

Pacjent z migotaniem przedsionków leczony doustnym antykoagulantem niebędącym antagonistą witaminy K z rozpoznaniem choroby nowotworowej

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy in a patient with atrial fibrillation and concomitant prostate cancer

Grzegorz Sławiński, Ewa Lewicka, Grzegorz Raczak

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

Leczenie przeciwkrzepliwe pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą chorobą nowotworową stanowi poważne wyzwanie kliniczne. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek pacjenta z chorobą nowotworową, u którego z powodu utrwalonego migotania przedsionków w leczeniu przeciwkrzepliwym zastosowano rivaroksaban. W krótkotrwałej obserwacji nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z terapią.

Słowa kluczowe: rivaroksaban, migotanie przedsionków, choroba nowotworowa

Abstract

Oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant malignancy is a serious clinical challenge. We present a case of a patient with prostate cancer treated with rivaroxaban due to a permanent atrial fibrillation. During a three-month follow-up period we did not observe any treatment-related adverse events.

Key words: rivaroxaban, atrial fibrillation, malignancy

Kardiol Pol 2016; 74, supl. III: 55–57

WSTĘP

Szacuje się, że migotanie przedsionków (AF) występuje u 1,5–2% populacji ogólnej [1]. Przy tak dużym rozpowszechnieniu tej arytmii nierzadko współistnieje ona z innymi jednostkami chorobowymi, w tym z nowotworami złośliwymi. Jak dotąd brakuje zaleceń na temat stosowania przez pacjentów z AF i współistniejącą chorobą nowotworową leczenia przeciwkrzepliwego opartego na doustnym antykoagulancie niebędącym antagonistą witaminy K (NOAC). Prezentowany opis przypadku ukazuje dylematy związane z wdrożeniem tego rodzaju terapii.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna w wieku 82 lat, pozostający pod opieką Poradni Kardiologicznej z powodu implantowanego stymulatora VVI, zgłosił lekarzowi prowadzącemu problem z ustabilizowaniem wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Pacjent stosował leczenie przeciwkrzepliwe (acenokumarol) w związku z występowaniem utrwalonego AF. Ponadto z powodu nadciśnienia tętniczego i przerostu gruczołu krokowego pacjent przyjmował również: bisoprolol 5 mg, perindopril 5 mg, indapamid 1,5 mg, finasteryd 5 mg i doksazosynę 4 mg. Po potwierdzeniu labilnych wartości

Adres do korespondencji:

lek. Grzegorz Sławiński, Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, e-mail: lek.grzegorzslawinski@gmail.com

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

INR lekarz prowadzący zdecydował o modyfikacji terapii przeciwkrzepliwej polegającej na zastąpieniu acenokumarolu dabigatranem w dawce dobowej 2×110 mg.

Okolo 1,5 roku później w związku ze stwierdzeniem narastającego stężenia antygeny gruczołu krokowego (PSA) oraz nieprawidłowego wyniku badania *per rectum* zalecono biopsję stercza. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego pobranego materiału rozpoznano raka prostaty. Po konsultacji onkologicznej i urologicznej zdecydowano o włączeniu hormonoterapii przy wykorzystaniu gosereliny (3,6 mg podskórnie co 3 miesiące).

Po rozpoznaniu złośliwego procesu nowotworowego odstąpiono od leczenia dabigatranem, włączono enoksaparynę (60 mg podskórnie), a po 5 miesiącach od diagnozy ponownie włączono do terapii acenokumarol (2–4 mg). Niestety, znów niemożliwe było uzyskanie stabilnych, terapeutycznych wartości INR i pacjent zgłosił się do Poradni Kardiologicznej z prośbą o powrót do terapii z wykorzystaniem dabigatranu. Mężczyzna był wówczas w stanie ogólnym dobrym, bez dolegliwości bólowych kręgosłupa (mogących sugerować przerzuty nowotworowe), nie podawał utraty masy ciała.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i przetrzeni zaotrzewnowej oraz tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy stwierdzono powiększony gruczoł krokowy (60 mm \times 56 mm \times 52 mm) oraz pęcherz moczowy o pogrubiałej ścianie od strony gruczołu krokowego. W rentgenogramie klatki piersiowej uwidoczniło się sklerotyczną aortę i implantowany stymulator serca. W badaniach laboratoryjnych odnotowano następujące parametry: hemoglobina 10,8 g/dl, płytki krwi (PLT) 206 tys./ μ l, kreatynina 1,01 mg/dl, oszacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) 58 ml/min/1,73 m², aminotransferaza asparaginowa (AST) 36 j./l, aminotransferaza alaninowa (ALT) 25 j./l, bilirubina 1,0 mg/dl, INR 1,84.

W celu oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego związanego z AF posłużono się skalą CHA₂DS₂-VASc, w której chory w związku z występowaniem nadciśnienia tętniczego, blaszki miażdżycowej w łuku aorty oraz wieku ≥ 75 lat uzyskał 4 punkty, co oznaczało wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Równocześnie, posługując się skalą HAS-BLED, oceniono ryzyko krwawienia w czasie stosowania terapii przeciwkrzepliwej. Na podstawie uzyskanych 3 punktów (niedokrwistość, labilny INR, wiek > 65 lat), stwierdzono występowanie podwyższonego ryzyka krwawienia. Zdecydowano więc o odstawieniu acenokumarolu i po kontroli INR ($< 2,0$) rozpoczęto terapię przeciwkrzepliwą z wykorzystaniem riwaroksabanu. Równocześnie włączono leczenie gastroprotecyjne (pantoprazol 40 mg). Zalecono wykonanie po 3 miesiącach kontrolnych badań laboratoryjnych (morfologia, kreatynina, eGFR), w których stwierdzono następujące parametry: hemoglobina 10,2 g/dl, kreatynina 0,99 mg/dl, eGFR 64 ml/min/1,73 m². Wobec dobrej tolerancji leczenia i braku działań niepożądanych związanych ze

stosowaniem riwaroksabanu zdecydowano o kontynuowaniu dotychczasowej terapii.

DYSKUSJA

Pacjenci obciążeni chorobą nowotworową stanowią szczególną grupę wśród osób stosujących przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą z powodu AF. Nie przeprowadzono dotychczas badań *stricte* dedykowanych tej grupie chorych, mających na celu określenie efektywności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem NOAC. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych NOAC pochodzą z nielicznych badań, w których w obrębie badanej populacji z AF znaleźli się pacjenci z chorobą nowotworową.

Decyzja dotycząca wdrożenia leczenia przeciwkrzepliwego wymaga oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Do tego celu wykorzystuje się m.in. skalę CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED [1–3]. Należy jednak pamiętać, że choroba nowotworowa sama w sobie stanowi niezależny czynnik wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i nawrotów zakrzepicy mimo stosowania leków przeciwkrzepliwych [4, 5]. Ponadto pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową charakteryzują się również istotnie podwyższonym ryzykiem krwawienia w czasie leczenia przeciwkrzepliwego, co wynika m.in. z wpływu leków stosowanych w ramach chemioterapii na metabolizm leków przeciwkrzepliwych (interakcje z CYP3A4 i P-glikoproteina), trombocytopenii będącej skutkiem chemioterapii czy też radioterapii [5].

Informacje na temat efektywności i bezpieczeństwa podawania antagonistów witaminy K (warfaryna) i NOAC (riwaroksaban) u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową pochodzą z badań EINSTEIN-DVT oraz EINSTEIN-PE, w których leki te stosowano z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [6]. Analiza populacji w obu tych badaniach wykazała występowanie choroby nowotworowej u 7,2% pacjentów. W tej grupie poważne krwawienia odnotowano znacznie rzadziej wśród chorych stosujących riwaroksaban niż u osób leczonych warfaryną. Zachęcenie tymi wynikami, autorzy niniejszej pracy zastosowali riwaroksaban u pacjenta z problemem nieterapeutycznych wartości INR podczas leczenia acenokumarolem. Natomiast nie podano dabigatranu, ponieważ podobna analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania RE-COVER nie wykazała istotnych różnic w zakresie częstości nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ani częstości krwawień u osób, u których stosowano warfarynę lub dabigatran [7].

Wskazówek dotyczących wykorzystania NOAC u osób z chorobą nowotworową dostarcza piśmiennictwo onkologiczne [8]. Przed włączeniem u tych chorych NOAC należy potwierdzić m.in. prawidłową funkcję wątroby i eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Należy ponadto wykluczyć obecność zaburzeń krzepnięcia, małopłytkowość i stosowanie przez pacjenta leków wpływających na CYP3A4 oraz P-glikoproteinę.

WNIOSKI

Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową nadal stanowi poważne wyzwanie kliniczne. Niezbędne jest przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii z wykorzystaniem NOAC w tej populacji chorych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Camm JA, Lip GYH, de Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
2. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864–2870.
3. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010; 138: 1093–1100.
4. Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J*, 2006; 82: 642–648.
5. Lee YJ, Parka JK., Uhm JS et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*, 2016; 203: 372–378.
6. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*, 2014; 1: 37–46.
7. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost*, 2015; 114: 150–157.
8. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*, 2014; 19: 82–93.