

ВАЖНОСТ ПРОЦЕНЕ ХЕМОРАГИЈСКОГ РИЗИКА ЗА ПРИМЕНУ АНТИРОМБОТСКЕ ТЕРАПИЈЕ У АКУТНОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМУ

Миодраг Цекић

Bayer д.о.о. Београд, Bayer HealthCare Pharmaceuticals

EVALUATING HEMORRHAGIC RISK OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Miodrag Cekić

Bayer d.o.o. Beograd, Bayer HealthCare Pharmaceuticals

Примљен/Received: 3.8.2012.

Прихваћен/Accepted: 13.9.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ

АКС – акутни коронарни синдром
NSTE-ACS – акутни коронарни синдром
без елевације СТ сегмента
АСС – Амерички колеџ за кардиологију
АНА – Америчко удружење за срце
ГИТ – гастроинтестинални тракт
GRACE - глобални регистар акутних ко-
ронарних догађаја
GP IIb/IIIa - инхибитори гликопротеин-
ског комплекса IIb/IIIa
NSTEMI – инфаркт миокарда без елеваци-
је СТ сегмента
STEMI – инфаркт миокарда са елевацијом
СТ сегмента
PPCI – примарна перкутана коронарна
интервенција

САЖЕТАК

Антитромботска терапија у акутном ко-
ронарном синдрому, усмерена на спречавање и
минимизирање исхемијских компликација, је
ефикасна и оправдана, али могуће крварење
као њена компликација оставља отворено пи-
тање где је граница између њене ефикасности

и безбедности. Крварење повећава мортали-
тет и до седам пута у првих месец дана од за-
почињања антитромботске терапије. Степен
хеморагијског ризика зависи од бројних фак-
тора: пола, година старости, придружених бо-
лести, клиничке слике у акутном коронарном
синдрому, клиренса креатинина, као и од те-
рапијског приступа и локализације крварења.
Циљ овог рада је да се укаже на значај про-
цене хеморагијског ризика за адекватан избор
и дозирање антитромботских лекова, како би
се успоставила равнотежа између њихове
ефикасности и безбедности и побољшала
прогноза болести. До данас је развијено неко-
лико скоринг система за процену ризика од
крварења, а њихова примена се препоручује у
свакодневном раду.

Кључне речи: акутни коронарни син-
дром, антитромботска терапија, крварење, про-
цена ризика

ABSTRACT

Due to prevention and minimization of isc-
hemic complications, antithrombotic therapy
with acute coronary syndrome is efficient and
justified. However, bleeding as possible adverse
effect leaves an open question: where is the bo-

Контакт: Миодраг Цекић

Bayer д.о.о. Београд, Bayer HealthCare Pharmaceuticals
e-mail: dr.miodrag.cekic@gmail.com

undary between it's benefit and safety. The bleeding is associated with up to seven times higher mortality during the first month from initiation of the antithrombotic therapy. The level of hemorrhagic risk depends on numerous factors: sex, age, comorbidities, clinical manifestations of acute coronary syndrome, clearance of creatinine, as well as on the therapeutic approach and location of bleeding. The aim of this paper was to point out the significance of evaluation of hemorrhagic risk when initiating and dosing the antithrombotic medication, in order to establish balance between effectiveness and safety and improve prognosis of the disease. Up to now, several scoring systems have been developed to evaluate the risk of bleeding, and their application is recommended on daily basis.

Key Words: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, bleeding, risk evaluation

УВОД

Акутни коронарни синдром (АКС) је скуп различитих обољења (нестабилна ангина, инфаркт миокарда са и без СТ елевације [NSTEMI и STEMI]) која су последица акутне некрозе и исхемије миокарда. Руптура или ерозија нестабилног атеросклеротичног плака и последични настанак тромбоцитно-фибринског тромба је најчесталији патофизиолошки механизам који води настанку АКС¹.

Болести срца и крвотока су већ деценијама водећи узрок оболевања, радне неспособности, и изостајања са посла у развијеним земљама и у земљама у развоју^{2,3}. По значају и заступљености, акутни коронарни синдром заузима веома важно место међу кардиоваскуларним болестима. Стопе инциденце акутног коронарног синдрома су генерално више на северу Србије, у Војводини, него у централној Србији⁴.

Дијагноза АКС се поставља на основу анамнезе, клиничке слике, ЕКГ налаза и допунских лабораторијских анализа и мора бити брза како би се што раније започела терапија. Неопходно је што пре одредити висину ризика од компликација, како би се донела одлука о најбољој терапијској опцији.

Терапија акутног коронарног синдрома усмерена је пре свега на спречавање и смањење исхемијских компликација, а заснива се углавном на примени агресивне антиагрегационе и антикоагулантне терапије, фибринолитичке терапије или перкутаних реваскуларизационих техника (PPCI)⁵.

Антиромботска терапија се односи на употребу лекова који утичу на формирање крвног угрушка. Циљ антиромботске терапије је да блокира формирање нових угрушка, спречава раст и потпомаже разградњу постојећих тромбова. Подразумева појединачну или комбиновану примену антиромботских (антиагрегационих) лекова (аспирин, тиенопиридини, GP IIb/IIIa инхибитори), антикоагулантних (нефракционисани хепарин, нискомолекуларни хепарин, директни инхибитори тромбина, инхибитори фактора Ха) и фибринолитичких агенаса⁶.

Корист од антиромботске терапије у пацијената са АКС је утемељена и доказано велика, али крварење, као најчешћа компликација, увек оставља отворено питање где је граница између ефикасности и безбедности. Масивно крварење услед антиромботске терапије је значајан предиктор повишене стопе морталитета у исхемијским атацима. Интракранијалним хеморагијама се одувек придавао велики значај због високог леталитета, док су крварења других локализација до скоро потцењивана, јер се сматрало да су те компликације лако решиве и да немају велики прогностички значај².

Познато је да је стопа морталитета услед крварења код пацијената са АКС повећана употребом антиагрегационих лекова у првих месец дана од започињања антиромботске терапије, о чему говоре подаци из појединих студија (CLARITY - CLOpidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy; COMMIT – Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)⁷. Ови подаци указали су на потребу за правилном проценом и дефиницијом фактора ризика у циљу адекватног дозирања и комбиновања антиромботских агенаса, како би њихова примена заиста и довела до користи^{2,3,24}.

Многобројне мета-анализе, кохортне студије и рандомизоване клиничке студије анализирали су пацијенте који су под повишеним ризиком за развој крварења услед антиромботске терапије. Управо због великог броја фактора који доприносе повећаном ризику од крварења, појавила се потреба за дефинисањем скоринг система. Скорирање фактора ризика усмерава дозирање, избор и комбинацију антиромботских лекова у терапији пацијената са АКС⁸.

ЛОКАЛИЗАЦИЈА И ЗНАЧАЈ ХЕМОРАГИЈСКИХ КОМПЛИКАЦИЈА У АКС

На прогнозу пацијената са АКС знатно утиче појава крварења. На основу велике мета анализе регистара и студија, са више од 30.000 пацијената, показало се да су велика крварења удружена са четири пута већим ризиком од смртног исхода, пет пута већим ризиком од рекурентног инфаркта и три пута већим ризиком од исхемијског инфаркта мозга после 30 дана². Потреба да се прекине примена антиромботске терапије због великог крварења може повећати ризик од исхемијских компликација⁹. Поред великих крварења, показало се да су и мала крварења у корелацији са ризиком од морталитета и исхемијских догађаја, али у мањој мери¹⁰.

Разлика у безбедности антиромботске терапије пружа могућност за побољшање клиничког исхода вулнерабилних пацијената, посебно оних код којих је заштита од исхемије неопходна. У клиничкој пракси је честа употреба већих доза антиромботских лекова, нарочито у популацији пацијената старије животне доби. Најновије АСС/АНА препоруке наглашавају корист од инвазивне стратегије у старијој животној популацији, упркос повећаном ризику од компликација¹¹.

Аспирин, инхибитор ензима цикло-оксигеназе, је начешће коришћен антиромбоцитни лек. Према ISIS-2 студији (Second International Study of Infarct Survival), код болесника са STEMI, свакодневно узимање аспирина смањује 30-дневни васкуларни морталитет без ризика од шлога, и треба га узимати доживотно. Ризик од хеморагијског шлога при примени аспирина је веома мали. Учесталост крварења корелира са дозом аспирина, тако да дозе мање од 100 mg дају до 2% крварења, а веће од 200 mg 4% крварења. То је разлог што при пријему болесника треба дати највећу дозу 300 mg, а затим смањити на најмању могућу¹².

Примена нових и потентнијих лекова (нпр. прасугрела), у вези је са већим ризиком од крварења. TRITON TIMI 38 студија је показала да пацијенти старији од 75 година, са телесном тежином мањом од 60 kg и они који су преживели мождани удар или транзиторни исхемијски атак немају корист при примени прасугрела у односу на клопидогрел, а имају знатно већи ризик од крварења¹³.

Крварења се најчешће јављају на месту пункције (29%), затим у гастроинтестиналном

тракту (ГИТ) због стрес улкуса и у генитоуринарном систему услед коришћења уринарног катетера¹³. Интракранијална крварења се ређе јављају у односу на гастроинтестинална и генитоуринарна. Удружена су са великим леталитетом, те им се због тога одувек придавао велики значај. Данас, када се фибринолитичка терапија све више замењује са PPCI, примећена је мања учесталост интракранијалних хеморагија².

Крварење из гастроинтестиналног тракта је друга по учесталости хеморагијска компликација у АКС. Углавном изискује прекид антиагрегационе терапије, чиме се увећава ризик од поновног исхемијског догађаја. На основу бројних података утврђено је да на појаву ГИТ крварења утиче примена већег броја антиагрегационих лекова, док тромболитици и хепарин утичу у мањој мери^{15,16}.

Подаци GRACE регистра показују чешћу појаву ГИТ крварења при примени GP IIb/IIIa инхибитора, те је код пацијената са високим ризиком од крварења већа корист бивалуридина од GP IIb/IIIa инхибитора. Ризик се чак разликује и при примени различитих лекова из исте групе, па тако абциксимаб чешће узрокује крварења у односу на ептифибацид^{15,16}.

Примена бивалуридина може смањити укупну учесталост крварења, а посебно крварења ван места пункције која су заступљенија и носе већи морталитет. Велике студије HORIZONS AMI, ACUITY и REPLACE 2 показују да се крварења са места пункције и сва остала након PPCI у АКС могу смањити за 40% уз примену бивалуридина у поређењу са комбинацијом хепарина и GP IIb/IIIa инхибитора¹⁴.

ПРЕДИКТОРИ КРВАРЕЊА И СКОРИНГ СИСТЕМИ

Дефинисан је већи број скоринг система за одређивање ризика од крварења у АКС, на основу присуства фактора ризика, и према резултатима великих епидемиолошких студија¹⁷.

PURSUIT скор (Platelet glucoprotein IIb/IIIa in unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin therapy) је проистекао из базе података пацијената са NSTEMI-ACS¹⁸. GRACE скор (Global Registry of Acute Coronary Events), обухвата широк спектар болесника са АКС, и дефинисан је на основу регистра који је обухватио 40087 пацијената са миокардним

инфарктом. Стопа крварења у овој групи пацијената износила је мање од 3%. Независне варијабле и предиктори крварења су били старост пацијента (OR 1,22 на сваких 10 година $p=0,0002$), бубрежна инсуфицијенција (OR 1,53; $p=0,006$), женски пол (OR 1,36; $p=0,0116$) и податак о претходном крварењу (OR 2,18; $p=0,014$)²⁰. Nikolsky сматра да су разлози повећане инциденце крварења код жена последица постојања крвних судова мањег калибра или пак предозирања медикамената услед мање телесне тежине²¹. Ови скоринг системи су предиктори краткорочне прогнозе до 30 дана од иницијалног исхемијског напада. Идеалан стратификациони скоринг систем би морао бити свеобухватан, лако применљив и велике употребне вредности. Скорови чије су варијабле године старости, пол, срчана фреквенција и серумски креатинин имају већу прогностичку вредност, али су комплекснији за израчунавање^{18,19}.

Mehran и сарадници су 2010 године креирали скоринг систем (базиран на подацима HORIZONS, AMI и ACUTY студије) у коме је ризик од крварења у АКС градиран коришћењем 6 базичних варијабли: пол, године старости, вредности креатинина, број леукоцита, клиничка слика у АКС, и постојање анемије. У зависности од избора терапије потребно је моделирати вредности овог скоринг система. Ако се у терапији користи само бивалуридин уместо комбинације хепарина и GP IIb/IIIa инхибитора од укупног скором потребно је одузети 5. Сви пацијенти су подељени у 4 групе ризика у зависности од вредности укупног скором: пацијенти ниског (<10), умереног (10-14), високог (15-19) и веома високог ризика (≥ 20)²².

CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) скоринг систем Америчког националног регистра креиран је са циљем да се уз адекватну терапију, а након процене ризика, квантификује ризик хеморагијских компликација узимајући у обзир базичне варијабле на пријему. CRUSADE скор је развијен на основу великог броја болесника у општој популацији третираних било иницијално инвазивном интервенцијом и реваскуларизацијом или конзервативном терапијом без катетеризације. Овим скором су обухваћени базални параметри, укључујући и клиренс креатинина, који много прецизније одређује реналну функцију у односу на вредности

креатинина²³. Програм за израчунавање ризика је доступан у електронској форми и обухвата праћење основних клиничких и лабораторијских варијабли: хематокрит, клиренс креатинина, срчану фреквенцу и систолни крвни притисак, претходно васкуларно обољење, дијабетес, знаке срчане инсуфицијенције и пол. На основу израчунате вредности CRUSADE скором могућ је индивидуални приступ третману ових болесника²⁴. Примећујемо да године старости као независан и веома битан предиктор крварења нису у групи фактора ризика, иако у старијој животној доби постоји смањена резистенција ендотела на повреду, што у комбинацији са измењеним коагулационим статусом фаворизује повећану тенденцију ка крварењу пацијената на антиромботској терапији¹¹. Међутим, значај година старости у CRUSADE мултиваријантном скоринг систему опада, будући да клиренс креатинина говори о ризику везаном за старосну доб. Женски пол, дијабетес и знаци конгестивне срчане инсуфицијенције доприносе информацији о ризику од крварења. Веома је важно и то да се CRUSADE скором може предвидети ризик независно од терапијског приступа (антиромботици или инвазивни приступ), што повећава његову вредност у доношењу клиничке одлуке.

CRUSADE скоринг систем, према вредности скором, дели пацијенте у пет група: са веома високим (<50), високим (41-50), умереним (31-40), ниским (21-30) и веома ниским ризиком (≤ 20)²⁴.

ЗАКЉУЧАК

Појава крварења знатно утиче на прогнозу болесника са АКС. Хеморагијске компликације захтевају обуставу примене антиромботске терапије, што повећава ризик од исхемијских компликација. Опште су познате варијабле које значајно потенцирају ризик од крварења код пацијената са АКС: старост, женски пол, смањена бубрежна функција, анемија, хипертензија, дијабетес, и претходно крварење у анамнези.

Процена хеморагијског ризика је веома важна у доношењу одлуке о терапијском третману. Избор и доза антиромботских и антикоагулантних лекова су стожер, не само терапије, већ и процене ризика од настанка могућих исхемијских и хеморагијских компликација.

Креирање мултиваријантних скоринг система значајно доприноси процени ризика

од крварења, и важно је за дозирање, избор и комбинацију антиромботичких лекова у терапији пацијената са АКС. Постоје валидни скоринг системи, попут CRUSADE, и треба их рутински примењивати у свакодневном раду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In Braunwald, Zipes, Libby (Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 8th ed. W. B. Saunders Company, 2008 Philadelphia, pp. 1319-51
2. Bassand J, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-660.
3. Mackay J, Mensah GA, Mendis S, Greenlund K. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva: World Health Organization. 2004.
4. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u 2006, 2007, 2008, 2009. Beograd: Institut za javno zdravlje republike Srbije 'Dr Milan Jovanović Batut. [cited 2012 Jul 8]. Preuzeto sa: www.batut.org.rs
5. Andrade PB, Tebet MA, Maia SFS, Athanzio AMV, Labrunie A, Piva MLAE. Major bleeding in acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol* 2011; 23(11): 485-90.
6. Arman TA, Lincoff AM. Antithrombotic Drug Therapy in Cardiovascular Disease. Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC, 2010.
7. Steen Husted. Benefits and risks with antiplatelet therapy: how great a problem is bleeding? *European Heart Journal Supplements*. 2008; 10 (Supplement I), I19–I24.
8. Tunstall-Pedoe H. How cardiovascular risk varies with age sex, and coronary risk factors: Do standard risk scores give an accurate perspective. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(suppl D): D25-D31.
9. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand J. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(10): 1193-204.
10. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(8): 774-82.
11. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(12): 1021-30.
12. Kažić T, Ostojić M. (urednici) Klinička kardiovaskularna farmakologija. 5. izdanje, Integra, Beograd, 2009.
13. Manoukian SV. Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 9-15.
14. Verheugt FWA, Steinhubl SR, Hamon M, et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 4: 191-7.
15. Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. . Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: Incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1293-302.
16. Gaglia MA, Torguson R, Gonzalez MA, et al. Correlates and consequences of gastrointestinal bleeding complicating percutaneous coronary intervention.. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1069-74.
17. Graham I, Atar D, Borch-Johansen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(suppl 2): 1-113.
18. Sanchis J, Bodí V, Núñez J et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: A comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 443-9.
19. Gonçalves PA, Ferreira J, Carlos ACA. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26(9): 865-72.
20. Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24(20): 1815-23.
21. Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007; 28(16): 1936-45.
22. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(23): 2556-66.
23. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines. *Circulation* 2009; 119: 1873-82.
24. CRUSADE Bleeding Score. www.crusadebleedingscore.org (accessed on 08 September 2012).