

Trojna antitrombotska terapija u svetlu najnovijih preporuka evropskog udruženja kardiologa

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Miomir Ranđelović, Danijela Đorđević Radojković, Snežana Ćirić Zdravković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Dragana Stanojević, Nebojša Krstić, Ružica Janković Tomašević, Vesna Mitić, Emina Dimitrijević, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Zorica Dimitrijević, Predrag Cvetković, Boris Đinđić, Sonja Dakić, Mirko Krstić, Gordana Lazarević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak

Akutni koronarni sindrom (ACS), kojim su obuhvaćeni nestabilna angina, infarkt miokarda bez (NSTEMI) i sa ST-segment elevacijom (STEMI), predstavlja entitet udružen sa rizikom od mortaliteta i morbiditeta, srčane insuficijencije i ventrikularnih aritmija. Atrijalna fibrilacija (AF) je udružena sa značajnim rizikom od mortaliteta i morbiditeta od šloga i tromboembolizma. Prevencija šloga zauzima centralno mesto u terapiji bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Atrijalna fibrilacija koja komplikuje STEMI ili non-STEMI (NSTEMI) ACS i obrnuto je relativno česta i udružena sa većim mortalitetom usled ishemijskih i hemoragijskih događaja. Kod bolesnika sa AF rizik od šloga se mora proceniti korišćenjem CHA₂-DS₂-VASc skora, a rizik od krvarenja korišćenjem HAS-BLED skora. Procena rizika je dinamičan process, koji je potrebno ponavljati u određenim vremenskim intervalima. Kada se primenjuju VKA, potrebna je dobra kontrola sa terapijskom dozom od k%. Kada se VKA kombinuju sa klopidogrelom i aspirinom, ciljni INR bi trebalo održavati između 2.0-2.5. Kada se uz klopidogrel i aspirin koriste NOAC, trebalo bi ih primeniti u najmanjoj potvrđenoj dozi za prevenciju šloga (dabigatran 110 mg dva puta dnevno, rivaroksaban 15 mg jedanput dnevno i apiksaban 2.5 mg dva puta dnevno).

Ključne reči

akutni koronarni sindrom, atrijalna fibrilacija, trojna antitrombotična terapija

Akutni koronarni sindrom (ACS), uključujući nestabilnu angina, infarkt miokarda bez (NSTEMI) i sa ST-segment elevacijom (STEMI), predstavlja entitet udružen sa rizikom od mortaliteta i morbiditeta, srčane insuficijencije i ventrikularnih aritmija. Preporučena dvojna antitrombotična terapija (DAPT) niskom dozom aspirina i P2Y₁₂ inhibitorima (tikagrelor ili prasugrel) redukuje rizik od ponavljanih ishemijskih događaja tokom prve godine nakon akutnog događaja. Rana invazivna strategija u NSTEMI-ACS i primarna PCI u STEMI sa revaskularizacijom odgovorne ("culprit") lezije je standardna procedura kod bolesnika sa ACS. Terapijski izazov predstavljaju bolesnici sa AF i ACS, obzirom na to da su oni na visokom riziku od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.^{1,2}

Oko 6–8% bolesnika indikovanih za PCI ima indikaciju za dugotrajnu oralnu antikoagulantnu terapiju (OAC) vitamin K antagonistima (VKA) ili ne-vitamin K antagonistima (NOACs) zbog atrijalne fibrilacije (AF), mehaničke valvule ili venskog tromboembolizma.³ Kombinacija AF i koronarne bolesti (CAD) je ne samo kliničko stanje, već i kompleksna situacija povezana sa antikoagulantnom i antitrombotičnom terapijom i udružena je sa značajno povećanim

mortalitetom.⁴ Na žalost nema još uvek dovoljno podataka koji obezbeđuju optimalno vođenje kliničke prakse. ESC.⁵ Atrijalna fibrilacija koja komplikuje STEMI ili non-STEMI (NSTEMI) ACS i obrnuto je relativno česta i udružena sa većim mortalitetom usled ishemijskih i hemoragijskih događaja.⁶ Bolesnici sa AF i ACS se podvrgavaju manje proverenim terapijskim režimima ili procedurama uz varijabilnu kombinaciju antitrombotičnih lekova. Trombotični i hemoragijski rizik objavljeni u opservacionim ili naknadnim ("post hoc") analizama povezani su sa komorbiditetima, percepcijom komplikacija, lokalnom ili regionalnom praksom i drugim faktorima. Nema randomizovanih studija koje su poredile VKAs i NOACs kod bolesnika sa AF koji se podvrgavaju PCI u akutnom koronarnom sindromu (ACSs) ili u stabilnoj CAD, ili kod bolesnika koji imaju indikaciju za jedan antitrombotični lek ili DAPT. Novi antitrombotični lekovi, tikagrelor i prasugrel se već izvesno vreme primenjuju u terapiji ACS. Nema objavljenih velikih randomizovanih studija koje su ispitivale novije antitrombotične lekove kod bolesnika sa AF i VKAs ili NOACs, te otuda i nedostatak definisanih stavova o tome kako koristiti ove antitrombotične lekove u kombinaciji u slučaju CAD (ACS ili stabilne bolesti) i AF. Otuda i velika varijabilnost nedavno

Tabela 1. Strategija za redukciju rizika od krvarenja povezanog sa PCI

• Dozu antikoagulansa prilagoditi u zavisnosti od telesne težine i renalne funkcije , posebno kod žena i starijih osoba
• Radijalni pristup ima prednost u odnosu na femoralni
• Inhibitori protonske pumpe kod bolesnika na DAPT na povišenom riziku od gastrointestinalnog krvarenja bleeds (istorija gastrointestinalnog ulkusa ili hemoragije, antikoagulantna terapija, hronična upotreba NSAID/kortikosteroida, ili dva ili više faktora od sledećih: starosna dob ≥ 65 godina, dispepsija, gastroezofagealni refluks, infekcija Helikobakterom i hronična upotreba alkohola).
• PCI se izvodi bez prekida terapije VKAs ili NOAC.
○ Ukoliko uzimaju VKA, ne dodavati UFH ukoliko je INR >2.5 .
○ Ukoliko uzimaju NOAC, bez obzira na vreme uzete poslednje doze NOAC, dodati malu dozu parenteralnog antikoagulansa (enoxaparin 0.5 mg/kg i.v. ili UFH 60 IU/kg).
○ Aspirin je indikovano, ali izbeći pre-tretman P2Y12 inhibitorima.
○ GPIIb/IIIa inhibitori jedino za spašavajuće periproceduralne komplikacije.

objavljenih podataka, prikupljenih od strane Evropskog udruženja za poremećaje ritma (EHRA).⁴⁻⁶

U periproceduralnoj fazi trebalo bi razmatrati koronarnu angiografiju na terapiji OAC, pošto prekid OAC i premošćavanje sa parenteralnim antikoagulansima može povećati rizik od tromboembolijskih epizoda i krvarenja.⁷ Bezbednost PCI kod bolesnika koji su na terapiji NOACs bez dodatog parenteralnog antikoagulansa je nepoznata. Nepotrebno je dodavati parenteralni antikoagulans kod bolesnika na VKA ukoliko je vrednost INR 2.5.⁸ Strategije koje smanjuju komplikacije povezane sa PCI kod bolesnika na oralnim antikoagulansima su na tabeli 1.

Nakon obustave NOAC i prestanka dejstva (12 h ili više od poslednjeg unosa), preporučuje se fondaparinox ili enoksaparin. Upotrebu rastuće doze ("upstream") inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora bi trebalo izbeći. U ESC konsenzus dokumentu, nefrakcionisani heparin (UFH) ili bivalirudin se preporučuju u hitnim, spašavajućim situacijama, dok se čeka intervencija (class IIb C). (slika 1)⁷ U urgentnim okolnostima, mora se uzeti u obzir procena efekta NOAC radi vođenja antitrombotične peri-proceduralne terapije. Zbog nesigurnosti u interpretaciji rutinskih koagulacionih testova na terapiji NOAC ovaj pristup se ne preporučuje.

Redukcija hemoragijskog rizika se sprovodi: malom dozama aspirina (75–100 mg), posebno u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorima, novom-generacijom stentova obloženih lekom (DESs) ili stentova od nerđajućeg čelika (BMSs) radi skraćanja trajanja trojne terapije, radijalnim pristupom za izvođenje intervencije, čime se redukuje rizik od krvarenja na mestu punkcije. Na osnovu nedavno objavljenih podataka od strane EHRA, 81% centara preferira radijalni pristup u ovakvim okolnostima.⁶

Dugotrajna antitrombotična terapija nakon PCI je ispitivana u grupi od 82 854 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i dokazano je da je dugotrajno izlaganje bolesnika trojnoj terapiji, tj kombinaciji aspirina, klopidogrela i OAC udruženo sa povećanim rizikom od 1-o godišnjeg velikog [14.3% vs. 6.9%; HR 2.08 (95% CI 1.64, 2.65)] i fatalnog krvarenja [0.9% vs. 0.3%; HR 4.8 (95% CI 1.62, 14.02)] u poređenju sa DAPT.²³⁸ U uslovima NSTEMI-ACS, podaci o lečenju bolesnika koji se podvrgavaju PCI i zahtevaju dugotrajnu OAC su ograničeni.^{4,9}

Indikacija za OAC se mora ponovo proceniti i tretman nastaviti jedino ako postoje indikacije kao što su

paroksizmalna, perzistentna ili permanentna atrijalna fibrilacija sa CHA2DS2-VASc skorom ≥ 2 , mehanička valvula, skorašnja ili istorija ponavljane duboke venske tromboze ili plućna embolija. Trojna terapija bi trebalo da traje što je moguće kraće, zavisno od kliničkih uslova ili tromboembolijskog (CHA2DS2-VASc skor) i rizika za krvarenje procenjenog HAS-BLED skorom (Slika 2, slika 3 Figure 5).^{4,7}

Terapija vitamin K antagonistima je protektivna nakon ACS.¹⁰ Varfarin i aspirin redukuju rizik od ponavljanih ishemijskih događaja nakon ACS, u poređenju sa aspirinom. U WARIS-2 studiji, dobro kontrolisana terapija samo varfarinom sa INR između 2.8 i 4.2 redukuje rizik od ponavljanih događaja i udružena je sa manjim hemoragijskim rizikom u odnosu na kombinaciju VKA + aspirin (sa vrednostima INR između 2 i 2.5). Manje intenzivna terapija VKA (ili loša kontrola INR) nije protektivna.¹¹

U nedostatku podataka o bezbednosti i efikasnosti, prasugrel ili tikagrelor kao deo trojne terapije bi trebalo izbeći. Gastrična protekcija inhibitorima protonske pumpe se preporučuje. Intenzitet terapije VKA procenjuje se na osnovu vrednosti INR (ciljna vrednost INR od 2.0–2.5), sa izuzetkom bolesnika sa mehaničkom veštačkom valvulom na mitralnoj poziciji; kod bolesnika na terapiji NOAC, primenjuje se najmanja testirana doza za prevenciju šloga (dabigatran 110 mg 2 puta dnevno, rivaroksaban 15 mg jednom dnevno, apiksaban 2.5 mg 2 puta dnevno).

Izbor vrste stenta (novije-generacije DES vs. BMS) kod bolesnika koji zahtevaju dugotrajnu anticoagulantnu terapiju je kontroverzna u slučaju NSTEMI-ACS. U odsustvu dovoljno velikog uzorka i adekvatnih podataka, odluka se donosi individualno uz procenu verovatnoće za posledičnu revaskularizaciju ciljnog krvnog suda (TVR) usled restenoze. Iako je kod stabilne CAD preporučeno trajanje DAPT najmanje 1 mesec nakon ugradnje BMS i 6 meseci nakon ugradnje DES, rizik od tromboze stenta (i ostalih ishemijskih komplikacija) tokom perioda nakon 1 meseca i tokom dugotrajnog praćenja izgleda da je isti kod obe vrste stentova.¹² Podaci iz studija sa DAPT pokazuju sličan uticaj prolongirane DAPT nezavisno od tipa stenta (BMS vs. DES).¹³ Analiza rizika neželjenih događaja kod bolesnika nakon obustave DAPT i bolesnika podvrgnutih nekirurškoj hiruriji ne ukazuje na razliku između BMS i DES. Dok ne postanu dostupni podaci randomizovanih kliničkih studija (RCTs), nova-generacija DES se preporučuje u odnosu na BMS kod bolesnika na OAC i niskim rizikom za

krvarenje (HAS-BLED ≤ 2). Kod bolesnika na OAC koji se podvrgavaju PCI i imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED ≥ 3), za izbor između BMS i nove generacije DES potreban je individualni terapijski pristup.

U ZEUS (Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates) studiji, 1606 bolesnika sa ili visokim hemoragijskim rizikom (52%), visokim trombotičkim rizikom (17%) ili malim rizikom od restenoze (31%) je randomizovano za implantaciju ili stenta sa zotarolimusom ($n = 802$) ili BMS ($n = 804$).¹⁴ Sveukupno, 4.6% populacije nije dobijalo DAPT, 43.6% i 62.5% su prekinuli terapiju nakon 1 i 2 meseca, a 24.7% je nastavilo DAPT i posle 6 meseci. Nakon 1 godine, veliki neželjeniu kardiovaskularni događaji (MACEs) su bili manje učestali kod bolesnika sa zotarolimus-DES stentom u odnosu na bolesnike sa BMS [17.5% vs. 22.1%; $P = 0.011$], manja je bila učestalost ponovne revaskularizacije tretirane arterije (TVR= [5.9% vs. 10.7%; $P = 0.001$], MI [2.9% vs. 8.1%; $P < 0.001$] i definitivne/verovatne tromboze stenta [2.0% vs. 4.1%; $P = 0.019$]. Korist od zotarolimus-DES u odnosu na BMS zabeležena je u svim podgrupama čak i kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja. Iako nije bilo značajne razlike u učestalosti hemoragijskih komplikacija, ograničen broj bolesnika u studiji ne omogućava potpuno tačan uvid u razlike u krvarenju. Nova generacija DES bi trebalo da ima prednost kod bolesnika koji ne mogu tolerisati dugotrajnu DAPT, kao što su bolesnici na hroničnoj OAC.

Obustavljanje aspirina, uz nastavak terapije klopidogrelom ispitivano je u WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting) studiji, na randomizovanom uzorku od 573 bolesnika na dvojnjoj terapiji sa OAC i klopidogrelom (75 mg) ili trojnoj terapiji sa OAC, klopidogrelom i aspirinom 80 mg.¹⁵ Terapija je nastavljena 1 mesec nakon ugradnje BMS (35% bolesnika) i 1 godinu nakon ugradnje DES (65% bolesnika). Bolesnici su praćeni godinu dana. PCI je urađena na VKA kod polovine bolesnika i 1/3 je imala NSTEMI-ACS. Primarni cilj je bio bilo koje TIMI krvarenje i značajno je bilo ređe u grupi na dvojnjoj terapiji [19.5% vs. 44.9%; $P < 0.001$], bez značajne razlike u odnosu na velika krvarenja. Učestalost MI, šloga, TVR ili stent tromboze se nije značajno razlikovala, ali ukupni mortalitet je bio niži u grupi na dvojnjoj terapiji (2.5% vs. 6.4%, $P = 0.027$) nakon jedne godine. Femoralni pristup je korišćen kod većine bolesnika (74%). Iako je studija bila mala za procenu ishemijskog ishoda i potencijalnih razlika vezanih za veliko krvarenje, dvojnja terapija sa klopidogrelom i OAC može biti alternativa trojnoj terapiji kod bolesnika sa visokim hemoragijskim rizikom. U ISAR-TRIPLE (In the Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation) studiji, 4 bolesnika (1/3 sa ACS) sa OAC je podvrgnuto stentiranju i tretirano ili 6-nedelja ili 6-meseci klopidogrelom uz aspirin i VKA. Primarni cilj je bio letalni ishod, MI, stent tromboza, ishemijski šlog ili TIMI veliko krvarenje nakon 9 meseci i nije se razlikovao zavisno od 6-og nedejne ili 6-og mesečne trojne terapije [9.8% vs. 8.8%; $P = 0.63$]; isti rezultat je bio i za kombinovanu incidencu letalnog ishoda, MI, stent trombozu i ishemijski šlog [4.0% vs. 4.3%; $P = 0.87$]. Nije zabeležena ni razlika u učestalosti TIMI velikih krvarenja [5.3% vs. 4.0%; $P = 0.44$].¹⁶ Nije poznato da li su postojale razlike zavisno od tipa OAC (NOACs vs VKA) ili platforme

stenta. U skladu sa konsenzus dokumentom, prekid bilo kog antitrombotičnog leka nakon 1 godine se savetuje nezavisno od vrste stenta, dok se dvojnja terapija sa OAC i jednim antitrombotičnim lekom (aspirin ili klopidogrel) može razmatrati kod bolesnika sa visokim rizikom od koronarnih događaja (Slika 2 Figure 5).

Post-proceduralno oralni antikoagulansi se nastavljaju kod stabilnih bolesnika (i.e. bez rekurentne ishemije ili potrebe za drugim invazivnim tretmanom), nakon prekida parenteralne terapije. Razumno je uvesti NOAC koji je korišćen pre ACS ili elektivne procedure.

Nema podataka koji preporučuju prebacivanje na VKA (koji mogu biti udruženi sa većim hemoragijskim ili tromboembolijskim rizikom, posebno kod bolesnika koji nisu koristili VKA i kod kojih nije poznata korektna doza VKA), ili na određeni NOAC. Isti princip važi i nakon hirurške revaskularizacije.

Ukoliko je potreban najmanje jedan antitrombotični lek, kod bolesnika na dabigatranu potrebna je manja doza (110 mg BID), i ta doza je ne-inferiorna u odnosu na VKA za prevenciju šloga i ima manji rizik od krvarenja u poređenju sa VKA i dozom dabigatrana od 150 mg BID.¹⁷

Kod bolesnika na terapiji FXa inhibitorima kojima je potrebna kombinacija sa antitrombotičnim lekovima, potrebna je manja doza NOAC (apiksaban 2.5 mg dva puta dnevno, rivaroksaban 15 mg jednom dnevno, ili edoksaban 30 mg jednom dnevno) radi smanjenja rizika od krvarenja. Korist u prevenciji šloga kod bolesnika sa normalnom renalnom funkcijom je nesigurna (rivaroksaban i apiksaban) ili je bila inferiorna u odnosu na VKA (edoksaban 30 mg).

To se mora uzeti u obzir kada se redukovana doze koriste u kombinaciji sa antitrombotičnom terapijom kod bolesnika sa AF koji imaju visok hemoragijski rizik usled kombinovane terapije, jer takvi bolesnici nisu ispunjavali kriterijume za redukciju doze u kliničkim studijama.

Bolesnike bi trebalo otpustiti iz bolnice za planiranom šemom za smanjenje antitrombotičnih lekova u cilju redukcije rizika od krvarenja uz protekciju od koronarnih događaja. Blokatore protonske pumpe bi trebalo koristiti kod svih bolesnika koji koriste trojnu terapiju.

Zaključak

Akutni koronarni sindrom udružen sa atrijalnom fibrilacijom (AF) udružen je sa značajnim rizikom od ponavljanih velikih koronarnih događaja, srčane insuficijencije, šloga, tromboembolizma i letalnog ishoda. Prevencija šloga zauzima centralno mesto u terapiji bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, dok prevencija budućih koronarnih događaja dvojnjom antitrombotičnom terapijom predstavlja prvi korak u sprečavanju morbiditeta i mortaliteta. Kod ovih bolesnika neophodna je procena tromboembolijskog rizika korišćenjem CHA₂-DS₂-VASc, a rizika od krvarenja korišćenjem HAS-BLED skora. Trojna antitrombotična terapija je obavezna. Trajanje trojne terapije se procenjuje zavisno od procene rizika od budućih koronarnih događaja. Procenu rizika je potrebno ponavljati u određenim vremenskim intervalima. Bolesnike bi trebalo otpustiti iz bolnice za planiranom šemom za smanjenje antitrombotičnih lekova u cilju redukcije rizika od krvarenja uz protekciju od koronarnih događaja. Blokatore protonske pumpe bi trebalo koristiti kod svih bolesnika koji koriste trojnu terapiju.

Literatura

1. Šalinger Martinović, M Pavlović, S Apostolović, M Ranđelović, D Đorđević Radojković, S Ćirić Zdravković, M Damjanović, G Koraćević, D Stanojević, N Krstić, R Janković Tomašević, V Mitić, E Dimitrijević, T Kostić, N Božinović, Z Dimitrijević. Trojna antitrombotska terapija kod koronarnih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. *Balneoklimatologija*, 2015;39(1):141.
2. Ranđelović M, Apostolović S, Pavlović M i sar. Terapija poremećaja srčanog ritma u akutnom koronarnom sindromu. *Srce i krvni sudovi* 2014;33(2):143-8.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. 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/eurpace/euv309
5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
6. Potpara TS, Lip GY, Dargès N, et al. Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2014;16:293–8.
7. Lip GY, 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). *Eur Heart J* 2014;35:3155–3179.
8. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–1896.
9. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522–534.
10. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241–50.
11. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace* 2015;17:711–7.
12. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873–2891.
13. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313: 1113–1121.
14. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805–815.
15. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, 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.
16. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619–1629.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–40.

Abstract

Triple antithrombotic therapy in the context of the latest European Society of Cardiology Guidelines

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Miomir Ranđelović, Danijela Đorđević Radojković, Snežana Ćirić Zdravković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Dragana Stanojević, Nebojša Krstić, Ružica Janković Tomašević, Vesna Mitić, Emina Dimitrijević, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Zorica Dimitrijević, Predrag Cvetković, Boris Đinđić, Sonja Dakić, Mirko Krstić, Gordana Lazarević

Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis

Acute coronary syndromes (ACS), including unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI-ACS) and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), constitute another cardiovascular disease entity with associated risks of mortality and morbidity from myocardial infarction (MI), heart failure, and ventricular arrhythmias. Atrial fibrillation (AF) is associated with a significant risk of mortality and morbidity from stroke and thrombo-embolism. Stroke prevention is central to the management of AF patients. Atrial fibrillation complicating an ST-elevation (STE) or non-STE (NSTEMI) ACS and vice versa is relatively frequent, and is associated with significantly higher mortality rates as well as higher rates of ischaemic and bleeding events in AF patients, stroke risk must be assessed using the CHA₂-DS₂-VASc score, and bleeding risk assessed using the HAS-BLED score. Risk stratification is a dynamic process, and must be performed at regular intervals. Where adjusted dose VKA is used, good quality anticoagulation control is recommended, with a TTR.70% When VKA is given in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the dose intensity of VKA should be carefully regulated, with a target INR range of 2.0–2.5 Where a NOAC is used in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the lower tested dose for stroke prevention in AF (that is, dabigatran 110 mg b.i.d., rivaroxaban 15 mg o.d. or apixaban 2.5 mg b.i.d.) may be considered.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, triple antithrombotic therapy