminowej

antykoagulacji. Przewlekłe stosowanie doustnego antykoagulantu jest celowe u chorych z migotaniem przedsionków (AF), obciążonych co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: przebyty udar niedokrwienny, przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) lub przebyty zator w krążeniu systemowym, wiek >75 lat, nadciśnienie tętnicze, upośledzona czynność skurczowa lewej komory (LV). Długoterminowa antykoagulacja jest niezbędna m.in. u osób z AF i z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca (niezależnie od występowania innych czynników ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych). Szczególną grupę stanowią chorzy z mechanicznymi zastawkami serca, którzy muszą być dożywno leczeni doustnymi antykoagulantami, a docelowa wartość międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR) mieści się dla nich w przedziale 2,0–4,0, w zależności od typu zastawki. Niesie to ze sobą istotne ryzyko zwiększonej śmiertelności i poważnych powikłań krwotocznych, związane z trombogennością tych leków. Niewłaściwie kontrolowane wartości INR >3 wiążą się z wykładniczym wzrostem liczby powikłań krwotocznych, bez poprawy skuteczności przeciwzakrzepowej.

---

## Adres do korespondencji:

lek. med. Tomasz Wcisło, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 509 018 058, e-mail: wcislo@ptkardio.pl

Praca wpłynęła: 19.11.2007. Zaakceptowana do druku: 12.12.2007.

Poniższy opis przypadku przedstawia problemy terapeutyczne u chorego z udarem krwotocznym wymagającego jednocześnie stałej antykoagulacji ze względu na stan po wszczepieniu sztucznej zastawki mechanicznej w lewe ujęście tętnicze.

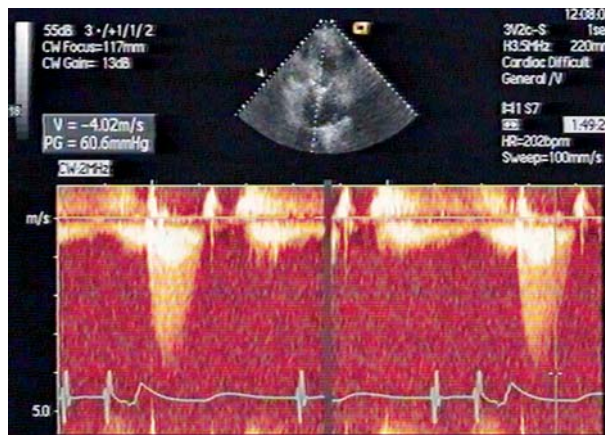
### Opis przypadku

Mężczyzna 66-letni z napadowym AF w wywiadzie, niewydolnością serca w II/III okresie hemodynamicznym wg NYHA, po implantacji sztucznej zastawki Starr-Edwards w roku 1985 z powodu zwężenia zastawki aortalnej, z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia wg WHO i po implantacji kardiostymulatora serca ACTROS D w trybie DDD z powodu zespołu tachykardia-bradykardia z występującymi pełnoobjawowymi zespołami MAS (2001 r.) został skierowany do szpitala z powodu narastającego od kilku dni osłabienia, nasilonych zawrotów głowy i zaburzeń mowy w postaci afazji motorycznej. W wywiadzie – stan po prostatektomii z powodu przerostu prostaty w 1991 r. oraz po trzech udarach niedokrwiennych mózgu powikłanych afazją ruchową z towarzyszącym niedowładem prawostronnym, potwierdzonych konsultacjami neurologicznymi (1990, 1993, 2004 r.). Podczas ostatniego udaru stwierdzono wartości INR w zakresie 1,09–1,17 – mimo leczenia acenokumarem. Z uwagi na trudności terapeutyczne z ustawieniem właściwej wartości wskaźnika INR podczas leczenia acenokumarem chory pozostaje pod stałą opieką Przyklinicznej Poradni Kardiologicznej.

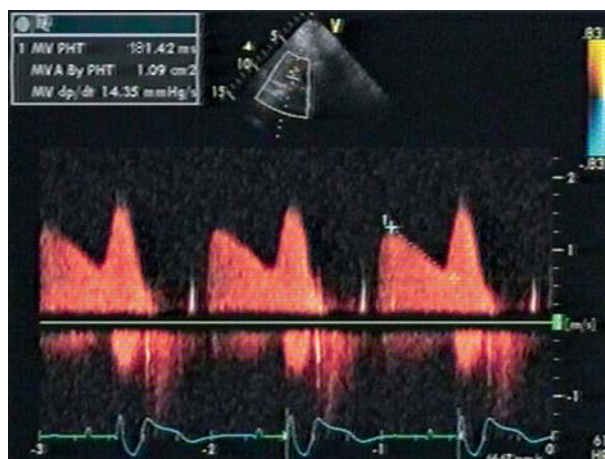
W chwili przyjęcia chory był stabilny hemodynamicznie, ciśnienie tętnicze 100/70 mmHg, w EKG obserwowano rytm serca prowadzony przez rozrusznik serca w trybie DDD. W badaniach dodatkowych stwierdzono nieprawidłowo wysoką wartość INR – 5,3, i hiperglikemię – 136 mg/dl; nie obserwowano innych istotnych odchyłeń od normy.

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono niewielką hipokinezę przegrody międzykomorowej z umiarkowanym przerostem mięśnia LV, z frakcją wyrzutową (LVEF) 58%, sztuczną zastawkę aortalną kulkową typu Starr-Edwards bez cech strukturalnej dysfunkcji, o dość wysokiej prędkości przepływu (gradient maksymalny 60 mmHg, gradient średni 32 mmHg – Rycina 1.), istotną wadę złożoną zastawki mitralnej (gradient maksymalny 11 mmHg, gradient średni 5 mmHg, pole pln. 1,1–1,2 cm<sup>2</sup>, z niedomykalnością II° – Rycina 2.). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej nie wykazało odchyłeń od normy.

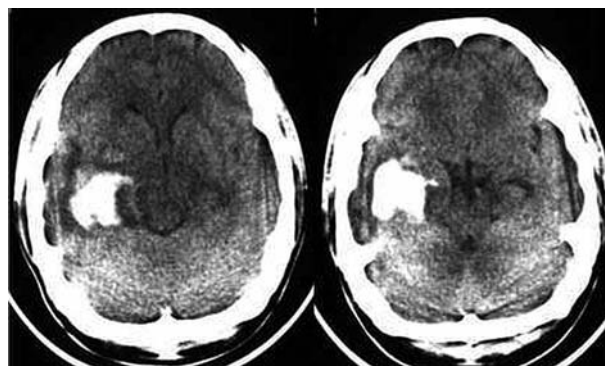
W przebiegu hospitalizacji u chorego nasilały się zaburzenia widzenia i mowy o typie afazji motorycznej. Po konsultacji neurologicznej i wykonaniu tomografii komputerowej głowy (Rycina 3.) rozpoznano udar krwotoczny mózgu (w płacie ciemieniowym obecne ognisko krwotoczne wielkości 30 × 22 × 24 mm z niewielką strefą obrzęku, układ komorowy nieposzerzony, symetryczny, nieprzemieszczony, rezerwa płynowa podpajęczynówkowa wokół zmiany zniesiona, poza tym zachowana). Po konsultacji neurochirurgicznej chory został zakwalifikowany do dalszego leczenia farmakologicznego. Z uwagi na bezwzględne wskazania do terapii przeciwzakrzepowej (sztuczna zastawka



**Rycina 1.** Badanie echokardiograficzne dopplerowskie – zapis przepływu przez sztuczną zastawkę aortalną Starr-Edwards zarejestrowany metodą fali ciągłej (gradient maksymalny 60 mmHg, gradient średni 32 mmHg)



**Rycina 2.** Badanie echokardiograficzne dopplerowskie – zapis przepływu przez zastawkę mitralną zarejestrowany metodą fali ciągłej (gradient maksymalny 11 mmHg, gradient średni 5 mmHg, P1/2T 180 cm<sup>2</sup>, pole pln. 1,1 cm<sup>2</sup>, pole dopp. 1,2 cm<sup>2</sup> z niedomykalnością II°)



**Rycina 3.** Tomografia komputerowa – ognisko krwotoczne w płacie ciemieniowym

kulkowa Starr-Edwards w ujściu aortalnym oraz napadowe AF) odstawiono acenokumarol i zastąpiono go enoksaparyną w dawce 80 mg podskórnie. Ponadto zastosowano leczenie przeciwbrzękowe – mannitol 100 ml i.v. Leczenie kardiologiczne obejmowało amiodaron 200 mg/dobę, digoksynę 0,125 mg/dobę, ramipryl 5 mg/dobę.

Tydzień po incydencie włączono acenokumarol w małych dawkach (INR 2,0–2,5). Po ustaleniu prawidłowej dawki leczniczej na INR 2–3 (stanowiącej kompromis między zabezpieczeniem trombogennej zastawki starego typu a podwyższonym ryzykiem krwawień), chorego przekazano w stanie ogólnym dobrym do dalszego leczenia na Oddział Chorób Wewnętrznych, gdzie zastosowano rehabilitację ruchową. Po 3 tygodniach rehabilitacji afazja ruchowa oraz niedowład prawostronny zaznaczone były w niewielkim stopniu. Chory został wypisany do domu z zaleceniem okresowej kontroli w Przyklinicznej Poradni Kardiologicznej. Ponownie został przyjęty do Kliniki w marcu 2005 r. z powodu przetomu nadciśnieniowego opanowanego farmakologicznie. Od tej pory chory nie był hospitalizowany, regularnie przeprowadzana jest kontrola INR w Poradni – początkowo co 10 dni, obecnie standardowo co 4 tygodnie. Od ostatniej hospitalizacji nie wystąpiły epizody TIA ani udaru mózgu. Obecny schemat stosowania acenokumarolu – 1 mg dziennie, ze zwiększeniem dawki do 2 mg co trzeci dzień. W ostatnim okresie uzyskano prawidłową wartość INR (2,3–3,1).

## Omówienie

Opisany przypadek kliniczny ilustruje powikłanie udarowe u chorego ze sztuczną zastawką aortalną i wysoką wartością wskaźnika INR. Chory ten, z uwagi na wszczepioną zastawkę kulkową (wysoce trombogenną) w ujściu aortalnym, zgodnie z aktualnymi standardami wymaga leczenia przeciwkrzepliwego przez całe życie. Doustna antykoagulacja powoduje ryzyko całkowitego krwotoku wewnątrzczaszkowego 0,3–1,0%/rok [2]. W opisywanym przypadku zasadne jest pytanie, czy ryzyko powstania skrzepliny na sztucznej zastawce przewyższa korzyści z zahamowania krwawienia w wyniku odstawienia leczenia przeciwkrzepliwego. Udowodniono, że u 50% chorych leczonych acenokumarolem krwawienie wewnątrzczaszkowe postępuje w ciągu kolejnych 24 godz., w porównaniu z 10% chorych bez takiego leczenia. Przerwanie leczenia związane jest z ryzykiem wystąpienia udaru, a nawet zgonu na poziomie 0,67%/rok [2]. Z uwagi na konieczność stosowania u chorego terapii przeciwzakrzepowej (sztuczna zastawka kulkowa Starr-Edwards w ujściu aortalnym oraz napadowe AF) w Klinice włączono leczenie małymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej. Była ona stosowana z uwagi na możliwość szybkiego odstawiania w razie postępującego krwawienia śródczaszkowego. Jednakże długoterminowe jej stosowanie nie mogło być zalecane u naszego pacjenta. Dożylnie stosowanie heparyny jest związane zarówno ze zmienioną funkcją płytek krwi, jak i z małopłytkowością u ok. 1% chorych. Ryzyko bezobjawowej trombocytopenii jest największe w 2.–3. dobie jej stosowania. U chorego z groźnym dla życia krwawieniem wewnątrzczaszkowym na-

leży rozważyć możliwość podania dożylnie witaminy K (5 mg) w celu odwrócenia zaburzeń krzepliwości krwi [1]. Decyzja co do ponownego rozpoczęcia doustnej terapii przeciwkrzepliwnej powinna być oparta na ocenie znaczenia ryzyka zatorowo-zakrzepowego i ryzyka ponownego krwawienia. Z uwagi na trudności w doborze prawidłowej dawki ww. leku oraz prawdopodobnie nieadekwatną reakcję układu krzepnięcia u chorego dochodziło do częstych powikłań mózgowych. Możliwe, że za powyższy stan rzeczy odpowiedzialne były: niesystematyczna ambulatoryjna kontrola wskaźnika INR, nieprawidłowa dawka leku bądź brak współpracy z chorym. Trudności terapeutyczne w leczeniu przeciwkrzepliwym związane z AF są jeszcze bardziej nasilone u osób ze sztuczną protezą zastawkową. Dysfunkcja protezy, do której może dojść w wyniku powstania na jej powierzchni skrzepliny zmniejszającej ruchomość, powoduje jej zwężenie lub niedomykalność. Również narastanie śródbłonna może powodować utrudnienie przepływu. W obydwu sytuacjach często konieczna jest wymiana zastawki. Zastosowana u omawianego chorego zastawka Starr-Edwards jest zastawką kulkową pierwszej generacji (obecnie rzadko stosowaną), której wadami są częste powikłania zatorowo-zakrzepowe, duże gradienty, niefizjologiczny przepływ oraz hemoliza spowodowana mechanicznym uszkodzeniem krwinek. Jeśli sztuczna zastawka znajduje się w pozycji aortalnej, konieczne jest osiągnięcie docelowego INR.

Leki przeciwzakrzepowe zwiększają znacznie zarówno prawdopodobieństwo krwawienia wewnątrzczaszkowego, jak i śmiertelność z nim związaną. U chorych z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i sztuczną zastawką mechaniczną, leczonych doustnymi antykoagulantami, wczesną śmiertelność szacuje się na 60% [2]. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków zależy od umiejętności utrzymania INR w przedziale wartości terapeutycznych. Obecnie uważa się, że skuteczność ta jest mniejsza, gdy INR <2,0 [3, 4]. Przy nadmiernie wysokich wartościach INR (>3,0) obserwuje się istotny wzrost ryzyka poważnego krwawienia [5]. Chorzy ze zbyt wysokimi wartościami wskaźnika INR mogą nie mieć objawów lub może u nich dojść do istotnego incydentu krwawienia w następstwie nadmiernego efektu przeciwkrzepliwego. U chorych z INR >3,5, bez cech istotnego krwawienia należy zmniejszyć dawkę doustnych antykoagulantów lub przerwać terapię na jeden dzień, a następnie wznowić ją, stosując zmniejszoną dawkę [3, 6].

Jeśli do krwawienia dochodzi przy INR <3, wiąże się ono najczęściej z urazem bądź uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego lub dróg moczowych. Jeżeli występuje udar mózgu, najczęściej ma on tło niedokrwienne. U chorych bezwzględnie wymagających leczenia przeciwkrzepliwego (osoby ze sztucznymi zastawkami serca, z AF, z wysokim ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych) zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w mniejszych dawkach [6]. U chorych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca zasadne wydaje się w takich sytuacjach utrzymanie wskaźnika INR w przedziale 2,0–2,5, a u chorych z AF – obniżenie wartości INR do poziomu 1,5–2,0 [6].



Phan i wsp. [7] oceniali ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w wyniku odstawienia doustnego antykoagulantu u chorych z krwawieniem wewnątrzczaszkowym w obserwacji 30-dniowej. Do badania włączono 141 chorych przyjmujących przewlekłe doustne leki przeciwkrzepliwe, u których wystąpił krwotok śródczaszkowy. Doustnego antykoagulantu nie podawano średnio przez 10 dni, a od chwili przyjęcia do szpitala chorzy otrzymywali świeżo mrożone osocze oraz witaminę K. Chorych podzielono na 3 grupy: I – 52 chorych ze sztuczną zastawką serca, II – 53 z AF i przebyłym sercopochodnym zatorom mózgu, III – 36 z TIA lub udarem niedokrwiennym mózgu. W trakcie obserwacji zmarło 60 chorych (43% ogólnej populacji), a u 3 osób wystąpił udar niedokrwienny mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego w okresie 7, 14 i 30 dni od odstawienia doustnego antykoagulantu było podobne i wynosiło odpowiednio: w grupie I – 2,9%, w II – 2,6%, w III – 4,8%. U żadnego z chorych (n=35), którzy wznowili terapię warfaryną, nie stwierdzono powtórnego krwawienia wewnątrzczaszkowego. Wstrzymanie leczenia doustnym antykoagulantem z powodu ryzyka krwotoku śródczaszkowego u chorych z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego. Autorzy stwierdzili, że ponowne leczenie przeciwkrzepliwe można rozpocząć już w 7.–14. dobie od krwotoku.

Ruel i wsp. [8] objęli obserwacją 3189 chorych po operacyjnej wymianie zastawki mitralnej lub aortalnej z następczym leczeniem przeciwzakrzepowym. Średni czas obserwacji wynosił 15 lat, w tym okresie odnotowano 638 (20%) udarów mózgu. Stwierdzono, że niezależnymi czynnikami wystąpienia udaru są:

- u chorych ze sztuczną zastawką aortalną i mitralną – wiek >75 lat, płeć żeńska oraz palenie tytoniu;
- u chorych ze sztuczną zastawką aortalną – AF, choroba wieńcowa oraz kulkowe zastawki mechaniczne;
- u chorych ze sztuczną zastawką mitralną – istniejąca przed operacją dysfunkcja mięśnia LV.

Toyoda i wsp. [9] w swojej pracy badali zależność pomiędzy stosowaniem terapii przeciwzakrzepowej warfaryną a udarem krwotocznym mózgu u chorych po przebyłym udarze mózgu. Badaniem objęto 327 chorych hospitalizowanych w 3. dniu po udarze krwotocznym mózgu, w tym 38 z udarem mózdzku. Stwierdzono ponowne wystąpienie udaru u 12% osób, z czego 75% u chorych leczonych warfaryną z INR >2,5 (p <0,0001) i 33% u chorych leczonych pochodną tiklopidyny (p=0,017). Terapia warfaryną przy wartościach INR >2,5 i wysokich wartościach glukozy we krwi, u chorych po przebyłym udarze niedokrwiennym (p=0,002), z chorobą niedokrwienną serca (p=0,018) przy przyjęciu była niezależnym predyktorem wystąpienia udaru mózgu. Konkludując, autorzy potwierdzili u chorych leczonych warfaryną istnienie zależności pomiędzy podwyższonymi wartościami INR (>2,5) a wystąpieniem udaru krwotocznego mózgu.

U opisywanego chorego należałoby rozważyć kilka możliwości prewencji wtórnej udaru. Zastosowanie zamiast acenokumarolu kwasu acetylosalicylowego (ASA) nie zabezpie-

cza przed powikłaniami zatorowymi związanymi z kulkową zastawką aortalną. Nie wykazano także przewagi terapii skojarzonej ASA oraz acenokumarolem w mniejszej dawce. Inną opcją terapeutyczną byłaby wymiana protezy zastawkowej, na której stwierdzono dość wysokie prędkości przepływu (prawdopodobnie związane z przewlekłą dysfunkcją umiarkowanego stopnia, która mogła wynikać np. z wrastania tłuszczki), i zastąpienie jej bioprotezą, charakteryzującą się dobrymi parametrami hemodynamicznymi i niskim odsetkiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Uwolniłaby ona chorego po 3–6 mies. od konieczności przewlekłego zażywania antywitamin K. Głównym problemem jest jednak wysokie ryzyko operacji z uwagi na przebyte incydenty udarowe i liczne choroby współistniejące (napadowe AF, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zaburzenia lipidowe). Ryzyko operacji wg EuroSCORE dla opisywanego chorego wynosi 13,65%. W przyszłości rozwiązaniem mogłyby być leki przeciwzakrzepowe nowej generacji zapewniające stałą ochronę przed zatorami bez konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia.

Podsumowując, należy podkreślić, że powikłania krwotoczne u chorych wymagających bezwzględnie antykoagulacji stanowią zawsze trudny problem kliniczny. Jednym z rozwiązań może być przedstawiona strategia – u opisywanego chorego podczas epizodu krwawienia wewnątrzczaszkowego odstawiono doustną antykoagulację, włączając na kilka dni dożylny preparat heparyny drobnocząsteczkowej. Po tygodniu wznowiono terapię acenokumarolem w mniejszych dawkach (docelowo INR 2–3), co przyniosło oczekiwane rezultaty.

#### Piśmiennictwo

1. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. *Stroke* 1995; 26: 1471-7.
2. Crawley F, Bevan D, Wren D. Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 396-8.
3. Hirsh J. Current anticoagulant therapy – unmet clinical needs. *Thromb Res* 2003; 109 (Suppl. 1): S1-8.
4. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
5. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-51.
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1633-52.
7. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000; 57: 1710-3.
8. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 77-83.
9. Toyoda K, Okada Y, Ibayashi S, et al. Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 109-16.