

# Terapia trójkowa – pech... czy w dalszym ciągu nie potrafimy stosować?

Triple therapy. Bad luck... or don't we still know how to treat?

Dawid Urbański, Jarosław Kosior, Cezary Orczykowski, Joanna Tobiczki

Zakład Hemodynamiki, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Radom

## Abstract

A case of a 65 year old male with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and stent implantation is presented. Following infarction, the patient suffered twice from the in-stent thrombosis in spite of triple antiplatelet/anticoagulant therapy. The problem of recurrent restenosis in spite of optimal therapy is discussed.

**Key words:** triple therapy, PCI

Kardiologia Pol 2008; 66: 1210-1213

## Wstęp

Dysponujemy standardami, które jasno precyzują nasze postępowanie w poszczególnych jednostkach chorobowych. Czasami jednak chorzy sprawiają niespodziankę i zgłaszają się do nas z dwoma chorobami. Wówczas próba połączenia odpowiednich wytycznych zaczyna przypominać gaszenie ognia benzyną.

## Opis przypadku

Mężczyzna 65-letni został przyjęty do szpitala 29 grudnia 2007 r. z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST przebiegającego za wstrząsem kardiogennym. Z relacji rodziny wynikało, że silny ból w klatce piersiowej pojawił się nagle godzinę wcześniej oraz że przez kilkanaście ostatnich dni mężczyzna skarżył się na niemierną pracę serca, która ustąpiła w ciągu ostatniej doby.

Z analizy kart informacyjnych wynikało, że chory kilkakrotnie był hospitalizowany z powodu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), jest po angioplastyce gałęzi okalającej (stent metalowy implantowany w 2004 r., w 2007 r. stwierdzono niedrożność w miejscu implantowanego stentu) oraz po angioplastyce prawej tętnicy wieńcowej (stent uwalniająca lek antyproliferacyjny – DES, Cypher Cor-

dis 3.5/28.0, implantowany we wrześniu 2007 r.) (Ryciny 1., 2.). Mężczyzna leczył się wcześniej z powodu nadciśnienia tętniczego i rozpoznawano u niego napadowe migotanie przedsionków. W 2006 r. miało miejsce postępujące niedokrwienie mózgu. Chory przyjmował m.in. kwas acetylosalicylowy (ASA) 75 mg oraz klopidogrel 75 mg.

W wykonanej koronarografii stwierdzono niedrożny pień lewej tętnicy wieńcowej (LTW) z cechami angiograficznymi świeżej skrzepliny (Ryciny 3., 4.). Po przeprowadzeniu prowadnika angioplastycznego podjęto próbę aspiracji cewnikiem Diver, Invatec. Uwidoczniono proksymalną część gałęzi przedniej zstępującej (GPZ). Ponowna aspiracja zakończyła się pomyślnie – uzyskano przepływ TIMI 3. Ustąpił ból dławicowy i osiągnięto stabilizację hemodynamiczną oraz kliniczną chorego. Ponieważ nie stwierdzono nowych istotnych zwężeń w świetle tętnic wieńcowych ani cech pękniętej blaszki miażdżycowej oraz ze względu na prawdopodobny samoistny powrót rytmu zatokowego w ciągu ostatnich 24 godz., wysunięto hipotezę, że przyczyną okluzji pnia był materiał zatorowy z lewego przedsionka.

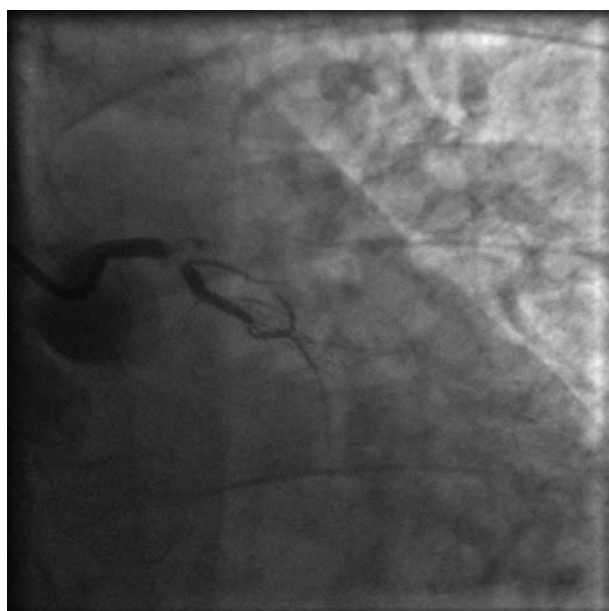
Chory został wypisany z zaleceniem przyjmowania ASA – 150 mg przez miesiąc, a później 75 mg, klopidogrelu – 75 mg przez rok oraz enoksaparyny – 80 mg, która po 3 tygodniach została zastąpiona acenokumarolem. W ce-

---

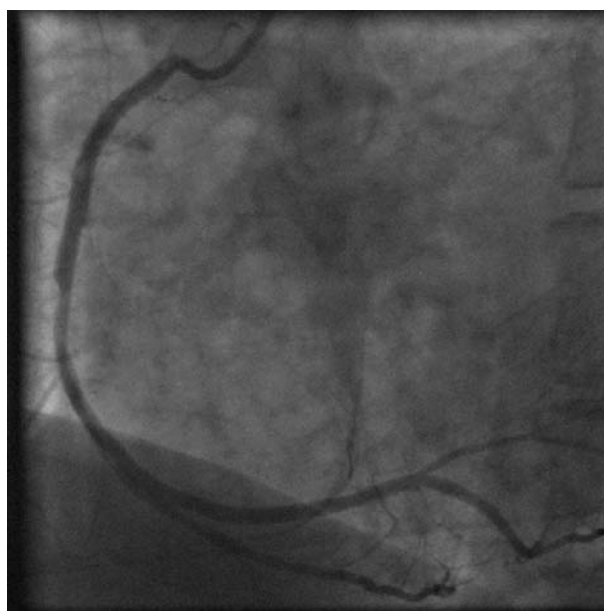
## Adres do korespondencji:

lek. med. Dawid Urbański, Zakład Hemodynamiki, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Aleksandrowicza 5, 26-600 Radom, tel.: +48 696 064 664, e-mail: dawid.urbanski@interia.pl

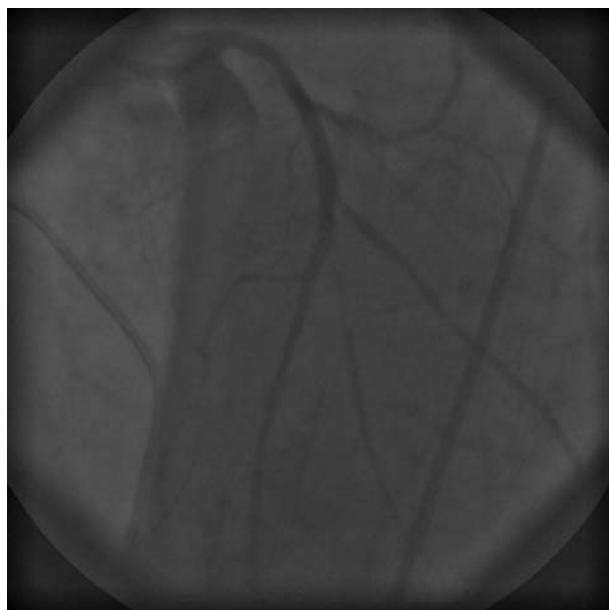
Praca wpłynęła: 11.05.2008. Zaakceptowana do druku: 09.07.2008.



**Rycina 1.** Obraz pnia lewej tętnicy wieńcowej (29.12.2007)



**Rycina 2.** Obraz prawej tętnicy wieńcowej (29.12.2007)



**Rycina 3.** Obraz lewej tętnicy wieńcowej po angioplastyce, taki sam jak w koronografii (1.03.2008)



**Rycina 4.** Obraz prawej tętnicy wieńcowej (1.03.2008)

lu osłony żołądka do leczenia włączono omeprazol 20 mg.

W tym czasie mężczyzna był dwukrotnie hospitalizowany z powodu migotań przedsionków, które zostały umiarkowane kardiowersją elektryczną. Podczas wizyty w poradni kardiologicznej w lutym br. nie skarżył się na dolegliwości dławicowe. Ponieważ ostatni zabieg dotyczył pnia LTW, wyznaczono termin kontrolnej koronarografii na 2 marca 2008 r. W związku z planowaną ekstrakcją zęba chory został poinstruowany o konieczności

utrzymania podwójnej terapii przeciwptykowej oraz odstawienia na 3 dni przed zabiegiem acenokumarolu i włączenia go bezpośrednio po zabiegu.

Mężczyzna nie zgłosił się na badanie. W rozmowie telefonicznej z żoną ustalono, że 1 marca w godzinach wieczornych u chorego wystąpił zawał serca. Z analizy dokumentacji ze szpitala, do którego trafił, wynika, że OZW spowodowany był późną zakrzepicą w stencie (DES w prawej tętnicy wieńcowej) oraz że obraz LTW pozostał bez

zmian w stosunku do ostatniego badania. Pomimo leczenia inwazyjnego mężczyzna zmarł. Badanie anatomopatologiczne potwierdziło diagnozę kliniczną.

## Dyskusja

Choć blisko 10% chorych poddawanych zabiegom PCI ma wskazania do jednoczesnej antykoagulacji – najczęściej z powodu migotania przedsionków [1], nie dysponujemy wytycznymi definiującymi postępowanie w takich przypadkach. Próby połączenia ASA z warfaryną okazały się złym rozwiązaniem, ponieważ są nieefektywne w zapobieganiu zakrzepicy w stencie, a przy niewielkiej korzyści w postaci prewencji udaru mózgu w znaczący sposób zwiększały ryzyko krwawienia – z 2,3% do 3,9% na rok [2, 3]. Jediną grupą, która może odnosić korzyści z takiej terapii, są chorzy ze sztuczną zastawką w sercu [4]. Natomiast ASA w połączeniu z klopidogrelem nie stanowi alternatywy dla warfaryny w prewencji udaru nawet przez krótki czas, z wyjątkiem chorych z grupy małego ryzyka [5]. Potrójna terapia minimalizująca ryzyko zakrzepicy w stencie i zatorowości obwodowej ma obecnie klasę zaleceń II B poziom wiarygodności C wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [6], przy czym nie wiemy, do jakich wartości INR należy w takich przypadkach dążyć. Zalecenie utrzymania go w dolnym zakresie terapeutycznym jest tylko sugestią, a nie rekomendacją. Pojawia się bowiem problem zwiększonego zagrożenia dużym krwawieniem [7], choć ostatnio podejmowane są próby spojrzenia na tę sytuację z innej perspektywy. Oczywiście zastosowanie terapii trójlekowej u chorych po interwencji na naczyniach wieńcowych zwiększa ryzyko krwawienia, jeśli porównywać je z ryzykiem krwawienia u osób po implantacji stentu i bez wskazań do antykoagulacji. W pracy Karjalainena i wsp., w której autorzy retrospektywnie porównywali to ryzyko z ryzykiem w grupie kontrolnej, wynosiło ono odpowiednio 8,2 vs 2,6% ( $p=0,014$ ) [1]. Gdy jednak zadać pytanie, jak rodzaj leczenia u chorych ze wskazaniami do antykoagulacji i terapii przeciwplatekowej wpływa na ryzyko krwawienia w zależności od stosowanych leków, to okaże się, że w sposób znikomy. Autorzy wyżej wspomnianej pracy uzyskali następujące wyniki: warfaryna + ASA + klopidogrel 6,6%, warfaryna + ASA 6,1%, warfaryna + klopidogrel 11,1%, ASA + klopidogrel 11,8%. Podobny wniosek wyciągają Ruiz-Nodar i wsp. – różnica w wystąpieniu krwawienia pomiędzy grupą otrzymującą antykoagulant i nieotrzymującą była nieistotna statystycznie [8].

Innymi słowy, to migotanie przedsionków i czynniki ryzyka udaru determinujące wprowadzenie terapii przeciwkrzepliwiej stanowią o złym rokowaniu z racji ryzyka krwawienia. Samo dodanie do warfaryny podwójnej terapii przeciwplatekowej zwiększa to ryzyko już w sposób nieistotny statystycznie (14,9 vs 9%,  $p=0,19$ ), natomiast w sposób znamieny redukuje niekorzystne zdarzenia sercowe w stosunku do podwójnej terapii przeciwplatekowej

bez warfaryny (26,5 vs 38,7%,  $p=0,01$ ) [8]. Należy podkreślić, że codzienna praktyka łączenia leków i czasu ich stosowania jest bardzo różna i z rejestrów wynika, że istnieje tendencja do jak najkrótszego utrzymywania terapii trójlekowej [8].

Dlatego osoby z chorobą wieńcową, zwłaszcza te, u których planujemy implantację stentu, należy od razu oceniać pod kątem ryzyka udaru mózgu. Niewątpliwie grupą obciążoną bardzo dużym ryzykiem udaru są chorzy ze świeżym epizodem zakrzepowo-zatorowym, z mechaniczną zastawką, szczególnie uchylno-dyskową w pozycji aortalnej i każdego typu w pozycji mitralnej [9]. Dla nich na pewno przeznaczona jest terapia trójlekowa. Lip i Kapha proponują, żeby czas jej stosowania ustalać na podstawie potencjalnego ryzyka krwawienia i u osób w wieku powyżej 75 lat, jednocześnie przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, ze źle kontrolowanym nadciśnieniem lub z wywiadem krwawienia skrócić ją do 4 tygodni. W przypadku OZW pada propozycja odstawienia najpierw ASA i stosowania do 12 miesięcy klopidogrelu z warfaryną [10]. Tłumaczy się to faktem, że główna korzyść ze stosowania ASA po OZW obserwowana jest w pierwszych 35 dniach [11]. Sugestia, że połączenie klopidogrelu z warfaryną może być dobrym rozwiązaniem w trudnych przypadkach, pojawia się również w pracy Karjalainena [1]. Wyżej wymienieni autorzy przestrzegają przed stosowaniem DES u tych chorych [1, 10].

Opisywany mężczyzna był chorym wysokiego ryzyka. Występowało u niego napadowe migotanie przedsionków, które prawdopodobnie już doprowadziło do przemijającego incydentu niedokrwienia mózgu.

Wielokrotnie był hospitalizowany z powodu zaostrzeń choroby wieńcowej, które wymagały leczenia interwencyjnego. Te dwie sytuacje kliniczne „spotkały się” w grudniu 2007 r., kiedy OZW spowodowany był okluzją pnia LTW przez skrzeplinę z lewego przedsionka. Nie ma bezpośredniego dowodu, że rzeczywiście tak było, ale koronarografia wykonana w marcu br. z powodu ostatniego zawału utwierdziła nas w tym przekonaniu. Tak więc stosowana do tej pory podwójna terapia przeciwplatekowa nie uchroniła chorego przed zatorowością obwodową. Wprowadzono terapię potrójną i chory zmarł nie z powodu krwawienia, którego się obawialiśmy, ale z powodu zakrzepicy w stencie. Dlaczego?

Z pewnością daje do myślenia wizyta u dentysty tydzień wcześniej. Nie mogliśmy zadać żonie zmarłego tylu pytań, ile chcieliśmy, niemniej w rozmowie telefonicznej udało się ustalić, że chory zastosował się do zaleceń. Poziom INR w dniu ostatniego zawału wynosił 1,64. Naturalnie acenokumarol nie służy zmniejszaniu ryzyka zakrzepicy w stencie, wiemy jednak, że jego stosowanie je redukuje [1]. Nie wiemy, czy chory nie zdążył osiągnąć zalecanego poziomu INR, czy też może sam moment ponownego wprowadzania acenokumarolu bez jednoczesnego zastosowania heparyny zachwiał delikatną równowagę. Chory

przyjmował też omeprazol, który jak wynika z piśmiennictwa, w sposób istotny zmniejsza skuteczność klopidogrelu [12]. Wielokrotne epizody zaostrzeń choroby wieńcowej nasuwają też podejrzenie oporności na aspirynę, która wg różnych źródeł dotyczy 5–45% chorych [13]. Amerykańskie wytyczne nakazujące wydłużyć terapię ASA w dawce 162–325 mg do miesiąca po OZW, do 3 miesięcy po implantacji stentu uwalniającego sirolimus i do 6 miesięcy po implantacji stentu uwalniającego paklitaksel są odzwierciedleniem skali tego zjawiska [14].

Pytania te pozostają na razie bez odpowiedzi. Oczywiście nie mamy podstaw, żeby opisywaną zakrzepicę w stencie wiązać z wizytą u dentysty. W praktyce jednak spotykamy się z tym, że trójlekowa terapia przeciwkrzepliwa, którą wprowadzamy po głębokim namyśle, analizując wszystkie za i przeciw, jest następnie przerywana bądź to przez samych chorych, bądź przez lekarzy innych specjalności, czasami wskutek lekkomyślności, albo po prostu nie daje rezultatu w wyniku koincydencji nie do końca rozumianych przez nas zdarzeń. Tak więc prócz dalszych wysiłków mających na celu opracowanie odpowiednich standardów, musimy dodatkowo skupić uwagę na propagowaniu wiedzy, jak dużo zależy od tych kilku tabletek, czasami trudnych do wyróżnienia w spisach leków naszych pacjentów.

#### Piśmiennictwo

1. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32.
2. 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: 1597-603.
3. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006; 152: 967-73.
4. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-9.
5. The ACTIVE Writing Group of 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): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
6. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 383-446.
7. 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: 162-4.
8. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
9. Sinnaeve PR. The good, the bad, and the ugly: triple therapy after PCI in patients requiring chronic anticoagulation. *Eur Heart J* 2007; 28: 657-8.
10. 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: 1823-7.
11. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of IV streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316: 1337-43.
12. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
13. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: and emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-54.
14. 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. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: E1-40.