

KLASIFIKÁCIA KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ ANTITROMBOTICKEJ LIEČBY U KARDIOLOGICKÝCH PACIENTOV

Róbert Ševčík, Jan Vojáček, Josef Bis, Hana Ševčíková, Jaroslav Dušek, Josef Šrásek

I. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Farmaká ovplyvňujúce agregáciu krvných doštičiek a funkcie zrážacích faktorov sú základným kameňom liečby kardiovaskulárnych ochorení. Krvácanie je určite najväčší problém chronickej antitrombotickej terapie. Štandardne používané škály nedostatočne hodnotia krvácavé komplikácie antiagregačnej a/alebo antikoagulačnej liečby, pretože boli primárne navrhnuté na hodnotenie krvácania po podaní trombolýzy u pacientov s infarktom myokardu. Preto je snaha o vytvorenie novej škály, ktorá by zohľadňovala špecifiká chronickej antitrombotickej liečby. V poslednom období bolo publikovaných viacero registrov, ktoré poukazujú na nesprávne dávkovanie antitrombotík a definujú rizikové faktory krvácavých komplikácií.

Kľúčové slová: antitrombotická liečba, škály krvácania, rizikové faktory krvácania.

BLEEDING SCALE AND BLEEDING COMPLICATION OF THE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN CARDIOLOGIC PATIENTS

Antithrombotic drugs are the cornerstone of the cardiovascular medicine. Bleeding is certainly the hottest problem of the chronic antithrombotic therapy. Contemporary bleeding scales do not assess bleeding complications of anticoagulation and/or antiaggregation therapy, because they were primarily designed for thrombolysis in patients with myocardial infarction. The new bleeding score proposal was developed to focus on chronic antithrombotic therapy and their complications. The recent data from many registers shows incorrect dosage of antithrombotic therapy and define risk factors of bleeding.

Key words: antithrombotic therapy, bleeding scales, risk factors of bleeding.

Interv Akut Kardiolog 2008; 7(1): 21–23

Úvod

Farmaká ovplyvňujúce agregáciu krvných doštičiek a funkcie zrážacích faktorov sú základným kameňom liečby kardiovaskulárnych ochorení.

Existuje priama úmernosť medzi zvyšujúcim sa vekom pacientov a incidenciou ochorení pri ktorých je nutná dlhodobá antiagregačná a/alebo antikoagulačná liečba. S postupným starnutím populácie sa dá predpokladať, že preskripcia antiagregačných a antikoagulačných liekov bude nasledujúce roky narastať.

Tým však narastá i počet možných komplikácií danej liečby. Určite najväčšie medicínske a problémy spôsobuje krvácanie – do CNS, do GIT⁽¹⁾ a do mäkkých tkanív, obzvlášť po intervenčných a operačných výkonoch⁽²⁾.

Krvácanie ako následok antitrombotickej terapie

Existuje viacero škál podľa ktorých sa rozdeľuje závažnosť krvácania:

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), škála krvácania podľa WHO ...

Klasifikácia podľa WHO (tabuľka 1) sa v klinickej praxi výraznejšie nepresadila⁽³⁾.

TIMI⁽⁴⁾ (viac laboratórne orientovaná) a GUSTO⁽⁵⁾ (skôr klinicky orientovaná) boli predstavené viac ako pred dekadou. Hodnotili významnosť najmä

ťažkého krvácania, (tzv. „major“) po trombolýze u pacientov s infarktom myokardu. V roku 2006 prebehla štúdia ktorá dokázala, že intenzitu krvácania treba hodnotiť v priamej súvislosti s klinickým stavom pacienta a nie s laboratórnymi kritériami⁽⁶⁾.

Pre ďalšie antitrombotické farmaká, ktoré sú pacientmi užívané chronicky, je však potrebná škála podrobne zameraná na menej výrazné krvácanie. Krvácavé komplikácie po aspiríne alebo po clopidogrele (prípadne ak sa k duálnej antiagregačnej liečbe pridá warfarín) je nemožné klasifikovať podľa súčasných škál, pretože takmer všetky by patrili do kategórie „malých“ krvácaní, (tzv. „minor“). Tým by sa mohla podhodnotiť ich dôležitosť, vytvorí sa ilúzia, že takéto príhody nevyžadujú monitoring a/alebo zmenu v liečbe. V skutočnosti sa práve nerozpoznané a nezaznamenané drobnejšie krvácania môžu pretransformovať do ťažkého krvácania, alebo viesť k liekovej noncompliance.

Laický zásah do antitrombotickej terapie môže potom viesť k vyššiemu riziku sekundárnych ischemických príhod.

Podľa Atara, štúdia CHARISMA⁽⁷⁾ (acetylsalicylová kyselina + clopidogrel v sekundárnej prevencii ischemickej srdečnej choroby) ukázala vysokú frekvenciu drobných krvácaní u pacientov s duálnou antiagregačnou terapiou⁽⁸⁾.

Toto sa však vo výsledkoch neprejavilo, pretože neexistuje škála schopná zaznamenať takéto krvácanie. Existujú dokonca názory, že viac ako polovica malých krvácaní nie je v klinických štúdiách zaznamenaná⁽⁹⁾.

Preto začiatkom roku 2007 Serebruany a Atar predstavili koncept novej klasifikácie (nazvali ju BleedScore – tabuľka 2), ktorá je založená na bodovom hodnotení pacienta podľa klinickej závažnosti krvácania⁽⁸⁾.

Základnou črtou je teda bodovanie jednotlivých typov krvácania, ktoré sa u pacienta vyskytnú. Počet získaných bodov je otvorený, ale k celkovému skóre je pridávaný index podľa toho, z akej skupiny sa krvácanie u pacienta vyskytlo.

Tabuľka 1. Rozdelenie krvácania podľa WHO (originál, 2006)⁽²⁾

Stupeň 0	Nie je prítomné krvácanie
Stupeň 1	Petechiálne krvácanie
Stupeň 2	Mierne krvácanie (klinicky významné)
Stupeň 3	Veľká krvná strata, vyžadujúca krvnú transfúziu (ťažká)
Stupeň 4	Vysilujúca krvná strata, krvácanie do sietnice alebo do mozgu združené so smrťou

MUDr. Róbert Ševčík

I. interní klinika FN a LF UK v Hradci Králové

e-mail: sevcirb@fnhk.cz

Článek přijat redakcí: 20. 11. 2007

Článek přijat po přepracování: 10. 12. 2007

Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2008

Tabuľka 2. Návrh BleedScore klasifikácie (Serenbruany a Atar, 2007)⁽⁴⁾

Závažnosť	Kritériá	Body
Povrchové	tvorba drobných podliatin, krvácanie z malých poranení, petéchie, ekchymózy	1
Vnútorné	hematómy, epistaxis, krvácanie z úst, vagíny, meléna, krvácanie z očí, hematória, hemateméza	3
Alarmujúce	vyžadujúce transfúziu, intrakraniálne, život ohrozujúce	6

Toto umožní zdokumentovať mierne a stredne závažné krvácanie asociované s užívaním moderných antiagregačných liekov.

Pridávaný index zatiaľ nebol publikovaný, momentálne prebieha obrovská retrospektívna extrakcia dát a skórovanie pacientov z viacerých už prebehnutých štúdií s antiagregačnými farmakami. Výsledky budú následne porovnané s už zverejnenými výsledkami jednotlivých štúdií⁽⁸⁾.

Využitie tejto klasifikácie je rozsiahle diskutované hlavne v USA, vo všeobecnosti panuje zhoda, že je to zaujímavý návrh⁽⁸⁾. Doposiaľ nebola ratifikovaná, v súčasnosti prebiehajú rozsiahle retrospektívne štúdie ktoré by mali ukázať efektivitu tohoto systému.

Ozývajú sa ale aj hlasy proti: „ľahkosť“ tvorby drobných podliatin podlieha veľmi subjektívnu hodnoteniu, krvácanie z malých poranení je normálne, v koncepcii chyba definícia prolongovaného krvácania, atď⁽⁹⁾.

V recentnom období sa tiež publikovalo viacero registrov, ktoré definujú rizikových pacientov a poukazujú na často nesprávne dávkovanie antitrombotickej liečby (CRUSADE, OASIS, CATCH)^(10–12).

Výsledky z CRUSADE registra (400 nemocníc a viac ako 100 000 pacientov v USA) ukázali, že 15% všetkých pacientov po liečbe akútneho koronárneho syndrómu vyžadovalo krvnú transfúziu. Následná mortalita oproti pacientom bez krvácajúcich komplikácií narastla 3–5-násobne. Rizikovou skupinou boli pacienti starší ako 70 rokov, diabetici, pacienti po CMP, pacienti s nižším systolickým tlakom alebo vyšším sérovým kreatinínom⁽¹⁰⁾.

Podľa spomínaného CRUSADE registra z 32 601 pacientov s NSTEMI bolo 42% pacientov predávkovaných minimálne jedným antitrombotickým farmakom (nefrakcionovaný heparín, nízkomolekulový heparín, IIb/IIIa inhibítory).

Rizikovou skupinu tvorili pacienti starší ako 70 rokov a pacienti s renálnou insuficienciou. Preto autori registra doporučujú redukovat dávky antikoagulačného farmaka, konkrétne eptifibatidu a enoxaparinu pri zníženej glomerulárnej filtrácii, a to následovne:

- Pre eptifibatid: redukcia dávky pri poklese clearance kreatinínu pod 50 ml/min
- Pre enoxaparin:
 - glomerulárna filtrácia (GF) 50 ml/min podľa hmotnosti pacienta
 - GF 30–50 ml/min redukovaná dávka
 - GF < 30 ml/min dávka podľa anti Xa

Najdôležitejšie rizikové faktory krvácania pri antitrombotickej liečbe⁽¹³⁾:

- Vek > 75 rokov
- Anamnéza nekorigovanej arteriálnej hypertenzie (definovaná ako systolický tlak > 180 mm Hg alebo diastolický tlak > 100 mm Hg)
- Alkoholový exces (akútny alebo chronický), ochorenie pečene
- Lieková noncompliance
- Anamnéza krvácania (obzvlášť gastrointestinálne krvácanie napr. z peptického vredu, alebo cerebrálna hemorágia v poslednej dobe)
- Krvácavé stavy (koagulačné poruchy, trombocytopenia) alebo pridružená liečba nesteroidnými antiflogistikami alebo antibiotikami
- Nepravidelnosť kontrol INR (INR > 3)

V účastnosti máme k dispozícii vyšetrenia, ktoré umožňujú nastaviť antikoagulačnú liečbu pacientovi priamo „na mieru“. (INR, aPTT, antiXa) Nemáme

Schéma 1. Škála krvácania „TIMI“⁽³⁾

• Veľké (major)
• Malé (minor)
• Minimálne (minimal)
Ako „major“ je označované krvácanie, ktoré:
• vyžaduje podanie minimálne dvoch jednotiek krvi
• je život ohrozujúce:
1. fatálne
2. intrakraniálne
3. s poklesom hemoglobínu o minimálne 50 g/l
4. navodí hypotenziu vyžadujúcu inotropnú podporu
5. vyžaduje chirurgickú intervenciu
6. vyžaduje podanie minimálne štyroch jednotiek krvi
Krvácanie zo skupiny „minor“ je definované ako krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30–50 g/l, a napokon „minimal“ je klinicky nevýznamné krvácanie.

Schéma 2. Škála krvácania „GUSTO“⁽¹¹⁾

• Ťažké alebo život ohrozujúce:
Buď intrakraniálne krvácanie alebo krvácanie, ktoré zapríčiňuje hemodynamickú nestabilitu a vyžaduje intervenciu
• Stredne ťažké:
Krvácanie, ktoré vyžaduje krvnú transfúziu ale nezapríčiňuje hemodynamickú nestabilitu
• Ľahké:
Krvácanie, ktoré nesplňuje kritéria ani ťažkého ani stredne ťažkého krvácania

však k dispozícii žiadny jednoduchý test, ktorý by umožnil nastaviť a monitorovať antiagregačnú liečbu.

Na našom pracovisku začíname (zatiaľ len experimentálne) testovať vybraných pacientov systémom Multiplate®. Ten umožňuje detekovať, či majú pacienti správne nastavenú antiagregačnú liečbu, prípadne či sú preliečení, alebo naopak na terapiu reagujú nedostatočne. Pracuje na impedančnom princípe stanovenia agregácie trombocytov z plnej krvi – po indukcií sa aktivované trombocyty prichytávajú na senzory. Systém využíva štyri druhy testov:

- ASPItest citlivý na acetylsalicylovú kyselinu (induktor kyselina arachidónová)
- ADPtest citlivý na ADP antagonistov (induktor adenosín difosfát)
- ADPtest HS (high sensitivity) tiež citlivý na ADP antagonistov (induktor adenosín difosfát zosenzitivnený prostaglandínom E1)
- TRAPtest citlivý na IIb/IIIa antagonistov (induktor peptid aktivujúci trombínový receptor)

Záver

Napriek existencii viacerých škál krvácania v súčasnosti nemáme k dispozícii klasifikáciu, ktorá by dokázala správne hodnotiť krvácajúce komplikácie u pacientov s chronickou antitrombotickou liečbou. To, že týchto komplikácií nie je málo, dokazujú publikované údaje z jednotlivých registrov. Pri preskripcii antitrombotických liečiv by sme vždy mali brať do úvahy rizikové faktory krvácania u jednotlivých pacientov.

V praxi sa začínajú používať, alebo sú vo fáze klinických skúšok nové antikoagulačné a antiagregačné lieky, ktoré by mali mať bezpečnejší profil oproti štandardne používaným preparátom (antikoagulant: dabigatran, apixaban, fondaparinux, nové antiagregačné farmaká – prasugrel, AZD6140, cangrelor).

Zatiaľ čo antikoagulačnú terapiu dokážeme pomerne presne nastaviť a kontrolovať, ďalší rozvoj antiagregačnej liečby nebude možný bez zavedenia relatívne jednoduchých testov, ktoré umožnia jej monitorovanie.

Podporováno grantom IGA NR 9174–3/07 a grantom IGA NR 9176–3/07 a Výzkumným záměrom VZ FN č. MZO 00179906.

Literatúra

1. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM et al. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347–351.
2. Khurram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, Clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol*. 2006; 18: 162–164.
3. Weibert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with myeloid leukemia. *haematologica* 2006; 91: 1530–1537.
4. Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM et al. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. *American Heart Journal* 2005; 149: 227–233.
5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction *N Engl J Med* 1993; 329: 673–682.
6. Rao SV, O'Grady K et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 809–816.
7. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1982–1988.
8. Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials-proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007; 99: 288–290.
9. Nelson M. BleedScore proposal – the reader's comment. *Am J Cardiol* 2007; 100: 560.
10. Alexander KP et al. CRUSADE registry. *Circulation*. 2006; 114: 1380–1387.
11. Prabhakaran D, Yusuf S, Mehta S et al. Two-year outcomes in patients admitted with non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the OASIS registry 1 and 2. *Indian Heart J*. 2005; 57: 217–225.
12. Ohman EM. CATCH registry *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 11.
13. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325: 828–831.