

Jak stosować leki przeciwplatekcyjne u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca lub ekwiwalentem wieńcowym?

Joanna Burzyńska,
Marcin Gruchała,
Andrzej Rynkiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii
Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE

W artykule omówiono najnowsze wytyczne dotyczące leczenia przeciwplatekcyjnego u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca lub ekwiwalentem wieńcowym. Scharakteryzowano najczęstsze schematy leczenia przeciwplatekcyjnego uwzględniając połączenia kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem jak również z antagonistami witaminy K. Omówiono zalecenia odnośnie leczenia przeciwplatekcyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w oparciu na aktualnych wytycznych Europejskich Towarzystw Naukowych, przedstawiono grupy wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej na podstawie systemu SCORE. Autorzy przedstawili zalecenia odnośnie terapii przeciwplatekowej u chorych po interwencjach na naczyniach wieńcowych i po operacjach kardiologicznych. Opisano postępowanie okołoperacyjne u chorych z implantowanymi stentami do tętnic wieńcowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 2, 99–107

słowa kluczowe: choroba niedokrwioną serca, ekwiwalent wieńcowy, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel

WSTĘP

W Europie choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmierci i odpowiadają za około 44% zgonów wśród mężczyzn i 56% zgonów wśród kobiet. Pierwszym objawem choroby wieńcowej nawet w 70% przypadków jest często nagły zgon sercowy lub ostry zespół wieńcowy. Do tych najbardziej niebezpiecznych incydentów sercowo-naczyniowych dochodzi najczęściej na skutek ostrej

zakrzepicy tętnic wieńcowych zainicjowanej agregacją płytek krwi w miejscu pękniętej, niestabilnej blaszki miażdżycowej [1–3].

Niestabilna blaszka miażdżycowa odznacza się szczególnymi cechami, dla których charakterystyczne są: obecność komórek zapalnych, duże jądro lipidowe, cienka otoczka włóknisto-kolagenowa, zwiększona liczba *vasa vasorum*, wzrost aktywności metaloproteinaz macierzy międzykomórkowej

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Burzyńska
I Katedra i Klinika Kardiologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: (058) 346–12–01
e-mail: jzacharczuk@poczta.onet.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590



Najwięcej korzyści z profilaktyki ASA odnoszą pacjenci najwyższego ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych

sprzyjających jej pęknięciu. Z podstawowego patomechanizmu zakrzepicy tętniczej, w której zasadniczą rolę odgrywa zjawisko agregacji i aktywacji płytek krwi, wynika niezwykle istotne znaczenie leczenia przeciwplatekowego w prewencji niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka [3].

Leki blokujące aktywność płytek wykorzystują różne mechanizmy działania. Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylic salicylic acid*) hamując cyklooksygenazy (COX, *cyclo-oxygenase*), zatrzymuje nieodwracalnie COX1 płytek krwi i działa antyagregacyjnie. Klopidoogrel modyfikuje strukturę platekowego receptora dla adenosynodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*), hamując wiązanie się ADP z receptorem i zatrzymując indukowaną przez ADP agregację płytek. Mechanizm antyagregacyjnego działania dypirydamolu polega najprawdopodobniej na hamowaniu aktywności fosfodiesterazy platekowej, co skutkuje zwiększeniem stężenia cyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP, *adenosine monophosphate*) w płytkach krwi. Jednak działanie przeciwplatekowe dypirydamolu jest bardzo słabe; dlatego nie jest dzisiaj zalecany jako lek przeciwplatekowy w prewencji sercowo-naczyniowej.

SCHEMATY LECZENIA PRZECIWPŁYTKOWEGO

Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego w zależności od stopnia globalnego ryzyka mogą być objęci różnymi schematami terapii. Leczenie przeciwplatekowe może obejmować zarówno przyjmowanie ASA lub pochodnych tienopirydyny (najczęściej klopidoogrelu), jak i przyjmowanie obu tych substancji jednocześnie. Dodatkowo leczeniu przeciwplatekowemu może towarzyszyć leczenie przeciwkrzepliwie z powodu leczenia lub profilaktyki choroby zakrzepowozatorowej lub innych wskazań. Aby odpowiedzieć na pytanie, jaki jest najkorzystniejszy dla pacjenta schemat leczenia, należy

rozważyć uzyskane korzyści w postaci zmniejszenia występowania częstości zakrzepicy przekładającej się na redukcję liczby niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych w stosunku do ryzyka objawów niepożądanych leczenia, głównie zagrożenia powikłaniami krwotocznymi aż do powikłań zakończonych zgonem chorego.

KORZYŚCI PROFILAKTYKI ASA I RYZYKO KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO

Najwięcej korzyści z profilaktyki ASA odnoszą pacjenci najwyższego ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych. Są to przede wszystkim pacjenci z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego: z niestabilną lub stabilną chorobą wieńcową oraz po ostrym zespole wieńcowym. W tych grupach chorych korzyści przeważają wielokrotnie nad ryzykiem krwawienia i jeżeli tylko nie ma wyraźnych przeciwwskazań do terapii ASA, powinna ona być bezwzględnie stosowana [4].

Wyniki badania *Anti-thrombotic Trialist's Collaboration* dotyczące leczenia przeciwplatekowego w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych wskazują, że przewlekłe, kilkuletnie stosowanie ASA u osób podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego zmniejsza ryzyko zawału serca o około 34%, ryzyko udaru mózgu o około 25%, natomiast ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o około 15% [5].

Należy pamiętać, że ryzyko krwawienia, głównie z przewodu pokarmowego, zwiększa się znacznie wraz ze wzrostem dawki. Wzrost ryzyka obserwuje się już przy najmniejszych dawkach ASA, rzędu 25–50 mg/dobę. Przy dawce 75 mg względne ryzyko poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego wynosi już 2,3 na 1000 osobolat, a dawka 300 mg zwiększa ryzyko krwawienia 3,9 razy częściej w porównaniu z placebo. Dodatkowym czynnikiem ryzyka powikłań krwotocznych jest równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych,

jak również infekcja *Helicobacter pylori*. Co ciekawe, forma zastosowanego preparatu, czyli tabletki powlekane, niepowlekane lub zbuforowana, nie ma tak istotnego znaczenia dla ryzyka krwawienia [4]. Dzięki zmniejszeniu dawki ASA z 300 mg do 75 mg można zredukować ryzyko krwawienia nawet o 40%, a zmniejszenie dawki do 150 mg to redukcja ryzyka krwawienia o około 30%. W pośrednim porównaniu wpływu wielkości dawek ASA na redukcję częstości incydentów sercowo-naczyniowych w grupach wysokiego ryzyka wykazano największą skuteczność dawek w przedziale 75–150 mg. Stąd zaleca się stosowanie najmniejszych skutecznych dawek ASA, których skuteczność została potwierdzona w obiektywnych badaniach klinicznych, na przykład 50 mg dla chorych po przebyciu udaru niedokrwiennym mózgu lub przemijających atakach niedokrwiennych (TIA, *transient ischaemic attacks*) i 75 mg dla chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, nadciśnieniem tętniczym, stabilną i niestabilną chorobą wieńcową, zwężeniem tętnic szyjnych. Natomiast najmniejszą skuteczną dawką ASA w ostrym zawałe serca oraz udarze mózgu jest dawka 160 mg. Ta sama dawka zalecana jest w terapii czerwonicy prawdziwej [4].

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2006 roku dotyczącymi postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej u każdego pacjenta po przebyciu zawałe serca powinniśmy zastosować obok statyny, inhibitora konwertazy angiotensyny oraz doustnego leku β -adrenolitycznego także ASA w dawce 75–150 mg/dobę. Przeciwwskazaniem do zastosowania ASA może być aktywne krwawienie, nietolerancja lub uczulenie [6].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Często spotykanym problemem w praktyce lekarza rodzinnego jest podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia ASA u pacjenta z roz-

poznanym nadciśnieniem tętniczym. Na pytanie, komu włączyć leczenie przeciwplatekowe, odpowiadają zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i ESC z 2007 roku, które uzależniają tę decyzję od wysokości indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta. Leczeniem ASA w dawce 75–150 mg powinni być objęci wszyscy pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli ryzyko krwawienia nie jest nadmiernie zwiększone, a także pacjenci z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, jeśli dotyczy to chorego powyżej 50. roku życia z umiarkowanie zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy — 1,3 mg/dl ($> 115 \mu\text{mol/l}$) lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Aby zminimalizować ryzyko udaru krwotocznego, leczenie ASA należy rozpoczynać zawsze po uzyskaniu kontroli ciśnienia tętniczego (tab. 1) [7].

Przy podejmowaniu decyzji o włączeniu leczenia ważna jest umiejętność oszacowania globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Za wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe uważa się 5% lub większe prawdopodobieństwo zgonu z powodu powikłań miażdżycy w ciągu kolejnych 10 lat. Chory wysokiego ryzyka to pacjent z już rozpoznaną, klinicznie jawną chorobą sercowo-naczyniową lub osoba bez objawów klinicznych choroby sercowo-naczyniowej, ale ze znacznie nasilonym jednym z głównych czynników:

- cholesterolem $\geq 320 \text{ mg/dl}$ (8 mmol/l), cholesterolem frakcji LDL $\geq 240 \text{ mg/dl}$ (6 mmol/l),
- ciśnieniem tętniczym wyższym lub równym 180/110 mm Hg,
- cukrzycą typu 2 i cukrzycą typu 1 z mikroalbuminurią
- licznymi czynnikami ryzyka [7].

W celu oszacowania 10-letniego ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych można posłużyć się także tabelą ryzy-



Zgodnie z zaleceniami ESC, u każdego pacjenta po przebyciu zawałe serca powinno się zastosować ASA w dawce 75–150 mg/dobę

Tabela 1

Zalecenia ESH i ESC dotyczące stosowania ASA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Leczenie przeciwplatek małą dawką ASA (75–150 mg) w nadciśnieniu tętniczym

1. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i incydentem sercowo-naczyniowym w wywiadzie, jeżeli ryzyko krwawienia nie jest nadmiernie zwiększone
2. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym bez choroby układu sercowo-naczyniowego, jeśli:
 - pacjent > 50 lat
 - kreatynina w surowicy umiarkowanie zwiększona: 1,3 mg/dl (> 115 µmol/l)
 - wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe

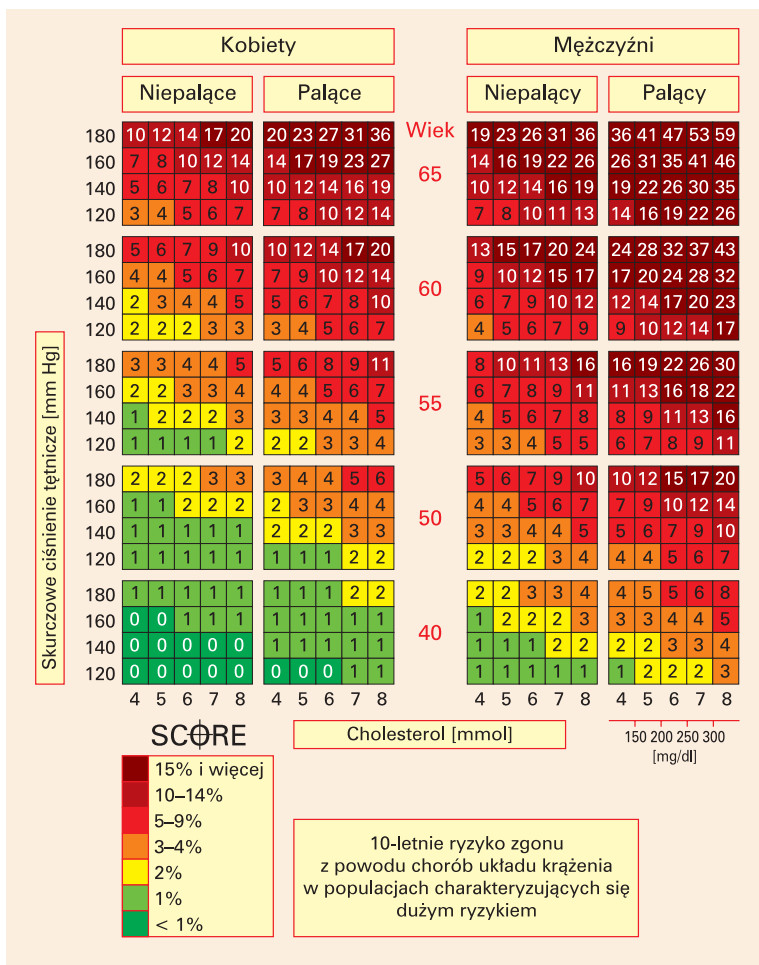
Aby zminimalizować ryzyko udaru krwotocznego, leczenie należy rozpoczynać po uzyskaniu kontroli ciśnienia tętniczego.

ASA (*acetylic salicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; ESC (*European Society of Cardiology*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESH (*European Society of Hypertension*) — Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

ka SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) (ryc. 1) lub dostępnym *on-line* (www.escardio.org) kalkulatorem elektrycznym SCORE. Na podstawie podstawo-

wych czynników ryzyka: płci, wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu całkowitego i palenia tytoniu można określić ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób 40-letnich i starszych. U osób młodszych zaleca się zastosowanie tabeli SCORE ryzyka względnego, gdzie na podstawie tych samych podstawowych czynników ryzyka można obliczyć, ilekrotnie zwiększone jest ryzyko u danej osoby [8].

U pacjentów, u których występują przeciwwskazania lub nietolerujących ASA, według zaleceń ESC powinno się zastosować kłopidogrel w dawce 75 mg [6]. Do niedawna w Polsce, z uwagi na wysoką cenę preparatów kłopidogrelu, dość powszechne było stosowanie preparatów tiklopidyny. Mimo podobnego mechanizmu działania, leki te znacząco różnią się od siebie. Tiklopidyna cechuje się wolniejszym czasem działania, optymalnym po 3–4 dniach, co czyni ten lek nieprzydatnym w ostrych zespołach wieńcowych, oraz mniej wygodnym dawkowaniem składającym się z dwóch tabletek na dobę. Kłopidogrel charakteryzuje się dużo szybszym czasem działania przy zastosowaniu dawek wysycających już po kilku godzinach, co umożliwi bezpieczne i szybkie wykonanie pilnych zabiegów interwencji wieńcowych. Dodatkowo kłopidogrel cechuje się znacznie rzadszym występowaniem działań



Rycina 1. Tabela SCORE dla określenia globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

niepożądanych, a dawkowanie raz na dobę daje większe szanse na uniknięcie pominięcia dawki leku przez pacjenta. Tiklopidynę cechuje wiele działań niepożądanych, z których najpoważniejsze są zaburzenia hematologiczne: neutropenia, małopłytkowość, niejednokrotnie z objawami plamicy małopłytkowej, aplazja szpiku, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, pancytopenia, powikłania krwotoczne. Występują one rzadko, objawiają się zwykle w pierwszych 3 miesiącach stosowania i zwykle ustępują samoistnie po odstawieniu leku. Jednak ich przebieg może być bardzo ciężki z poważnymi następstwami dla chorego, dlatego w trakcie leczenia tiklopidyną należy okresowo kontrolować morfologię krwi [9].

DWULEKOWE LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE

Coraz częściej stosuje się połączenie klopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym głównie z uwagi na wzrastającą liczbę zabiegów implantacji stentów do tętnic wieńcowych związanych z powszechnym stosowaniem metod kardiologii inwazyjnej w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych oraz pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Zalecenia międzynarodowych towarzystw kardiologicznych (ESC, Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [AHA, *American Heart Association*], Amerykańskiej Szkoły Kardiologii [ACC, *American College of Cardiology*], Amerykańskiego Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej [ACCP, *American College of Chest Physicians*]) postulują złożone leczenie przeciwplatekowe ASA (< 100 mg) i klopidogrelem (75 mg) w prewencji zakrzepicy w stentach wieńcowych oraz w zapobieganiu niekorzystnym incydentom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST i bez niego [4, 6, 8, 10].

W badaniu *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)* dołączenie do ASA klopidogrelu w dawce na-

sycającej 300 mg, a następnie 75 mg dziennie przez 12 miesięcy zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu łącznie oraz innych incydentów wieńcowych. Wnioski z tego badania doprowadziły do uznania dwulekowej terapii zawału serca bez uniesienia załamka ST (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*) za standard postępowania w kardiologii [11].

W badaniu *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28)* oceniano działanie klopidogrelu w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem odcinka ST. Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) albo placebo. W grupie leczonej klopidogrelem wykazano zmniejszenie o 31% częstości występowania złożonego punktu końcowego, na który składała się niedrożność tętnicy dozawałowej, zgon i ponowny zawał serca, oraz częstości zgonu, zawału lub nawrotu niedokrwienia w ciągu 30 dni. Także w grupie chorych, u których wykonano angioplastykę wieńcową, klopidogrel spowodował zmniejszenie częstości zgonów, zawałów serca lub udarów mózgu. Nie obserwowano natomiast częstszego występowania poważnych powikłań krwotocznych w tej grupie [12]. Również w przeprowadzonym w Chinach badaniu *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)*, także dotyczącym chorych z ostrym zespołem wieńcowym, stwierdzono zmniejszenie częstości zgonów, zawałów serca i udarów mózgu, w tym statystycznie istotne zmniejszenie śmiertelności w grupie chorych z zawałem serca leczonych klopidogrelem. Nie obserwowano istotnie większego zagrożenia powikłaniami krwotocznymi, także w grupie pacjentów powyżej 70. roku życia [13]. W badaniach CLARITY i COMMIT okres podawania klopidogrelu był stosunkowo krótki — 3,5 dnia (CLARITY) i 15 dni (COMMIT). W badaniu CURE u chorych



Coraz częściej stosuje się połączenie klopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym głównie z uwagi na wzrastającą liczbę zabiegów implantacji stentów do tętnic wieńcowych

z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST wykazano korzyści leczenia kłopidogrelem do 12 miesięcy [11]. Z uwagi na podobne zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi i restenozą u chorych z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST uzasadnione wydaje się wydłużenie czasu leczenia kłopidogrelem w tej grupie chorych również do 12 miesięcy [10, 14].

Pierwotna analiza badania *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management, and Avoidance* (CHARISMA) wykazała, że terapia ASA w połączeniu z kłopidogrelem w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie prowadzi do zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych [15]. Po przeanalizowaniu wyników w podgrupach pacjentów zidentyfikowano grupę chorych, która może odnieść korzyści z leczenia skojarzonego ASA i kłopidogrelem. Ta grupa to chorzy obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym — osoby po przebytym zawale serca lub udarze niedokrwiennym mózgu bądź pacjenci z objawową miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych. W tym wypadku dwulekowe leczenie przeciwplatekcyjne wiązało się ze znamiennie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub niedokrwiennego udaru mózgu bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień w porównaniu z leczeniem samym tylko ASA. Wydaje się, że intensywne leczenie przeciwplatekcyjne może mieć przewagę nad terapią wyłącznie ASA, ale strategia ta wymaga dalszych badań klinicznych.

Aktualnie międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne zalecają stosowanie złożonego leczenia przeciwplatekcyjnego ASA z kłopidogrelem w następujących sytuacjach klinicznych:

1. w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST przez 2–4 tygodnie (IA), do 12 miesięcy (IIB);
2. w zawale serca NSTEMI przez 12 miesięcy (IA);

3. w objawowej chorobie wieńcowej u wyselekcjonowanych chorych wysokiego ryzyka według badania CHARISMA (IIB);
3. pacjenci po przeszłokórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) ze stentem metalowym (BMS, *bare metal stent*) przez 4 tygodnie (IA);
4. pacjenci po PCI ze stentem powlekanym DES (*drug-eluting stent*) — co najmniej przez 12 miesięcy (IA, B). W przypadku tej grupy czas leczenia kłopidogrelem może ulec wydłużeniu. Część badań sugeruje korzyści przedłużonego przyjmowania kłopidogrelu u chorych z DES — bezterminowo (IIC) [4, 6, 8, 10, 15].

ŁĄCZENIE LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH Z ANTAGONISTAMI WITAMINY K

Istnieje duża, niejednorodna grupa chorych, u których występuje konieczność połączenia terapii przeciwplatekcyjnej z leczeniem antagonistą witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Do najczęściej stosowanych schematów postępowania w tych szczególnych sytuacjach klinicznych, których bezpieczeństwo nie zostało do tej pory udowodnione w randomizowanych badaniach klinicznych, należą połączenia:

1. VKA + ASA;
2. VKA + tienopirydyna (kłopidogrel);
3. VKA + ASA + tienopirydyna (kłopidogrel) [4].

Konieczność połączenia VKA i leków przeciwplatekcyjnych może obejmować różne sytuacje kliniczne: obecność pozawałowego tętniaka lewej komory i towarzyszącej mu skrzepliny; chory po wszczepieniu by-passów (CABG, *coronary artery bypass graft*) ze wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu mechanicznej protezy zastawkowej, migotania przedsionków, choroby zakrzepowo-zatorowej lub innych; pacjent z wszczepionym stentem naczyniowym ze wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwe-

go z powodu z migotania przedsionków, mechanicznej protezy zastawkowej, choroby zakrzepowo-zatorowej lub innych [4].

W przypadku pozawałowego tętniaka z towarzyszącą mu skrzepliną pacjenci zostają najczęściej objęci leczeniem doustnym antykoagulantem w połączeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego poniżej 100 mg. Stan po kardiochirurgicznym pomostowaniu naczyń wieńcowych u chorego ze wskazaniami do przyjmowania doustnego antykoagulantu to także sytuacja, w której stosuje się zwykle VKA w połączeniu z ASA poniżej 100 mg. Pacjenci po przezskórnych zabiegach na tętnicach wieńcowych wymagają w przypadku BMS dołączenia do antagonisty witaminy K, ASA i pochodnej tienopirydyny (klopidogrelu) w dawce 75 mg na 4 tygodnie, a potem do końca życia stosowania ASA i VKA. W przypadku DES terapia ASA w połączeniu z klopidogrelem i doustnym antykoagulantem powinna być stosowana przez minimum 12 miesięcy [4].

Grupa pacjentów przyjmująca połączenia VKA z lekami przeciwplatekcyjnymi jest szczególnie narażona na powikłania krwotoczne tej terapii. W związku z tym lekarza obowiązuje bardzo staranne monitorowanie wskaźnika krzepliwości krwi (INR, *international normalized ratio*) — powinien on być utrzymywany na dolnej granicy zalecanego zakresu terapeutycznego. Zapobieganie powikłaniom krwotocznym powinno rozpoczynać się już przy kwalifikacji pacjenta do zabiegów wymagających leczenia przeciwplatekowego; powinno się unikać stosowania stentów powlekanych w tej grupie chorych. U tych pacjentów należy zminimalizować towarzyszące czynniki ryzyka powikłań krwotocznych, unikać leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych, stosować inhibitory pompy protonowej, dobrze kontrolować nadciśnienie tętnicze. W kwalifikacji chorych do odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliowego ważne jest wnikliwe rozważenie ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepo-

wych i ryzyka powikłań krwotocznych indywidualnie dla każdego pacjenta. W tym celu ważne jest ustalenie stopnia ryzyka powikłań zatorowych w zależności od czynników ryzyka zatorowości, takich jak zastawka mechaniczna, wada serca, migotanie przedsionków, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, trombofilia czy na przykład choroba nowotworowa (tab. 2). W ocenie zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi u pacjentów z migotaniem przedsionków pomocna może być skala CHADS₂ (*Congestive heart failure* — 1 pkt, *Hypertension* — 1 pkt, *Age* — 1 pkt, *Diabetes* — 1 pkt, *Stroke* — 2 pkt), czyli zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, udar mózgu. Pozwala ona ocenić ryzyko powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków w zależności od punktowanych czynników ryzyka [4].

ZABIEGI OPERACYJNE U CHORYCH OTRZYMUJĄCYCH LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Trudnym problemem są zabiegi operacyjne u pacjentów ze stentami wieńcowymi. Należy pamiętać, że przerwanie leczenia przeciwplatekowego w takiej sytuacji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie. Zakrzepica w stencie jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia obarczonym ponad 50-procentową śmiertelnością. Im krótszy czas od implantacji stentu, tym wyższe zagrożenie zakrzepicą. Odstawienie ASA lub klopidogrelu w okresie 6 tygodni po PCI skutkuje nawet 20-procentową śmiertelnością okołoperacyjną. Minimalny czas łącznej terapii ASA i klopidogrelem zależy od rodzaju stentu i wynosi odpowiednio dla BMS 4 tygodnie i 12 miesięcy dla DES. Leczenie operacyjne w tym okresie powinno być podejmowane tylko ze wskazań życiowych. Jeśli jednak w tym czasie nastąpi konieczność wykonania zabiegu operacyjnego, nie należy na czas zabiegu odstawiać leków przeciwplatekowych. Dane kliniczne wykazują, że wiele zabiegów może być bezpiecznie wyko-



Grupa pacjentów przyjmująca połączenia VKA z lekami przeciwplatekcyjnymi jest szczególnie narażona na powikłania krwotoczne tej terapii. Lekarza obowiązuje bardzo staranne monitorowanie wskaźnika krzepliwości krwi INR



Minimalny czas łącznej terapii ASA i klopidogrelem zależy od rodzaju stentu i wynosi odpowiednio dla BMS 4 tygodnie i 12 miesięcy dla DES

Tabela 2

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w zależności od sytuacji klinicznej

Ryzyko powikłań zatorowych	Zastawka mechaniczna	Migotanie przedsionków	Zakrzepica żył głębokich/ /zatorowość płucna
Wysokie	Pozycja mitralna Pozycja aortalna — kulkowa, uchylnodyskowa Udar, TIA — 6 mies.	CHADS ₂ (5–6 pkt) Udar, TIA — 3 mies. Wada reumaryczna	DVT/PE — 3 mies., Trombofilia, zespół antyfosfolipidowy
Umiarkowane	Pozycja aortalna — dwupłatkowa, AF, udar, nadciśnienie tętnicze, TIA, DM, CHF > 75 lat	CHADS ₂ (3–4 pkt)	DVT/PE 3–12 mies., nawracające DVT/PE, choroba nowotworowa
Niskie	Pozycja aortalna — dwupłatkowa bez czynników ryzyka	CHADS ₂ (0–2 pkt) bez udaru i TIA	Pojedynczy DVT/PE > 12 mies.

Skala CHADS₂ — zastoinowa niewydolność serca (*Congestive heart failure*) — 1; nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*) — 1; wiek (*Age*) — 1; cukrzyca (*Diabetes*) — 1; udar (*Stroke*) — 2; DVP (*deep vein thrombosis*) — zakrzepica żył głębokich; PE (*pulmonary embolism*) — zatorowość płucna; TIA (*transient ischaemic attacks*) — przemijające napady niedokrwienne; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; CHF (*congestive heart failure*) — niewydolność serca

nanych bez przerywania leczenia przeciwplatekowego. Po zakończeniu wymaganego minimalnego czasu leczenia kłopidogrelem u chorych z implantowanymi stentami w tętnicach wieńcowych obowiązuje kontynuacja terapii ASA do końca życia chorego. Zabiegi operacyjne powinny być wykonywane bez odstawienia ASA. Jeśli zabieg wymaga przerywania leczenia przeciwplatekowego, to czas odstawienia ASA powinien być możliwie jak

najkrótszy. Zarówno heparyna niefrakcjonowana, jak i heparyny drobnocząsteczkowe nie dają wystarczającego zabezpieczenia przed pojawieniem się zakrzepicy w stencie. W sytuacjach szczególnych w celu zminimalizowania okresu odstawienia leków przeciwplatekowych do rozważenia pozostają tirofiban lub eptyfibatyd, krótkodziałające dożylnie inhibitory receptora glikoproteiny GP IIb/IIIa [4].

PIŚMIENNICTWO

- Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S. i wsp. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet* 2000; 356: 9–16.
- Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., Rosén A., Sørensen S., Ömbius R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421–1425.
- Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
- Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 71S–109S.
- Anti-thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C. i wsp. ESC Expert Consensus Document on the Use of An-

- tiplatelet Agents .The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 166–181.
7. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 1462–1536.
 8. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–1610.
 9. Ibáñez L., Vidal X., Ballarín E., Laporte J.R. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 869–874.
 10. Van de Werf F., Bax, J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
 11. Lewis B.S., Mehta S.R., Fox K.A. i wsp. CURE trial investigators. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am. Heart J.* 2005; 150 (6): 1177–1184.
 12. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. i wsp. For the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1179–1189.
 13. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. i wsp. 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: 1607–1621.
 14. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. i wsp. On behalf of the CURE Trial Investigators Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966–972.
 15. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. i wsp. CHARISMA Investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (16): 1706–1717. Epub 2006 Mar 12.