

Kombinácia protidoštičkovej a antikoagulačnej liečby u pacientov s koronárnym stentom

V. Hricák

Súhrn

Antitrombotická farmakoterapia je neodmysliteľnou súčasťou chorých podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie s implantáciou stentov (PCI). Od kvality antitrombotickej liečby v komplexnom jej chápaní sa odvíja úspech alebo neúspech samotného intervenčného výkonu. Duálna protidoštičková liečba kyselina acetylsalicylová (A) spolu s tienopyridínom klopidogrelom (K) zohráva centrálnu úlohu v liečebnom manažmente chorých podstupujúcich PCI. Klinickým problémom ostáva, ako antitromboticky komplexne liečiť 4 – 10 % pacientov, ktorí podstupujú PCI a zároveň potrebujú dlhodobú, ba doživotnú liečbu W. V práci rozoberáme túto problematiku s akcentáciou na súčasné poznatky a odporúčania založené väčšinou iba na konsenze odborníkov. Približujeme aj nami iniciovaný register WAPKIS, niektoré výsledky (dvojkombinácia warfarin + klopidogrel vs trojkombinácia warfarin + aspirín + klopidogrel). V závere práce uvádzame doterajší náš postup v manažmente tejto nefahkej skupiny pacientov a protokol pre ďalšiu fázu registra WAPKIS.

Kľúčové slová

antiagregačná liečba – antikoagulačná liečba – koronárny stent – kombinovaná antitrombotická liečba

Summary

Combining antiplatelet and anticoagulation treatment in patients with coronary stent. Antithrombotic pharmacotherapy is an essential part of management of patients who undergo percutaneous coronary interventions with stent implantation (PCI). The quality of antithrombotic treatment determines success or failure of the intervention itself. Dual combination of antiplatelet treatment acetylsalicylic acid (A) with thienopyridine clopidogrel (C) plays a key role in pharmacotherapy of patients undergoing PCI. However, antithrombotic treatment of about 4–10% of patients who are indicated for PCI and simultaneously require long-term or even life-long treatment with warfarin remains a clinical challenge. The present paper discusses this issue focussing on the current knowledge and recommendations that are usually based on expert consensus only. We also present the WAPKIS register we initiated and some of our findings (warfarin + clopidogrel combination vs. warfarin + aspirin + clopidogrel combination). Finally, we present the treatment approach we used so far for the management of this difficult patient group and a protocol for the next phase of WAPKIS register.

Keywords

antiplatelet treatment – anticoagulation treatment – coronary stent – combination antithrombotic treatment

Antitrombotická farmakoterapia je neodmysliteľnou súčasťou chorých podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie s implantáciou stentov (PCI). Od kvality antitrombotickej liečby v komplexnom jej chápaní sa odvíja úspech alebo neúspech samotného intervenčného výkonu. Duálna protidoštičková liečba kyselina acetylsalicylová (A) spolu s tienopyridínom klopidogrelom (K) zohráva centrálnu úlohu v liečebnom manažmente chorých podstupujúcich PCI [1,2]. Duálna protidoštičková liečba A + prasugrel (najmladší „brat“ z rodiny tienopyridínov – nový antagonista P2Y₁₂ receptora) zatiaľ nebola testovaná v kombinácii s antikoagulačnou liečbou warfarinom (W), a preto sa na

tomto mieste bližšie nerozoberá. Kombinácia A + K je lepšia v rámci PCI oproti W. Taktiež kombinovaná liečba W + A alebo W + K nie je prínosom oproti duálnej protidoštičkovej liečbe A + K. Súhrnne môžeme konštatovať, že účinnosť (zníženie ischemických komplikácií) a bezpečnosť (čo najnižšie riziko krvácajúcich komplikácií) u pacientov podstupujúcich PCI je v prospech liečby A + K oproti inej antitrombotickej farmakoterapii. W je nateraz základnou liečbou väčšiny chorých s fibriláciou predsiení (FP) (chronická permanentná FP), pacientov s umelými chlopňovými protézami, chorých s trombami v srdci, s anamnézou tromboembolizmu, s hlbokou žilnou trombózou,

pľúcnou embóliou – s tromboembolicou chorobou).

Klinickým problémom ostáva, ako antitromboticky komplexne liečiť 4 – 10 % pacientov, ktorí podstupujú PCI a zároveň potrebujú dlhodobú, ba doživotnú liečbu W. Navyše nemalá časť tejto populácie vyžadujúca po PCI trojkombináciu W + A + K sú vekovo rizikovní starší pacienti, nezriedka s FP, ktorá ostáva najčastejšou indikáciou (aj v našom súbore) pridania W k A + K po PCI. Každá jednotlivá antitrombotická liečba, či už protidoštičková, alebo antikoagulačná, prináša so sebou zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií [3–6]. O to viac kombinovaná antitrombotická liečba „musí“ znepokojovať klinika, ktorý vo vyššie

uvedenej indikácii (PCI u chorých vyžadujúcich W) pracuje prakticky bez pravidiel v zmysle veľmi chudobnej medicíny dôkazov (nemáme randomizovanú klinickú štúdiu, ktorá by nám napomohla v rozhodovaní pre W + A + K liečbu verzus inú antitrombotickú liečbu u pacientov po PCI so stentom, ojedinelé malé observačné štúdie, retrospektívne, monocentrické, post hoc analýzy, chýbajúce registre a podobne) [7–9]. Ako povedal istý mysliteľ – pracovať bez pravidiel je najnamáhavejšie a najťažšie zamestnanie na tomto svete. Strašiacom ostáva riziko „stroku“ pri vysadení W (3 – 5-násobne zvýšené riziko), riziko trombózy stentu pri prerušení A alebo K liečby a na druhej strane možné závažné krvácaivé komplikácie z kombinácie W + A + K. Závažné krvácaivé komplikácie sa vyskytujú 6 – 9 %/1 mesiac, v dlhodobjšom sledovaní 5 %. Ako sa nateraz vysporiadať s touto „trojitou liečbou verzus trojitou hrozbou“, nie je nateraz jasné [9]. Na prvý pohľad „účinná a bezpečná“ kombinácia W + K proti W + A + K nebola doteraz vo väčšej štúdii overená. V našom registri WAPKIS (Warfarin a Antiagregačná liečba po Perkutánnej Koronárnej Intervencii so Stentom) sme zaznamenali rovnocennosť liečby W + A + K verzus W + K v zmysle závažných a nezávažných krvácaivých komplikácií [10]. Vynechanie W z liečebnej kombinácie potvrdilo riziko vzniku cievej mozgovej príhody „stroku“. Situáciu pre klinika komplikuje heterogenita pacientov, ktorí vyžadujú W (napr. chorí s umelou protézou v mitrálnej, aortálnej alebo trikuspidálnej pozícii, chorí s vysokým, stredným rizikom tromboembolizmu), ďalej otázka dlhodobosti W + A + K liečby u chorých s akútnym koronárnym syndrómom, u rôznych typov stentov (liečivo uvoľňujúce stenty), ako aj nejednotnosť v stratifikácií rizika krvácania/tromboembolizmu včítane trombózy stentu. Nie na poslednom mieste je otázka hodnoty INR, jeho stanovovania aj doma samým pacientom („self-monitoring“) a dávkovania A v rámci W + A + K liečby.

V čom nateraz prevláda konsenzus v liečebnom manažmente pacienta vyžadujúceho trojkombináciu W + A + K:

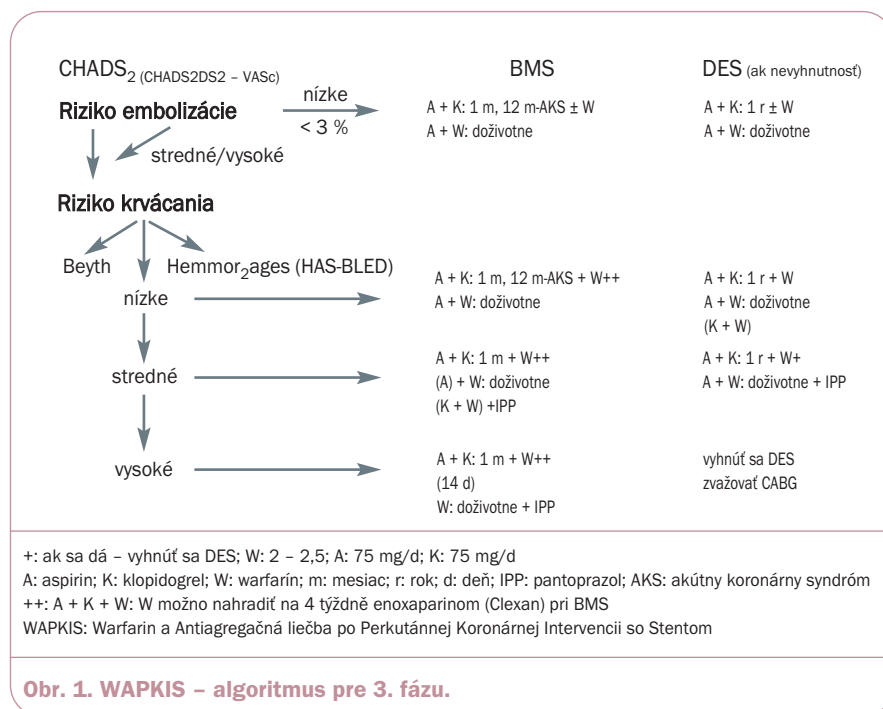
- pokiaľ sa dá vyhnúť implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo (DES), ktoré vyžadujú dlhodobú, väčšinou 12-mesačnú liečbu A + K
- hodnotu INR striktne udržiavať 2 – 2,5; optimálne 2
- dávka A menej ako 100 mg/deň, konsenzus 75 mg/deň
- pridať do liečby inhibitor protónovej pumpy (na našom pracovisku dávame pantoprazol)
- vždy prehodnotiť indikáciu W liečby
- u akútnych PCI (STEMI), kedy chýba čas na niektoré dôležité anamnestické údaje (napr. plánovaný mimosrdcový operačný výkon, paroxysmálna FP a iné), pokiaľ sa dá, vyhnúť sa implantácii DES
- individuálny prístup na podklade stratifikácie rizika krvácania a tromboembolizmu včítane trombózy stentu (problémom ostáva heterogenita bodovacích rizikových skóre).

V našej každodennej praxi vyššie spomínané body tzv. konsenzu uplatňujeme tri roky s akceptovateľným klinic-

kým dopadom riziko/benefit. Ako sme už uviedli aj v našom súbore chorých (WAPKIS) vyžadujúcich W + A + K liečbu, jasne prevláda indikácia W pre FP. Pri novovzniknutej FP postupujeme nateraz pri barmetalovom (BM) stente nasledovne:

- stratifikácia pacienta
- enoxaparin (podľa potreby s meraním antiXa) + A + K a vždy zvažujeme kardioverziu
- ak je kardioverzia úspešná, pokračujeme v duálnej protidoštičkovej liečbe A + K
- ak je kardioverzia neúspešná, pokračujeme enoxaparin + A + K/2 týždne a potom W + K/1 – 2 týždne a ďalej W + A
- pri vysokom riziku krvácania zvažujeme závery post hoc analýzy štúdie ACTIVE-W [11], resp. závery štúdie ACTIVE-A
- hodnotu INR udržiavame 2 (max do 2,5)
- dávka A je 75 mg/deň
- pri nízkom riziku krvácania W + A + K/3 – 4 týždne a ďalej W + A (INR a dávka A ako vyššie).

Veľmi individuálny postup je potrebný u chorých s umelou mechanickou chlopňovou protézou.



Obr. 1. WAPKIS – algoritmus pre 3. fázu.

Záverom uvádzame schému z pripravovanej tretej fázy nášho monocentrického registra (WAPKIS), ktorý môže náš postoj k trojkombinačnej liečbe W + A + K upresniť a zmeniť (obr. 1).

Úplne záverom môžeme zhrnúť, že nateraz nemáme optimálnu liečebnú antitrombotickú stratégiu u pacientov podstupujúcich PCI so stentom, u ktorých je zároveň absolútna indikácia antikoagulačnej liečby W. Tento klinický problém ostáva výzvou pre randomizované štúdie a ciele registre, možno aj s novými antikoagulačnými a protidoštičkovými molekulami.

Literatúra

1. Leon M, Baim D, Popma J et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1665-1671.
2. Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104(2): 101-106.
3. Khurram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(4):162-164.
4. Berger P, Bell M, Hasdai D et al. Safety and efficacy of ticlopidin for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99(2): 248-253.
5. Beyth R, Quinn L, Landefeld C. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2): 91-99.
6. Gage B, Waterman A, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *J Am Med Assoc* 2001; 285(22): 2864-2870.
7. Mattichak S, Reed P, Gallagher M et al. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interven Cardiol* 2005; 18(3): 163-166.
8. Rogacka R, Chieffo A, Michev I et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1(1): 56-61.
9. Hricak V. Which antithrombotic treatment in patients with coronary stenting requiring anticoagulation warfarin therapy? *Interv Akut Kardiolog* 2008; 7(4): 131-132.
10. Hricak V, Liška B. WAPKIS (Warfarin a Antiagregačná liečba po Perkutánnej Koronárnej Intervencii so Stentom). *Interv Akut Kardiolog* 2010; 9 (Suppl D): D12.
11. The ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W). *Lancet* 2006; 367(9526): 1903-1912.

prof. MUDr. Vasiľ Hricák, CSc., FESC

NÚSCCH Bratislava
Odd. akútnej kardiológie
hricak@nusch.sk