

# Leczenie antyagregacyjne u pacjentów z migotaniem przedsionków w przypadku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego lub wykonania przezskórnej interwencji wieńcowej

## OPIS BADANIA

Dokument wydany pod patronatem ESC (European Society of Cardiology), stworzony na podstawie dostępnej literatury, zawiera zasady postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI – *percutaneous coronary intervention*) planowo oraz w przypadku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Podkreślono w nim brak jednoznacznych wytycznych towarzystw kardiologicznych dotyczących postępowania w tej grupie pacjentów. W konsensusie przedstawiono podstawy patofizjologiczne powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z występowaniem arytmii. Podkreślono, że w celu wyboru optymalnej, zindywidualizowanej metody terapeutycznej należy oszacować ryzyko zakrzepowo-zatorowe i ryzyko powikłań krwotocznych z wykorzystaniem odpowiednich skal. Zaproponowano też szczegółowe postępowanie w poszczególnych przypadkach, w tym wybór rodzaju stentu oraz czas trwania terapii przeciwzakrzepowej. Interesującą propozycją jest kontynuacja leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym u pacjentów poddawanych zabiegom PCI z dostępu promieniowego przy terapeutycznych wartościach INR, bez potrzeby stosowania terapii pomostowej z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej. Zalecenie to ma uprościć i skrócić czas przygotowania pacjenta do zabiegów planowych oraz zmniejszyć ryzyko powikłań wynikające z wahań INR oraz okresowo podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego. Propozycje autorów konsensusu zebrano w przejrzystej tabeli oraz sformułowano jak wytyczne z określeniem siły zaleceń oraz stopnia wiarygodności danych.

lek. med. Andrzej Szczepański  
Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: 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. *Thrombosis and Haemostasis* 2010;103:13-28



## Komentarz:

lek. med. Andrzej Szczepański,<sup>1</sup> dr hab. med. Krzysztof Reczuch, prof. AM<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

<sup>2</sup> Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

Opieka nad pacjentami wymagającymi zarówno leczenia przeciwzakrzepowego z powodu migotania przedsionków, jak i podwójnego leczenia antyagregacyjnego z powodu implantacji stentu lub przebytego ostrego zespołu wieńcowego stanowi olbrzymie wyzwanie nie tylko dla lekarzy pierwszego kontaktu, lecz także dla doświadczonych kardiologów. Liczba pacjentów, u których należy rozważyć zastosowanie potrójnej terapii, jest duża i stale wzrasta. 70-80% osób z migotaniem przedsionków dotyczą wskazania do stosowania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, a u 20-30% z nich współistnieje choroba niedokrwienna serca. Opinie na temat optymalnej terapii tej grupy pacjentów są często bardzo odmienne. Według jednych ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i ryzyko zakrzepicy w stencie należy stosować terapię trójlekową. Według innych ryzyko krwawień jest tak duże, że w czasie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego wystarczy

stosować jeden lek antyagregacyjny. Jeszcze inni proponują samą terapię antyagregacyjną.

Większość opinii dotyczących tego zagadnienia wynika z konsensusu ekspertów, a nie z dowodów naukowych uzyskanych w badaniach klinicznych z randomizacją. Omawiany dokument stanowi długo oczekiwaną i niezwykle wartościową próbę usystematyzowania zaleceń dotyczących jednoczesnego leczenia przeciwzakrzepowego i antyagregacyjnego. Choć opinia nawet najlepszych europejskich ekspertów nie zastąpi twardych dowodów naukowych, dokument wydany pod auspicjami ESC, współredagowany nie tylko przez ekspertów z grup roboczych zajmujących się zaburzeniami krzepnięcia, lecz także z sekcji ds. interwencji przezskórnych oraz sekcji ds. zaburzeń rytmu, z pewnością stanowi cenny drogowskaz dla lekarzy praktyków.

W dotychczasowych zaleceniach ESC dość niewiele miejsca poświęcano konieczności jednoczesnego przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego i antyagregacyjnego z powodu zabiegów PCI. W omawianym dokumencie podkreśla się względnie dużą częstość współistnienia wskazań do takiego postępowania. Przedstawiono w nim odmienne podstawy patofizjologiczne i etiologię epizodów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu migotania przedsionków oraz ostrych zespołów wieńcowych. Jednoznacznie wynika z nich potrzeba zastosowania dwóch rodzajów farmakoterapii – odpowiednio wpływających na osoczną kaskadę krzepnięcia i hamujących aktywność płytek krwi.

Kolejny raz wskazano na konieczność stosowania skali CHADS<sub>2</sub> (C – *congestive heart failure* [niewydolność serca], H – *hypertension* [nadciśnienie tętnicze], A – *age* [wiek >75. r.ż.], D – *diabetes* [cukrzyca], S – *stroke*) w celu oceny ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu migotania przedsionków. Jest to metoda łatwa do zastosowania, o udokumentowanej wartości predykcyjnej.<sup>1</sup> Warto wspomnieć o nowej skali służącej do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Skalę Birmingham 2009 o akronimie CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rozszerzono o nowe w stosunku do CHADS<sub>2</sub> czynniki ryzyka – VASc (V – *vascular disease*, A – *age 65-74*, S – *sex category*), takie jak choroba sercowo-naczyniowa w postaci przebytego zawału mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych lub występowania blaszek miażdżycowych w aortalii potwierdzonego w badaniach obrazowych, wiek >65. r.ż. i płeć żeńska. Dodatkowo zwiększono liczbę punktów przyznawanych za wiek >75. r.ż. do 2. Ryzyko ocenia się jako wysokie w przypadku uzyskania 2 pkt w skali, pośrednie w przypadku 1 pkt i niskie, gdy nie występuje żaden wymieniony czynnik ryzyka. Dzięki analizie statystycznej większej liczby czynników ryzyka nowa skala ma przewagę nad CHADS<sub>2</sub>.

Pacjenci z niskim lub pośrednim ryzykiem są w niewielkim stopniu narażeni na powikłania zakrzepowo-zatorowe. W przypadku wcześniej stosowanych skal ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych było niedoszacowane. Ceną wysokiej czułości skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc jest kwalifikacja znacznej liczby pacjentów do grupy wysokiego ryzyka, co wiąże się z koniecznością stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, podczas gdy na podsta-

wie skali CHADS<sub>2</sub> większość osób przypisywano do grupy obciążonej niskim lub pośrednim ryzykiem.<sup>6</sup>

Warto przypomnieć, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych występuje w każdej formie arytmii, a więc napadowej, przetrwałej i utrwalonej.<sup>2</sup> W przypadku zabiegów PCI – planowych i wykonywanych w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych – konieczne jest stosowanie leków antyagregacyjnych. Leczenie skojarzone zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Na podstawie wyników badania OASIS-5 pierwszy raz dowiedziano, że powikłania krwotoczne w trakcie leczenia ostrych zespołów wieńcowych wyraźnie zwiększają umieralność.<sup>7</sup> Aby ocenić ryzyko powikłań krwotocznych, opracowano odpowiednie skale. Warto zachęcać lekarzy do stosowania nie tylko skal stratyfikujących ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, ale również oceniających ryzyko powikłań krwotocznych. W praktyce klinicznej często używa się np. skali z badania CRUSADE opracowanej dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – *non-ST-segment-elevation myocardial infarction*),<sup>3</sup> dostępnej na stronie internetowej (<http://www.crusadebleedingscore.org/>), oraz prostszej skali opracowanej przez Nikolsky i wsp. dotyczącej procedur wykonywanych z dostępu udowego.<sup>4</sup> Warto podkreślić problem związany z praktycznym zastosowaniem metod oceny ryzyka krwawienia. Wynika on z tego, że te same cechy, np. wiek, przebyty epizod niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, są czynnikami ryzyka zarówno epizodów zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, bezwzględnie wymagający zastosowania leków przeciwzakrzepowych są zatem jednocześnie najbardziej narażeni na powikłania związane z tą terapią.

W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia należy wykonywać zabiegi PCI z dostępu promieniowego. Często spotykamy się z opinią, że ze względu na większe trudności techniczne związane z dostępem promieniowym powinien być on zarezerwowany dla pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Nie zgadzamy się z tym stanowiskiem i stosujemy dostęp promieniowy rutynowo, także w przypadku leczenia bifurkacji, o ile średnica obu balonów nie przekracza 3,5 mm. Dostęp udowy stosujemy tylko w przypadku konieczności zastosowania cewnika prowadzącego o średnicy 7F lub większej. Wybiórcze stosowanie dostępu promieniowego tylko u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych musi wynikać z mniejszej biegłości technicznej operatorów i niewątpliwie przyczynia się do większego odsetka niepowodzeń, co wiąże się z koniecznością zmiany dostępu na udowy.

U pacjentów ze wskazaniami do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego należy unikać stosowania stentów powlekanych lekami antyproliferacyjnymi (DES – *drug eluting stent*). Przed zastosowaniem inhibitorów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, a więc najczęściej czwartej grupy leków wpływających na hemostazę podczas PCI, bezwzględnie należy oszacować nie tylko spodziewane korzyści z takiego postępowania, lecz także ryzyko powikłań krwotocznych. U pacjentów wymagających przewlekłej terapii lekami antyagregacyjnymi i przeciwzakrzepowymi należy

---

stosować inhibitor pompy protonowej,<sup>5</sup> mimo że nie rozstrzygnięto jednoznacznie kontrowersji dotyczących niekorzystnej interakcji leków tej grupy z kłopidogrelem. W jednej z publikowanych ostatnio metaanaliz wykazano, że nosiciele jednego z alleli genu cytochromu P450 są narażeni na częstsze występowanie incydentów niedokrwienych w przypadku zażywania kłopidogrelu i inhibitorów pompy protonowej.<sup>8</sup> Przedstawione powyżej zalecenia są znane i stosowane przez większość lekarzy. Warto tylko wspomnieć, że decyzje kliniczne podejmowane w trybie nagłym nie zawsze są proste. W przypadku pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym często niemożliwe jest ustalenie wskazań do przewlekłego stosowania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Nawet w przypadku określenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych jako wysokiego lekarz wykonujący zabieg często staje przed trudną decyzją. W razie stwierdzenia długiego zwężenia, zwężenia w naczyniu o małej średnicy, zwłaszcza u chorego na cukrzycę, jesteśmy zmuszeni wybierać pomiędzy zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia restenozy w stencie metalowym a ewentualnymi powikłaniami krwotocznymi lub zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w przypadku zastosowania DES i konieczności przewznowienia podwójnego leczenia antyagregacyjnego.

Szczególnie interesującą propozycją jest kontynuacja stosowania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego podczas zabiegów PCI przy terapeutycznym zakresie INR, bez zastosowania dodatkowego leku przeciwzakrzepowego. Dotychczas w większości przypadków odstawiano doustne leki przeciwzakrzepowe i włączano heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową. Zabiegi wykonywano po zmniejszeniu INR <1,5-1,8. Nowy sposób postępowania nie wymaga zastosowania terapii pomostowej z użyciem heparyn, która zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych, zwłaszcza wynikających z dostępu naczyniowego. Unika się w ten sposób komplikacji związanych z oczekiwaniem na uzyskanie niższych wartości INR przed zabiegiem oraz długotrwałego powrotu do stabilnych, terapeutycznych wartości wskaźnika po wykonaniu zabiegu PCI. Rekomendacja ta nie ma zastosowania w dwóch przypadkach. Takiego postępowania nie można wdrożyć u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, którzy w trakcie PCI powinni otrzymać heparynę, bez straty czasu na kontrolę INR. Drugim odstępstwem powinny być planowe zabiegi angioplastyki przewlekłych okluzji, które są obciążone zwiększonym ryzykiem perforacji naczynia, a więc są to sytuacje, kiedy może być wymagane szybkie odwrócenie leczenia przeciwzakrzepowego.

Konsensus stanowi udaną próbę uzupełnienia wytycznych o metody postępowania u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu migotania przedsionków poddawanych zabiegom PCI. Usystematyzowano w nich dotychczasowy stan wiedzy i wskazano optymalny sposób postępowania w poszczególnych sytuacjach klinicznych. Ponieważ przeprowadzono niewielką liczbę dużych badań klinicznych z randomizacją, w których zajmowano się tą problematyką, nie dziwi, że większość rekomendacji to zalecenia klasy IIa i tylko nieliczne osiągnęły poziom wiarygodności B.

Należy się spodziewać nowych sposobów leczenia przeciwzakrzepowego, np. z zastosowaniem dabigatranu, który w prewencji udaru w zależności od zastosowanej dawki okazał się równie skuteczny lub skuteczniejszy od warfaryny i wiąże się z podobnym lub większym ryzykiem powikłań krwotocznych.<sup>9</sup> Rozwija się farmakoterapia, ewoluują także zabiegi PCI. Kardiologia interwencyjna dysponuje obecnie nowymi technologiami, które umożliwiają skrócenie podwójnej terapii antyagregacyjnej po zabiegu. Dostępne są nie tylko balony pokryte paklitaksem, stosunkowo skutecznie zapobiegające restenozie, lecz także stenty produkowane z wykorzystaniem najnowszych technolo-

gii, dzięki którym dochodzi do zdecydowanie szybszej endotelizacji powierzchni stentu. Obie te metody pozwalają znacznie skrócić czas podwójnej terapii antyagregacyjnej. Zaawansowane są badania zarówno nad nowymi substancjami o właściwościach antyproliferacyjnych, przeciwzapalnych, jak i polimerami pozbawionymi wad substancji pierwszej generacji. Udowodniono bowiem, że polimery stosowane w stentach takich jak Cypher i Taxus mogą generować reakcje zapalne oraz przyczyniać się do występowania lokalnego wykrzepiania leżącego u podłoża zakrzepicy w stentach. Mamy też nadzieję, że wkrótce pojawią się stenty, które w całości będą ulegać biodegradacji.

#### Piśmiennictwo:

1. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22):2864-70.
2. Fraberg L, Hammar N, Rosenquist M, et al. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31(8):967-75.
3. 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) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
4. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, 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.
5. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-1909.
6. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137(2):263-72.
7. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
8. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor co-administration. A systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:134-143.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.