

# Rozpoznawanie i ocena krwawień związanych z przyjmowaniem leków antyagregacyjnych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej

## W SKRÓCIE

Terapia antyagregacyjna jest popartym dowodami, ujętym we wskazaniach na całym świecie standardem leczenia chorych z zakrzepicą o podłożu miażdżycowym. Zalecenia te nie są jednak zbyt dokładnie przestrzegane zarówno przez lekarzy, jak i chorych. Częstą tego przyczyną jest wzrost ryzyka krwawienia spowodowany leczeniem antyagregacyjnym. Opracowano wiele programów mających na celu zwiększenie przestrzegania wskazań postępowania terapeutycznego. Mimo częściowego sukcesu takich działań, w tym wdrożenia zaleceń Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines, Guidelines Applied in Practice oraz American Heart Association's Get With the Guidelines and a Science Advisory, szacuje się, że obecnie mniej niż 50% chorych na zakrzepicę na podłożu miażdżycowym poddaje się leczeniu antyagregacyjnemu zgodnie z zaleceniami. W bazach PubMed i MEDLINE wyszukano piśmiennictwo obejmujące okres od 1 stycznia 1983 r. do 15 maja 2008 r., poświęcone ocenie ryzyka wystąpienia krwawienia związanego z różnymi terapiami antyagregacyjnymi. Z prac wybrano odpowiednie badania kliniczne, rejestry danych z badań obserwacyjnych oraz inne badania poświęcone leczeniu i zaleceniom. Niniejsza praca przeglądowa przyczynia się do zrozumienia korzyści i ryzyka związanego z leczeniem antyagregacyjnym chorych z zakrzepicą o podłożu miażdżycowym.

ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery bypass grafting*), CI – przedział ufności (confidence interval), CLARITY – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy, COMMIT – Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial, COX-2 – cyklooksygenaza 2, CURE – Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events, DISPERSE-2 – Dose Confirmation Study Assessing Antiplatelet Effects of AZD6140 vs. Clopidogrel in non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction, ER – o przedłużonym uwalnianiu (*extended release*), GUSTO – Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries, HR – wskaźnik zagrożenia (*hazard ratio*), MI – zawał mięśnia sercowego (*myocardial infarction*), NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa (*percutaneous coronary intervention*), TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu (*transient ischemic attack*), TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction, TRITON – Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel

**D**ysponujemy znaczną liczbą dowodów wskazujących na korzyści z wtórnej prewencji w postaci leczenia antyagregacyjnego chorych, u których w przeszłości wystąpił ostry epizod zakrzepowy o podłożu miażdżycowym.<sup>1</sup> Na podstawie tych danych AHA (American Heart Association) i ACC (American College of Cardiology) opublikowały zalecenia, które mają służyć lekarzom jako ramy postępowania we wtórnej prewencji u chorych z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych lub niedokrwienych.<sup>2-5</sup> W wytycznych tych zaleca się częstsze stosowanie

leków ograniczających ryzyko takich zdarzeń<sup>6</sup> i lekarze powinni się ściśle do nich stosować.

Wiele działań doprowadziło do poprawy przestrzegania uzgodnionych zaleceń. Na przykład opublikowanie wytycznych CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), Guidelines Applied in Practice oraz programu AHA Get With the Guidelines<sup>6-8</sup> wpłynęło na poprawę przestrzegania zaleceń dotyczących prewencji wtórnej – obecnie >90% (wzrost z ok.

Marc Cohen, MD

Cardiac Catheterization Laboratory, Newark Beth Israel Medical Center, Newark, NJ, and Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

Expanding the Recognition and Assessment of Bleeding Events Associated

With Antiplatelet Therapy in Primary Care

Mayo Clin Proc. 2009; 84(2): 149-160

Tłum. Marianna Grązewicz

Tabela 1. Systemy klasyfikacji w ocenie krwawień<sup>a22-24</sup>

Piśmiennictwo	Najcięższe	Średnio ciężkie	Najmniej ciężkie
TIMI <sup>22</sup>	Duże: krwawienie wewnętrz-czaszkowe; krwawienie jawne ze spadkiem stężenia Hb $\geq 5$ g/dl; spadek Hct $\geq 15\%$	Małe: spontaniczny krwimocz makroskopowy; spontaniczne krwawe wymioty; występowanie krwawienia ze spadkiem stężenia Hb $\geq 3$ g/dl, ale Hct $\leq 15\%$	Nieistotne: Utrata krwi niewystarczająca do uznania krwawienia za duże lub małe
GUSTO <sup>23</sup>	Ciężkie: ze skutkiem śmiertelnym, krwawienie wewnętrz-mózgowe, znamienne zaburzenia hemodynamiczne wymagające leczenia	Średnio ciężkie: krwawienie wymagające przetoczenia krwi	Łagodne: krwawienie o nasileniu niewymagającym transfuzji lub nieprowadzące do zaburzeń hemodynamicznych
BleedScore <sup>24</sup>	Zagrażające życiu (6 punktów w skali): wymagające przetoczenia krwi, krwawienie wewnętrz-czaszkowe, krwawienie zagrażające życiu	Wewnętrzne (3 punkty w skali): krwiaki, krwawienie z nosa, krwawienie z ust lub pochwy, smoliste stolce, krwawienie w oku, krwimocz, krwawe wymioty	Powierzchnowe (1 punkt w skali): łatwe siniaczenie, krwawienie z drobnych skaleczeń, wybroczyny

<sup>a</sup>Terminologię wykorzystywaną do opisu ciężkości krwawienia w każdym z systemów klasyfikacji zaznaczono pogrubioną czcionką. GUSTO – Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. Hb – hemoglobina, Hct – hematokryt, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

81%) chorych w USA jest wypisywanych ze szpitala po przebyciu ostrym zespole wieńcowym z receptą na lek antyagregacyjny.<sup>6,8,9</sup>

Niekoniecznie jednak przekłada się to na długookresowe przyjmowanie leku czy przestrzeganie przez chorego zaleconej terapii. Informacje uzyskane z baz danych ośrodków ambulatoryjnych wskazują na to, że w 2002 r. tylko 30% chorych z zakrzepicą o podłożu miażdżycowym przyjmowało kwas acetylosalicylowy w ramach rutynowego leczenia,<sup>10</sup> a dane z Duke Databank for Cardiovascular Disease z tego samego roku wykazały, że prawie 30% pacjentów, którym przepisano kwas acetylosalicylowy, nie przyjmowało go systematycznie.<sup>11</sup> Informacja ta jest niepokojąca, ponieważ słabe przestrzeganie zaleceń terapii antyagregacyjnej w ramach wtórnej terapii prewencyjnej wiąże się ze znacznie gorszymi wynikami leczenia.<sup>12-15</sup>

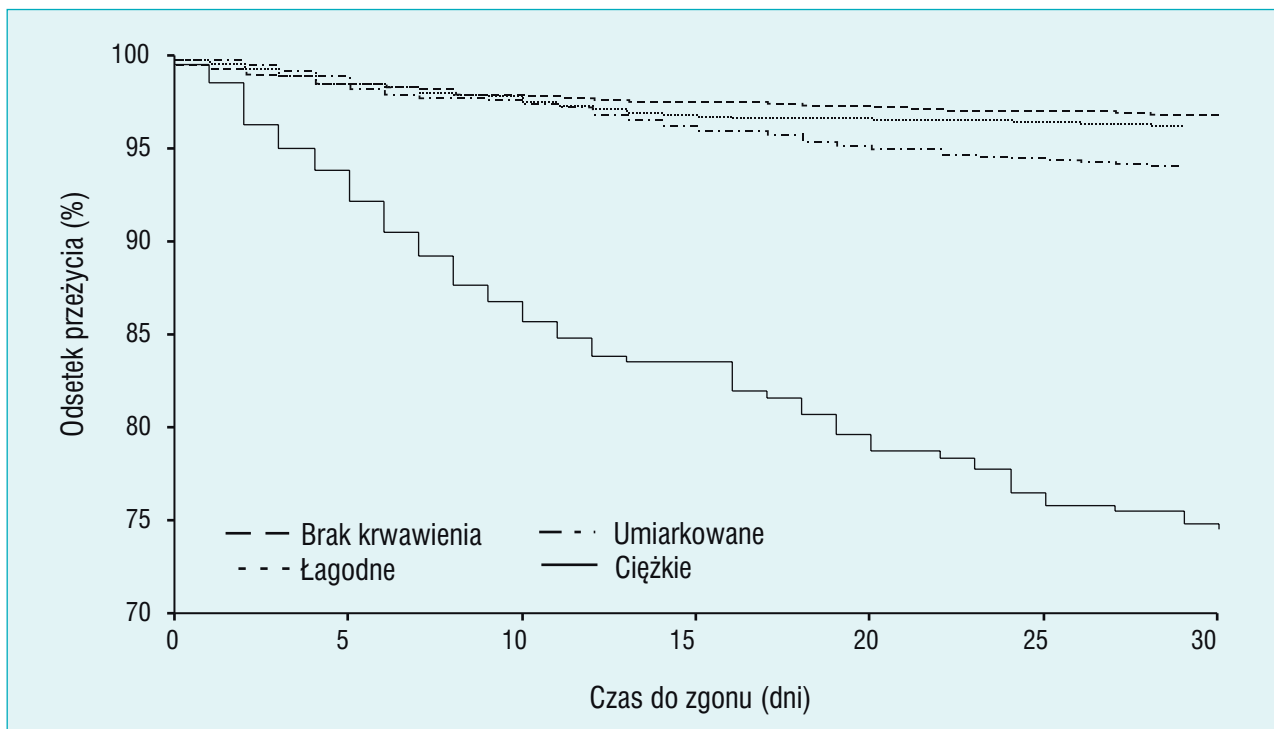
Na przepisywanie leków oraz przestrzeganie ich przyjmowania może wpływać wiele czynników. Jednym z nich jest zapewne przeszacowanie ryzyka krwawienia w porównaniu z korzystnym działaniem terapii antyagregacyjnej na układ sercowo-naczyniowy. Bazy PubMed i MEDLINE przeszukano pod kątem piśmiennictwa obejmującego okres od 1 stycznia 1983 r. do 15 maja 2008 r., poświęconego ocenie ryzyka krwawienia związanego z różnymi terapiami antyagregacyjnymi. W celu wyszukania istotnych badań klinicznych, rejestrów danych z badań obserwacyjnych oraz innych badań poświęconych leczeniu i zaleceniom posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *antiplatelet therapy (i specific agents), safety, tolerability, bleeding classification, cardiovascular risk, benefit to risk i treatment recommendations*. W niniejszej pracy dokonujemy przeglądu danych dotyczących ryzyka krwa-

wienia, jakie towarzyszy terapii antyagregacyjnej, schematów klasyfikacji wykorzystywanych do stratyfikacji ciężkości krwawienia oraz wpływu krwawienia na przestrzeganie zalecanego leczenia. Przeprowadzimy też analizę strategii pomagającej w długookresowym przestrzeganiu zaleceń do wykorzystania przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

### Ryzyko krwawienia: ocena ilościowa, klasyfikacja i związek z wynikiem leczenia

Przyjmowaniu każdego leku antyagregacyjnego towarzyszy wzrost ryzyka powikłań w postaci krwawienia, brak jednak ogólnie przyjętej definicji dużego krwawienia. Jak wykazały niedawne analizy dużych randomizowanych badań klinicznych, różne skale pomiarowe stosowane do określania powikłań w postaci krwawienia znacząco się różnią.<sup>16</sup> Często prowadzi to do różnic w zgłaszanych odsetkach dużych krwawień między badaniami oraz rozbieżności w szacowanym wpływie krwawienia na wyniki leczenia.

W czasach, kiedy leczenie polegało na rozpuszczaniu skrzepliny, a więc zanim doszło do upowszechnienia przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention, PCI*) lub u progu długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej, obejmującej m.in. stosowanie heparyny o niskiej masie cząsteczkowej, klopidogrelu lub dipyrydamolu, opracowano dwie główne skale oceny krwawienia: TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) i GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries)<sup>17-21</sup> (tab. 1). Skala TIMI do oceny dużych i małych krwawień wykorzystuje obiektywne kryteria laboratoryjne (np. stężenia hemoglobiny),<sup>22</sup> podczas gdy skala GUSTO



□ Rycina 1. Krzywe przeżywalności Kaplana–Meiera w 30-dniowej śmiertelności w zależności od ciężkości krwawienia, wykorzystujące kryteria Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occulted Coronary Arteries do analizy danych uzyskanych dla 26 452 chorych z ostrym zespołem wieńcowym uczestniczących w 4 randomizowanych badaniach kontrolnych.<sup>21</sup> Wartości p log-rank wynoszą 0,20 dla krwawienia łagodnego w porównaniu z niewystępowaniem krwawienia, <0,001 dla krwawienia łagodnego w porównaniu z krwawieniem umiarkowanym oraz p<0,001 dla krwawienia umiarkowanego w porównaniu z krwawieniem ciężkim. Przedruk z „Am J Kardiol”,<sup>21</sup> za zgodą wydawnictwa Elsevier, ©2005.

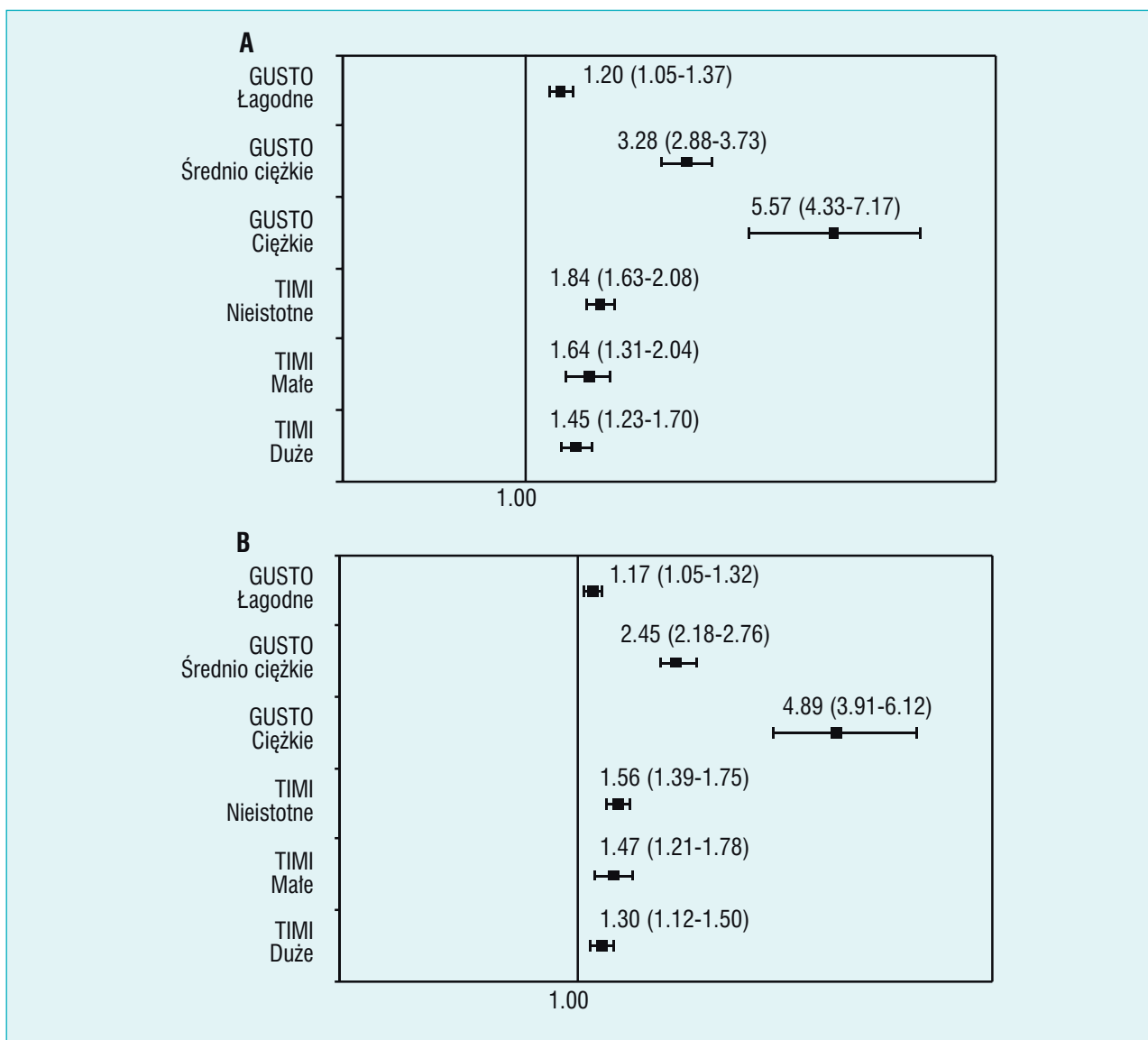
w większym stopniu opiera się na ocenie klinicznej (np. wymagającym leczenia zaburzeniu hemodynamiki, krwawieniu wymagającym przetoczenia krwi), jest zatem bardziej subiektywna.<sup>23</sup>

Choć powikłania w postaci krwawienia wiążą się z gorszymi wynikami leczenia (zgon lub zawał mięśnia sercowego) w porównaniu z przypadkami, w których krwawienie nie występuje, wpływ ten jest najwyraźniejszy w przypadku krwawienia poważnego; wskaźniki umieralności, zarówno 30-dniowe, jak i 6-miesięczne, rosną wraz ze wzrostem ciężkości krwawienia ocenianego według skali GUSTO (ryc. 1).<sup>21</sup> Trend ten jest również wyraźny w przypadku chorych z krwawieniem łagodnym, choć w mniejszym stopniu. Po 30 dniach i po 6 miesiącach łagodne krwawienie wiązało się ze znaczącym wzrostem skorygowanych wskaźników zagrożenia (*hazard ratio*, HR) zgonem oraz łącznie zgonem i zawałem mięśnia sercowego u chorych z krwawieniem ocenionym jako łagodne według skali GUSTO.<sup>21</sup> W retrospektywnej analizie obejmującej chorych poddanych PCI odsetki zgonów po roku były wyższe także u pacjentów z dużym krwawieniem według kryteriów skali TIMI niż u chorych z krwawieniem małym lub bez krwawienia.<sup>18</sup>

Gdy do analizy związku między krwawieniem a wynikami leczenia wykorzystano obie skale, w miarę wzrostu ciężkości krwawienia ocenionego według skali GUSTO stwierdzono stopniowy wzrost ryzyka zgonu lub zawału mięśnia sercowego po 30 dniach i po 6 miesiącach; tymczasem dla wszystkich stopni ciężkości krwawienia ocenianych według skali TIMI ryzyko zgonu lub zawału mięśnia ser-

cowego było zbliżone (ryc. 2, a i b).<sup>25</sup> Skonstruowano odrębne modele dla każdego stopnia ciężkości. Kryteriami doboru były: wiek, płeć, masa ciała, miejsca krwawienia, cukrzyca, palenie tytoniu, dusznica, choroby tętnic obwodowych, leczenie przed randomizacją, przebyty zawał mięśnia sercowego, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w chwili randomizacji, częstość akcji serca w chwili randomizacji, klasyfikacja Killipa oraz przypisany schemat leczenia. Związek ten pozostawał stały dla każdej skali stosowanej w modelu obejmującym ciężkość krwawienia jako współzmienną zależną od czasu,<sup>22</sup> co wskazuje na to, że ocena krwawienia na podstawie klinicznych kryteriów (GUSTO) może być lepszym wskaźnikiem rokowniczym niż skala oparta na wynikach badań laboratoryjnych (TIMI), co pośrednio podkreśla wagę zaangażowania lekarza w monitorowanie chorych z zakrzepicą o podłożu miażdżycowym.

Mimo tych odkryć skale TIMI i GUSTO nie znajdują uniwersalnego zastosowania w ocenie powikłań w postaci krwawienia. Spośród 13 badań, których przegląd dokonali Steinhubl i wsp.,<sup>16</sup> w 9 stosowano skale swoiste dla danego badania. Choć występują między nimi pewne podobieństwa, są też istotne różnice, takie jak spadek stężenia hemoglobiny lub liczba przetoczonych jednostek krwi kwalifikujących krwawienie jako duże oraz podział dużych krwawień na podgrupy: ciężkie i zagrażające życiu.<sup>16</sup> Takie różnice w definiowaniu krwawień prowadzą do trudności w porównaniu wyników badań klinicznych, szczególnie pod względem skuteczności różnych terapii i związanego z nimi ryzyka powikłań.<sup>26</sup>



□ Rycina 2. Dopasowane wskaźniki zagrożenia (95% przedziały ufności) dla zgonu lub zawału mięśnia sercowego po 30 dniach (a) i po 6 miesiącach (b) w wyniku pogorszenia wyrażonego punktacją stopnia krwawienia na podstawie kryteriów Global Utilization of Streptokinase i t-PA dla Occluded Coronary Arteries (GUSTO) i Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ciężkości krwawienia w zebranej analizie danych z badań Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy i Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network.<sup>25</sup> Skonstruowano odrębne modele dla każdego stopnia ciężkości krwawienia. Dane dopasowano pod względem wieku, płci, masy ciała, miejsca krwawienia, cukrzycy, palenia tytoniu, dusznicy w wywiadzie, choroby naczyń obwodowych, leczenia przed randomizacją, zawału mięśnia sercowego w chwili włączenia do badania, ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w chwili włączenia do grupy badanej, częstości akcji serca w chwili włączenia do grupy badanej, klasy wg klasyfikacji Killipa oraz przypisanego schematu leczenia. Przedruk z „J Am Coll Cardiology”<sup>25</sup> za zgodą Elsevier, ©2006.

Retrospektywna analiza 17 901 kolejnych chorych poddanych PCI obejmująca przypadki z jednego ośrodka wykazała, że powikłania w postaci dużego krwawienia z tętnicy udowej (tzn. duży krwiak, duże krwawienie z tętnicy udowej oraz krwotok zaostrzewnowy) są silnymi czynnikami predykcyjnymi umieralności w ciągu 30 dni (HR, 9,96; 95% przedział ufności [CI], 6,94-14,30;  $p < 0,001$ ).<sup>27</sup> W badaniu tym wykazano także, że przetoczenie krwi w ciągu 7 dni od PCI jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym 30-dniowej śmiertelności; ryzyko zgonu rośnie wraz z liczbą przetoczonych jednostek krwi.

Innym rodzajem krwawienia, które często towarzyszy terapii antyagregacyjnej, jest tzw. krwawienie dokuczliwe (*nuisance bleeding*), takie jak krwawienie z zacięć przy goleniu czy płamica. Choć nie są to zdarzenia zagrażające życiu, mogą prowadzić do nieprzebrzegania przez chorych zaleconego leczenia. Wykazano, że u takich pacjentów po przerwaniu leczenia antyagregacyjnego dochodzi do gwałtownej aktywacji płytek,<sup>28</sup> co prowadzi do zwiększenia u nich ryzyka nawrotowych zdarzeń niedokrwiennych. Ponieważ skale TIMI i GUSTO nie uznają takich krwawień za po-

Tabela 2. Zalecenia podjęcia terapii antyagregacyjnej dla swoistych zaburzeń krzepliwości

Wskazanie	Zalecane leczenie
Wtórne zapobieganie udarowi lub przemijającemu niedokrwieniu mózgu <sup>30,31</sup>	Kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, kwas acetylosalicylowy z dipyrydamolem o przedłużonym uwalnianiu
Po ostrym zespole wieńcowym lub przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentu <sup>a2-5,32</sup>	Kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym (do 12 miesięcy)
Choroba tętnic obwodowych <sup>30</sup>	Kłopidogrel (jako alternatywa dla leczenia kwasem acetylosalicylowym)

<sup>a</sup>Rada Naukowa, w której skład weszło wiele organizacji kardiologicznych, rozszerzyła zalecaną długość trwania podwójnej terapii antyagregacyjnej do co najmniej 12 miesięcy po wprowadzeniu stentu uwalniającego lek, ze względu na zwiększone ryzyko późnej zakrzepicy w przypadku, gdy leczenie kłopidogrelem zostanie przerwane w ciągu 3-6 miesięcy od wykonania przezskórnej interwencji wieńcowej.

ważne, ich zastosowanie w tym przypadku może prowadzić do przecenienia stosunku korzyści do ryzyka terapii antyagregacyjnej.<sup>29</sup> Niedawno wprowadzono kolejną skalę oceny ciężkości krwawienia, BleedScore, w której przedstawia się sumę skutków małych epizodów krwawienia u chorych poddanych długotrwałemu leczeniu antyagregacyjnemu (tabela 1).<sup>24</sup> Choć jest ona dodatkowym narzędziem do oceny krwawienia, nie została dotychczas oceniona w kontekście klinicznym i może komplikować porównania wyników różnych badań. Konieczne jest opracowanie standardowej skali oceny krwawienia uwzględniającej zwłaszcza wpływ krwawień dokuczliwych, do których może dochodzić przy długotrwałym stosowaniu terapii antyagregacyjnej.

### Profil korzyści i ryzyka związanych z terapią antyagregacyjną

Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych poświęconych terapii antyagregacyjnej wykazała ponad 25% redukcję ryzyka ciężkich zdarzeń naczyniowych (tj. zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, zgon z przyczyn naczyniowych) u chorych z niestabilną dusznicą, ostrym zawałem mięśnia sercowego, udarem, przemijającym niedokrwieniem mózgu (*transient ischemic attack*, TIA), chorobą tętnic wieńcowych, chorobą tętnic obwodowych lub dużym ryzykiem zatorowości.<sup>1</sup> Choć proporcjonalna redukcja częstości występowania ciężkich zdarzeń naczyniowych była różna u chorych należących do różnych grup ryzyka, bezwzględne ryzyko wystąpienia krwawień ze skutkiem śmiertelnym oraz dużych krwawień bez skutku śmiertelnego towarzyszące terapii antyagregacyjnej było małe, a całkowita śmiertelność znamienne ograniczona. Wskazuje to, że korzyści sercowo-naczyniowe takiego leczenia są większe niż ryzyko dużego krwawienia.<sup>1</sup> W aktualnych zaleceniach jest więc propagowane stosowanie terapii antyagregacyjnej, szczególnie kwasu acetylosalicylowego, u chorych z zakrzepicą o podłożu miażdżycowym.<sup>5,30,31</sup> Co więcej, różnym grupom pacjentów zaleca się stosowanie dwulekowej terapii antyagregacyjnej (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel lub kwas acetylosalicylowy i dipyrydamol o przedłużonym uwalnianiu), z wyjątkiem sytuacji, w których ryzyko zakrzepicy jest bardzo małe lub chory nie toleruje jednego z leków (tab. 2).

Choć ryzyko krwawienia wzrasta w przypadku stosowania terapii łączonych lekami antyagregacyjnymi, w przypadku większo-

ści chorych stosunek korzyści do ryzyka nadal wskazuje na przewagę takiego leczenia<sup>32</sup> (tab. 3). W badaniu CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) stosowanie kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym znamienne zmniejszało ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (względne ryzyko równe 0,80 w porównaniu z chorymi otrzymującymi sam kwas acetylosalicylowy;  $p < 0,001$ ).<sup>33</sup> Choć w grupie przyjmującej kłopidogrel zgłaszano znamienne więcej krwawień niż w grupie placebo (3,7% v. 2,7%;  $p = 0,001$ ), częstość występowania krwawień zagrażających życiu nie była podwyższona (2,2% v. 1,8%;  $p = 0,13$ ), co wskazuje na dobry profil korzyści i ryzyka.<sup>33</sup> W przeciwieństwie do badania CURE wyniki badań CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy)<sup>36</sup> i COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)<sup>35</sup> nie wykazały znamiennego wzrostu ryzyka wystąpienia dużego krwawienia u chorych przyjmujących kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy w porównaniu z pacjentami leczonymi samym kwasem acetylosalicylowym. Podobnie jak w badaniu CURE terapia łączona istotnie poprawiała rokowanie (w CLARITY wyrażone częstością występowania zatoru w tętnicy prowadzącej do zawału potwierdzonego w angiografii lub zgonu albo nawrotowego zawału mięśnia sercowego przed angiografią; w COMMIT – częstością zgonów w szpitalu, ponownego zawału i udaru oraz zgonów w szpitalu ze wszystkich przyczyn). W badaniu European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia zdarzenia związane z niedokrwieniem rzadziej występowały u pacjentów z niedokrwieniem mózgu pochodzenia tętniczego otrzymujących kwas acetylosalicylowy i dipyrydamol niż u chorych otrzymujących sam kwas acetylosalicylowy, z redukcją ryzyka bezwzględnego o 1% rocznie.<sup>40</sup> Ponadto w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wyłącznie kwas acetylosalicylowy chorzy leczeni kwasem acetylosalicylowym z dipyrydamolem doświadczali mniejszej liczby powikłań w postaci dużego krwawienia oraz takiej samej liczby powikłań w postaci małego krwawienia.<sup>40</sup>

Tak dobry stosunek korzyści do ryzyka nie obejmuje wszystkich populacji chorych czy wszystkich terapii antyagregacyjnych. Niedawne wyniki badania TRITON-TIMI 38 (Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) wskazały trudności

Tabela 3<sup>33-41</sup>

Korzyści kliniczne i ryzyko krwawienia związane z 2 głównymi antyagregacyjnymi terapiami dwulekowymi: kwas acetylosalicylowy plus klopidogrel lub kwas acetylosalicylowy plus dipirydamol<sup>a</sup>

Piśmiennictwo	Grupa chorych	Pierwszorzędowy parametr oceny końcowej	Wpływ na		Wpływ terapii dwulekowej na pierwszorzędowy parametr oceny końcowej	Komentarz
			Duże krwawienia	Małe krwawienia		
Kwas acetylosalicylowy plus klopidogrel						
CURE <sup>33</sup>	NSTEMI (n=12 562)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI bez skutku śmiertelnego lub udar podczas 3- do 12-miesięcznej obserwacji	Znamienny wzrost z 2,7% do 3,7% (p=0,001)	Znamienny wzrost z 2,4% do 5,1% (p<0,001)	Znamienny spadek z 11,4% do 9,3% (p=0,001)	Na każdym 1000 pacjentów przyjmujących klopidogrel 6 może wygrać transfuzji
CREDO <sup>34</sup>	PCI (n=2116)	MI ze skutkiem śmiertelnym lub udar w ciągu 12 miesięcy	Nieznamienne	Nieznamienne	Znamienny spadek z 11,5% do 8,5% (p=0,02)	
COMMIT <sup>35</sup>	Acute MI (n=45 852)	Zgon, ponowny zawał lub udar	Nieznamienne	Znamienny wzrost z 3,1% do 3,6% (p=0,005)	Znamienny spadek z 10,1% do 9,2% (p=0,002)	4,7±1,7 więcej małych krwawień na 1000 pacjentów
CLARITY <sup>36</sup>	STEMI (n=3491)	Zator tętnicy w angiografii, zgon lub MI przed angiografią lub zgon, lub MI przed dniem 8. albo wypisem w przypadku chorych niepoddanych angiografii	Nieznamienne	Nieznamienne	Znamienny spadek z 21,7% do 15,0% (p<0,001)	Złożony parametr oceny końcowej po 30 dniach znacząco obniżony, z 14,1% do 11,6% (p=0,003)
Kwas acetylosalicylowy plus dipirydamol						
AICLA <sup>37</sup>	Udar niedokrwienny lub TIA (n=604)	Zawał mózgu zakończony zgonem lub niezakończony zgonem	1/198 (kwas acetylosalicylowy) v. 2/202 (kwas acetylosalicylowy plus dipirydamol)	4/198 (kwas acetylosalicylowy) v. 5/198 (kwas acetylosalicylowy plus dipirydamol)	Nieznamienne	Za duże krwawienie uznano krwawe wymioty, małe krwawienia oznaczają wszystkie inne typy krwotoku
ESPS <sup>38</sup>	Wczesniejszy udar, TIA lub odwracalny deficyt neurologiczny związany z niedokrwieniem (n=2500)	Udar lub zgon z dowolnej przyczyny	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Znamienny spadek z 22,6% do 15,2% (p<0,001)	Porównywano z placebo (nie kwasem acetylosalicylowym); nie monitorowano krwawienia



EPSP2 <sup>39</sup>	Wcześniejszy udar lub TIA (n=6602)	Udar, zgon, udar i zgon łącznie	Nieznamiennie	Nieznamiennie	Nieznamiennie	Udar: znamienny spadek z 12,6% do 9,5% (p=0,006); udar lub zgon: spadek z 20,0% do 17,3% (p=0,056); zgon: nieznamiennie	
ESPRIT	Wcześniejszy udar lub TIA (n=2739)	Zgon z powikłań naczyniowych, udar lub MI bez skutku śmiertelnego, duże krwawienie bez skutku śmiertelnego	Nieznamiennie	Nieznamiennie	Nieznamiennie	Spadek z 16% do 13%, nie stwierdzono zmianności	Mniej dużych krwawień przy terapii dwulekowej, ale nieznamienne
ProfESS <sup>41</sup>	Wcześniejszy udar (n=20 332)	Nawrotowy udar	Nieznamiennie	Nieznamiennie	Nie dotyczy	Brak różnic w częstości nawrotów udaru: 9,0% dla kwasu acetylosalicylowego plus ER-dipyrydamol w porównaniu z klopido- pidogrelem (p = 0,78)	Terapia łączona kwas acetylosalicylowy plus ER-dipyrydamol w porównaniu z klopido- grelem
Antithrombotic Trialists Collaboration <sup>1</sup>	Chorzy z wysokim ryzykiem okluzji naczyniowej (n=135 000)	MI bez skutku śmiertelnego, udar bez skutku śmiertelnego lub zgon z powikłań naczyniowych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wzrost częstości dużych krwotoków związanych z leczeniem dipyrydamolem w porównaniu z klopido- grelem	Nie monitorowano krwawienia; metaanaliza

<sup>a</sup> Wszystkie porównania dotyczą terapii dwulekowych i monoterapii kwasem acetylosalicylowym; wyjątki zaznaczono w kolumnie „Komentarze”. AICLA – Accidents, Ischemiques Cerebraux Lies a l’Atherosclerose; CLARITY – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy; COMMIT – Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial; CREDO – Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation; CURE – Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events; ER – o przedłużonym uwalnianiu (extended release); ESPRIT – European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial; ESPS – European Stroke Prevention Study; MI – zawał mięśnia sercowego (myocardial infarction); NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction); PCI – przeszkoła interwencja wiertcowa (percutaneous coronary intervention); ProfESS – Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes; STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (ST-segment elevation myocardial infarction); TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu (transient ischemic attack)

w równoważeniu korzyści i ryzyka u chorych.<sup>42</sup> Choć wśród osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy i prasugrel obserwowano spadek całkowitej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstości zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem oraz udarów niezakończonych zgonem (HR, 0,81; 95% CI, 0,73-0,90;  $p < 0,001$ ), u chorych poddanych PCI wykazano też statystycznie znamienne wzrost częstości krwawień w porównaniu z chorymi otrzymującymi kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel (HR, 1,32; 95% CI, 1,03-1,68;  $p = 0,03$ ).<sup>42</sup> W podgrupie chorych poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (*coronary artery bypass grafting*, CABG) ryzyko krwawienia było znamienne wyższe (HR, 4,73; 95% CI, 1,90-11,82;  $p < 0,001$ ). Ryzyko krwawienia związane z prasugrelem jest prawdopodobnie niedoszacowane, ponieważ chorzy w badaniu TRITON byli włączani do niego po przejściu angiografii wieńcowej, co zmniejszyło szanse na to, że będą wymagali CABG. U chorych przyjmujących prasugrel jedno dodatkowe krwawienie ze skutkiem śmiertelnym (w porównaniu z leczonymi kłopidogrelem) przypadło na zapobiegnięcie jednemu zgonowi z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych.<sup>43</sup>

Choć ryzyko dużego krwawienia było zwiększone w całej populacji chorych objętych badaniem TRITON, wydaje się ono jeszcze wyższe u pacjentów starszych z licznymi chorobami oraz w innych subpopulacjach chorych.<sup>43</sup> Analiza podgrup w badaniu TRITON wykazała, że u osób otrzymujących prasugrel korzyść kliniczna netto jest mniejsza w podgrupach chorych w wieku  $\geq 75$  lat lub ważących  $< 60$  kg w porównaniu z osobami leczonymi kłopidogrelem (odpowiednio HR, 0,99; 95% CI, 0,81-1,21;  $p = 0,89$ ; i HR, 1,03; 95% CI, 0,69-1,53;  $p = 0,89$ ); obserwacja ta jest wynikiem redukcji klinicznej skuteczności i wyższej całkowitej częstości występowania krwawień.<sup>42</sup> U przyjmujących prasugrel chorych po przebytych udarze lub TIA częściej występowały duże krwawienia według skali TIMI ( $p = 0,06$ ) i krwotok wewnątrzczaszkowy ( $p = 0,02$ ) niż u pacjentów leczonych kłopidogrelem po przebytych zdarzeniach w naczyniach mózgowych.<sup>42</sup> Ponadto istotny wzrost liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, udarów bez skutku śmiertelnego lub niezwiązanych z CABG dużych krwawień niezakończonych zgonem (HR, 1,54; 95% CI, 1,02-2,32;  $p = 0,04$ ), obserwowany u leczonych prasugrelem chorych po przebytych zdarzeniach w naczyniach mózgowych, wskazuje na to że u tych pacjentów należy unikać podawania takiego leku.<sup>42</sup> Stosowanie prasugrelu nie wiązało się z nadmiernym krwawieniem u objętych badaniem TRITON chorych z cukrzycą ( $n = 3100$ ), co wskazuje na to, że ta szczególna grupa pacjentów wysokiego ryzyka może odnieść korzyści ze stosowania tego leku. Ogólnie jednak, choć zastosowanie prasugrelu wiązało się z silniejszym hamowaniem czynności płytek oraz większą supresją klinicznych zdarzeń niedokrwienych, ryzyko wystąpienia dużego, zagrażającego życiu krwawienia było podwyższone w większości populacji chorych.

W obserwacji prowadzonej przez 2,4 roku (mediana) w ramach randomizowanego badania Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes ER-dipyrydamol nie wykazywał większej skuteczności w zapobieganiu nawrotowym udarom niż kłopidogrel, natomiast był gorzej tolerowany. Częstość występo-

wania nawrotowych udarów u osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dawce 25 mg dwa razy dziennie plus ER-dipyrydamol w dawce 200 mg wyniosła 9%, a u osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu raz dziennie – 8,8% ( $p = 0,78$ ). Duże krwotoki, w tym krwotok wewnątrzczaszkowy, występowały częściej w grupie leczonej ER-dipyrydamolem niż w grupie kłopidogrelu. Co więcej, bóle głowy prowadzące do zaprzestania leczenia były częstsze w grupie leczonej ER-dipyrydamolem (5,9%) w porównaniu z khortą otrzymującą kłopidogrel (0,9%).<sup>41</sup>

Niedawno oceniano skuteczność AZD6140 – odwracalnego antagonisty receptora adenylozynodwufosforanu – u chorych z miażdżycą tętnic i ostrym zespołem wieńcowym.<sup>44-46</sup> W badaniu porównującym działanie kłopidogrelu (75 mg/24h) z AZD6140 (50, 100 lub 200 mg dwa razy dziennie lub 400 mg/24h) u pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy (75-100 mg/24h) Husted i wsp.<sup>45</sup> wykazali silniejsze działanie antyagregacyjne oraz wydłużenie czasu krwawienia u chorych otrzymujących AZD6140. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były małe krwawienia i duszność; oba zdarzenia występowały częściej u chorych przyjmujących wyższe dawki AZD6140 niż u pacjentów otrzymujących kłopidogrel lub AZD6140 w dawce 50 mg.<sup>45</sup>

W badaniu DISPERSE-2 (Dose Confirmation Study Assessing Anti-Platelet Effects of AZD6140 vs. Clopidogrel in non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction) AZD6140 podawany dwa razy dziennie w dawce 90 lub 180 mg porównano z kłopidogrelem podawanym w bolusie 300 mg, a następnie w dawce 75 mg/24h, w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym.<sup>44-46</sup> Stosowanie AZD6140 prowadziło do znamienne wyższego hamowania płytek, w sposób zależny od dawki ( $79\% \pm 22\%$  dla 90 mg dwa razy dziennie;  $95\% \pm 8\%$  dla 180 mg dwa razy dziennie) w porównaniu z kłopidogrelem ( $64\% \pm 22\%$ ;  $p < 0,02$ ); nie wykazano różnic w częstości występowania zdefiniowanych przez protokół badania dużych krwawień.<sup>46</sup> Obserwowano wzrost częstości małych krwawień u chorych przyjmujących AZD6140; w grupie tej częściej dochodziło do przerwania leczenia z powodu występowania krwawień niż w grupie otrzymującej kłopidogrel.<sup>44</sup> Chorzy przyjmujący AZD6140 zgłaszali też występowanie duszności, niedociśnienia i mdłości,<sup>44</sup> co może przyczynić się do nieprzestrzegania zalecanego leczenia i wpływać na całkowity profil korzyści i ryzyka. Doświadczenia z prasugrelem i AZD6140 uwidaczniają potrzebę zachowania ostrożności przy stosowaniu nowych, poddanych względnie ograniczonej ocenie leków antyagregacyjnych.

### Wyważenie korzyści i ryzyka w podgrupach chorych

Ryzyko krwawienia nie jest jednakowe dla wszystkich grup chorych; w niektórych podgrupach może występować podwyższone ryzyko dużego krwawienia związane z czynnikami takimi jak starszy wiek, cukrzyca, zaburzenia pracy nerek, płeć żeńska lub nadciśnienie w wywiadzie (tab. 4).<sup>17-21,27</sup>

Zwiększone ryzyko związane z wiekiem, płcią żeńską i zaburzeniem pracy nerek może wynikać z tego, że każda z tych podgrup chorych wydaje się metabolizować lek inaczej niż populacja



Tabela 4. Czynniki ryzyka dużego krwawienia u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Czynnik ryzyka	Eikelboom i wsp., <sup>17</sup> 2006 (N=34 126) <sup>b</sup>	Kinnaird i wsp., <sup>18</sup> 2003 (N=10 974) <sup>c</sup>	Moscucci i wsp., <sup>19</sup> 2003 (N=24 045) <sup>d</sup>	Rao i wsp., <sup>21</sup>	Manoukian i wsp., <sup>20</sup> 2005 (N=26 452) <sup>e</sup>
Starszy wiek	√	√	√	√	√
Cukrzyca	√	√	√	√	√
Zaburzenia czynności nerek	√	√	√	√	√
Płeć żeńska		√	√	√	√
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie		√	√	√	√
SBP lub MAP	√		√		
Udar w wywiadzie	√			√	
Nieprawidłowości odcinka ST ≥1 mm	√				√
Niedokrwistość					√
Krwawienie w wywiadzie			√		
Wcześniejsza PCI				√	
Wzrost stężenia biomarkerów sercowych					√

<sup>a</sup>Znakiem „√” oznaczono czynniki o znamienym związku z dużym krwawieniem, określonym na podstawie analizy regresji wielu zmiennych.

<sup>b</sup> Chorzy ujęci w rejestrze Organization to Assess Ischemic Syndromes (OASIS) oraz uczestniczący w badaniach OASIS-2 i Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events.

<sup>c</sup> Baza danych obejmująca chorych poddanych PCI w latach 1991-2000.

<sup>d</sup> Chorzy ujęci w Global Registry of Acute Coronary Events.

<sup>e</sup> Uczestnicy badań Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries IIb, Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network A and B oraz Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy.

<sup>f</sup> Uczestnicy badania strategii Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage.

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (*mean arterial pressure*), PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (*percutaneous coronary intervention*), SBP – ciśnienie krwi skurczowe (*systolic blood pressure*).

ogólna.<sup>2,5</sup> Wykazano, że w przypadku kobiet i starszych chorych właściwe monitorowanie terapii przeciwzakrzepowej pozwala na utrzymanie dodatniego stosunku korzyści do ryzyka.<sup>2,5</sup> Niska wartość stosunku korzyści do ryzyka terapii antyagregacyjnej u chorych z zaburzeniem pracy nerek skłoniła AHA (American Heart Association) do wydania zalecenia, aby wszyscy pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi zostali objęci badaniami pod kątem choroby nerek.<sup>42</sup> Powikłania w postaci krwawienia, będące wynikiem zaburzenia czynności płytek oraz błędów w dawkowaniu, mogą zniżyć korzyści leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; tacy chorzy często otrzymują niewystarczające dawki leków antyagregacyjnych, przyczyną jest prawdopodobnie obawa przed wystąpieniem krwawienia.<sup>48</sup> Kolejnym powikłaniem jest restenoza po PCI, której ryzyko wystąpienia jest wyższe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.<sup>2,48</sup> U takich chorych należy ocenić klirens kreatyniny i odpowiednio dopasować dawkę leków metabolizowanych przez nerki.<sup>2</sup>

Do wzrostu ryzyka krwawienia mogą przyczyniać się także czynniki proceduralne i terapeutyczne. Leczenie w szpitalu za pomocą wysoce aktywnych leków przeciwzakrzepowych i antyagregacyjnych (takich jak inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, hirudyna, leki rozpuszczające skrzeplinę czy bivalirudyna) lub zabiegów inwazyjnych (w tym angioplastyki wieńcowej, angioplastyki balonikowej, PCI lub CABG) także zwiększa częstość występowania krwawień.<sup>17-20,27</sup>

### Działanie antyagregacyjne i ryzyko krwawienia związane z innymi powszechnie stosowanymi lekami

Lekarze zalecają niekiedy przyjmowanie pewnych suplementów i preparatów dostępnych bez recepty, które mogą mieć wpływ na aktywność płytek lub wchodzić w interakcje z lekami antyagregacyjnymi. Kwasy tłuszczowe omega-3 (tran) wykazały korzystne działanie w postaci wzmocnienia stabilności płytek miażdżycowych,<sup>49</sup> a Food and Drug Administration ogłosiła, że istnieją

**Tabela 5. Prowadzenie leczenia antyagregacyjnego oraz chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi wymagającymi interwencji chirurgicznej<sup>a</sup>**

Ryzyko krwotoku okołoperacyjnego		Ryzyko powikłań mózgowo-naczyniowych i sercowo-naczyniowych	
	Niskie >6 miesięcy po MI, PCI plus BMS, CABG lub udarze; >12 miesięcy w przypadku powikłań	Średnie 6-24 tygodni po MI, PCI plus BMS, CABG lub udarze (bez powikłań); >12 miesięcy po DES; stenty wysokiego ryzyka (długie, bliskie, liczne, zachodzące, w małych naczyniach, rozwidłone); niska EF, cukrzyca	Wysokie <6 tygodni po MI, PCI, BMS, CABG; <6 miesięcy po, takie same jeśli wystąpią komplikacje; <12 miesięcy po DES wysokiego ryzyka; <2 tygodnie po udarze
Niskie ryzyko (na ogół transfuzja nie jest konieczna; obwodowy, plastyczny lub ogólny zabieg chirurgiczny; biopsja; drobny zabieg ortopedyczny, zabieg ENT i ogólny zabieg chirurgiczny; endoskopia, zabieg w komorze przedniej gałki ocznej, ekstrakcja zęba lub inny zabieg stomatologiczny)	Zabieg z wyboru: OK; kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego	Zabieg z wyboru: OK; kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu (jeśli przepisane)	Zabieg z wyboru: opóźnić; zabieg konieczny lub nagły: OK; kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu
Średnie ryzyko (transfuzja często wymagana; zabieg chirurgiczny w jamie brzusznej; zabieg chirurgiczny sercowo-naczyniowy; duży ortopedyczny zabieg chirurgiczny, zabieg ENT, operacja plastyczna; operacja endoskopowa w drogach moczowych)	Zabieg z wyboru: OK; kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego	Zabieg z wyboru: opóźnić; zabieg absolutnie konieczny: OK, kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu (jeśli przepisane)	Zabieg z wyboru: opóźnić; zabieg konieczny lub nagły: OK; kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu
Wysokie ryzyko (możliwe krwawienie w zamkniętej jamie ciała; neurochirurgiczny zabieg wewnątrz czaszki, zabieg w kanale kręgowym, zabieg w komorze tylnej gałki ocznej)	Zabieg z wyboru: OK; przerwać podawanie kwasu acetylosalicylowego (maksimum 7 dni)	Zabieg z wyboru: opóźnić; zabieg absolutnie konieczny: OK, kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego lub zastąpić go ibuprofenem; przerwać leczenie klopidogrelem	OK tylko w przypadku zabiegu koniecznego lub nagłego; kontynuować leczenie kwasem acetylosalicylowym: połączyć z tirofibanem/eptifibatydem i heparyną

<sup>a</sup> BMS – stent niepowlekany (*bare-metal stent*), CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery bypass graft*), DES – stent uwalniający lek (*drug-eluting stent*), EF – frakcja wyrzutowa (*ejection fraction*), ENT – ucho, nos, gardło (*ear, nose, and throat*), MI – zawał mięśnia sercowego (*myocardial infarction*), PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa (*percutaneous coronary intervention*). Przedruk za „Br J Anaesth”, 70 za zgodą Elsevier, ©2007.

dowody dotyczące korzystnego wpływu tych związków na układ krążenia.<sup>50</sup> Przegląd trzech dużych kontrolowanych badań (n=32 000) wykazał, że przyjmowanie preparatów zawierających kwasy tłuszczowe omega-3, kwas dokozaheksaenowy oraz kwas eikozapentaenowy wiąże się z 19-45% redukcją częstości zdarzeń dotyczących układu krążenia.<sup>51</sup> Inne powszechnie stosowane suplementy, w tym wyciągi z miłorzębu (*Ginkgo biloba*), żeń-szenia,

zielonej herbaty, papai, dziurawca i imbiru oraz koenzym Q, także wpływają na aktywność antyagregacyjną i mogą zaburzać aktywność leków przeciwzakrzepowych.<sup>52</sup>

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inhibitory cyklo-oksigenazy 2 (COX-2), leki przeciwbólowe powszechnie stosowane w leczeniu bólu towarzyszącego zapaleniu stawów, zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i częstość występo-

wania zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>53,54</sup> Aby zminimalizować ryzyko krwawienia w przewodzie pokarmowym, u chorych, którzy muszą stosować leczenie antyagregacyjne w ramach kardioprotekcji oraz NLPZ lub inhibitory COX-2 w celu zwalczania bólu w zapaleniu stawów, lekarze powinni rozważyć zastosowanie inhibitorów pompy protonowej.<sup>55</sup> Należy także wziąć pod uwagę wykorzystanie NLPZ pozbawionych niektórych cech typowych dla tej grupy (*tweener NSAIDs*), które w niewielkich dawkach hamują tylko COX-2 i są uznawane za bezpieczniejsze leki przeciwpalne, z których stosowaniem jest związane mniejsze ryzyko krwawienia.<sup>56</sup> Biorąc pod uwagę ograniczone wykorzystanie inhibitorów COX-2 (ze względu na związane z ich przyjmowaniem zdarzenia sercowo-naczyniowe), preferowaną opcją u chorych wymagających kardioprotekcji i leków zmniejszających ból związanych z zapaleniem stawów może być jednoczesne stosowanie NLPZ i środków ochraniających przewód pokarmowy.<sup>54</sup>

### Przestrzeganie przez chorych schematu leczenia a jego wyniki

Choć prowadzono wiele badań poświęconych związkowi między dużym krwawieniem a wynikiem leczenia, mniej uwagi poświęcono wpływowi wystąpienia krwawienia na przestrzeganie przez chorych zaleceń. Niedawno opublikowano opis przypadku przedstawiający pacjenta, u którego w ciągu 30 dni od wypisu po implantacji stentu doszło do wystąpienia objawów dusznicy i który przystąpił do przerwania leczenia antyagregacyjnego (prasugrel plus kwas acetylosalicylowy) z powodu powtarzających się krwawień z zacięć przy gołeniu.<sup>28</sup> U pacjenta wykazano wzrost stężenia biomarkerów aktywacji płytek powyżej stężeń odnotowanych wcześniej, w czasie wystąpienia ostrego zdarzenia naczyniowego,<sup>28</sup> co zwiększyło prawdopodobieństwo hiperkoagulacji i związanych z nią powikłań. W badaniu CURE 21,1% chorych otrzymujących kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy trwale przerwało przyjmowanie leków w porównaniu z 18,8% chorych przyjmujących wyłącznie kwas acetylosalicylowy.<sup>33</sup> Choć w badaniu tym nie dokumentowano powodów przedwczesnego przerwania leczenia, w innych badaniach<sup>29</sup> wykazano, że działania niepożądane są najczęstszą przyczyną zaprzestania przyjmowania leków. Coraz częściej lekarze zdają sobie sprawę z tego, że nawet powikłania w postaci krwawień dokuczliwych mogą prowadzić do przerwania leczenia przez niektórych pacjentów, zwłaszcza że korzyści z terapii antyagregacyjnej nie są dla nich na pierwszy rzut oka widoczne.<sup>28,57</sup>

Wpływ krwawień dokuczliwych jest także wyraźnie widoczny w badaniach klinicznych. Analiza COMMIT ujawniła, że krwawienie i inne działania niepożądane oraz PCI z wyboru były najczęstszymi przyczynami przerywania leczenia antyagregacyjnego.<sup>35</sup> W badaniu DISPERSE-2 chorzy przyjmujący ADZ6140 przerywali leczenie częściej niż pacjenci przyjmujący kłopidogrel (2,4% w grupie 90 mg, 1,5% w grupie 180 mg i 0,9% w grupie kłopidogrelu).<sup>44</sup> W badaniu TRITON-TIMI 38 wykazano, że liczba chorych przerywających leczenie z powodu krwawienia była większa w grupie chorych przyjmujących prasugrel niż kłopidogrel, a różnica ta była istotna statystycznie (2,5% v. 1,4%;  $p < 0,001$ ).<sup>42</sup>

Pacjenci nieprzestrzegający zaleconego leczenia stają w obliczu znamienne podwyższonego ryzyka niepowodzenia leczenia – od 1,5-krotnego wzrostu ryzyka ponownej hospitalizacji po 9-krotny wzrost ryzyka zgonu.<sup>13,14,58</sup> Wykazano również, że po przerwaniu terapii antyagregacyjnej czynność płytek osiąga wyższy poziom aktywności niż w czasie pierwotnego ostrego zdarzenia.<sup>28</sup> W rzeczywistości zjawisko określane jako oporność antyagregacyjna (kiedy u chorego dochodzi do wystąpienia drugiego zdarzenia niedokrwiennego mimo stosowania terapii antyagregacyjnej) jest z większym prawdopodobieństwem wynikiem nieprzestrzegania zalecanego leczenia niż nieskuteczności leku, ponieważ częstość występowania oporności na ogół odzwierciedla częstość nieprzestrzegania zalecanego leczenia.<sup>28,57,59,60</sup> Czynniki zidentyfikowane jako główne predyktory niestosowania się do zalecanego leczenia u chorych z chorobą sercowo-naczyniową to: depresja,<sup>61,62</sup> zespół stresu pourazowego,<sup>58</sup> stan cywilny wolny,<sup>62</sup> niski poziom wykształcenia<sup>14,62</sup> oraz przyjmowanie wielu leków.<sup>62</sup>

Choć krwawienie jest niewątpliwie najczęstszym zdarzeniem niepożądanym towarzyszącym terapii antyagregacyjnej, to inne, rzadsze objawy, takie jak wysypka, bóle głowy, skurcze, ból stawów, mdłości, wymioty i zaparcia, także mogą wpływać na nieprzestrzeganie leczenia. Ból głowy, który szczególnie często towarzyszy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego z ER-dipyrydamolem we wtórnej prewencji udarów lub TIA, może dotyczyć nawet 39% chorych<sup>40,63,64</sup> i jest częstą przyczyną przerwania leczenia.<sup>40</sup> Bóle głowy są na ogół najsilniejsze 2-3 godziny po przyjęciu leków, co jest zbieżne ze szczytem stężenia dipyrydamolu przyjmowanego doustnie.<sup>65</sup> Częstość występowania bólu głowy podczas tego rodzaju terapii maleje jednak w miarę upływu czasu,<sup>63,65</sup> chorych należy zatem zachęcać do kontynuowania przyjmowania leków w okresie występowania silnych bólów głowy.

### Wpływ poglądów lekarza

Podczas gdy nieprzestrzeganie przez pacjentów zalecanego leczenia stanowi główny problem przy ocenie ryzyka, błędne rozumienie przez lekarzy ryzyka krwawienia może prowadzić do przerwania terapii przez chorych. Na przykład pacjentom można błędnie doradzić przerwanie leczenia antyagregacyjnego przed zabiegami stomatologicznymi. U chorych może wprawdzie dochodzić do nieco przedłużonego krwawienia podczas zabiegów stomatologicznych, ale do ich kontroli wystarczają miejscowe działania hemostatyczne, a wystąpienie niekontrolowanego krwawienia w trakcie zabiegu lub po nim jest mało prawdopodobne.<sup>66,67</sup> AHA i American Dental Association zalecają, aby chorzy przyjmujący kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy kontynuowali terapię dwulekową w trakcie zabiegów stomatologicznych.<sup>68</sup>

Innymi zabiegami, przy których lekarze często zalecają przerwanie terapii antyagregacyjnej, są: kolonoskopia, endoskopia, wewnątrzgałkowa implantacja soczewki, biopsja gruczołu krokowego oraz zabieg chirurgiczny naczyń krwionośnych.<sup>69</sup> Metaanaliza wykazała, że kontynuacja przyjmowania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego nie zwiększa ryzyka u tych chorych, z wyjątkiem pacjentów po przezcewkowym usunięciu gruczołu krokowego.

**Tabela 6. Zalecenia służące przestrzeganiu leczenia**

1. Komunikacja i przypominanie choremu o ważnej roli przestrzegania zalecanej terapii, konsekwencjach przerwania leczenia oraz oczekiwanych zdarzeniach niepożądanych<sup>28,57</sup>
2. Zaangażowanie w leczenie pacjentów i ich rodzin poprzez edukację i grupy wsparcia<sup>71</sup>
3. Zwracanie szczególnej uwagi na chorych z grupy ryzyka przerwania leczenia (mężczyźni, osoby samotne, osoby cierpiące na depresję lub zespół stresu pourazowego, osoby o niskim stopniu wykształcenia oraz przyjmujące wiele leków)<sup>61,62</sup>
4. Regularne zadawanie chorym pytań dotyczących krwawień dokuczliwych i innych zdarzeń niepożądanych (np. bólu głowy) oraz zachęcanie do kontynuowania leczenia<sup>63,65</sup>
5. W przypadku podejrzenia, że doszło do przerwania leczenia, rozważenie wykonania testu na czynność płytek<sup>60,72</sup>
6. Doradzanie chorym, aby nie przerywali leczenia antyagregacyjnego, gdy poddają się zabiegom dentystrycznym lub innym drobnym inwazyjnym zabiegom chirurgicznym<sup>68</sup>
7. W przypadku chorych, u których w trakcie dwulekowej terapii antyagregacyjnej wystąpi krwawienie, rozważenie raczej zmniejszenia dawki kwasu acetylosalicylowego niż zaprzestania stosowania któregośkolwiek z leków<sup>73</sup>
8. Włączenie w proces leczenia chorych innych przedstawicieli służby zdrowia, w tym z ośrodków prowadzonych przez pielęgniarki, oraz z programów z udziałem farmaceutów.<sup>74,75</sup>

go.<sup>69</sup> Po PCI korzyści z terapii dwulekowej kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym są tak znaczące, że zaleca się raczej opóźnienie wykonania zabiegu z wyboru niż przerwanie leczenia.<sup>70</sup> W tabeli 5 przedstawiono proponowany schemat postępowania u chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi wymagającymi zabiegu chirurgicznego, przyjmujących leki antyagregacyjne.

### Zalecenia służące kontynuacji przestrzegania leczenia przez chorych

Wyniki badań wskazują, że terapia antyagregacyjna jest rzadziej stosowana u chorych objętych opieką podstawową niż u pacjentów pozostających pod opieką specjalisty.<sup>10</sup> Lekarze pierwszego kontaktu powinni przyjąć aktywniejszą rolę w monitorowaniu i leczeniu pacjentów, którzy zostali wypisani ze szpitala. Poniżej przedstawiamy listę zaleceń dla lekarzy pierwszego kontaktu odnoszącą się do monitorowania i postępowania w przypadku chorych przyjmujących leczenie antyagregacyjne po ostrym zdarzeniu naczyniowym (tab. 6<sup>28,57,60-63,65,68,71-75</sup>):

Upewnić się, że chorzy rozumieją konieczność przyjmowania zalecanych leków oraz rodzaj i ciężkość działań niepożądanych, które mogą wystąpić, w tym małych krwawień (z dziąseł, drobnych skaleczeń) oraz siniaków. Podczas każdej kolejnej wizyty zawsze należy pytać pacjenta o zdarzenia niepożądane terapii, w tym drobne krwawienia i powstawanie siniaków. Należy zachęcać chorych do przestrzegania schematu leczenia, nawet jeśli wystąpi

u nich dokuczliwe krwawienie, i informować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza, jeśli wystąpi większe krwawienie lub objawy budzące poważne obawy (np. przedłużające się krwawienie z nosa, krwawe wymioty, krwiomocz).<sup>28,57</sup>

Włączyć chorych i ich rodziny w proces leczenia obejmujący zmiany w stylu życia oraz przestrzeganie zalecanej terapii. Zachęcać pacjentów do poszerzania wiedzy na temat ich choroby w celu pozyskania nowych wskazówek pomagających w przestrzeganiu zalecanego leczenia. Pacjenci posiadający większą wiedzę na temat swojej choroby będą bardziej zaangażowani w dyskusję z lekarzem, lepiej poinformowani i z większym prawdopodobieństwem podejmą racjonalne decyzje dotyczące ich zdrowia w przyszłości.<sup>71</sup>

Zwracać szczególną uwagę na chorych, u których ryzyko przerwania leczenia jest wysokie, w tym mężczyzn, osoby samotne, osoby z zaburzeniami psychiatrycznymi, takimi jak depresja lub zespół stresu pourazowego, osoby o niskim stopniu wykształcenia oraz przyjmujące wiele leków.<sup>61,62</sup> Włożyć więcej wysiłku w edukację i promocję zdrowia u takich pacjentów. Udzielać porad ułatwiających kontynuację terapii wielolekowych (np. sugerować korzystanie z dostępnych w aptekach kasetek do dawkowania leków). Jeśli to konieczne, skierować chorych z depresją lub zespołem stresu pourazowego do psychiatry lub odpowiedniej poradni.

Regularnie pytać pacjentów o krwawienie dokuczliwe i inne zdarzenia niepożądane (np. bóle głowy) oraz ich wpływ na przestrzeganie zaleconego leczenia. Zachęcać chorych do kontynuowania leczenia pomimo tych zdarzeń, np. informować, że bóle głowy towarzyszące przyjmowaniu ER-dipyrydamolu prawdopodobnie ulegną osłabieniu w miarę trwania leczenia.<sup>63,65</sup>

W przypadku podejrzenia, że chory nie stosuje zalecanego leczenia, należy wziąć pod uwagę zlecenie testu na czynność płytek. Choć niektórzy lekarze mogą korzystać z takich testów do oceny skuteczności terapii antyagregacyjnej, obiektywna ocena czynności płytek może też stanowić dobry wskaźnik przestrzegania leczenia i być konieczna w przypadku chorych, którzy są nie do końca szczerzy w rozmowie na temat przestrzegania zaleconej terapii.<sup>60,72</sup>

Zalecać chorym, aby kontynuowali leczenie antyagregacyjne również w trakcie zabiegów stomatologicznych.<sup>68</sup> W przypadku wątpliwości co do ryzyka krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego w jamie ustnej lub innych procedur chirurgicznych z wyboru należy skonsultować się z kardiologiem, pod którego opieką znajduje się chory, zanim doradzi się przerwanie leczenia antyagregacyjnego. Jeśli leczenie antyagregacyjne zostanie przerwane, należy je po zabiegu podjąć tak szybko, jak tylko możliwe.<sup>68</sup>

W przypadku chorych, u których dojdzie do krwawienia w trakcie stosowania dwulekowej terapii antyagregacyjnej, rozważyć raczej zmniejszenie dawki kwasu acetylosalicylowego niż przerwanie stosowania któregośkolwiek z leków. Badania obserwacyjne wykazały, że częstość krwawień w trakcie stosowania dwulekowej terapii antyagregacyjnej jest związana bezpośrednio z dawką kwasu acetylosalicylowego oraz że stosowanie jego niższych dawek wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawienia, ale podobną skutecznością.<sup>73</sup>

W opiekę nad pacjentem włączyć innych pracowników służby zdrowia. Zaangażowanie klinik prowadzonych przez pielęgniarki [instytucje nefunkcjonujące w Polsce – przyp. red.] oraz programów współpracy obejmujących farmaceutów zwiększa przestrzeganie przyjmowania przez chorych leków stosowanych w prewencji wtórnej.<sup>74,75</sup>

## Wnioski

Przestrzeganie zasad prewencji wtórnej, zarówno przez chorych, jak i przez lekarzy, stanowi kluczowy element wpływający na wynik leczenia. Istnieje wiele przyczyn nieprzestrzegania zaleconej terapii. Głównymi czynnikami wydają się zdarzenia niepożądane. W przypadku terapii antyagregacyjnej najważniejszy jest wzrost ryzyka krwawienia. Choć jest to powikłanie zgłaszane w badaniach klinicznych poświęconych terapiom antyagregacyjnym, ze względu na stosowanie różnych – pod względem kryteriów definicji krwawienia i jego kategoryzacji – skal oceny krwawienia, jego rzeczywista rola kliniczna jest trudna do oceny i porównania między badaniami. Na nieprzestrzeganie leczenia mogą też wpływać po-

strzeganie ryzyka krwawienia oraz nieznanomość zaleceń przez lekarza. Można też nie docenić wpływu czynników dokuczliwych, takich jak małe krwawienia, jako elementu wpływającego na niestosowanie się do zaleceń.

Troska lekarza, pacjentów i rodzin może mieć wpływ na zapobieganie nieprzestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Lekarze pierwszego kontaktu często są tymi, którzy tworzą najsilniejszy związek z chorymi poprzez stałą opiekę; mają zatem wyjątkową pozycję, która pozwala im nie tylko na identyfikację zdarzeń niepożądanych, ale także czynników socjoekonomicznych i psychologicznych, które wpływają na przestrzeganie zalecanego leczenia. Joseph B. Kirsner trafnie napisał w „Journal of the American Medical Association”: „Związek między pacjentem a lekarzem jest potężną siłą terapeutyczną działającą synergistycznie z lekami”.<sup>76</sup>

Adres do korespondencji

Marc Cohen, MD, Cardiac Catheterization Laboratory, Newark Beth Israel Medical Center, 201 Lyons Avenue at Osborne Terrace, Newark, NJ 07112 (marcohen@sbhcs.com).

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

### Piśmiennictwo:

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in BMJ. 2002; 324 (7330):141]. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):974]. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-e157.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al; 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2008;117(6):e162]. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):296-329. Epub 2007 Dec 10.
4. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al; 2005 Writing Committee. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2008;117(6):e161]. *Circulation*. 2007 Jan;117(2):261-295. Epub 2007 Dec 13.
5. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute [published correction appears in *Circulation*. 2006;113(22):e847]. *Circulation*. 2006;113(19):2363-2372.
6. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, Liljestrand J, Peto R. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):203-209.
7. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292(17):2096-2104.
8. Mehta RH, Montoyo CK, Gallogly M, et al; GAP Steering Committee of the American College of Cardiology. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA*. 2002;287(10):1269-1276.
9. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, et al. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):2027-2034.
10. Stafford RS, Monti V, Ma J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS Med*. 2005 Dec;2(12):e353. Epub 2005 Nov 15.
11. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):203-212. Epub 2006 Jan 9.
12. Glynn RJ, Buring JE, Manson JE, LaMotte F, Hennekens CH. Adherence to aspirin in the prevention of myocardial infarction: the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med*. 1994;154(23):2649-2657.
13. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2667-2674. Epub 2006 Oct 19.
14. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):2803-2809. Epub 2006 Jun 12.
15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-2130.
16. Steinhubl SR, Kasrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J*. 2007;154(1):3-11.
17. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006 Aug 22;114(8):774-782. Epub 2006 Aug 14.
18. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2003;92(8):930-935.
19. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al; GRACE Investigators. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815-1823.
20. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1362-1368. Epub 2007 Mar 9.
21. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Nov;96(9):1200-1206. Epub 2005 Sep 12.
22. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(1):1-11.
23. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction [published correction appears in *N Engl J Med*. 1994;331(4):277]. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-682.
24. Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials—proposal of a new classification [published correction appears in *Am J Cardiol*. 2007;100(3):562]. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 15;99(2):288-290. Epub 2006 Nov 27.
25. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 21;47(4):809-816. Epub 2006 Jan 26.
26. Cohen M, Alexander KP, Rao SV. Bleeding after antithrombotic therapy in patients with acute ischemic heart disease: is it the drugs or how we use them? *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Dec;26(3):175-182. Epub 2007 Dec 15.



27. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994-2005. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2008;1(2):202-209.
28. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, Malinin AI, Lowry DR. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):863-866.
29. Hugtenburg JG, Blom AT, Kisoensingh SU. Initial phase of chronic medication use; patients' reasons for discontinuation. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):352-354.
30. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)—summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(9):1383-1397.
31. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation.* 2006;113(10):e409-e449.
32. Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(4):289-297.
33. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [published corrections appear in *N Engl J Med.* 2001;345(23):1716 and 2001;345(20):1506]. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
34. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [published correction appears in *JAMA.* 2003;289(8):987]. *JAMA.* 2002;288(19):2411-2420.
35. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-1621.
36. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1179-1189. Epub 2005 Mar 9.
37. Boussier MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke.* 1983;14(1):5-14.
38. ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points. *Lancet.* 1987;2(8572):1351-1354.
39. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1-13.
40. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2007;369(9558):274]. *Lancet.* 2006;367(9523):1665-1673.
41. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1238-1251. Epub 2008 Aug 27.
42. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001-2015. Epub 2007 Nov 4.
43. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition—navigating between scylla and charybdis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2078-2081. Epub 2007 Nov 4.
44. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al; DISPERSE-2 Investigators. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2196]. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1844-1851. Epub 2007 Oct 23.
45. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006 May;27(9):1038-1047. Epub 2006 Feb 13.
46. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov;50(19):1852-1856. Epub 2007 Oct 23.
47. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a Science Advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation.* 2006 Sep 5;114(10):1083-1087. Epub 2006 Aug 7.
48. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2283]. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1343-1353.
49. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9356):477-485.
50. US Food and Drug Administration. FDA announces qualified health claims for omega-3 fatty acids [press release]. September 8, 2004. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01115.html>. Accessed December 16, 2008.
51. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchiolini R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection [published correction appears in *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):730]. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):324-332.160 *Mayo Clin Proc.* • February 2009;84(2):149-160 • [www.mayoclinicproceedings.com](http://www.mayoclinicproceedings.com) BLEEDING EVENTS ASSOCIATED WITH ANTIPLATELET THERAPY
52. Basila D, Yuan CS. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thromb Res.* 2005;117(1-2):49-53.
53. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs [published correction appears in *N Engl J Med.* 1999;341(7):548]. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1888-1899.
54. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-1528.
55. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies [editorial]. *N Engl J Med.* 2005;352(3):287-289.
56. Weideman RA, Kelly KC, Kazi S, et al. Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: a historical cohort analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1322-1328.
57. Serebruany VL. The "clopidogrel resistance" trap [editorial]. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 15;100(6):1044-1046. Epub 2007 Jul 6.
58. Shemesh E, Yehuda R, Milo O, et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2004;66(4):521-526.
59. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147(2):293-300.
60. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):973-975.
61. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2508-2513.
62. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006;151(1):185-191.
63. Lipton RB, Bigal ME, Kolodner KB, et al. Acetaminophen in the treatment of headaches associated with dipyridamole-aspirin combination. *Neurology.* 2004;63(6):1099-1101.
64. Redman AR, Ryan GJ. Analysis of trials evaluating combinations of acetylsalicylic acid and dipyridamole in the secondary prevention of stroke. *Clin Ther.* 2001;23(9):1391-1408.
65. Theis JG, Deichsel G, Marshall S. Rapid development of tolerance to dipyridamole-associated headaches. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):750-755.
66. Ardekanian L, Gaspar R, Peled M, Brenner B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc.* 2000;131(3):331-335.
67. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment [published correction appears in *J Am Dent Assoc.* 2004;135(1):28]. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(11):1492-1497.
68. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):734-739.
69. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and metaanalysis. *J Intern Med.* 2005;257(5):399-414.
70. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth.* 2007 Sep;99(3):316-328. Epub 2007 Jul 23.
71. Field K, Ziebland S, McPherson A, Lehman R. 'Can I come off the tablets now?' a qualitative analysis of heart failure patients' understanding of their medication. *Fam Pract.* 2006 Dec;23(6):624-630. Epub 2006 Jul 11.
72. von Pape KW, Strupp G, Bonzel T, Bohner J. Effect of compliance and dosage adaptation



of long term aspirin on platelet function with PFA-100 in patients after myocardial infarction [letter]. *Thromb Haemost.* 2005;94(4):889-891.

73. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003 Oct 7;108(14):1682-1687. Epub 2003 Sep 22.

74. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart.* 1998;80(5):447-452.
75. Haggerty SA, Cerulli J, Zeolla MM, Cottrell JS, Weck MB, Faragon JJ. Community pharmacy Target Intervention Program to improve aspirin use in persons with diabetes. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2005;45(1):17-22.
76. Kirsner JB. The most powerful therapeutic force. *JAMA.* 2002;287(15):1909-1910.



### Komentarz:

prof. dr hab. med. Janina Stępińska  
Kierownik Kliniki Wad Nabytych Serca i Oddziału Intensywnej Terapii Kardiologicznej  
Instytut Kardiologii, Warszawa

## Współpraca lekarzy opieki podstawowej z pacjentami – podstawowy warunek poprawy odległych wyników leczenia.

Artykuł Marca Cohena opublikowany w „Mayo Clinic Proceedings” ma na celu ułatwienie oceny ryzyka i korzyści z wielomiesięcznego leczenia antyagregacyjnego zalecanego u coraz większej liczby chorych. Autor zwraca uwagę na kilka ważnych elementów. Pierwszy z nich to przestrzeganie zaleceń, które pacjenci otrzymali po wyjściu ze szpitala. To ogromny problem współczesnej medycyny. Autor sugeruje, że pacjenci nie przyjmują systematycznie leków, ponieważ boją się powikłań krwotocznych. Myślę, że jest to jednym z ostatnich powodów nieprzestrzegania zaleceń. Zwróćmy uwagę na to, że prawie połowa chorych leczonych z powodu chorób przewlekłych nie przyjmuje systematycznie leków.<sup>1,2</sup> A więc zarówno *compliance*, czyli przestrzeganie dawek i pory przyjmowania leków, jak i *persistence*, czyli czas, przez jaki lek jest podawany, pozostawiają wiele do życzenia. Wielu specjalistów zastanawia się, dlaczego tak jest i co zrobić, żeby poprawić współpracę lekarza z pacjentem. Przyczyn nieprzestrzegania zaleceń jest wiele: zlecenie bardzo wielu leków, duży koszt terapii, subiektywne poczucie zdrowia („nie boli mnie, to po co będę brał leki”), trudny dostęp do lekarza, niepożądane efekty działania leków. Poważne działania niepożądane są oczywiście przyczyną konsultacji lekarskich, ale mniej poważne, pozostające bez konsultacji, często prowadzą do przerwania leczenia. Niestety, w większości przypadków decyzja o zaprzestaniu leczenia jest podejmowana przez pacjenta bez pełnej świadomości na temat zwiększenia ryzyka związanego z chorobą, w tym wypadku zakrzepicy.

Z pewnością zbyt mało czasu poświęcamy na rozmowy z pacjentem i jego rodziną. Marc Cohen w tabeli 6 podaje pro-

ste wskazówki dotyczące sposobów współpracy, która przekłada się na lepsze przestrzeganie zaleceń.

Co jeszcze jest przyczyną nieprzestrzegania zaleceń? W ostrych zespołach wieńcowych (OZW) szybkość interwencji i wyniki leczenia znacznie lepsze niż przed erą pierwotnej angioplastyki powodują, że duża część chorych nie ma poczucia zagrożenia, szybko wraca do aktywności sprzed OZW i w związku z tym, przy niedostatecznej wiedzy o istocie choroby, nie przywiązuje należytej wagi do zaleceń. Obecnie zalecenia są uproszczone – wszyscy chorzy po OZW, niezależnie od uniesienia ST lub jego braku, mają wskazania do 12-miesięcznego przyjmowania klopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym. Do niedawna w Polsce istotne znaczenie miał również czynnik ekonomiczny – cena klopidogrelu była tak wysoka, że część pacjentów rezygnowała z tego leku. Obecnie w Polsce refundowane jest tylko 12-miesięczne leczenie klopidogrelem u chorych po OZW NSTEMI i tylko 30-dniowe leczenie po STEMI. Na szczęście po implantacji stentów uwalniających lek (DES) chorzy korzystają z przywilejów leczenia klopidogrelem w ramach choroby przewlekłej przez 12 miesięcy, a w dużej części w STEMI implantowane są DES-y, więc leczenie dla tej grupy chorych jest bardziej przystępne.

Autor artykułu kładzie największy nacisk na problem powikłań krwotocznych, i słusznie. Od czasu badania OASIS-5 wiemy, że powikłania krwotoczne skutkują nie tylko gorszymi wynikami wczesnymi, ale również odległymi.<sup>3</sup>

Brakuje mi w artykule Cohena kilku moim zdaniem ważnych dla czytelników informacji. Pierwsza to taka, że w badaniu CURE wykazano, że częstość powikłań krwotocznych w trakcie leczenia łączonego zależna jest od dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA). Dawka ASA w leczeniu łączonym nie może przekraczać 100 mg (najczęściej stosuje się 75 mg).

Druga ważna sprawa to krwawienie związane z ostrym okresem leczenia. Autor pisze, że ryzyko krwawień zwiększa się, jeśli stosuje się jednocześnie antagonistów receptorów płytkowych IIb/IIIa, fondaparinux lub bivalirudynę. W polskich warunkach trzeba zwrócić uwagę na stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) i heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) u tych samych chorych. Od czasu badania SYNERGY wiadomo, że ryzyko krwawień istotnie rośnie, jeśli zmienia się raz rozpoczęte leczenie heparyną.<sup>4</sup> Zalecenia wskazują na UFH, ale w praktyce od lekarza pogotowia lub lekarza rodzinnego pacjenci otrzymują na ogół LMWH, najczęściej enoksaparynę. Bardzo ważne, żeby w dokumentacji umieścić informację na temat dawki, rodzaju heparyny i godziny podania.

Zespół kardiologów interwencyjnych będzie dzięki temu wiedział, jakie leki i w jakich dawkach podać, żeby nie zwiększać ryzyka powikłań.

I wreszcie najważniejsza, bo odbywająca się bez codziennej kontroli część leczenia, czyli leczenie ambulatoryjne. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności utrzymania podwójnej terapii antyagregacyjnej. Co jednak robić w sytuacji, gdy planowana jest operacja, kiedy z jakiegoś powodu lekarz innej specjalności proponuje przerwę w leczeniu antyagregacyjnym? Zalecenia amerykańskich towarzystw naukowych ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) każą lekarzowi w sytuacjach szczególnych porównać ryzyko wynikające z przerywania leczenia z ryzykiem krwawień; różnicują też postępowanie zależnie od rodzaju wszczepionego stentu. Wiadomo, że przerywanie leczenia u chorego z wszczepionym DES grozi zakrzepicą, która najczęściej prowadzi do zgonu. Przerwanie leczenia przed upływem 12 miesięcy jest więc możliwe tylko wtedy, jeśli nawet małe krwawienie okołoperacyjne może spowodować zgon lub przewlekłe uszkodzenia. Taka sytuacja może dotyczyć na przykład operacji na rdzeniu kręgowym czy niektórych operacji ośrodkowego układu nerwowego. Wówczas nawet małe krwawienie może być przyczyną dużych powikłań. Nieco mniejsze zagrożenie wiąże się z przerywaniem leczenia u osoby, u której stent metalowy wszczepiono ponad 6 tygodni przed planowaną operacją. Trzeba się wtedy zastanowić, jakie postępowanie wiąże się z większym ryzykiem. Ryzyko krwawienia zależy od rodzaju planowanej operacji oraz innych czynników. Odstawienie leków wiąże się z ryzykiem zakrzepicy w stencie, czyli zawału mięśnia sercowego; jeśli stent jest założony do pnia lewej tętnicy wieńcowej lub gałęzi przedniej zstępującej, to zawał może mieć dramatyczne skutki hemodynamiczne. Najlepiej, jeśli decyzja o przerywaniu leczenia jednym lub dwoma lekami antyagregacyjnymi podejmowana jest indywidualnie w stosunku do każdego chorego. Z tego względu być może najlepszym rozwiązaniem jest wpisywanie do kart informacyjnych zalecenia kontaktowania się z kardiologiem w razie konieczności przerywania leczenia z powodu prowadzonego leczenia chirurgicznego. Zalecenia amerykańskich towarzystw naukowych bardzo podkreślają tę indywidualizację leczenia.<sup>5</sup>

Autor uważa, że stosowane różne skale oceny krwawień wprowadzają zamieszanie. Oczywiście stanowią pewne utrudnienie w porównywaniu różnych leków i różnych dawek leków antyagregacyjnych. Poza dwiema znanymi od lat skalami TIMI i GUSTO powstają skale na użytek poszczególnych badań, co

w kontekście codziennej praktyki jest stosunkowo mało ważne.

U pacjenta z istotnym krwawieniem na pewno konieczne jest wyjaśnienie przyczyny i podjęcie decyzji o dalszym leczeniu w warunkach szpitalnych. W praktyce lekarza rodzinnego większe trudności sprawiają chorzy z małymi krwawieniami – skaleczeniami, krwawieniami z dziąseł, okresowo czarnymi stolcami. Oni też wymagają specjalnego traktowania: wyjaśnienia przyczyny krwawień (być może nie tylko leki powodują te krwawienia), a potem bardzo wyważonej decyzji, czy i jak kontynuować leczenie antyagregacyjne.

Autor przedstawia również problem łączenia leczenia antyagregacyjnego z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, innymi lekami przeciwbólowymi. Pomija problem najtrudniejszy – łączenia z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. W tej grupie chorych niezbędna jest ocena wskazań do potrójnego leczenia, a następnie duża ostrożność polegająca na bardzo częstej kontroli INR i zaleceniu docelowego INR na poziomie ok. 2.0. Proste parametry nakazujące szczególną ostrożność leczenia są wymienione w tabeli 4.

Wielu autorów podkreśla, że jednoczesne leczenie lekami antyagregacyjnymi i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, antagonistami witaminy K, może być przyczyną poważnych powikłań krwotocznych. Na takie powikłania są narażone szczególnie osoby starsze, z cukrzycą, niewydolnością nerek. Powikłania krwotoczne częściej występują u kobiet. Zalecając przewlekłe leczenie antyagregacyjne, pamiętajmy, że wskazania do niego są bardzo dobrze udokumentowane. I o tych twardych dowodach na skuteczność leczenia chory musi być poinformowany. Pacjent powinien brać udział w procesie leczenia i mieć świadomość, że od niego również zależą skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

#### Piśmiennictwo:

1. Gaciong Z, Kuna P. Adherence, compliance, persistence – współpraca, zgodność i wytrwałość – podstawowy warunek sukcesu terapii. *Medycyna po Dyplomie* 2008, wydanie specjalne 03/08,2-7.
2. Stępińska J. Współpraca z pacjentem leczonym przeciwzakrzepowo. *Medycyna po Dyplomie* 2008, wydanie specjalne 03/08,17-20.
3. MICHELANGELO OASIS-5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, et al. Design and rationale of the MICHELANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS) – 5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005,150,1107.
4. SYNERGY Executive Committee. The SYNERGY trial: Study design and rationale. *Am Heart J* 2002,143,925-60.
5. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The Perioperative Management of
6. Antithrombotic Therapy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST* 2008;133:299–339S.