

Periproceduralna antikoagulantna terapija bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom bez perzistentne ST-segment elevacije

M. Damjanović, M. Pavlović, S. Apostolović, D. Đorđević-Radojković, G. Koraćević, R. Janković-Tomašević, Z. Perišić, S. Šalinger-Martinović, N. Božinović, M. Živković, S. Ćirić-Zdravković, N. Krstić, B. Đinđić

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća „neprekidna“ aritmija koja znatno utiče na morbiditet i mortalitet zbog mogućeg nastanka šloga i tromboembolizma (TE). Centralnu ulogu u terapiji pacijenata sa AF ima oralna antikoagulantna terapija (OAC) koja je indikovana kod pacijenata sa paroksizmalnom, perzistentnom ili permanentnom AF. Značajan broj pacijenata (6-8%) koji se podvrgavaju PCI imaju indikaciju za dugotrajnu OAC vitamin K antagonistima (VKA) ili non-VKA (NOAC). OAC i dvojnja antitrombocitna terapija (DAPT) u kombinaciji se preporučuju prema poslednjim evropskim vodičima, pri čemu su VKAs i NOACs jednako efikasni kao deo trojne ili dvojne terapije, ali su udruženi sa povećanim rizikom krvarenja.

Ključne reči atrijalna fibrilacija, akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST-segment elevacije, antikoagulantna terapija, perkutana koronarna intervencija

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća „neprekidna“ aritmija koja znatno utiče na morbiditet i mortalitet zbog mogućeg nastanka šloga i tromboembolizma (TE). Centralnu ulogu u terapiji pacijenata sa AF ima oralna antikoagulantna terapija (OAC) koja je indikovana kod pacijenata sa paroksizmalnom, perzistentnom ili permanentnom AF. Približno 70-80% svih pacijenata sa AF ima indikaciju za kontinuiranu OAC, a u 20-30% ovih pacijenata istovremeno postoji i koronarna bolest. Obzirom da je prevalenca AF 1-2% u opštoj populaciji, proizilazi da oko 1-2 miliona pacijenata na OAC u Evropi su kandidati za koronarnu revaskularizaciju, često u obliku perkutane koronarne intervencije (PCI) sa primenom stentova. Pacijenti kojima je urađena PCI treba da uzimaju dvojnju antitrombocitnu terapiju (DAPT) (aspirin+P2Y12 inhibitori: klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) određeno vreme (zavisno od kliničke slike i vrste stenta). Ako uz to imaju i AF onda je indikovana i primena OAC, pa se takva kombinacija lekova zove „trojna terapija“ (OAC+Aspirin+inhibitori P2Y12 receptora). Naime, DAPT je neefikasna u prevenciji šloga u poređenju sa OAC, a istovremeno samo OAC nije u stanju da spreči pojavu tromboze stenta¹.

Značajan broj pacijenata (6-8%) koji se podvrgavaju PCI imaju indikaciju za dugotrajnu OAC vitamin K

antagonistima (VKA) ili non-VKA oralnim antikoagulantima (NOAC). Eventualni prekid uzimanja VKA povećava rizik TE, a s druge strane trojna terapija povećava rizik krvarenja. Jedna studija koja je obuhvatila preko 82000 pacijenata sa AF pokazala je da dugotrajna primena trojne terapije naspram DAPT tokom 1 godine povećava rizik velikih (14,3% vs 6,9%) i fatalnih krvarenja (0,9% vs 0,3%)².

Studije su pokazale da dodavanje jednog antitrombocitnog leka OAC povećava rizik krvarenja od 2-3% na 4-6%, dok dodavanje DAPT OAC (trojna terapija) povećava rizik krvarenja od 4-6% na 10-14% (3). Meta-analiza 10 randomizovanih studija je pokazala da je relativni rizik krvarenja pri primeni trojne terapije 2,2 u poređenju sa DAPT. Takođe, trojna terapija u obliku kombinacije DAPT i NOAC 2-4 puta povećava rizik krvarenja u poređenju samo sa DAPT.

Kako prema poslednjim evropskim preporukama za lečenje pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez perzistentne ST-segment elevacije (NSTEMI-ACS) veoma značajno mesto zauzima invazivna strategija, to je kod ovih pacijenata koji istovremeno imaju i AF potrebna pažljivo vaganje između procene indikacija za primenu OAC, rizika krvarenja, vaskularnog pristupa, dodatne terapije tokom izvođenja PCI, vrste primenjenog stenta, kao i izbora terapije nakon otpusta bolesnika².

Pristup pacijentu sa NSTEMI-ACS i AF

Tretman bolesnika sa NSTEMI-ACS obuhvata nekoliko koraka:

- **Korak 1: početna procena** koja dovodi do postavljanja dijagnoze i primene početnih mera lečenja
- **Korak 2: potvrda dijagnoze, diferencijalna dijagnoza, procena rizika** (pomoću GRACE skora rizika) i monitoranje srčanog ritma
- **Korak 3: antitrombotična terapija** (zavisno od strategije lečenja)
- **Korak 4: invazivna strategija:** neposredna (za <2h), rana invazivna (unutar 24h), invazivna (u roku od 72h) i selektivno invazivna (kojoj prethodi neinvazivni stres-test)
- **Korak 5: izbor modaliteta revaskularizacije miokarda** na osnovu rezultata koronarne angiografije i
- **Korak 6: otpust iz bolnice i lečenje nakon otpusta.**

Kad je reč o bolesnicima sa NSTEMI-ACS i AF preporuke za vođenje ovih pacijenata obuhvataju 4 koraka :

- **Korak 1: procena rizika šloga**
- **Korak 2: procena rizika krvarenja**
- **Korak 3: klinička slika**
- **Korak 4: izbor antitrombotične terapije⁴.**

Korak 1: Procena rizika šloga

Indikacije za primenu OAC treba ponovo proceniti pomoću **CHA₂DS₂-VAS_c** skora (Sl. 1) koji obuhvata: srčanu insuficijenciju (engl. „Cardiac failure”), Hipertenziju, godine života ≥ 75 (engl. „Age”), Diabetes mellitus, šlog (engl. „Stroke”/TIA/TE) – Vaskularnu bolest (prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest ili aortni plak), godine života 65-74 (engl. „Age”) i pol (ženski) (engl. „Sex category”). Svaki parametar povlači 1 poen, osim šloga i godina života ≥ 75 za koje se dobija po 2 poena. Ako je skor jednak nuli nije potrebna antitrombotična terapija. Kod pacijenata sa skorom 1 preporučuje se antitrombotična terapija sa OAC (radije) ili antitrombotičnom terapijom, a ako skor iznosi 2 onda pacijent treba da dobije OAC⁵.

Korak 2: Procena rizika krvarenja

Za procenu rizika krvarenja koristi se tzv. **HAS-BLED** skor (Sl. 1) koji čine: Hipertenzija (sistolni krvni pritisak > 160mmHg), Abnormalna funkcija bubrega (hronična dijaliza, transplantacija bubrega ili serumski kreatinin > 200 μ mol/l) i jetre (bilirubin 2-3 puta iznad gornje granice normale), šlog (engl. „Stroke”), anamneza krvarenja ili sklonost ka krvarenju (engl. „Bleeding”), Labilan INR (ako je pacijent već na warfarinu i pri tome je manje od 60% vremena bio u terapijskom opsegu), starije osobe > 65 godina (engl. „Elderly”) i lekovi/alkohol (engl. „Drugs”) (istovremenoa upotreba antitrombotičnih lekova ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova ili prekomerna upotreba alkohola).

Za svaki parametar se dobija po 1 poen i ako je HAS-BLED skor ≥ 3 kod pacijenta postoji povećan rizik za krvarenje, pa je potreban i povećan oprez pri propisivanju OAC i redovna kontrola.

CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure	1	Hypertension (systolic blood pressure \geq 160 mm Hg)	1
Hypertension	1	Abnormal renal and liver function* (1 point each)	1 or 2
Age \geq 75 y	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency/predisposition*	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)*	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Elderly (eg. age \geq 65 y)	1
Aged 65 to 74 y	1	Drugs or alcohol (1 point each)*	1 or 2
Sex category (ie. female sex)	1		
Maximum score	9	Maximum score	9

Slika 1. CHA₂DS₂-VAS_c i HAS-BLED skor u proceni rizika šloga i krvarenja kod pacijenata sa AF

Korak 3: Klinička slika

Nakon urađene koronarne angiografije pacijentima se indikuje PCI, nastavak medikamentne terapije ili se upućuju na kardiohiruršku revaskularizaciju miokarda. Zavisno od kliničke situacije određuje se i vrsta antitrombotične terapije i time započinje, u stvari, 4. korak u vođenju bolesnika sa NSTEMI-ACS.

Korak 4: Antitrombotična terapija

Ako je vrednost HAS-BLED skora 0-2 kod pacijenata sa NSTEMI-ACS kojima je urađena PCI sa implantacijom stenta preporučuje se trojna terapija (OAC+aspirin+klopidogrel) u trajanju od 6 meseci, nakon toga do godine dana dvojna terapija (OAC+klopidogrel ili aspirin), a OAC se primenjuje doživotno (monoterapija).

Kod vrednosti HAS-BLED skora ≥ 3 u prve 4 sedmice primenjuje se trojna ili dvojna terapija (kod odabranih pacijenata sa niskim ishemijskim rizikom), dvojna terapija do godine dana od NSTEMI-ACS (OAC+klopidogrel ili aspirin), a doživotno samo OAC.

Ako se kod pacijenta sa NSTEMI nakon urađene koronarne angiografije indikuje samo medikamentna terapija ili se podvrgava hirurškoj revaskularizaciji miokarda, u prvoj godini nakon NSTEMI preporučuje se dvojna terapija (OAC+klopidogrel ili aspirin), a OAC doživotno (monoterapija) (Sl. 2).

Preporučena strategija za smanjenje rizika krvarenja kod pacijenata sa NSTEMI-ACS i AF

U poslednje 2 godine izašle su preporuke Evropskog udruženja kardiologa za lečenje pacijenata sa NSTEMI-ACS i konsenzus dokument radne grupe za trombozu Evropskog udruženja kardiologa, Evropskog udruženja za srčane aritmije, Evropskog udruženja za PCI i Evropskog udruženja za akutnu koronarnu negu koje imaju dosta sličnosti, ali se i u ponečemu razlikuju kad je u pitanju strategija vođenja ovih bolesnika^{4,6}. Kod pacijenata sa NSTEMI-ACS i AF koji se podvrgavaju PCI/primeni stenta treba primeniti opšte mere i posebne mere koje se odnose na NSTEMI-ACS.

Opšte mere obuhvataju:

- procenu rizika šloga i rizika krvarenja vršiti primenom CHA₂DS₂-VAS_c i HAS-BLED skora
- procena ishemijskog rizika vrši se pomoću GRACE skora rizika
- primena trojne terapije treba da bude što kraća, koliko je to moguće, zavisno od kliničke slike i procene TE rizika i rizika krvarenja

- doze OAC treba podešavati prema telesnoj težini pacijenata, posebno kod žena i starijih osoba
- radijalni pristup se preporučuje prilikom izvođenja PCI jer je povezan sa preko 50% relativne redukcije u pojavi krvarenja i komplikacija na mestu punkcije u poređenju sa femoralnim pristupom⁷
- ordinirati inhibitore protonske pumpe (PPI), naročito kod pacijenata na povećanom riziku za gastrointestinalno krvarenje
- ako se u terapiji koriste VKAs predlaže se da INR iznosi 2,0-2,5
- ako su pacijenti već koristili NOACs, preporučuje se njihova najmanja doza za prevenciju šloga (dabigatran 2x110mg, rivaroxaban 15mg dnevno i apixaban 2x2,5mg)
- novije P2Y12 inhibitore (prasugrel i tikagrelor) treba izbegavati kao deo trojne terapije zbog povećanog rizika krvarenja u odnosu na klopidoogrel
- Novijim stentovima obloženim lekom (DES II generacije i novije) treba dati prednost u odnosu na metalne stentove (BMS) kod pacijenata na OACs.

Ako su **pacijenti već bili na OAC** prilikom izvođenja PCI predlaže se:

- kod pacijenata sa NSTEMI-ACS koji imaju jasnu indikaciju za OAC (AF sa $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$, nedavni venski TE, tromb u levoj komori ili mehaničku valvulu) OAC se preporučuje uz DAPT
- aspirin je indikovano, ali izbegavati pretretman sa P2Y12 inhibitorima pre koronarne angiografije
- rana invazivna strategija (koronarna angiografija unutar 24h) treba da se primeni kod bolesnika sa umereno-do visokim ishemijskim rizikom nezavisno od uzimanja OAC radi određivanja optimalne antitrombotične terapije
- PCI uraditi bez prekida VKAs ili NOACs (7) (konsenzus dokument grupe udruženja preporučuje prekid OAC, bilo VKAs bilo NOACs)
- Ako je kod pacijenata na VKAs INR > 2,5 ne dodavati standardni heparin (UHF)
- Kod pacijenata na NOACs, bez obzira na vreme uzimanja poslednje doze NOACs, dodati nisku dozu parenteralnog antikoagulansa (enoxaparin 0,5mg/kg i.v. ako je pacijent uzimao rivaroxaban ili apixaban ili UHF 60 IU/kg i.v. ako je uzimao VKAs ili dabigatran)
- izbegavati GP IIb/IIIa inhibitore (samo kao spašavajuće lekove u periproceduralnim komplikacijama).

Zaključak

Pacijenti sa NSTEMI-ACS i AF predstavljaju posebnu i značajnu grupu bolesnika sa ACS koja zahteva poseban pristup i oprez zbog primene trojne terapije koja je indikovana u najvećem broju ovih bolesnika. Naime, još uvek ne postoji

jasan konsenzus oko optimalne antitrombotične terapije kod pacijenata na hroničnoj terapiji OACs koji imaju NSTEMI-ACS i podvrgavaju se PCI. (N)OACs i DAPT u kombinaciji se preporučuju prema poslednjim evropskim vodičima, pri čemu su VKAs i NOACs jednako efikasni kao deo trojne ili dvojne terapije, ali su udruženi sa povećanim rizikom krvarenja (8). Neke studije su pokazale da klopidoogrel+OAC za neke pacijente mogu biti alternativa trojnoj terapiji (9), dok prasugrel i tikagrelor ne treba da budu deo trojne terapije kod pacijenata sa FA koji se podvrgavaju PCI^{10,11}.

Literatura

1. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010;103: 13-28.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016;37: 267-315.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *JACC* 2014; 64(24): e139-228.
4. Lip YH, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working group on thrombosis, European heart rhythm association (EHRA), European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI) and European association of acute cardiac care (ACCA) endorsed by the Heart rhythm society (HRS) and Asia-Pacific Heart rhythm society (APHRS). *European Heart Journal* 2014;35: 3155-3179.
5. Lane DA, Lip GYH. Use of the $CHA_2DS_2-VAS_c$ and HAS-BLDE scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126: 860-865.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* doi:10.1093/europace/euv309.
7. Dzeshka MS, Brown RA, Lip GYH. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125(3): 172-180.
8. Jhagroe DA, ten Berg JM. Management the antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients on oral anticoagulation. *Interventional Cardiology Review* 2015;10(3): 139-141.
9. Dewilde WM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-1115.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001-2015.

Abstract

Periprocedural anticoagulant therapy of patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation

M. Damjanović, M. Pavlović, S. Apostolović, D. Đorđević-Radojković, G. Koraćević, Z. Perišić, R. Janković-Tomašević, S. Šalinger-Martinović, N. Božinović, M. Živković, S. Ćirić-Zdravković, N. Krstić, B. Đinđić

Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis

Atrial fibrillation (AF) is the commonest sustained cardiac arrhythmia which influences considerably on morbidity and mortality because of possible occurrence of stroke and thromboembolism (TE). Oral anticoagulant therapy (OAC) indicated in patients with paroxysmal, persistent and permanent AF has a central role in therapy of these patients. Significant number (6-8%) of patients treated by percutaneous coronary intervention (PCI) has an indication for long-term therapy with OACs, either vitamin K antagonists (VKAs) and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). OAC and dual antiplatelet therapy (DAPT) combination is recommended by the latest European guidelines, whereby VKAs and NOACs are equally effective as a part of triple or dual therapy, but associated with increased bleeding risk.

Key words: *atrial fibrillation, acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation, antithrombotic therapy, percutaneous coronary intervention*