

KARDIOLOGIA

Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w czasie epidemii COVID-19

Koronawirus SARS-CoV-2 atakuje nie tylko układ oddechowy. Receptory ACE2, za pomocą których wirus wnika do pęcherzyków płucnych, występują także w kardiomiocytach i komórkach śródbłonna naczyniowego. Wirus SARS-CoV-2 może też uszkadzać komórki mięśnia sercowego poprzez tzw. sztorm cytokinowy, czyli niekontrolowaną aktywację limfocytów T cytotoksycznych i makrofagów, powodując naciekanie narządów przez te komórki i niewydolność wielonarządową. To może wyjaśniać fakt, że osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego są zdecydowanie bardziej podatne na infekcję wirusem SARS-CoV-2 i mogą mieć cięższy przebieg choroby. Na już uszkodzone serce nakłada się u nich uszkodzenie komórek miokardium spowodowane wirusem. Obserwacje wskazują, że wirus SARS-CoV-2 może nieodwracalnie uszkadzać serce także u osób wcześniej zdrowych. Z dotychczas dostępnych danych z Wuhanu w Chinach wynika, że choroby sercowo-naczyniowe zostały stwierdzone u prawie 50 proc. pacjentów, którzy zachorowali na COVID-19, i aż u 70 proc. tych, którzy zmarli.



Foto: iStockphoto

Bardzo wysoką śmiertelnością obarczone są również choroby sercowo-naczyniowe wymagające leczenia przeciwzakrzepowego, o czym nie powinniśmy zapominać szczególnie w tym trudnym dla wszystkich okresie. W Polsce co roku 100 tys. osób doznaje zawału serca, 80 tys. udaru, 56 tys. zakrzepicy, a 35 tys. zatorowości płucnej (ZP). To wszystko sprawia, że choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Z przyczyn kardiologicznych umiera rocznie ok. 180 tys. osób, co stanowi 46 proc. wszystkich zgonów. Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe jest podstawą postępowania w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz po przebytych incydentach zatorowych. W przypadku migotania przedsionków leczenie takie jest zalecane bez względu na rodzaj migotania (napadowe, przetrwałe, utrwalone), a decyzje podejmuje się je-

dynie na podstawie oszacowanego ryzyka zakrzepowo-zatorowego – obecnie zaleca się wykorzystanie skali CHA₂DS₂-VASc. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć u mężczyzn z 1 punktem i kobiet z 2 punktami, natomiast obowiązkowo zastosować u mężczyzn z ≥ 2 punktami i kobiet z ≥ 3 punktami w tej skali.

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Spośród dostępnych opcji terapeutycznych w przewlekłym leczeniu przeciwzakrzepowym aktualne standardy jednoznacznie preferują tzw. doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), natomiast dotychczas stosowane leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA), czyli acenokumarol i warfarynę, powinno się stosować jedynie u osób z mechaniczną protezą zastawkową lub stenozą mitralną. Preferencja ta wynika nie tylko

”

W Polsce co roku 100 tys. osób doznaje zawału serca, 80 tys. udaru, 56 tys. zakrzepicy, a 35 tys. zatorowości płucnej. Z przyczyn kardiologicznych umiera rocznie ok. 180 tys. osób, co stanowi 46 proc. wszystkich zgonów

z faktu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego leku, większego komfortu dla pacjenta z powodu braku konieczności okresowej kontroli INR i zdecydowanie mniejszej ilości interakcji z lekami i pożywieniem, ale przede wszystkim z dowodów na większą skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych przy równocześnie mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych.

” Badanie COMPASS zostało przerwane przedwcześnie z powodu istotnej przewagi leczenia skojarzonego „naczyniową” dawką rywaroksabanu z ASA w postaci redukcji o 18 proc. ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz o 24 proc. MACE, czyli łącznego ryzyka udaru mózgu, zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych

W Polsce od wielu lat dostępne są trzy NOAC: apiksaban, dabigatran i rywaroksaban. Popularnością – nie tylko w naszym kraju, ale na całym świecie – wyróżnia się rywaroksaban, stosowany dotychczas głównie u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz zakrzepicą i/lub ZP w dawkach 15 mg i 20 mg. Korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa, a dodatkowo schemat dawkowania raz na dobę sprawiły, że jest on najczęściej stosowanym NOAC w Polsce. Ostatnio stał się nawet częściej przepisywanym lekiem niż używane od prawie 70 lat preparaty z grupy VKA. Nie dziwi nas to, ponieważ zarówno lekarze, jak i pacjenci widzą wymierne korzyści ze zmiany leczenia z VKA na rywaroksaban.

W badaniach z ostatnich lat wykazano, że u pacjentów z migotaniem przedsionków i cukrzycą rywaroksaban zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a u osób ze współistniejącą niewydolnością nerek, dzięki działaniu na receptory PAR2, hamuje procesy zapalne w nerkach, co badacze z Mayo Clinic określili mianem *renal protection*. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej z 2019 r. po raz pierwszy w historii zarekomendowano rozważenie stosowania rywaroksabanu jako alternatywy dla heparyny drobnocząsteczkowej u pacjentów z zatorowością i chorobą nowotworową, z wyjątkiem osób z nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego.

Rywaroksaban wyróżnia się wśród NOAC również pod względem ilości zarejestrowanych wskazań do stosowania, m.in.: w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków, leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), profilaktyce nawrotów ZŻG lub ZP po ostrej ZŻG, leczeniu ZP oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP. Dzięki wynikom badania COMPASS pojawiła się ostatnio kolejna możliwość stosowania rywaroksabanu, tym razem w tzw. dawce naczyniowej (2 razy 2,5 mg), w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów z chorobą wieńcową lub objawową chorobą tętnic obwodowych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Rywaroksaban w leczeniu skojarzonym

Wspomniane badanie COMPASS, do którego włączono ponad 27 tys. chorych ze stabilną miażdżycą tętnic wieńcowych (CAD) i/lub obwodowych (PAD), zostało przerwane przedwcześnie (rok przed planowaną datą zakończenia) z powodu istotnej przewagi leczenia skojarzonego „naczyniową”

dawką rywaroksabanu z ASA w postaci redukcji o 18 proc. ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz o 24 proc. MACE, czyli łącznego ryzyka udaru mózgu, zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Subanalizy badania wykazały dodatkowo, że u pacjentów z CAD liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny zmniejszyła się o 23 proc., a z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25 proc. U pacjentów z chorobą tętnic obwodowych odnotowano redukcję MACE o 28 proc., poważnych zdarzeń kończynowych (definiowanych jako ostre niedokrwienie kończyny lub interwencja naczyniowa w przewlekłym niedokrwieniu kończyny) o 46 proc., a dużych amputacji kończyn aż o 70 proc. Jeszcze bardziej imponujący jest fakt, że terapia łączona rywaroksabanem z ASA spowodowała redukcję ryzyka udaru niedokrwiennego w całej populacji badania o 49 proc., najpoważniejszych udarów prowadzących do trwałego inwalidztwa o 42 proc., a w prewencji wtórnej o 67 proc.

W badaniu COMPASS bardzo niekorzystnie wypadła monoterapia ASA, co było szczególnie widoczne w grupie chorych po incydentach niedokrwiennych kończyn dolnych. Jeżeli doszło do niedokrwienia kończyny u pacjenta leczonego samym ASA, ryzyko zgonu wzrastało 6-krotnie, a ryzyko zgonu, zawału serca, udaru lub amputacji aż 10-krotnie. U pacjentów leczonych schematem rywaroksaban 2 razy 2,5 mg + ASA ryzyko powyższych zdarzeń nie wzrastało istotnie. Obserwacje te zostały ostatnio potwierdzone w badaniu VOYAGER PAD, którego wyniki ogłoszono podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC 2020). U pacjentów po interwencji naczyniowej w obrębie kończyny dolnej terapia złożona rywaroksabanem 2 razy 2,5 mg + ASA w porównaniu z monoterapią ASA zredukowała liczbę incydentów ostrego niedokrwienia kończyny, dużych amputacji z powodów naczyniowych, zawałów serca, udarów niedokrwiennych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15 proc., a samych incydentów ostrego niedokrwienia kończyn o 33 proc.

Nowa era farmakoterapii kardiologicznej

Tak więc intensywne leczenie przeciwplatekcyjne tylko częściowo zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Pozostałe rezydualne ryzyko zakrzepowe można jednak istotnie zredukować, co potwierdziły wspomniane wcześniej badania. Skuteczna prewencja powikłań niedokrwiennych jest zasadniczym celem terapeutycznym u pacjentów z miażdżycą tętnic. Wydaje się, że zastosowanie „naczyniowej” dawki rywaro-

ksabanu w połączeniu z ASA wprowadza farmakoterapię kardiologiczną w nową erę. Przełomowe wyniki badania COMPASS zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych z 2019 r., według których należy rozważyć dodanie rywaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg do ASA u pacjentów obciążonych dużym lub pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, ale bez dużego ryzyka krwawienia. Takie zalecenie istotnie zmienia dotychczasowy paradygmat leczenia przeciwzakrzepowego w tej jednostce chorobowej. Z tego samego roku pochodzą wytyczne ESC dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi, w których podkreślono, że w grupie dużego ryzyka połączenie małej dawki rywaroksabanu i ASA może korzystnie wpływać na CAD, a u chorych z cukrzycą oraz przewlekłym objawowym niedokrwieniem kończyn dolnych bez dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć połączenie rywaroksabanu w małej dawce (2 razy 2,5 mg) z ASA (100 mg). W zeszłorocznych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Medycyny Naczyniowej (ESVM) uznano, że leczenie skojarzone rywaroksabanem (2 razy 2,5 mg) i ASA (100 mg) należy rozważyć u pacjentów z objawową chorobą tętnic obwodowych bez wysokiego ryzyka krwawienia lub innych przeciwwskazań. Czy można zatem ogłosić koniec ery ASA? Być może jest na to za wcześnie, ale na

”

Dla pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych czas stosowania ASA w monoterapii dobiega końca. Dotyczy to ogromnej populacji, ponieważ w naszym kraju liczba osób z CAD lub PAD jest szacowana na ponad 2 mln



dr hab. n. med.
Marcin Barylski, FESC

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej –
Centralny Szpital Weteranów

pewno dla pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych czas stosowania ASA w monoterapii dobiega końca. Jest to o tyle ważne, że dotyczy ogromnej populacji, ponieważ w naszym kraju liczba osób z CAD lub PAD jest szacowana na ponad 2 mln. Warto również zauważyć, że pacjent z CAD ma prawie 4-procentowe ryzyko zawału serca, udaru lub zgonu w ciągu roku. Gdyby miał dodatkowo PAD, to jego ryzyko wzrosłoby do 6 proc., a jeśli byłby jeszcze po udarze lub TIA – do 10 proc. w ciągu roku. Tacy właśnie pacjenci mogą najbardziej skorzystać z rozbudowanego schematu leczenia „naczyniową” dawką rywaroksabanu w połączeniu z ASA, co rekomendują najnowsze europejskie wytyczne. W tych ciężkich czasach nie zapominajmy więc o optymalizowaniu schematów leczenia naszych pacjentów i przestrzegajmy ich przed samowolnym odstawianiem leków, które dają im szansę na dłuższe życie. ■

