

Leczenie krwawień u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi – problem interdyscyplinarny. Uwagi hematologa

Management of bleeding complications in patients with acute coronary syndrome – interdisciplinary problem. Hematologist's comment

Jerzy Wojnar

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2011; 4: 472–474

Jakie jest stężenie płytek, przy którym zalecana jest ostrożność przy stosowaniu leków przeciwplatek?

Aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Efektywne leczenie przeciwplatekowe oparte jest na stosowaniu leków z trzech pokrewnych, ale jednocześnie uzupełniających się, grup:

1. Kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA) nieodwracalnie hamuje wytwarzanie tromboksanu A₂ (substancji silnie pobudzającej płytki krwi) poprzez nieodwracalne hamowanie aktywności cyklooksygenazy 1,
2. Pochodne tienopirydyny (klopidogrel, prasugrel) hamują agregację płytek zależną od dwufosforanu adenylicznego (ADP).

Te dwie grupy doustnych leków przeciwplatekowych nieodwracalnie upośledzają czynność płytek. Po przerwaniu ich podawania efekt antyagregacyjny utrzymuje się przez 5–10 dni i słabnie w wyniku ciągłego wytwarzania nowych płytek o ok. 10–20% dziennie. Podczas ich stosowania należy zachować ostrożność przy spadku wartości płytek $< 50 \times 10^9/l$, zwłaszcza jeżeli w wywiadzie występują objawy utajonej skazy osoczowej lub platekowej (przedłużone krwawienia przy ekstrakcji zębów czy zabiegach operacyjnych), a w badaniu fizykalnym stwierdza się dyskretne objawy skazy krwotocznej. Badanie czasu krwawienia jest natomiast nieprzydatne, bo doustne leki przeciwplatekowe wydłużają go do 20–30 min. W razie konieczności szybkiego skorygowania wydłużonego czasu krwawienia, przy zagrażających życiu krwawieniach, jedynym skutecznym sposobem leczenia jest przetoczenie płytek krwi [1–3].

3. Trzecią grupą leków przeciwplatekowych są inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) błony platekowej.

Obraz kliniczny przy ich stosowaniu (abcyxymab) jest podobny jak w trombastenii Glanzmanna, choroby z grupy wrodzonych trombocytopatii, gdzie czas krwawienia jest znacznie przedłużony pomimo prawidłowej liczby i morfologii płytek. W tym przypadku potwierdzeniem zaburzonej funkcji płytek jest badanie, w którym stwierdza się nieprawidłową kurczliwość skrzepu. Należy pamiętać, że abcyxymab może powodować małopłytkowość u ok. 2% leczonych chorych. Dlatego zaleca się, by u wszystkich chorych leczonych antagonistami GP IIb/IIIa, w ciągu pierwszych 8 godz. od rozpoczęcia wlewu oraz w razie wystąpienia krwawienia oznaczyć liczbę płytek [4].

U pacjenta poddanego podwójnej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu w przypadku świeżo zdiagnozowanej małopłytkowości, który lek – aspirynę czy klopidogrel – należy odstawić w przypadku wystąpienia krwawienia?

Zarówno aspiryna, jak i klopidogrel mogą powodować krwawienia. Jeśli po założeniu stentu jednocześnie stwierdzana jest małopłytkowość, to należy odstawić w pierwszym rzędzie klopidogrel. Może on być odpowiedzialny bowiem za wystąpienie małopłytkowości w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego. Przy stosowaniu klopidogrelu może także wystąpić pancytopenia trójukładowa obejmująca układ platekotwórczy, biało- i czerwonekrwinkowy [5–7].

Jakie stężenie płytek jest wystarczające do decyzji o przetoczeniu preparatu platekowego?

O małopłytkowości mówi się przy liczbie płytek $< 150 \times 10^9/l$. Może być ona pochodzenia centralnego i obwodowego. Małopłytkowości centralne uwarunkowane są zmniejszeniem

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Wojnar, Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Reymonta 8, 40-029 Katowice, e-mail: wojnar@cathlab.katowice.pl

szonym wytwarzaniem płytek krwi. W grupie obwodowych mieszczą się małopłytkowości immunologiczne (w tym poheparynowa) i nieimmunologiczne [zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation* – DIC), zespół hemolityczno-mocznicowy]. Ważne w rozpoznawaniu małopłytkowości jest wykluczenie tzw. małopłytkowości rzekomej, będącej wyłącznie artefaktem laboratoryjnym, wynikającym z aglutynacji płytek we krwi pobranej do probówki z kwasem etylenodiaminotetraoctowym (ang. *ethylenediaminetetraacetic acid* – EDTA). Spowodowana jest ona obecnością występujących u ok. 0,2% osób zdrowych przeciwciał, skierowanych przeciwko odpowiadającym antygenom na płytkach. Reakcję tę ułatwia EDTA poprzez znaczne zmniejszenie jonów wapniowych w osoczu. Pobranie kontrolne próbki krwi tego samego chorego do probówki z heparyną lub cytrynianem wykazuje prawidłową liczbę płytek. Potwierdza to również obecność płytek w rozmazie krwi obwodowej. Inną przyczyną małopłytkowości rzekomej jest obecność krwinek olbrzymich niezliczonych przez analizator hematologiczny i zimnych aglutynin [8–9].

Decyzja o przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych (KKP) nie opiera się wyłącznie na małej liczbie płytek krwi, ale także na stanie klinicznym chorego. Zasadniczym wskazaniem do przetoczenia KKP, zalecanym przez transfuzjologów, jest małopłytkowość $< 10 \times 10^9/l$ i towarzyszące jej objawy skazy krwotocznej. Należy jednak pamiętać, że przy występowaniu tzw. skazy krwotocznej „mokrej” (z objawami krwawienia) konieczne jest przetoczenie KKP pomimo wyższych wartości płytek. W małopłytkowościach immunologicznych natomiast przetoczenia KKP są wskazane tylko w stanach zagrożenia życia, a podstawowe pozostaje leczenie przyczynowe, likwidujące mechanizm niszczenia płytek przez przeciwciała przeciwplatek [9].

Istnieją dwa rodzaje KKP: otrzymane metodą manualną i automatycznej aferezy. W pierwszym przypadku jedną jednostkę takiego koncentratu stanowią płytki krwi uzyskane przez odwirowanie jednej jednostki świeżej krwi (zawiera ona przeciętnie $0,7 \times 10^{11}$ płytek krwi). Przetacza się zwykle 4–6 takich jednostek (podaje się wówczas $2,8\text{--}4,2 \times 10^{11}$ płytek). Takie przetoczenie winno zwiększyć liczbę płytek krwi o $30\text{--}50 \times 10^9/l$, o ile nie ma przyczyny immunologicznej małopłytkowości, DIC, hipersplenizmu i krwawienia.

W przypadku automatycznej aferezy uzyskuje się płytki z odpowiedniej objętości krwi jednego dawcy (zawartość płytek krwi w 1 jednostce wynosi $3\text{--}8 \times 10^{11}$). Taki preparat zmniejsza ekspozycję biorcy na kontakt z obcymi antygenami i ogranicza ryzyko przeniesienia zakażeń wirusowych drogą krwi.

Jak często w praktyce występuje małopłytkowość indukowana heparyną/agranulocytoza/małopłytkowością po leczeniu heparyną/lekami przeciwplatekowymi (tiklopidyna, kłopidogrel)?

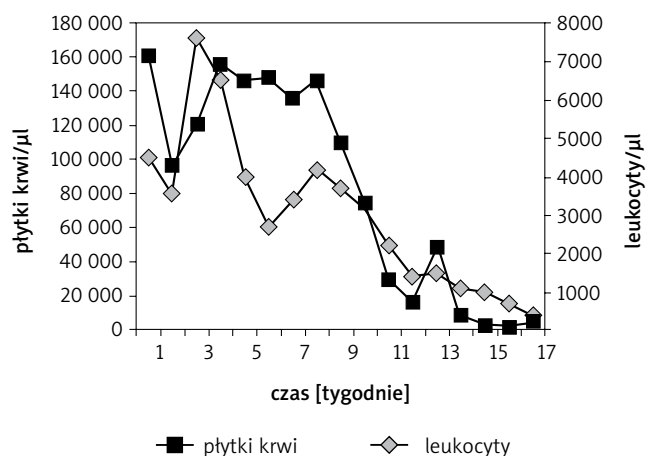
Drugim po krwawieniach istotnym powikłaniem związanym ze stosowaniem heparyny jest immunologiczna ma-

łopłytkowość indukowana heparyną (ang. *heparin induced thrombocytopenia* – HIT). U części pacjentów podawanie heparyny stymuluje wytwarzanie patologicznych przeciwciał klasy immunoglobuliny G (IgG). Przeciwciała te aktywują płytki krwi poprzez oddziaływanie z kompleksami utworzonymi przez heparynę i czynnik płytkowy 4, które osadzają się na powierzchni płytek. Zaktywowane płytki wiążą się między sobą oraz ze śródbłonkiem naczyniowym [10–11]. Wynikiem tego jest małopłytkowość i zwiększenie ryzyka rozszerzenia już istniejącej zakrzepicy lub wystąpienia nowych lokalizacji zakrzepowo-zatorowych.

Małopłytkowość indukowaną heparyną należy podejrzewać u pacjenta, który otrzymuje zwykle > 5 dni lub niedawno otrzymywał heparynę i liczba płytek zmniejszyła się o $\geq 50\%$ w stosunku do liczby wyjściowej (nawet jeśli wynosi $200 \times 10^9/l$). Tylko w ok. 10% przypadków HIT stwierdza się małopłytkowość $< 20 \times 10^9/l$. Drugim wskaźnikiem jest wystąpienie po dożylnym podaniu heparyny epizodu zakrzepowo-zatorowego, zmian skórnych w miejscu wstrzyknięcia lub ostrej reakcji ogólnoustrojowej z dreszczami i niewydolnością oddechowo-krążeniową. Nie należy posilkować się potwierdzeniem laboratoryjnym obecności przeciwciał, ponieważ jest ono trudno dostępne. Wskazówką diagnostyczną jest typowe zwiększenie liczby płytek po odstawieniu heparyny.

Największe ryzyko wystąpienia HIT (1–5%) występuje u chorych otrzymujących heparynę niefrakcjonowaną po operacji kardiochirurgicznej, naczyniowej lub ortopedycznej. Ryzyko 0,1–1% występuje u chorych leczonych zachowawczo i otrzymujących profilaktyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej, ale również u pacjentów po operacji przy podawaniu heparyny drobnocząsteczkowej. Najmniejsze ryzyko HIT ($< 0,1\%$) mają kobiety w ciąży i chorzy zachowawczo otrzymujący heparynę drobnocząsteczkową [11–13].

W razie podejrzenia HIT na podstawie objawów klinicznych i spadku liczby płytek $> 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, należy natychmiast odstawić heparynę. Zaleca się kontynuowanie leczenia przeciwkrzepliwego jednym z następujących leków: lepirudyną, argatrobanem, bivaliru-



Ryc. 1. Wartości płytek krwi i leukocytów po włączeniu kłopidogrelu. Toksyczna niewydolność szpiku kostnego po zastosowaniu kłopidogrelu. Zmodyfikowane za [6]

dyną albo danaparoidem sodu. Jeśli leki te są niedostępne, można podać fondaparynuks [11, 13].

Doustne leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, tiklopidyna, klopidogrel) mogą również doprowadzać do powstawania agranulocytozy i małopłytkowości. W badaniu klinicznym CAPRIE (ang. *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) Harker i wsp. ocenili częstość występowania ciężkiej małopłytkowości ($< 10 \times 10^9/l$) na 0,19% dla pobierających klopidogrel i 0,1% dla leczonych aspiryną [14]. Obserwowano również przy klopidogrelu (ryc. 1.) przypadki neutropenii [6, 15]. Opisano też rzadkie przypadki pancytopenii trójukładowej po stosowaniu klopidogrelu i tiklopidyny [5, 16].

Najczęściej występuje ona w 1.–2. tygodniu po włączeniu klopidogrelu, natomiast po zastosowaniu tiklopidyny może rozwinąć się w ciągu pierwszego miesiąca. Wynika stąd konieczność monitorowania morfologii krwi w tym wczesnym okresie leczenia.

Piśmiennictwo

- CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-1243.
- Quinlan DJ, Eikelboom JW, Goodman SG, Welsh RC, Fitchett DH, Thérioux P, Mehta SR. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y12 inhibitors for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 2256-2265.
- Huber K, Holmes DR Jr, van 't Hof AW, Montalescot G, Aylward PE, Batriu GA, Widimsky P, Westerhout CM, Granger CB, Armstrong PW. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 1708-1716.
- Matthews KE, Hameed B, Jawed S. Acute severe pancytopenia associated with clopidogrel. *Br J Hosp Med* 2009; 70: 52.
- Chemnitz J, Söhngen D, Schulz A, Diehl V, Scheid C. Fatal toxic bone marrow failure associated with clopidogrel. *Eur J Haematol* 2003; 71: 473-474.
- Dunlop H. Clopidogrel (Plavix): hematological reactions. *CMAJ* 2001; 164: 92-93.
- Bizzaro N. EDTA-dependent pseud thrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 1995; 50: 103-109.
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
- Warkentin TE. HIT paradigms and paradoxes. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1): 105-117.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 340S-380S.
- Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133: 259-269.
- Windyga J. Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego. *Hematologia* 2010; 1: 142-150.
- Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Drug Saf* 1999; 21: 325-335.
- Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 529-535.
- Trivier JM, Caron J, Mahieu M, Cambier N, Rose C. Fatal aplastic anaemia associated with clopidogrel. *Lancet* 2001; 357: 446.