

Kombinuoto antitrombozinio gydymo
kontroversijos
Kardiologo požiūris

Birutė Petrauskienė
Vilniaus Universitetas

Pacientams su prieširdžių virpėjimu ir ūmiu koronariniu sindromu reikalingas gydymas antikoaguliantais ir antitrombocitiniais vaistais

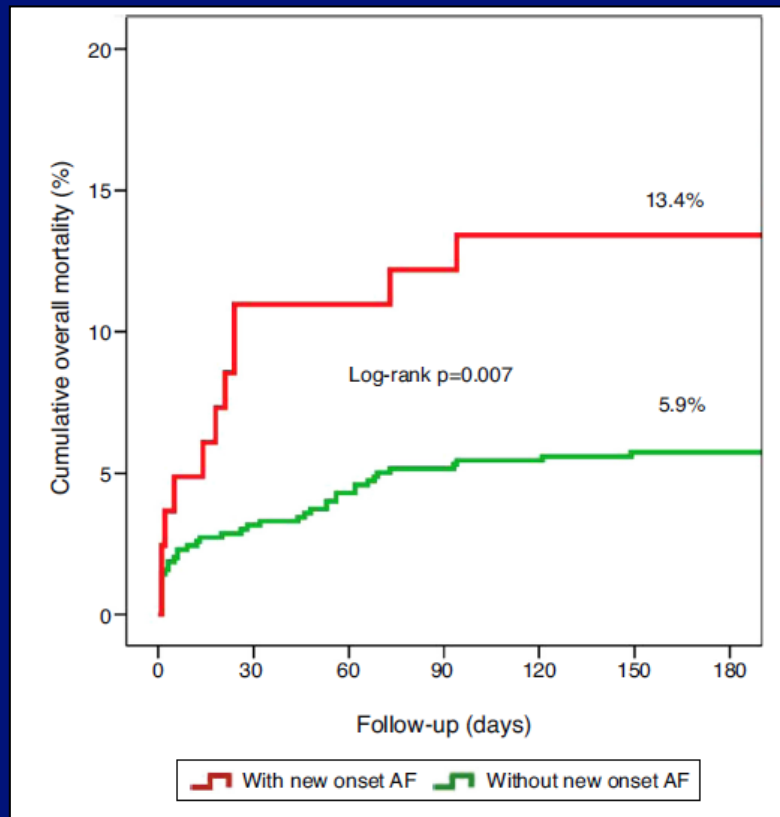


~30% pacientų su PV ir turinčių indikacijas ilgalaikiam gydymui antikoaguliantais serga koronarinė širdies liga, kurios gydymui gali būti reikalinga PKI



1–2 million pacientų Europoje vartojančių antikoaguliantus yra kandidatai PKI

Mirčių dažnis ligoniams, sergantiems ūmiu MI, su ir be naujai diagnozuotu prieširdžių virpėjimu



Prieširdžių virpėjimas įvyksta 6-21% pacientų, sergančių ūmiu miokardo infarktu

5-10% pacientų, kuriems atliekama PKI turi prieširdžių virpėjimą

Pacientas Jurgis atvyko į priėmimo kambarį. Skundžiasi skausmu už krūtinkaulio. EKG yra ST pakilimo miokardo infarktas

Amžius: 76 m.

Diagnostika:

- Diagnozuotas ūmus miokardo infarktas
- Naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas
- Ligoniu atlikta pirminė angioplastika ir implantuotas vaistais dengtas stentas



Pacientas Jurgis atvyko į priėmimo kambarį. Skundžiasi skausmu už krūtinkaulio

Amžius: 76

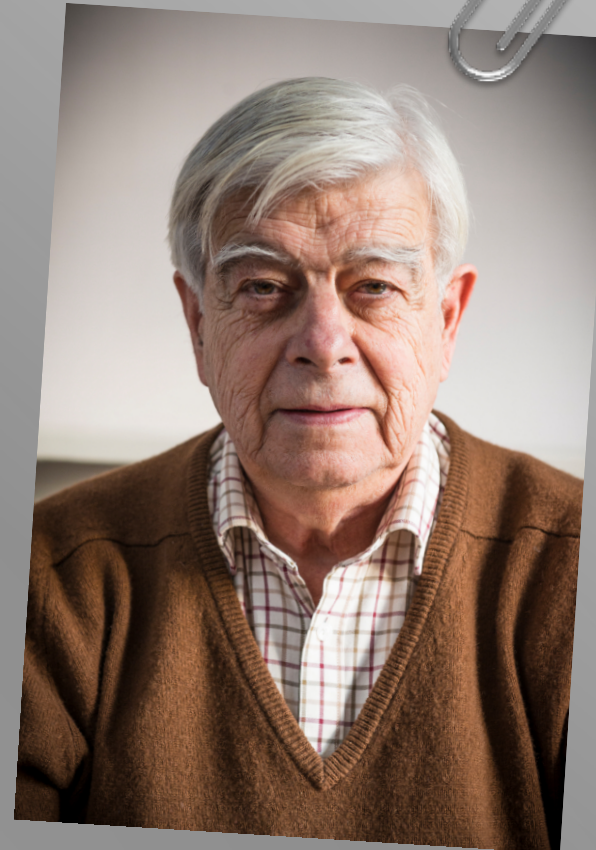
Papildoma informacija:

- Persirgtas išeminis insultas

- Cukrinis diabetas

CHA2DS2-VASc = 5

HAS-BLED = 3



Kaip optimaliai apsaugoti pacientus su PV ir PKI/ŪKS

Prieširdžių virpėjimas

+

PKI/ŪKS

=

PV ir PKI/ŪKS

Ilgalaikis gydymas antikoaguliantais yra svarbus apsaugant nuo grįžtamųjų išeminių įvykių

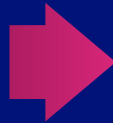
Pradinis gydymas antitrombocitiniais vaistais yra svarbus apsaugant nuo stento trombozės po PKI

Dviguba antitrombocitinė terapija yra geriau už vien aspiriną

Antikoaguliantai ir dviguba antitrombocitinė terapija = “triguba terapija”

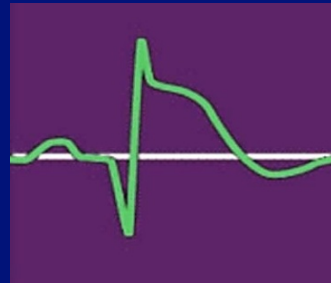
?

ŪKS



Nuskausminimas, antišeminiai vaistai
(betablokatoriai, nitratai, kalcio kanalų blokatoriai),
aspirinas arba klopidogrelis

EKG



ŪKS su **pastoviu**
ST segmento pakilimu



Reperfuzinė terapija



Fibrinolizė

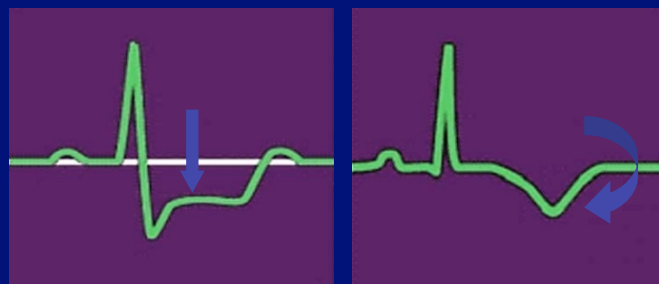


Pirminė angioplastika

Antitrombocitiniai vaistai
Antikoagulantai

ŪKS

Nuskausminimas, antišeminiai vaistai (betablokatoriai, nitratai, kalcio kanalų blokatoriai), aspirinas arba klopidogrelis



EKG be pakeitimų

ŪKS be pastovaus
ST segmento pakilimo
(Nestabili krūtinės angina
arba miokardo infarktas)



Rizikos stratifikavimas



Invazinė strategija



Konservatyvi (nustačius išemiją) strategija

Antitrombocitiniai vaistai
Antikoagulantai

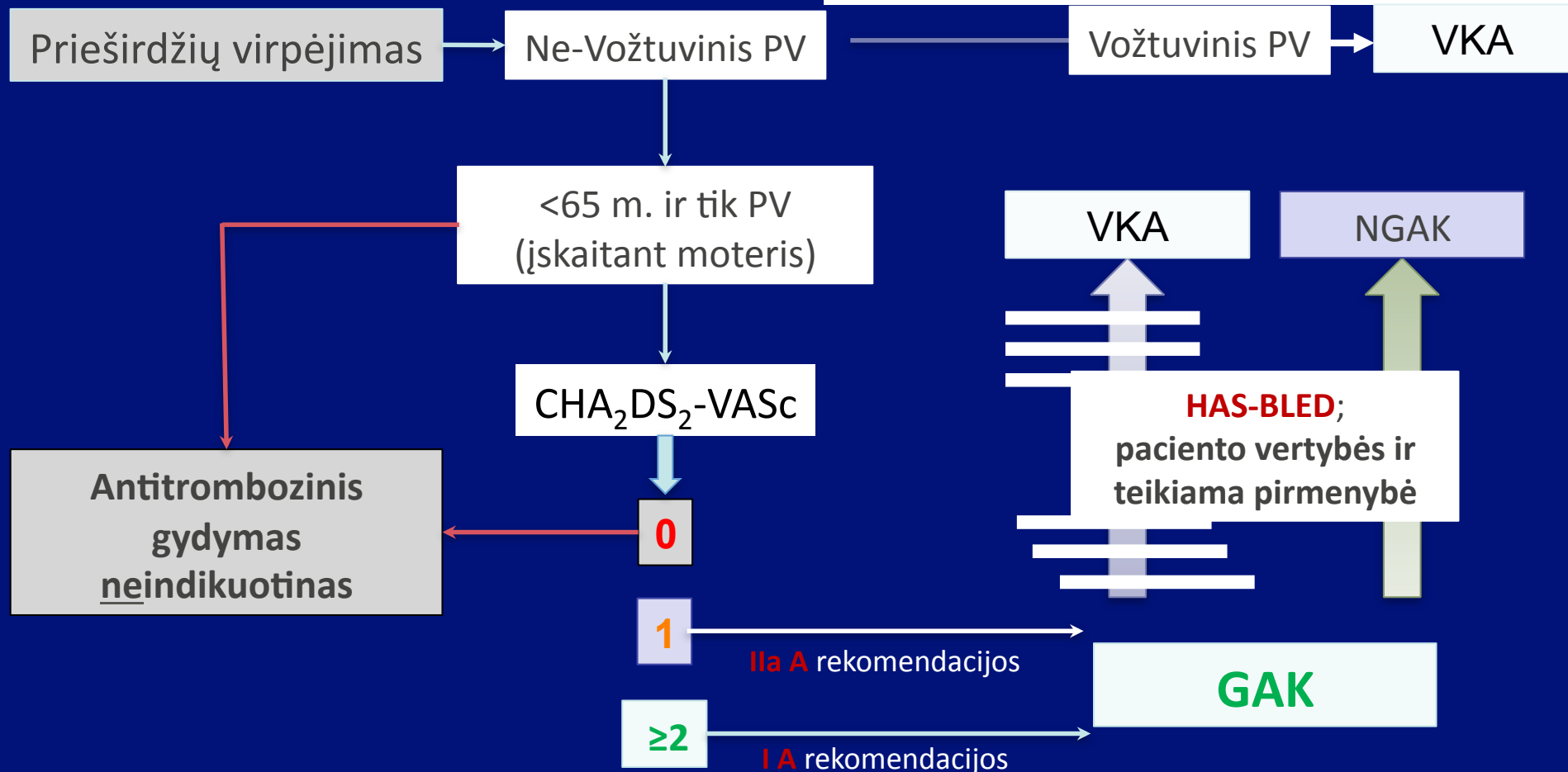


**Kokį gydymą pasirinksite
po sėkmingos
angioplastikos?**

Prieširdžių virpėjimas
Ar mūsų pacientui reikalingas
gydymas antikoaguliantais?

Antikoagulantų pasirinkimas

“Tais atvejais, kai indikuotini GAK, verčiau rinktis vieną iš NGAK nei koreguoti VKA dozę daugumai sergančiųjų nevožtuviniu PV, remiantis jų grynąja klinicine nauda” (IIa A)



CHA₂DS₂-VASc: Tromboembolijų rizika rizika

Rizikos veiksniai	Balas
Stazinis ŠN/KS disfunkcija	1
Hipertenzija	1
Amžius ≥75	2
CD	1
Insultas ar kiti trombemboliniai įvykiai	2
Kraujagyslių ligos*	1
Amžius 65–74 m.	1
Moteriška lytis	1
Maksimalus balas	9

*persirgtas MI, periferiųjų kraujagyslių ligos, sklerozuota aorta

ESC Guideline Update 2012: 'C' refers to documented moderate-to-severe systolic dysfunction (ie, heart failure with reduced ejection fraction [HF-REF]) or recent decompensated heart failure requiring hospitalization, irrespective of EF (ie, both HF-REF and heart failure with preserved ejection fraction [HF-PEF])

Rezultatas	% rizika†
0	0.78
1	2.01
2	3.71
3	5.92
4	9.27
5	15.26
6	19.74
7	21.50
≥8	≥22.38

†Trombembolijų rizika per metus

Kraujavimo rizika: HAS-BLED skaičiuoklė

	Klinikinis požymis	Balai
H	Hipertenzija*	1
A	Nenormali inkstų ar kepenų funkcija (1 balas kiekvienai)	1 ar 2
S	Insultas	1
B	Kraujavimas	1
L	Labilus INR	1
E	Senyvas amžius (>65 m.)	1
D	Vaistai ar alkoholis(po 1 balą)	1
	Maksimalus rezultatas	9

Rezultatas	Didieji kraujavimai†
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
≥5	≥12.50

*Nekontroliuojama hipertenzija, sistolinis spaudimas >160 mmHg
 Aukštas HAS-BLED rezultatas (≥3) reikalauja klinikinės peržiūros ir sekimo,
 Šios skaičiuoklės rezultatas nėra priežastis neskirti antikoagulantų

†metinė rizika

- Mūsu pacientas turi būti gydomas antikoagulantu, nes tromboembolijos rizika yra didelė

Ūmūs koronarīniai sindromai
PKI

Ar mūsų pacientas turi būti gydomas
antitrombocitīniai vaistais?

Dviguba terapija

Nuo 1997 m. po FDA patvirtinimo klopidogrelis vartojamas MI, insulto ir kraujagyslinių mirčių prevencijai ligoniams po persirgto miokardo infarkto, insulto arba periferinių kraujagyslių ligą

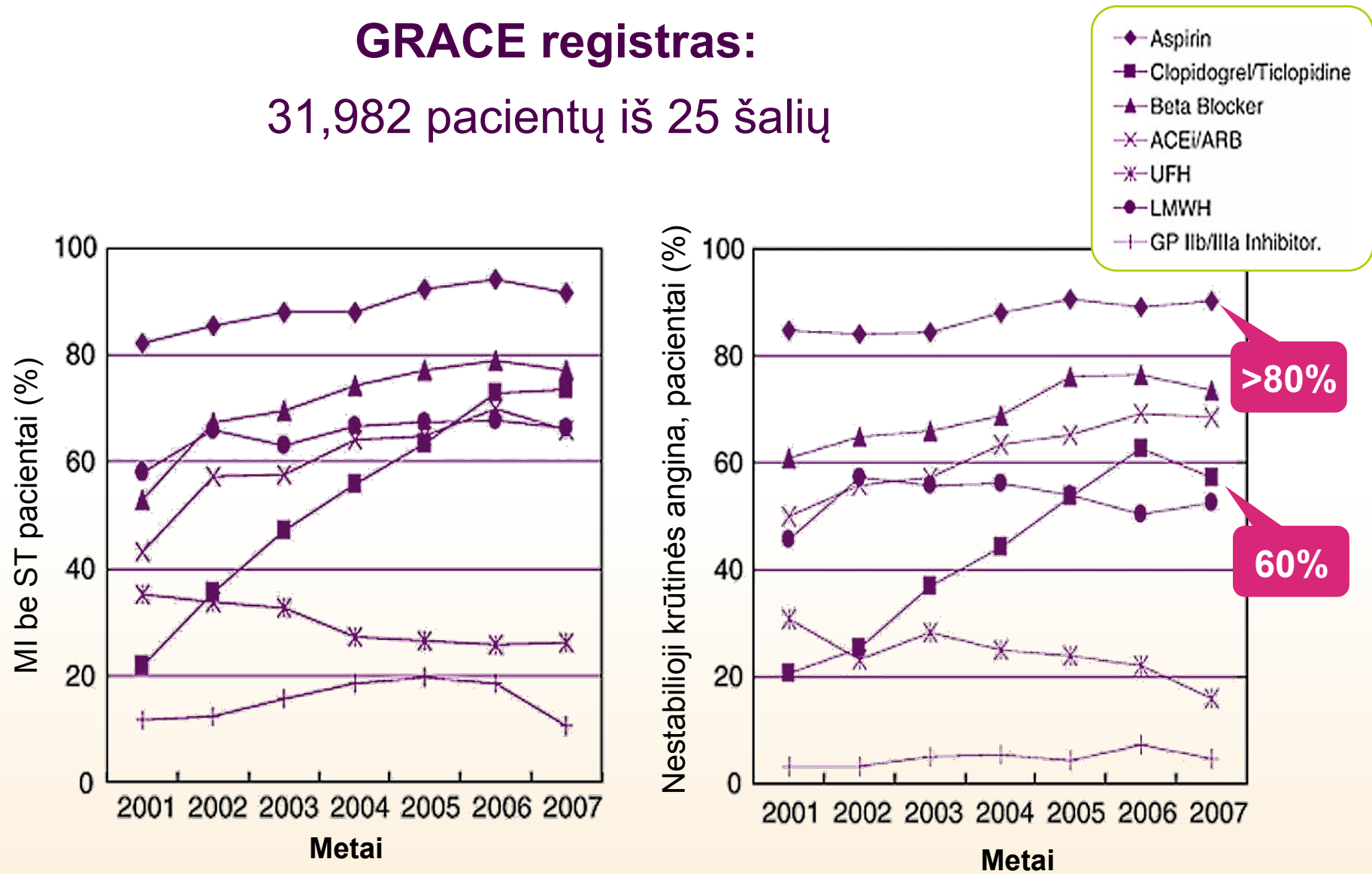
Klopidogrelio ir aspirino derinys 2002 m. FDA patvirtintas

- ✓ ŪKS gydymui
- ✓ po angioplastikos ir stentavimo
- ✓ tromboembolijų prevencijai pacientams su prieširdžių virpėjimu, kurie negali vartoti orfarino

ŪKS: Gydymas stacionare

GRACE registras:

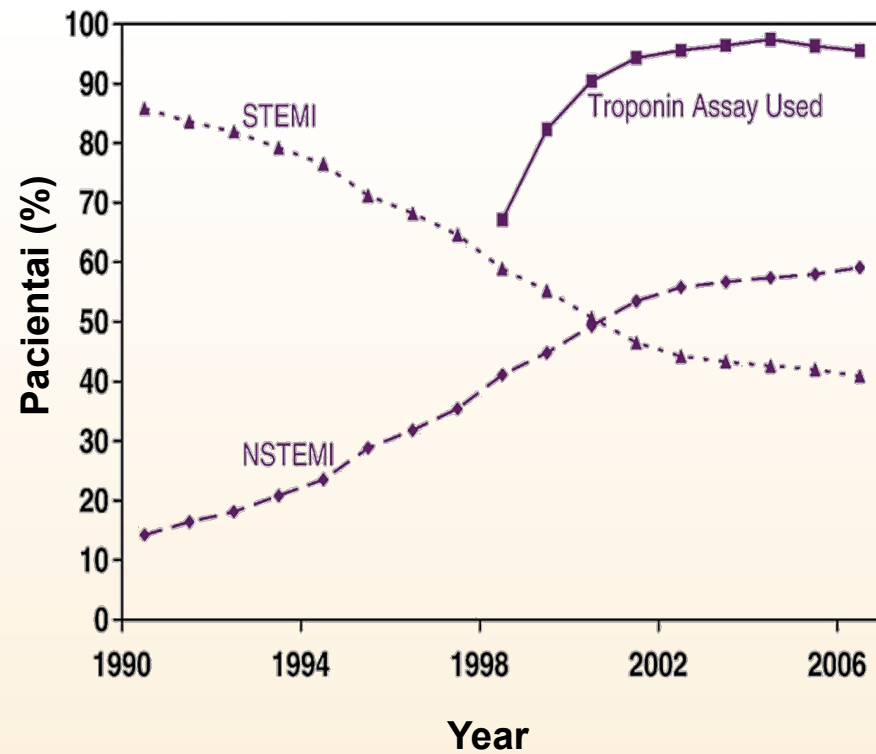
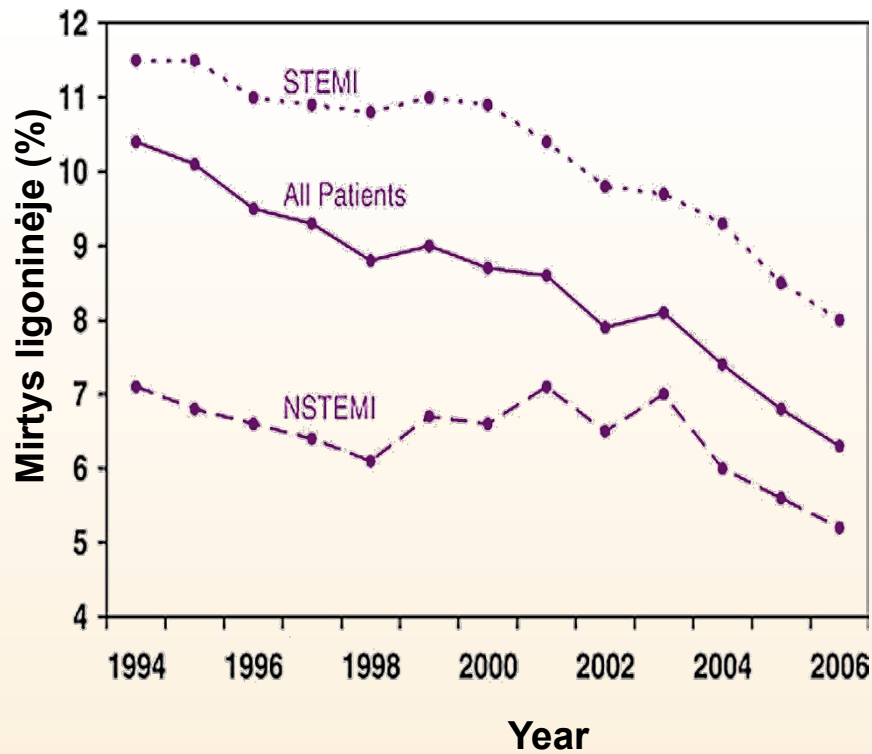
31,982 pacientų iš 25 šalių



ŪKS prognozė

(su ST pakilimu ir be ST pakilimo)

215106 pacientų iš 2157 JAV ligoninių (NRMI)



ESC/EACTS gydymo gidai

- ESC STEMI gidų rekomendacijos:^[Steg 2012]
 - **ADF-receptorių blokatoriai kartu su aspirinu 12 mėn.**
 - Tikagreloras (Class I, LOE B)
 - Prasugrelis pacientams, kurių anamnezėje nėra persirgto PSIP /insulto ir amžius < 75 m. , kuriems taikoma pirminė PKI (Class I, LOE B)
 - Klopido grelis skiriamas, kai nėra tikagreloro arba prasugrelio arba yra kontraindikacijos (Class I, LOE C)
- ESC/EACTS ligoniams be ST pakilimo ŪKS
 - ✓ **Visi pacientai turi vartoti aspiriną**
 - ✓ **P2Y12 receptorių blokatoriai turi būti skiriami kuo greičiau ir ligonis juos kartu su aspirinu turi vartoti 12 mėn.**
 - ✓ Tikagreloras rekomenduojamas pacientams, kuriems yra vidutinė-didelė trombozės rizika
 - ✓ Prasugrelis rekomenduojamas pacientams, kuriems yra žinoma vainikinių arterijų anatomija ir atliekama PKI

ESC/EACTS nuorodos ligoniams be ST pakilimo ŪKS

- **Visi pacientai turi vartoti aspiriną**
- **P2Y12 receptorių blokatoriai turi būti skiriami kuo greičiau ir ligonis juos kartu su aspirinu turi vartoti 12 mėn.**
- Tikagreloras rekomenduojamas pacientams, kuriems yra vidutinė-didelė trombozės rizika
- Prasugrelis rekomenduojamas pacientams, kuriems yra žinoma vainikinių arterijų anatomija ir atliekama PKI

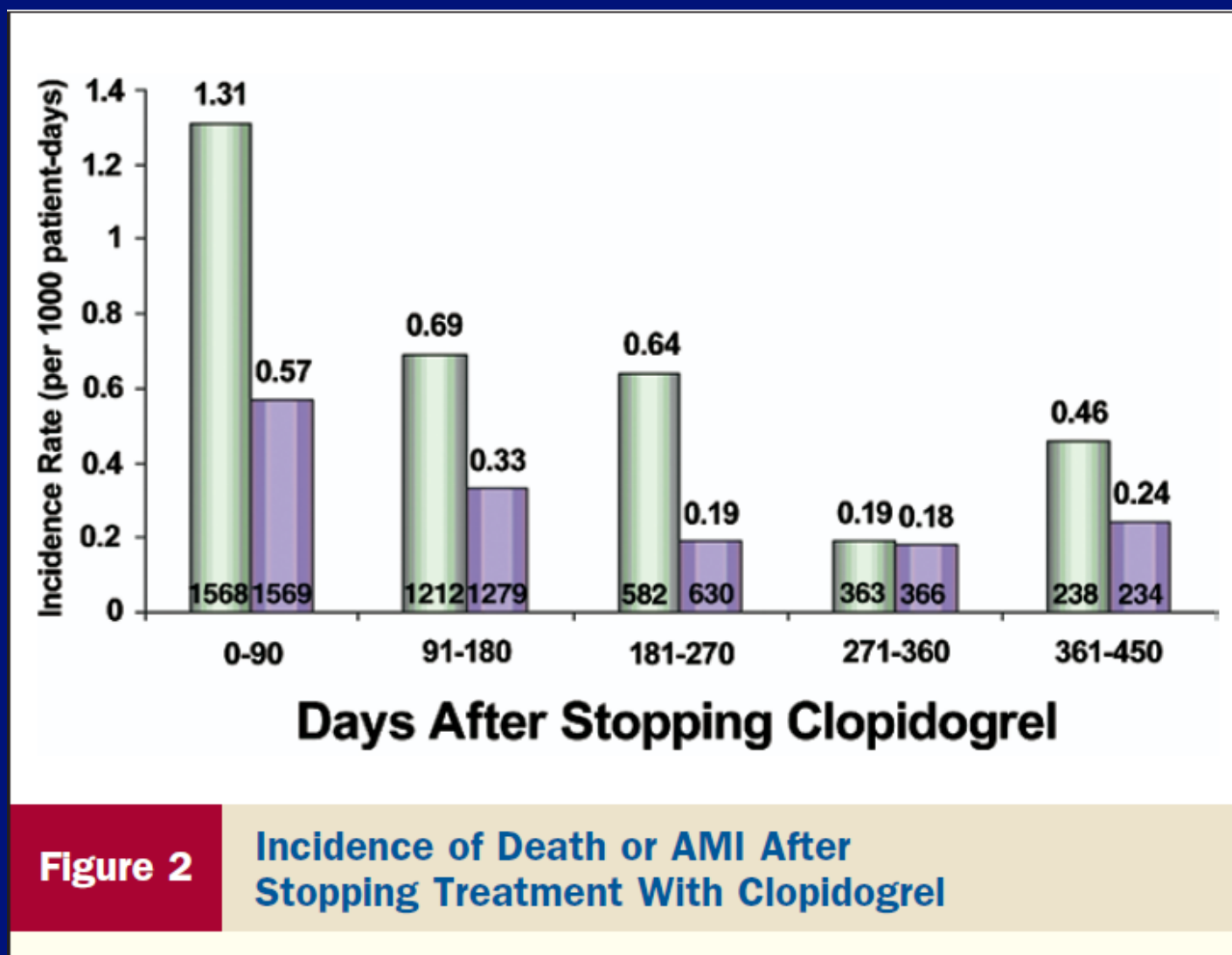
ESC/EACTS miokardo revaskuliarizacijos gidai :[Kolh 2014]

Stabili koronarinė širdies liga

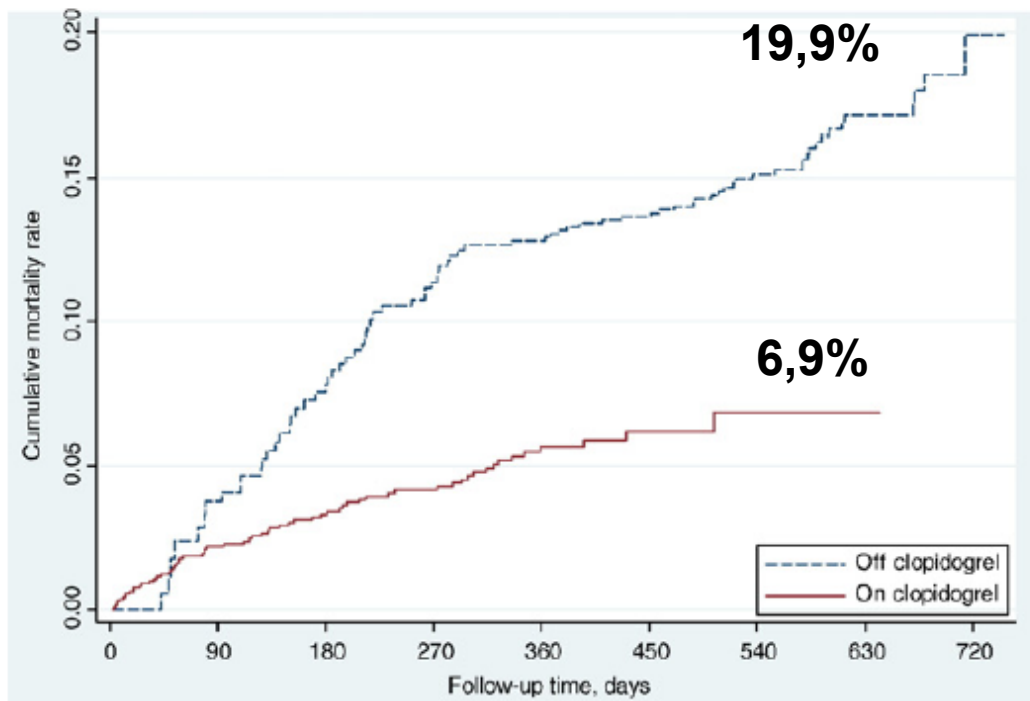
- **Dviguba terapija yra rekomenduojama 1 mėnesį po BMS stento implantavimo**
- **Dviguba terapija yra rekomenduojama 6 mėnesius po DES stento implantavimo**
- **Dviguba terapija < 6 mėn. yra rekomenduojama pacientams po DES stento implantavimo, kuriems yra didelė kraujavimo rizika**
- **Visą gyvenimą skiriamas aspirinas**
- **Dviguba terapija gali būti skiriama > 6 mėn. pacientams, kuriems yra didelė išemijos rizika ir maža kraujavimo rizika**

Ar galima nutraukti dvigubą
antitrombocitinę terapiją?

Klopidogrelio nutraukimas ir mirtys



ŪKS ir stentavimas. Klopido grelio nutraukimas



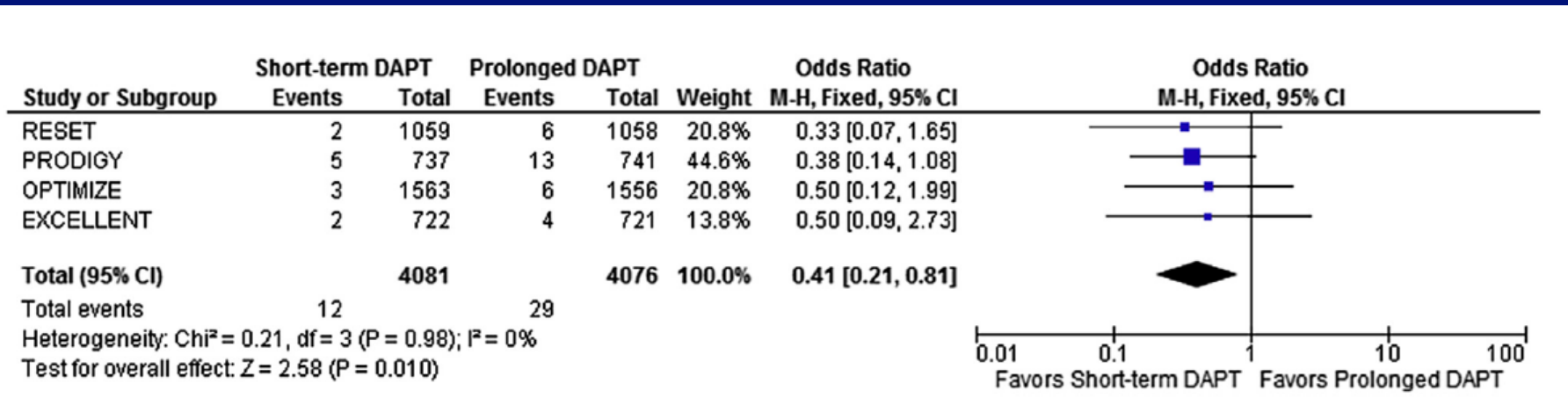
Unadjusted cumulative all-cause mortality rates between patients discontinuing and continuing clopidogrel.

- Didesnė mirčių rizika (2,67 karto) tiek metalo stentų, tiek vaistais dengtų stentų tarpe
- Dažnesnės rehospitalizacijos dėl MI (1,78 karto). ŪMI dažnesni vaistais dengtų stentų tarpe (3,57 vs. 1,26)

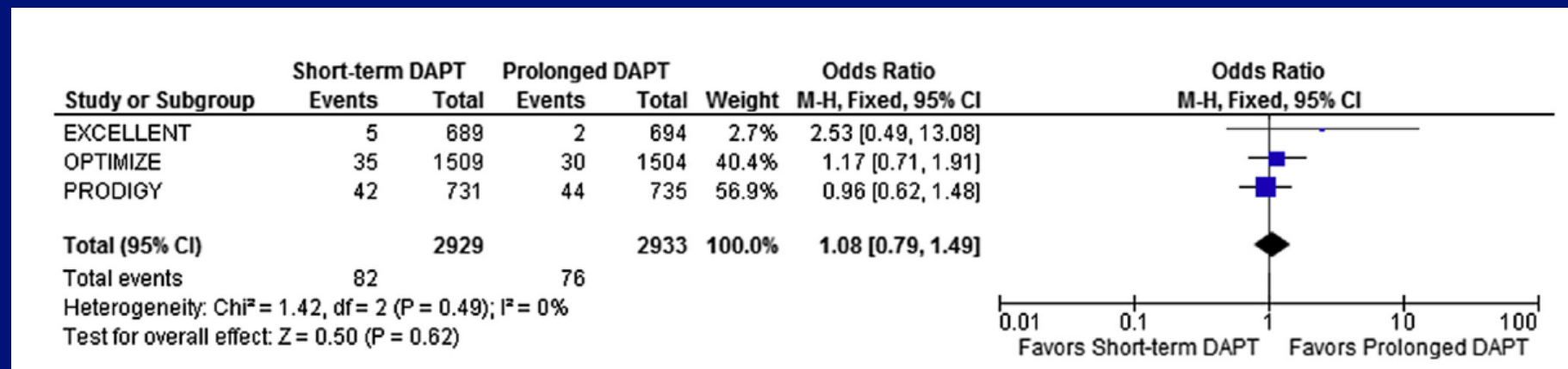
Dviguba antitrombocitinė terapija. Metaanalizė

4,081 pacientai dvigubą terapiją gavo 3-6 mėn., o 4,076 pacientai dviguba terapija buvo gydyti 12 - 24 mėnesius

Didieji kraujavimai



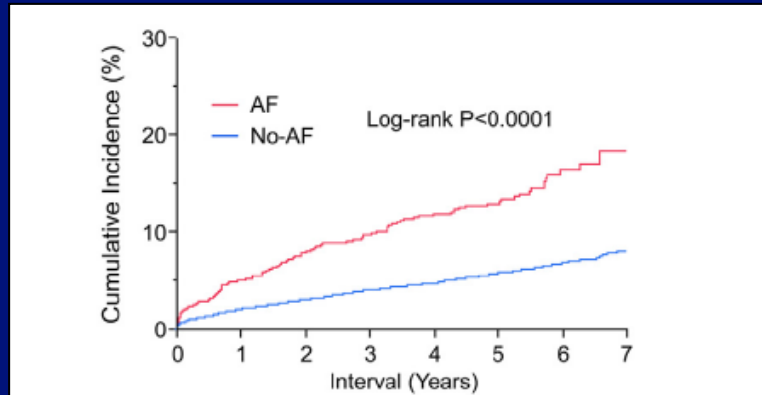
Visos mirtys arba MI



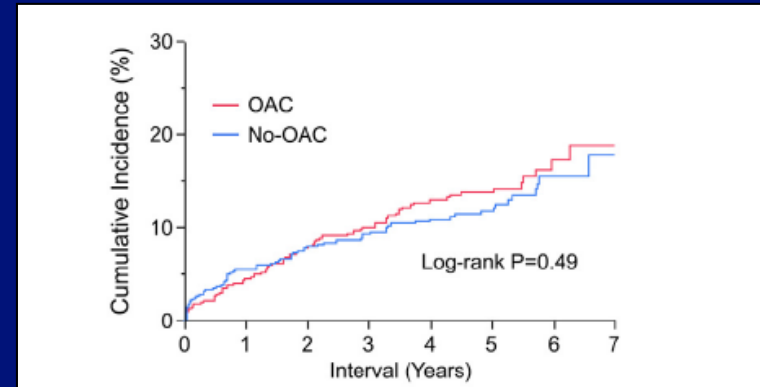
- Pacientas serga ūmiu koronariniu sindromu, jam atlikta angioplastika ir stentavimas. Jis turi būti gydomas dviem antitrombocitiniais vaistais

Triguba terapija
Nauda ir rizika realiame gyvenime

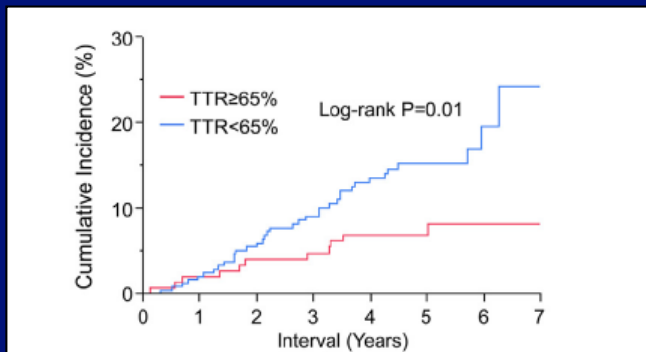
Antikoagulantai realiaame pasaulyje yra vartojami nepakankamai ir todėl neapsaugo nuo insulto



Insultai ir PV



Insultai ir antikoagulantai



Insultai ir gydymo antikoaguliantais režimas

Pacientai su prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI

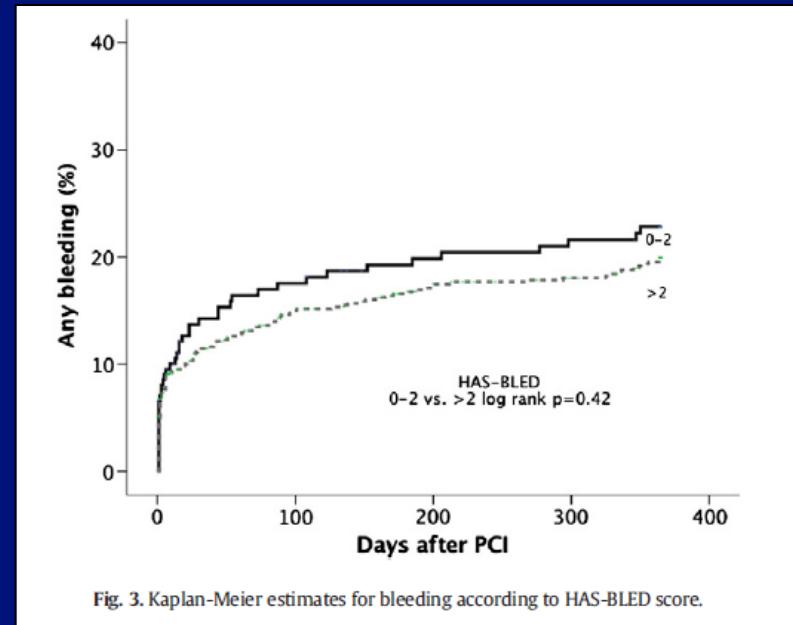
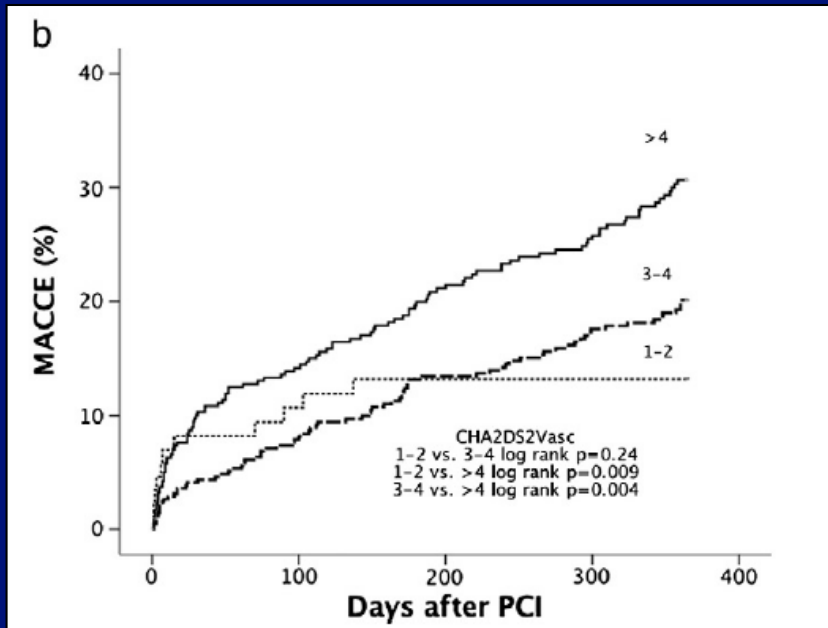
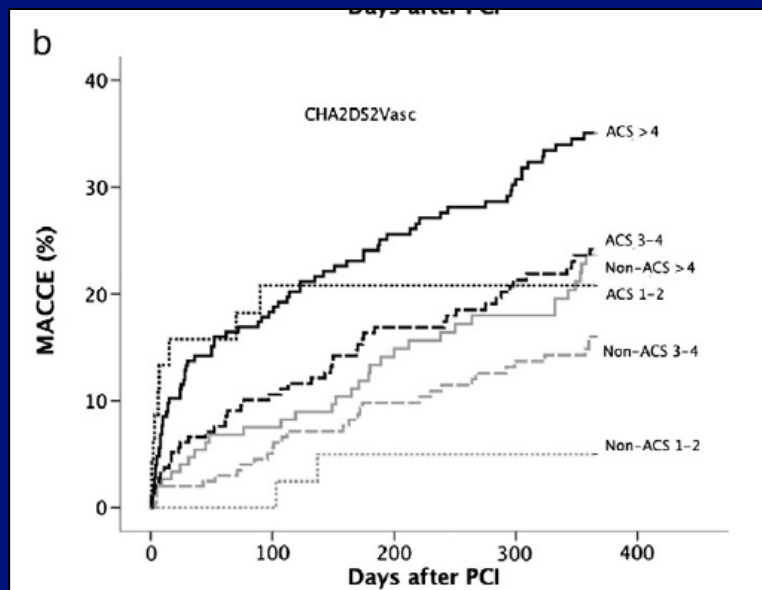


Fig. 3. Kaplan-Meier estimates for bleeding according to HAS-BLED score.

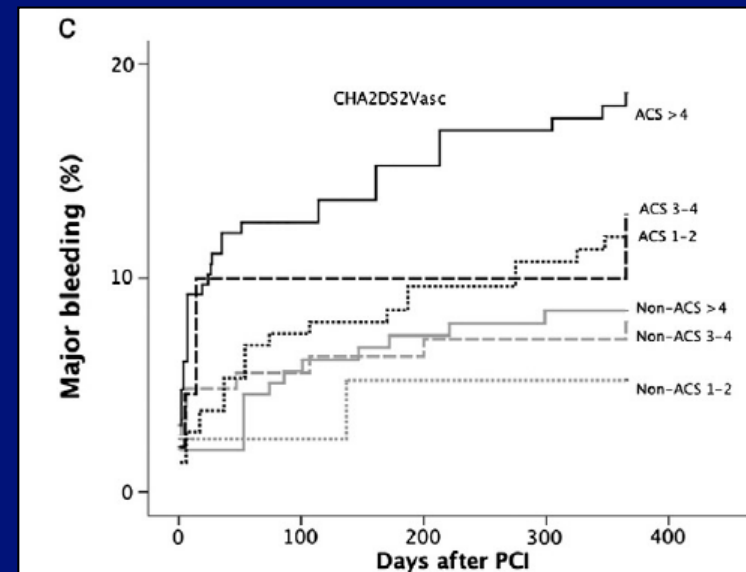
MACCE: mirtys, MI, pakartotina revaskuliarizacija, stento trombozė, PSIP, insultas arba kitos arterinės tromboembolijos

Pacientai su prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI

Remiantis CHADs-VASc rizikos balais



Kardiovaskuliniai įvykiai

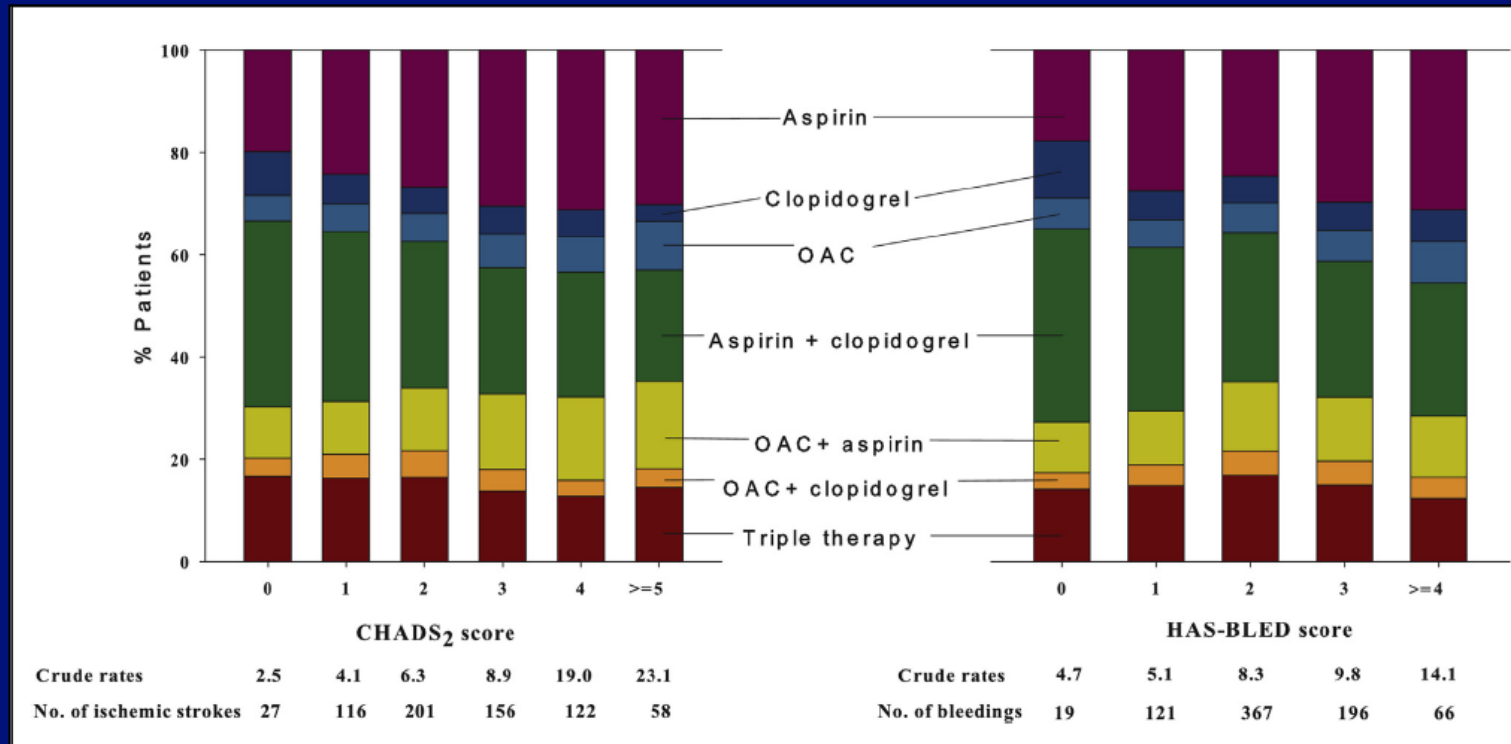


Kraujavimas

Ūmus koronarinis sindromas ir PV - didėja kardiovaskulinių įvykių ir kraujavimų dažnis

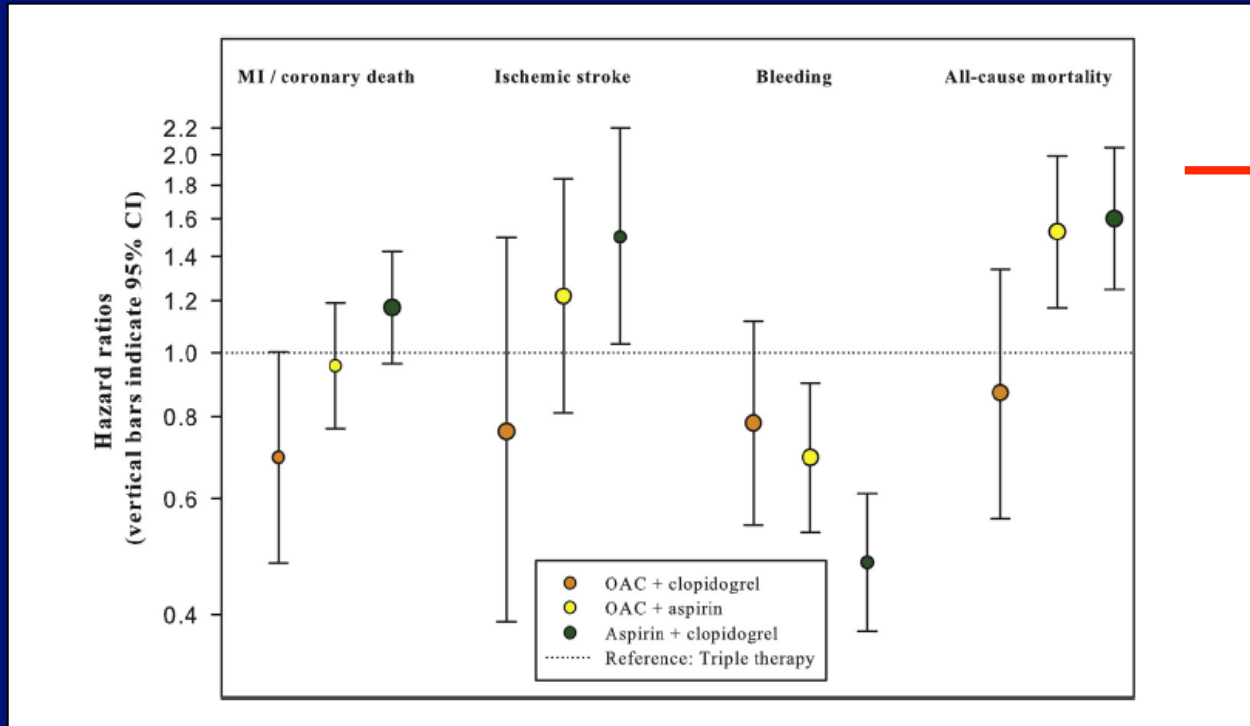
12165 ligoniai su prieširdžių virpėjimu ir MI arba /ir PKI

Antitrombozinis gydymas



Trigubos terapijos palyginimas su dviguba terapija

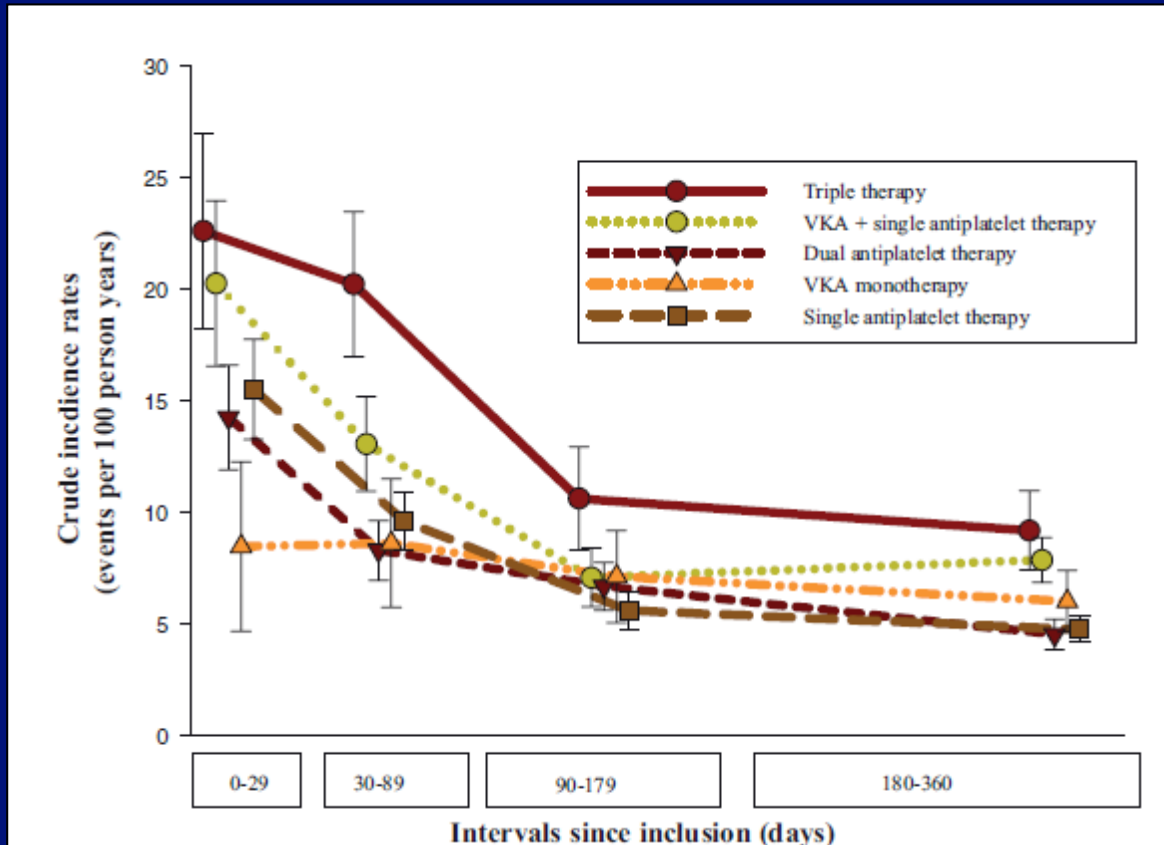
Saugumas ir efektyvumas



50% yra
kardiovaskulinės
mirtys

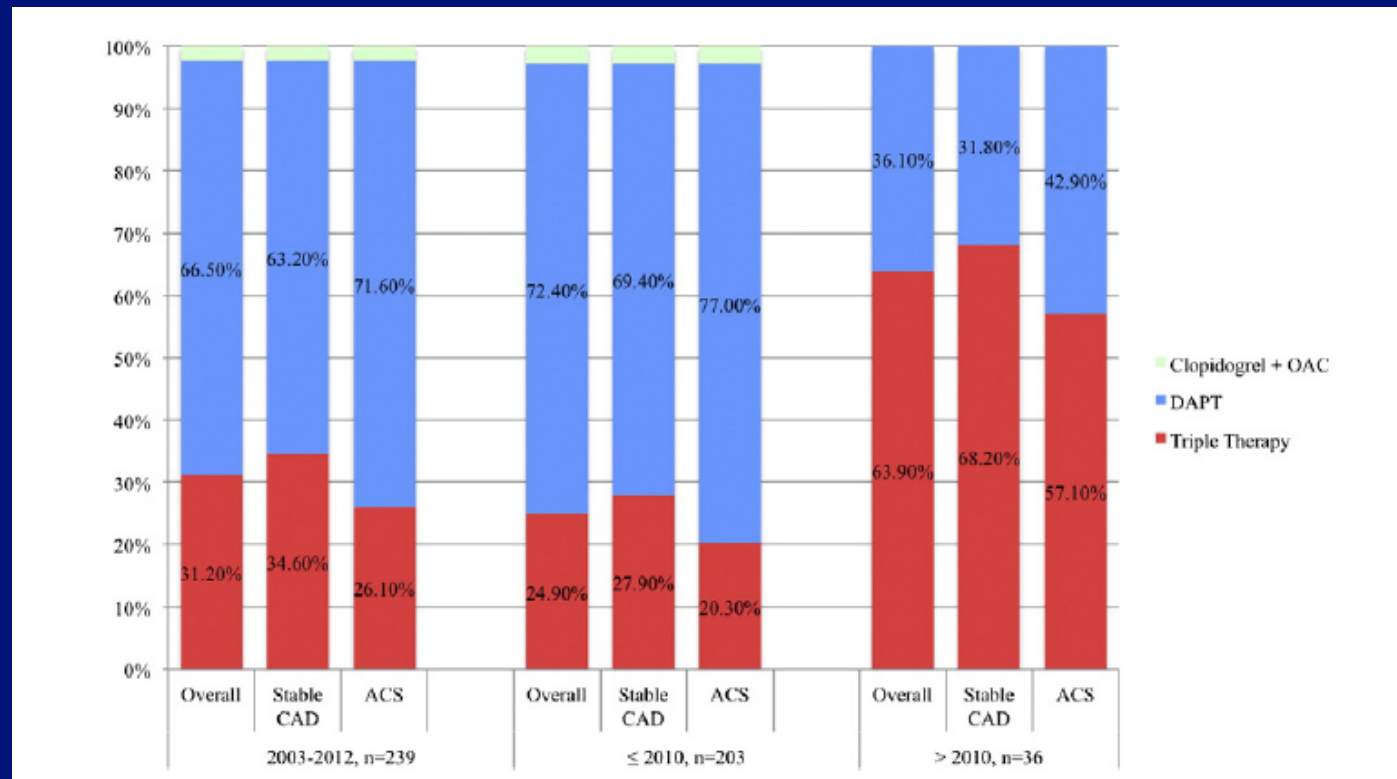
- Aspirino + klopido grelio grupėje lyginant su triguba terapija buvo didesnė išeminių insultų rizika
- GAK + aspirino ir aspirino + klopido grelio grupėje lyginant su triguba terapija buvo didesnė mirčių rizika

Kraujavimas po gydymo pradžios

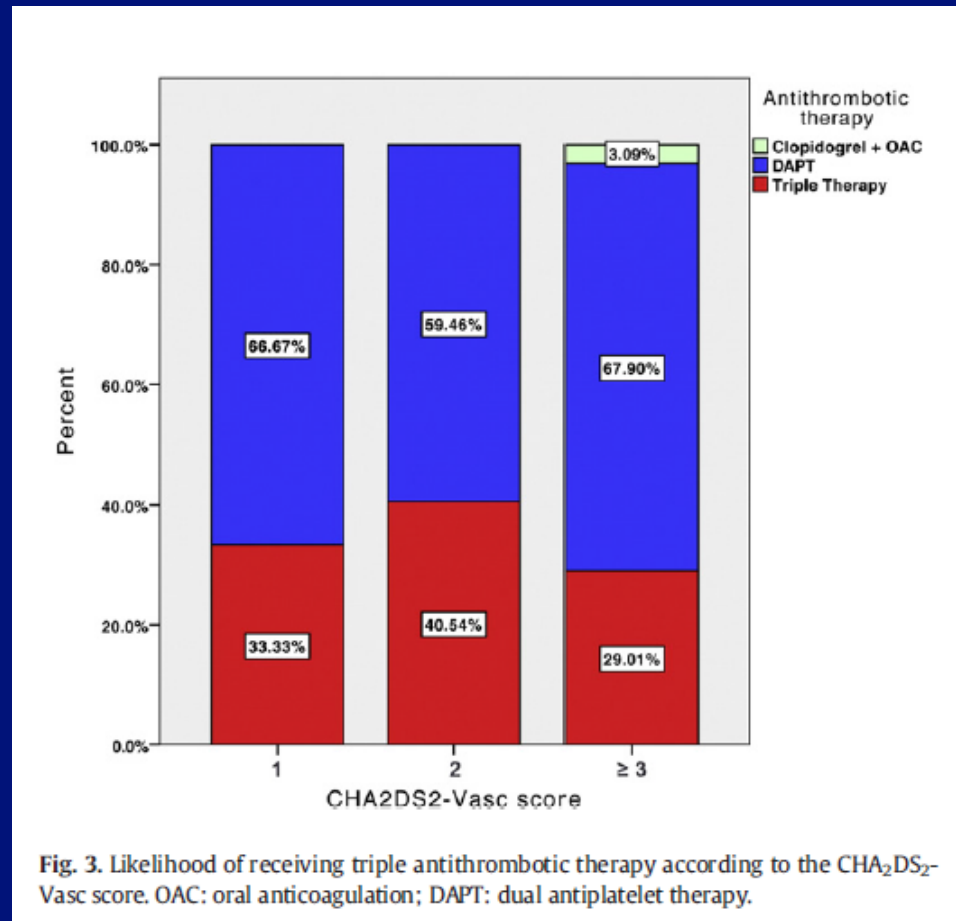


(*Circulation*. 2012;126:1185-1193.)

Antitrombozinės terapijos pasikeitimai



Pacientai su prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI (ŪKS ir stabili krūtinės angina) Antitrombozinis gydymas realiame gyvenime



Tromboembolijos ir kraujavimas pacientams po MI arba PKI ir turintiems prieširdžių virpėjimą

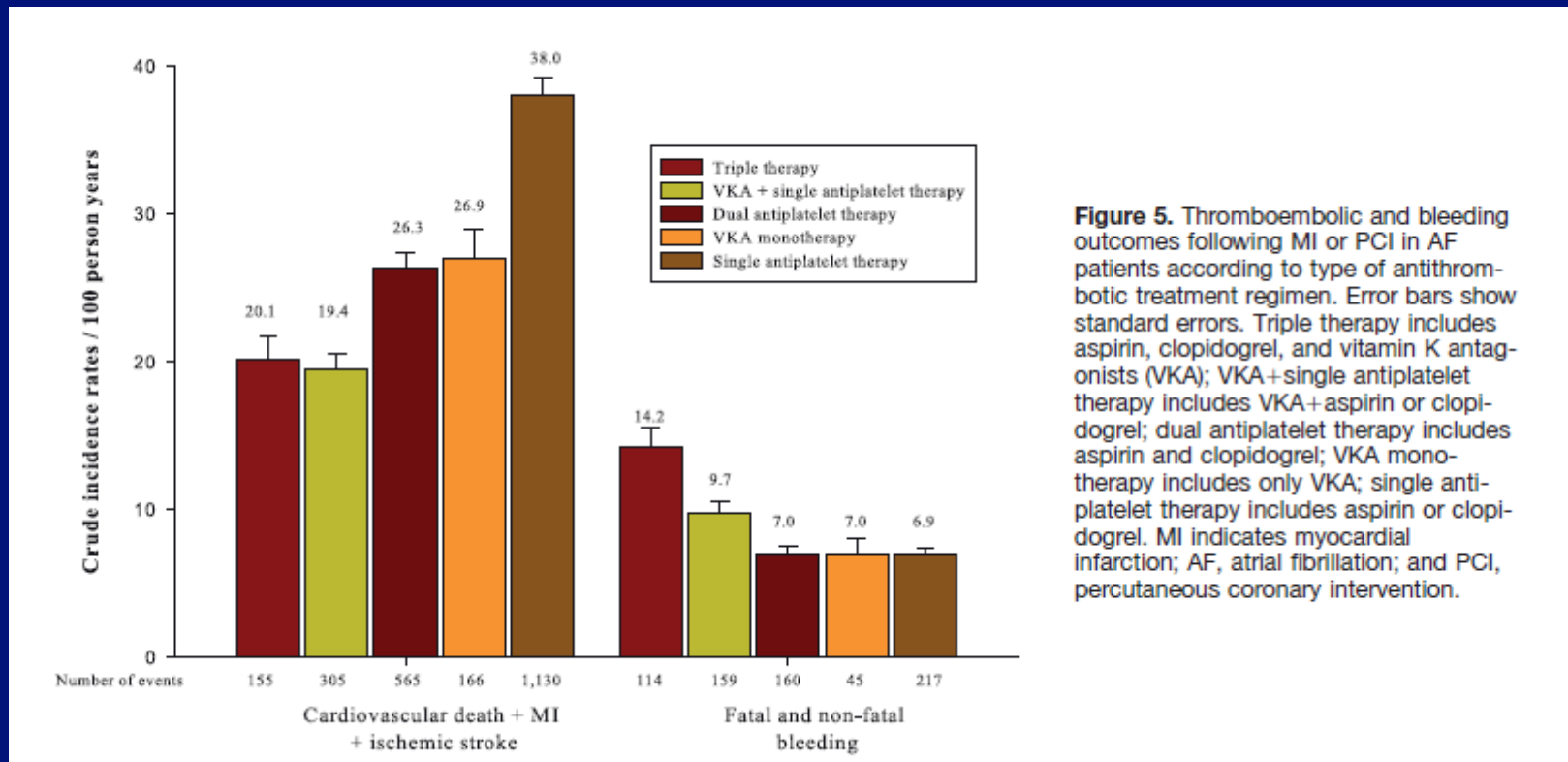
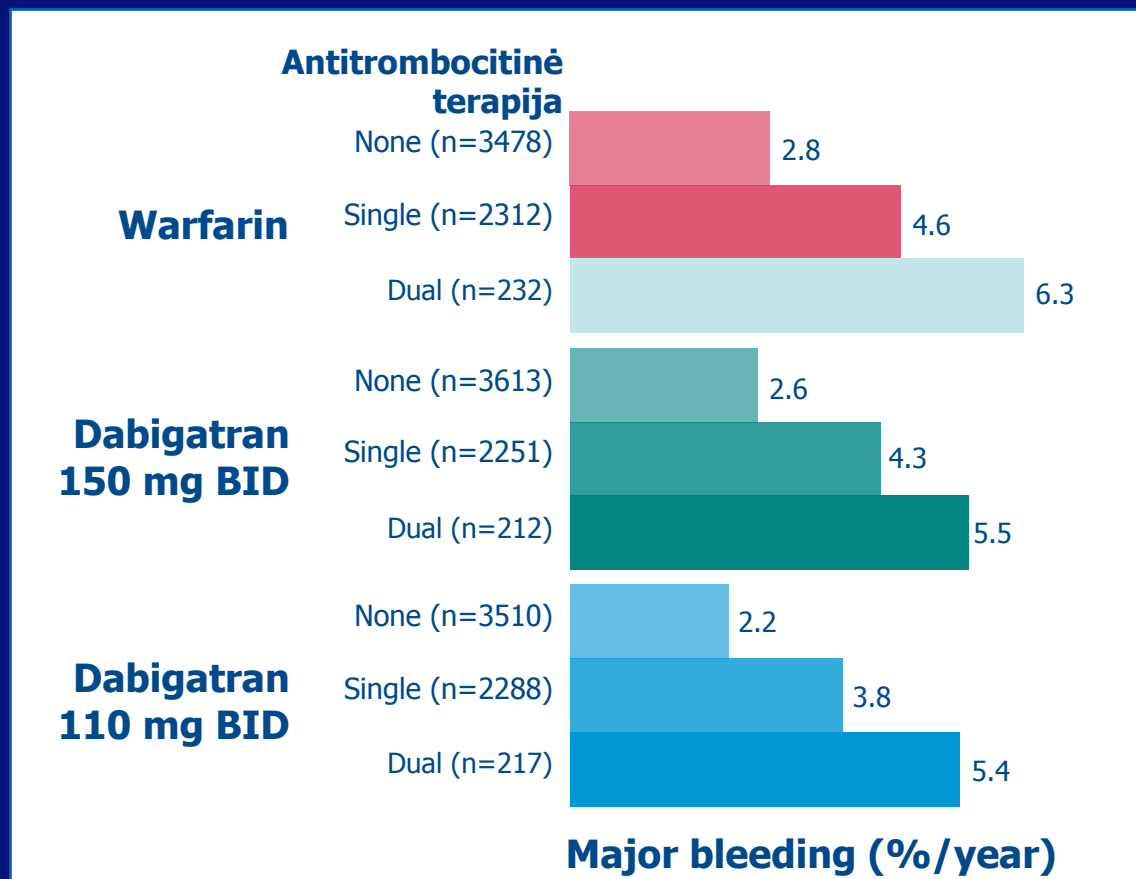


Figure 5. Thromboembolic and bleeding outcomes following MI or PCI in AF patients according to type of antithrombotic treatment regimen. Error bars show standard errors. Triple therapy includes aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists (VKA); VKA+single antiplatelet therapy includes VKA+aspirin or clopidogrel; dual antiplatelet therapy includes aspirin and clopidogrel; VKA monotherapy includes only VKA; single antiplatelet therapy includes aspirin or clopidogrel. MI indicates myocardial infarction; AF, atrial fibrillation; and PCI, percutaneous coronary intervention.

Ne Vit. K antagonistai

Antikoagulantų skyrimas kartu su antitrombocitininiais vaistais padidina kraujavimų dažnį

RE-Ly klinikinis tyrimas¹



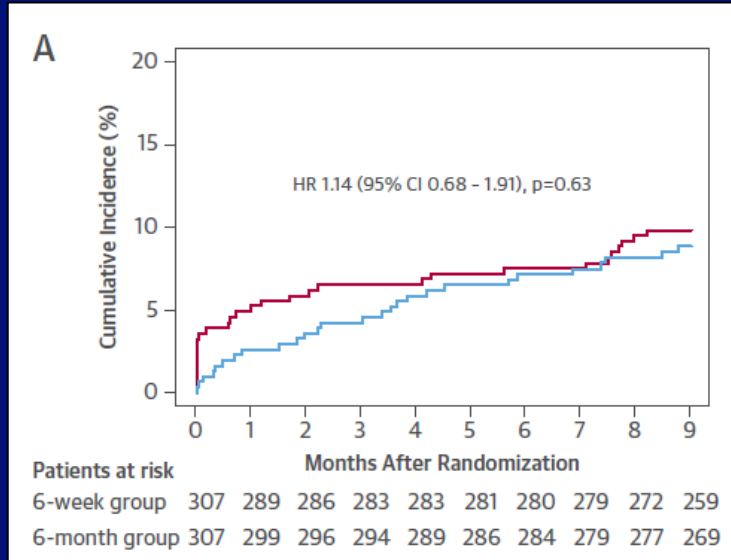
Triguba terapija padidina kraujavimo riziką (vit.K antagonistai ir ne vit. K antagonistai)

1. Dans AL et al. Circulation 2013;127:634–40; 2. Dewilde WJ et al. Lancet 2013;381:1107–15;
3. Lip GY et al. Thromb Haemost 2010;103:13–28; 4. Nikolsky E et al. Am J Cardiol 2012;109:831–8;
5. Lamberts M et al. Circulation 2014;129:1577–85

Trigubos terapijos trukmė

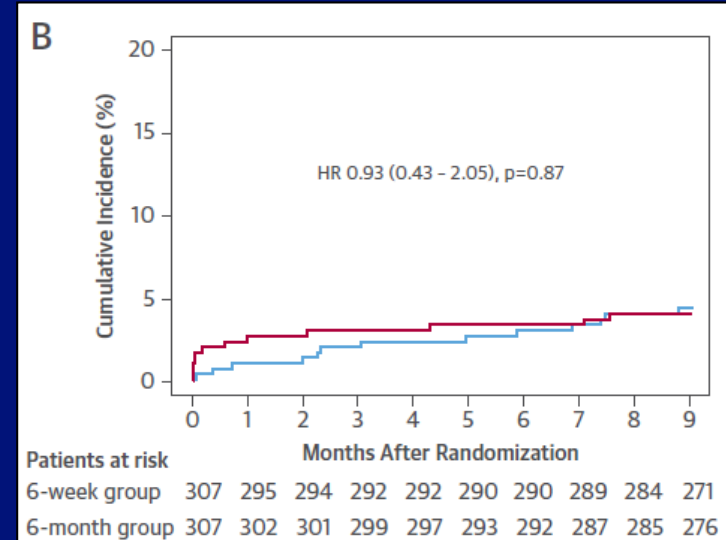
ISAR-TRIPLE tyrimas

Trigubos terapijos trukmė po PKI (6 mėnesiai ar 6 savaitės)

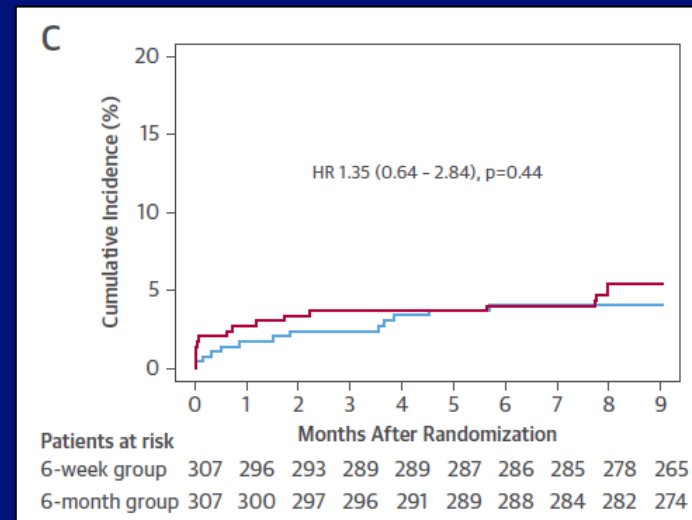


Mirtys, MI, stento trombozė, insultas, kraujavimas

Išvada: gydytojas turi įvertinti išeminių ir kraujavimo įvykių riziką.
Tai apsprendžia gydymo trukmę



Mirtys, MI, stento trombozė, insultas,



Kraujavimas

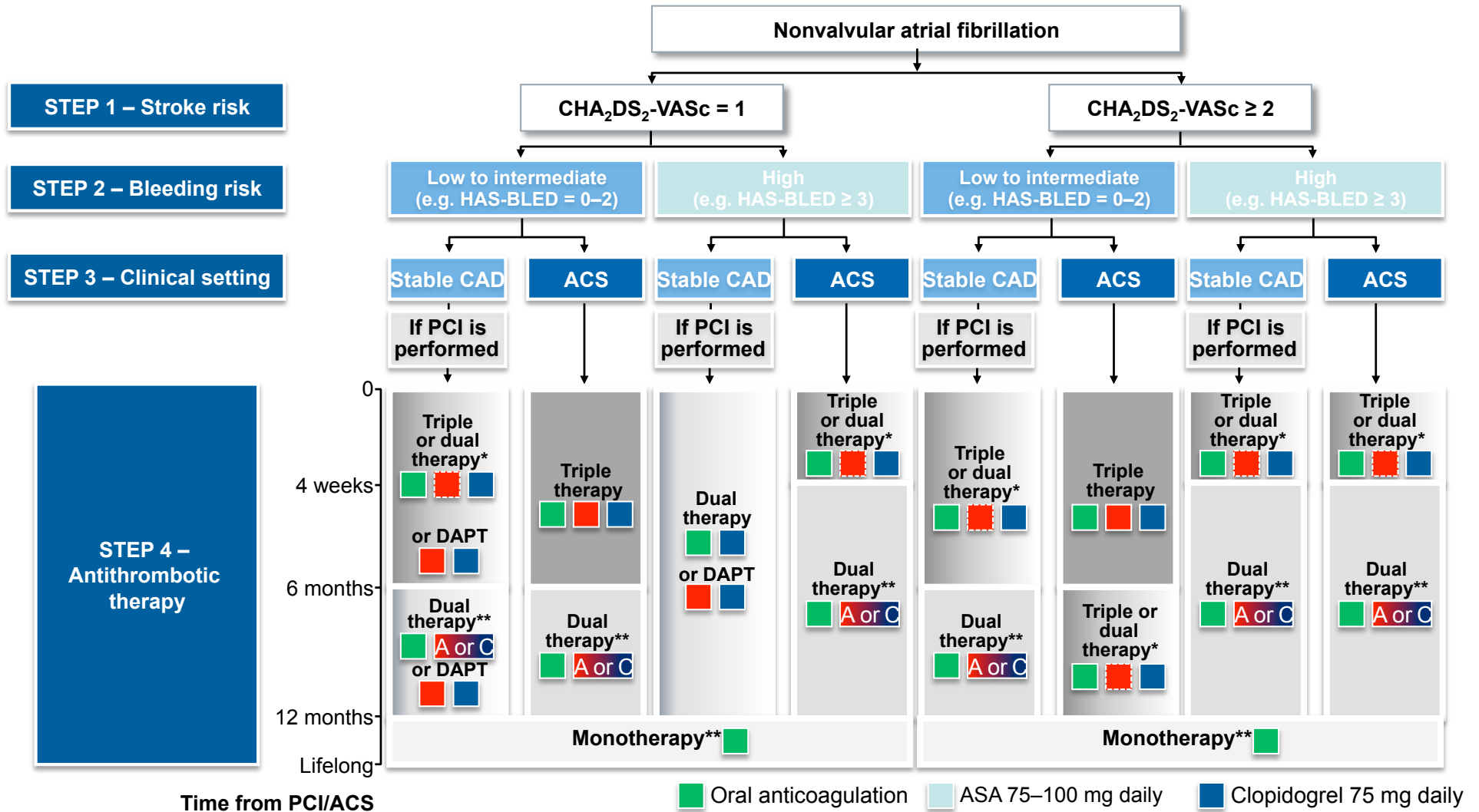


**Dviguba ar triguba
terapija ?**

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)

2014

Latest guidance for combination therapy in patients with NVAf and ACS/PCI (2)



*Dual therapy with oral anticoagulation and clopidogrel may be considered in selected patients; **ASA as an alternative to clopidogrel may be considered in patients on dual therapy (i.e. oral anticoagulation plus single antiplatelet); ***Dual therapy with oral anticoagulation and an antiplatelet agent (ASA or clopidogrel) may be considered in patients at very high risk of coronary events. DAPT, dual antiplatelet therapy; Lip et al Eur Heart J 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu298

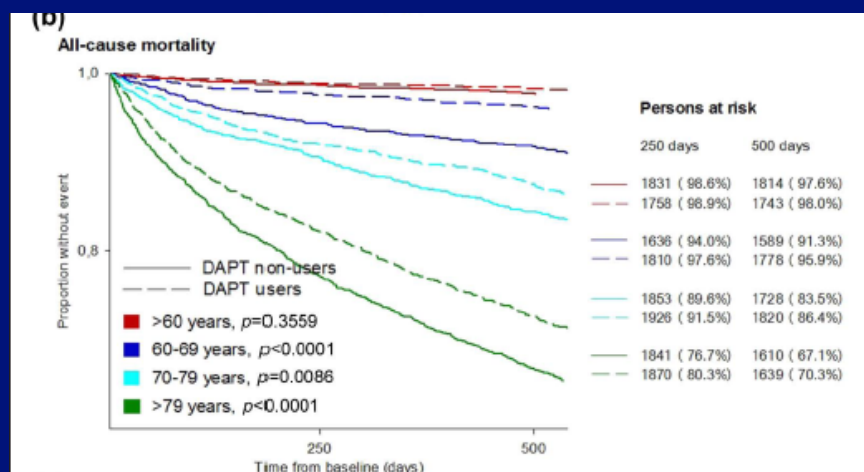
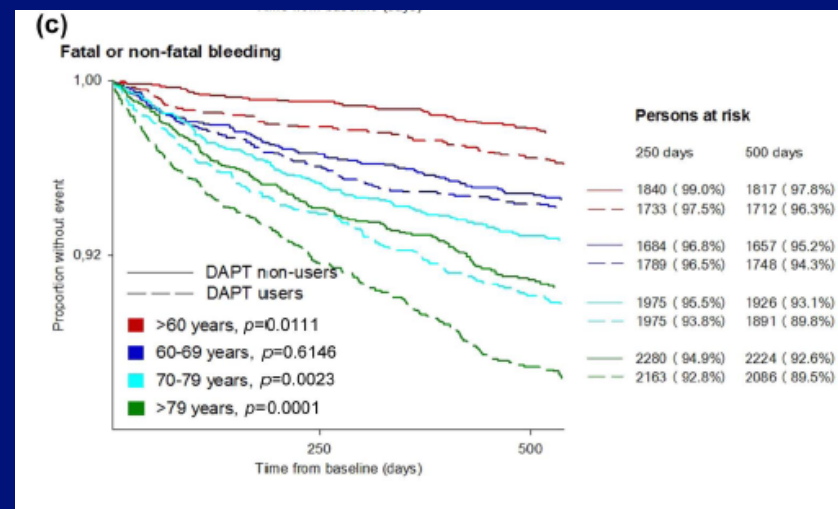
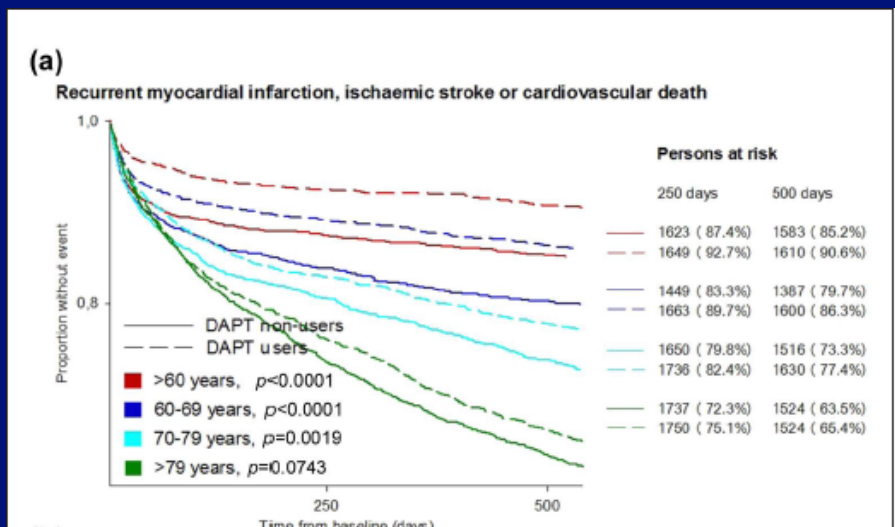
Ligonio gydymo taktika

- Pacientui su didele insulto rizika (CHADs-Vasc ≥ 2 ir didele kraujavimo rizika HAS-BLED ≥ 3)
- Triguba terapija skiriama 4 savaites,
- Dviguba terapija (antikoaguliantas ir vienas antitrombocitinis vaistas) 12 mėn.
(nepriklausomai nuo stento)

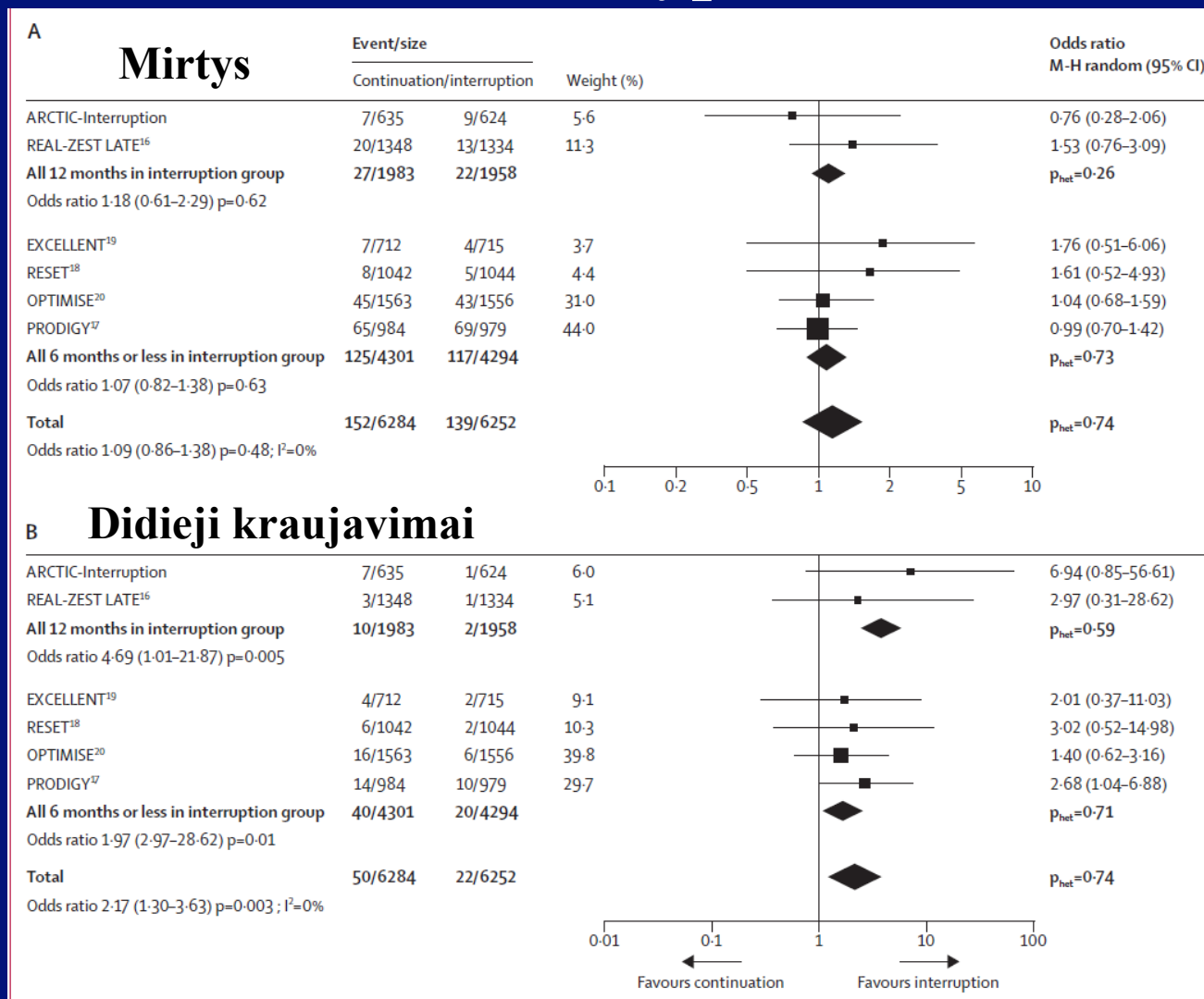
Ačiū už dėmesį

Ligonis vartoja antikoaguliantus.
Įvyko hemoraginis insultas
Kada vėl galime skirti
antitrombozinį gydymą?

Dvigubos antitrombocitinės terapijos nauda ir rizika > 12 mėn.



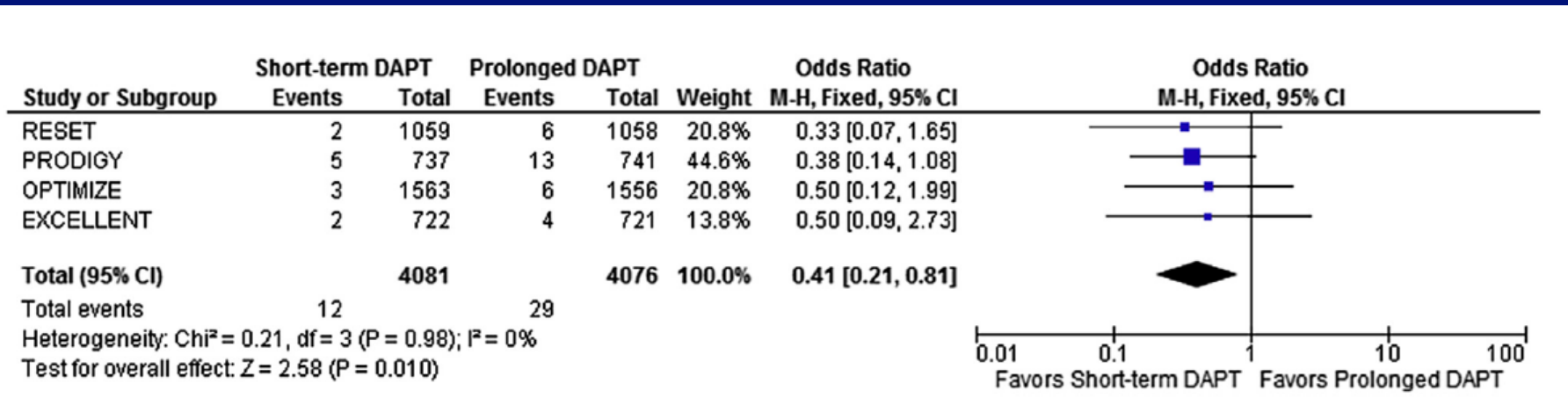
Dviguba antitrombocitinė terapija po PKI > 1 metų po DES



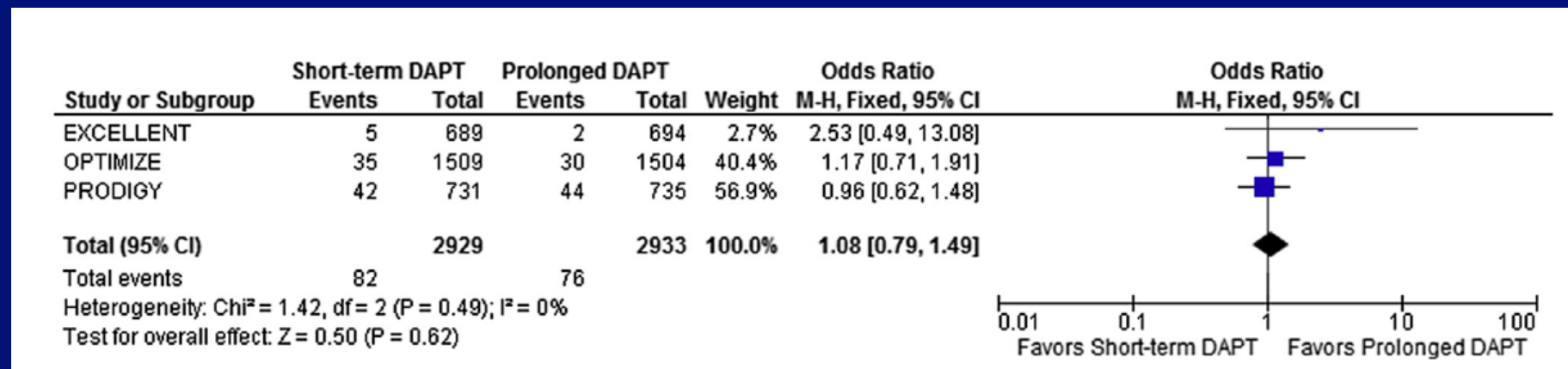
Dviguba antitrombocitinė terapija. Metaanalizė

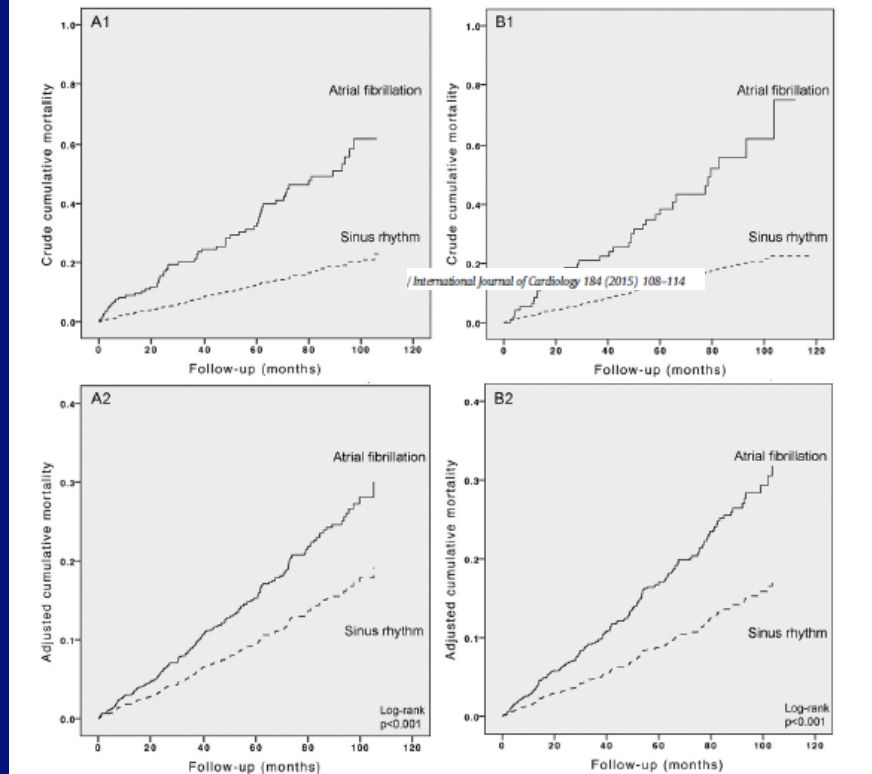
4,081 pacientai dvigubą terapiją gavo 3-6 mėn., o 4,076 pacientai dviguba terapija buvo gydyti 12 - 24 mėnesius

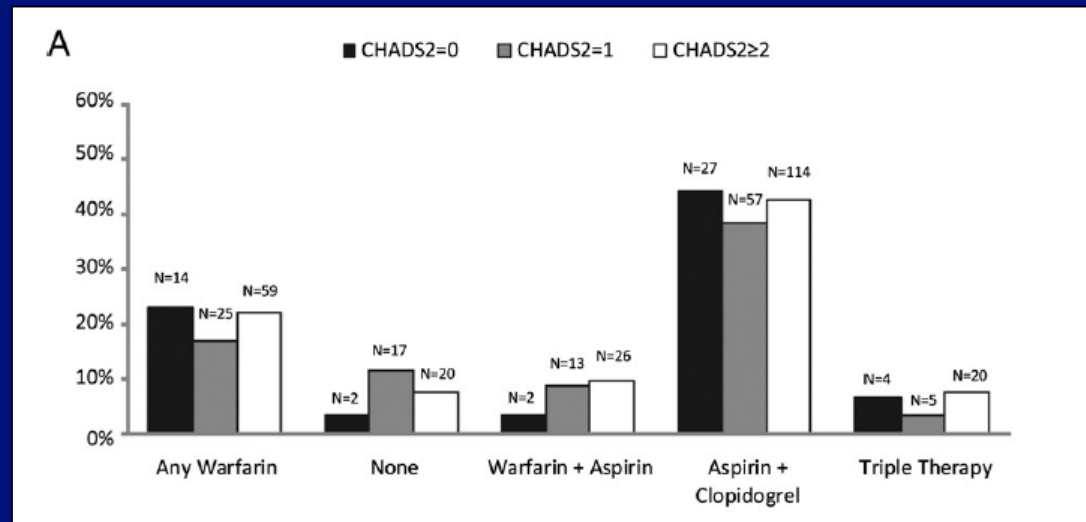
Didieji kraujavimai



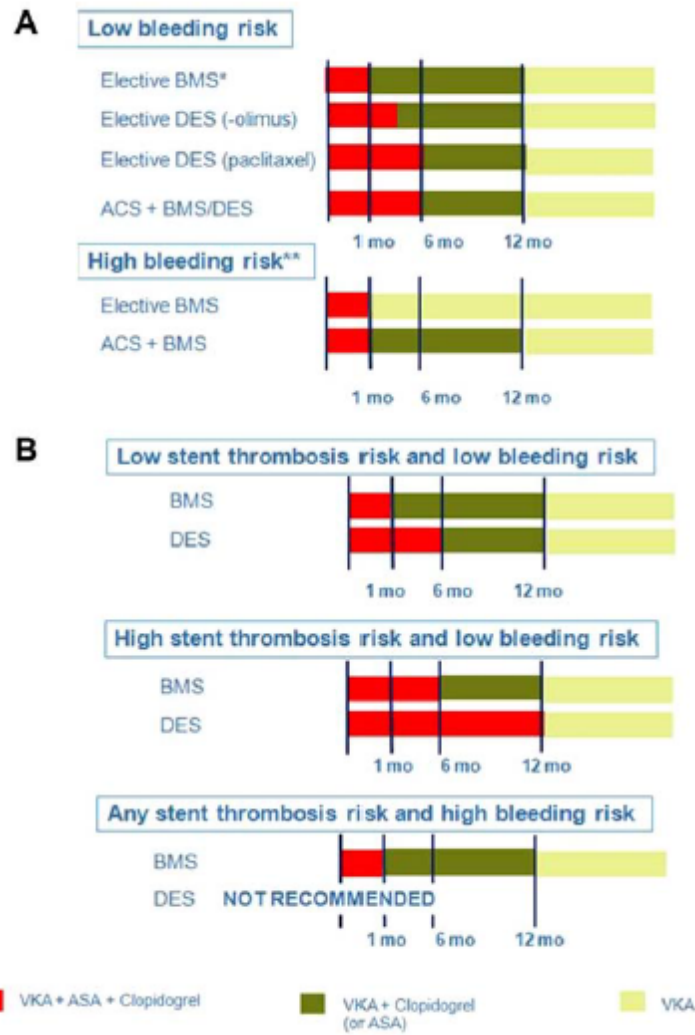
Visos mirtys arba MI







AF complicated the post-NSTE ACS course of 6.0% of patients. Forty-four percent of AF cases developed post-CABG, and 19.7% of patients undergoing CABG developed AF. The majority of patients with AF did not receive oral anticoagulation or antiplatelet agents at discharge, despite 58.1% having a CHADS₂ score ≥ 2 and 87.7% having a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 . Overall, AF was associated with a nearly 5-fold greater risk of death at 30 days, and both AF overall and post-CABG AF were associated with a more than 2-fold greater 1-year mortality rate. Our study highlights an unexplored area of antithrombotic therapy at hospital discharge in these high-risk patients.



Circulation. 2013;128:2058-2061