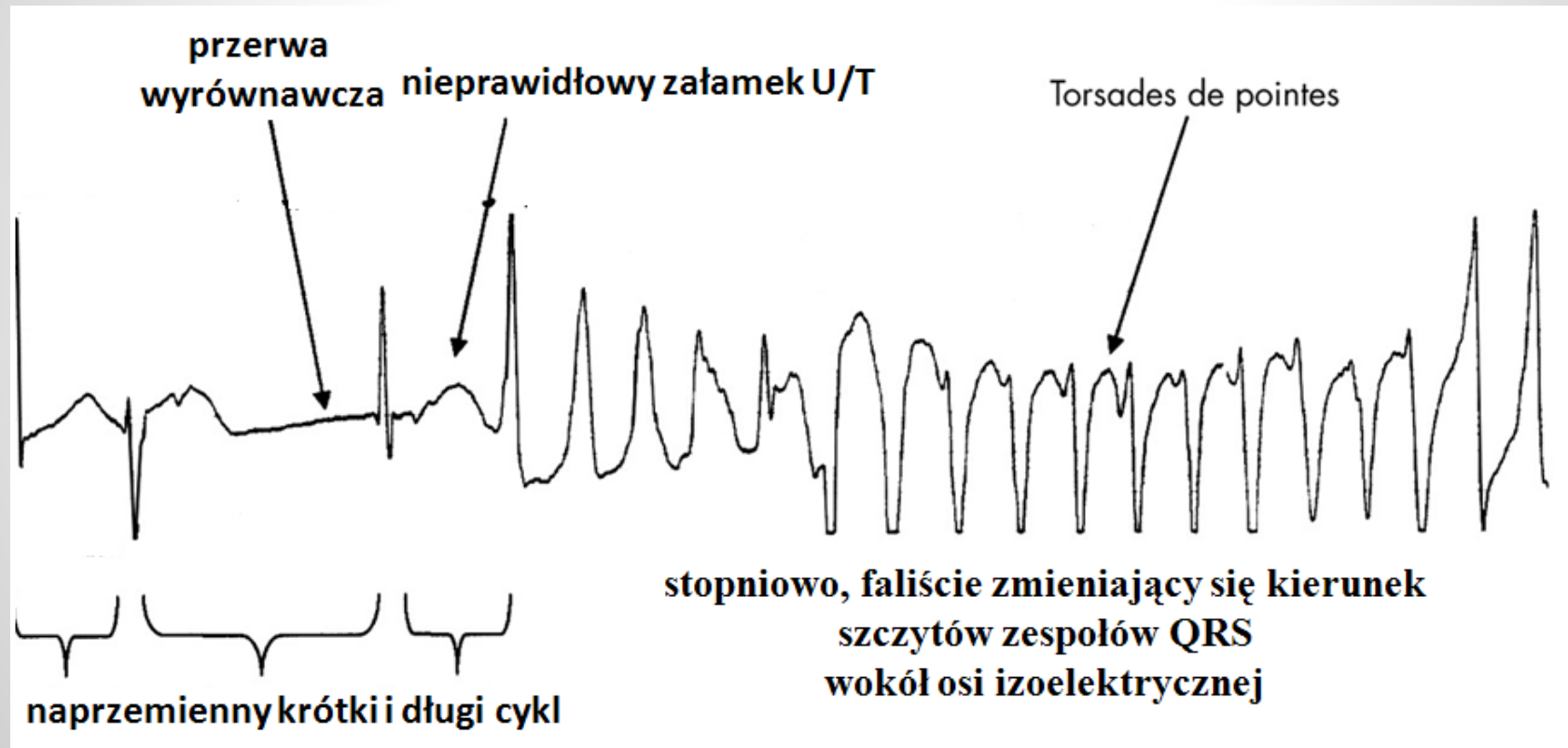


Polekowe zaburzenia kardiologiczne: TdP, zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca, zaostrzenie niewydolności serca, zaburzenia ciśnienia tętniczego.

Zasady stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Zasady stosowania leków przeciwzakrzepowych u pacjenta przed planowym zabiegiem operacyjnym.

**Polimorficzny (wieloogniskowy) częstoskurcz komorowy
typu torsade de pointes – TDP
wywołany stosowaniem leków wydłużających odstęp QT**



Leki, które bezpośrednio lub pośrednio wydłużają odstęp QT i mogą mieć udział w wywoływaniu TDP?

- ❑ leki antyarytmiczne – klasy IA (chinidyna) i klasy III (sotalol, amiodaron, dofetylid, ibutyliid)
- ❑ leki przeciwhistaminowe – głównie I-szej generacji (difenhydramina, hydroksyzyna), także loratadyna w dużych dawkach
- ❑ neuroleptyki: tiorydazyna, chlorpromazyna, haloperidol, ziprasidon
- ❑ trójcykliczne leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, doksepina
- ❑ **Antybiotyki**
 - ❑ Makrolidy – np.erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna
 - ❑ Ketolidy - np.telitromycyna
 - ❑ Fluorowane chinolony – np.moksyfloksacyna, ciprofloksacyna
 - ❑ Azole – np.ketokonazol, worikonazol
 - ❑ Sulfonamidy - np. kotrymoksazol
- ❑ inne: cisapryd, metoklopramid, probukol, papaweryna, sildenafil, digoksyna
- ❑ **pośrednio: furosemid, glikokortykoidy, laxativa**

**Czynniki ryzyka wystąpienia polekowego
wydłużenia QT i wystąpienia TDP**

bradykardia - ↑↑niejednorodności repolaryzacji

**krwiaki wewnątrzmożgowe, tętniak OUN,
nowotwór OUN - bradykardia**

hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia

**zawał serca, niewydolność serca, kardiomiopatia,
zapalenie mięśnia sercowego - ↓↓ aktywności kanałów potasowych**

**pleć żeńska – 70% przypadków polekowego TDP
-różny wpływ estrogenów i androgenów na kanały jonowe**

zaawansowany wiek - ↓↓ aktywności kanałów potasowych

**polimorfizmy genetyczne (prócz wrodzonych LQTS)
polimorfizmy genów kodujących białka kanałów jonowych w sercu
- ↑↑ wrażliwość kanałów jonowych na leki blokujące prąd I_{Kr}**

**Czynniki ryzyka wystąpienia polekowego (poantybiotykowego)
wydłużenia QT i wystąpienia TDP**

**stosowanie antybiotyków łącznie z blokerami kanałów jonowych
– efekt synergistyczny w zakresie blokowania kanałów jonowych**

inhibitory CYP

estazolam
tramadol
propafenon
amlodypina
atorwastatyna

**działanie antybiotyków – inhibitorów cytochromu P450
makrolidy -3A4, chinolony -3A4 i 1A2
hamowanie metabolizmu innych leków blokujących kanały jonowe**

hamowanie metabolizmu

amiodaronu
chinidyny
loratadyny
ciprofloksacyny

**stosowanie antybiotyków łącznie z inhibitorami cytochromu P450
- nasilenie działania antybiotyków w zakresie hamowania kanałów jonowych**

**polimorfizmy genetyczne genów kodujących
enzymy metabolizujące antybiotyki w wątrobie
- zwolnienie metabolizmu wszystkich leków blokujących kanały jonowe**

**Związek między stosowaniem leku
a pojawieniem się TDP
jest trudny do udokumentowania**



**wydłużenie odstępu QT
zastępczy wskaźnik ryzyka proarytmii**

Jakie są wartości prawidłowe QTc?

	1-15 r.ż	Mężczyźni	Kobiety
QTc	< 440 ms	<430 ms	< 450 ms

Jakie są wartości świadczą o niebezpiecznym wydłużeniu QTc?

Nie ma jednej uniwersalnej wartości progowej pozwalającej zidentyfikować istotne polekowe wydłużenie QTc...

↑ QTc o $> 30-60$ ms → ???

↑ QTc o > 500 ms →!!!

także

bezwzględna wartość QTc > 500 ms →!!!

Proponowane postępowanie w przypadku konieczności stosowania leków zwiększających ryzyko TDP

✓ należy określić, czy potencjalny korzystny wpływ leku jest > ryzyko TDP

✓ do monitorowania odstępów QT przed podaniem i po podaniu leku należy stosować tę samą metodę (ten sam aparat EKG, to samo odrowadzenie, tę samą technikę pomiaru i ten sam algorytm do korekcji QT względem częstotliwości rytmu serca)

✓ gdy EKG ujawnia cechy zagrażającego TDP, zaleca się:

- odstawienie odpowiedzialnego za to leku**
- uzupełnienie potasu**
- podanie magnezu**
- rozważenie czasowej stymulacji, aby zapobiec bradykardii lub długim pauzom**
- przeniesienie chorego na oddział o najlepszej możliwości monitorowania EKG i natychmiastowej defibrylacji**

Polekowe zaostrzenie niewydolności serca

Leki, które mogą nasilić (wywołać) objawy niewydolności serca:

- **Leki przeciwnowotworowe (antracykliny np. doksorubicyna)**
- **Przeciwciała monoklonalne**
- **Inhibitory kinazy tyrozynowej (cetuksymab)**
- **Leki immunomodulujące (talidomid)**

- **Sole litu**
- **Leki antyarytmiczne**
- **Leki hipotensyjne (α -1-adrenolityki)**
- **Leki przeciwdepresyjne**

Polekowe zaburzenia rytmu serca

Leki i substancje, które mogą nasilić (wywołać) zaburzenia rytmu serca:

Migotanie przedsionków:

- leki powodujące odwodnienie oraz hipokalemię
 - diuretyki pętlowe: furosemid
 - leki przeczyszczające: antrachinony
- alkohol, tlenek węgla, kofeina

Częstoskurcz nadkomorowy:

- leki antyarytmiczne klasy I: propafenon
- glikozydy naparstnicy
- nadużywanie alkoholu, palenie papierosów
- spożywanie nadmiaru kawy, herbaty, napojów energetyzujących

Polekowe zaburzenia rytmu serca

Leki, które mogą nasilić (wywołać) zaburzenia rytmu serca:

Częstoskurcz przedsionkowy z blokiem przedsionkowo-komorowym

- digoksyna

Bloki przedsionkowo- komorowe

- leki antyarytmiczne klasy I (propafenon), klasy III (amiodaron, sotalol)
- antagoniści kanału wapniowego: werapamil
- beta blokery: metoprolol
- digoksyna

Tachykardia zatokowa/częstoskurcz nadkomorowy/częstoskurcz komorowy jednokształtny

- agoniści receptorów adrenergicznych (dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina)
- leki inotropowe (lewozymendan, milrinon)

Polekowe zaburzenia ciśnienia tętniczego

Leki i substancje, które mogą nasilić (wywołać) wzrost ciśnienia tętniczego:

- Kokaina, amfetamina
- Sympatykomimetyki
- Doustne środki antykoncepcyjne
- Glikokortykosterydy
- Cyklosporyna, takrolimus
- Erytropoetyna
- Ryfampicyna
- Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Leki, które mogą nasilić (wywołać) hipotonię:

- α -2 agoniści (klonidyna)
- α -1- adrenolityki (doksazosyna, alfuzostyna, tamsulozyna)
- Nieselektywne α 1, α 2-adrenolityki (fentolamina*)
- Wazodylatory (dihydralazyna*)
- Diuretyki pętlowe, tiazydy

Skala Padewska dla chorych leczonych zachowawczo (hospitalizowanych) – oceniane czynniki ryzyka

Każdy czynnik to 1 punkt	Każdy czynnik to 3 punkty
Wiek ≥ 70 lat	Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych lub odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy)
BMI > 30	Unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku, z możliwością korzystania z łazienki/toalety, z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ponad 2 dni)
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	Przebyta <u>ŻChZZ</u> (poza zakrzepicą żył powierzchownych)
Świeży zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu	Rozpoznana <u>trombofilia</u> (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V <u>Leiden</u> , mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	
Leczenie hormonalne	
Każdy czynnik to 2 punkty	
Niedawny (<1 mies.) uraz lub zabieg operacyjny	

Interpretacja skali Padewskiej

≥ 4 pkt – duże ryzyko ŻChZ

Dawkowanie leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce ŻChZZ u chorych hospitalizowanych

międzynarodowa nazwa leku	dawkowanie	nazwy handlowe
<u>enoksaparyna</u>	40 mg s.c. co 24h (duże ryzyko) lub 20 mg s.c. co 24h (umiarkowane ryzyko); pierwsza dawka 12h przed operacją; u chorych z GFR < 30 ml/min – 20 mg co 24h; u osób o małej masie ciała (K<45kg, M<57kg) – 20 mg co 24h	Clexane, Clexane Forte, <u>Losmina</u> , <u>Neoparin</u> , <u>Neoparin Forte</u> , <u>Neoparin Multi</u>
<u>nadroparyna</u>	2850 IU s.c. co 24 h; pierwsza dawka 12-2h przed operacją; u pacjentów nieleczonych chirurgicznie o masie ciała ≤ 70 kg – 3800 IU co 24h, u pacjentów z masą ciała > 70 kg – 5700 IU co 24h	<u>Fraxiparine</u> , <u>Fraxiparine Multi</u> , <u>Fraxodi</u>
<u>dalteparyna</u>	<u>dalteparyna</u> 5000 IU s.c. co 24h; pierwsza dawka 12-2h przed operacją; w przypadku podania leku 2h przed zabiegiem należy podać 2 500 j.m. s.c. 8 do 12 godzin później, ale nie wcześniej niż 4h po zabiegu; potem 5000 IU co 24h	<u>Fragmin</u>
heparyna niefrakcjonowana	5000 j.m. s.c. co 12 h lub co 8h w zależności od stopnia ryzyka pierwsza dawka 2h przed operacją	<u>Heparinum WZF</u>
<u>fondaparynuks</u>	<u>fondaparynuks</u> s.c. 2,5 mg/24h; 1,5 mg, gdy GFR<50 ml/min: pierwsza dawka 6h po operacji	<u>Arixtra</u>

Chory leczony przewlekle VKA (acenokumarolem lub warfaryną)

Decyzję o przerwaniu stosowania VKA przed zabiegiem podejmuje lekarz wraz z pacjentem, po rozważeniu bilansu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z przerwaniem stosowania VKA oraz ryzyka powikłań krwotocznych (skala HAS-BLED).

Wskazania do leczenia VKA	Szacunkowe ryzyko epizodu zakrzepowo-zatorowego		
	małe	średnie	duże
mechaniczna zastawka serca	dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej bez dodatkowych czynników ryzyka udaru mózgu	dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej i 1 z następujących czynników ryzyka: migotanie przedsionków, przebyty udar mózgu lub TIA, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, wiek >75 lat	– mechaniczna proteza zastawki mitralnej – mechaniczna proteza zastawki aortalnej starego typu (kulkowa, <u>uchylnodyskowa</u>) – udar mózgu lub TIA w ciągu ostatnich 6 mies.
migotanie przedsionków	1–4 pkt w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc bez przebytego udaru mózgu, TIA czy epizodu zatorowości obwodowej	5–6 pkt w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc lub wcześniejszy udar mózgu, TIA lub epizod zatorowości obwodowej przed >3 mies.	– 7–9 pkt w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc – przebyty w ciągu ostatnich 3 mies. udar mózgu, TIA lub epizod zatorowości obwodowej – reumatyczna wada serca
<u>ŻChZZ</u>	przebyty pojedynczy epizod <u>ŻChZZ</u> >12 mies. temu, obecnie bez innych czynników ryzyka <u>ŻChZZ</u>	– epizod <u>ŻChZZ</u> w ciągu ostatnich 3–12 mies. lub nawracająca <u>ŻChZZ</u> – łagodniejsze postaci <u>trombofilii</u>	– epizod <u>ŻChZZ</u> w ciągu ostatnich 3 mies. – ciężka <u>trombofilia</u> (np. niedobór antytrombiny, białka C lub białka S, zespół antyfosfolipidowy lub współwystępowanie kilku zaburzeń) – nowotwór złośliwy (leczenie w ciągu ostatnich 6 mies. lub w stadium leczenia paliatywnego)

Skala CHA₂DS₂-VASc

	Skala CHA ₂ DS ₂ -VASc do oceny ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - czynniki ryzyka	Punkty
C	objawy niewydolności serca lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, lub <u>kardiomiopatia przerostowa</u>	1
H	nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze w spoczynku >140/90 mm Hg w ≥ 2 pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowane leczenie hipotensyjne)	1
A	wiek ≥ 75 lat	2
D	cukrzyca (glikemia na czczo >125 mg/dl (<u>7 mmol/l</u>) lub stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny)	1
S	przebyty udar mózgu lub TIA lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy	2
V	choroba naczyniowa (angiograficznie istotna choroba wieńcowa, przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie)	1
A	wiek 65–74 lat	1
Sc	płeć żeńska (zwiększa ryzyko w przypadku obecności ≥ 1 innego czynnika ryzyka)	1

Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych dla pacjentów z migotaniem przedsionków według skali HAS-BLED

	Czynnik	Punkty
H	nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe >160 mm Hg)	1
A	nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (przewlekła dializoterapia, stan po przeszczepieniu nerki lub stężenie kreatyniny w surowicy >200 $\mu\text{mol/l}$ lub przewlekła choroba wątroby (np. marskość) lub cechy biochemiczne istotnego uszkodzenia wątroby (np. bilirubina >2 \times górna granica normy + ALT/AST/fosfataza zasadowa >3 \times górna granica normy)	1 lub 2
S	udar mózgu (przebyty niedokrwienny lub krwotoczny udar mózgu (w przypadku udaru krwotocznego dodatkowo 1 pkt za krwawienie)	1
B	krwawienie (poważne krwawienie w wywiadzie i/lub predyspozycja do krwawień)	1
L	niestabilne wartości INR (odnosi się tylko do chorych otrzymujących antagonistę witaminy K – wahające się duże wartości lub często poza przedziałem terapeutycznym)	1
E	podeszły wiek, tzn. >65 lat, lub znaczna kruchość	1
D	leki lub alkohol (jednoczesne przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych; nadmierne spożycie (>14 j./tydz.)	1 lub 2
	Interpretacja: ≥ 3 pkt – duże ryzyko krwawienia	

Wybór postępowania w zależności od stopnia ryzyka

- **Ryzyko duże** – duże operacje naczyniowe, duże operacje ortopedyczne, operacje w jamie brzusznej lub klatce piersiowej (w tym kardiochirurgiczne), operacje neurochirurgiczne, prostatektomia, operacje pęcherza moczowego, polipektomia, wszczepienie rozrusznika/kardiowertera defibrylatora, biopsja tkanki niepoddającej się uciskowi (np. wątroby, stercza, oskrzela, nerki, szpiku), nakłucie tętnicy, której nie można skutecznie ucisnąć → **przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego zwykle jest konieczne**
- **Ryzyko małe** – np. zabiegi w jamie ustnej (w tym usunięcie 1–2 zębów), nakłucie stawu, drobne zabiegi na skórze (np. wycięcie znamienia), peracja przepukliny, chirurgia moszny, koronarografia, endoskopia diagnostyczna (także z pobraniem typowych wycinków), operacja zaćmy, ablacja przezskórna → **przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego najczęściej nie jest konieczne.**

Czasowe odstawienie VKA	Terapia pomostowa HDCz –	Wznowienie leczenia VKA po zabiegu
odstawić acenokumarol na 2–3 dni przed zabiegiem	HDCz należy włączyć po 24 godzinach od zaprzestania stosowania acenokumarolu	leczenie VKA można wznowić po upływie 12–24 h od operacji, jeśli są zapewnione odpowiednie warunki hemostatyczne; wznowienie stosowania VKA można opóźnić, jeśli stan kliniczny tego wymaga
odstawić warfarynę na 5 dni przed zabiegiem (jeśli INR zmierzony 5–7 dni przed zabiegiem inwazyjnym wynosi 2–3), na >5 dni przed zabiegiem, jeśli INR jest duży (zwłaszcza >5), na 3–4 dni przed zabiegiem, jeśli INR wynosi 1,5–1,9	HDCz należy włączyć po upływie 24–48 godzin od odstawienia warfaryny	należy utrzymać leczenie HDCz przez kolejne 3 dni stosując jednocześnie VKA w dawce acenokumarol 4 mg/24h, warfaryna 5mg/24h pod kontrolą INR. HDCz można odstawić, gdy INR w ciągu 2 kolejnych dni będzie się utrzymywać na poziomie wartości terapeutycznych
jeśli pomimo odstawienia VKA INR 1–2 dni przed zabiegiem nadal wynosi $\geq 1,5$ → można podać p.o. 1–2 mg witaminy K1; INR przed zabiegiem operacyjnym powinien $< 1,5$, z wyjątkiem operacji neurochirurgicznych, konieczna jest normalizacja INR w dniu zabiegu	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie dawek pośrednich HDCz (enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. 1 × dz.) – ryzyko średnie epizodu zakrzepowozatorowego • zaleca się stosowanie dawek leczniczych HDCz – ryzyko duże epizodu zakrzepowozatorowego • zaleca się niestosowanie terapii pomostowej – ryzyko małe 	
	u chorych otrzymujących HDCz w dawce leczniczej ostatnie wstrzyknięcie HDCz należy wykonać 24 h przed zabiegiem inwazyjnym w dawce stanowiącej około połowę dziennej dawki HDCz	

Zasady odstawiania DOAC przed planowymi zabiegami operacyjnymi z uwzględnieniem GFR

Klirens kreatyniny (ml/min)	Rywaroksaban		Apiksaban		Dabigatran	
	ryzyko krwawienia					
	małe	duże	małe	duże	małe	duże
≥80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50–80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	≥36 h	≥72 h
30–50	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	≥48 h	≥96 h
15–30	≥36 h	≥48 h	≥36 h	≥48 h	nie stosować	nie stosować
<15	nie ma oficjalnych wskazań do stosowania					

Można rozważyć odstawienie NOAC 12–24 h wcześniej w razie prawdopodobnej kumulacji leku u starszego pacjenta, z niewydolnością nerek, masą ciała <50 kg lub gdy stosuje się leki wchodzące w interakcję z NOAC. W takich przypadkach należy rozważyć oznaczenie stężenia leku we krwi, szczególnie gdy operacja jest związana z bardzo dużym ryzykiem krwawienia (np. neurochirurgiczna/kardiochirurgiczna).