

Korelacja pomiędzy czynnikami ryzyka w skali CHADS₂ a ryzykiem krwawienia związanym z leczeniem warfaryną

lek. Monika Koziół

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Opracowano na podstawie: Chen WT, White CM, Phung OJ, et al. Association between CHADS₂ risk factors and anticoagulation-related bleeding: a systematic literature review. *Mayo Clin Proc* 2011;86(6):509-521.

Opis badania

Migotanie przedsionków to najczęściej występująca arytmia nadkomorowa, wiążąca się ze zwiększonym ryzykiem udarów mózgu. Każdego roku u około 5% pacjentów z tym zaburzeniem dochodzi do udaru mózgu, który ma zazwyczaj ciężki przebieg i może prowadzić do długotrwałej niesprawności oraz zgonu.

W celu oceny ryzyka udaru mózgu opracowano skalę CHADS₂ (Chronic heart failure, Hypertension, Advanced age, Diabetes, prior Stroke/transient ischemic attack). Opiera się ona na systemie punktowym, w którym za przewlekłą niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat oraz cukrzycę przyznaje się po 1 punkcie, a za przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwiennoy po 2 punkty.

Chen i wsp. dokonali systematycznego przeglądu z metaanalizą wyników 41 badań (zawierających łącznie 127 wieloczynnikowych analiz) przeprowadzonych w latach 1988-2009 w dziewięciu państwach, aby ocenić związek pomiędzy czynnikami ryzyka uwzględnionymi w skali CHADS₂ a ryzykiem krwawienia u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo warfaryną. Obserwowano pacjentów stosujących warfarynę z powodu migotania przedsionków, chorób naczyń mózgowych, zawału mięśnia sercowego, wymiany zastawki i zespołu antyfosfolipidowego oraz w ramach profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Krwawienia klasyfikowano jako krwawienia o dużym nasileniu, o małym nasileniu i jako epizody jakiegokolwiek krwawienia.

Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy przewlekłą niewydolnością serca a ryzykiem dużego krwawienia (0,8-10,8 epizodów krwawienia na 100 pacjentów z niewydolnością serca) ani pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego a ryzykiem krwawienia (0,8-10,8 epizodów dużego krwawienia; bez epizodów małego krwawienia; 3,7-12,2 epizodów jakiegokolwiek krwawienia na 100 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). Stwierdzono jednak, że wiek zwiększa ryzyko krwawienia o dużym nasileniu (umiarkowana siła dowodów) (skorygowany iloraz szans [AOR – *adjusted odds ratio*] – 2,5; skorygowany współczynnik ryzyka [AHR – *adjusted hazard ratio*] – 2,75).

Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka krwawienia u pacjentów z cukrzycą (0,8-10,8 epizodów dużego krwawienia, bez epizodów małego krwawienia, 7,7 epizodów

jakiegokolwiek krwawienia na 100 pacjentów z cukrzycą) podobnie jak u osób z chorobą naczyń mózgowych (0,6-8,1 epizodów dużego krwawienia, bez epizodów małego krwawienia, 3,7-12,2 epizodów jakiegokolwiek innego krwawienia na 100 pacjentów z chorobą naczyń mózgowych).

W omawianym systematycznym przeglądzie z metaanalizą nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy czynnikami ryzyka w skali CHADS₂ (z wyjątkiem zaawansowanego wieku) a wzrostem ryzyka krwawienia.

Podsumowując, decyzja o włączeniu warfaryny w ramach profilaktyki udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków powinna być podjęta w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia udaru mózgu ocenionego w skali CHADS₂, natomiast sama skala w nieznacznym stopniu określa ryzyko krwawienia.

Komentarz:

lek. Monika Koziół

prof. dr hab. med. Zbigniew Kalarus

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Podstawową formą terapii przeciwzakrzepowej u osób z migotaniem przedsionków wg najnowszych wytycznych European Society of Cardiology (ESC) z 2010 r. są doustne leki przeciwzakrzepowe. Liczne dowody pochodzące z badań naukowych potwierdzają korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie pacjentów. Terapia antagonistami witaminy K wiąże się jednak również z istotnymi ograniczeniami.

Aby ułatwić monitorowanie działania tych leków, konieczna była standaryzacja wyników czasu protrombinowego (PT – *prothrombin time*). W tym celu wprowadzono tzw. międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR – *international normalized ratio*). Jest on wyliczany ze wzoru: $INR = (PT/MNPT)^{ISI}$, gdzie PT to czas protrombinowy uzyskany u danego pacjenta, MNPT (*mean normal prothrombin time*) to średni prawidłowy czas protrombinowy, a ISI (International Sensitivity Index) jest wyznaczony przez producenta dla każdej partii odczynników zawierających trombolastynę.

Niestety istotnym problemem klinicznym stosowania antagonistów witaminy K jest ich wąskie okno terapeutyczne. U uczestników badań klinicznych leczonych antagonistami witaminy K, a więc w warunkach gdy pacjent jest objęty wzmożonym nadzorem lekarskim z racji wymogów samych badań klinicznych, INR pozostaje w granicach terapeutycznych przez 60-65% czasu stosowania tych leków, natomiast w codziennej praktyce klinicznej – przez mniej niż 50%. Utrzymywanie terapeutycznych wartości INR przez mniej niż 60% czasu stosowania antagonistów witaminy K praktycznie znosi korzystne działanie tych leków.¹ Aby zachować równowagę między zagrożeniem udarem mózgu związanym z niskim INR a zwiększonym ryzykiem krwawienia związanym z wysokim INR, należy utrzymywać wartość tego współczynnika w granicach 2,0-3,0.¹

Działanie antagonistów witaminy K mogą zmieniać inne leki, niektóre pokarmy i alkohol. Powikłania stosowania tych leków przy prawidłowym dawkowaniu występują stosunkowo rzadko. W aktualnych raportach podaje się, że jedno z najgroźniejszych – krwawienie wewnątrzczaszkowe – występuje z częstością 0,1-0,6%.¹ Powikłania krwotoczne wynikają z przedawkowania, nieprawidłowego monitorowania leczenia, współistnienia innych chorób i nieuwzględnienia przeciwwskazań do stosowania antagonistów witaminy K.²

Ocena ryzyka krwawienia powinna stanowić część kompleksowej analizy stanu pacjenta przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego. Na podstawie danych uzyskanych w grupie 3978 europejskich pacjentów z migotaniem przedsionków uczestniczących w badaniu Euro-Heart Survey opracowano nową, prostą skalę oceny ryzyka krwawienia – HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65), Drugs/alcohol concomitantly).¹ W skali tej przyznaje się po 1 punkcie za: nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, krwawienie, zmienne wartości INR, podeszły wiek (>65 lat), nieprawidłową funkcję wątroby, nieprawidłową funkcję nerek, stosowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia (np. NLPZ, leków antyagregacyjnych), spożywanie alkoholu. Wynik ≥ 3 punktów wskazuje na wysokie ryzyko krwawienia i konieczność regularnej kontroli po włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego.¹

Lip i wsp. we wtórnej analizie badań klinicznych SPORTIF III i V (Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation) poszukiwali predyktorów wystąpienia powikłań krwotocznych u osób z migotaniem przedsionków leczonych przeciwzakrzepowo. Potwierdzili wartość predykcyjną skali HAS-BLED w tej populacji. Wykazali również, że ryzyko krwawienia rośnie dodatkowo u pacjentów z migotaniem przedsionków współistniejącym z cukrzycą i prze-

wlekłą niewydolnością serca lub z dysfunkcją lewej komory.^{3,4}

Chen i wsp. podjęli próbę oceny przydatności skali CHADS₂ do oceny ryzyka krwawień u osób z migotaniem przedsionków stosujących antagonistów witaminy K. Nie wykazano jednak istotnej zależności pomiędzy żadnym z czynników ujętych w skali a wzrostem ryzyka krwawienia.⁵

W aktualnych wytycznych dowiedziono przydatności skali CHADS₂ jako najprostszego schematu służącego do stratyfikacji ryzyka udaru mózgu. U pacjentów z wynikiem ≥ 2 punktów w skali CHADS₂ zaleca się stosowanie antagonistów witaminy K w dawce dostosowanej do wartości INR. Udowodniono również, że pacjenci z umiarkowanym ryzykiem (z 1 czynnikiem ryzyka, czyli 1 punktem w skali CHADS₂) także odniosą istotną korzyść ze stosowania tych leków w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym. Tego typu postępowanie przekłada się w codziennej praktyce na lepsze rokowanie pacjentów z migotaniem przedsionków.¹ Należy jednak pamiętać, że skala CHADS₂ nie ma zastosowania w określaniu ryzyka krwawienia.

W najnowszych wytycznych ESC rozszerzono skalę CHADS₂, włączając dodatkowe czynniki, jakimi są choroba naczyniowa, wiek 65-74 lata oraz płeć żeńska (VASC – *Vascular disease, Age 65-74, Sex category*). Tak powstała skala CHA₂DS₂VASC, która charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością niż skala CHADS₂.¹ Według autorów aktualnych wytycznych ESC podejmując decyzję o leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z migotaniem przedsionków, powinno się ocenić ryzyko wystąpienia udaru mózgu w skali CHADS₂ i ryzyko krwawienia w skali HAS-BLED. Należy pamiętać, że u większości pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających leczenia doustnymi antagonistami witaminy K ryzyko krwawienia przewyższa korzyści wynikające z terapii antagonistami witaminy K, gdy wynik w skali HAS-BLED przewyższa punktację w skali CHADS₂.⁶

Podsumowując, postępowaniem optymalnym i zalecanym przez twórców wytycznych ESC z 2010 r. w leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z migotaniem przedsionków jest stosowanie doustnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z jednoczesnym uwzględnieniem ryzyka krwawienia.

Piśmiennictwo:

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków: Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Polska* 2010;68:491-508.
2. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006;602-603.
3. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.
4. Trusz-Gluza M. Zaburzenia rytmu serca – postępy 2010. *Med Prakt Kardiologia* 2011;2:22.
5. Chen WT, White CM, Phung OJ, et al. Association between CHADS₂ risk factors and anticoagulation-related bleeding: a systematic literature review. *Mayo Clin Proc* 2011;86(6):509-521.
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients. The EuroHeart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.