

Oralna antikoagulantna terapija u elektivnim perkutanom koronarnim intervencijama

Miloje Tomašević^{1,2}, Srđan Aleksandrić¹

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

²Klinika za kardiologiju, Klinički centar Kragujevac; Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

Bolesnici koji imaju atrijalnu fibrilaciju (AF), a pripremaju se za elektivnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), zahtevaju kombinovanu dvojni antitrombotičnu i oralnu antikoagulantnu terapiju koja se danas naziva trojna antitrombotička terapija. Kod većine ovih bolesnika trojna terapija je neophodna u cilju prevencije arterijskih tromboza i tromboembolijskih komplikacija, naročito moždanog tromboembolizma. Oralni antikoagulantni lekovi ne mogu da zamene dvojni antitrombotičnu terapiju (DAT) u prevenciji stent tromboze jer u ovom procesu vodeću ulogu imaju trombociti. Sa druge strane, studije ACTIVE-W 1 i BAFTA2 su pokazale da je oralna antikoagulantna terapija (OAKT) daleko superiornija u prevenciji moždanog tromboembolizma kod bolesnika sa AF u odnosu na DAT, jer u formiranju tromba u aurikuli leve pretkomore dominantnu ulogu ima fibrinogen, a ne aktivacija i agregacija trombocita.

Danas su nam na raspolaganju brojni novi antitrombotični i antikoagulantni lekovi, što odluku o načinu njihove istovremene primene čini težom. Od antitrombotičnih lekova, pored dobro poznatih aspirina i klopidogrela, sve su više u upotrebi novi blokatori trombocitnih P2Y₁₂ receptora (prasugrel i tikagrelor). Od oralnih antikoagulantnih lekova, pored vitamin K-antagonista (VKA), sve se više primenjuju direktni inhibitori trombina (dabigatran) i direktni inhibitori faktora Xa (rivaroxaban i apixaban). Način primene ovih lekova i njihove kombinacije se razlikuju pre planirane interventne procedure, u toku same procedure i nakon završene procedure.

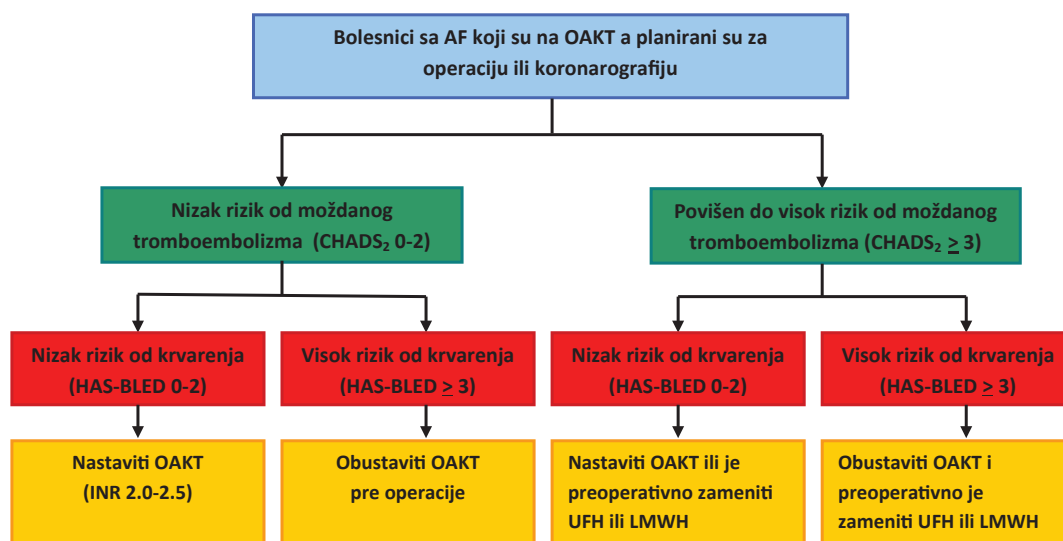
Kod bolesnika sa AF petostruko raste rizik od moždanog tromboembolizma i isti je bez obzira na tip AF (paroksizmalna, perzistentna, permanentna)³⁻⁶. Moždani tromboembolizam je praćen velikom smrtnošću (oko 25%), dok se kod dve trećine bolesnika javlja trajna nesposobnost⁷⁻⁸. Taj rizik nije homogeno raspoređen kod svih bolesnika sa AF, već zavisi od nekoliko faktora koji povećavaju ovaj rizik. Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje AF (IA preporuka), za procenu rizika od moždanog tromboembolizma koristi se klinički scoring sistem CHA₂DS₂-VASc skor³⁻⁴. Na osnovu vrednosti ovog skora donosi se odluka o primeni OAKT kod bolesnika sa AF. Primena OAKT neophodna je kod AF bolesnika kod kojih je CHA₂DS₂-VASc skor > 1, s tim da vrednosti INR-a (Internacionalni Normalizovan Odnos) treba da budu između 2 i 3, osim kod bolesnika sa veštačkim zaliscima kod

kojih vrednosti INR-a treba da budu između 2,5 i 3,5. Kod AF bolesnika čiji je CHA₂DS₂-VASc skor 0, nije potrebna oralna antikoagulantna terapija³⁻⁴. Dakle, OAKT je indikovana kod svih bolesnika sa AF osim onih koji imaju mali rizik, mlađi su od 65 godina i nemaju dodatne tromboembolijske faktore rizika³⁻⁴. Istovremeno, pre uključivanja antikoagulantne terapije, potrebno je kod svih bolesnika sa AF proceniti i rizik od krvarenja, a za procenu ovog rizika koristi se HAS-BLED skor³⁻⁴. Vrednosti ovog skora > 3 ukazuju na visok rizik od nastanak krvarećih komplikacija. Kod onih bolesnika sa AF koji ne žele da uzimaju OAKT može se razmotriti primena DAT (aspirin i klopidogrel ili samo aspirin) koja je, ipak, značajno manje efikasna u prevenciji moždanog tromboembolizma od oralnih antikoagulanasa.

Priprema bolesnika sa AF za elektivnu PCI

Kod bolesnika koji su planirani za PCI neophodna je adekvatna medikamentna priprema koja podrazumeva primenu DAT (aspirin + blokatori P2Y₁₂ receptora), najmanje 7 do 10 dana pre elektivne PCI. U CREDO studiji pokazano je da kombinovana primena aspirina u dozi od 100 mg i udarne doze klopidogrela od 300 mg najmanje 6 sati pre planirane PCI značajno smanjuje učestalost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (smrtni ishod, infarkt miokarda, moždani udar)⁹. Danas se vodi intenzivna rasprava o neophodnosti primene udarne doze novih antitrombotičnih lekova u akutnom koronarnom sindromu, u prvom redu prasugrela (ACCOAST studija)¹⁰. Što se tiče tikagrelora, korist od prehospitane u odnosu na hospitalnu primenu udarne doze ovoga leka od 180 mg kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) očekujemo uskoro iz rezultata ATLANTIC studije¹¹. Međutim, nema podataka o efikasnosti i bezbednosti novih antitrombotičnih lekova kod bolesnika sa hroničnom (stabilnom) koronarnom bolešću koji se podvrgavaju elektivnoj PCI jer do sada nije sprovedena nijedna randomizovana klinička studija koja bi ispitala efekte ovih lekova kod stabilnih bolesnika.

Kod bolesnika sa AF koji su planirani za elektivnu PCI, neophodna je primena DAT koja podrazumeva kombinaciju aspirina 100 mg i klopidogrela 75 mg dnevno. Tikagrelor i prasugrel se koriste kod AF bolesnika planiranih za elektivnu PCI samo ukoliko je postojala stent tromboza dok je bolesnik bio na terapiji klopidogrelom. U visoko rizičnim



OAKT – oralna antikoagulantna terapija; UFH – nefracionisani heparin; LMWH – niskomolekularni heparin

Slika 1. Preporuke za primenu oralne antikoagulantne terapije (OAKT) kod bolesnika sa AF koji su planirani za operaciju ili koronarografiju³⁻⁴

situacijama, kao što je stentiranje glavnog stabla leve koronarne arterije, izvođenje PCI kod visokorizičnih bolesnika za trombozu stenta ili kod bolesnika sa dijabetesom, potrebno je takođe razmotriti primenu tikagrelora ili prasugrela¹². U trenutku kada anatomija koronarnih arterija nije poznata ne preporučuje se priprema bolesnika za intervenciju klopido-grelom. Tek nakon inicijalne koronarografije, poznate koronarne anatomije i donesene odluke o datumu intervencije treba planirati početak primene drugog antitrombotičnog leka, najčešće klopido-grela. Kod niskorizičnih bolesnika koji su planirani za elektivnu PCI ne preporučuje se primena prasugrela ili tikagrelora¹². Koronarna angiografija spada u intervencije sa malim rizikom od krvarenja. Kod bolesnika sa AF antikoagulantni lek treba isključiti 5 dana pre intervencije i sačekati da vrednost INR-a padne ispod 1,5 posle čega je izvođenje interventne procedure bezbednije. Ukoliko je dan pre intervencije INR i dalje visok (>1,5), treba razmotriti dodavanje male doze vitamina K u dozi od 1 do 2 mg. Ukoliko bolesnik sa AF uzima neki od novih oralnih antikoagulantnih lekova (NOAC), onda lek treba prekinuti 24 sata pre izvođenja elektivne PCI. Ukoliko kod ovih bolesnika postoji visok rizik od krvarenja, NOAC treba prekinuti 48 sata pre izvođenja PCI. Iako određivanje aPTT-a i PT-a predstavlja semikvantitativno određivanje inhibicije faktora Xa i trombina, odlaganje intervencije do normalizacije ovih faktora nije u praksi dokazano kao korisno¹³.

Postavlja se pitanje da li bolesniku sa AF koji uzima OAKT radi prevencije ishemijskog šloga treba obustaviti OAKT ukoliko ide na operaciju ili koronarografiju. Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje AF (Slika 1), bolesnici koji imaju nizak rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS₂ 0–2) i nizak rizik od krvarenja (HAS-BLED 0–2), mogu da nastave da uzimaju OAKT, s tim da vrednosti INR-a moraju biti na donjoj granici terapijskog opsega (INR 2.0–2.5)³⁻⁴. Kod bolesnika sa AF koji imaju povišen do visok rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS₂ > 3) i visok rizik od krvarenja (HAS-

BLED > 3) preporučuje se zamena OAKT parenteralnom terapijom nefracionisanim (UFH - unfractionated heparin) ili niskomolekularnim heparinom (LMWH – low-molecular weighted heparin) najmanje 24 sata pre operacije ili koronarografije. Nefracionisani heparin se daje u vidu kontinuirane intravenske infuzije. Kod bolesnika sa mehaničkim valvulama neophodna je intravenska infuzija UFH, a smatra se da je bolesnik u terapijskim granicama dobre zaštite ukoliko je aPTT 1,5 do 2 puta veći od njegove gornje normalne granice. Infuzija se prekida 4 sata pre intervencije ukoliko želimo kompletnu eliminaciju, ili kraće 1 do 2 sata ukoliko želimo da delovanje UFH prestane u toku samog izvođenja procedure. U slučaju LMWH, poslednja doza se daje 24 sata pre planirane PCI¹⁴.

Važno je napomenuti da je potrebna potpuna individualizacija antitrombotične i antikoagulantne terapije kod AF bolesnika koji su imali akutni koronarni sindrom (AKS) na osnovu aterotrombotičkog, tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Oni se određuju na osnovu postojećih GRACE, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorova¹⁴.

Postupci u toku same intervencije

Trojna antitrombotička terapija udružena je sa značajnim povećanjem jednogodišnjeg rizika od krvarenja¹⁵. Do danas nema velike randomizovane studije koja bi ukazala na bezbednost i efikasnost trojne terapije, ali se ona ipak koristi u svakodnevnoj praksi. Manje studije ukazuju na porast rizika od krvarenja, ali kratkotrajna primena je izgleda prihvatljiva terapijska opcija pod uslovom da vrednosti INR-a budu na donjoj granici terapijskog okvira (2–2,5). Kako kod ovih bolesnika izabrati tip koronarnog stenta (metalni stent vs. stent sa oslobađanjem leka), koliko je trajanje trojne antitrombotičke terapije i koju terapiju bolesnik treba da dobija ukoliko ide na PCI ili hirušku revaskularizaciju miokarda ostaju ključna pitanja u razmatranju rizika od stent tromboze, trombo-

Tabela 1. Preporuke za primenu trojne antitrombotske terapije nakon primarne ili elektivne PCI kod bolesnika sa AF koji imaju povišen ili visok rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS2 > 1)³⁻⁴

Rizik od krvarenja	Kliničke indikacije	Tip stenta	Način primene trojne antitrombotske terapije
Nizak ili povišen rizik (HAS-BLED 0-2)	Elektivna PCI	BMS	1 mesec: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo OAKT (INR 2.0-3.0)
	Elektivna PCI	DES	3-6 meseci: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo OAKT (INR 2.0-3.0)
	AKS	BMS/DES	6 meseci: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo OAKT (INR 2.0-3.0)
Visok rizik (HAS-BLED ≥ 3)	Elektivna PCI	BMS	2-4 nedelje: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Dozivotno samo OAKT (INR 2.0-3.0)
	AKS	BMS	4 nedelje: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Dozivotno samo OAKT (INR 2.0-3.0)

BMS – metalni stent (bare-metal stent); DES – stent sa oslobađanjem leka (drug-eluting stent)

embolijskih događaja i krvarenja. Na osnovu konsenzus dokumenta Evropskog udruženja kardiologa o antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika sa AF kojima je ugrađen koronarni stent, danas ipak postoje smernice o kombinovanju i pravilnom doziranju ovih lekova (Tabela 1)³⁻⁴. Kod bolesnika sa AF preporučuje se ugradnja metalnih stentova (BMS – bare metal stent), dok se stentovi sa oslobađanjem leka (DES – drug eluting stent) primenjuju u strogo indikovanim slučajevima (dijabetes, mali krvni sudovi, hronične totalne okluzije) pod uslovom da je rizik od krvarenja nizak (HAS-BLED 0–2). Kod bolesnika sa AF koji imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED > 3) ugradnja DES-a se ne reporučuje. Kod bolesnika sa AF čiji je CHADS2 > 1 i imaju nizak rizik od krvarenja (HAS-BLED 0–2) trojna antitrombotska terapija (INR 2.0–2.5) daje se prvih mesec dana nakon ugradnje BMS, 3–6 meseci nakon ugradnje DES i 6 meseci nakon AKS bez obzira na tip ugrađenog stenta. Kod bolesnika koji imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED > 3) trojna antitrombotska terapija daje se prve 2–4 nedelje nakon PCI i 4 nedelje nakon AKS³⁻⁴.

Transradijalni pristup, naročito prilikom izvođenja elektivne PCI, smanjuje rizik od krvarenja na mestu punkcije. Smanjenje rizika od krvarećih komplikacija primenom transradijalnog pristupa veće je nego primenom bilo koje strategije u antikoagulantnoj terapiji. Rizik od tromboembolizma ili od dugotrajne primene trojne antitrombotske terapije i krvarenja može uticati i na odluku o načinu miokardne revaskularizacije kod višesudovne koronarne bolesti (PCI ili aorto-koronarni bypass operacija). Hiruška revaskularizacija miokarda naravno u ovim uslovima ima prednosti.

Ponovno uvođenje antikoagulantne terapije posle uspešne PCI

Prekid redovne OAKT i njeno ponovno uvođenje nije bez rizika. Ponovno uvođenje OAKT (VKA) je praćeno i rebound efektom, tako da je protrombotski efekat ovih lekova prisutan prvih nekoliko dana po njihovom uvođenju. Kod AF bolesnika sa niskim rizikom od tromboembolij-

skih komplikacija, ali i kod većine visokorizičnih bolesnika nije neophodna „bridging” terapija ukoliko je prekid OAKT kratak. Ukoliko bolesnik već uzima OAKT više od mesec dana, verovatnoća da je došlo do rezolucije potencijalnog tromba u levoj pretkomori je velika, pa kratkotrajni prekid OAKT da bi se izvela PCI ne nosi sa sobom visok rizik od tromboembolijskih komplikacija. Ukoliko je hemostaza kompletna i izvodi se odmah nakon PCI, NOAC mogu ponovo da se uvedu 6 do 8 sati nakon PCI ili nakon postizanja stabilne hemostaze¹³. Studija PRODIGY je pokazala da dugotrajna DAT (duža od 24 meseca) nema prednosti u odnosu na kartkotrajnu DAT (do 6 meseci) bez obzira na tip ugrađenog stenta¹⁶. Rizik od dugotrajne trojne antitrombotske terapije nakon PCI je neprihvatljiv. WOEST studija, jedina randomizovana studija sa trojnom antitrombotskom terapijom, pokazala je gotovo duplo povećanje rizika od krvarenja u odnosu na kombinovanu terapiju VKA i klopidogrelom. U grupi bolesnika koji su dobijali kombinovanu terapiju VKA i klopidogrelom čak je i mortalitet bio značajno manji. To je dovelo do praktičnih implikacija da se trojna terapija koristi što kraće ili da se, ukoliko je to ikako moguće, u potpunosti izbegne nakon PCI i zameni kombinovanom terapijom VKA i klopidogrelom, eventualno aspirinom umesto klopidogrela. Rezultati su takvi da je dovoljno obustaviti aspirin kod 4 bolesnika sa AF i ugrađenim koronarnim stentom da bi se sprečila jedna krvareća epizoda. To su mala i minorna krvarenja, ali su u kliničkom smislu ipak značajna. Da bi se sprečilo jedno veliko krvarenje, treba obustaviti aspirin kod 40 ovakvih bolesnika. Sa druge strane, i kombinovana terapija VKA i klopidogrelom povećava rizik od krvarenja u odnosu na DAT ili samo OAKT. Trojna antitrombotska terapija sa NOAC najmanje povećava rizik od krvarenja¹⁷. U RELY studiji koja je ispitivala efekte dabigatrana kod AF bolesnika pokazano je da dodavanje jednog ili dva antitrombotična leka povećava rizik od krvarenja za 60 ili 130 %. Prednosti koje imaju NOAC u odnosu na VKA verovatno se održavaju i u dvojnjoj i trojnoj terapiji, ali ova hipoteza do danas nije potvrđena u kliničkim studijama¹⁴.

Kod bolesnika koji su na hroničnoj terapiji VKA koronarna intervencija može biti bezbedna i bez „bridginga“, ali i bez dodavanja heparina. Da li se isto može primeniti na NOAC, nije potpuno jasno, ali analogija sa fondaparinuxom i učestalom trombozom katetera u OASIS studiji ukazuje na to da možda NOAC nisu dovoljno bezbedni za izvođenje PCI. Zbog toga su potrebne nove randomizovane kliničke studije koje bi razrešile postojeće dileme. Potrebna je potpuna individualizacija antitrombotične i antikoagulantne terapije nakon AKS na osnovu ateroskleroze, tromboembolijskog i rizika od krvarenja. Oni se određuju na osnovu postojećih GRACE, CHA2DS2-VASc i HAS-BLED skorova¹⁴.

Literatura

1. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
2. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429.
4. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012;33:2719-2747.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-988.
6. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):e25-146.
7. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
8. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27:1760-1764.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(8):987.
10. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-segment elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999-1010.
11. Navarese EP, Buffon A., Kozinski M, et al. A critical overview on ticagrelor in acute coronary syndromes. *QJM* 2013;106(2):105-115.
12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.
14. Cook BW. Anticoagulation Management. *Semin Intervent Radiol*, 2010;27(4):360-367.
15. Hälg C, Brunner-La Rocca HP, et al. Early and late increased bleeding rates after angioplasty and stenting due to combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *EuroIntervention* 2009;5(4):425-431.
16. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. *Circulation* 2012;125:2015-2026.
17. Dewilde WJM, 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.