



lek. Agnieszka
Kapton-Cieślicka

Leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwpłytkowe u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej – konsensus Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Agnieszka Kapton-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji

I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (7): 29-39

Nie ustalono dotychczas optymalnego schematu leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwpłytkowego u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Dokonując wyboru strategii terapeutycznej w tej grupie chorych, należy uwzględnić ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, prawdopodobieństwo nawrotu niedokrwienia lub wystąpienia zakrzepicy w stencie oraz ryzyko powikłań krwotocznych. Niedawno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne opublikowało konsensus dotyczący postępowania u pacjentów, u których istnieją wskazania do podwójnej terapii przeciwpłytkowej i leczenia antykoagulantem doustnym.

Wprowadzenie

Migotanie przedsionków (atrial fibrillation, AF) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, a wraz z wydłużaniem średniej życia zapadalność na nie stale rośnie. Szacowana częstość występowania AF w populacji ogólnej wynosi ok. 1%, natomiast w populacji osób powyżej 80 roku życia sięga 10% [1,2]. Do najpoważniejszych powikłań AF należą incydenty zakrzepowo-zatorowe, w tym udar niedokrwienno mózgu, dlatego terapia przeciwzakrzepowa stanowi podstawę leczenia AF. Szacuje się, że wskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego ma 70-80% chorych z AF [3,4]. Jednocześnie u 25-35% tych pacjentów

współistnieje choroba wieńcowa, przez co są oni potencjalnymi kandydatami do zabiegów przeszłokornej angioplastyki wieńcowej (percutaneous coronary intervention, PCI) i – co się z tym wiąże – do podwójnej terapii przeciwkrzepliwym [3,4]. Skojarzone leczenie przeciwkrzepliwym i przeciwkrzepliwym prowadzi jednak do istotnego wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych. Brakuje dużych, prospektywnych badań klinicznych i jednoznacznych wytycznych dotyczących postępowania w tej grupie chorych. W 2009 roku Grupa Robocza ds. Zakrzepicy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology, ESC) przy współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Rytmu Serca (European Heart Rhythm Association, EHRA) i Europejskim Stowarzyszeniem Przesłokornych Interwencji Sercowo-Naczyniowych (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI) opracowała konsensus dotyczący wyboru optymalnego leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub poddawanych zabiegom PCI. Został on opublikowany na łamach *Journal of Thrombosis and Haemostasis* w styczniu 2010 roku [5].

Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

Prawdopodobieństwo powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF różni się w zależności od współistniejących czynników ryzyka. Zgodnie z wytycznymi ESC i amerykańskich towarzystw kardiologicznych (American College of Cardiology, ACC, i American Heart Association, AHA) z 2006 roku do czynników umiarkowanego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych należą: wiek powyżej 75 roku życia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca i frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 35%, natomiast do czynników dużego ryzyka: przebyty udar mózgu, przemijający epizod niedokrwienności (transient ischemic attack, TIA) lub epizod zatorowości obwodowej, stenoza mitralna lub wszczepiona proteza zastawkowa [6-8]. Spośród kilkunastu opracowanych skal stratyfikacji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności mózgu u chorych z niezastawkowym AF najprostszą

i najczęściej stosowaną jest punktowa skala CHADS₂ (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke) [9,10]. Umożliwia ona przypisanie danego pacjenta do grupy małego (0 punktów), umiarkowanego (1 punkt) lub dużego ryzyka udaru (2 i więcej punktów). Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA/ESC z 2006 roku dotyczącymi postępowania w AF leczenie antykoagulantem doustnym należy włączyć u chorych z grup dużego i umiarkowanego ryzyka, przy czym u tych ostatnich rozważyć można także stosowanie kwasu acetylosalicylowego (acetylsalicylic acid, ASA) w dawce 81-325 mg na dobę. U pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych można ograniczyć się do stosowania ASA (w dawce 81-325 mg na dobę) lub – w przypadku osób poniżej 60 roku życia z idiopatycznym („samotnym”) AF – w ogóle zrezygnować z leczenia przeciwzakrzepowego [6]. Podsumowanie zaleceń ACC/AHA/ESC dotyczących prewencji udaru niedokrwienności u pacjentów z AF przedstawiono w tabeli 1.

Przewlekła terapia antagonistami witaminy K (vitamin K antagonist, VKA) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, a do innych istotnych jej ograniczeń należą: wąskie okno terapeutyczne, konieczność monitorowania wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio, INR) i modyfikacji dawkowania oraz ryzyko interakcji lekowych i pokarmowych. Dlatego trwają intensywne badania nad alternatywnymi metodami prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF, tj. przeszłokorne zamknięcie uszka lewego przedsionka czy terapia nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (dabigatran, riwaroksaban), których stosowanie nie wymaga monitorowania wskaźnika INR. We wrześniu 2009 roku opublikowano wyniki badania RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy, Warfarin, Compared with Dabigatran), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia warfaryną (z docelowym INR 2,0-3,0) oraz doustnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny – dabigatranem – w dwóch dawkach: 110 mg 2 razy na dobę lub 150 mg 2 razy na dobę w grupie ponad 18 000 pacjentów z niezastawkowym AF i umiarkowanym lub dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych [11]. Pierwotny punkt końcowy badania obejmował wystąpienie udaru mózgu (niedokrwienności lub krwotoczności) lub zatoru obwo-

TABELA 1 Zalecane leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w zależności od ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (według obowiązujących wytycznych ACC/AHA/ESC z 2006 roku)

Kategoria ryzyka	CHADS ₂	Zalecana terapia
Bez czynników ryzyka	0	ASA 81-325 mg/24 h
1 czynnik umiarkowanego ryzyka	1	ASA 81-325 mg/24 h lub DA INR 2,0-3,0
Jakiegokolwiek czynnik dużego ryzyka lub >1 czynnik umiarkowanego ryzyka	≥2	DA INR 2,0-3,0 (sztuczna zastawka: INR 2,5-3,5)

ASA – kwas acetylosalicylowy, DA – doustny antykoagulant, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, ESC – European Society of Cardiology.

dowego. Średni czas obserwacji wynosił 2 lata. Leczenie dabigatranem w dawce 110 mg równie skutecznie jak leczenie warfaryną zapobiegało wystąpieniu pierwotnego punktu końcowego, wiązało się natomiast z istotną redukcją ryzyka powikłań krwotocznych. W grupie chorych otrzymujących dabigatran w dawce 150 mg obserwowano podobną częstość powikłań krwotocznych co w grupie leczonej warfaryną, przy istotnie zmniejszonym prawdopodobieństwie wystąpienia pierwotnego punktu końcowego. Stosowanie dabigatranu zarówno w dawce 110 mg, jak i 150 mg wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego w porównaniu z terapią warfaryną. Badanie RE-LY wykazało zatem przewagę stosowania dabigatranu nad tradycyjnym leczeniem VKA. Obecnie toczą się podobne badania, oceniające wartość kliniczną doustnego, bezpośredniego inhibitora aktywnego czynnika Xa – riwaroksabanu – w porównaniu z VKA w populacji pacjentów z AF [12]. Warto jednak zaznaczyć, że zarówno dabigatran, jak i riwaroksaban zarejestrowane są tymczasem jedynie w prewencji pierwotnej powikłań zakrzepowo-zatorowych po przebytej alloplastyce stawu biodrowego lub kolano-owego.

Podejmowano również próby leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z AF z grup umiarkowanego i dużego ryzyka udaru niedokrwinnego, jednak wyniki badania ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) potwierdziły przewagę terapii warfaryną nad skojarzonym leczeniem ASA i kłopidogrelem w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych [13]. Większa skuteczność leczenia przeciwkrzepliowego niż przeciwplatekowego wynika z patofizjologii tworzenia zakrzepu w AF – główną rolę w tym procesie odgrywa bowiem osoczowy układ krzepnięcia [14]. Jednak w drugim ramieniu wspomnianego badania, ACTIVE-A, w grupie pacjentów z AF i umiarkowanym lub dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, którzy zostali dyskwalifikowani z leczenia warfaryną, łączne stosowanie ASA i kłopidogrelu skuteczniej zapobiegało wystąpieniu udaru niedokrwinnego niż podawanie ASA w monoterapii [15]. Wskazuje to na pewne znaczenie hemostazy płytkowej w powstawaniu zakrzepu u pacjentów z AF.

Prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową

Leczenie przeciwplatekowe jest jednym z podstawowych elementów farmakoterapii miażdżycy. Wszyscy pacjenci z chorobą wieńcową powinni, w ramach zapobiegania zawałowi mięśnia sercowego i zgonowi z przyczyn sercowych, do końca życia przyjmować ASA, jeżeli nie mają przeciwwskazań do takiego leczenia [16]. Pacjenci po OZW lub zabiegach PCI powinni dodatkowo otrzymywać drugi lek przeciwplatekowy – kłopidogrel. W ostatnich kilku latach w kolejnych wytycznych systematycznemu wydłużeniu ulegał zalecany czas podwójnej terapii przeciwplatekowej po

TABELA 2 Zmiany zaleceń dotyczących czasu podwójnej terapii przeciwplatekowej w kolejnych wytycznych europejskich (ESC) i amerykańskich (ACC/AHA/SCAI)

Sytuacja kliniczna	Wytyczne	Wcześniej (2002-2005)	Obecnie (2007-2010)
Implantacja BMS	ESC	3-4 tygodnie	12 miesięcy (co najmniej miesiąc)
	ACC/AHA/SCAI	Miesiąc	
Implantacja DES	ESC	6-12 miesięcy	Co najmniej 12 miesięcy (rozważyć >15 miesięcy)
	ACC/AHA/SCAI	3-12 miesięcy	
UA/NSTEMI	ESC	9-12 miesięcy	12 miesięcy
	ACC/AHA/SCAI	1-9 miesięcy	12 miesięcy
STEMI	ESC	–	12 miesięcy
	ACC/AHA	–	12-15 miesięcy (rozważyć >15 miesięcy w przypadku implantacji DES)

BMS – stent niepowlekaný, DES – stent powlekaný, UA – niestabilna choroba wieńcowa, NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, ESC – European Society of Cardiology, ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, SCAI – Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.

OZW lub PCI (tab. 2). Zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2005 roku u pacjentów po planowej PCI z implantacją stentu niepowlekanego (bare metal stent, BMS) podwójną terapię przeciwplatekową należy stosować przez 3-4 tygodnie, natomiast zgodnie z zaleceniami towarzystw amerykańskich z 2007 roku – optymalnie przez 12 miesięcy [17,18]. Standardem leczenia pacjentów po OZW było do niedawna skojarzone leczenie ASA i klopidogrelem przez 12 miesięcy [19-22]. W oparciu o dane z badania TRITON-TIMI 38 (Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) w najnowszych wytycznych ACC/AHA z 2009 roku przedłużono zalecany czas podwójnego leczenia przeciwplatekowego po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) leczonym PCI z implantacją stentu do 15 miesięcy [23,24]. Co więcej, według ekspertów ACC/AHA u chorych po PCI z implantacją stentu powlekanego (drug-eluting stent, DES) uzasadnione może być wydłużenie czasu podwójnej terapii przeciwplatekowej powyżej 15 miesięcy [24].

U pacjentów poddawanych PCI w OZW niejednokrotnie konieczne jest okołozabiegowe podanie trzeciego leku przeciwplatekowego, antagonisty receptora GP IIb/IIIa. Dodatkowo, oprócz leków przeciwplatekowych pacjent z OZW poddawany zabiegowi PCI otrzymuje również leki przeciwkrzepliwie, tj. heparynę niefrakcjonowaną (unfractionated heparin, UFH), drobnocząsteczkową (low-molecular-weight heparin, LMWH) czy biwalirudynę [19-22]. Skojarzone leczenie kilkoma lekami przeciwplatekowymi i przeciwkrzepliwymi zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.

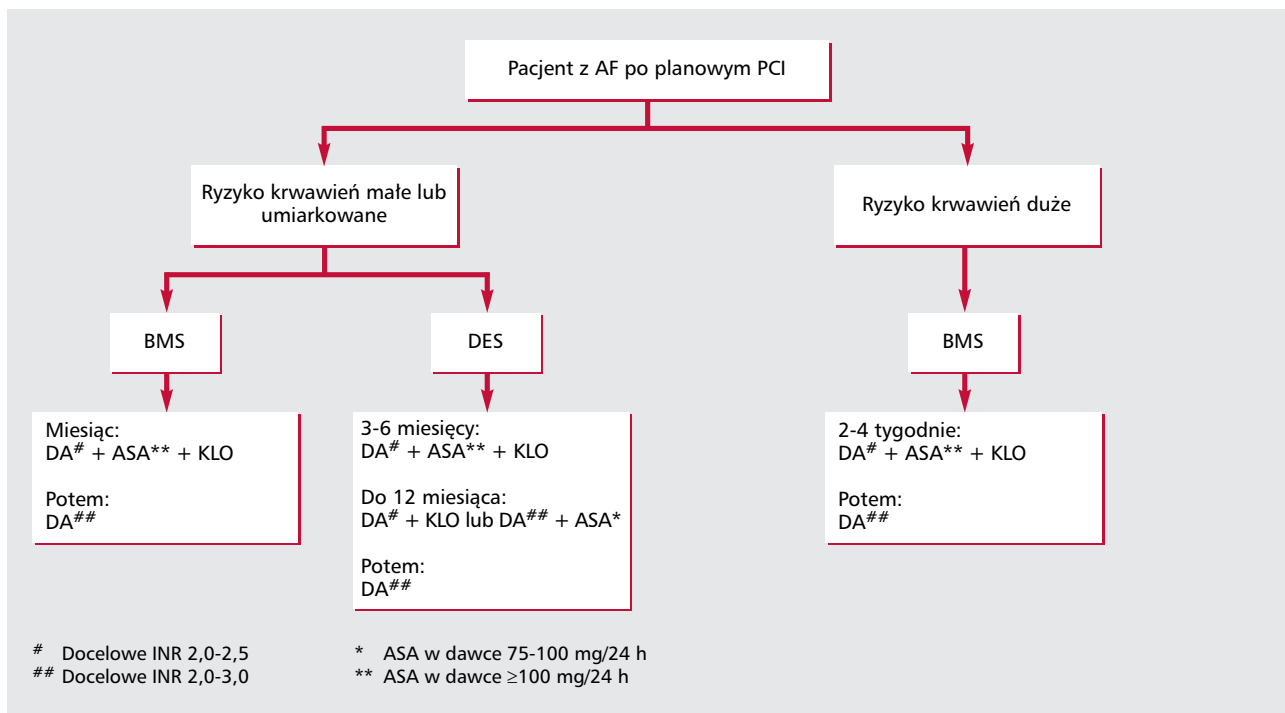
Uszkodzenie ściany naczynia i przerwanie ciągłości śródbłonna w trakcie interwencji na naczyniach wieńcowych powoduje zwiększenie ryzyka miejscowej zakrzepicy. U pacjentów po zabiegach PCI z implantacją stentu podwójne leczenie przeciwplatekowe skuteczniej zmniejsza ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie w porównaniu ze skojarzoną terapią jednym lekiem przeciwplatekowym i VKA [25-27]. Wynika to z faktu, że to płytki krwi, a nie osoczywo układu krzepnięcia, odgrywają kluczową rolę

w patogenezie zakrzepicy w stencie. Natomiast w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej w natywnym naczyniu wieńcowym dochodzi do aktywacji zarówno płytkowego, jak i osoczego układu krzepnięcia. Tłumaczy to dlaczego u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub ze stabilną chorobą wieńcową (niepoddawanych w ostatnim czasie zabiegom PCI) leczenie VKA równie skutecznie jak ASA zapobiega występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych [28].

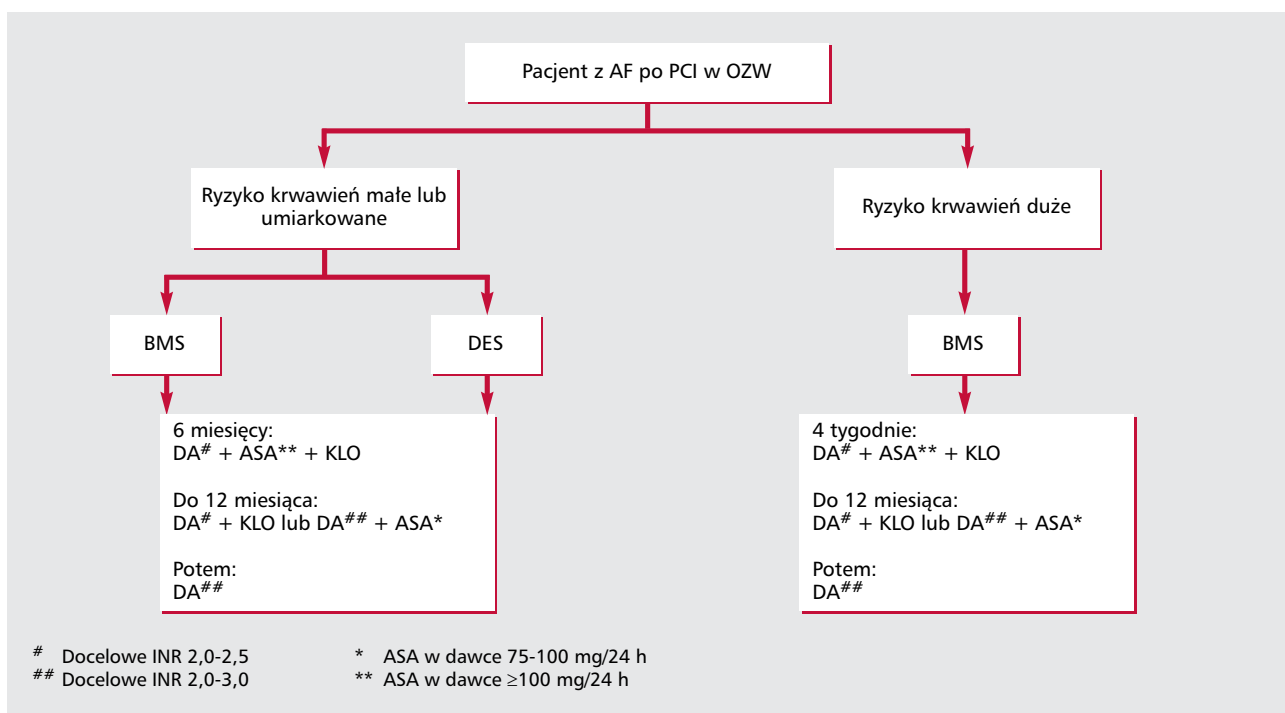
Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych

Stosowanie leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Roczne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego lub innego poważnego krwawienia u pacjenta z AF otrzymującego VKA szacuje się na ok. 3% [29]. Istnieje kilka skal oceny prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań krwotocznych w tej grupie chorych. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: zaawansowany wiek, płeć żeńska, brak współpracy ze strony chorego, INR powyżej 3,0, pierwsze 3 miesiące leczenia, polipragmazja, jednoczesna terapia przeciwplatekowa, przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, przebyty udar krwotoczny lub niedokrwienność, nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza niekontrolowane, z ciśnieniem skurczowym powyżej 180 mm Hg), przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub z dróg moczowo-płciowych, zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość, niewydolność nerek lub wątroby, cukrzyca, alkoholizm, stany sprzyjające urazom głowy (np. padaczka), choroba nowotworowa lub inna choroba w stanie terminalnym oraz polimorfizmy genów cytochromu P450 [30].

Obok nawrotu niedokrwienia krwawienia są najczęstszym powikłaniem leczenia OZW, a częstość ich występowania ocenia się na 2-15% w zależności od zastosowanego leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego [5]. Ryzyko powikłań krwotocznych po OZW wzrasta u pacjen-



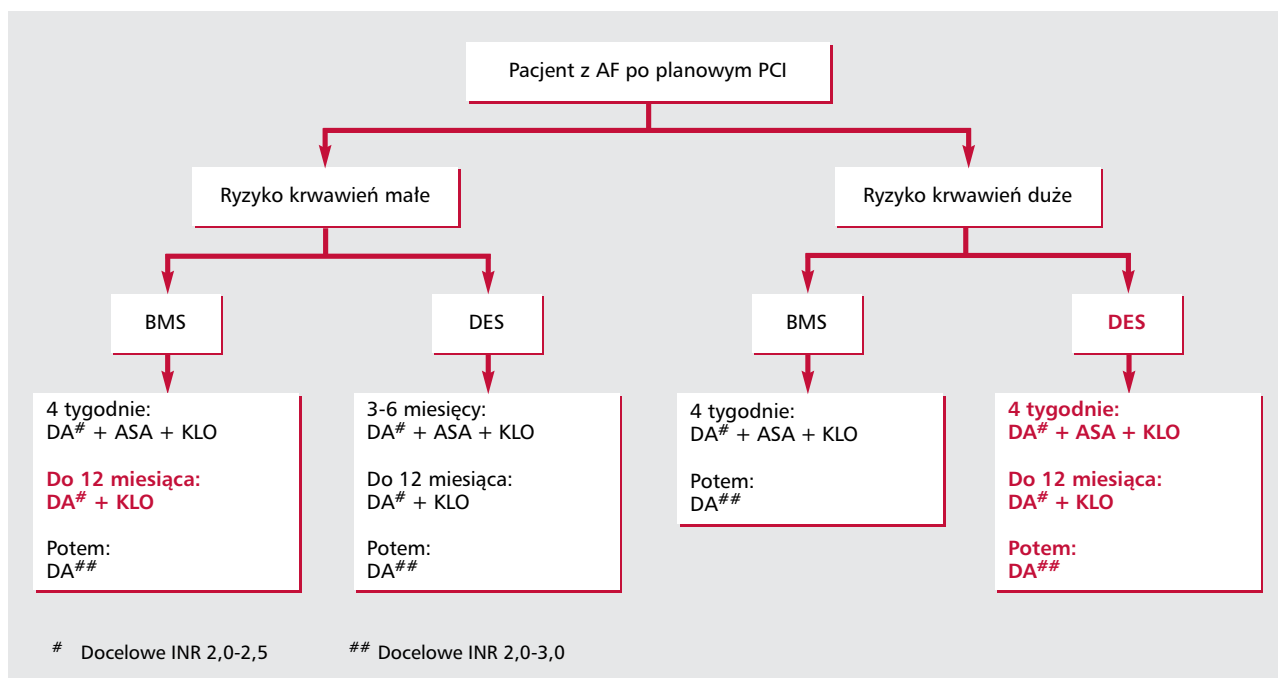
RYCINA 1 Algorytm leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, poddawanych planowym przezskórnym zabiegom wieńcowym (PCI), zgodnie z najnowszym konsensusem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). BMS – stent niepowlekany, DES – stent powlekany, ASA – kwas acetylosalicylowy, KLO – klopidogrel, DA – doustne antykoagulanty, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany.



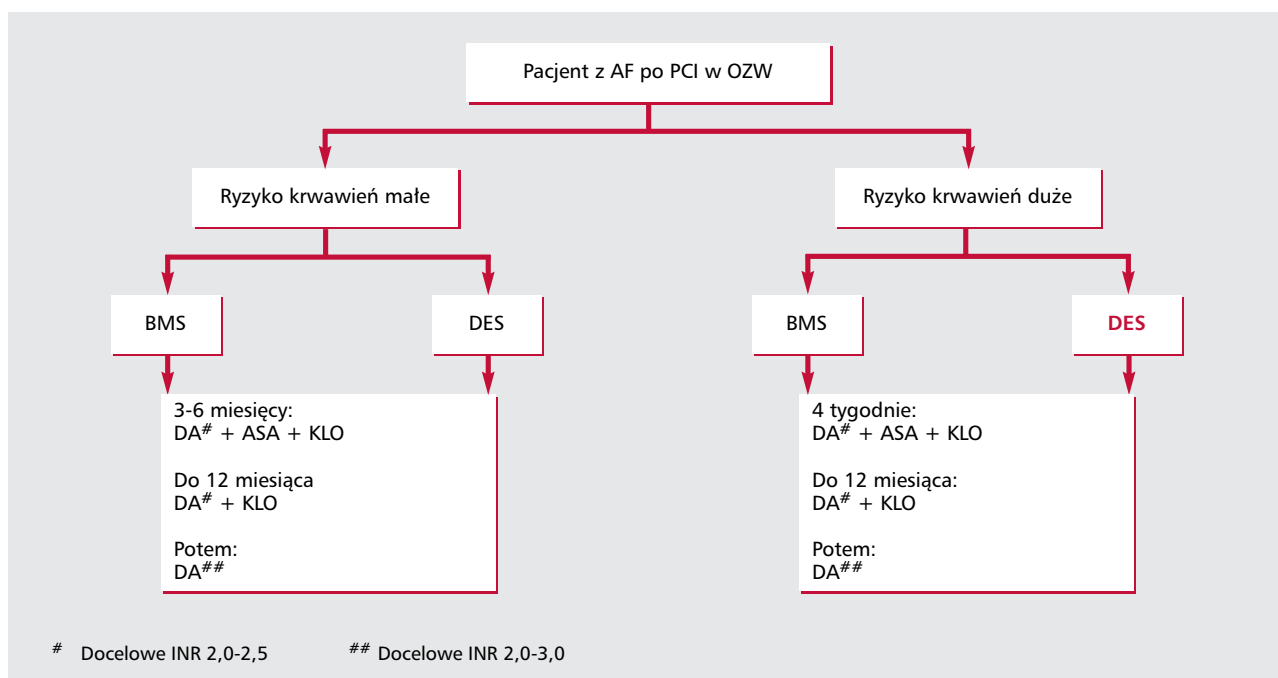
RYCINA 2 Algorytm leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym (PCI) w ostrych zespołach wieńcowych (OZW), zgodnie z najnowszym konsensusem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). BMS – stent niepowlekany, DES – stent powlekany, ASA – kwas acetylosalicylowy, KLO – klopidogrel, DA – doustne antykoagulanty, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

tów z AF leczonych VKA. Zaproponowano kilka modeli stratyfikacji ryzyka powikłań krwotocznych w populacji chorych z OZW. Jeden z nich, opracowany przez Nikolsky'ego i wsp. na podstawie danych z badań REPLACE 1

i 2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), uwzględnia 7 niezależnych czynników ryzyka wystąpienia poważnych krwawień u pacjentów poddawanych PCI z dostępu przez tętnicę udo-



RYCINA 3 Algorytm leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, poddawanych planowym przezskórnym zabiegom wieńcowym (PCI), zgodnie z dokumentem American College of Chest Physicians (ACCP) z 2006 roku. Zaznaczono główne różnice w porównaniu z konsensem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). BMS – stent niepowlekany, DES – stent powlekany, ASA – kwas acetylosalicylowy, KLO – klopidogrel, DA – doustne antykoagulanty, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany.



RYCINA 4 Algorytm leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym (PCI) w ostrych zespołach wieńcowych (OZW), zgodnie z dokumentem American College of Chest Physicians (ACCP) z 2006 roku. Zaznaczono główne różnice w porównaniu z konsensem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). BMS – stent niepowlekany, DES – stent powlekany, ASA – kwas acetylosalicylowy, KLO – klopidogrel, DA – doustne antykoagulanty, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

wą: wiek powyżej 55 lat, płeć żeńską, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m², stwierdzaną wcześniej niedokrwiłość, zastosowanie LMWH przed PCI, podanie antagonisty

GP IIb/IIIa i zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej [31]. W innej ze skal duże ryzyko krwawienia zostało zdefiniowane jako obecność co najmniej dwóch spośród następujących czynników ryzyka: wiek powyżej 75 roku

zycia, płęć żeńska, przebyte krwawienie w wywiadzie, GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² i PCI z dostępu przez tętnicę udową [32]. Należy w tym miejscu podkreślić, że w ponad 85% przypadków źródłem poważnych krwawień jest miejsce nakłucia tętnicy w trakcie PCI.

Zgodnie ze stanowiskiem amerykańskich towarzystw kardiologicznych i gastroenterologicznego z 2008 roku oraz konsensusem Grupy Roboczej powołanej przez polskich konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii z 2009 roku u każdego pacjenta otrzymującego podwójną terapię przeciwplatekową lub skojarzone leczenie przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwe należy, w ramach prewencji powikłań krwotocznych z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zastosować inhibitor pompy protonowej [33,34]. Z uwagi na możliwość interakcji lekowych i osłabienie antyagregacyjnego działania kłopidogrelu przez większość leków z tej grupy u chorych po OZW lub PCI preferowanym preparatem jest pantoprazol.

Konsensus Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

We wspomnianym wyżej konsensusie eksperci Grupy Roboczej ds. Zakrzepicy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawiają zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z AF poddawanych zabiegom PCI [5]. Przypomniano w nim, że pacjenci z AF, u których nie stwierdza się dodatkowych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (0 punktów w skali CHADS₂), nie mają wskazań do przewlekłej terapii antykoagulantami doustnymi i dlatego powinni otrzymać rutynowe leczenie przeciwplatekowe po OZW lub PCI. Jednocześnie eksperci ESC zaproponowali kilka schematów postępowania u chorych z AF i umiarkowanym lub dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych w zależności od ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych, sytuacji klinicznej, w której wykonywany był zabieg PCI (PCI w OZW vs PCI w trybie elektrycznym), oraz – w przypadku zabiegów planowych – od rodzaju implantowanego stentu (BMS vs DES). Algorytmy te przedstawiono na rycinach 1 i 2. Zgodnie z nimi u każdego pacjenta leczenie należy rozpocząć od terapii „potrójnej” (ASA, kłopidogrelem i antykoagulantem doustnym), której czas zależy od wzajemnego stosunku ryzyka powikłań krwotocznych i niedokrwiennych (w tym zakrzepicy w stenocie). Docelowa wartość wskaźnika INR wynosi w tym czasie 2,0-2,5. U chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (pacjenci po OZW) lub zakrzepicy w stenocie (po implantacji DES) zaleca się następnie kontynuację leczenia jednym lekiem przeciwplatekowym (kłopidogrelem lub ASA) i antykoagulantem doustnym do roku od OZW/PCI. Docelowa wartość INR różni się w zależności od dołączonego leku przeciwplatekowego – jest większa w przypadku stosowania ASA (2,0-3,0), a mniejsza w przypadku leczenia kłopidogrelem (2,0-2,5). Po roku należy odstawić lek przeciwplatekowy i kontynuować leczenie jedynie doust-

nym antykoagulantem z docelową wartością INR 2,0-3,0. W myśl omawianego dokumentu u wszystkich pacjentów ze wskazaniami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego i stabilną chorobą wieńcową (bez OZW lub PCI w ciągu ostatniego roku) należy stosować jedynie antykoagulant doustny, bez leku przeciwplatekowego (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B) [5].

Omówione algorytmy postępowania można postrzegać jako rozwinięcie schematów zaproponowanych w 2006 roku w oficjalnej publikacji American College of Chest Physicians (ACCP) [35]. Podobieństwa między algorytmami ESC i ACCP tłumaczy fakt, że pierwszym autorem obu wspomnianych dokumentów jest profesor Gregory Y.H. Lip z Uniwersytetu w Birmingham. Algorytmy postępowania zaproponowane przez ACCP przedstawiono na rycinach 3 i 4, uwzględniając główne różnice w porównaniu z nowym konsensusem ESC. Zgodnie z dokumentem ACCP po okresie terapii „potrójnej” najpierw należy odstawić ASA, kontynuując leczenie kłopidogrelem i antykoagulantem doustnym. Autorzy dokumentu uzasadniają to zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych ze strony przewodu pokarmowego w trakcie jednoczesnego stosowania VKA i ASA [36]. Ponadto wydaje się, że stosowanie kłopidogrelu ma większe znaczenie dla utrzymania drożności stentu niż podawanie ASA [37]. W konsensusie ESC jako alternatywę dla leczenia VKA i kłopidogrelem zaproponowano terapię VKA i ASA. Druga ważna różnica dotyczy czasu leczenia przeciwplatekowego po planowej implantacji BMS u pacjentów z małym ryzykiem krwawień – według konsensusu ESC powinien on wynosić miesiąc (co jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi europejskimi, dotyczącymi postępowania po zabiegach PCI z 2005 roku), natomiast według dokumentu ACCP powinien wynosić rok (co jest zgodne z analogicznymi wytycznymi amerykańskimi z 2007 roku) [5,17,18,35]. W obu dokumentach, ESC i ACCP, podkreślono, że u pacjentów z AF i dużym ryzykiem powikłań krwotocznych należy unikać implantacji DES. W konsensusie ESC zaakcentowano to dodatkowo, nie umieszczając w proponowanych algorytmach wariantu postępowania w przypadku implantacji DES u pacjenta z dużym ryzykiem krwawień. U pacjentów z małym lub umiarkowanym ryzykiem powikłań krwotocznych implantacja DES powinna być ograniczona do szczególnych sytuacji klinicznych i anatomicznych, tj. współistnienie cukrzycy lub długie zwężenia w naczyniach o małej średnicy. W tej grupie chorych terapia „potrójna” powinna trwać co najmniej 3 miesiące (w przypadku implantacji stentów powlekanych sirolimusem, ewerolimusem czy takrolimusem) lub co najmniej 6 miesięcy (w przypadku stentów powlekanych paklitakselem) [5].

W porównaniu z dokumentem ACCP w konsensusie ESC zawarto dodatkowo kilka istotnych uwag dotyczących postępowania okołozabiegowego u pacjentów z AF poddawanych PCI. U chorych przewlekłe przyjmujących VKA rutynowo odstawia się je na kilka dni przed planowanym zabiegiem w oczekiwaniu na obniżenie wartości wskaźnika INR poniżej 1,5-1,8, stosując w tym czasie leczenie pomostowe UFH lub – częściej – LMWH. Takie

postępowanie nie zostało jednak nigdy poparte danymi z badań klinicznych. Odraczenie koronarografii i PCI z powodu podwyższonych wartości INR wydłuża czas hospitalizacji i może w niektórych sytuacjach klinicznych okazać się niebezpieczne dla chorego. Ponadto przerwanie, a następnie ponowne włączenie leczenia doustnym antykoagulantem powoduje znaczne wahania INR, które mogą wymagać przedłużającej się terapii LMWH. Może to zwiększać ryzyko krwawień z uwagi na nakładanie się przeciwkrzepliwego działania obu preparatów. Z drugiej strony ponowne włączenie leczenia VKA prowadzi przejściowo do rozwoju stanu prozakrzepowego, ze względu na szybsze zmniejszenie osoczowych stężeń białka C i S niż czynników krzepnięcia [38]. Dlatego zgodnie z konsensem ESC u pacjentów z umiarkowanym lub dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, otrzymujących przewlekle VKA, powinno się unikać ich odstawienia na czas PCI, a zabieg wykonywać nawet przy terapeutycznym zakresie wskaźnika INR (2,0-3,0) (zalecenie klasy IIa, poziom dowodu C). U wszystkich tych chorych zabieg powinien być wykonany z dostępu przez tętnicę promieniową w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia. U pacjentów poddawanych PCI w stabilnej chorobie wieńcowej i u chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST niezakwalifikowanych do pilnej strategii inwazyjnej dodatkowo okołozabiegowe zastosowanie UFH nie jest konieczne, jeżeli wartość INR mieści się w zakresie terapeutycznym (2,0-3,0). Natomiast u chorych ze STEMI, u których w chwili wykonywania zabiegu INR jest najczęściej nieznaną, nie należy rezygnować z podania UFH [5].

Przedstawiona wyżej strategia postępowania, polegająca na kontynuacji leczenia VKA w okresie okołozabiegowym, zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie zwiększając częstości powikłań krwotocznych, nawet w przypadku, gdy PCI wykonywane jest z dostępu przez tętnicę udową [39,40]. U większości pacjentów optymalne wydaje się krótkie (<48 godzin) przerwanie terapii VKA tak, aby wartość INR zbliżyła się do niższej granicy zakresu terapeutycznego. Kiedy konieczna jest dłuższa (>48 godzin) przerwa w leczeniu VKA, można zastosować terapię pomostową UFH (preferowane) lub LMWH (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu C) [5].

Z uwagi na stosowanie wielu leków przeciwplatekcyjnych (ASA, kłopidogrelu, antagonistów GP IIb/IIIa) i przeciwzakrzepowych (UFH, biwalirudyny) u pacjentów poddawanych PCI w przebiegu OZW tymczasowe przerwanie przewlekłej terapii antykoagulantem doustnym może być uzasadnione. Gdy INR jest większy niż 2,0, należy unikać stosowania antagonistów GP IIb/IIIa i biwalirudyny (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu C) [5].

Jak już wspomniano, stosowanie DES u pacjentów z AF, zwłaszcza przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka krwawień, powinno być ograniczone do przypadków o dużym prawdopodobieństwie restenozy [41]. U wybranych pacjentów obciążonych szczególnie dużym ryzykiem powikłań krwotocznych można całkowicie zrezygnować z terapii „potrójnej”, rozpoczynając leczenie od skojarzenia VKA z kłopidogrelem lub ASA.

W takich przypadkach rozważyć należy wykonanie angioplastyki balonowej bez implantacji stentu (pod warunkiem osiągnięcia optymalnego efektu zabiegu) lub zastosowanie nowoczesnych, mniej trombogennych stentów, pokrywanych związkami tytanu, węgla, polimerami biodegradowalnymi lub przeciwciałami przyspieszającymi proces endotelializacji [42-46].

W podsumowaniu dokumentu eksperci ESC zaznaczyli, że przedstawione algorytmy postępowania obowiązują nie tylko w przypadku pacjentów z niezastawkowym AF, ale w całej populacji chorych, przewlekłe otrzymujących doustne antykoagulanty, w tym u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i chorych po implantacji protezy zastawkowej. Nie zaproponowali jednak konkretnego schematu leczenia ani nie określili docelowej wartości wskaźnika INR u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i wszczepioną zastawką mechaniczną o wysokiej trombogenności, u których zalecane jest uzyskanie wyższych wartości INR, w przypadku kiedy istnieją u nich wskazania do podwójnej terapii przeciwkrwotocznej [47].

Podsumowanie

Konsensus ESC dotyczący postępowania u chorych z AF poddawanych zabiegom PCI to pierwsza tego rodzaju publikacja opracowana przez towarzystwo europejskie. Należy podkreślić, że przedstawiony dokument nie ma charakteru wytycznych, a jedynie konsensusu, z uwagi na zbyt małą liczbę dowodów z dużych randomizowanych badań klinicznych. Obecnie toczą się zarówno prospektywne badania obserwacyjne, tj. AFCAS (Management of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting), jak i randomizowane badania interwencyjne, tj. ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation) czy WOEST (What is the Optimal Antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) [12]. Ich wyniki umożliwią weryfikację zaprezentowanych algorytmów i być może stworzenie jednoznacznych wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwkrwotoczowego w tej grupie chorych.

Zaproponowane przez ESC algorytmy postępowania uwzględniają jedynie leki rutynowo stosowane w praktyce klinicznej: ASA, klopidogrel i VKA. Autorzy dokumentu nie odnieśli się do możliwości stosowania zarejestrowanego w 2009 roku prasugrelu, którego podawanie w STEMI zostało już usankcjonowane przez najnowsze wytyczne amerykańskie [24]. Nie wiadomo zatem, czy w proponowanych przez ESC schematach dopuszcza się stosowanie klopidogrelu alternatywnie do prasugrelu – leku o znacznie większym potencjale antyagregacyjnym i niosącym ze sobą większe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Podobnie eksperci ESC nie wypowiedzieli się na temat miejsca w proponowanych schematach terapeutycznych dabigatranu, którego skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF po-

twierdzono w badaniu RE-LY. Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu w połączeniu z ASA i klopidogrelem u pacjentów po OZW wykazano w badaniu RE-DEEM (Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes), którego wyniki ogłoszono pod koniec 2009 roku [48]. Na koniec warto raz jeszcze przypomnieć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi ACC/AHA zalecany czas podwójnej terapii przeciwkrwotocznej u pacjentów po STEMI leczonym PCI z implantacją BMS wynosi obecnie 12-15 miesięcy, wobec czego konieczna będzie zapewne weryfikacja zaproponowanych przez ESC algorytmów postępowania.

Piśmiennictwo

1. Opolski G, Torbicki A (red.). Migotanie przedsionków. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-521.
3. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-434.
4. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434.
5. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Management of Anti-thrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/Stenting. A Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association [EHRA] and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI]. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28.
6. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
7. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-554.
8. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
9. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39: 1901-1910.
10. 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: 2864-2870.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
12. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/>
13. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
14. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-166.
15. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078.

16. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
17. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
18. King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
19. 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. *Circulation* 2007; 116: e148-e304.
20. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
21. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
22. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 117: 296-329.
23. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
24. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 Focused Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
25. Rubboli A, Milandri M, Castelvetro C, et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101-106.
26. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-2132.
27. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
28. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
29. Tay KH, Lane DA, Lip GY. Bleeding risks with combination of oral anticoagulation plus antiplatelet therapy: is clopidogrel any safer than aspirin when combined with warfarin? *Thromb Haemost* 2008; 100: 955-957.
30. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 257S-298S.
31. 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: 1936-1945.
32. Bertrand M, Collet J, Montalescot G. Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an algorithm for decision. *Eur Heart J* 2008; 29: 279-280.
33. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
34. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, i wsp. Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwpłytkowego. *Kardiologia* 2009; 67: 536-538.
35. Lip GY, Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823-1827.
36. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519-526.
37. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-1113.
38. Palareti G, Legnani C, Poller L, et al. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations and evidence for „rebound” hypercoagulability after stopping anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 300-313.
39. Niccoli G, Banning AP. Heparin dose during percutaneous coronary intervention: how low dare we go? *Heart* 2002; 88: 331-334.
40. ten Berg JM, Hutten BA, Kelder JC, et al. Oral anticoagulant therapy during and after coronary angioplasty: the intensity and duration of anticoagulation are essential to reduce thrombotic complications. *Circulation* 2001; 103: 2042-2047.
41. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Sánchez-Payá J, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2009; 30: 932-939.
42. Windecker S, Simon R, Lins M, et al. Randomized comparison of a Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stent with a stainless steel stent for coronary revascularization. The TiNOX trial. *Circulation* 2005; 111: 2617-2622.
43. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M, et al. Two-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med* 2009; 41: 599-607.
44. Bartorelli AL, Tamburino C, Trabattoni D, et al. Comparison of two antiplatelet regimens (aspirin alone versus aspirin + ticlopidine or clopidogrel) after intracoronary implantation of a carbofilm-coated stent. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1062-1066.
45. Chevalier B, Silber S, Park SJ, et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial-Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 188-195.
46. Co M, Tay E, Lee CH, et al. Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-Engineered R Stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate- to long-term clinical follow-up. *Am Heart J* 2008; 155: 128-132.
47. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.
48. Oldgren J. American Heart Association 2009 Scientific Sessions; November 18, 2009; Orlando, FL.