

Powikłania krwotoczne po farmako-mechanicznym leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Część II – obraz kliniczny, zapobieganie, leczenie

Bleeding complications after farmaco-mechanical treatment of acute coronary syndromes. Part II – clinical picture, prevention, treatment

Andrzej Kleinrok, Tomasz Adamczyk

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Post Kardiol Interw 2009; 5, 2 (16): 92-98

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, powikłania krwotoczne, obraz kliniczny, zapobieganie, leczenie

Key words: acute coronary syndromes, bleeding complications, clinic, prevention, treatment

Obraz kliniczny

Powikłania krwotoczne (PK) mogą występować w sposób jawny lub ukryty. Rozpoznanie jawnego PK jako nieoczekiwanego, stosunkowo nagłego pogorszenia stanu ogólnego z towarzyszącymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych jest stosunkowo łatwe. W takiej sytuacji symptomatologia jest zazwyczaj czytelna, a rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, z dróg moczowych, tętnicy krwiak w miejscu nakłucia), a wykonane dalsze badania diagnostyczne, obrazowe i laboratoryjne potwierdzają wstępne rozpoznanie. O wiele trudniej rozpoznać PK, gdy przebieg jest utajony, a objawy kliniczne narastają powoli i są niewielkie lub nietypowe. Wówczas rozpoznanie ustala się głównie na podstawie kontrolnych badań laboratoryjnych i obrazowych.

Diagnostyka powikłania krwotocznego

Diagnostyka PK opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym i badaniach dodatkowych, w tym laboratoryjnych oraz obrazowych. We wszystkich przypadkach pierwszym elementem diagnostyki jest wnikliwe badanie przedmiotowe i dobrze zebrany wywiad chorobowy. Wywiad chorobowy może wskazywać na potencjalne miejsce PK i pozwala ukierunkować postępowanie diagnostyczne i lecznicze. Szczególnie trudne jest rozpoznanie

PK, kiedy manifestacja objawów jest bardzo powolna, a stan chorego utrudnia lub uniemożliwia zebranie wywiadu (np. chory nieprzytomny, z objawami wstrząsu kardiogenego). Rozpoznanie PK jest również utrudnione przez nasilenie objawów choroby podstawowej, jak narwót dolegliwości wieńcowych, co może wynikać z niedokrwistości. Każdy nietypowy przebieg leczenia, nieuzasadniony stanem chorego spadek ciśnienia tętniczego, wzrost częstotliwości akcji serca, przyspieszenie oddechu czy silny ból okolicy dostępu naczyniowego powinien być wskazaniem do pilnej kontroli morfologii i wdrożenia adekwatnej, ukierunkowanej diagnostyki obrazowej. Powikłania krwotoczne o utajonym przebiegu są najczęściej rozpoznawane na podstawie rutynowej diagnostyki laboratoryjnej, a wyraźne objawy kliniczne występują dopiero przy znacznym zaawansowaniu powikłania. Czasami jedynym objawem jest spadek poziomu elementów morfotycznych krwi, dlatego konieczne jest porównywanie z badaniami laboratoryjnymi wykonanymi przed rozpoczęciem leczenia interwencyjnego. Spośród badań obrazowych – z uwagi na nieinwazyjność i szeroką dostępność – najbardziej przydatne i najczęściej wykonywane jest USG. Za jego pomocą PK rozpoznaje się prawie w 1/3 przypadków (31,1%), a za pomocą tomografii komputerowej w 14,5%. Endoskopia pozwala na rozpoznanie PK w 12,1% przypadków, szczególnie w diagnostyce krwawień z przewodu pokarmowego, i jest metodą z wyboru o znaczeniu diagnostycznym i leczniczym [1].

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok, Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, tel. +48 84 677 34 30, faks +48 84 638 56 74, e-mail: kardiol@szpital.zam.pl
Praca wpłynęła 19.02.2009, przyjęta do druku 28.04.2009.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny PK zależy od miejsca krwawienia, jego wielkości oraz dynamiki narastania. Objawy kliniczne można podzielić na lokalne, związane bezpośrednio z miejscem wystąpienia PK, i ogólnoustrojowe, wspólne dla wszystkich PK. W PK związanych z miejscem nakłucia dolegliwości są zwykle ściśle umiejscowione w okolicy punkcji tętnicy. Bóle brzucha, nudności, wymioty krwią lub krew w stolcu wskazują na przewód pokarmowy. Bóle głowy z objawami neurologicznymi (niedowład, porażenie) wskazują na możliwe krwawienie wewnątrzczaszkowe, a nagłe zaburzenia widzenia mogą świadczyć o krwawieniach śródocznych. Z kolei obecność krwi w moczu może wskazywać na PK dotyczące dróg moczowych, a bóle w podbrzuszu na samoistne krwawienie do mięśniówki brzucha lub krwiak pozaotrzewnowy. Niezależnie od objawów bezpośrednio związanych z miejscem wystąpienia PK obserwuje się objawy ogólnoustrojowe, wynikające z ubytku krwi i spadku wolemii (od duszności, tachykardii, tachypnoe i hipotonii do pełnoobjawowego wstrząsu hipowolemicznego). Na obraz kliniczny PK bardzo istotny wpływ ma stan chorego wynikający z choroby podstawowej oraz choroby towarzyszące. W tej sytuacji objawy wstrząsu znacznie utrudniają rozpoznanie PK, bowiem mogą wynikać zarówno z choroby serca, jak i PK. Wywiad przebytego krwawienia z przewodu pokarmowego, czynna choroba wrzodowa, przebyty udar krwotoczny, odklejenie siatkówki czy wrodzone zaburzenia krzepnięcia pozwalają zidentyfikować chorych podwyższonego ryzyka i nakazują szczególnie wnikliwą obserwację tych chorych.

Miejsce krwawienia

Najczęstszymi miejscami krwawienia w rejestrze GRACE z 2003 r. [2] były przewód pokarmowy (31,5%) i miejsce dostępu naczyniowego (23,8%). Rzadziej PK manifestowały się jako krwawienie pozaotrzewnowe (6%) i krwawienie z dróg moczowo-płciowych (4,8%). W zdecydowanej większości dotyczyły tylko jednego miejsca (90,5%). Z kolei w analizie z 2007 r. [3] duże PK występowały w miejscu dostępu naczyniowego w 29%, a wewnątrzczaszkowe stanowiły 6%. Na uwagę zasługuje fakt, że u 12% chorych z PK nie zidentyfikowano miejsca krwawienia. W badaniu OASIS-5 [1] PK obserwowano najczęściej w miejscach nakłuc (37,3%), krwawienia z przewodu pokarmowego stanowiły 15,1%, zaotrzewnowe 6,8%, krwiomocz 4,0%, śródczaszkowe 2,2%, krwioplucie 0,3% oraz inne 14,1%. W zdecydowanej większości były zależne od procedur inwazyjnych (39,2%). Powikłanie krwotoczne związane z miejscem dostępu naczyniowego najczęściej objawia się w postaci krwiaka. W badaniu ACUITY [4] przyjęto arbitralnie średnicę krwiaka 5 cm jako kryterium rozpoznania dużego PK. Krwiak w miejscu dostępu naczyniowego powoduje zwykle znaczną miejscową bolesność i powstanie wyczuwalnego, czasem tę-

niącego guza. Poza badaniem przedmiotowym (palpacją), USG jest podstawowym badaniem obrazowym i w większości przypadków pozwala na ustalenie rozpoznania, a tomografia komputerowa pozwala na różnicowanie z krwawieniem pozaotrzewnowym. Obraz kliniczny krwawienia z przewodu pokarmowego zależy od miejsca krwawienia oraz stopnia utraty krwi. Większość krwawień (80–90%) dotyczy górnego odcinka przewodu pokarmowego, a nasilenie objawów zależy od szybkości krwawienia i ilości utraconej krwi. Szybko narastające, duże krwawienie zwykle powoduje gwałtowne, fusowate wymioty, hipowolemię i objawy ogólnoustrojowe. Wolniejszy przebieg krwawienia wywołuje czasem trudno zauważalne i często lekceważone objawy, jak bladeść, ogólne osłabienie, zawroty głowy, smoliste stolce, i krwawienie jest potwierdzane laboratoryjnie [5]. Krwiak pozaotrzewnowy jest rzadkim, ale stosunkowo groźnym PK związanym z leczeniem inwazyjnym, śmiertelność w takim przypadku wynosi 6–20% [6]. Występuje wg Farouque i wsp. [7] u ok. 0,74% wszystkich chorych poddanych PCI, a w rejestrze GRACE [3] stanowił ok. 6% spośród dużych PK. Na obraz kliniczny składa się wiele objawów. Najczęstsze z nich to ból brzucha (42%), ból pachwiny (46%), ból pleców (23%), obfite pocenie się (58%), bradykardia (31%) i spadek ciśnienia tętniczego (92%). Powikłanie to występuje częściej u kobiet (OR 5,4; $p = 0,005$), u osób o powierzchni ciała poniżej 1,73 m² (OR 7,1; $p = 0,008$) i przy wysokim nakłuciu tętnicy udowej (OR 5,3; $p = 0,013$). Nie obserwowano wpływu podania blokera receptora GP IIb/IIIa, rozmiaru koszulki naczyniowej czy zastosowania okludera naczyniowego na częstość występowania tego powikłania [7]. W diagnostyce laboratoryjnej zwraca uwagę postępująca anemizacja. Badaniem z wyboru jest pilne USG, a następnie tomografia komputerowa, która pozwala ostatecznie ustalić rozpoznanie i wdrożyć pilne leczenie chirurgiczne. Krwawienia wewnątrzczaszkowe należą do najgroźniejszych powikłań reperfuzji farmakologicznej i występują u ok. 0,9–1,0% leczonych osób [8]. Manifestacja kliniczna jest szybka (nagła utrata przytomności), a zakres objawów szeroki – może obejmować bóle głowy, wymioty, zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy, drgawki, niedowład połowiczny i objawy oponowe (krwawienie podpajęczce). Występowanie krwawień wewnątrzczaszkowych wiąże się z czynnikami ryzyka. Najbardziej uznane, pojawiające się w wielu opracowaniach, to zaawansowany wiek, płeć żeńska, niska masa ciała, wywiad choroby naczyniowej mózgu, nadciśnienie przy przyjęciu i rozpoczęcie terapii fibrynolitycznej po 12 godzinach od początku objawów [9]. W ustaleniu rozpoznania rozstrzygające są zazwyczaj tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny.

Małopłytkowość

Rozpoznanie małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) opiera się na stwierdzeniu zmniejszenia stężenia pły-

tek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$ lub zmniejszenia ich ilości do 50% wartości wyjściowej przy dodatniej serokonwersji przeciwko PF4 (klasa IgG) po niedawnej ekspozycji na heparynę. Zmniejszenie stężenia płytek krwi występuje najczęściej w 5.–14. dobie od początku leczenia heparyną lub wcześniej u osób, które w niedalekiej przeszłości otrzymywały heparynę (do 3 miesięcy). Do rozwinięcia HIT dochodzi u ok. 1% osób leczonych zarówno heparyną niefrakcjonowaną (UFH), jak i drobnocząsteczkową (LMWH) [10]. U chorych z ostrą HIT w początkowym okresie należy spodziewać się PK związanych ze spadkiem liczby płytek krwi, a w okresie następnych 30 dni możliwe są powikłania zakrzepowe. Duże PK w przypadku nieleczzonej HIT występują w ok. 7% [11]. Małopłytkowość po zastosowaniu inhibitorów receptora GP IIb/IIIa rozpoznawana jest na podstawie badań laboratoryjnych i objawów klinicznych. Może nie dawać objawów klinicznych lub mogą występować tylko niewielkie krwawienia w miejscu nakłucia, jednak w rzadkich przypadkach może prowadzić do uogólnionej skazy krwotocznej i zakończyć się zgonem. Występuje z częstością 0,5–5,6% i może rozwijać się ostro w ciągu kilku godzin od początku wlewu lub niekiedy po 5–8 dniach [12].

Zapobieganie

U podstaw profilaktyki PK leży wiedza lekarza o możliwości ich wystąpienia. Bardzo ważna jest też znajomość czynników ryzyka, bezpiecznych zakresów dawek podawanych leków oraz nowych technik stosowanych w zabiegach interwencyjnych. Umiejętne powiązanie i wykorzystanie tych elementów może w konsekwencji zmniejszyć częstość występowania PK w trakcie leczenia ostrych zespołów wieńcowych (OZW).

Dawki leków

Kwas acetylosalicylowy (ASA) należy stosować w zalecanych dawkach. W leczeniu podtrzymującym 75–100 mg/dobę i nasycającym 160–325 mg (tabletki niepowlekane). Stosowanie UFH jest bezpieczne, gdy czas aPTT wynosi od 50–75 s. Stosowanie dawek UFH wydłużających aPTT ponad 75 s wiąże się z większą częstością występowania PK [13]. W związku z tym zaleca się podanie dawki wstępnej adekwatnej do masy ciała – 60–70 j./kg, maksymalnie do 5000 j., a następnie wlew ciągły 12–15 j./kg/godzinę, maksymalnie do 1000 j./godzinę [14]. Wartości te zostały ujęte w aktualnych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dla OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) [15]. Istotne jest zróżnicowanie dawki kłopotogrelu w zależności od strategii leczenia i wieku chorych w NSTEMI-ACS i w zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Szczególnie w STEMI [16], w razie wykonywania PCI zaleca się stosowanie pełnej dawki nasycającej, tj. 600 mg. W przypadku leczenia fibrynolitycznego zaleca się u osób < 75. roku życia zastosowanie dawki nasycającej 300 mg, natomiast u osób > 75. roku życia niepod-

dawanych terapii reperfuzyjnej tylko dawkę podtrzymującą, tj. 75 mg/dobę. Podobne wnioski dotyczące korekcji dawek innych stosowanych leków w zależności od wieku wynikają z rejestru CRUSADE [17]. U 42% chorych po 65. roku życia stosowano zbyt duże dawki inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, LMWH i UFH i było to przyczyną istotnego wzrostu częstości występowania PK.

Badania laboratoryjne

Wykonywanie badań laboratoryjnych (m.in. morfologii, stężenia płytek, oceniających funkcję nerek) przed rozpoczęciem leczenia może istotnie wpłynąć nie tylko na ustalenie rozpoznania PK, ale również na wybór terapii. W ramach profilaktyki HIT ważne jest oznaczenie wyjściowej liczby płytek krwi i codzienna kontrola po zastosowaniu UFH lub co drugi dzień po zastosowaniu LMWH. W przypadku dużego prawdopodobieństwa wystąpienia HIT wskazane są badania na obecność przeciwciał PF4 w klasie IgG. W ramach profilaktyki można rozważyć zastosowanie leków przeciwzakrzepowych, które nie powodują ryzyka wystąpienia trombocytopenii. Można stosować heparynoidy, takie jak danaparoid (nie wywołuje zakrzepicy), bezpośrednie inhibitory trombiny (jak argatroban czy hirudyna), które nie stwarzają ryzyka trombocytopenii [18]. Zostało to ujęte w zaleceniach ESC dla NSTEMI-ACS [15]. Pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu, można stosować również fondaparinux, który nie wykazuje reakcji krzyżowej z płytkami [19]. W ramach profilaktyki małopłytkowości po leczeniu inhibitorami receptora GP IIb/IIIa zaleca się, oprócz wyjściowej oceny morfologii, również oznaczenie stężenia płytek w ciągu pierwszych 8 godzin od rozpoczęcia terapii oraz zawsze w razie wystąpienia PK [20].

Miejsce dostępu naczyniowego

W profilaktyce powikłań w miejscu dostępu naczyniowego powinno się rozważyć częstsze stosowanie dostępu promieniowego. Wstępne dane z badania M. O. R. T. A. L. [21] wskazują, że zastosowanie dostępu promieniowego wiąże się z redukcją potrzeby transfuzji o ok. 50%. Dostęp promieniowy związany był ze znaczącą redukcją śmiertelności 30-dniowej i rocznej, z ilorazem szans odpowiednio 0,64 (95% CI 0,49–0,82) i 0,83 (95% CI 0,79–0,98). W badaniach OASIS-5 i OASIS-6 [22] wykazano, że dostęp promieniowy, zarówno w grupie enoksaparyny, jak i fondaparinuxu, w stosunku do dostępu udowego charakteryzował się istotnie mniejszą liczbą dużych PK obserwowanych w ciągu 9 dni leczenia. W grupie enoksaparyny było to odpowiednio 2,4 i 4,8%, a w grupie fondaparinuxu 0,9 i 2,3%. W badaniu SYNERGY [23] dostęp promieniowy wiązał się z mniejszą liczbą transfuzji w porównaniu z dostępem udowym (odpowiednio 0,9 i 4,8%). Tak korzystne efekty mogły jednak wynikać z faktu, że dostęp promieniowy był stosowa-

ny tylko u 4,4%, ramieniowy u 0,7%, a dostęp udowy aż u 94,9% z ogólnej liczby 9407 chorych. Przy takiej dysproporcji w wyborze miejsca dostępu ocena skuteczności zabiegu jest nieprecyzyjna i trudna. Przy stosowaniu dostępu udowego bardzo istotna jest precyzja nakłucia tętnicy techniką Seldingera, stosowanie koszulek naczyniowych o możliwie małej średnicy i jak najkrótsze ich utrzymywanie. W badaniu SYNERGY [23] duże PK oceniane wg skali TIMI występowały u 1,5–1,6% chorych po zastosowaniu koszulki naczyniowej o średnicy 6 F lub mniejszej, natomiast użycie koszulki 7 F lub 8 F wiązało się z wystąpieniem PK u odpowiednio 3,3 i 3,8% chorych.

Urządzenia zamykające

W profilaktyce miejscowych powikłań naczyniowych, zwłaszcza gdy używa się koszulek o dużych rozmiarach, mogą mieć zastosowanie urządzenia do zamykania tętnic (ang. *closure device*, CD), szczególnie u chorych leczonych dodatkowo inhibitorami receptora GP IIb/IIIa. Pomimo wysokiej skuteczności w zamykaniu miejsca nakłucia tętnicy udowej, zastosowanie urządzeń zamykających w badaniu ELECT [24] związane było z 2-krotnym wzrostem ryzyka jakichkolwiek krwawień w porównaniu z uciskiem ręcznym, zwłaszcza w grupie osób leczonych inhibitorem receptora GP IIb/IIIa. W innym opracowaniu Assali i wsp. [25] porównywali skuteczność ucisku manualnego oraz okluderów *Perclose* i *AngioSeal* u chorych leczonych inhibitorem receptora GP IIb/IIIa. Przy porównywalnej skuteczności w uzyskaniu hemostazy (98,4, 91,9 oraz 84,6%) częstość naczyniowych PK po skutecznym założeniu okludera wynosiła 9%. U tych osób, u których nie uzyskano hemostazy okluderem lub uciskiem manualnym, naczyniowe PK wystąpiły zdecydowanie często, bo > 80% ($p < 0,05$). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że nieuzyskanie hemostazy po użyciu okluderów u chorych leczonych inhibitorem GP IIb/IIIa wiązało się ze znacznym wzrostem liczby PK, a zastosowanie *AngioSeal* było niezależnym czynnikiem ryzyka prowadzącym do nieskutecznego użycia i wszystkich powikłań związanych z miejscem nakłucia, z OR równym 2,97 (95% CI 1,5–6,0).

Funkcja nerek

Profilaktyka PK winna obejmować ocenę funkcji nerek. U chorych z niewydolnością nerek (NN) ważne jest obliczenie klirensu kreatyniny (ClCr) lub przesączania kłębuszkowego (GFR), szczególnie u osób starszych, kobiet i chorych z niską masą ciała. U tych osób stwierdzenie prawidłowego lub nieznacznie zwiększonego stężenia kreatyniny może być mylące, ponieważ ClCr może być istotnie zmniejszony. W ciężkiej NN, przy ClCr < 30 ml/min, wiele leków wydalanych przez nerki (wyłącznie lub głównie) wymaga redukcji dawek lub konieczne jest ich wyłączenie z terapii (tab. 1.). Chorzy z ClCr < 60 ml/min i z objawami choroby wieńcowej są obciążeni większym ryzykiem PK, ale jed-

nocześnie należą do grupy wysokiego ryzyka kolejnych incydentów niedokrwiennych w przyszłości i dlatego zawsze, gdy to jest możliwe, należy ich poddać inwazyjnym badaniom diagnostycznym i rewaskularyzacji – zalecenie ESC dla NSTEMI-ACS klasa IIa-B [15]. Chorzy z NN są dodatkowo zagrożeni wystąpieniem czasowego lub trwałego pogorszenia funkcji nerek po podaniu środka kontrastowego (nefropatii pokontrastowej), co wiąże się ze zwiększeniem stężenia leków wydalanych przez nerki. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej zaleca się przetoczenie 250–500 ml 0,9% NaCl przed i po zabiegu, ograniczenie ilości środka kontrastowego do 50 ml podczas badania diagnostycznego, monitorowanie stężenia kreatyniny po badaniu, a także podanie acetylocysteiny (ACC, 2×600 mg) przed zabiegiem.

Jednym z elementów zapobiegania jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP), szczególnie u chorych z udokumentowaną chorobą wrzodową (czynną lub w wywiadzie) czy po przebyłym epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leczenie

Niewielkie i umiarkowane PK, o ile się nie nasilają, a stan kliniczny chorego jest stabilny, nie wymagają szczególnego postępowania ani przerwania aktywnego leczenia. Wystąpienie poważnych PK (z przewodu pokarmowego, do przestrzeni zaotrzewnowej, krwotoku śródczaszkowego, tętniaka w miejscu nakłucia lub utraty znacznej ilości krwi) z reguły wymaga agresywnego postępowania i może wymagać przerwania terapii lub neutralizacji podawanych leków. Pierwszeństwo ma leczenie miejscowe (kompresja tętniaka z użyciem głowicy USG, endoskopowe leczenie krwawień z przewodu pokarmowego) i jeżeli jest skuteczne, to nie ma konieczności przerwania leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego.

Klopidogrel i ASA nieodwracalnie blokują płytki i nie dysponujemy lekami zdolnymi odwrócić ich działanie. Skutecznym sposobem postępowania jest przetoczenie płytek. Minimalna skuteczna dawka to $0,5\text{--}0,7 \times 10^{11}$ na 7 kg masy ciała, czyli jedna jednostka. Zwykle płytki krwi wydawane są w workach zawierających 6–8 j. (tj. przynajmniej 3×10^{11} płytek). Niepożądane działanie UFH można zmniejszyć przez korekcję dawek, a odwrócić poprzez podanie siarczanu protaminy.

W leczeniu HIT u chorych z OZW należy natychmiast odstawić heparynę i jeśli to możliwe – zalecić odroczenie zabiegu PCI do momentu normalizacji liczby płytek krwi. W razie konieczności wykonania pilnego zabiegu PCI wskazane jest zastąpienie heparyny bezpośrednimi inhibitorami trombiny (hirudyna, biwalirudyna) lub – w opinii ekspertów – fondaparinuxem, wg zaleceń ESC dla NSTEMI-ACS [15]. Jeśli przewidywana jest dalsza długotrwała antykoagulacja, należy rozważyć implantację stentu metalowego (BMS), a leczenie antykoagulantem rozpoczynać

Tabela 1. Zalecenia ESC dotyczące stosowania leków w przewlekłej niewydolności nerek [15]**Table 1.** ESC guidelines on drugs using in chronic renal failure [15]

Lek	Zalecenia
Klopidogrel	Brak informacji na temat stosowania w niewydolności nerek.
Enoksaparyna	W ciężkiej niewydolności nerek (ClCr < 30 ml/min) jest przeciwwskazana lub konieczna jest modyfikacja dawkowania w zależności od rejestracji w poszczególnych krajach.
Fondaparynuks	Jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (ClCr < 30 ml/min). Ponieważ jednak w badaniu OASIS-5 odnotowano dużo mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych po fondaparynuksie niż po enoksaparynie, nawet u chorych z ciężką niewydolnością nerek, fondaparynuks może stać się lekiem z wyboru w takiej sytuacji klinicznej.
Biwalirudyna	Przy ClCr < 30 ml/min należy rozważyć zmniejszenie szybkości wlewu do 1,0 mg/kg/godz. Jeżeli chory poddawany jest hemodializom, tempo wlewu należy zredukować do 0,25 mg/kg/godz. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki wstępnej.
Tirofiban	Niezbędna jest modyfikacja dawki u chorych z niewydolnością nerek. Połowę normalnej dawki podaje się tylko przy ClCr < 30 ml/min.
Eptifibatyd	Ponieważ 50% eptifibatydu wydalane jest przez nerki, u chorych z ich niewydolnością, w sytuacji upośledzenia czynności nerek (ClCr < 50 ml/min) leczenie należy zmodyfikować. Szybkość wlewu zmniejsza się do 1 µg/kg/min, bez zmian pozostaje dawka wstępna 180 µg/kg. Eptifibatyd jest przeciwwskazany u chorych z ClCr < 30 ml/min.
Abciximab	Nie ma osobnych zleceń dotyczących stosowania abciximabu lub modyfikacji w wypadku niewydolności nerek. Przed jego zastosowaniem w takiej sytuacji konieczna jest skrupulatna ocena ryzyka powikłań krwotocznych.

po normalizacji liczby płytek krwi [26]. W małopłytkowości po zastosowaniu inhibitorów IIb/IIIa w razie znacznego spadku liczby płytek krwi (< $10 \times 10^9/l$ lub o więcej niż 50%) zaleca się odstawienie tego leku. Trombocytopenia ustępuje zwykle średnio po 2,1 dnia po odstawieniu tirofibanu i po ok. 4,5 dnia po odstawieniu abciximabu [27]. W razie czynnego krwawienia wymagane jest przetoczenie płytek krwi i ewentualna suplementacja fibrynogenu poprzez przetoczenie świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu [20]. Ujęto to jako zalecenie ESC dla NSTE-ACS w klasie I-C [15].

Powikłania miejscowe związane z tętniczym dostępem naczyniowym w większości wypadków nie wymagają przerwania aktywnego leczenia. Stosuje się miejscowy ucisk, możliwie pod kontrolą USG, z lub bez podania trombiny. W przypadku większych i utrzymujących się krwawień, szczególnie z objawami przetoki do układu żylnego, lub niepowodzenia leczenia zachowawczego konieczne jest leczenie operacyjne.

Wystąpienie dużego PK zwykle wiąże się ze znaczną utratą krwi, a jej niedobór częstokroć jest uzupełniany przetoczeniami. Przetoczenia krwi nie są jednoznacznie oceniane jako dobry sposób leczenia. Nie zostały do końca poznane skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania. Wykazano, że przetoczenie krwi u osób w podeszłym wieku z ostrym zawałem serca i przy hematokrycie (Ht) < 30% jest korzystne. Prawdopodobnie przy Ht w zakresie 30–33% też może przynieść korzyści. Natomiast przetoczenie krwi nie przynosi korzyści przy wyższych wartościach Ht [28]. Przetoczenie poprawia rokowanie w okresie miesiąca u chorych ze STEMI i stężeniem hemoglobiny < 12 g/dl, ale u chorych z NSTE-ACS w tym samym opracowaniu zaobserwowano wzrost ryzyka zgonu, zawału serca i opornego na leczenie niedokrwienia [29]. Wpływ

transfuzji krwi u chorych z ciężkim krwawieniem był przedmiotem badań Kim i wsp. [30]. W grupie osób poddanych PCI kontrolowano stężenie hemoglobiny i Ht po procedurze PCI. Krwawienia podzielono na nieistotne, małe, umiarkowane i ciężkie. Wystąpiły one odpowiednio u 43, 25, 25 i 8% chorych, a śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła odpowiednio 0,3, 0,5, 1,4, 5,7%. Transfuzja krwi była niezależnie związana ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną (RR 2,03) i wiązała się z wzrostem ryzyka rocznej śmiertelności (RR 2,42) w stosunku do osób bez transfuzji krwi. We wstępnych wynikach badania M. O. R. T. A. L. [21] na 38 872 procedury PCI konieczność transfuzji wystąpiła u 3,5% chorych. Przetoczenie krwi znacząco zwiększało śmiertelność 30-dniową i roczną, a iloraz szans wynosił odpowiednio 4,01 (95% CI 3,08–5,22) i 3,58 (2,92–4,36). Wykazano również, że wśród chorych z zawałem serca leczonych pierwotną PCI i z rozpoznaną niedokrwistością podczas hospitalizacji dokonano transfuzji krwi u 22,3%. Chorzy, którym podawano krew, w porównaniu z tymi, którzy nie otrzymali krwi, byli starsi i mieli niższe wyjściowo stężenie hemoglobiny, byli częściej płci żeńskiej i wyższa była wśród nich śmiertelność wewnątrzszpitalna (14,5 vs 3,0%), a ryzyko zgonu wynosiło 2,02 (95% CI 1,47–2,79) [31]. W rejestrze CRUSADE [32] z grupy 44 242 chorych u 22% występowała niedokrwistość, a 10% otrzymało transfuzję krwi podczas pobytu w szpitalu. Wartość Ht podzielono na 4 zakresy: ≤ 24%, 24,1–27%, 27,1–30% i > 30%. Konieczność transfuzji w najniższym kwartyle wynosiła aż 70%, a w najwyższym tylko 1%. Śmiertelność wewnątrzszpitalna była najwyższa przy najniższych wartościach Ht, a wykonanie transfuzji u tych chorych wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności (OR 0,68; 95% CI 0,45–1,02). W środkowych zakresach Ht (24–27%) transfuzja nie miała wpływu na śmiertelność szpi-

talną (OR 1,01; 95% CI 0,79–1,03). Z kolei u chorych z wartościami Ht w zakresie 27,1–30% oraz > 30% przetoczenie krwi wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zgonu, z ilorazem szans odpowiednio 1,18 (0,92–1,5) i 3,47 (2,03–5,23).

Zalecenia ESC dla NSTEMI-ACS [15] podkreślają konieczność indywidualnego podejścia do przetaczania krwi i jej preparatów. Należy pamiętać o niekorzystnym wpływie na rokowanie, unikać transfuzji u stabilnych hemodynamicznie chorych z Ht > 25% lub stężeniem hemoglobiny > 8 g/dl [33]. Niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny i/lub wartość Ht są niezależnymi czynnikami ryzyka incydentów niedokrwiennych i krwotocznych do 30 dni [34], a dobrze tolerowana niedokrwistość u chorych z NSTEMI-ACS nie powinna być rutynowo wyrównywana przetaczaniem krwi. Wstępne leczenie powinno mieć taki stopień agresywności, aby nie dopuścić do nasilenia niedokrwistości w wyniku krwawienia.

Przerwanie terapii lekami przeciwplateletowymi i przeciwkrzepliwymi jest konieczne, gdy PK istotnie pogarszają stan hemodynamiczny chorego. Po zaprzestaniu leczenia przeciwplateletowego istotnie wzrasta ryzyko podostrej, późnej i skumulowanej zakrzepicy w BMS i stencie nasączanym lekiem (DES) [35]. Jednak przy bezwzględnych wskazaniach do pilnego leczenia operacyjnego bezpośrednio po implantacji stentu staje się konieczne zaprzestanie leczenia przeciwplateletowego. Proponuje się stosowanie LMWH, ale nie ma pewnych dowodów na skuteczność takiego postępowania [36]. Po przerwaniu stosowania leków przeciwplateletowych i przeciwzakrzepowych nie powinny być one ponownie włączane bez uzyskania pewności, że osiągnięto pełną kontrolę krwawienia w okresie 24 godzin.

Podsumowanie

Używane obecnie klasyfikacje PK, wprowadzone w erze leczenia trombolitycznego, nie pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka i bezpieczeństwa terapii OZW ze względu na ogromny postęp w dziedzinie stosowanych leków oraz szerokie stosowanie reperfuzy mechanicznej. Dwie najczęściej wykorzystywane skale oceny PK – GUSTO i TIMI – inaczej identyfikują i oceniają ryzyko krwawień. Liczba stosowanych obecnie leków, ich rodzaje, dawki i czas podania dają dużą liczbę kombinacji mogących w różnym stopniu przyczyniać się do wystąpienia PK. Rozszerzenie farmakoterapii (uzupełnianej ciągle o nowe preparaty i połączenia leków) powinno uwzględniać ryzyko PK oraz z drugiej strony – powikłań zakrzepowych. Dawki leków zwiększających ryzyko PK powinny być dostosowane do aktualnej sytuacji klinicznej, z uwzględnieniem masy ciała i wydolności nerek, a ich działanie monitorowane laboratoryjnie. U chorych z wysokim ryzykiem PK należy preferować dostęp promieniowy. Wystąpienie PK w znacznej części przypadków wiąże się z istotną utratą krwi. Bardzo ważna i trudna decyzja o odstawieniu leków przeciwplateletowych i/lub przeciwzakrzepowych winna być

poprzedzona wnikliwą analizą ryzyka zakrzepowego. Duża utrata krwi skłania do podejmowania decyzji o leczeniu krwii i preparatami krwiozastępczymi. Trzeba do tych decyzji podchodzić z rozwagą, a leczenie takie stosować tylko w uzasadnionych przypadkach.

Piśmiennictwo

1. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S i wsp. The OASIS-5 Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20 078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
2. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP i wsp. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-1823.
3. Spencer F, Moscucci M, Granger Ch i wsp. Does comorbidity account for the excess mortality in patient with major bleeding in acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2793-2801.
4. White HD, Ohman EM, Lincoff AM i wsp. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 807-84.
5. Gastroenterologia. Krwotok żołądkowo-jelitowy. Repetytorium dla studentów medycyny i lekarzy. Herold G (ed.). *Medycyna wewnętrzna*. PZWL 2001.
6. Laham CL. Morbidity et mortality associated with retroperitoneal bleeding following percutaneous coronary intervention with femoral artery access. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 1): A88-89.
7. Farouque HM, Tremmel JA, Raissi Shabari F i wsp. Risk factors for the development of retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and vascular closure devices. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 363-368.
8. Van De Werf F, Adgey Y, Ardissino D i wsp. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (Assent-2) Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the Assent-2 double blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
9. Sloan MA, Plotnick GD. Stroke complicating thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 541-544.
10. Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia: pathogenesis et management. *Br J Hematol* 2003; 121: 535-555.
11. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N i wsp. Heparin induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000; 96: 846-851.
12. McCorry RB, Dingi A, Garrity M i wsp. Fatal delayed thrombocytopenia following abciximab therapy. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 173-174.
13. Granger CB, Hirsch J, Califf RM i wsp. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870-878.
14. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M i wsp. Antithrombotic therapy coronary artery disease: the seventh ACCP Conference Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 5135-5485.
15. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia* 2007; 65: 901-967.
16. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
17. Alexander KP, Chen AY, Roe MT i wsp. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-3116.
18. Shiele F, Vuilleminot A, Kramarz P i wsp. Use the recombinant hirudin a antithrombotic treatment in patents with heparin-induced thrombocytopenia. *Am Hematol* 1995; 50: 20-25.
19. Savi P, Chong BH, Greinacher A i wsp. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105: 139-144.

20. Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002; 143: 725-732.
21. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP i wsp. The Association Of Arterial Access Site At Angioplasty With Transfusion And Mortality The M. O. R. T. A. L Study: (Mortality benefit of Reduced Transfusion After PCI via the Arm or Leg). *Heart* 2008; 94: 1019-1025.
22. Mehta S. Clinical benefits and practical use of fondaparinux in invasive management of patient with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008; 10 (Suppl. C): C14-21.
23. Cantor WJ, Mahaffey KW, Huang Z i wsp. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 73-83.
24. Exaire JE, Tcheng JE, Kereiakes DJ i wsp.; ELECT Investigators. Closure devices and vascular complications among percutaneous coronary intervention patients receiving enoxaparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, and clopidogrel. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 369-372.
25. Assali AR, Sdringola S, Moustapha A i wsp. Outcome of access site in patients treated with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the era of closure devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 1-5.
26. Jolicœur EM, Wang T, Lopes RD, Ohman EM. Przeszkórne interwencje wieńcowe u pacjentów z małopłytkowością indukowaną heparyną. *Kardiologia po Dyplomie* 2008; 4: 12-22.
27. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A i wsp. Thrombocytopenia caused by abciximab et tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004; 109: 2203-2206.
28. Wu WC, Rathore SS, Radford MJ i wsp. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2001; 345: 1230-1236.
29. SabatineMS, Morrow DA, Giuliano RP i wsp. Association in hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-2049.
30. Kim P, Dixon S, Eisenbrey AB i wsp. Impact of acute blood loss anemia and red blood cell transfusion on mortality after percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2007; 30: 1135-43.
31. Jani SM, Smith DE, Share D i wsp. Blood transfusion and in-hospital outcomes in anemic patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2007; 30 (Suppl. 2): 1149-1156.
32. Alexander KP, Chen AY, Wang TY i wsp. CRUSADE Investigators. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 1047-1053.
33. Rao Sv, Jollis JG, Harrington RA i wsp. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients of acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562.
34. Daerman HL, Lessard D, Yarzebski J i wsp. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1379-1383.
35. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E i wsp. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
36. Grines CL, Bonow RO, Casey DE i wsp. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007; 115: 813-818.